



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ  
UNIVERSITE DE NANCY I  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2012

N°3874

**THESE**

Pour le

**DOCTORAT EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Par

**Cécile LUCAS**

Née le 03 mars 1984

À Chauny (Aisne)

**OSTEOPETROSE INFANTILE ET ODONTOLOGIE :  
REVUE DE LA LITTERATURE, SUIVI DE CAS CLINIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le :

27 Février 2012

---

Examineurs de la thèse :

Mr J-P. LOUIS	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Président
<u>Mme D. DROZ</u>	Maître de Conférences Universitaire-Praticien Hospitalier	Juge
Mr D. VIENNET	Maître de Conférences Universitaire-Praticien Hospitalier	Juge
Mr P. BORDIGONI	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Juge

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI - Dr Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Dr L. BABEL - Pr. S. DUREVAUX - Pr A. FONTAINE - Pr G. JACQUART - Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

<p><b>Sous-section 56-01</b>                      Odontologie pédiatrique</p>	<p>Mme <u>DROZ Dominique (Desprez)</u>                      M. PREVOST Jacques                      M. BOCQUEL Julien                      Mlle COSTER Charlotte                      Mlle PHULPIN Bérengère</p>	<p>Maître de Conférences*                      Maître de Conférences                      Assistant                      Assistante                      Assistante</p>
<p><b>Sous-section 56-02</b>                      Orthopédie Dento-Faciale</p>	<p>Mme <u>FILLEUL Marie Pierryle</u>                      M. BOLENDER Yves                      Mlle PY Catherine                      M. REDON Nicolas</p>	<p>Professeur des Universités*                      Maître de Conférences                      Assistant                      Assistant</p>
<p><b>Sous-section 56-03</b>                      Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale</p>	<p>M. <u>Par intérim ARTIS Jean Paul</u>                      M. JANOT Francis                      Mme JANTZEN-OSSOLA Caroline</p>	<p>Professeur 1<sup>er</sup> grade                      Professeur Contractuel                      Assistant</p>
<p><b>Sous-section 57-01</b>                      Parodontologie</p>	<p>M. <u>AMBROSINI Pascal</u>                      Mme BOUTELLIEZ Catherine (Bisson)                      M. MILLER Neal                      M. PENAUD Jacques                      M. GALLINA Sébastien                      M. JOSEPH David</p>	<p>Professeur des Universités*                      Maître de Conférences*                      Maître de Conférences                      Maître de Conférences                      Assistant                      Assistant</p>
<p><b>Sous-section 57-02</b>                      Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique                      Anesthésiologie et Réanimation</p>	<p>M. <u>BRAVETTI Pierre</u>                      M. ARTIS Jean-Paul                      M. VIENNET Daniel                      M. WANG Christian                      M. BALLY Julien                      M. CURIEN Rémi                      Mlle SOURDOT Alexandra</p>	<p>Maître de Conférences                      Professeur 1<sup>er</sup> grade                      Maître de Conférences                      Maître de Conférences*                      Assistant                      Assistant                      Assistante</p>
<p><b>Sous-section 57-03</b>                      Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie,                      Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)</p>	<p>M. <u>WESTPHAL Alain</u>                      M. MARTRETTE Jean-Marc                      Mlle ERBRECH Aude</p>	<p>Maître de Conférences*                      Maître de Conférences*                      Assistante Associée au                      01/10/2007</p>
<p><b>Sous-section 58-01</b>                      Odontologie Conservatrice,                      Endodontie</p>	<p>M. <u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u>                      M. AMORY Christophe                      M. MORTIER Eric                      M. CUNY Pierre                      M. HESS Stephan                      Mlle PECHOUX Sophie</p>	<p>Maître de Conférences                      Maître de Conférences                      Maître de Conférences                      Assistant                      Assistant                      Assistante</p>
<p><b>Sous-section 58-02</b>                      Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle,                      Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)</p>	<p>M. <u>LOUIS Jean-Paul</u>                      M. ARCHIEN Claude                      M. DE MARCH Pascal                      M. SCHOUVER Jacques                      M. BARONE Serge                      Mlle BEMER Julie                      Mlle MONDON Hélène                      Mlle RIFFAULT Amélie                      M. SIMON Franck</p>	<p>Professeur des Universités*                      Maître de Conférences*                      Maître de Conférences                      Maître de Conférences                      Assistant                      Assistante                      Assistante                      Assistant                      Assistant</p>
<p><b>Sous-section 58-03</b>                      Sciences Anatomiques et Physiologiques                      Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie</p>	<p>Mlle <u>STRAZIELLE Catherine</u>                      M. RAPIN Christophs (Section 33)                      Mme MOBY Vanessa (Stutzmann)                      M. SALOMON Jean-Pierre                      Mme JAVELOT Cécile (Jacquelin)</p>	<p>Professeur des Universités*                      Professeur des Universités                      Maître de Conférences*                      Maître de Conférences                      Assistante Associée au                      01/01/2009</p>

souligné : responsable de la sous-section

\* temps plein

Mis à jour le 01.10.2010

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,  
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que  
les opinions émises dans les dissertations  
qui lui seront présentées  
doivent être considérées comme propres à  
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner  
aucune approbation ni improbation.*

**A notre Président de jury,**

Monsieur le Professeur Jean-Paul LOUIS,  
Officier des Palmes Académiques,  
Docteur en Chirurgie Dentaire,  
Docteur en Sciences Odontologiques,  
Docteur d'Etat en Odontologie,  
Professeur des Universités,  
Président de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire  
Responsable de la sous-section de Prothèses.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.  
Pour vos qualités humaines, odontologiques et pédagogiques, veuillez trouver ici le  
témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre juge et directrice de thèse,**

Madame le Docteur Dominique DESPREZ-DROZ,  
Docteur en Chirurgie Dentaire,  
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I  
Maître de Conférences Universitaire,  
Responsable de la sous-section d'Odontologie  
Pédiatrique.

Vous avez accepté sans hésiter de diriger cette thèse. Nous vous remercions de l'aide précieuse et du soutien constant que vous avez su nous apporter lors de la réalisation de ce travail, mais également lors des stages hospitaliers et sur le plan personnel.

Veillez trouver dans ces quelques lignes le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre admiration.

**A notre juge,**

Monsieur le Docteur Daniel VIENNET,  
Docteur en Chirurgie Dentaire,  
Docteur en Sciences Odontologiques,  
Maître de Conférences des Universités,  
Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et  
Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

Nous tenons à vous remercier de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie de notre jury et de votre aide pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

**A notre juge,**

Monsieur le Professeur Pierre BORDIGONI,

Docteur en Médecine,

Professeur des Universités,

Sous-section : Hématologie, Transfusion.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous avons su apprécier votre disponibilité et vos qualités d'enseignement. Veuillez accepter nos plus sincères remerciements pour votre aide et le témoignage de notre profond respect.

A mes parents,

A Hélène et Xavier,

A Jérémy et à notre future enfant,

A toute ma famille, à ma future belle-famille,

A ma promotion, et à mes enseignants de Lille et de Nancy,

A Aline,

A Tic,

A mes Co-internes, Eszter, Anne-Cécile, Amélie, Julie, Oussama, Anne-Sophie, Aurélie,

A nos amis, en particulier Julie, Laure, Elodie et Jimmy, Matthieu et Ryma,

Aux différentes équipes hospitalières, et universitaires qui m'ont reçue au cours de l'internat, en particulier le service d'odontologie pédiatrique de Nancy et le service d'odontologie de l'hôpital Bel air de Thionville,

A tous,

Cette thèse vous est dédiée, en témoignage de mon amour, de mon amitié et de ma profonde reconnaissance.

## Abréviations

AC II: Anhydrase Carbonique II

AD: Autosomique Dominant

AR: Autosomique Récessif

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

c-FMS: récepteur du M-CSF

CMV: Cytomegalovirus

CSF-1: Colony Stimulating Factor-1

DS: Déviation Standard

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GM-CSF: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

GVH: Graft Versus Hostal disease

HLA: Human Leucocyte Antigen

HLA-MLC: Human Leucocyte Antigen-Mixed Lymphocyte Culture

IL-2: Interleukine 2

IMC: Indice de Masse Corporelle

INF gamma ou INF  $\gamma$  : Interféron gamma

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV: Intra Veineux

J: Jour

M-CSF: Macrophage-Colony Stimulating Factor

MEB: Microscopie Electronique à Balayage

OAD: Ostéopétrose Autosomique Dominante

OAR: Ostéopétrose Autosomique Récessive

OL-EDA-ID: ostéopétrose lymphoedème-dysplasie ectodermique anhydrotique-immunodéficience

OSTM1: Osteopetrosis Associated Transmembrane Protein 1

PTH: Parathormone

RANK-L: Receptor Activator of Nuclear Factor-kB Ligand

TCIRG 1: T Cell Immune Regulator 1

TNF: Tumor Necrosis Factor

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	18
<b>CHAPITRE 1 : ASPECT MEDICAL : LES DONNEES RECENTES.....</b>	<b>20</b>
I.1 Terminologie et évolution des connaissances.....	21
I.2 Présentation générale de l'ostéopétrose autosomique récessive.....	26
I.2.1 Epidémiologie.....	26
I.2.2 Etude génétique.....	26
I.2.3 Signes cliniques.....	28
I.2.3.1 Signes généraux.....	28
I.2.3.2 Signes neurosensoriels.....	31
I.2.3.3 Signes squelettiques.....	32
I.2.3.4 Les troubles psychomoteurs.....	33
I.2.4 Signes radiologiques.....	34
I.2.5 Signes biologiques.....	42
I.2.6 Examens complémentaires.....	44
I.3 Les autres formes cliniques d'ostéopétrose.....	46
I.3.1 Ostéopétroses à transmission autosomique dominante.....	46
I.3.1.1 Epidémiologie.....	46
I.3.1.2 Etude génétique.....	47
I.3.1.3 Signes cliniques.....	48
I.3.1.4 Signes biologiques.....	50
I.3.1.5 Signes radiologiques.....	50
I.3.1.6 Traitement.....	52
I.3.2 Ostéopétrose liée à un déficit en Anhydrase Carbonique II.....	53
I.3.2.1 Epidémiologie.....	53
I.3.2.2 Etude génétique et moléculaire.....	54
I.3.2.3 Signes cliniques.....	54
I.3.2.4 Signes biologiques.....	55
I.3.2.5 Traitement.....	55

I.3.3 Ostéopétrose intermédiaire.....	56
I.3.3.1 Epidémiologie.....	56
I.3.3.2 Etude génétique.....	56
I.3.3.3 Signes cliniques.....	56
I.3.3.4 Traitement.....	56
I.3.4 Ostéopétrose et maladie de stockage neuronal.....	57
I.3.4.1 Epidémiologie.....	57
I.3.4.2 Etude génétique.....	57
I.3.4.3 Signes cliniques.....	57
I.3.4.4 Traitement.....	58
I.3.5 Ostéopétrose létale.....	58
I.3.6 Ostéopétrose post-infectieuse.....	59
I.4 Diagnostic différentiel.....	59
I.5 Pathogénie.....	66
I.5.1 Rappel sur la physiologie osseuse.....	66
I.5.2 Mécanismes étiopathogéniques.....	78
I.5.3 Histopathologie.....	79
I.6 Etude génétique et moléculaire.....	82
I.7 Traitements de l'ostéopétrose autosomique récessive.....	86
I.7.1 Le traitement curatif.....	86
I.7.2 Les traitements symptomatiques.....	89
I.8 Nouvelles perspectives.....	91
<b>CHAPITRE 2 : REPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES DE L'OSTEOPETROSE AUTOSOMIQUE RECESSIVE (OAR).....</b>	<b>92</b>
II.1 Répercussions bucco-dentaires.....	93
II.1.1 Anomalies dentaires et parodontales.....	94
II.1.2 Etude histopathogénique et génétique des signes dentaires.....	101
II.1.3 Ostéomyélite des maxillaires.....	102
II.1.3.1 Généralités.....	102

II.1.3.2 Données microbiologiques de l'ostéomyélite.....	105
II.1.3.3 Aspect clinique.....	107
II.1.3.4 Aspect radiologique.....	108
II .2 Traitements des manifestations orales.....	109
<b>CHAPITRE 3 : SUIVI DE CAS CLINIQUES.....</b>	<b>115</b>
III.1 Cas clinique n°1 .....	117
III.1.1 Histoire de la maladie.....	117
III.1.2 Thérapeutiques et évolution.....	120
III.1.3 Prise en charge odontologique.....	127
III.2 Cas clinique n°2.....	136
III.2.1 Histoire de la maladie.....	136
III.2.2 Thérapeutiques et évolution.....	140
III.2.3 Prise en charge odontologique.....	147
III.3 Cas clinique n°3 .....	166
III.3.1 Histoire de la maladie.....	166
III.3.2 Thérapeutiques et évolution.....	169
III.3.3 Prise en charge odontologique.....	173
III.4 Cas clinique n°4 .....	176
III.4.1 Histoire de la maladie.....	176
III.4.2 Thérapeutiques et évolution.....	177
III.4.3 Prise en charge odontologique.....	181
CONCLUSION.....	190
BIBLIOGRAPHIE .....	191
GLOSSAIRE .....	207

## TABLE DES FIGURES

Figure 1.....	24
Figure 2.....	25
Figure 3.....	29
Figure 4.....	29
Figure 5.....	33
Figure 6.....	34
Figure 7.....	35
Figure 8.....	36
Figure 9.....	37
Figure 10.....	38
Figure 11.....	39
Figure 12.....	40
Figure 13.....	44
Figure 14.....	49
Figure 15.....	51
Figure 16.....	60
Figure 17.....	61
Figure 18.....	68
Figure 19.....	70
Figure 20.....	71
Figure 21.....	73
Figure 22.....	74
Figure 23.....	75
Figure 24.....	82
Figure 25.....	83
Figure 26.....	95
Figure 27.....	98
Figure 28.....	100

Figure 29.....	100
Figure 30.....	104
Figure 31.....	106
Figure 32.....	119
Figure 33.....	123
Figure 34.....	124
Figure 35.....	127
Figure 36.....	129
Figure 37.....	129
Figure 38.....	129
Figure 39.....	130
Figure 40.....	131
Figure 41.....	132
Figure 42.....	133
Figure 43.....	134
Figure 44.....	134
Figure 45.....	134
Figure 46.....	134
Figure 47.....	134
Figure 48.....	137
Figure 49.....	138
Figure 50.....	138
Figure 51.....	142
Figure 52.....	142
Figure 53.....	143
Figure 54.....	145
Figure 55.....	148
Figure 56.....	149
Figure 57.....	151

Figure 58.....	151
Figure 59.....	152
Figure 60.....	152
Figure 61.....	153
Figure 62.....	153
Figure 63.....	155
Figure 64.....	155
Figure 65.....	155
Figure 66.....	157
Figure 67.....	157
Figure 68.....	158
Figure 69.....	158
Figure 70.....	158
Figure 71.....	158
Figure 72.....	159
Figure 73.....	160
Figure 74.....	160
Figure 75.....	160
Figure 76.....	160
Figure 77.....	161
Figure 78.....	163
Figure 79.....	163
Figure 80.....	163
Figure 81.....	163
Figure 82.....	167
Figure 83.....	170
Figure 84.....	170
Figure 85.....	174
Figure 86.....	174

Figure 87.....	174
Figure 88.....	182
Figure 89.....	182
Figure 90.....	182
Figure 91.....	182
Figure 92.....	184
Figure 93.....	184
Figure 94.....	184
Figure 95.....	184
Figure 96.....	187
Figure 97.....	187
Figure 98.....	187
Figure 99.....	188
Figure 100.....	188
Figure 101.....	188

## INTRODUCTION

L'ostéopétrose est une maladie métabolique osseuse rare liée à une anomalie fonctionnelle des ostéoclastes, cellules d'origine hématopoïétique de la lignée macrophagique. La maladie se caractérise par des fractures osseuses spontanées et répétitives, dues à une fragilité accrue du tissu osseux par un comblement des cavités médullaires hématopoïétiques par de l'os sclérotique.

Elle est décrite pour la première fois par l'Allemand ALBERS-SCHÖNBERG en 1904, suite à l'examen radiologique d'un jeune homme de 26 ans présentant de multiples fractures osseuses [3]. A cette époque, elle est appelée maladie des os de marbre du fait de l'aspect radiologique condensé de la trame osseuse. En 1993, seuls 300 cas sont décrits dans la littérature selon Shapiro [85].

C'est une affection génétique autosomique récessive ou dominante commune à l'homme et à de nombreux animaux (rats, souris..). Il existe des formes intermédiaires de la maladie, et l'évolution est variable allant du décès in utéro à la forme restant totalement asymptomatique.

L'ostéopétrose constitue un exemple de maladie osseuse intéressante car elle permet d'observer les effets liés à un trouble de la résorption osseuse. Le dysfonctionnement des ostéoclastes se traduit par des perturbations primaires ou secondaires touchant de nombreux systèmes : le squelette et l'appareil locomoteur, la vision, l'audition, le système nerveux, l'hématopoïèse, le tractus gastro-intestinal, et la cavité buccale.

Sur le plan odontologique, cette pathologie présente un impact important sur la formation des maxillaires et l'odontogenèse, et nécessite une prise en charge spécifique.

Nous nous sommes intéressée aux données récentes concernant l'ostéopétrose, notamment la forme autosomique récessive qui sera développée dans cette étude. Nous étudierons les traitements médicaux actuels, tout en rappelant les mécanismes de résorption osseuse qui constituent la base de la compréhension de la pathologie. Nous évoquerons les manifestations orales de la maladie, ainsi que les conduites à tenir pour l'odontologiste.

Cette étude sera illustrée de quatre cas d'ostéopétrose autosomique récessive suivis dans le département d'odontologie pédiatrique du CSERD en collaboration avec le service d'Onco-hématologie pédiatrique et de Chirurgie Maxillo-faciale.

# **CHAPITRE I**

**ASPECT MEDICAL :**

**LES DONNEES RECENTES**

## I.1 Terminologie et évolution des connaissances :

L'ostéopétrose est connue sous le nom de maladie d'ALBERS-SCHÖNBERG ou maladie des os de marbre (« marble bone disease »).

En 1904, le premier cas est décrit très brièvement par le radiologue allemand Heinrich Albers-Schönberg (1865-1921). Il s'agit d'un jeune homme de 26 ans qui présente une fracture du fémur après avoir marché sur un nid-de-poule. Iconographie à l'appui, une des premières formes de la maladie vient d'être diagnostiquée [3].

Différentes formes cliniques sont rapportées. La nature imprécise de celles-ci conduit à diverses appellations :

- Maladie des os de marbre d'Albers-Schönberg, correspondant à l'heure actuelle à une forme spécifique d'ostéopétrose bénigne de type II,
- Ostéomarmose,
- Ostéoclérose congénitale,
- Ostéosclérose avec anémie,
- Ptéosclérosis fragilis generalisata,
- Ostéopétrose.

En 1926, le terme d'ostéopétrose est introduit par KARCHNER [36]. Cette dénomination vient du grec « osteon » signifiant os et de « petros », la pierre. Il décrit un os dense, fortement radio-opaque, qui prend une allure d'os de marbre. L'appellation demeure par la suite dans la classification de MAROTEAUX au sein des anomalies de structure des corticales diaphysaires ou du remodelage [63].

Dans les années 1960, deux formes cliniques sont répertoriées : une forme autosomique dominante « bénigne » et une forme autosomique récessive « maligne ». Celle-ci est de pronostic plus sombre, généralement létale durant les premières années de la vie en l'absence de traitement [60].

En 1972, une association entre ostéopétrose et acidose tubulaire rénale est décrite lors de trois publications provenant d'Europe et des Etats-Unis montrant la complexité nosologique de la forme humaine [40, 86, 93].

A la fin des années 1970, des cas d'ostéopétrose intermédiaire sont décrits par BEIGHTON et al [10]. Elle se manifeste durant l'enfance par les signes cliniques de la forme maligne. Le pronostic de la maladie est plus favorable, puisqu'elle semble compatible avec une survie à l'âge adulte. Néanmoins, quelques incertitudes demeurent quant à son retentissement sur la longévité [11, 43, 48].

En 1983, la forme associée à une acidose tubulaire rénale est identifiée comme la résultante d'une dysfonction héréditaire du métabolisme, secondaire à un déficit en anhydrase carbonique II (AC II) [87, 88, 96].

En 1986, une forme létale entraînant une mort in utéro est rapportée [30].

