

► L'odontogenèse résulte d'évènements reflétant de multiples processus impliqués dans le développement : crêtes neurales, interactions épithélio-mésenchymateuses, minéralisation. Les anomalies dentaires sont donc d'excellents marqueurs de l'impact de mutations de gènes qui affectent différents systèmes biologiques, tels que le métabolisme minéral, l'os, le rein, la peau ou le système nerveux. Dans cette revue, nous présentons de façon synthétique les gènes impliqués dans plusieurs maladies rares au travers de défauts des dents caractéristiques, de nombre, de forme et de structure. ◀

Les maladies sont dites « rares » quand elles affectent moins d'une personne sur 2 000. Enjeu majeur de santé publique, les 7 000 maladies rares identifiées à ce jour atteignent néanmoins plus de 3 millions de personnes en France, soit 4,5 % de la population. Parmi celles-ci, plus de 900 maladies rares génétiques ont, dans leurs tableaux cliniques, une composante oro-dento-faciale qui affectera la qualité de vie des malades tout au long de la vie. En comprendre les mécanismes physiopathologiques, identifier leur histoire naturelle et les gènes impliqués sont la base d'une médecine personnalisée et de progrès diagnostiques et thérapeutiques.

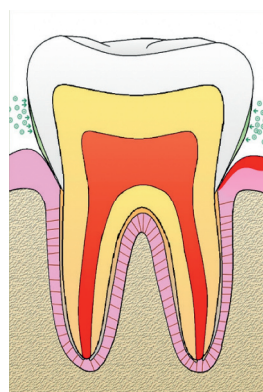
Cascades du développement dentaire et maladies rares

L'odontogenèse a lieu de la période anténatale à la période périnatale, pour les dents temporaires, et, pour les dents permanentes, pendant toute la croissance post-natale [1]. Les anomalies dentaires témoignent d'évènements pathologiques intrinsèques au germe dentaire, ou qui sont secondaires à des dérégulations systémiques (Figure 1). L'enquête médicale et clinique discernera les maladies héréditaires

La dent

Un marqueur d'anomalies génétiques du développement

Muriel de La Dure-Molla¹, Céline Gaucher²,
Nicolas Dupré³, Agnès Bloch Zupan⁴, Ariane Berdal⁵,
Catherine Chaussain⁶



¹Centre de référence maladies rares orales et dentaires, O-Rares, hôpital Rothschild, AP-HP, Paris ; université Paris Cité, UFR d'odontologie, Inserm, UMR1163, bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies, institut imagine, Paris ; FHU DDS Paris-Net, filière TETECOU, *European Reference Network CRANIO*.
²FHU DDS Paris-Net, université Paris Cité, Inserm, AP-HP ; laboratoire BRIO URP2496, UFR d'odontologie, université

Paris Cité, France ; Service de médecine bucco-dentaire, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Service de médecine génomique des maladies rares de système et d'organe, hôpital Cochin, AP-HP, Centre-Université Paris Cité, Montrouge, France.

³FHU DDS Paris-Net, université Paris Cité, Inserm, APHP ; équipe

« Physiopathologie orale moléculaire », Centre de recherche des Cordeliers, Inserm U1138, université Paris Cité, Sorbonne université. UFR d'odontologie université Paris Cité. Centre de référence maladies rares O-Rares, hôpital Rothschild, AP-HP, Paris ; filière TETECOU, *European Reference Network CRANIO*, Paris

⁴Université de Strasbourg, institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Inserm U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch ; faculté de chirurgie dentaire Robert Frank ; institut d'études avancées (USIAS) ; Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS), pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, hôpital civil, centre de référence des maladies rares orales et dentaires O-Rares, filière santé maladies rares TETE COU, *European Reference Network CRANIO*, Strasbourg.

⁵FHU DDS Paris-Net, université Paris Cité, Inserm AP-HP, équipe

« Physiopathologie orale moléculaire », centre de recherche des Cordeliers, Inserm U1138, université Paris Cité, Sorbonne université. UFR d'odontologie, université Paris Cité. centre de référence maladies Rares O-Rares, hôpital Rothschild, AP-HP, Paris, filière TETECOU, *European Reference Network CRANIO*, Paris

⁶FHU DDS Paris-Net, université Paris Cité, Inserm, AP-HP ; laboratoire BRIO URP2496, UFR d'odontologie ; AP-HP, hôpital Bretonneau ; centre de référence maladies Rares du métabolisme du calcium, phosphate et magnésium, filière OSCAR, *European Reference Network BOND*, Paris.

muriel.deladure-molla@aphp.fr

et les altérations environnementales, comme le MIH (*molar incisor hypomineralization*) qui touche en moyenne 15 % des enfants [2, 3] (→).