En 1987, ANDERSEN et BOLLERSLEV distinguent deux types radiologiques au sein de la forme bénigne [14].

En 1988, l'association entre une ostéopétrose sévère et maladie de stockage neuronal est signalée pour la première fois [45].

En 1995, une troisième forme « centrifuge » est proposée pour l'ostéopétrose bénigne. Plus récemment, des formes iatrogènes de la maladie sont observées chez des enfants recevant de fortes doses de biphosphonates [98].

Enfin, diverses associations sont rapportées actuellement, notamment avec une maladie de HIRSCHPRUNG, une poïkylodermie ou le syndrome OL-EDA-ID qui associe ostéopétrose, lymphoedème, dysplasie ectodermique anhydrotique et immunodéficience [28].

Actuellement, 9 formes d'ostéopétrose sont connues et classifiées en fonction de leurs caractéristiques cliniques, étiologiques et génétiques : figures 1 et 2 [36, 91].

Formes	Transmission
Bénigne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type I</li> <li>• Type II (maladie d'Albers-Schönberg)</li> <li>• Type III (centrifuge)</li> </ul>	AD AD Inconnue
Maligne	AR
Déficit en AC II	AR
Intermédiaire	AR
Létale	AR
Liée à une maladie lysosomiale	AR
Infantile transitoire	Inconnue
Post-infectieuse	Inconnue
Autres formes	Inconnue

**Figure 1** : Classification des différentes formes cliniques de l'ostéopétrose humaine et mode de transmission de la maladie (**AD**: autosomique dominant, **AR**: autosomique récessif), d'après Loria-Cortez et al [60], citée par Germanier [36].

Condition	Inheritance	OMIM No	Gene	Mutation mechanism	Protein	Rodent model
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms	AR	259700	<i>TCIRG1</i>	Loss of function	Subunit of V-ATPase pump	<i>Ocloc Tcirg1<sup>-/-</sup></i>
	AR		<i>CLCN7</i>	Loss of function	Chloride channel	<i>Clcn7<sup>-/-</sup></i>
	AR		<i>OSTM1</i>	Loss of function	Osteopetrosis associated transmembrane protein	<i>Gllgl</i>
	AR		<i>RANKL</i>	Loss of function	Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa$ B Ligand	<i>Tnfrsf1<sup>1</sup><sup>-/-</sup></i>
	AR		<i>RANK</i>	Loss of function	Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa$ B	<i>Tnfrsf11a<sup>-/-</sup></i>
Osteopetrosis, intermediate form	AR	259710	<i>CLCN7</i>		Chloride channel	
	AR		<i>PLEKHM1</i>	Loss of function	Pleckstrin homology domain containing family M, member 1	<i>ia rat</i>
Osteopetrosis with renal tubular acidosis	AR	259730	<i>CAII</i>	Loss of function	Carbonic anhydrase II	
Osteopetrosis, late-onset form ('Albers-Schönberg disease')	AD	166600	<i>CLCN7</i>	Dominant negative	Chloride channel	
Osteopetrosis with ectodermal dysplasia and immune defect (OLEDAID)	XL	300301	<i>IKBKG (NEMO)</i>	Loss of function	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer, kinase of	<i>Nemo<sup>-/-</sup></i>
Leukocyte adhesion deficiency syndrome (LAD-III) and osteopetrosis	AR		<i>Kindlin-3</i>	Loss of function	Kindlin-3	<i>Kind3<sup>-/-</sup></i>
	AR		<i>CalDAG-GEF1</i>	Loss of function	Calcium and diacylglycerol-regulated guanine nucleotide exchange factor 1	<i>CalDAG-GEF1<sup>-/-</sup></i>
Pycnodysostosis	AR	265800	<i>CTSK</i>	Loss of function	Cathepsin K	<i>cathK<sup>-/-</sup></i>
Osteopoikilosis	AD	155950	<i>LEMD3</i>	Loss of function	LEM domain-containing 3	
Melorheostosis with osteopoikilosis	AD	155950	<i>LEMD3</i>	Loss of function	LEM domain-containing 3	
Dysosteosclerosis	AR	224300				
Osteomesopyknosis	AD	166450				
Osteopathia striata congenita with cranial stenosis	XL	300373	<i>WTX</i>	Loss of function	Wilms tumour gene on the X chromosome	
Osteosclerosis, Stanescu type	AD	122900				

**Figure 2** : Classification du Nosology Group of The International Skeletal Dysplasia Society, revue en 2006. Différentes entités sont regroupées en fonction des signes cliniques, du mode de transmission et des mécanismes pathogéniques et moléculaires [91].

## I.2 Présentation générale de l'ostéopétrose autosomique récessive :

Nous développerons les 6 formes d'ostéopétrose les plus connues, en particulier l'ostéopétrose autosomique récessive qui fait l'objet de cette étude. Cette forme d'ostéopétrose est développée au cours des premières années de vie. Elle s'exprime de façon variable au sein d'une même fratrie. Il s'agit d'une des formes les plus graves d'ostéopétrose, nécessitant une prise en charge précoce.

### I.2.1 Epidémiologie :

La fréquence de survenue de la pathologie est faible. Elle est comprise entre 1/200 000 et 1/300 000 naissances. Néanmoins, le risque est plus élevé chez les parents **consanguins**, allant jusqu'à 20% [60]. L'incidence de la maladie est particulièrement élevée au Costa Rica avec 3,4/100 000 naissances en moyenne [91]. Il n'y a actuellement pas d'étude épidémiologique sur cette maladie.

### I.2.2 Etude génétique :

La transmission de la maladie se fait selon un mode autosomique récessif. La consanguinité parentale doit être recherchée lors d'un interrogatoire familial précis. Des mutations génétiques sont à l'origine de cette forme d'ostéopétrose particulièrement grave.

Différents gènes sont impliqués dans l'ostéopétrose autosomique récessive :

- Le **chromosome 11** (HEANEY 1998, DE VERNEJOU, VAN HUL).

Des mutations du gène TCIRG1 sont retrouvées dans 50% des cas étudiés [33]. Elles touchent majoritairement des sites donneurs ou receveurs d'épissage<sup>1</sup>, des insertions, des délétions ou des mutations non-sens<sup>2</sup>.

Ces mutations entraînent probablement la production de protéines non fonctionnelles ou ARNm instables ou ne pouvant être traduits correctement.

Elles seraient responsables d'un défaut d'acidification de la lacune de Howship et d'un déficit de dissolution des cristaux d'hydroxyapatite. Ceci explique la perturbation du fonctionnement des enzymes de résorption.

- **le chromosome 16**, notamment le gène CLCN7 découvert par KORNAK [54].

Des mutations sont décrites dans neuf familles de patients atteints d'ostéopétrose maligne infantile et d'ostéopétrose de type II. Elles consistent en insertions, délétions ou mutations non-sens et faux-sens<sup>3</sup>. Le fait que les patients porteurs de mutations du gène CLCN7 peuvent avoir un phénotype très sévère (ostéopétrose maligne) ou bénin reste difficile à expliquer.

- **Le chromosome 6** : une étude portant sur 19 patients a montré la présence d'une mutation du gène GL. Ces malades ne présentent pas de mutation dans les gènes TCIRG1 et CLCN7 [13].

### I.2.3 Signes cliniques :

#### I.2.3.1 Signes généraux :

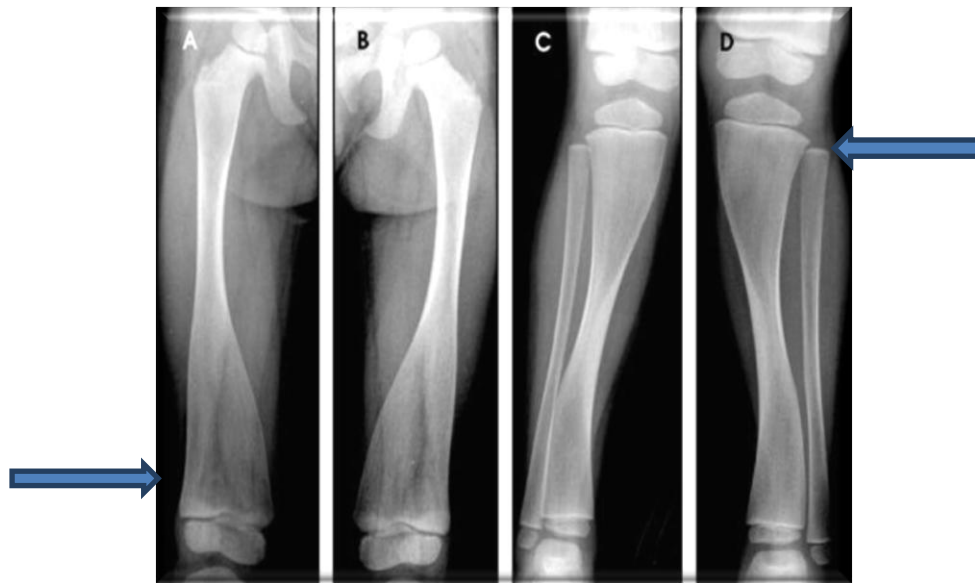
La maladie se révèle par deux signes principaux :

- des fractures pathologiques de type transversal ou oblique,
- un retard de développement staturo-pondéral.

Celui-ci est associé à de fréquentes infections des voies aéro-digestives supérieures, souvent d'origine virale [85]. Parfois, elle se révèle par une obstruction nasale due à une insuffisance de développement des sinus paranasaux [99]. Le diagnostic est souvent établi dans les premiers mois de vie de l'enfant.

L'examen clinique des patients révèle un aspect pâle de la peau et des cheveux clairsemés. Un purpura et des ecchymoses sont souvent présents. Les enfants sont parfois irritables, difficiles à élever pour les parents (« a failure to thrive » pour les Anglo-saxons), ce qui semble être lié à des fractures inconnues ou à des céphalées. Celles-ci seraient dues à une augmentation de la pression intracrânienne en rapport avec un épaissement de l'os et une compression de la veine jugulaire au niveau du foramen jugulaire.

Les patients sont de petite taille, avec une déformation des métaphyses des genoux et un humérus en forme de massue (Erlenmeyer-flask deformity : figure 3).



**Figure 3 :** Déformation caractéristique du tibia et du fémur « en massue ». Cette image est rencontrée dans de nombreuses pathologies osseuses. (Erlenmeyer-flask deformity).

Illustration d'après Anderson publishing, Medscape [66].



**Figure 4:** Photo d'une patiente de 3 ans atteinte d'une ostéopétrose autosomique récessive et présentant une macrocéphalie, des bosses frontales proéminentes et un hypertélorisme caractéristique, d'après Yamada et al [101].

La croissance est retardée, conséquence de l'anémie chronique et d'infections récurrentes. Des signes de rachitisme peuvent être associés, avec une discrète incurvation des membres inférieurs, la présence d'un chapelet costal, et de bourrelets épiphysaires.

Les enfants atteints présentent souvent un élargissement du crâne avec une proéminence frontale, durant la première année de vie, donnant à ces enfants une morphologie faciale caractéristique (figure 4) [97].

Plusieurs cas d'hydrocéphalie ont été rapportés [57]. Celle-ci entraîne une macrocéphalie, conséquence de la pétrification de la base du crâne et d'une circulation de retour insuffisante. Le thorax des patients est étroit. L'hépatosplénomégalie est constante et précoce.

Les signes dentaires sont toujours présents, ils feront l'objet d'une étude particulière dans la suite du travail. De même, l'ostéomyélite est une des complications principales de l'ostéopétrose et elle sera développée ultérieurement.

### I.2.3.2 Signes neurosensoriels :

La plupart des nerfs crâniens peuvent être comprimés par l'oblitération progressive des foramens de la base du crâne.

#### Les troubles visuels :

Ils apparaissent entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> mois de vie. Les signes cliniques d'atteinte visuelle sont :

- une atrophie du nerf optique avec œdème papillaire,
- un nystagmus horizonto-rotatoire<sup>4</sup>,
- une mobilité des globes oculaires associée à une asynergie et à un tremblement pupillaire,
- l'absence de suivi oculaire aux formes et à la lumière souvent détectée entre les 6èmes et 8èmes semaines,
- un strabisme par atteinte des nerfs oculomoteurs.

La baisse de l'acuité visuelle est classiquement irréversible, non améliorée par la greffe médullaire. Il existe des cas isolés de guérison ou d'amélioration en post-greffe à condition d'intervenir très rapidement. Le pronostic visuel est conditionné par la rapidité de prise en charge de la maladie et nécessite des consultations ophtalmologiques répétées avec la mesure des **potentiels évoqués visuels**<sup>5</sup>.

### Les troubles auditifs :

La surdité et la diminution de l'acuité auditive sont fréquentes chez les patients atteints d'ostéopétrose, liées notamment à une compression du nerf vestibulo-cochléaire ainsi qu'à des otites scléreuses chroniques et un mauvais drainage de l'oreille moyenne. 78% des patients présenteraient une perte de l'audition [26].

### Autre atteinte neurosensorielle :

Une paralysie faciale peut être mise en évidence par atteinte du nerf facial (figure 5). L'atteinte de la seconde paire des nerfs crâniens peut également être détectée [57].

### I.2.3.3 Signes squelettiques:

Les fractures constituent une complication fréquente. Elles sont spontanées ou associées à un traumatisme mineur. Elles sont généralement transverses et peu déplacées, touchant soit la diaphyse ou la métaphyse des os longs, soit l'épiphyse.

La formation du cal osseux se fait dans un temps normal, mais il existe souvent une réaction périostée exagérée avec une néoformation osseuse exubérante. Cette réaction peut encore être amplifiée par des saignements sous-périostés, favorisés par la thrombopénie [85].

Les os longs semblent les plus touchés. Il existe également des fractures osseuses intra-scapulaires dues probablement à la fragilité osseuse durant l'accouchement.

La prise en charge de la douleur est une partie essentielle du traitement de ces patients.

#### I.2.3.4 Les troubles psychomoteurs:

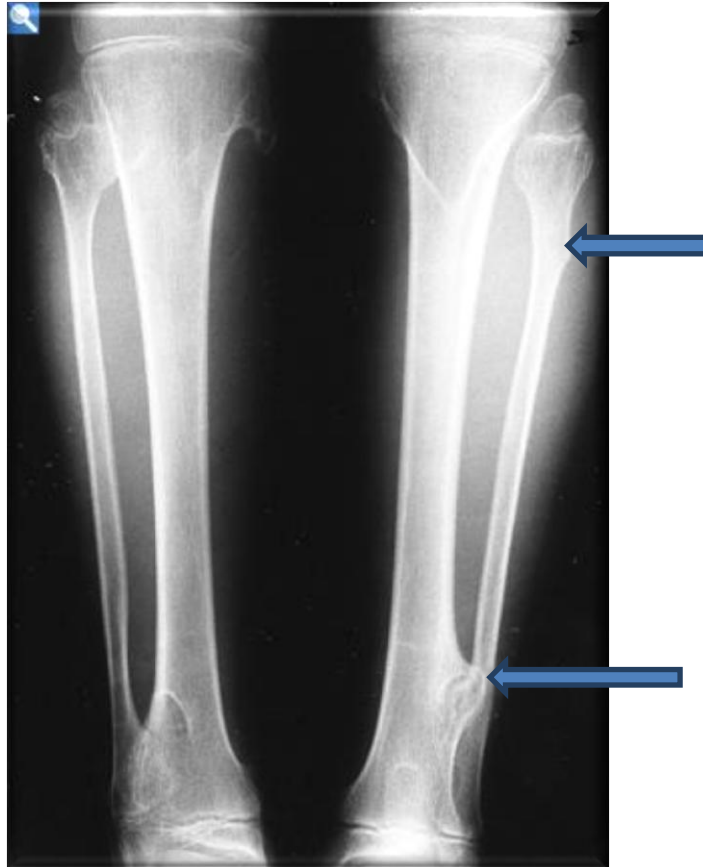
Il existe souvent un retard psychomoteur, notamment lors d'autres atteintes comme une agénésie du corps calleux ou une dystrophie neuro-axonale<sup>6</sup> pouvant faire évoluer le patient vers un état végétatif durant les premiers mois de vie.

<b><u>Signes cliniques</u></b>	<b><u>Fréquence (%)</u></b>
Atrophie optique	78
Splénomégalie	62
Hépatomégalie	48
Retard staturo-pondéral	36
Proéminence frontale	34
Fractures	28
Surdité	22
Retard mental	22
Elargissement du périmètre crânien	22
Ostéomyélite (mandibule)	18
Adénopathies	18
Genu valgum	16
Paralysie faciale	10
Déformations thoraciques	8

**Figure 5:** Principales manifestations cliniques retrouvées dans 50 cas d'ostéopétrose maligne, d'après Johnston et al [47], cité par Germanier et al [36].

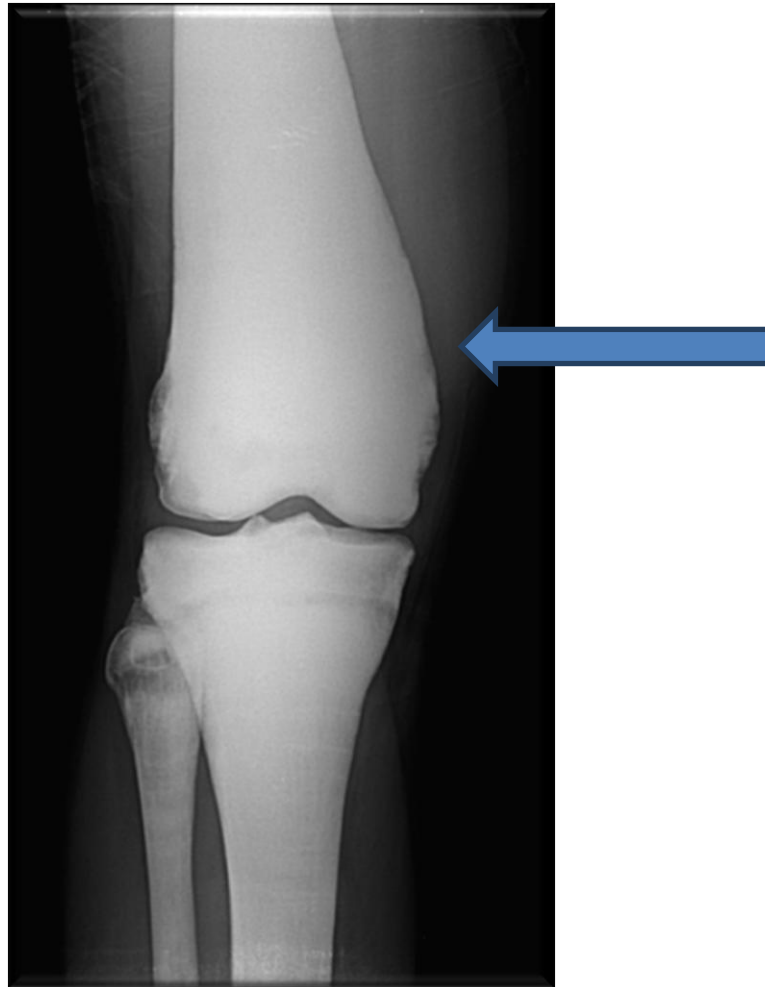
### I.2.4 Signes radiologiques :

Les examens radiographiques montrent une augmentation de densité plus ou moins généralisée du squelette, associée à un défaut de remodelage métaphysaire (figure 6).



**Figure 6 :** L'os ostéopétrotique présente une densité supérieure à la normale. Nous remarquons la présence de nombreuses exostoses chez ce patient, d'après Medcyclopaedia [65].

Au niveau des os longs, la condensation touche sélectivement la région métaphysaire donnant l'aspect caractéristique « en massue », avec disparition de la corticale et du canal médullaire. (« Erlenmeyer-flask deformity » : figure 7)



**Figure 7 :** « Erlenmeyer flask deformity », déformation caractéristique de la métaphyse « en massue », d'après Radiopaedia [77].

Il est possible d'observer une striation parallèle au cartilage de conjugaison donnant un aspect « en pile d'assiettes », celle-ci est parfois associée à une striation longitudinale. Un rachitisme associé entraîne un aspect grignoté et frangé de la limite métaphysaire.

Chez le nourrisson, les phalanges présentent une densification en forme de cônes, dont le grand axe est parallèle à celui de l'os. Les métacarpiens présentent une image de deux cônes opposés par le sommet qui est centro-diaphysaire, donnant un aspect « d'os dans l'os » (bone-within-a-bone : figure 8).

Ce phénomène d'endostose touche principalement le tarse, les corps vertébraux, les phalanges des mains et des pieds et les ailes iliaques.

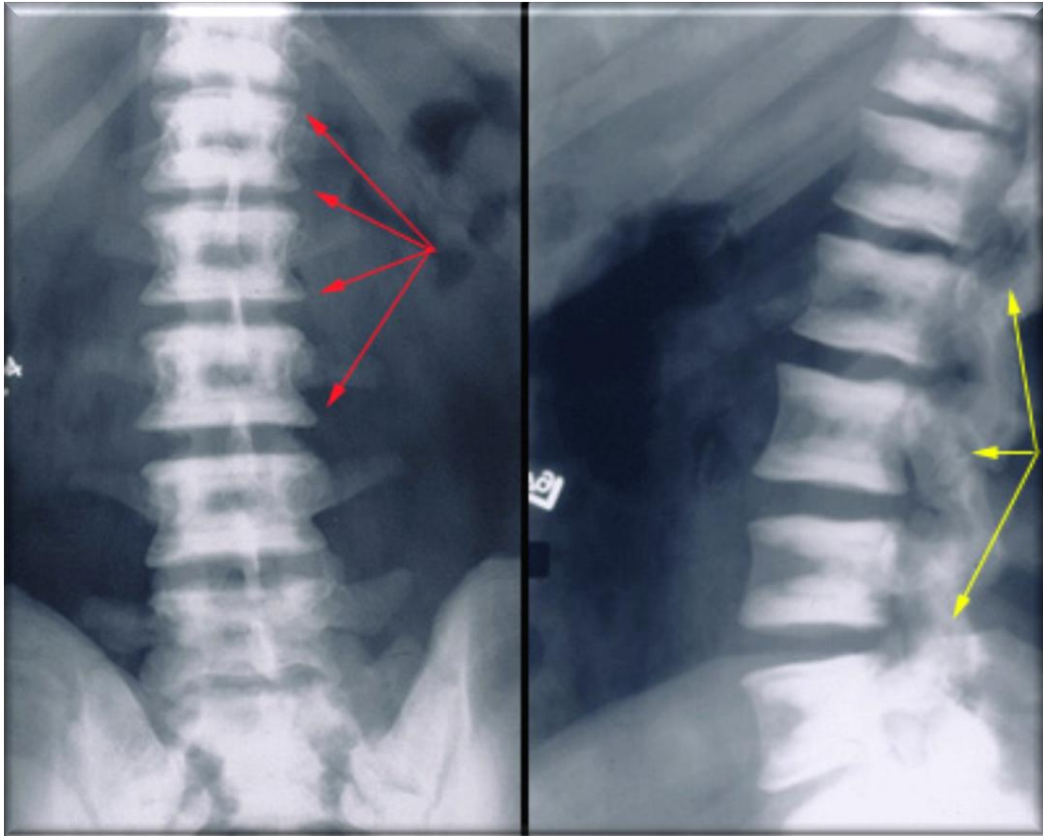


**Figure 8** : Aspect classique d'os dans l'os (bone-within-a-bone) au niveau du tarse et des métacarpiens, chez un patient porteur d'une ostéopétrose, d'après Radiopaedia [77].

Les côtes et clavicules sont de densité supérieure à la normale, les omoplates et les ailes iliaques sont également touchées (figure 9). Il est possible de noter des stries concentriques alternativement sombres et claires, parallèles à la crête iliaque. Elles s'accompagnent souvent un peu plus tard de signes de fractures. Les vertèbres sont denses avec un aspect « en diabolo » ou en « sandwich » des corps vertébraux par opacification des bords supérieurs et inférieurs (figure 10).



**Figure 9** : Les côtes et les clavicules sont de densité supérieure à la normale, chez ce patient atteint d'une ostéopétrose autosomique récessive, d'après Radiopaedia [77].

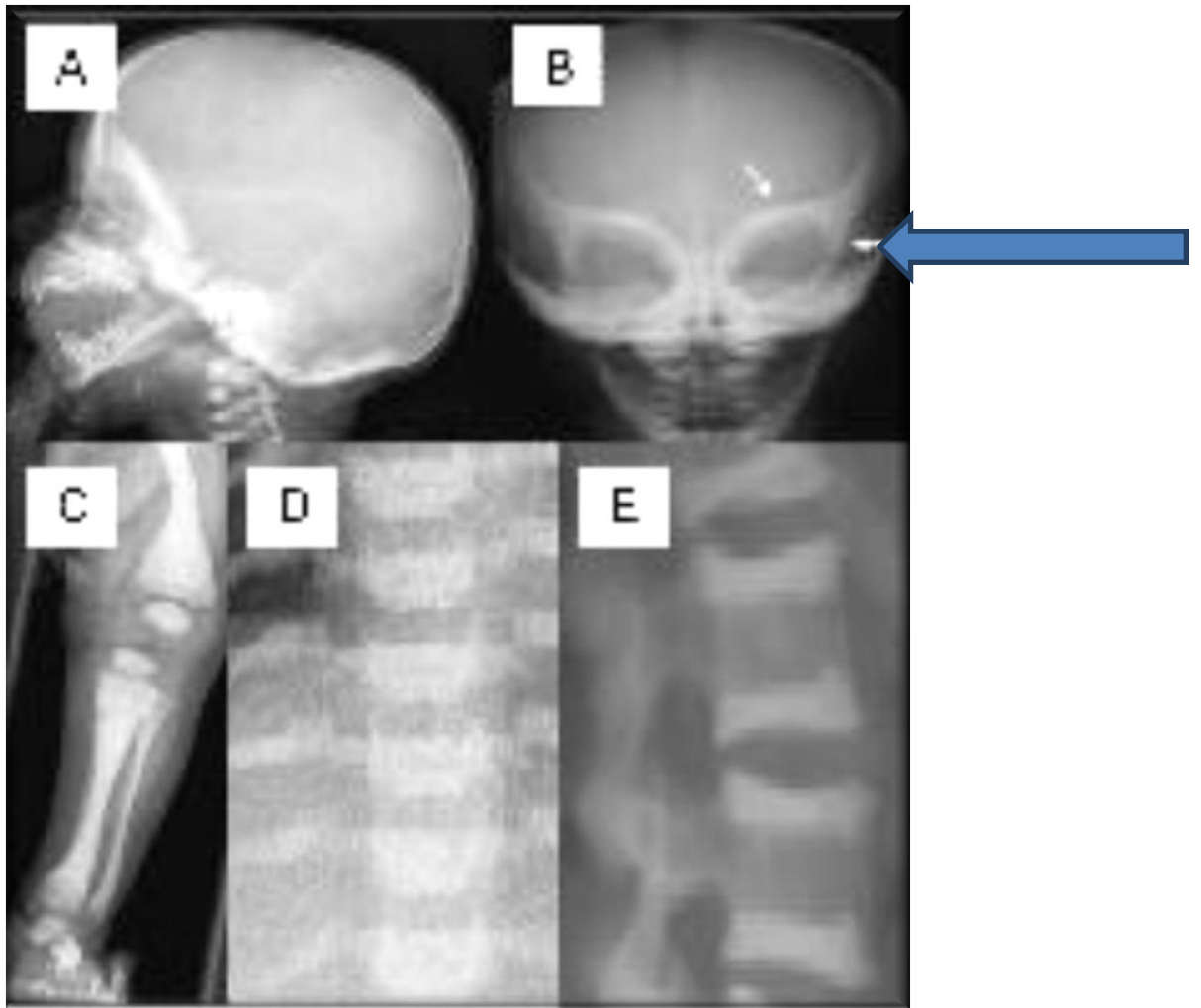


**Figure 10 :** Les flèches rouges montrent l'aspect en sandwich des vertèbres ostéopétrotiques, manifestant une sclérose et un épaissement des corps vertébraux. Les flèches jaunes montrent un épaissement de la partie vertébrale postérieure. Illustration d'après le John Hopkins Arthritis Center [42].

Au niveau de la face, l'aspect est caractéristique. L'image est dite en de « loup de carnaval », traduisant une condensation massive de la base du crâne, des rebords orbitaires et du maxillaire supérieur (figures 11 et 12). La voûte du crâne peut parfois être touchée, même si elle est généralement épargnée chez le jeune enfant. Elle donne alors un aspect d'image « en brosse ».



**Figure 11** : Radiographie de profil d'un patient ostéopétrotique montrant une sclérose généralisée et diffuse de la base de crâne, selon A. Bryk et al [20].



**Figure 12:** Aspect caractéristique « en loup de carnaval » avec une condensation des rebords orbitaires, de la base du crâne et des maxillaires, selon Medscape [66].

L'examen radiologique fait intervenir la radiographie conventionnelle, mais également la tomodensitométrie permettant de mesurer le diamètre des foramens, ou la détection de lésions associées comme l'agénésie des corps calleux, l'hydrocéphalie ou des signes de maladie neuro-dégénérative.

L'examen tomodensitométrique est intéressant dans le suivi des patients, lors du contrôle post-opératoire après les interventions de décompression ou pour l'évaluation de l'efficacité de certains traitements de l'ostéopétrose.

Le scanner osseux est nécessaire en cas de suspicion d'ostéomyélite ou pour rechercher des fractures non visibles.

L'IRM peut être utilisée comme indicateur de l'activité de la moelle osseuse. La forme maligne se caractérise par une absence complète de signal pour les corps vertébraux qui apparaissent donc noirs, et contrastent avec les disques intervertébraux adjacents.

Elle trouve un autre intérêt dans l'évaluation de l'efficacité de la transplantation de moelle osseuse en montrant la recolonisation des cavités médullaires par le greffon [79, 85].

Les indications de la scintigraphie osseuse sont limitées dans le cadre de l'ostéopétrose. Elle se révèle utile pour confirmer le diagnostic d'une ostéomyélite ou une fracture occulte. Celles-ci peuvent être difficiles à objectiver en radiologie conventionnelle en raison de l'augmentation de la densité osseuse [85, 99].

De même, la minéralométrie osseuse est un examen de seconde intention. Il permet le contrôle de la masse osseuse et l'évaluation des effets de la transplantation de moelle sur les os [50].

### I.2.5 Signes biologiques :

L'hyperminéralisation osseuse entraîne une oblitération presque complète des canaux médullaires et l'étouffement de la moelle hématopoïétique [89]. La moelle osseuse est hypoplasique voire aplasique. L'étude de celle-ci est rendue difficile par l'extrême dureté de l'os. Il en résulte une atteinte des trois lignées et l'absence de mégacaryocyte est généralement notée.

L'anémie et une neutropénie majeure sont rapidement aggravées par un hypersplénisme quasi-constant, conséquence de l'hématopoïèse extra-médullaire. L'érythropoïèse de stress entraîne la présence d'hémoglobine fœtale.

Dans les premières phases de la maladie, la formule sanguine reste sensiblement normale mais elle témoigne de la réaction érythro-leucocytaire.

Avec l'hépatosplénomégalie, la pancytopenie devient évidente :

- le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl, nécessitant des transfusions.
- le taux de globules blancs est variable, la neutropénie semble caractéristique de la maladie. Un déficit intrinsèque du système immunitaire majore la prédisposition particulière des patients à l'infection, souvent responsable d'un décès précoce.
- la thrombopénie est fréquemment observée, c'est un signe de gravité de la maladie car elle entraîne des manifestations hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital.

En l'absence de traitement, l'aggravation progressive des troubles hématologiques entraîne le décès des enfants atteints d'ostéopétrose avant l'âge de 6 ans [85, 99].

Pour Shapiro, le taux sérique du calcium, des phosphates et de la phosphatase alcaline est normal. La calcémie reflétant l'apport alimentaire de calcium, une hypocalcémie fait penser à un rachitisme surajouté. Elle serait expliquée par une activité ostéoblastique conservée sans lyse osseuse.

Dans les formes sévères, une hypophosphatémie ainsi qu'une élévation des phosphatases acide et alcaline sont observées. Une hyperparathyroïdie secondaire avec un taux élevé de PTH et de calcitriol peut être mise en évidence. Il apparaît alors que le taux sérique du calcium et des phosphates devient insuffisant pour assurer la minéralisation des tissus chondroïdes et ostéoïdes néoformés, responsable d'un rachitisme secondaire.

En cas de transplantation de moelle osseuse, il n'est pas rare de constater une hypercalcémie sévère secondaire au rétablissement de la fonction ostéoclastique.

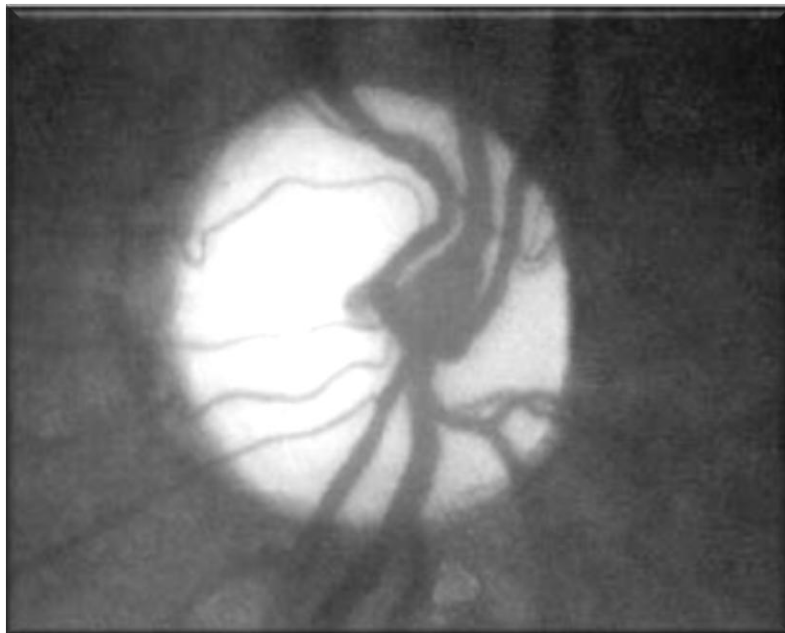
## I.2.6 Examens complémentaires :

### I.2.6.1 Examen ophtalmologique :

Le fond d'œil montre un œdème papillaire sans diminution de l'acuité visuelle dans un premier temps puis une progressive atrophie optique, signe de la compression nerveuse (figure 13).

Les potentiels évoqués visuels doivent être réalisés de façon régulière chez les patients atteints d'ostéopétrose. Une latence est le signe d'une compression nerveuse souvent mise en évidence avant l'imagerie.

Un électrorétinogramme peut permettre de détecter une éventuelle dégénérescence rétinienne.



**Figure 13 :** Atrophie papillaire bilatérale chez une patiente de 3 mois atteinte d'ostéopétrose autosomique récessive. A l'examen ophtalmologique, elle présente un nystagmus et une absence de mobilité oculaire après stimulation, d'après A. Bryk et al [20].

### I.2.6.2 La ponction biopsie osseuse :

La pratique de la biopsie est contestée par certains auteurs [58]. Elle semble être une aide au diagnostic mais elle n'est pas obligatoire. Elle est réalisée au niveau de l'aile iliaque, sous anesthésie générale, dans des conditions strictes d'asepsie et sous couverture antibiotique.

L'étude anatomopathologique de l'os marmoréen a été faite par Engfeldt, montrant que l'ensemble des os est affecté et que les diaphyses et épiphyses des os longs sont de diamètre augmenté tandis que les épiphyses semblent de taille normale.

L'étude histologique montre une augmentation du nombre d'ostéoclastes, ou une modification de la bordure en brosse. L'augmentation du nombre d'ostéoclastes semble traduire une hyperplasie compensatoire secondaire au ralentissement du turn-over osseux. Ils semblent normaux dans leur forme, leur apparence ou leur position. L'ossification paraît être normale, de même que le cartilage de conjugaison et l'ossification du périoste [37].

La disposition de la trame de collagène est perturbée, les fibres haversiennes de collagène sont disposées en travées irrégulières ce qui peut expliquer la fragilité osseuse. La vascularisation est réduite.

### I.3 Les autres formes cliniques d'ostéopétrose :

#### I.3.1 Ostéopétroses à mode de transmission autosomique dominante (OAD) :

Trois types d'ostéopétrose à transmission autosomique dominante sont décrits dans la littérature. Elles sont dites **bénignes** car leur expression clinique ne met pas en jeu le pronostic vital. La moitié des cas est asymptomatique, de découverte fortuite. La distinction entre les différents types d'ostéopétrose est essentiellement radiologique d'après l'étude radiologique d'ANDERSEN et BOLLERSLEV, citée par Germanier Y. et al [36].

##### I.3.1.1Epidémiologie :

La prévalence de la forme bénigne est estimée à **1 cas pour 20 000 habitants** en Europe. Elle est de **1 cas pour 100 000 à 1 cas pour 500 000** habitants en Amérique du Nord. Cette forme de la maladie est la plus fréquente. Elle correspond à celle décrite initialement par ALBERS-SCHÖNBERG en 1904. Elle semble toucher d'avantage l'homme que la femme, ce qui peut être expliqué par le fait que son activité physique l'expose plus fréquemment aux traumatismes. Etant souvent diagnostiquée de façon fortuite, il est possible que la prévalence exacte de la forme bénigne soit largement sous-estimée. De grandes familles de sujets atteints sont maintenant répertoriées [15, 17].

### I.3.1.2 Etude génétique :

La transmission se fait sur un mode **autosomique dominant**, avec une pénétration génétique variable. Parfois, certains enfants de parents atteints sont indemnes [16, 47]. Le taux de pénétration est estimé à 75%. Il semble plus marqué dans la forme bénigne de type II, selon Johnston [47].

**-L'OAD de type I** serait due à une anomalie du gène TCIRG1 et du gène LRP5 localisés sur le chromosome 11 en q12-13. Ce gène code pour une protéine associée au récepteur de la lipoprotéine de faible densité synthétisée par les ostéoblastes. Celle-ci est responsable de la formation de la matière ostéoïde.

**-L'OAD de type II** est liée entre autre à une anomalie du chromosome 16, par une mutation du gène CLCN7 codant pour le canal chlore CLC7 de la bordure en brosse. C'est la mutation la plus fréquente. Néanmoins, cette anomalie n'est pas spécifique à ce type d'ostéopétrose. Elle est retrouvée chez les patients présentant une ostéopétrose récessive maligne ou une ostéopétrose de type intermédiaire. D'autres anomalies génétiques sont décrites dans la littérature comme celle du chromosome 1p21, affectant le gène codant pour CSF-1. Ce gène est localisé par Van Hul en 1997, mais il semblerait qu'il s'agisse d'un locus mineur [63].

**-L'OAD de type III** : il n'y a pas d'étude génétique précise à l'heure actuelle sur cette forme d'ostéopétrose.

### I.3.1.3 Signes cliniques :

La maladie reste longtemps asymptomatique, les seules anomalies détectables sont radiologiques. Elle se caractérise donc par un diagnostic tardif, souvent au cours de l'adolescence suite à une fracture sur un traumatisme mineur. Près de 45 % des sujets atteints restent asymptomatiques, quelle que soit la forme de la maladie [14, 47].

Les fractures osseuses constituent la manifestation la plus fréquente de l'ostéopétrose bénigne. Elles touchent entre **40 et 70 %** des sujets atteints, selon Johnston et al [47].

Le nombre de fractures est le plus souvent faible pour chaque patient, celles-ci sont fréquemment isolées. Cependant, des cas de fractures multiples ont été répertoriés, allant jusqu'à 37 fractures pour un même patient. Ces fractures sont plus fréquentes dans l'OAD de type II, de l'ordre de 78%. Elles sont généralement localisées à la hanche et au fémur. Le traitement est le plus souvent conservateur, même si un retard de cicatrisation est fréquent.

On note souvent (figure 14) :

**-des douleurs osseuses** qui se localisent essentiellement dans la région lombaire. Ce symptôme est retrouvé dans 25 % des cas [17, 47].

**-des compressions nerveuses**, mais elles sont plus rares que dans la forme autosomique récessive, avec une atteinte du nerf optique, du facial, du nerf vestibulo-cochléaire et du trijumeau. Elles touchent jusqu'à 20 % des sujets [10]. Des névralgies du trijumeau ont été décrites notamment dans le type I [22].

**-des manifestations buccales**, se traduisant par des cas d'ostéomyélite chez 10 % des patients. Cette complication est liée à la diminution de la vascularisation osseuse, secondaire à la compression des pédicules nourriciers par la sclérose.