(→) Voir la Synthèse de S. Babajko et al., m/s n° 2, février 2020, page 225

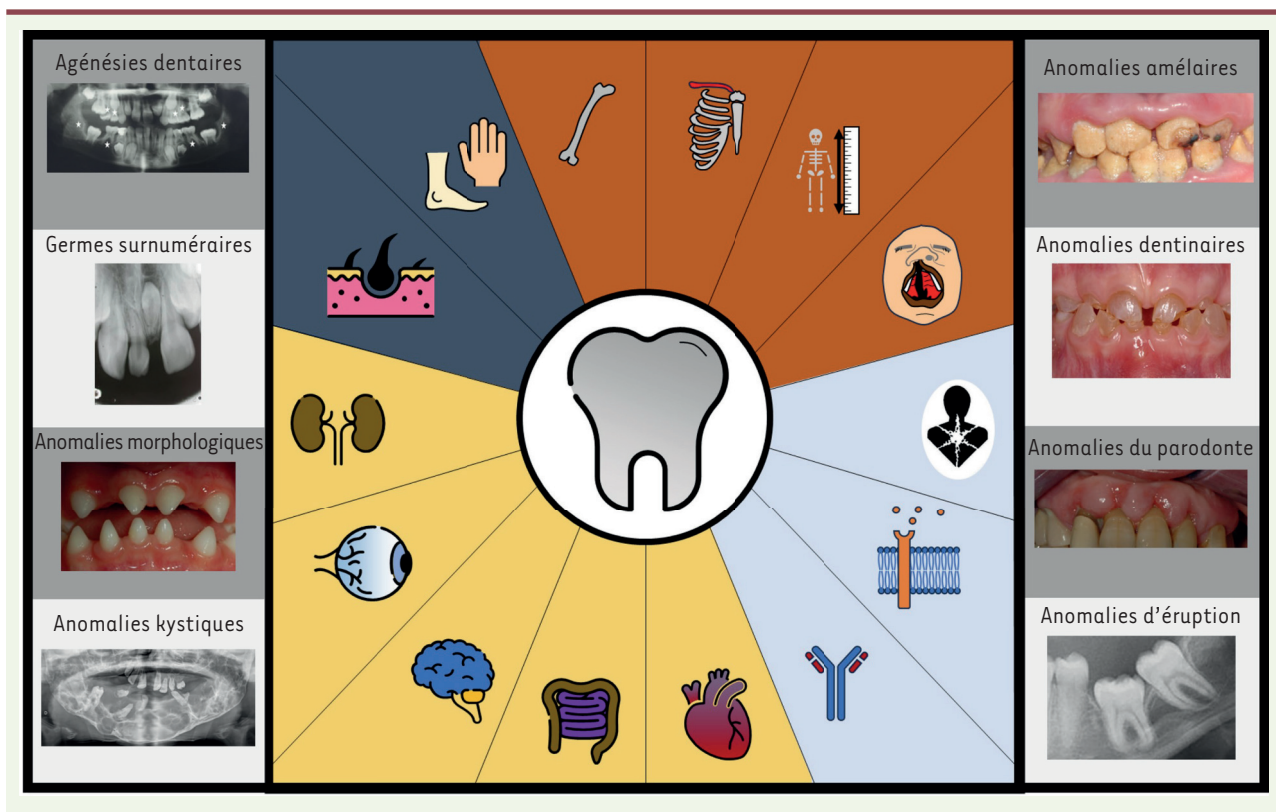


Figure 1. Les anomalies dentaires peuvent être divisées en huit groupes dans des atteintes isolées où seule la dent est affectée, ou dans des maladies syndromiques affectant d'autres organes, comme illustré ici pour la seule oligodontie.

Dans les maladies rares, le phénotype dentaire peut orienter un diagnostic [4] : une incisive centrale unique révélateur des syndromes de la ligne médiane, des kératocystes du syndrome de Gorlin-Golz, une association amélogénèse imparfaite et fibromatose gingivale due à des mutations du gène *FAM20A* (voir abréviations) [5], ou une perte prématurée des dents due à une hypophosphatasie¹ [6, 7].

Au tout début du développement, les cellules des crêtes neurales se détachent du tube neural. Elles migrent et colonisent le massif cranio-facial dont elles constitueront le mésenchyme [8]. Leur perturbation induit des malformations cranio-faciales impliquant souvent les dents et la sphère orale (Figure 1). À la quatrième semaine de la grossesse, les lames dentaires primaire et secondaire se forment et constitueront la dentition temporaire et permanente. La forme de chaque dent résulte d'interactions entre cellules mésenchymateuses et cellules épithéliales qui s'invaginent. Des cascades de signalisation déterminent l'odontogenèse et l'organisation des mâchoires, ainsi que celle de nombreux autres tissus (Figure 2). C'est ainsi une combinaison spécifique de signaux qui déterminera la singularité d'une incisive, d'une canine ou d'une prémolaire-molaire cuspidée. Ces facteurs contrôlent le nombre de dents, leur forme mais aussi la qualité de leurs tissus, en régulant les améloblastes pour l'émail, les odontoblastes pour la dentine, ou les cémentoblastes pour le cément. Ce partage des signaux

explique la diversité phénotypique des syndromes à composante dentaire : le phénotype dentaire pleiotropique dans les mutations de *SMOC2* [10], le syndrome cleïdo-cranio-facial (perte de fonction de *RUNX2*), par exemple, qui associe aux dents absentes et dysmorphiques, l'absence de clavicle et une minéralisation dento-osseuse altérée, ou le syndrome d'Axenfeld-Rieger (variants *PITX2*) combinant des anomalies oculaires (aniridie, glaucome, etc.) à une hypoplasie maxillaire et une oligodontie.

Les molécules décrites comme spécifiques de la dent (amélogénines, énaméline, améloblastine, phosphoprotéine dentinaire, etc.) sont en nombre limité. Leur rôle dans d'autres tissus, notamment l'os des mâchoires, est encore méconnu [11]. Les maladies rares résultant de leurs mutations se présentent comme isolées. Cependant, la majorité des maladies génétiques oro-dentaires sont syndromiques. Le phénotype d'oligodontie [12] l'illustre, s'accompagnant de dysmorphologies des autopodes (les mains et les pieds), du massif cranio-facial, du cerveau, de processus tumoraux, notamment au niveau de l'intestin, d'anomalies des dérivés épithéliaux (muqueuse, peau, phanères, poils, de l'œil, du rein, du cœur, de l'os dans la croissance staturale ou

¹ Une maladie génétique rare qui affecte principalement la minéralisation osseuse et dentaire.