La localisation la plus fréquente est mandibulaire (11%). Elle est favorisée par le déficit immunitaire souvent présent, par l'atteinte des granulocytes et des monocytes.

**-des déformations osseuses**, notamment une scoliose du rachis dorsal et lombaire, une coxa vara, un genu valgum et genu varum.

De façon moins fréquente, on retrouve :

**-une arthrose précoce et ostéoarthrite** de la hanche,

**-d'autres signes cliniques**, comme un syndrome du canal carpien, un hypogonadisme hypogonadotrophique, une anémie par myélophtysie<sup>7</sup>, une discrète dysmorphie faciale avec un crâne volumineux, une hypertrophie des bosses frontales et pariétales.

<b>Signes cliniques</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Patients asymptomatiques	45
Fractures	37-67
Douleurs osseuses	20-25
Atteinte des nerfs crâniens	7-23
Ostéomyélite	7-10

**Figure 14** : Principales manifestations cliniques observées dans 144 cas d'ostéopétrose bénigne [47].

#### I.3.1.4 Signes biologiques:

Il n'y a généralement pas d'atteinte médullaire, dans cette forme d'ostéopétrose. Une discrète anémie est parfois observée. Cependant, on constate une élévation du taux sérique de phosphatases alcalines et d'ostéocalcine, même si le métabolisme phosphocalcique est généralement normal [63].

Certaines études signalent une élévation du taux de la PTH et de l'isoenzyme BB « cérébrale » de la créatinine-kinase<sup>8</sup> dans la forme de type II [99].

#### I.3.1.5 Signes radiologiques:

Dans ces formes d'ostéopétrose à transmission autosomique dominante, le diagnostic est essentiellement radiologique. Dans toutes les formes cliniques, l'ostéosclérose du squelette axial est diffuse et progressive. Les os longs sont atteints de façon symétrique avec un défaut de résorption de l'os endostal.

En 1987, ANDERSEN et BOLLERSLEV distinguent deux types particuliers d'ostéopétrose sur la base de leur aspect radiologique, dans un groupe de 26 patients cité par Germanier [36].

-L'OAD de type I se distingue par une sclérose et un épaississement de la voûte crânienne, associée à une sclérose diffuse du rachis. Il n'y a pas d'épaississement des plateaux vertébraux, ni d'endostose des os du bassin (« bone-within-a-bone »).

-L'OAD de type II se caractérise par une sclérose osseuse prédominant à la base du crâne, notamment du sphénoïde, des rochers et des processus clinoides. On note un épaississement des plateaux vertébraux (« rugger-jersey-spine ») et une endostose intéressant le bassin, au niveau des ailes iliaques. Un aspect « en sandwich » des plateaux vertébraux est parfois décrit.

Il n'y a pas de remodelage trabéculaire dans cette forme de la maladie, les canaux médullaires sont étroits ou absents (figure 15).

-En 1995, une troisième forme est décrite, correspondant à une OAD de type III. Elle se caractérise par une sclérose osseuse de type centrifuge, sans anomalie biochimique ou histopathologique.

<b>OAD I</b>	<b>OAD II</b>
Sclérose de la voûte crânienne	Sclérose de la base du crâne
Pas d'épaississement des plateaux vertébraux	Epaississement des plateaux vertébraux
Pas d'endostose du bassin	Endostose du bassin
Ostéosclérose diffuse du rachis axial	Ostéosclérose diffuse du rachis axial
Faible risque de fractures	Risque élevé de fractures, souvent fémorales
Atteinte symétrique des os longs	Atteinte symétrique des os longs

**Figure 15 :** Caractéristiques radiologiques des ostéopétroses dominantes de type I et II.

En conclusion, cette forme d'ostéopétrose est caractérisée par sa complexité nosologique, comme l'illustre une étude portant sur une famille norvégienne chez laquelle les trois formes de la maladie ont pu être observées [36].

### I.3.1.6 Traitement :

Il n'y a pas de traitement pour ce type d'ostéopétrose, excepté celui des fractures. Dans ce cas, un traitement conservateur est privilégié, même si un retard de consolidation est fréquent. La chirurgie orthopédique est indiquée au cas par cas. Celle-ci est sur utile dans les fractures diaphysaires des os longs, durant l'enfance ou si le patient présente des déformations.

Les fractures touchent essentiellement le fémur : les fractures sous trochantériennes répondent bien au traitement orthopédique, par contre le traitement chirurgical est indiqué dans les fractures du col fémoral en raison du risque de coxa vara.

### I.3.2 Ostéopétrose liée à un déficit en Anhydrase Carbonique II (syndrome de GUIBAUD) :

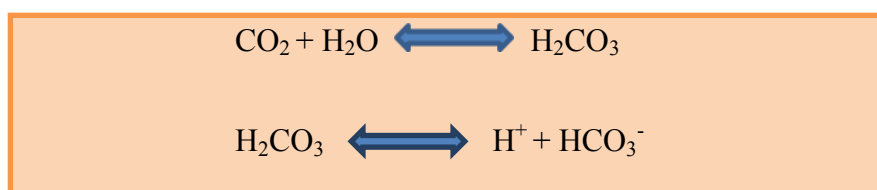
#### I.3.2.1 Epidémiologie :

Cette forme d'ostéopétrose est rare. Cinquante cas sont rapportés dans la littérature. Ce sont principalement des sujets de la région méditerranéenne et du Moyen-Orient. La consanguinité semble favoriser les mutations du gène AC II [40, 80].

#### I.3.2.2 Etude génétique et moléculaire :

Le déficit en Anhydrase Carbonique II (AC II) est causé par diverses mutations du gène AC II, dont le rôle pathogénique fut découvert en 1983 [18]. Cette enzyme est synthétisée à partir de gènes situés sur le bras long du chromosome 8, et qui sont très largement distribués dans l'organisme. On les retrouve dans le rein, le cerveau, les hématies, les os, les monocytes périphériques et les macrophages. Il s'agit de métallo-enzymes monomériques dont on connaît quatre formes chez l'homme : l'AC I, AC II, AC III, AC IV. L'AC II est l'isoenzyme possédant le plus grand pouvoir catalytique de cette famille enzymatique. Il semblerait que les AC jouent un rôle fondamental dans la synthèse des sécrétions pancréatiques, salivaires, gastriques, de l'humeur aqueuse, et du liquide céphalo-rachidien.

L'étude du déficit en AC II fournit des informations sur le rôle physiologique de cette enzyme dans le mécanisme de résorption osseuse. Elle joue un rôle non négligeable dans l'équilibre acido-basique puisqu'elle catalyse la transformation du  $\text{CO}_2$  et de l' $\text{H}_2\text{O}$  en  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . L' $\text{H}_2\text{CO}_3$  se dissocie à son tour en  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$  [88].



Ce rôle primordial dans l'équilibre acido-basique est retrouvé lors des mécanismes de résorption osseuse puisque l'enzyme est présente dans les ostéoclastes. Le déficit en AC II semble donc être associé à un trouble du remodelage osseux et à un épaissement généralisé du squelette.

### I.3.2.3 Signes cliniques :

La découverte de la maladie est souvent tardive, à la grande enfance. La symptomatologie clinique se traduit par :

- des signes classiques d'ostéopétrose, notamment squelettiques,
- une acidose tubulaire rénale, se traduisant par une apathie, une faiblesse musculaire et une paralysie transitoire d'origine hypokaliémique,
- des calcifications cérébrales,
- un retard mental d'importance variable,
- une petite taille,
- des troubles dentaires.

Il est à noter que les troubles squelettiques peuvent régresser de manière spontanée au cours de l'évolution de la maladie, contrairement aux autres formes d'ostéopétrose.

Les manifestations cliniques sont variables en fonction de l'origine géographique du sujet, ce qui suggère une hétérogénéité génétique. En effet, les patients du Moyen-Orient présentent en général un retard mental et une acidose métabolique sévère mais peu de fractures alors que les patients originaires d'Europe et d'Amérique du Nord ont beaucoup plus de fractures.

#### I.3.2.4 Signes biologiques :

Une hématopoïèse extra-médullaire est parfois notée pour compenser la myélophthysie<sup>7</sup>. Le déficit en AC II peut s'accompagner d'une discrète anémie, le plus souvent secondaire à une carence alimentaire et également d'une acidose métabolique dans la période néonatale et d'une acidose tubulaire rénale de type I et II.

#### I.3.2.5 Traitement :

Il n'y a pas de traitement codifié pour cette forme d'ostéopétrose. Certaines formes d'acidose tubulaire rénale répondent à l'administration de bicarbonates. L'impact de l'administration d'une substance alcaline sur le métabolisme est inconnu. De plus, le traitement de l'acidose métabolique associée au déficit en AC II est un sujet de controverses.

On constate en effet chez les sujets non traités une tendance spontanée à la réduction de la densité osseuse au cours de l'évolution. Il est alors possible qu'un traitement alcalin puisse réduire l'effet bénéfique de l'acidose métabolique sur la libération de bicarbonates à partir du squelette [96].

Pour certains auteurs, le recours à la greffe médullaire en tant que traitement de base d'un déficit en AC II a permis une correction du phénotype ostéopétrotique et un ralentissement des calcifications cérébrales. L'acidose tubulaire rénale semble inchangée [99]. Une association entre la vitamine  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et une diète pauvre en calcium semble être utile dans le traitement du déficit de l'AC II.

La thérapie génique sera sans doute une approche thérapeutique de choix dans cette forme d'ostéopétrose.

### I.3.3 L'ostéopétrose intermédiaire :

#### I.3.3.1 Epidémiologie:

Il n'existe pas de donnée épidémiologique à ce jour sur cette forme intermédiaire d'ostéopétrose.

#### I.3.3.2 Etude génétique:

La maladie se transmet selon un **mode autosomal récessif**.

#### I.3.3.3 Signes cliniques:

L'examen clinique montre :

- une petite taille,
- une macrocéphalie,
- une atteinte des nerfs crâniens,
- des fractures pathologiques récurrentes,
- des signes dentaires, notamment une ankylose,
- des ostéomyélites des maxillaires,
- une anémie généralement sévère.

#### I.3.3.4 Traitement :

Le traitement de cette forme d'ostéopétrose est mal connu. Il est fonction de l'évolution de la maladie. Le pronostic de cette forme particulière d'ostéopétrose reste à déterminer [43].

### I.3.4 Ostéopétrose et maladie de stockage neuronal [45] :

#### I.3.4.1 Epidémiologie :

Il n'existe pas de donnée épidémiologique sur cette forme rare d'ostéopétrose.

#### I.3.4.2 Etude génétique :

Cette pathologie se transmet sur un mode autosomal récessif.

#### I.3.4.3 Signes cliniques :

L'aspect clinique est très proche de celui de la forme maligne. L'évolution est rapide puisqu'elle est souvent fatale avant l'âge de deux ans.

Elle se différencie par :

- une atrophie cérébrale généralisée,
- une dilatation ventriculaire, source d'hypertonie musculaire et de crises épileptiques fréquentes,
- une atrophie optique,
- une dégénérescence maculaire.

Au niveau étiopathogénique, ces manifestations sont dues à une accumulation de céroïdolipofuschine<sup>9</sup> secondaire à un déficit de la fonction lysosomiale.

Plusieurs études anatomopathologiques ont révélé des altérations dégénératives touchant les neurones, caractérisées par une dystrophie axonale généralisée, la présence de corps sphéroïdes et par l'accumulation de céroïdolipofuschine, dans les rares cas décrits [45].

Une IRM est demandée pour la recherche d'une dégénérescence de la substance blanche cérébrale associée à une maladie de stockage neuronal [99].

#### I.3.4.4 Traitement :

A l'heure actuelle, tout traitement visant à stimuler la fonction ostéoclastique et la transplantation de moelle osseuse s'avère inefficace.

#### I.3.5 Ostéopétrose létale [30] :

La transmission de la maladie est également **autosomale récessive**. Elle est particulièrement sévère puisqu'elle provoque la mort in utéro du fœtus.

Des signes in utéro peuvent être repérés à l'échographie :

- une ostéosclérose généralisée,
- des fractures multiples,
- une hydrocéphalie.

### I.3.6 Ostéopétrose post-infectieuse [56, 69, 75] :

Cette forme d'ostéopétrose reste hypothétique, elle fait suite à des études réalisées en microscopie électronique qui révèlent au sein des ostéoclastes de patients porteurs d'ostéopétrose bénigne, la présence d'inclusions virales ressemblant à la nucléocapside du paramyxovirus<sup>10</sup> ou des antigènes viraux provenant du virus de la rougeole ou du virus respiratoire syncytial<sup>11</sup>.

De plus, la découverte en 1990 d'une reverse transcriptase<sup>12</sup> comparable à celle de certains rétrovirus dans des cellules mononuclées de patients porteurs d'ostéopétrose bénigne semble confirmer l'hypothèse selon laquelle des rétrovirus seraient capables de provoquer une ostéopétrose bénigne ou maligne.

Un trouble de la synthèse de facteurs impliqués dans la résorption osseuse tels que la PTH, l'interleukine 2<sup>13</sup> et les superoxydes sont évoqués dans les mécanismes de cette ostéopétrose post-infectieuse.

### I.4 Diagnostic différentiel [63, 99]:

D'autres pathologies comportant une ostéocondensation diffuse ou localisée peuvent être évoquées dans le diagnostic différentiel (figure 16). Ces ostéocondensations peuvent être secondaires à une autre maladie, notamment cancéreuses, d'autre à une intoxication ou simplement liées à un dérèglement physiologique.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Dysplasie osseuse</b></li> <li>Ostéosclérose autosomale dominante</li> <li>Ostéosclérose centrale avec dysplasie ectodermique</li> <li>Dysplasie cranio-diaphysaire</li> <li>Dysostosclérose</li> <li>Hyperostose endostale <ul style="list-style-type: none"> <li>-hyperostose corticale généralisée</li> <li>-sclérostéose</li> </ul> </li> <li>Dysplasie fronto-métaphysaire</li> <li>Hyperostose corticale infantile</li> <li>Nanisme hyperostotique de Lenz-Majewski</li> <li>Mélorhéostose</li> <li>Dysplasie métaphysaire <ul style="list-style-type: none"> <li>• (maladie de Pyle)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dystrophie sclérosante mixte</li> <li>Dysplasie oculo-dento-osseuse</li> <li>Ostéodysplasie de Melnick et Needles</li> <li>Ostéoectasie avec hyperphosphatasie</li> <li>Ostéomésopycnose</li> <li>Ostéopathie striée</li> <li>Ostéopétrose</li> <li>Ostéopoikilose</li> <li>Pachydermopériostose</li> <li>Dysplasie diaphysaire progressive <ul style="list-style-type: none"> <li>• (maladie d'Engelmann)</li> </ul> </li> <li>Pycnodysostose</li> <li>Sténose tubulaire <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Syndrome de Kenny-Caffey)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Maladies métaboliques</b></li> <li>Déficit en anhydrase carbonique II</li> <li>Fluorose</li> <li>Intoxications : plomb, arsenic, béryllium, bismuth</li> <li>Ostéosclérose associée au virus de l'hépatite C</li> <li>Hypervitaminose A et D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyper-, hypo- et pseudoparathyroïdie</li> <li>Rachitisme hypophosphatémique ou ostéomalacie</li> <li>Syndrome du buveur de lait <ul style="list-style-type: none"> <li>• (« milk-alkali syndrome »)</li> </ul> </li> <li>Hypophosphatémie liée au chromosome X</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Autres</b></li> <li>Ostéomalacie axiale</li> <li>Hyperostose squelettique diffuse idiopathique</li> <li>Fibrinogénèse osseuse imparfaite</li> <li>Intoxication médicamenteuse intra-veineuse</li> <li>Radiations ionisantes</li> <li>Leucémies</li> <li>Lymphomes</li> <li>Mastocytose</li> <li>Myélome multiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myélofibrose</li> <li>Ostéomyélite</li> <li>Ostéonécrose</li> <li>Maladie de Paget</li> <li>Maladie de Vaquez</li> <li>Sarcoïdose</li> <li>Anémie falciforme</li> <li>Métastases osseuses ostéocondensantes</li> <li>Sclérose tubéreuse de Bourneville</li> </ul>

**Figure 16** : Maladies comportant une ostéosclérose diffuse ou localisée, selon Whyte [99].

Nous citerons les plus caractéristiques.

-La pycnodysostose ou maladie de Maroteaux-Lamy est une ostéochondrodysplasie de transmission autosomale récessive associant un syndrome polymalformatif et un retard de croissance.

Le peintre Toulouse-Lautrec était vraisemblablement atteint de cette pathologie (figure 17), de même que l'écrivain grec Esope [8].



**Figure 17 :** Le peintre Henri de Toulouse Lautrec était vraisemblablement atteint de pycnodysostose, illustration d'après Wikipedia [100].

Né de parents consanguins, Toulouse-Lautrec présente en 1874 une maladie affectant le développement des os, la pycnodysostose. Ses os sont fragiles. Entre mai 1878 et août 1879, il souffre d'une fracture au fémur à chaque jambe, qui l'empêchera de grandir au-delà d'une taille de 1 mètre 52.

Les signes cliniques comprennent [62, 82]:

- une crâniocéphalie,
- une dysplasie des clavicules,
- une aplasie ou hypoplasie des dernières phalanges,
- une absence ou une hypoplasie des sinus paranasaux,
- des fractures pathologiques en raison d'une fragilité osseuse.

Histologiquement, la maladie se caractérise par une formation continue d'os spongieux, conduisant à la réduction des cavités médullaires. Elle est associée à une insuffisance de remodelage mais ne conduit pas à une anémie sévère comme dans l'ostéopétrose. Il existe donc une activité de la moelle hématopoïétique dans cette pathologie. Les signes hématologiques ne sont plus un critère pour différencier cette pathologie de l'ostéopétrose, à l'heure actuelle. Les signes radiologiques montrent une densification généralisée du squelette et une absence ou un retard de fermeture des fontanelles.

L'ostéopétrose se distingue par l'existence de compression des nerfs crâniens que l'on ne retrouve pas dans la pycnodysostose, l'absence de différenciation cortico-diaphysaire des os longs et l'aspect en massue des métaphyses.

Les signes oraux de la maladie sont nombreux :

- une éruption dentaire précoce,
- des racines courtes, avec réduction de la chambre pulpaire,
- une hypodontie,
- des hypoplasies de l'émail,
- une malocclusion et des malpositions dentaires,
- une macroglossie,
- des atteintes carieuses sévères,
- une réduction de l'angle de la mandibule,
- une micrognathie.

L'ostéomyélite des maxillaires et des fractures pathologiques récurrentes sont les principales complications de la pycnodysostose [44, 68, 92]. Les sujets atteints semblent néanmoins avoir une espérance de vie normale.

-La dysplasie diaphysaire progressive ou Maladie de CAMURATI et ENGELMANN :

Cette maladie est découverte chez l'enfant et l'adolescent, la transmission se fait sur un mode autosomique dominant. Elle atteint de façon égale les deux sexes.

Les manifestations cliniques de la maladie sont peu caractéristiques, à savoir une disproportion des membres, trop longs par rapport au tronc. La musculature des membres est mal développée. Le diagnostic est généralement connu suite à des douleurs des membres inférieurs et des troubles de la marche.

L'examen radiographique montre une condensation des diaphyses des os longs, avec un aspect en fuseau contrastant avec les métaphyses et les épiphyses normales. Les os courts et le rachis sont indemnes.

Cette pathologie présente la caractéristique d'être liée à un excès de formation osseuse et non à une insuffisance de résorption comme dans le cas de l'ostéopétrose ou de la pycnodysostose.

Le pronostic de la maladie est favorable.

-La dysplasie crânio-diaphysaire progressive :

Cette affection est fréquemment confondue avec la maladie de Camurati-Engelmann, la transmission se fait sur un mode autosomique récessif. Les signes cliniques sont identiques au niveau des membres. Les patients présentent une atteinte sévère de la face.

Les signes cliniques sont :

- un front large et haut,
- un strabisme,
- une exophtalmie,
- un hypertélorisme<sup>14</sup>,
- un épaissement des os propres du nez et de la mandibule,
- des compressions des nerfs crâniens entraînant cécité et surdité.

A la radiologie, l'hyperostose du crâne, de la face et de la mandibule sont considérables. Les os longs ont également une corticale épaissie.