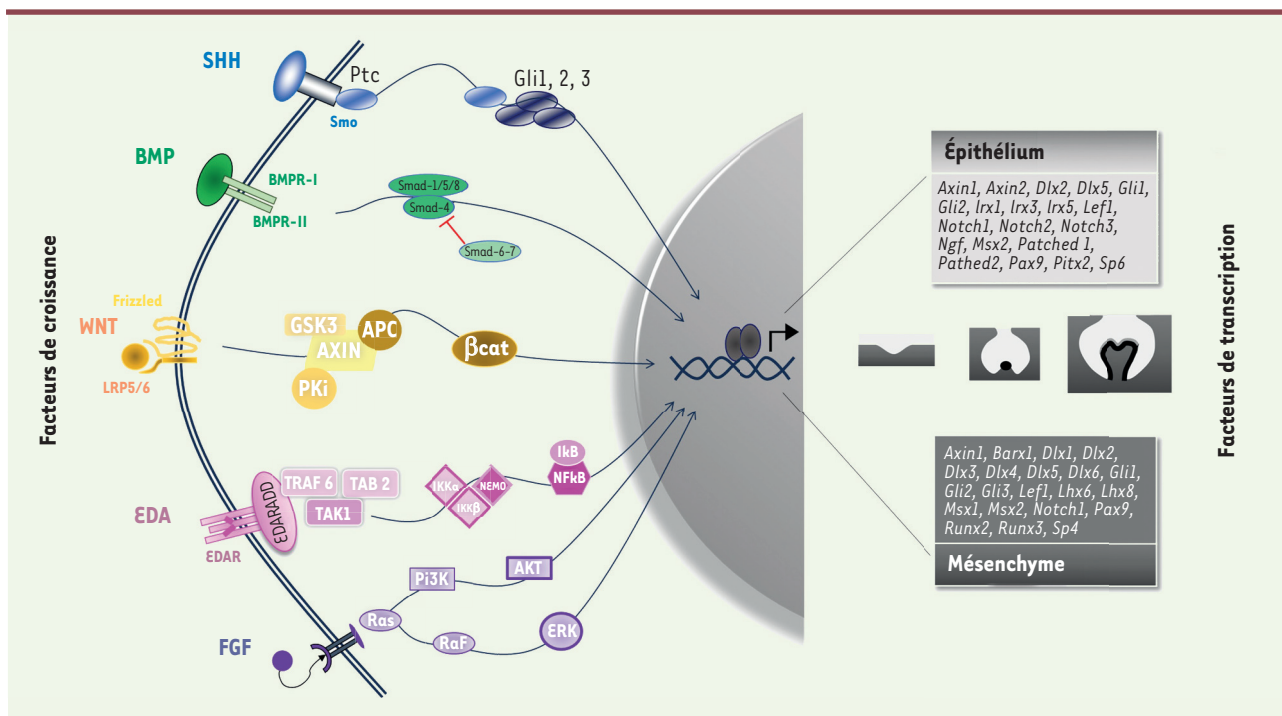


Figure 2. Voies de signalisation du développement dentaire durant les stades initiaux (lamme dentaire) et de morphogenèse (cupule et bourgeon dentaires). Les molécules-signal, telles que EDA, FGF8, WNT10 ou encore BMP4, en se fixant sur leurs récepteurs, activent la transcription de gènes cibles contrôlant l'activité des cellules. Un certain nombre de facteurs de transcription sont ainsi exprimés dans l'épithélium ou le mésenchyme, permettant de réguler les interactions épithélio-mésenchymateuses.

dans des os spécifiques tels que la clavicule) [13]. Au total, quatre cent-huit entités nosologiques oro-dentaires ont été répertoriées [4], avec une cause génétique identifiée pour 79 % d'entre elles, et seulement 53 formes isolées (Figures 1-4). On distingue 8 types d'anomalies (Figure 1). Cent trente-neuf altérations en sont issues, dont 121 agénésies dentaires, 29 altérations de forme, 8 pseudo-tumorales/kystiques, 140 de structure, dont une majorité d'amélogenèses imparfaites relatives aux atteintes de la dentine, 52 anomalies du parodonte et de la gencive, et 40 d'éruption dentaire [12, 14].

Les anomalies du nombre de dents

Les anomalies du nombre de dents se manifestent lorsque les phases d'initiation ou de morphogenèse sont interrompues (Figure 2). Il existe alors un arrêt du développement, à un stade embryologique précoce de lamme dentaire (lors de mutation du gène *PITX2*), ou plus tardivement, au stade de bourgeon ou cupule (lors de mutations des gènes *MSX1*, *PAX9* ou *EDA* par exemple). Le nombre de dents manquantes est variable [12] : on parle d'anodontie (absence de toutes les dents), d'oligodontie (plus de 6 dents absentes) ou d'hypodontie (1 à 5 dents manquantes). Les mêmes gènes sont impliqués pour les dents surnuméraires (*WNT* ou *SHH*) [15]. Le diagnostic des anomalies de nombre de dents repose sur l'examen d'une radiographie panoramique à partir de l'âge de 6-7 ans pour les dents permanentes, et sur l'examen cli-

nique chez les plus jeunes enfants. Les agénésies dentaires² perturbent la croissance cranio-faciale et des arcades dentaires et rendent complexes les thérapies. Certaines mutations (comme celles touchant le gène *WNT*) sont associées à des anomalies de forme (microdontie, taurodontisme³). Il existe une large variabilité des types et du nombre de dents atteintes, y compris entre sujets atteints et porteurs d'une même mutation au sein d'une même famille. Les hypothèses pour expliquer cette expressivité très variable et cette pénétrance incomplète se fondent sur le nombre très élevé de gènes impliqués (possibilité d'hérédité oligogénique) et sur un impact « allèle-dose », selon leurs formes alléliques [16-18] (Figure 2).

Une « signature génique » des dents agénésiques émerge cependant [19]. La nature et le moment de l'impact des gènes impliqués permettent de comprendre les mécanismes sous-tendant les phénotypes observés (Figure 2). Ainsi, le premier signal au sein de la lamme dentaire est épithélial [8]. *PITX2* et *LEF1* sont les clefs

² L'agénésie dentaire désigne l'absence congénitale d'une ou plusieurs dents due à leur défaut de développement.

³ Anomalie de la structure interne des dents.

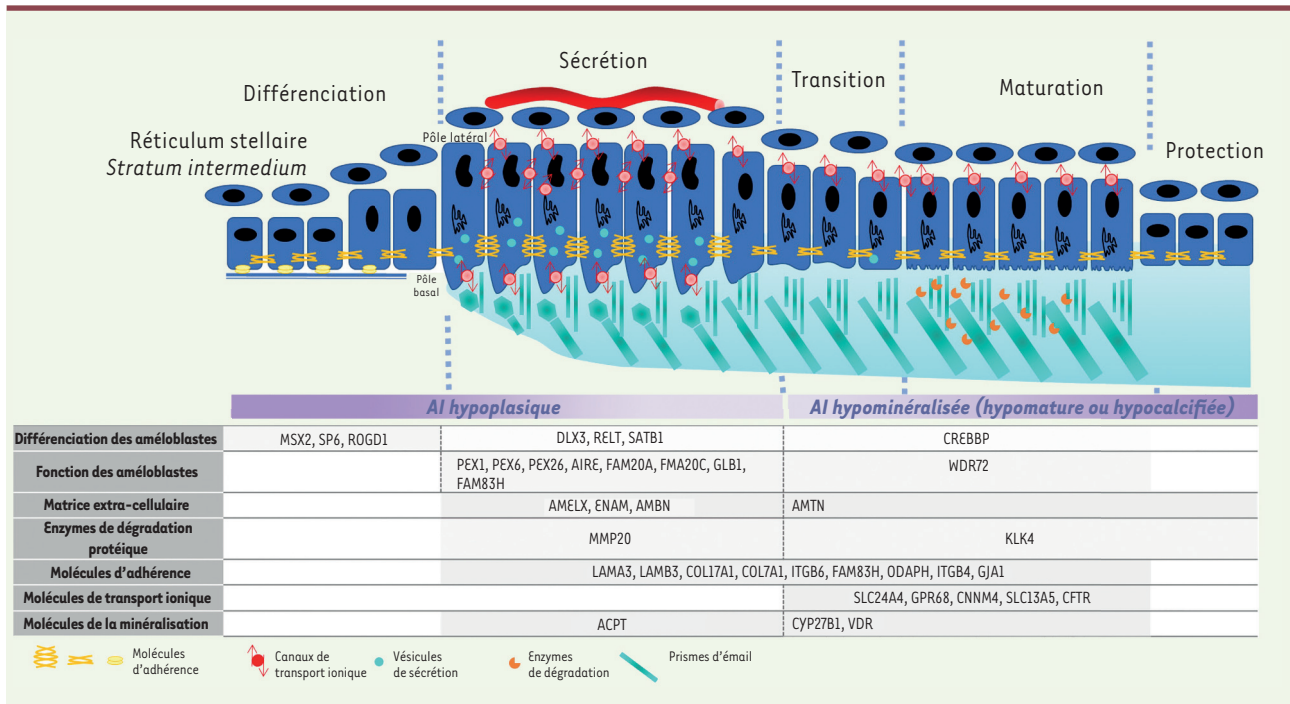


Figure 3. Formation de l'émail, des cellules épithéliales, se différenciant en pré-améloblaste (préAb), améloblaste sécréteur (AbS), qui acquiert un prolongement de Tomes, puis en améloblaste de transition (AbT) et de maturation (AbM). Les cellules améloblastiques assurent ensuite un rôle de protection. Les mutations des gènes exprimés durant ces différents stades conduisent à des amélogénèses imparfaites (AI) : hypoplasique : émail de couleur normale ou légèrement jaune, réduit en épaisseur localement (sous forme de puits ou de stries), ou étendu à tout l'émail ; hypomature : émail fragile à cause de la persistance de matrice protéique. La dent ne présente pas de dysmorphie mais une teinte mate blanche, jaune ou brune, et s'use plus ; hypocalcifié : émail mou, rugueux, extrêmement fragile et sensible, s'usant facilement, de couleur jaune foncé.

de l'orientation des cellules ecto-mésenchymateuses vers une destinée odontogénique. *SOX2* et *P63* sont également impliqués, régulant l'expression de *LEF1*, *PITX2*. La mutation de ces gènes est responsable d'oligodonties syndromiques (le syndrome d'Axenfeld-Rieger et le syndrome EEC [ectrodactylie-dysplasie ectodermique-fente labiopalatine]). Le processus développemental se poursuit ensuite : prolifération, migration, invagination et réarrangement des cellules épithéliales dépendent des voies de signalisation du FGF (notamment FGF8), de WNT et de SHH. Au stade de bourgeon dentaire, la dent acquiert son identité de forme. Les cellules mésenchymateuses se condensent sous l'influence de FGF8 et de SEMA3F, et expriment les facteurs de transcription PAX9 et MSX1. Quelques cellules épithéliales se condensent et forment un centre de signalisation régulé par les voies EDA/NF-κB dans les incisives, et WNT dans les molaires. Puis, un centre organisateur (nœud de l'émail) contrôle la formation de chaque cuspide. La morphogénèse dentaire dépend ainsi de SHH, BMP, WNT, TGF-β et de FGF. BMP4 joue un rôle clef, via la régulation de l'expression de MSX1, MSX2, FGF8, SFRP2 et DKK2. Les agénésies dentaires [12] peuvent être isolées (hypodontie) [20] mais sont le plus souvent syndromiques [21]. Des mutations des gènes WNT10A, WNT10B, MSX1, PAX9, TGFA, AXIN2 dans les voies WNT/β-caténine, TGF-β/BMP et EDA/EDAR/NF-κB sont fréquemment retrouvées [22]. Les syndromes associés sont les dysplasies ectodermiques, dans leurs formes sévères anhidrotiques liées

aux mutations du gène *EDA*, ou plus modérées dans les syndromes ODDD (*onycho-dental-dermal-dysplasia*) et lors de mutations du gène *WNT10A* [23].

Anomalie génétique de l'émail : les amélogénèses imparfaites

L'émail est la structure la plus minéralisée du corps (96 % de sa composition), constituée de cristaux d'hydroxyapatite organisés selon un patron précis défini par la matrice extracellulaire [24] (→).

Les amélogénèses imparfaites (AI) (Figure 3) forment un groupe hétérogène de défauts généralisés de l'émail [14, 25], caractérisés par un aspect jaune, brun, piqueté, strié ou rugueux de la dent. L'émail est réduit en épaisseur, voire absent, ou moins dur et fragile. Les AI entraînent un préjudice esthétique, fonctionnel et psychologique pour les patients ainsi que des sensibilités, voire des douleurs exacerbées, par le froid et lors des repas. De nombreuses formes isolées ou syndromiques d'AI ont été rapportées, avec deux types de défauts tissulaires :