### -La dysplasie crânio-métaphysaire ou maladie de Pyle :

La transmission de la maladie se fait selon deux types de transmission autosomique dominante et récessive. Elle touche de manière égale les deux sexes.

La taille des patients est normale, mais il existe un épaissement de la voûte crânienne, de la face et de la mandibule. Cliniquement, on note un allongement et une déformation en « S » des membres. A la radiographie, les métaphyses sont élargies, « en massue », montrant un défaut de remodelage osseux.

### -L'ostéomésohypose :

Les patients présentent à l'imagerie une densification des plateaux vertébraux et parfois du bassin.

### -La mélorhéostose :

Cette pathologie rare se traduit par des douleurs, une asymétrie des membres et une atteinte articulaire. L'examen radiologique montre un aspect en coulée de bougie de la diaphyse des os longs avec un aspect en bande ou en tache opaque.

### -L'ostéopocilie :

La transmission de la maladie se fait sur un mode autosomique dominant. Elle atteint plus fréquemment l'homme que la femme.

Elle se manifeste à l'âge adulte par des douleurs articulaires ou au niveau des membres. La maladie est généralement latente. En revanche des associations entre des affections cutanées, des anomalies de développement et d'autres affections osseuses ont été signalées.

## I.5 Pathogénie :

Dans l'ostéopétrose, l'activité des ostéoclastes est perturbée, se répercutant sur l'ensemble de la physiologie osseuse. Nous rappellerons les différentes étapes du remodelage osseux afin de comprendre les mécanismes étiopathogéniques de la maladie et d'envisager les traitements possibles.

### I .5.1 Rappels sur la physiologie osseuse :

Chez l'homme, le terme d'ostéopétrose désigne des maladies distinctes et hétérogènes qui sont toutes associées à un défaut de résorption osseuse, avec augmentation ou non de l'activité des ostéoblastes.

Il est important pour comprendre la maladie de rappeler quelques notions de physiologie osseuse. Le but de l'étude n'est pas pour autant d'exposer tous les mécanismes entrant en jeu dans la physiologie osseuse mais de souligner des éléments essentiels à la compréhension de la pathologie étudiée.

Le tissu osseux est en perpétuel remaniement. C'est une structure minéralisée, composée de cellules et de matrice extracellulaire.

Les éléments composants la matrice extracellulaire sont à la fois de nature **organique** (collagène de type I, protéoglycanes, ostéonectine, ostéopontine, ostéocalcine, fibronectine, silaoprotéine osseuse et thrombospondines) et **minérale** (cristaux d'hydroxyapatite et carbonate de calcium).

C'est un tissu constitué de 20% d'eau, de 45% de sels minéraux et de 35% de substances organiques.

Au niveau macroscopique, le tissu osseux est organisé de la façon suivante :

-au niveau externe, il est recouvert d'une couche dense de tissu conjonctif : le périoste.

-au niveau interne, des cellules plates à fonction ostéogène constituent l'endoste.

Le tissu osseux joue trois rôles importants :

-une fonction **mécanique** : c'est l'élément de base de l'appareil locomoteur avec le tissu cartilagineux,

-une fonction **métabolique** : véritable réservoir de l'organisme en phosphore et en calcium, L'os contient 98% du calcium de l'organisme.

-une fonction **hématopoïétique** par l'intermédiaire des cavités médullaires contenant la moelle hématopoïétique et les cellules souches.

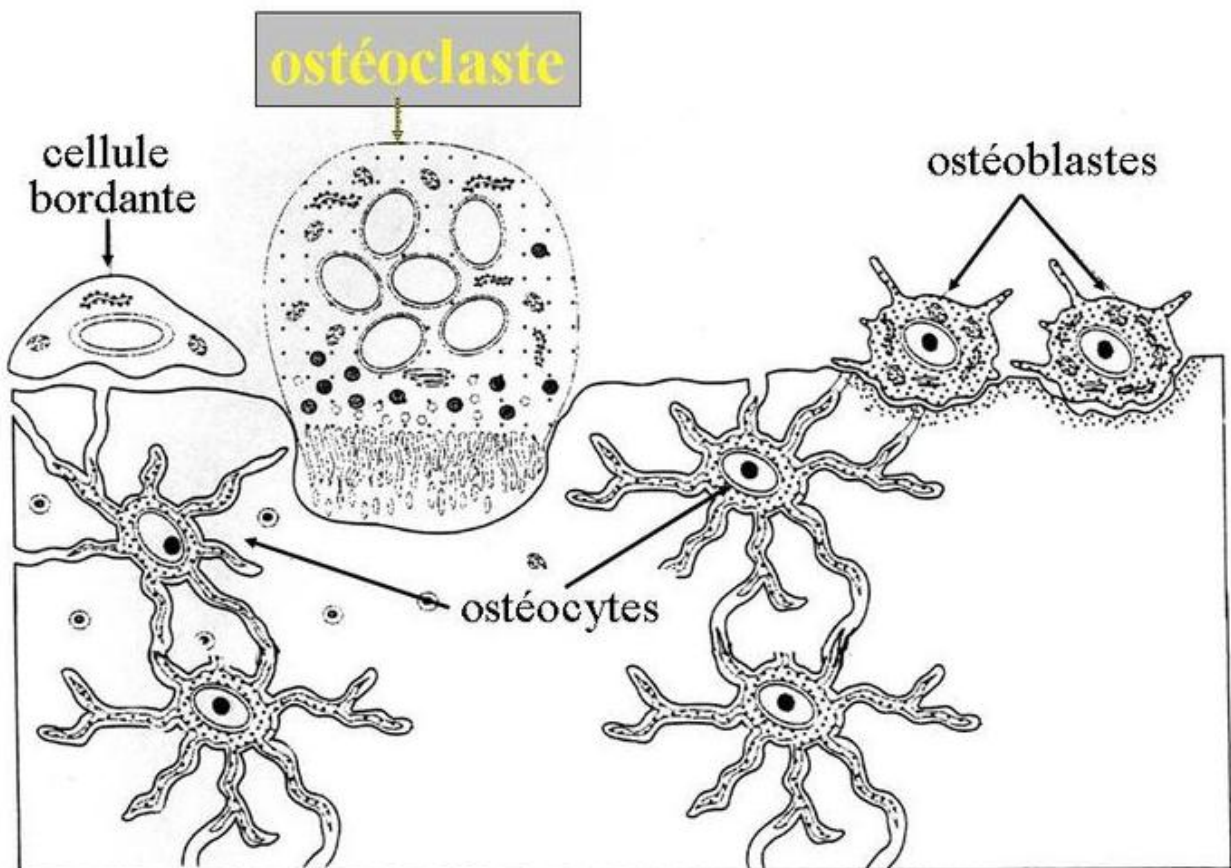
Cette fonction est particulièrement altérée dans la forme autosomique récessive de la maladie.

Le comblement progressif des cavités médullaires par du tissu sclérotique entraîne fréquemment une **hématopoïèse extra médullaire** et des troubles biologiques.

Histologie du tissu osseux [71] :

Quatre types de cellules sont impliqués dans le remodelage (figure 18) :

- les **ostéoblastes**,
- les **ostéocytes**,
- les **cellules bordantes** impliquées dans la synthèse de la matrice ostéoïde,
- les **ostéoclastes** qui jouent un rôle essentiel dans la résorption osseuse.



**Figure 18** : Il existe 4 types cellulaires impliqués dans la physiologie osseuse, d'après S. Nataf [71].

L'**ostéoclaste** est une cellule multinucléée, volumineuse, formée par la fusion de cellules dérivées de précurseurs de la lignée myélomonocytaire communs aux macrophages, aux cellules dendritiques et aux ostéoclastes. Sous l'influence de facteurs sécrétés par les ostéoblastes ou les cellules stromales du microenvironnement osseux, ces précurseurs se différencient en ostéoclastes.

Deux facteurs semblent essentiels à l'ostéoclastogenèse :

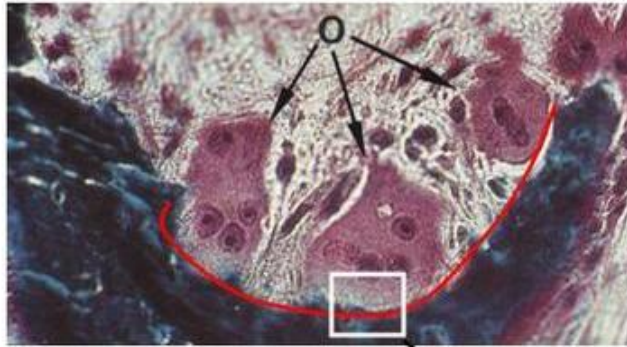
- M-CSF** (macrophage-colony-stimulating-factor),
- RANK-L** (receptor activator of nuclear factor-kB ligand).

Ils sont sécrétés par le microenvironnement osseux et se fixent sur les récepteurs respectifs **c-FMS** et **RANK** à la surface des préostéoclastes. Ceux-ci fusionnent pour donner les ostéoclastes multinucléés qui se polarisent au contact de l'os en formant une **membrane plissée**, siège de la résorption osseuse.

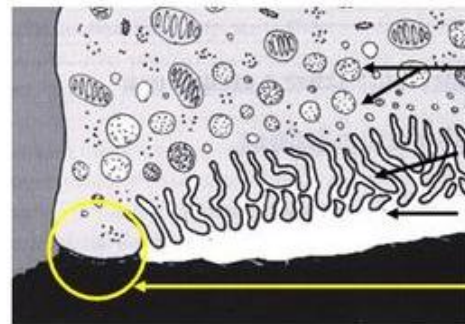
Ainsi, une fois activée, la cellule ostéoclastique se fixe à la matrice extracellulaire par le biais d'excroissances de membrane cytoplasmique appelées **podosomes** et se polarise (figure 19).

Deux zones de l'ostéoclaste sont impliquées dans le mécanisme de résorption :

- la bordure en brosse ou bordure plissée en contact avec le tissu osseux,
- la partie baso-latérale, à l'opposé de la membrane plissée, correspondant à l'exocytose des produits de dégradation



lacune de Howship



lysosomes

bordure en brosse

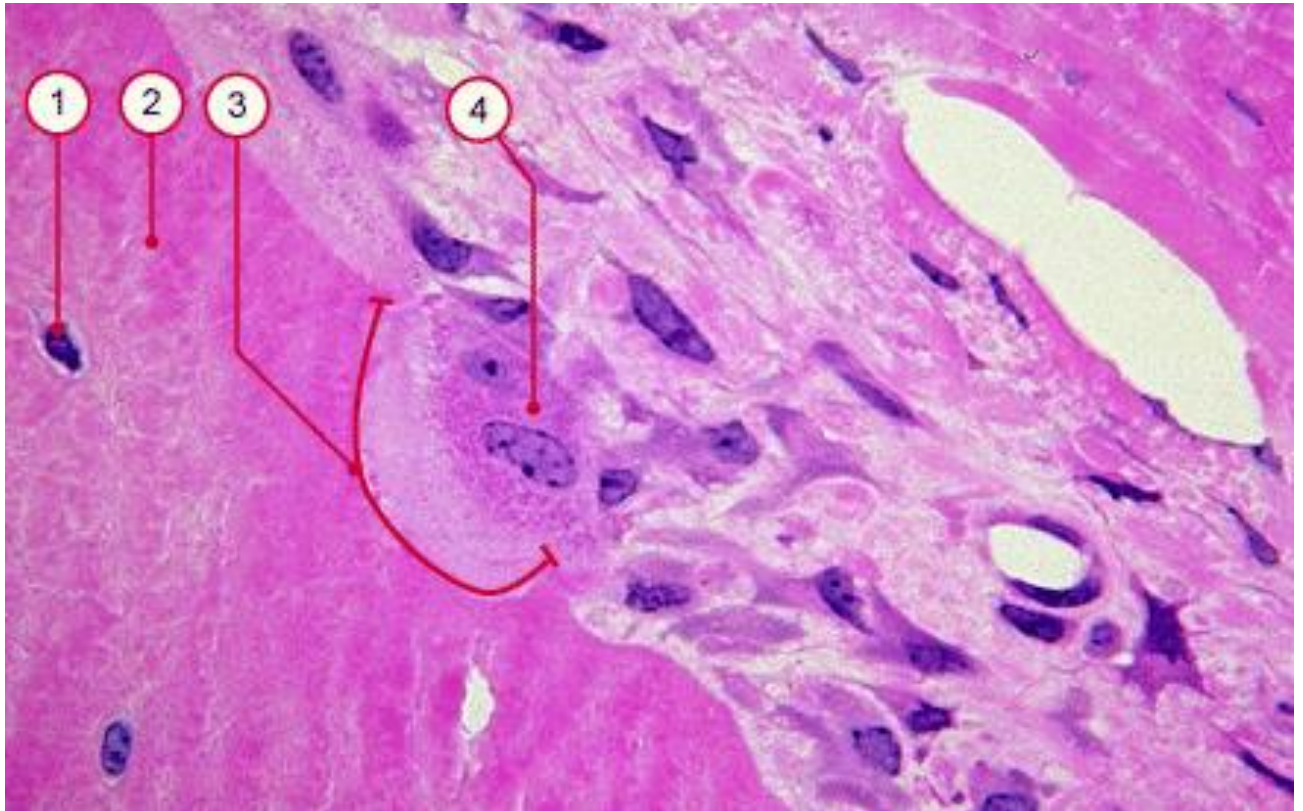
chambre de digestion

podosome

Chambre de digestion

**Figure 19 :** La cellule ostéoclastique se fixe à la matrice extra cellulaire par le biais de prolongements cytoplasmiques et se polarise, d'après S. Nataf [71].

La zone de résorption au sein de laquelle le tissu osseux est déminéralisé est appelée **lacune de HOWSHIP** (figure 20).



**Figure 20** : Lame présentant une coupe de tissu osseux, coloration Hémalun-Eosine, d'après S.Nataf [71]. 1-ostéocyte ; 2-matrice osseuse ; 3-lacune de Howship ; 4-ostéoclaste à plusieurs noyaux.

L'**ostéoblaste** est une cellule ostéoformatrice, qui dérive de cellules souches mésenchymateuses pluripotentes situées dans la moelle osseuse. Situées en surface du tissu osseux en formation, elles sont responsables de la synthèse de la matrice ostéoïde. Celle-ci est constituée de collagène, d'ostéonectine, de protéoglycanes et d'ostéocalcine. Cette matrice est ensuite minéralisée par dépôt de cristaux d'hydroxyapatite synthétisés dans des vésicules matricielles riches en phosphatase alcaline, en calcium et en pyrophosphate. Ces vésicules sont libérées par les ostéoblastes en même temps que les fibres collagéniques.

Les ostéoblastes synthétisent des facteurs de croissance qui sont retrouvés dans le microenvironnement osseux et participent à la différenciation des ostéoclastes.

Elles évoluent en cellules quiescentes appelées **ostéocytes** une fois qu'elles sont entourées de tissu osseux minéralisé. Elles forment également les cellules bordantes.

Les **ostéocytes** sont des ostéoblastes différenciés et insérés au sein de la matrice ostéoïde minéralisée. L'organisation du tissu osseux se fait en canalicules contenant les prolongements cytoplasmiques des ostéocytes et en ostéoplastes contenant les corps cellulaires.

La nutrition et la communication de ces cellules sont assurées par des zones étroites contenant des fibrilles de collagène et du liquide interstitiel, situées autour des ostéocytes.

Les **cellules bordantes** correspondent à des précurseurs ostéoblastiques susceptibles de se transformer en ostéoblastes actifs après stimulation. Elles sont situées à la surface osseuse et n'impliquent ni résorption, ni formation de tissu osseux.

### Organisation structurelle du tissu osseux :

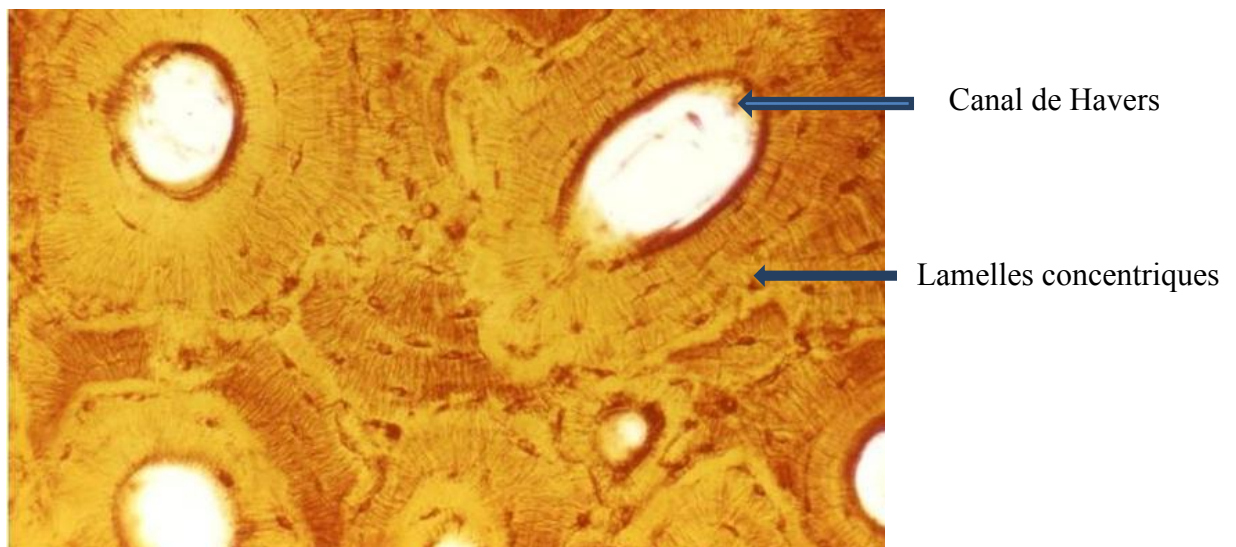
Deux tissus se distinguent par leur organisation spécifique et leur composition :

-l'**os compact** situé sous le périoste et divisé en sous-unités structurales appelées **ostéones** ou systèmes de Havers.

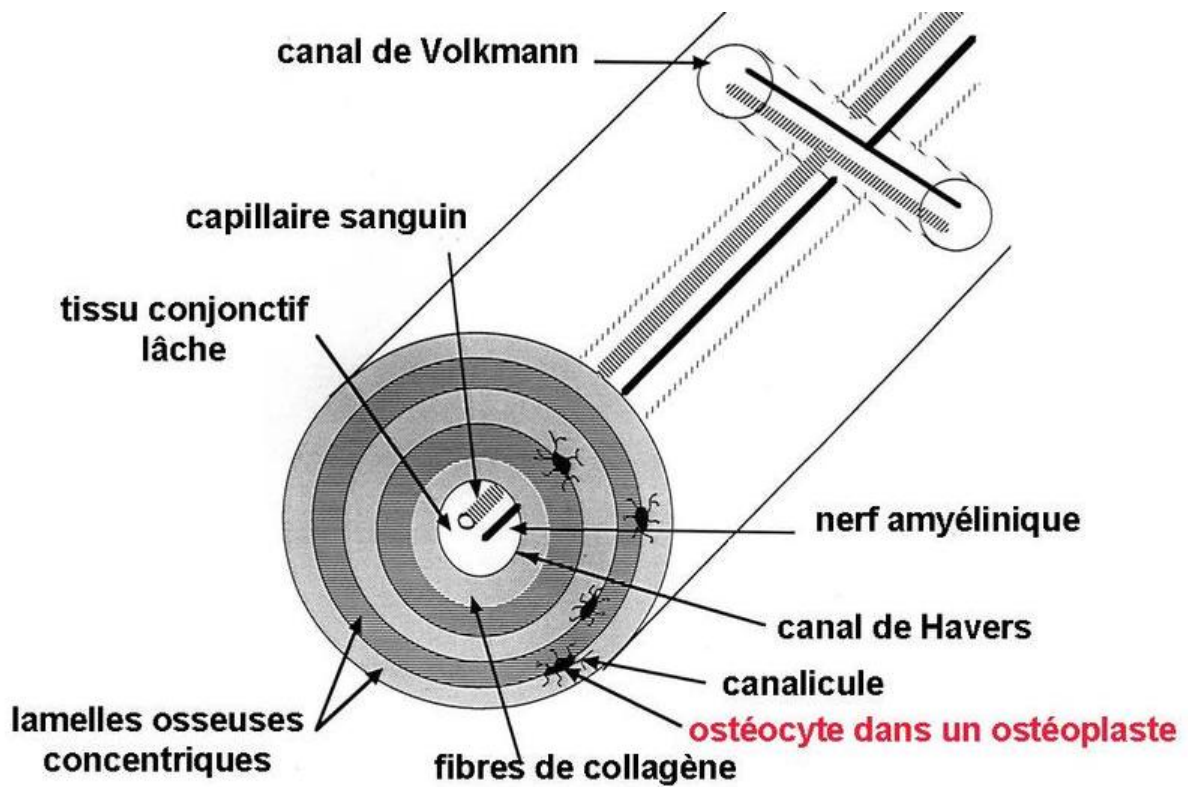
Ils sont organisés sous forme de lamelles concentriques au centre desquelles on retrouve un canal longitudinal appelé canal de Havers. Au sein de ce canal, circulent des capillaires sanguins et des fibres nerveuses amyéliniques (figures 21 et 22).