(→) Voir la Synthèse de G. Lignon et al., m/s n° 5, mai 2015, page 515

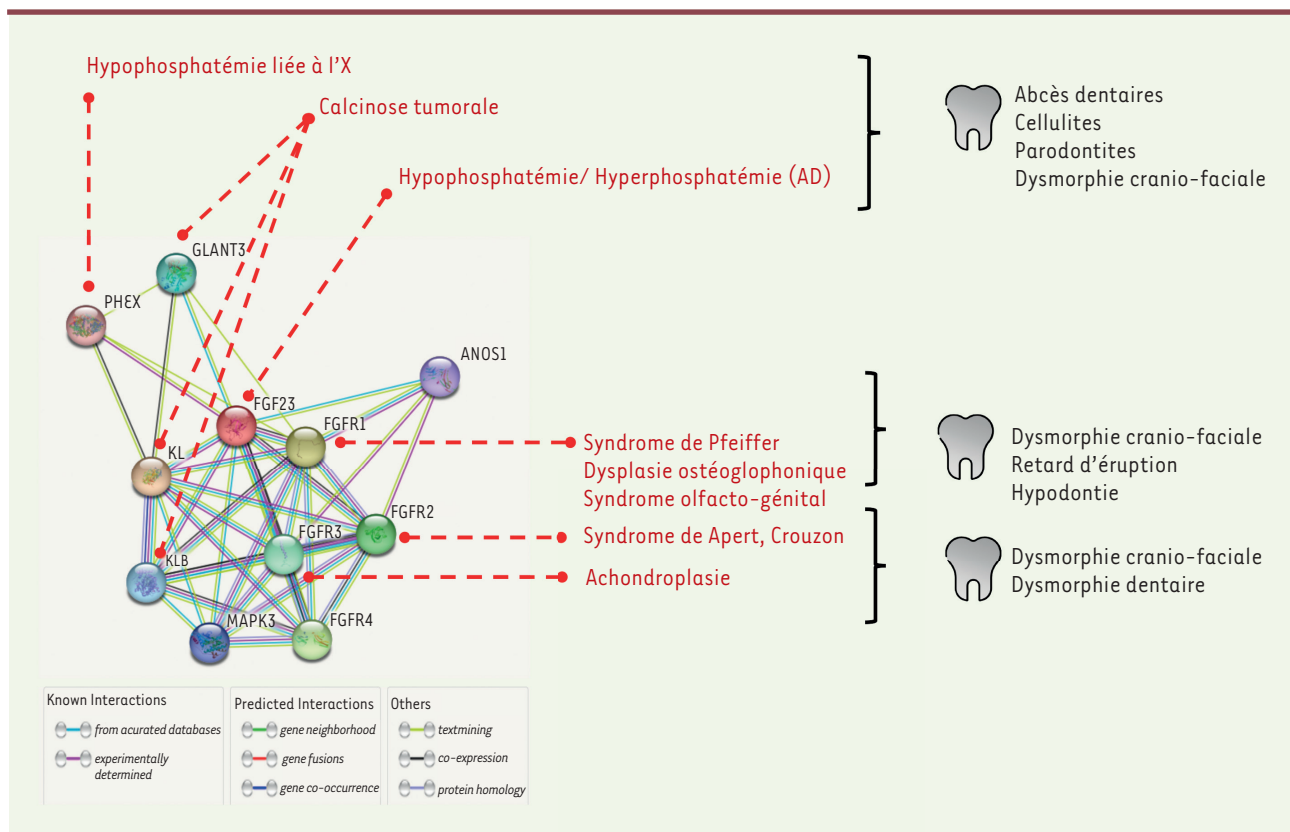


Figure 4. Interactome de la protéine PHEX, protéine centrale du métabolisme du phosphate, et maladies associées (logiciel String, Global Biodata Coalition et Elixir).

quantitatifs, où l'émail est hypoplasique, et qualitatifs, où l'émail est hypominéralisé, avec un contenu protéique variable en excès. Nombre d'AI combinent des défauts quantitatifs et qualitatifs à des degrés divers.

Les AI résultent d'altérations variées de l'amélogenèse que l'on peut regrouper en plusieurs défauts [14, 25, 26] : des défauts de différenciation des améloblastes (gènes *DLX3*, *MSX2*), de polarisation des cellules par défaut de dégradation de la lame basale (gènes *LAMA*, *COL17*) ou de distribution de leurs jonctions intercellulaires (gènes *CLAUDIN 16* et *CLAUDIN 19*) [27, 28], de fonction des améloblastes dans la sécrétion matricielle (gènes *AMELX*, *ENAM*, *AMBN*) et l'endocytose (gènes *SORL1*, *TFRC*, et *LDLR*, peroxydase *PEX1*, *PEX6*), de phosphorylation des peptides matriciels (gènes *FAM20A*, *FAM20C*) [5, 29], de biogenèse des glycosaminoglycanes (*SLC10A7*) [30], de maturation de la matrice amélaire (gènes *MMP-20*, *KLK-4*, *SLC24A4*), de transport des ions (gènes *SLC24A4*, *CNNM4*, *CLDN10*, *CALBIN*) ou de signalisation (gènes *SHH*, *FXD4*, *ATP6V1A*, *BATF3*) (Figure 3). Aujourd'hui, les variants pathogènes de ces gènes sont séquencés par panel de diagnostic. Cependant, un total de 987 gènes est exprimé par l'améloblaste sécréteur et mature [22, 31]. Les approches par exome ou d'analyse complète du génome chez les patients AI présentant un panel négatif, ou encore les analyses par RNA-Seq (séquençage de l'ARN) sur cellule unique (*stratum intermedium*) [32, 33] (améloblastes exprimant des

mécanotransducteurs) [34] (scRNA-Seq) révèlent de nouveaux gènes candidats encore non testés ou validés en génétique clinique.

Les maladies rares associées aux anomalies génétiques du squelette et du métabolisme minéral

Contrairement à l'émail, la dentine et le ciment ont une composition très similaire à celle de l'os, bien que les tissus dentaires ne soient pas remodelés physiologiquement et ne participent pas à l'homéostasie minérale [35, 36]. Leur structure est altérée dans les anomalies génétiques du squelette (Figure 4) qui affectent le métabolisme minéral ou la matrice extracellulaire [37].

Pour la matrice extracellulaire, le gène impliqué peut coder des protéines spécifiques de la dentine (*DSPP*) dans les dentinogenèses imparfaites isolées [38], ou une protéine également exprimée dans l'os (dentinogenèse associée à une ostéogenèse imparfaite), comme dans les variants perte de fonction de *COL1A1* et *COL1A2* [35, 36, 39].

En ce qui concerne le métabolisme, les concentrations de phosphate et de pyrophosphate péri-cellulaires sont

contrôlées dans l'os, le ciment et la dentine, en partie par l'ectonucléotide pyrophosphatase-phosphodiesterase 1 (ENPP1). Une hypercémentose du ciment acellulaire a été associée aux variants pathogènes d'ENPP1 (syndrome GACI⁴) [40].

Les anomalies génétiques du squelette, par altération du métabolisme phospho-calcique, associent principalement l'os, la dent et les reins (Figure 4). En cas d'excès de FGF23 circulant, l'hypophosphatémie provoque un rachitisme et une ostéomalacie⁵ [41, 42], mais aussi une altération de la minéralisation de la dentine (odontomalacie) et du ciment [43]. Ces anomalies de structure se manifestent par des nécroses dentaires fréquentes et spontanées (abcès, cellulites) sur des dents apparemment saines, sans antécédents de traumatisme ou de carie [44], et par une susceptibilité accrue à la parodontite chez l'adulte [45]. La forme la plus fréquente (1 personne sur 20 000), est l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) (gène *PHEX*) et plus rarement, l'hypophosphatémie autosomique récessive (gènes *DMP1*, *FGF23*). Dans ces affections, la dentine, non remodelée, reflète la qualité de la minéralisation, un processus se déroulant pendant la croissance.