Entre les lamelles, les lacunes sont appelées ostéoplastes et contiennent les corps cellulaires des ostéocytes.

Des canaux de Volkmann véhiculent les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs du périoste.



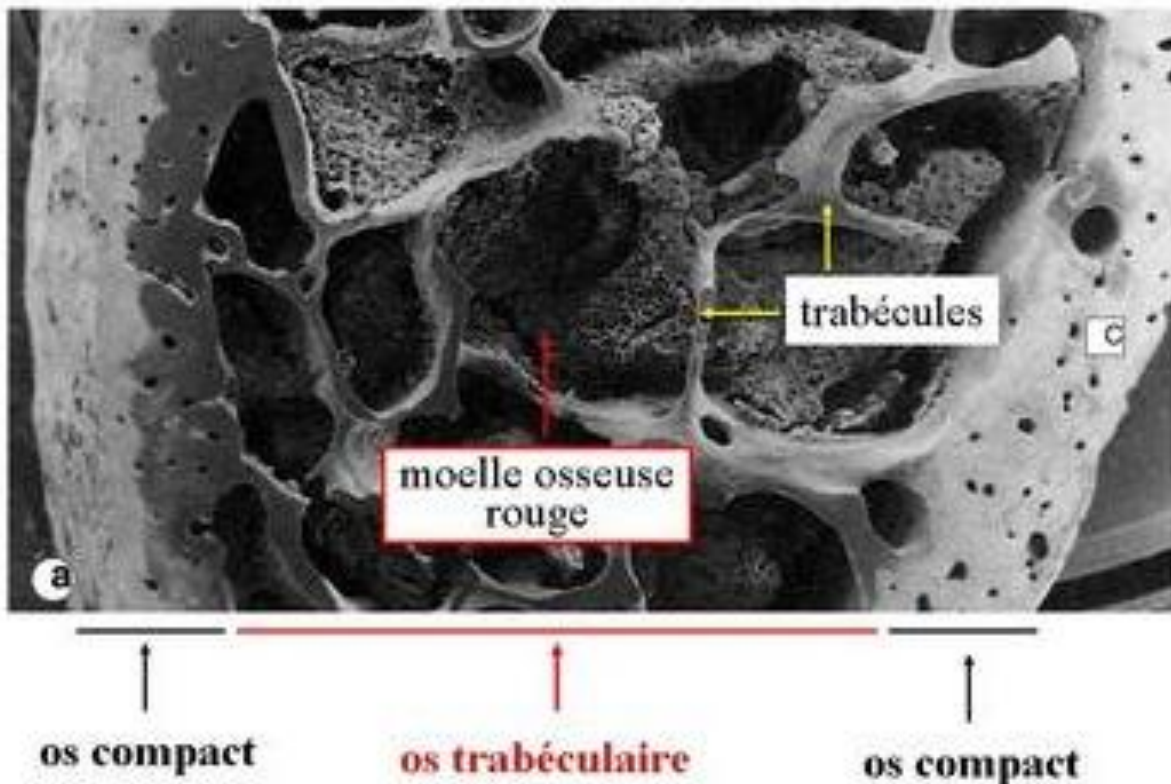
**Figure 21:** Os compact haversien, organisé en lamelles concentriques autour d'un canal de Havers, d'après S. Nataf [71].



**Figure 22:** Organisation du tissu osseux compact. Le canal de Volkmann véhicule les vaisseaux sanguins, lymphatiques et les nerfs du périoste. Illustration d'après S. Nataf [71].

-l'os spongieux est situé en dessous du tissu osseux compact.

Il est organisé en maillage tridimensionnel délimitant des espaces inter communicants (figure 23). Ces trabécules contiennent de la moelle osseuse ainsi que des vaisseaux sanguins et des ostéocytes logés dans leurs lacunes. L'os spongieux est le centre de l'hématopoïèse extra médullaire, la moelle rouge des os étant contenue dans les trabécules des os coxaux, des côtes, du sternum, de la colonne vertébrale ainsi que dans celles des extrémités des os longs.



**Figure 23 :** L'os spongieux est organisé en maillage tridimensionnel, les trabécules contiennent la moelle osseuse, d'après S. Nataf [71].

Le mécanisme de résorption osseuse [71] :

La **résorption**, suivie de la formation de tissu osseux, s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage où ostéoclastes et ostéoblastes sont étroitement associés. Un cycle de remodelage dure environ **4 mois** chez l'adulte. Durant ce cycle, la phase de formation est plus longue que celle de résorption.

Le remodelage osseux s'effectue en **4 phases** :

**-Phase d'activation** : la surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse. Sous l'action de facteurs ostéorésorbants tels que l'hormone parathyroïdienne, les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse. Parallèlement, l'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération puis la différenciation de leurs précurseurs hématopoïétiques sous l'effet de plusieurs molécules synthétisées par les ostéoblastes. Parmi celles-ci, nous pouvons citer **le M-CSF** ("macrophage colony stimulating factor").

**-Phase de résorption du tissu osseux** : l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes s'effectue en 2 phases :

a) fixation de l'ostéoclaste à la matrice sous-jacente et délimitation d'un compartiment extracellulaire nommé chambre de résorption ou chambre de digestion.

Les prolongements de la membrane plasmique délimitant cette zone sont nommés podosomes et contiennent des molécules transmembranaires d'intégrines. Ces molécules d'intégrines sont reliées d'une part à des molécules intracytoplasmiques et d'autre part à des molécules de la matrice, en particulier la thrombospondine.

La juxtaposition de plusieurs ostéoclastes en activité délimitant chacun une chambre de résorption permet d'identifier des zones de résorption osseuse nommées **lacune de Howship**.

b) résorption osseuse : cette phase nécessite une dissolution de la phase minérale par acidification de la chambre de digestion puis une dégradation de la phase organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

L'acidification est liée à l'activation d'une pompe à proton, localisée au niveau de la bordure en brosse de l'ostéoclaste, l'anhydrase carbonique de type II. Dans un deuxième temps, des enzymes lysosomales sont déversées dans la chambre de digestion et voient leur activité induite par l'acidification du pH.

**-Phase d'inversion** : quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune.

**-Phase de formation de tissu osseux**, en 2 temps :

- la production de matrice par les ostéoblastes,
- la minéralisation de cette matrice par les ostéoblastes.

De multiples facteurs systémiques (sanguins) et locaux régulent le remodelage osseux. Deux facteurs sanguins sont utilisés en thérapeutique : **les œstrogènes** stimulent l'activité des ostéoblastes, la **calcitonine** inhibe l'activité des ostéoclastes. Celle-ci est utilisée dans le traitement de l'ostéopétrose.

### I.5.2 Mécanismes étiopathogéniques de l'ostéopétrose :

Il existe différentes causes conduisant à l'ostéopétrose :

- une anomalie des **cellules précurseurs** des ostéoclastes,
- une anomalie des **cellules mésenchymateuses** constituant le microenvironnement des ostéoclastes,
- une perturbation des **facteurs de croissance** favorisant la différenciation et la maturation ostéoclastique [61, 98],
- une anomalie **fonctionnelle** des **ostéoclastes** notamment au niveau lysosomal ce qui est responsable d'un défaut de résorption osseuse,
- une **résistance** des ostéoclastes à certaines **hormones** ou un trouble de reconnaissance de l'os qui doit être résorbé [61, 98],
- une altération de **la fonction phagocytaire** des granulocytes et des monocytes qui pourrait expliquer l'association d'un trouble de la résorption osseuse et d'une prédisposition accrue aux infections [9].

La forme bénigne de l'ostéopétrose est associée à une résistance des ostéoclastes aux hormones thyroïdiennes et à la vitamine  $1, 25 [OH]_2 D_3$  respectivement dans les types I et II [17].

Certains cas d'ostéopétrose pourraient être dus à un déficit de production d'interleukine 2, une synthèse anormale de PTH ou une production insuffisante de facteurs nécessaires à la résorption osseuse comme les superoxydes [99].

Il semble possible d'agir sur la résorption osseuse avec le CSF 1, l'IL 2 ou l'interféron gamma, ou par l'augmentation de la synthèse des superoxydes par les granulocytes et les monocytes. L'INF gamma est utilisé récemment dans le traitement de l'ostéopétrose maligne chez l'enfant.

Une étiologie **infectieuse** est également suspectée dans certaines formes d'ostéopétrose. Ainsi, plusieurs études réalisées en microscopie électronique montrent que certains virus tels le paramyxovirus, le virus respiratoire syncytial ou celui de la rougeole sont retrouvés dans les ostéoclastes de patients porteurs de forme sporadique d'ostéopétrose bénigne [69].

### I.5.3 Histopathologie :

L'étude macroscopique montre des os plus lourds et compacts. Ils sont également plus fragiles malgré une prédominance de l'os cortical aux dépens des espaces médullaires. La couleur des os est « gris-jaunâtre ».

L'examen histopathologique est indispensable dans les formes frustes ou intermédiaires d'ostéopétrose, où l'étude radiologique ne suffit pas à poser le diagnostic. Il existe des signes pathognomoniques d'un trouble de la résorption osseuse.

De façon générale, une biopsie osseuse indique :

- la structure histologique de l'os,
- la quantification du nombre d'ostéoclastes présents sur la surface osseuse,
- la présence d'une zone claire et d'une bordure en brosse,
- le contenu des cavités médullaires.

L'examen est effectué en règle générale, à partir d'un prélèvement de **crête iliaque** réalisé soit à ciel ouvert avec une petite incision cutanée, soit par ponction percutanée à l'aide d'une aiguille de Bordier.

L'étude des prélèvements chez les patients atteints d'ostéopétrose montrent une forte **diminution** de la **résorption** de l'os et du cartilage formé par l'ossification enchondrale.

Il n'y a pas ou peu d'altération de la synthèse osseuse. Ainsi, il y a une accumulation progressive de cartilage calcifié dans les métaphyses et les cavités médullaires des diaphyses.

Dans les formes sévères, ce tissu chondro-ostéoïde non résorbé comble progressivement les cavités médullaires en étouffant la moelle hématopoïétique.

A la périphérie des zones métaphyso-diaphysaires, le trouble de résorption entraîne un élargissement de l'os « en massue ». Au niveau diaphysaire, il entraîne un épaissement des corticales.

Autre aspect histologique, une désorientation des fibres de collagène est observée chez les patients atteints d'ostéopétrose, ce qui conduit à une diminution des propriétés mécaniques de l'os. La matrice osseuse semble extrêmement pauvre en fibrilles collagéniques et relie rarement les ostéons ou travées de Havers entre eux [47, 64, 99].

Les ostéoblastes et ostéoclastes sont fréquemment regroupés en amas, le nombre de ces derniers est généralement altéré (augmenté ou diminué selon la forme et les mécanismes compensatoires).

La taille des ostéoclastes est variable. La bordure en brosse, caractéristique de l'ostéoclaste actif est absente chez certains animaux atteints. Ceci traduit un défaut intrinsèque de l'activité ostéoclastique ou de stimulation des ostéoclastes par le microenvironnement.

L'étude particulière de la forme maligne montre un nombre important d'ostéoclastes à la surface des trabécules osseuses. Ceux-ci possèdent des noyaux nombreux mais leur membrane ne comporte ni bordure en brosse, ni zone claire [84].

Dans la forme létale, il n'y a que très peu d'ostéoclastes à la surface osseuse [30].

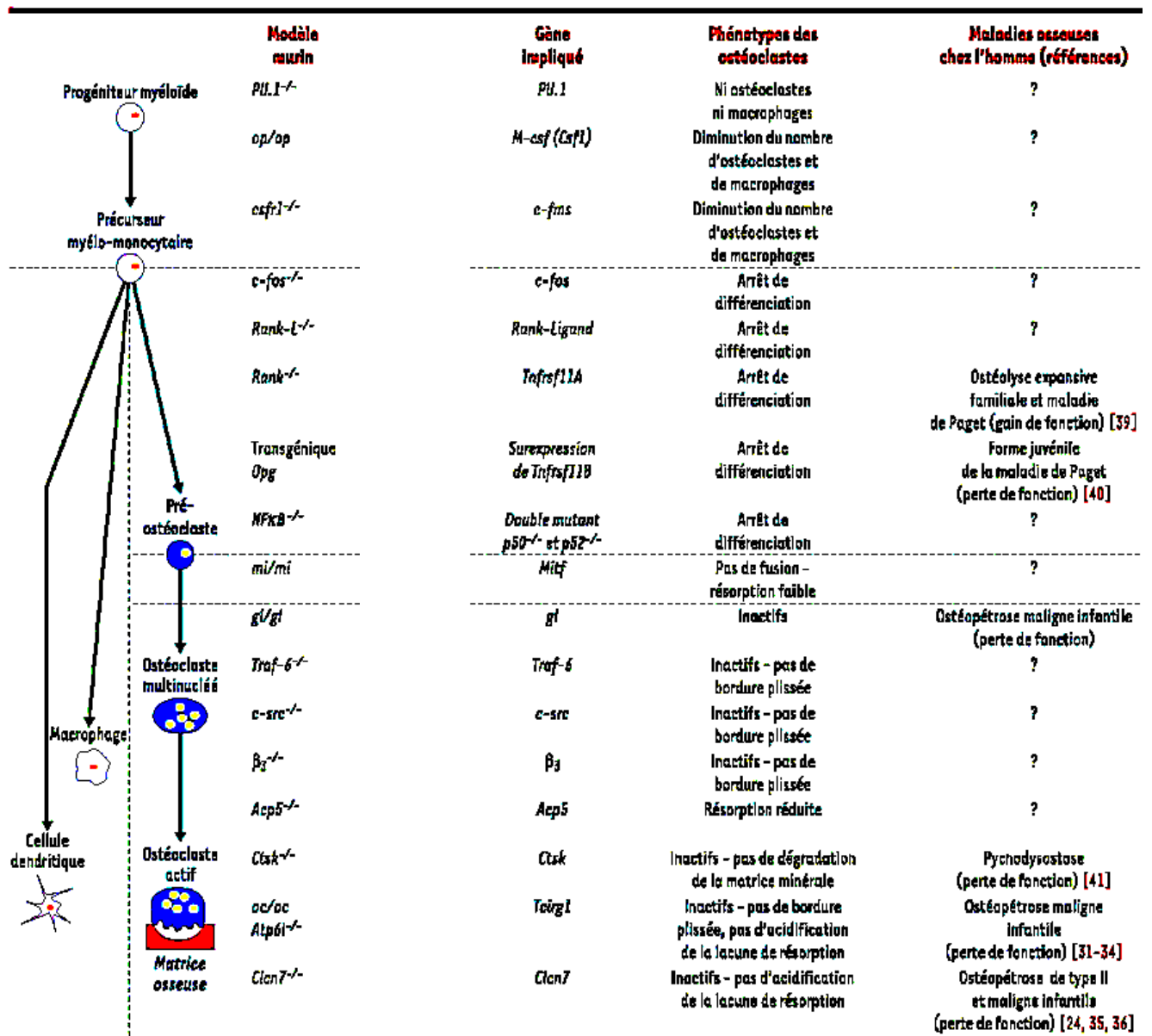
Au niveau des organes hématopoïétiques, les signes observés sont en rapport avec l'hématopoïèse médullaire déficiente (hépatosplénomégalie, stase sanguine des veines sus-hépatiques, métaplasie hématopoïétique).

## I.6 Etude génétique et moléculaire :

Les modèles murins sont particulièrement adaptés à l'étude de l'ostéopétrose car ils présentent un phénotype proche de la forme humaine. Trois modèles murins sont utilisés depuis les années 80 : les souris **Cln 7 -/-**, **oc/oc** et **gl/gl** (figures 24 et 25). Ils constituent des modèles prometteurs pour l'étude de l'ostéopétrose car ils présentent un phénotype identique à celui de l'ostéopétrose infantile maligne. Les bases génétiques sont les mêmes que celles observées dans la forme humaine.



**Figure 24 :** Modèle murin oc/oc permettant l'étude de l'ostéopétrose infantile maligne, d'après Saudeect [81].



**Figure 25:** Modèle d'ostéopétrose chez la souris et correspondance quand elle existe chez l'homme, d'après Blin-Wakkach et al [13].

Par l'étude de ces modèles murins, des mutations dans les gènes **CLCN7**, **TCIGR1** et **GL** ont été retrouvées dans l'ostéopétrose maligne infantile et parfois dans l'ostéopétrose bénigne de type II [13].

Le système d'acidification de la lacune de résorption est altéré dans deux modèles d'ostéopétrose murine **clcn7** *-/-* et **oc/oc**.

Dans les différentes mutations, on observe des insertions, délétions ou mutations non-sens et faux-sens touchant les acides aminés de la famille des protéines du canal chlore CLC7. L'inactivation du gène **CLCN7** situé sur le **chromosome 16**, induit une altération du canal chlore CLC7 responsable du phénotype ostéopétrotique. Cette mutation serait présente chez 10 à 15% des patients [34].

Le degré de gravité de la maladie ne semble pas dépendre du type de mutations de ce gène, les formes étant tantôt sévères, tantôt bénignes, pour des raisons qui restent encore à élucider.

Des altérations de la pompe H<sup>+</sup>-ATPase vacuolaire sont retrouvées chez les souris **oc/oc** qui présentent une mutation spontanée du gène **TCIRG1** (T cell immune regulator 1) situé sur le **chromosome 11** et également appelé **ATP6i** et codant pour la sous-unité  $\alpha$  de la pompe vacuolaire V-ATPase de la bordure en brosse [33, 54, 59].

Cette mutation serait responsable d'un défaut d'acidification de la lacune de Howship et donc d'un déficit de dissolution des cristaux d'hydroxyapatite source de perturbations du fonctionnement des enzymes de résorption. Cette anomalie serait présente dans 50% des cas d'ostéopétrose autosomique récessive [88]. Ces mutations entraînent probablement la synthèse de protéines non fonctionnelles, d'ARNm instables ou ne pouvant être traduits correctement [13].

Une autre mutation est mise en évidence, celle du gène **G1** situé sur le **chromosome 6**. Elle est présente chez un seul patient parmi 19 malades qui ne présentaient pas de mutation dans les gènes **TCIRG1** et **CLCN7**, selon une étude récente [13].

Le modèle murin **gl/gl** se caractérise par une anomalie de la pigmentation et une ostéopétrose sévère avec une altération du cytosquelette et de la formation de la bordure en brosse des ostéoclastes. Ce gène serait impliqué dans moins de 5% des ostéopétroses infantiles malignes.

Une autre étude portant sur la cascade de signalisation de l'ostéoclastogénèse, implique le **ligand RANK-L** appartenant à la superfamille du TNF (Tumor Necrosis Factor), son récepteur (Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B) et l'ostéoprotégérine. Elle montre l'implication de cette cascade de signalisation dans le syndrome OL-EDA-ID associant ostéopétrose, lymphoedème, dysplasie ectodermique et immunodéficience [28].

Les études génétiques actuelles ne correspondent qu'à 70% des cas d'ostéopétrose connus à l'heure actuelle. Les bases génétiques de 30% des cas ne sont donc pas élucidées.

## I.7 Les traitements de l'ostéopétrose autosomique récessive :

Plusieurs essais thérapeutiques ont été effectués pour stimuler la production et l'activité des ostéoclastes in situ ou constituer un apport d'ostéoclastes par le biais d'une transplantation de moelle osseuse. Les travaux de Walker ont permis de mettre au point le seul traitement curatif existant à l'heure actuelle pour l'ostéopétrose autosomique récessive : **la greffe médullaire**.

### I.7.1.1 Le traitement curatif :

#### Historique :

-1972 : Walker traite des souris ostéopérotiques par mise en parabiose<sup>15</sup> avec des souris saines [86, 94, 95].