L'étude des dents est un outil précieux en physiopathologie, par exemple pour comprendre le rôle de la famille de gènes *SIBLING* et de leurs dérivés *ASARM* dans la minéralisation [46]. L'analyse des tissus dentaires identifie la sévérité de l'atteinte de l'ensemble du squelette, mais aussi l'effet des traitements systémiques sur la minéralisation [35, 36] et sur le phénotype dento-parodontal [44, 45]. Il serait ainsi intéressant de l'analyser après les biothérapies utilisant le FGF23 récemment introduites chez les patients, et qui apportent une amélioration des manifestations osseuses [47] et de l'incidence d'abcès chez les enfants atteints [48].

On peut citer encore la calcinose tumorale (*FGF23*, *GALNT3*, *KLOTHO*), associant des troubles métaboliques à des racines dentaires courtes et bulbeuses et à des calcifications pulpaire conduisant à une oblitération complète et précoce de la pulpe coronaire et radiculaire de toutes les dents [40] (Figure 4). Réduire l'impact d'un métabolisme phosphocalcique altéré aux seules anomalies de la dentine et du ciment serait erroné. En effet, l'émail est également atteint dans les hypocalcémies génétiques [4], par exemple les défauts localisés (hypoplasie de l'émail ou opacités de l'émail) ou généralisés (AI) des rachitismes (*CYP27B1*, *CYP2R1*, *VDR*), de l'hypoparathyroïdie (*CaSR*, *GNA11*, *GCM2*, *PTH*) ou de la pseudohypoparathyroïdie (mutation ou défaut d'empreinte du locus *GNAS*) [49].

Notons que certaines de ces maladies rares, comme l'hypophosphatémie (HPP) secondaire aux mutations d'*ALPL* (codant la phosphatase alcaline), ont bénéficié de recherches translationnelles. Une fois les preuves de concept établies dans des modèles murins, un traitement enzymatique de substitution a été mis au point [50]. Il est disponible en France depuis 2016. L'HPP est une maladie hétérogène caractérisée par une hypominéralisation squelettique et dentaire et une inhibition de la formation de ciment acellulaire. Les manifestations vont de formes létales à l'absence de tout symptôme, à l'exception de l'exfo-

liation prématurée des dents chez les jeunes enfants et les adultes (également appelée odontohypophosphatémie), sans signe évident d'inflammation parodontale ou de résorption radiculaire [6]. La perte prématurée des dents temporaires et les anomalies dentaires [7] contribuent ainsi à identifier les patients atteints et à les orienter.

En conclusion, pour tous les enfants et adultes atteints de troubles génétiques squelettiques et du métabolisme minéral, un examen dentaire précoce et approfondi doit être réalisé au moins une fois par an [36]. Cet examen doit être réalisé par un dentiste, si possible hospitalier. Dans le cas spécifique de l'HPP, le dentiste joue un rôle crucial dans le diagnostic, et il ne doit pas hésiter à demander une mesure de la phosphatase alcaline sérique et, en cas de diminution, à adresser le patient à un médecin spécialiste du squelette.

Une médecine personnalisée rendue accessible dans le maillage territorial des « maladies rares »

Les dents et la cavité buccale constituent une porte d'entrée au diagnostic de maladies rares complexes, sévères, multi-systémiques, favorisée par la minéralisation et la fixation dans le temps et l'espace des anomalies du développement. La médecine bucco-dentaire personnalisée ou de précision vise à réduire l'errance et l'impasse diagnostique.

La médecine personnalisée a pour objectifs de faire le bon diagnostic pour mettre en œuvre le bon traitement pour le bon patient. Elle utilise les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN à haut-débit et les progrès de la génétique pour compléter le diagnostic clinique par un diagnostic moléculaire permettant ainsi une ouverture à la prise en charge globale des maladies [22]. Cette médecine génomique, centrée sur le patient, est en train de changer profondément le diagnostic et la prise en charge des individus. On l'appelle aussi médecine des 4P (Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative), voire des 5 (Pertinence, niveau de Preuves) ou 6 P (Parcours de soins, Pluriprofessionnels).

Depuis 2006, quatre plans nationaux ont structuré le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des maladies rares par la labellisation et le soutien de réseaux dédiés aux maladies rares (filiales FSMR et centres de référence et de compétence CR/CCMR). En ce qui concerne les maladies que nous avons évoquées, la FSMR TETECOUD-Dents abrite un réseau O-Rares, prenant en charge les maladies orales et dentaires, et la FSMR OSCAR, ses réseaux CaP des maladies du métabolisme minéral (maladies du métabolisme phosphocalcique), et MOC des maladies osseuses

⁴ Maladie caractérisée par des calcifications artérielles et périarticulaires.

⁵ Défaut de minéralisation de la matrice protéique osseuse.

Abréviations

AI : amélogénèse imparfaite
ALPL : phosphatase alcaline
AMB : améloblastine
AMELX : amélogénine
ASARM (peptide) : *acidic serine-aspartate-rich motif*
ATP6V1A : *ATPase H + transporting V1 subunit A*
AXIN : *axis inhibition protein*
BATF : *basic leucine zipper ATF-like transcription factor*
BMP : *bone morphogenetic protein*
CALBIN : calbindine
CaSR : *calcium-sensing receptor*
Cftr : *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CLDN : claudine
CNNM : *cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator*
COL : *collagen chain*
CYP : cytochrome P450
DKK : *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor*
DLX : *distal-less homeobox*
DMP1 : *dentin matrix acidic phosphoprotein*
DSP : *dentin sialoprotein*
DSPP : *dentin sialophosphoprotein*
EEC (syndrome) : *ectrodactylie-dysplasie ectodermique-fente labiopalatine*
EDA : *ectodysplasin*
EDAR : *ectodysplasin receptor*
ENAM : *enamelin*
ENPP : *ectonucléotide pyrophosphatase-phosphodiesterase*
FAM20A : *FAM20A Golgi-associated secretory pathway pseudokinase*
FGF : *fibroblast growth factor*
FGFR : *fibroblast growth factor receptor*
FXRD : *FXRD domain-containing ion transport regulator*
GACI (syndrome) : *generalized arterial calcification of infancy*
GALNT : *polypeptide N-acétylgalactosaminyltransférase*
GCM : *glial cells missing transcription factor*
GNA : *guanine nucleotide-binding protein (G protein), subunit alpha*
GNAS : *guanine nucleotide-binding protein (G protein), alpha-stimulating*
HPP : *hypophosphatasie*
KLK : *kallikrein*
LAMA : *laminin*
LDLR : *low-density lipoprotein receptor*
LEF : *lymphoid enhancer-binding factor*
NBCe : *electrogenic sodium bicarbonate cotransporter*
MIH : *molar incisor hypomineralization*
MMP : *matrix metalloprotease*
MSX : *Msh homeobox 1*
NF-kB : *nuclear factor-kappa B*
ODDD : *onycho-dental-dermal dysplasia*
ORAI : *calcium release-activated calcium channel protein*
P63 : *tumor protein P63*
PAX9 : *paired box 9*
PEX : *peroxisome biogenesis factor*
PHEX : *phosphate-regulating endopeptidase X-linked*
PITX2 : *paired-like homeodomain*
PTH : *parathyroid hormone*
ROGDI : *ROGDI atypical leucine zipper*
RUNX : *Runt-related transcription factor*
SEMA3F : *semaphorin 3F*
SFRP : *secreted frizzled-related protein*
SHH : *Sonic hedgehog-signaling molecule*
SIBLING : *small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein*
SLC : *solute carrier family*
SORL : *sortilin-related receptor*
SOX : *SRY-box transcription factor*
STIM : *stromal interaction molecule*
TFRC : *transferrin receptor*
TGF-β : *transforming growth factor beta*
VDR : *vitamin D receptor*
WNT : *Wingless-related integration site*
XLH : *hypophosphatémie liée au chromosome*