-1977 : Des cas d'ostéopétrose maligne humaine sont améliorés sensiblement par une transplantation de moelle osseuse HLA-compatible [5, 21, 23, 24, 32, 39, 90, 99]. Malgré une amélioration de l'état général, les troubles neurologiques semblent persister en dépit d'une transplantation réussie.

-1980 La transplantation de moelle osseuse est décrite par Coccia et al. chez un frère HLA-MLC identique, permettant un transfert d'ostéoclastes et une restauration de la fonction monocyte-macrophage [23].

### Modalités de la greffe médullaire :

Avant tout traitement, le **bilan** doit être **complet** afin d'évaluer les possibilités thérapeutiques et la réponse au traitement. Une anamnèse soignée permet de connaître l'évolution et la forme dont le sujet est atteint. Le bilan pré-greffe comprend une évaluation physique, radiologique, biologique et génétique.

Un bilan moléculaire et rénal doit permettre d'éliminer le déficit en AC II et la forme associée à une maladie de stockage neuronal.

L'atteinte oculaire par compression du nerf optique constitue une séquelle très fréquente. Ceci pose le problème de l'éventuelle **décompression chirurgicale des nerfs optiques** avant la greffe de moelle osseuse qui doit être réalisée le plus tôt possible après le diagnostic, de préférence avant l'âge de trois mois [2, 29, 37 57]. D'autre part, le traitement doit être précoce si possible **avant l'âge de quatre ans** afin d'avoir un bon pronostic à long terme [24, 49, 84].

Le donneur de moelle osseuse et le receveur doivent avoir une identité HLA en biologie moléculaire. Il s'agit soit d'un donneur intrafamilial, soit d'un donneur non apparenté de moelle osseuse retrouvé sur le fichier national, voire européen ou américain.

Des transplantations de moelle osseuse non-HLA identiques ont été réalisées de manière expérimentale, mais les résultats sont moins favorables.

Il est rare de trouver un donneur parfaitement identique, le plus souvent la culture mixte lymphocytaire<sup>16</sup> est faiblement positive (inférieur à 1/10ème). Le choix du donneur privilégiera un CMV négatif.

Une information précise doit être délivrée aux parents et au donneur. Si celui-ci est mineur, le recueil de sa volonté et celle de ses parents doit être obtenue. L'accord doit être recueilli par le tribunal de grande instance.

La transplantation peut s'accompagner d'effets secondaires en particulier d'une **hypercalcémie** liée à la reprise brutale et massive de la résorption osseuse. Les résultats globaux de la greffe sont :

- le rétablissement de la fonction ostéoclastique,
- une survie à long terme,
- des séquelles malgré le traitement (notamment une cécité fréquente).

### I.7.1.2 Les traitements symptomatiques :

#### -Calcitriol [1,25 OH vitamine D] :

En 1984, un traitement par dose élevée de **calcitriol** est utilisé en association à la greffe de moelle osseuse, permettant une amélioration des signes d'ostéopétrose pour 25% des patients. Il s'agit d'un traitement stimulant l'activité ostéoclastique sans retentissement clinique, et associé à un régime hypocalcémiant. Key et al. montrent néanmoins que certains patients semblent réfractaires à ce type de traitement [51].

#### -Prednisolone :

L'administration de **glucocorticoïdes** à fortes doses permet d'obtenir une stabilisation du tableau hématologique dans l'ostéopétrose maligne avec pancytopénie et hépatomégalie [25, 74]. A hautes doses, les résultats montrent une réduction de la densité osseuse avec un élargissement des cavités médullaires probablement par action stéroïde.

#### -Interféron gamma :

Entre 1986 et 1988, une étude souligne que la greffe médullaire constitue la seule thérapie curative de l'ostéopétrose infantile maligne mais qu'elle nécessite la présence d'un donneur de moelle osseuse compatible. Celui-ci qui ne serait retrouvé que dans **40 % des cas**. Un traitement par **interféron gamma-1b** est décrit par cette étude, comme un traitement symptomatique de l'ostéopétrose autosomique récessive dans le cas où la greffe de moelle osseuse n'est pas possible ou pour des patients en attente de greffe [52, 53].

Ce traitement de longue durée permettrait d'améliorer la résorption ostéoclastique et de diminuer la fréquence des infections. Une diminution des doses permettrait d'obtenir une efficacité suffisante en éliminant les principaux effets secondaires comme des diarrhées et une hyperthermie à 38°C [53]. Néanmoins, il n'existe pas de confirmation à l'heure actuelle.

## I.8 Nouvelles perspectives :

L'ostéopétrose est une pathologie rare, dont le pronostic est réservé en dehors des traitements par greffe de moelle osseuse. Il est donc important d'instaurer un **diagnostic anténatal** afin d'éviter la récurrence de la maladie au sein d'une même famille. Pour cela, la biologie moléculaire est d'une grande utilité [4]. A l'heure actuelle, deux cas de diagnostic anténataux sont rapportés à ce jour [30, 83].

# CHAPITRE II

REPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES

DE

L'OSTEOPETROSE AUTOSOMIQUE

RECESSIVE

## II .1 Répercussions bucco-dentaires de l'ostéopétrose autosomique récessive :

Les manifestations orales de l'ostéopétrose sont nombreuses et découlent du défaut de résorption osseuse entraînant l'hyperminéralisation caractéristique de la maladie et l'hypovascularisation associée. Ces manifestations ne semblent pas spécifiques d'une forme particulière d'ostéopétrose, le degré d'atteinte des maxillaires est souvent variable. Notre étude porte néanmoins sur la forme maligne d'ostéopétrose, que nous illustrerons de cas cliniques dans la troisième partie.

Nous étudierons les atteintes dentaires et parodontales ainsi que la complication la plus fréquente qui est l'ostéomyélite des maxillaires.

### II.1.1 Anomalies dentaires et parodontales :

Les anomalies retrouvées dans l'ostéopétrose autosomique récessive (OAR) touchent indifféremment les dentures temporaires et définitives ainsi que les arcades maxillaire et mandibulaire.

Différentes anomalies dentaires sont constatées (figure 26) :

- un retard d'éruption,
- des agénésies,
- des aplasies dentaires<sup>17</sup>,
- des anomalies de formes (malformations coronaires et radiculaires),
- des hypoplasies de l'émail,
- une absence de desmodonte,
- une hypominéralisation amélaire et dentinaire,
- un épaissement de la lamina dura,
- une chute prématurée des organes dentaires,
- une sensibilité accrue à la carie dentaire [7, 19, 72, 78],
- une malocclusion dentaire.

Ces différentes anomalies dentaires sont accompagnées de signes maxillo-faciaux caractéristiques, répertoriés par Hamdan et al (figure 26).

Maux de tête	Hydrocéphalie, anomalie de drainage des nerfs crâniens.
Faciès atypique →Bosses frontales, Hypertélorisme	Défaut de remodelage, fragilité osseuse.
Perturbations visuelles	Fermeture du canal optique.
Anosmie	Fragilité de la lame cribliforme.
Parésie ou paralysie faciale	Atteinte du canal facial, hernie du nerf facial, Otite moyenne récurrente.
Perturbations sensibles faciales	Compression du nerf trigéminal.
Vertiges	Atteinte des structures vestibulaires.
Perte de la conduction auditive	Otite moyenne avec perforation, Fermeture de la trompe d'Eustache, Ankylose de l'osselet, Persistance de communication embryonnaire, Exostose de l'oreille moyenne.
Trouble nerveux de l'audition	Fermeture du canal auditif interne, Fracture de la capsule auditive.
Sinus	Faible pneumatisation sinusienne, Agénésie complète.
Signes odontologiques	Hypoplasie de l'émail, Anomalies dentinaires, Défaut d'éruption.
Tissus mous	Ostéite, fistule orale, abcès et cellulite.

**Figure 26** : Différents signes maxillo-faciaux retrouvés dans l'ostéopétrose, et leurs étiologies d'après Hamdan et al. [41] .

L'éruption dentaire est perturbée par les anomalies de résorption osseuse combinées à une hypovascularisation des germes dentaires. Les anomalies apparaissent donc avec l'éruption des premières dents et touchent indifféremment les deux dentures. Cliniquement, ces anomalies se traduisent par un retard d'éruption et une ankylose qui s'aggravent au cours des années. Selon certains auteurs, cette ankylose est liée à l'absence de résorption osseuse de l'os alvéolaire sus-jacent et à la formation de pseudo-odontomes lors de la formation de l'apex radiculaire [73].

A ce stade, des malformations corono-radiculaires apparaissent, avec une croissance centrifuge qui conduit à l'incrustation du germe dans l'os adjacent, ce qui ressemble à une ankylose. La croissance verticale du germe dentaire est impossible ce qui conduit à ces inclusions. Des études histologiques ont confirmé cette hypothèse en montrant une absence de desmodonte et la présence de foyers d'ankylose réalisant une véritable incrustation des germes dentaires dans l'os sclérotique. L'absence de ligament alvéolo-dentaire est observée également sur des dents ayant eu apparemment une évolution normale mais pour lesquelles le desmodonte est remplacé par une membrane fibreuse [19, 55, 70].

Il semble que la transplantation de moelle osseuse ne puisse pas améliorer ces anomalies contrairement aux études effectuées sur le rat ostéopérotique. Il est possible d'observer une chute des dents deux ou trois ans après leur éruption.

Les différentes anomalies morphologiques sont décrites à partir de l'étude de dents temporaires provenant d'enfants atteints d'OAR réalisée par Bergman et Engfeldt et citée par Germanier [38]. Ces auteurs rapportent notamment des irrégularités et une sclérose des tubulis dentinaires, un élargissement des lignes d'Owen, une minéralisation normale de la dentine et de l'émail dans la période prénatale, et une hypominéralisation de la dentine et de l'émail dans la période post-natale.

D'autres anomalies ont été répertoriées plus récemment, à savoir une répartition anarchique des tissus dentaires, et une interpénétration mutuelle des tissus [72].

La sensibilité des patients à la carie dentaire s'accompagne d'un risque parodontal accentué. Ces atteintes conduisent à une augmentation de la fréquence de survenue d'ostéomyélite, ce qui doit pousser les praticiens à favoriser des mesures prophylactiques.

Les malocclusions dentaires sont décrites par Bjorvatn et col. Ces auteurs rapportent des anomalies importantes des premières molaires et des dents permanentes de patients ostéopétrotiques, de même que des anomalies d'éruption avec une inclusion des germes dentaires. Une communication de ces germes avec la cavité orale est source d'ostéite et de fistule extra-orale [12].

Les signes dentaires ne sont pas toujours améliorés même après une greffe de moelle osseuse réussie. Néanmoins, une étude menée par Jälevik et al montre le développement de la denture temporaire puis permanente chez un enfant ayant subi une greffe de moelle osseuse à l'âge de 6 semaines [46].

*« La maladie est découverte à l'âge de 3 jours pour cet enfant de sexe masculin, né de parents non consanguins. L'enfant reçoit une greffe de moelle osseuse à 6 semaines. La maman est la donneuse de moelle osseuse HLA-identique.*

*L'enfant est adressé à l'âge de 3 ans pour des lésions carieuses multiples de la denture temporaire, avec mise en évidence d'une hypominéralisation amélaire.*

*La morphologie dentaire est anormale, tant au niveau coronaire que radiculaire. (racines courtes, étroitesse voire absence de chambre pulpaire, (figure 27))*




**Figure 27** : Radiographie rétro-alvéolaire montrant la morphologie radulaire anormale des incisives temporaires mandibulaires, chez ce patient ostéopétrotique âgé de trois ans. Notons les morphologies coronaires atypiques des germes des incisives permanentes. Illustration d'après Jälevik et al [46].

*Les soins conservateurs et chirurgicaux sont réalisés sous anesthésie générale, avec l'avulsion de dix dents temporaires et la réalisation de trois soins conservateurs. Un suivi régulier est instauré, avec une motivation à l'hygiène orale rigoureuse et des contrôles trimestriels.*

*Un nouveau bilan à l'âge de huit ans fait état de morphologie coronaire et radiculaire normale pour les premières molaires permanentes mais également d'une agénésie des prémolaires à l'exception de la 25 (figure 28). Des malformations coronaires et radiculaires sont notées sur les incisives permanentes (figure 29). Les deuxièmes molaires permanentes ont une morphologie coronaire atypique mais ne présentent pas de défaut de minéralisation ni de volume.*

*La motivation à l'hygiène orale semble efficace, permettant la réalisation de soins conservateurs sur les incisives maxillaires et le début d'un traitement orthodontique. A long terme, le but est la mise en place éventuelle d'implants afin de remplacer les dents absentes. »*



Cette étude montre donc qu'il est possible d'obtenir l'éruption des dents temporaires et permanentes après un traitement par greffe de moelle osseuse malgré des anomalies de forme dentaire qui semblent constantes. Il s'agit néanmoins de l'étude d'un cas particulier ayant subi une greffe de moelle osseuse à 6 semaines, ce qui a sans doute permis le développement des premières molaires permanentes.



**Figure 28** : Radiographie panoramique réalisée à l'âge de huit ans. Notons l'évolution normale des premières molaires permanentes ainsi que l'agénésie des prémolaires à l'exception de la 25 et des incisives latérales permanentes. Illustration d'après Jälevik et al. [46].



**Figure 29** : Photographie endobuccale du patient âgé de huit ans, montrant les morphologies coronaires atypiques des incisives permanentes maxillaires et mandibulaires. Illustration d'après Jälevik et al. [46].

### II.1.2 Etude histopathologique et génétique des signes dentaires :

L'éruption dentaire dépend de la présence des ostéoclastes afin de permettre l'évolution de l'organe dentaire hors de l'os alvéolaire.

Lorsque la fonction ou la formation des ostéoclastes est perturbée comme dans les différents types d'ostéopétrose, différents mécanismes d'éruption sont affectés. D'autres pathologies impliquant une augmentation de formation ou d'activité des ostéoclastes, comme la maladie de Paget entraînent des anomalies différentes à type de résorption radiculaire ou de perte prématurée des dents. Les gènes impliqués dans les pathologies affectant les ostéoclastes ont été mis en évidence il y a quelques années, permettant de mieux comprendre les effets des mutations.

Les cas rapportés d'OAR montrent des troubles de l'éruption et notamment la rétention de dents permanentes. Dans 50% des cas d'ostéopétrose récessive, le gène **ATP 6i** ou **TCIRG 1** codant pour la sous-unité spécifique de la pompe à protons des ostéoclastes est muté.

Une étude histologique menée chez un enfant de 10 ans décédé d'une ostéopétrose montre la présence de zones d'ankylose à l'interface ostéo-dentinaire de germes inclus, soulignant l'hypothèse selon laquelle les troubles de l'éruption seraient dus non seulement à une obstruction mécanique par insuffisance de résorption osseuse mais également à un phénomène d'ankylose [102].

Une autre étude effectuée chez un enfant ayant subi une greffe de moelle osseuse à l'âge de 7 ans révèle une absence de ligament alvéolo-dentaire, de fibres de collagène et un os directement en contact avec le ciment radiculaire, expliquant l'absence d'éruption des germes, après le traitement par greffe [27]. Cette absence de ligament alvéolo-dentaire correspond vraisemblablement à une ankylose des germes dentaires.

## II.1.3 Ostéomyélite des maxillaires :


### II.1.3.1 Généralités :

L'ostéomyélite se définit comme une infection diffuse de l'os et de la moelle osseuse.

La contamination se fait de trois façons :

- par **extension directe** à partir d'un **foyer infectieux de voisinage** (ex : abcès des parties molles, infection dentaire périapicale, parodontite).
- par ensemencement bactérien direct de l'os lors de **l'éruption dentaire**, d'un **traumatisme** (fracture mandibulaire) ou d'un **geste thérapeutique** (avulsion dentaire).
- par voie **hématogène**.

Dans le cadre de l'ostéopétrose, elle est rencontrée dans **7 à 10%** des cas pour la forme bénigne et dans **18%** des cas pour la forme maligne [76].



L'incidence réelle de l'ostéomyélite des maxillaires n'est pas précisée, même si de nombreux auteurs s'accordent à dire que la majorité des cas d'ostéomyélite touche surtout la mandibule.

Il semble que la mandibule soit touchée dans près de 90 % des cas alors que le maxillaire n'est touché que dans moins de 10 % des cas. Cette différence s'explique essentiellement par la vascularisation moins bonne à la mandibule par les artères alvéolaires inférieures. Elle est donc plus vulnérable que le maxillaire à l'infection. Le maxillaire est drainé par un vaste réseau anastomotique et présente des corticales moins épaisses, ce qui assure une vascularisation par le périoste.

L'ostéomyélite semble toucher plus fréquemment les sujets de sexe masculin (58%) que ceux du sexe féminin (42%). Près de 75 % des ostéomyélites surviennent avant l'âge de 30 ans et près de 34% lors de la première décennie de la vie, dans l'ostéopétrose maligne.

Les cas d'ostéomyélite tardive semblent concerner à l'inverse les cas d'ostéopétrose bénigne, touchant 22% des sujets entre 20 et 30 ans puis diminuant progressivement avec l'âge.

Dans le cas de patients ostéopétrotiques, les **principales étiologies** retrouvées sont [38] :

- une avulsion dentaire** (50% des ostéomyélites mandibulaires, 16% maxillaire),
- une infection odontogénique** notamment lors d'une nécrose pulpaire et d'une parodontite,
- une éruption dentaire.**
- aucun facteur** étiologique initial n'est retrouvé dans **40 à 60 %** des cas.

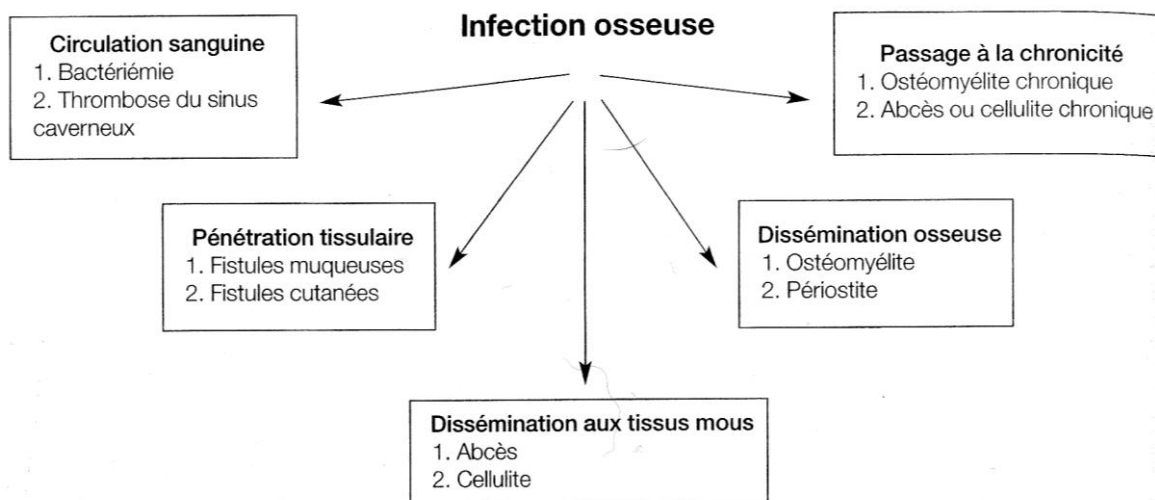
De manière générale, tout phénomène qui interfère avec les défenses immunitaires de l'hôte ou avec la vascularisation de l'os entraîne une diminution de la pression partielle en oxygène in situ et constitue un facteur de risque majeur de développement d'une ostéomyélite des maxillaires. Dans le cas particulier de l'ostéopétrose, la diminution de la microcirculation sanguine locale est secondaire à la sclérose osseuse, créant un environnement tissulaire hypovascularisé, hypoxique, hypocellulaire et hyporéactif.

### Mécanismes étiopathogéniques :

L'ostéomyélite débute dans un premier temps au niveau de l'os spongieux, se traduisant par une suppuration secondaire à l'invasion bactérienne qui s'étend à l'intérieur des cavités médullaires. L'inflammation entraîne une insuffisance de la microcirculation sanguine déjà réduite au sein de l'os trabéculaire.


L'extension de l'infection se fait de manière centrifuge en suivant les lignes de moindre résistance puis elle atteint l'os cortical. Cette atteinte se matérialise par des perforations ayant un trajet sinueux. Elle s'étend d'abord au périoste (périostite), voire aux tissus mous adjacents lorsque la diffusion franchit la barrière anatomique périostée (figure 30).