constitutionnelles. Ces réseaux unissent leurs compétences, organisent des réunions partagées, pour les situations les plus complexes, et développent des projets de recherches clinique et translationnelle en synergie. Les progrès des techniques pour la santé, notamment dans le domaine du numérique et des dispositifs médicaux, ont métamorphosé les prises en charge chirurgicales et prothétiques. La réhabilitation orale demeure cependant complexe dans les maladies rares. Elle se doit d'être personnalisée, selon le défaut génétique mis en évidence, pluridisciplinaire et globale. Elle doit également envisager la transition de l'enfant à l'adulte. Dans cette logique, les réseaux rédigent des protocoles nationaux de diagnostic et de soins⁶ (notamment pour l'oligodontie, les hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé, l'amélogénèse imparfaite, l'ostéogénèse imparfaite, l'hypophosphatasie). Ils s'adossent à des laboratoires de séquençage à très haut débit, avec des panels ciblés sur les maladies orales et dentaires (comme les hôpitaux universitaires de Strasbourg, ou l'AP-HP à Paris) ou spécifiques des syndromes associés, dans le maillage national. Pour assurer l'accès à ces nouvelles techniques de manière équitable sur tout le territoire, la France a développé un plan France Médecine Génomique 2025 dont les filières OSCAR et TETECOU-Dents bénéficient pour leurs indications spécifiques. En plus et au-delà de l'intérêt scientifique, l'accès au diagnostic moléculaire valide, voire apporte, un diagnostic, surtout dans les formes hyper-rares. Il ouvre ainsi sur un conseil génétique et sur une orientation, voire une révision, de la prise en charge du patient dans sa globalité, tenant compte, par exemple, de l'ostéogénèse imparfaite due aux variants *COL1A1* ou *COL1A2*, ou d'une dentinogénèse imparfaite [36, 39], de la néphrocalcinose associée aux variants de *FAM20A* dans les AI [5], ou des crises d'épilepsies dans un syndrome Kohlschütter-Tönz (*ROGDI*).

Au final, l'expertise clinique associée au diagnostic génétique ancrent véritablement les maladies de la sphère orale dans la médecine personnalisée du XXI^e siècle, et confirment encore un peu plus l'importance majeure de la dent comme un marqueur clinico-biologique incontournable. ♦

SUMMARY

The tooth: A marker of developmental abnormalities

Tooth formation results from specific epithelial-mesenchymal interactions, which summarize a number of developmental processes. Tooth anomalies may thus reflect subclinical diseases of the kidney, bone and more broadly

⁶ https://www.Aias-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

of the mineral metabolism, skin or nervous system. Odontogenesis starts from the 3rd week of intrauterine life by the odontogenic orientation of epithelial cells by a first PITX2 signal. The second phase is the acquisition of the number, shape, and position of teeth. It depends on multiple transcription and growth factors (BMP, FGF, SHH, WNT). These ectomesenchymal interactions guide cell migration, proliferation, apoptosis and differentiation ending in the formation of the specific dental mineralized tissues. Thus, any alteration will have consequences on the tooth structure or shape. Resulting manifestations will have to be considered in the patient phenotype and the multidisciplinary care, but also may contribute to identify the altered genetic circuitry. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Yuan Y, Chai Y. Regulatory mechanisms of jaw bone and tooth development. *Curr Top Dev Biol* 2019 ; 133 : 91-118.
- Babajko S, Gayraud V, Houari S, et al. La sphère orale, cible et marqueur de l'exposition environnementale. I. Défauts du développement dentaire. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 225-30.
- Collignon A-M, Vergnes J-N, Germa A, et al. Factors and Mechanisms Involved in Acquired Developmental Defects of Enamel : A Scoping Review. *Front Pediatr* 2022 ; 10 : 836708.
- de la Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanera MC, et al. Elements of morphology : Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A* 2019 ; 179 : 1913-81.
- de la Dure-Molla M, Quentric M, Yamaguti PM, et al. Pathognomonic oral profile of Enamel Renal Syndrome (ERS) caused by recessive FAM20A mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2014 ; 9 : 84.
- Linglart A, Bisse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep* 2016 ; 14 : 95-105.
- Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasia : oral cavity and dental disorders. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 : 5580-85584.
- Yu T, Klein OD. Molecular and cellular mechanisms of tooth development, homeostasis and repair. *Development* 2020 ; 147 : dev184754.
- Balic A. Concise Review : Cellular and Molecular Mechanisms Regulation of Tooth Initiation. *Stem Cells* 2019 ; 37 : 26-32.
- Bloch-Zupan A, Jamet X, Etard C, et al. Homozygosity mapping and candidate prioritization identify mutations, missed by whole-exome sequencing, in SMO2C, causing major dental developmental defects. *Am J Hum Genet* 2011 ; 89 : 773-81.
- Nassif A, Lignon G, Asselin A, et al. Transcriptional Regulation of Jaw Osteoblasts : Development to Pathology. *J Dent Res* 2022 ; 101 : 859-69.
- Zhang H, Gong X, Xu X, et al. Tooth number abnormality : from bench to bedside. *Int J Oral Sci* 2023 ; 15 : 5.
- Wright JT, Abbott BM, Salois MN, et al. Rare diseases of ectoderm : Translating discovery to therapy. *Am J Med Genet A* 2023 ; 191 : 902-9.
- Smith CEL, Poulter JA, Antanaviciute A, et al. Amelogenesis Imperfecta ; Genes, Proteins, and Pathways. *Front Physiol* 2017 ; 8 : 435.
- Talaat DM, Hachim IY, Afifi MM, et al. Assessment of risk factors and molecular biomarkers in children with supernumerary teeth : a single-center study. *BMC Oral Health* 2022 ; 22 : 117.
- Arte S, Parmanen S, Pirinen S, et al. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. *PLoS One* 2013 ; 8 : e73705.
- Chu K-Y, Wang Y-L, Chou Y-R, et al. Synergistic Mutations of LRP6 and WNT10A in Familial Tooth Agenesis. *J Pers Med* 2021 ; 11 : 1217.
- Yu M, Wong S-W, Han D, et al. Genetic analysis : Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Dis* 2019 ; 25 : 646-51.
- Fournier BP, Bruneau MH, Toupenay S, et al. Patterns of Dental Agenesis Highlight the Nature of the Causative Mutated Genes. *J Dent Res* 2018 ; 97 : 1306-16.
- Bowles B, Ferrer A, Nishimura CJ, et al. TSPEAR variants are primarily associated with ectodermal dysplasia and tooth agenesis but not hearing loss : A novel cohort study. *Am J Med Genet A* 2021 ; 185 : 2417-33.
- Kunz F, Kayserili H, Midro A, et al. Characteristic dental pattern with hypodontia and short roots in Fraser syndrome. *Am J Med Genet A* 2020 ; 182 : 1681-9.
- Prasad MK, Geoffroy V, Vicaire S, et al. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *J Med Genet* 2016 ; 53 : 98-110.
- Tardieu C, Jung S, Niederreither K, et al. Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with WNT10A gene mutations : A multicentric genotype-phenotype study. *Clin Genet* 2017 ; 92 : 477-86.
- Lignon G, de la Dure-Molla M, Dessombz A, et al. L'émail - Un autoassemblage unique dans le monde du minéral. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 515-521.
- Bloch-Zupan A, Rey T, Jimenez-Armijo A, et al. Amelogenesis imperfecta : Next-generation sequencing sheds light on Witkop's classification. *Front Physiol* 2023 ; 14 : 1130175.
- Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, et al. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev* 2017 ; 97 : 939-93.
- Bardet C, Courson F, Wu Y, et al. Claudin-16 Deficiency Impairs Tight Junction Function in Ameloblasts, Leading to Abnormal Enamel Formation. *J Bone Miner Res* 2016 ; 31 : 498-513.
- Yamaguti PM, Neves F de AR, Hotton D, et al. Amelogenesis imperfecta in familial hypomagnesaemia and hypercalciuria with nephrocalcinosis caused by CLDN19 gene mutations. *J Med Genet* 2017 ; 54 : 26-37.
- Simancas Escorcia V, Diarra A, Naveau A, et al. Lack of FAM20A, Ectopic Gingival Mineralization and Chondro/Osteogenic Modifications in Enamel Renal Syndrome. *Front Cell Dev Biol* 2020 ; 8 : 605084.
- Dubail J, Huber C, Chantepie S, et al. SLC10A7 mutations cause a skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta mediated by GAG biosynthesis defects. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 3087.
- Simmer JP, Richardson AS, Wang S-K, et al. Ameloblast transcriptome changes from secretory to maturation stages. *Connect Tissue Res* 2014 ; 55 : 29-32.
- Sharir A, Marangoni P, Zilionis R, et al. A large pool of actively cycling progenitors orchestrates self-renewal and injury repair of an ectodermal appendage. *Nat Cell Biol* 2019 ; 21 : 1102-12.
- Krivanek J, Soldatov RA, Kastri ME, et al. Dental cell type atlas reveals stem and differentiated cell types in mouse and human teeth. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 4816.
- Fresia R, Marangoni P, Burstyn-Cohen T, et al. From Bite to Byte : Dental Structures Resolved at a Single-Cell Resolution. *J Dent Res* 2021 ; 100 : 897-905.
- Opsahl Vital S, Gaucher C, Bardet C, et al. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization. *Bone* 2012 ; 50 : 989-97.
- Kovacs CS, Chaussain C, Osobdy P, et al. The role of biomineralization in disorders of skeletal development and tooth formation. *Nat Rev Endocrinol* 2021 ; 17 : 336-49.
- Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders : 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019 ; 179 : 2393-419.
- de la Dure-Molla M, Philippe Fournier B, Bernal A. Isolated dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia : revision of the classification. *Eur J Hum Genet* 2015 ; 23 : 445-51.
- Yamaguti PM, de la Dure-Molla M, Monnot S, et al. Unequal Impact of COL1A1 and COL1A2 Variants on Dentinogenesis Imperfecta. *J Dent Res* 2023 ; 102 : 616-25.
- Thumbigere-Math V, Alqadi A, Chalmers NI, et al. Hypercementosis Associated with ENPP1 Mutations and GACI. *J Dent Res* 2018 ; 97 : 432-41.
- Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 14 : 58.
- Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism* 2020 ; 103S : 153865.
- McKee MD, Hoac B, Addison WN, et al. Extracellular matrix mineralization in periodontal tissues : Noncollagenous matrix proteins, enzymes, and relationship to hypophosphatasia and X-linked hypophosphatemia. *Periodontol 2000* 2013 ; 63 : 102-22.
- Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, et al. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets : prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 324-31.
- Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res* 2017 ; 96 : 388-95.
- BoukpeSSI T, Hoac B, Coyac BR, et al. Osteopontin and the dento-osseous pathobiology of X-linked hypophosphatemia. *Bone* 2017 ; 95 : 151-61.
- Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2022 ; 107 : e3241-53.
- Gadion M, Hervé A, Herrou J, et al. Burosumab and Dental Abscesses in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *JBM Plus* 2022 ; 6 : e10672.
- Le Norcy E, Reggio-Paquet C, de Kerdanet M, et al. Dental and craniofacial features associated with GNAS loss of function mutations. *Eur J Orthod* 2020 ; 42 : 525-33.
- Whyte JL, Smith AA, Helms JA. Wnt Signaling and Injury Repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2012 ; 4 : a008078-a008078.

TIRÉS À PART

M. de La Dure-Molla