L'atteinte des plans sous-périostés se traduit par une compression des vaisseaux sous-périostés conduisant à une réduction supplémentaire de la vascularisation.



**Figure 30:** Les complications éventuelles d'une infection touchant les maxillaires, d'après Germanier et al [38].

### Evolution :



Le passage à la **chronicité** est fréquent dans l'ostéomyélite des patients ostéopétrotiques, avec l'existence de fistules chroniques et l'élimination de séquestres.


Il est également possible que l'infection reste localisée et donne un abcès enkysté qui peut devenir stérile ou constituer un foyer d'infection chronique (abcès de Brodie<sup>18</sup>). L'activité ostéoblastique réactionnelle peut entraîner une apposition osseuse, donnant un aspect d'ostéosclérose marquée et étendue (ostéomyélite sclérosante de Garré<sup>19</sup>).

L'évolution de l'infection est conditionnée par l'importance de l'infection initiale, la virulence des germes présents, la capacité de défense de l'organisme et le degré de sclérose osseuse.

### II.1.3.2 Données microbiologiques de l'ostéomyélite :

L'identification des germes responsables d'une ostéomyélite des maxillaires est souvent rendue difficile par les difficultés de prélèvements, la contamination de celui-ci par les bactéries de la flore buccale ou la peau ou par la prise préalable d'antibiotiques.

Les germes le plus souvent retrouvés sont d'origine dentaire (90%), appartenant à l'exception des streptocoques à la **flore de Veillon**, qui sont des germes commensaux des cavités naturelles [31] :

- 
- streptocoques aéro-anaérobies,
  - peptostreptocoques,
  - bâtonnets Gram négatif (Porphyromonas, Fusobactérium, Prevotella)

Ces infections ont pour caractéristique d'être **polymicrobiennes**. L'identification de cinq espèces bactériennes différentes est fréquente.

Elles sont dues à des bactéries aéro-anaérobies dans 60% des cas et à des germes anaérobies dans 35% des cas (figure 31).

De manière générale, les infections aiguës d'origine dentaire se caractérisent par une prédominance de **streptocoques aérobies**, alors que le passage à la chronicité s'accompagne d'une prédominance de germes **anaérobies**.

	Nombre de patients	%
Aérobies stricts	28	7
Anaérobies stricts	133	33
Flore mixte	243	60

**Figure 31 :** Nature des micro-organismes responsables de 404 cas d'infections d'origine dentaire, d'après Germanier [38].

### II.1.3.3 Aspect clinique :

Les principaux signes cliniques observés dans l'ostéomyélite sont [38] :

- une tuméfaction,
- des douleurs,
- une fistulisation,
- un écoulement purulent,
- une séquestration,
- une perte dentaire,
- des fractures pathologiques.

La symptomatologie dépend de la virulence du germe impliqué, de la présence d'un déficit immunitaire, de la localisation de l'infection, de la sévérité de l'ostéopétrose et de la présence d'autres pathologies associées.


L'ostéomyélite aiguë entraîne une déminéralisation et une fonte massive de l'os. La formation d'un séquestre semble plus spécifique de l'ostéomyélite chronique.

Au cours de l'évolution, d'autres signes cliniques peuvent être observés comme :

- l'exfoliation d'un germe dentaire,
- une exposition osseuse endo ou exo-buccale,
- une communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale.

#### II.1.3.4 Aspect radiologique :

Dans les formes sévères d'ostéopétrose, il est souvent difficile de confirmer radiologiquement le diagnostic d'ostéomyélite des maxillaires, contrairement aux formes modérées. Ceci est lié à l'hypercondensation osseuse qui peut rendre les clichés radiographiques difficilement interprétables.



Les signes radiologiques ne sont pas évidents au stade initial car dix à douze jours sont nécessaires pour que la perte osseuse soit détectable.

Il est possible de visualiser une plage radioclaire homogène ayant un aspect « à l'emporte-pièce » ou une plage radioclaire floconneuse avec un aspect « mité » de l'os.


Des foyers radiopaques peuvent se trouver au sein même de l'os atteint, correspondant à des séquestres osseux en voie d'élimination dont la taille varie de quelques millimètres à quelques centimètres.

Dans certains cas, il est possible d'observer un halo radiopaque autour de l'os atteint traduisant une néoformation osseuse réactionnelle limitant l'extension du foyer d'ostéomyélite [76].

## II.2 Traitement des manifestations orales :

Nous avons vu précédemment les manifestations orales liées à la maladie. La nécrose pulpaire et la parodontite constituent les principales pathologies favorisant le développement d'une ostéomyélite des maxillaires [1, 6].

Pour cette raison, certains auteurs recommandent la réalisation de soins bucco-dentaires prophylactiques stricts, similaires à ceux effectués pour prévenir l'odontoradionécrose [38]:

- 
- une hygiène bucco-dentaire et alimentaire rigoureuse,
  - l'avulsion des dents délabrées ou ayant une atteinte parodontale,
  - des contrôles dentaires fréquents,
  - l'administration de fluor par voie systémique et topique.

Après un traitement par greffe de moelle osseuse, une **éruption dentaire** est **possible** mais les dents permanentes des patients recensés présentent une forme atypique : par exemple une morphologie coronaire conique des incisives maxillaires et des incisives latérales mandibulaires. De même, la taille des dents, en particulier celle des incisives, est inférieure à la normale. L'évolution des molaires est souvent précoce.

En raison des hypoplasies et de l'insuffisance d'apport de fluor, le risque carieux est particulièrement élevé. Dans ce contexte, de nombreux patients sont adressés pour des **polycaries** nécessitant avulsions et soins conservateurs. Il est donc primordial d'induire **une hygiène bucco-dentaire** rigoureuse chez ces patients à risque.

Il faut souligner que ces patients ont souvent reçu un traitement par biphosphonate en post-greffe pour traiter des épisodes d'hypercalcémie [35]. Le traitement est généralement instauré par voie veineuse, ce qui représente un haut risque d'ostéochimionécrose au niveau des maxillaires. Néanmoins, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté à ce jour, notamment pas d'ostéochimionécrose.

Des **soins conservateurs** par résine composite pourront être envisagés pour la restauration des morphologies coronaires, après élimination des foyers infectieux.

Un **traitement orthodontique** peut être envisagé afin d'aménager les arcades maxillaires en vue de remplacer les dents manquantes, selon Jälevick et al [46]. Cette même étude semble proposer, dans le cas d'un patient traité avec succès par greffe de moelle osseuse, la pose d'**implants** pour remédier aux agénésies [46].

### Traitement de l'ostéomyélite des maxillaires :

Celui-ci répond au traitement classique de l'ostéomyélite des maxillaires :

-**une antibiothérapie** adéquate avec une posologie adaptée,

-**un traitement chirurgical**, comprenant :

- l'élimination du facteur déclenchant,
- l'élimination ou la résection des fragments osseux mobiles,
- le drainage des collections purulentes,
- la mise en place de drains,
- la résection des fragments osseux nécrotiques,
- **des soins locaux** avec isolement du foyer traité du milieu buccal,
- de fréquentes **réévaluations post-opératoires**.

Il est néanmoins primordial de tenir compte de l'âge du patient, de la forme et du stade de la maladie, de son évolution notamment du degré d'ostéosclérose ou de l'existence d'autres pathologies éventuellement associées, de même que du traitement de fond de l'ostéopétrose.

A un stade aigu, l'ostéomyélite des maxillaires est traitée par une antibiothérapie adaptée et par l'élimination du facteur favorisant.

Le choix de l'antibiotique se fait selon les germes retrouvés le plus fréquemment dans l'ostéomyélite des maxillaires, à savoir dans plus de 90% des cas des **streptocoques aéro-anaérobies, des coques Gram-positifs et des bâtonnets Gram-négatifs anaérobies**. Le spectre choisi doit être le plus étroit possible afin d'épargner la flore commensale de l'hôte. Autre critère requis, il doit présenter le minimum d'effets secondaires.

De manière générale, l'antibiotique choisi doit être de préférence **bactéricide** plutôt que bactériostatique dans la mesure où les formes graves d'ostéopétrose s'accompagnent souvent d'un déficit immunitaire.

L'antibiotique de choix est donc souvent une  $\beta$ -lactamine de type pénicilline ou céphalosporine, en l'absence d'allergie, car elle a un effet bactéricide sur les streptocoques et sur les bactéries anaérobies généralement impliquées dans ce type d'infection.

Dans le cas d'allergie aux  $\beta$  lactamines, un traitement par **clindamycine** peut être instauré.


Le déficit de la circulation sanguine de l'os ostéopétrotique impose un **traitement prolongé**, variant généralement de 4 à 16 semaines en fonction de la gravité de l'ostéomyélite et de la réponse au traitement.

Le traitement chirurgical offre un intérêt limité dans la phase aigüe de l'ostéomyélite, il se limite :

- au drainage d'une éventuelle collection purulente,
- à l'avulsion de dents non vitales ou ayant une atteinte parodontale, à proximité du foyer infectieux,
- à l'ablation des fragments osseux libres.

Lors d'une ostéomyélite liée à une fracture mandibulaire, les fragments osseux sont stabilisés par **blocage intermaxillaire** ou par ostéosynthèse.

Les soins locaux recommandés comprennent le lavage régulier des zones traitées à l'aide d'antiseptiques, complété par un curetage des zones où l'os est exposé.



Autre critère d'importance : le foyer d'ostéomyélite doit être isolé le plus possible du milieu buccal après traitement afin d'éviter une recontamination rapide de l'os exposé.

Cet isolement peut être obtenu de manière satisfaisante à l'aide d'une colle à base de fibrine, comme dans le cas du traitement adjuvant des ostéoradionécroses.

**L'ostéomyélite chronique des maxillaires** nécessite une antibiothérapie massive mais également un traitement chirurgical souvent agressif.

Dans les formes sévères, il est parfois nécessaire d'hospitaliser le patient afin de mettre en place une antibiothérapie par voie veineuse. En première intention, l'antibiotique de choix reste la **pénicilline** ou la **clindamycine** en cas d'allergie. Cette antibiothérapie initiale est adaptée en fonction du résultat microbiologique et de l'antibiogramme.

**Le traitement chirurgical** comprend la résection de tout l'os ischémique ou nécrotique, c'est-à-dire le tissu osseux dont la vascularisation ne permet plus au système immunitaire et aux antibiotiques d'être actifs.

Pour cela, un abord chirurgical extra-oral peut être nécessaire [38]. Les séquestres sont souvent nettement individualisables et sont éliminés en même temps que le tissu de granulation. De même, l'épaisseur de la zone touchée doit être réduite et sa surface régularisée.

Lorsque la séquestration est diffuse ou tarde à apparaître, il est possible d'effectuer une **décortication** qui a pour but de mettre en contact de l'os mal vascularisé avec des tissus mous très vascularisés. Cette manœuvre peut être rendue délicate dans les cas sévères d'ostéopétrose où l'os est très dur.

L'os nécrotique est éliminé à la pince gouge ou à la fraise de gros diamètre jusqu'à l'obtention d'un saignement à la surface osseuse qui est le meilleur signe clinique de la vitalité de l'os.

Puis le site opératoire est abondamment rincé au sérum physiologique, contenant ou non un antibiotique afin d'éliminer tous les débris osseux. A ce stade, on s'assure qu'il ne reste pas de fragments osseux mobiles. Des drains et un matériel d'irrigation peuvent être mis en place, puis la plaie est soigneusement refermée.

L'antibiothérapie par voie veineuse est poursuivie une à deux semaines dans les cas sévères, puis elle est relayée par l'antibiothérapie orale pour **un minimum d'un mois**.

Dans les cas complexes où l'ostéomyélite est difficilement contrôlable, l'antibiothérapie peut être poursuivie plusieurs mois.

Certains auteurs recommandent une oxygénothérapie hyperbare comme traitement adjuvant à l'ostéomyélite chronique des maxillaires mais cette alternative est contestée [38].

Une numération formule sanguine, l'examen clinique et un examen radiologique permettent d'apprécier l'évolution post-opératoire. Lorsque celle-ci est favorable, on constate bien souvent une réduction de la tuméfaction et de l'écoulement bien avant les signes radiologiques de reminéralisation et de régénération osseuse.

# CHAPITRE III

## SUIVI DE CAS CLINIQUES

Réactualisation des données de 1993

La troisième partie de ce travail a pour but d'étudier quatre cas cliniques de patients porteurs d'une ostéopétrose autosomique récessive. Nous avons rappelé pour chaque patient l'histoire de la maladie ainsi que le traitement médical effectué. Cette étude complète le travail réalisé par F. Mennezein en 1993 [67]. L'objectif est d'étudier le suivi dentaire de chaque patient avec les traitements réalisés et les difficultés rencontrées lors de la prise en charge.

Chaque cas clinique diffère au niveau de la forme de la maladie, du traitement proposé ou de la réponse au traitement. De même, d'un point de vue odontologique, la prise en charge varie d'un patient à l'autre en fonction des complications rencontrées.

Il nous a semblé intéressant de mettre en parallèle deux cas cliniques, à savoir ceux de deux garçons du même âge. L'un des jeunes patients a subi une greffe de moelle osseuse tardive, à l'âge de sept ans. L'autre n'a pas eu de greffe de moelle osseuse, en raison d'un désaccord de ses parents vis-à-vis du traitement. Ce patient présente beaucoup plus de complications de la maladie, en particulier au niveau de la sphère orale.

Un cinquième cas d'ostéopétrose est traité dans le service de transplantation médullaire de l'hôpital d'Enfants, depuis le début d'année 2011. Nous ne pourrions malheureusement pas l'inclure dans l'étude par manque de recul sur la prise en charge médicale et odontologique.

### III.1 Cas clinique n°1 : Mathieu L. :

#### III.1.1 Histoire de la maladie :

Mathieu L. est né le 11 novembre 1980, à terme, et à l'issue d'une grossesse normale. Aucune notion de consanguinité n'est retrouvée chez les parents. L'enfant a un frère et une sœur plus âgés, tous deux en bonne santé. Des signes cliniques non spécifiques sont présents dès les premiers mois de vie.

En **décembre 1980**, l'enfant est hospitalisé pour des convulsions généralisées non fébriles, en rapport avec une hypocalcémie. Des radiographies du squelette sont demandées permettant de poser le diagnostic d'ostéopétrose de façon précoce.

Le bilan clinique permet de détecter :

- une hépatosplénomégalie,
- une macrocéphalie et une morphologie faciale de type hydrocéphale,
- une paralysie faciale gauche, liée à une dégénérescence subtotale du nerf facial ne pouvant être améliorée par la chirurgie,
- une obstruction nasale avec rhinorrhée chronique purulente,
- des reins de grande taille, avec une asymétrie des cavités avec bassinets et calices volumineux à droite.

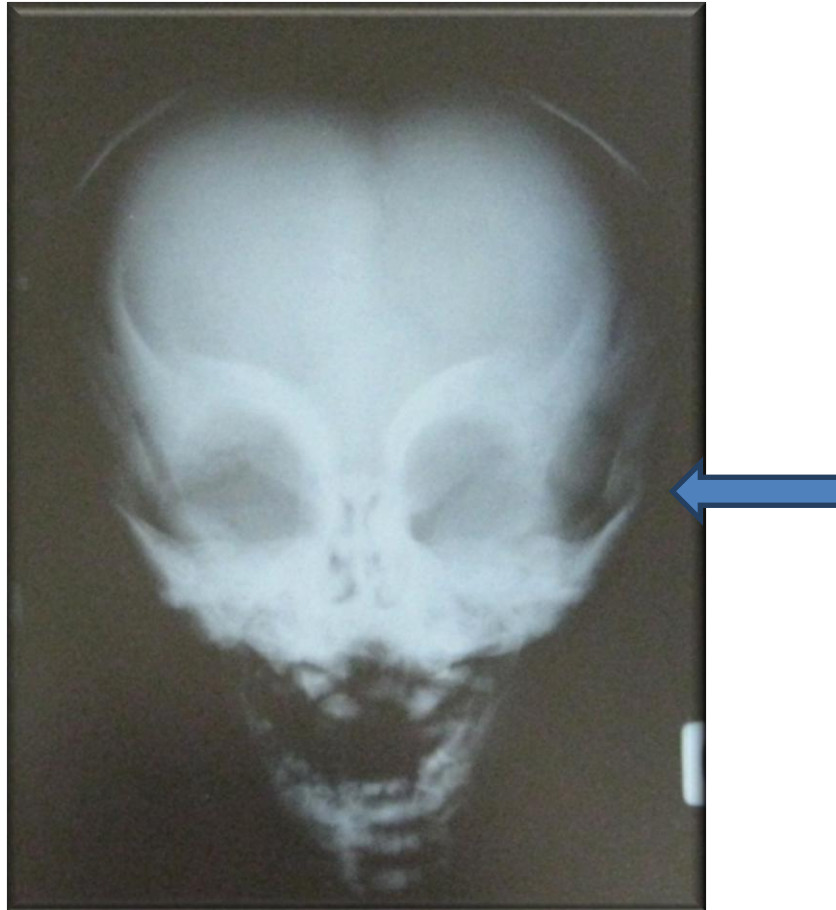
Une analyse du caryotype est effectuée en **février 1981**, ne retrouvant aucune anomalie.

Les examens biologiques montrent :

- une hypocalcémie à 66 mg par litre corrigée par calcium IV puis per os et Stérogyl®.
- une thrombopénie transitoire (70 à 90000 plaquettes/mm<sup>3</sup>),
- une myélémie,
- le myélogramme révèle une moelle pauvre aux dépens des lignées granulocytaire et plaquettaire,
- la ponction biopsie osseuse confirme l'ostéopétrose avec une **hypoplasie médullaire** portant sur les 3 lignées,

Le **bilan radiographique** met en évidence des images d'ostéopétrose d'intensité moyenne avec un rétrécissement choanal postérieur à droite, des trous optiques très diminués de taille, d'après le dossier médical (figure 32).

Le bilan sensoriel montre que l'enfant est aveugle, et qu'il présente au fond d'œil **une atrophie optique bilatérale et symétrique**. Les potentiels évoqués visuels paraissent totalement plats. Au niveau auditif, l'examen met en évidence une déficience auditive moyenne bilatérale.



**Figure 32:** Radiographie du crâne de Mathieu en 1981 montrant une condensation des rebords orbitaires en « loup de carnaval » .

**Conclusion :** Ostéopétrose chez un patient né de parents non consanguins. La maladie évolue lentement mais l'atteinte des nerfs crâniens et les troubles liés à la maladie (infectieux, hématologiques, osseux et squelettiques) sont déjà présents dans l'enfance.

### III.1.2 Thérapeutiques et évolution :

Le diagnostic d'ostéopétrose maligne à forme autosomique récessive est posé au cours des deux premières années de l'enfant : un traitement par transplantation médullaire est évoqué, avec un transfert possible à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris.

Les groupes HLA sont réalisés dans ce but au sein de la famille, ils montrent que sa sœur Stéphanie est AB et Dr identiques, mais qu'il existe une incompatibilité majeure ABO (Mathieu O +, Stéphanie A1+). Néanmoins, les parents semblent réticents à la réalisation de ce traitement agressif. La greffe médullaire ne sera jamais effectuée.

En 1982, Mathieu subit une anesthésie générale au cours de laquelle est réalisée la levée des obstacles osseux nasaux liés à l'atrésie choanale<sup>20</sup>. Des cathéters tuteurs de cicatrisation sont laissés en place provisoirement, afin d'éviter une éventuelle récurrence de la sténose.

L'intervention réalisée en deux séances se montre efficace car l'écoulement nasal est minime, un an plus tard. L'enfant a alors trois ans et ne présente aucune anomalie hématologique, ni d'hépatosplénomégalie. La paralysie faciale est identique. Les anomalies sensorielles sont toujours sévères, avec une cécité quasi-totale et des troubles auditifs en augmentation.

D'un point de vue psychologique, Mathieu se montre plus autonome dans ses jeux mais ne développe toujours pas de langage. L'enfant tient debout et il est capable de marcher en poussant une chaise. Il reconnaît la voix de ses parents ainsi que celle de ses frères et sœur.

Le retard statural semble également s'accroître, même si le périmètre crânien se stabilise à 55cm. Il semble que l'enfant présente une **évolution particulièrement lente de la maladie**.

En **1984**, l'enfant ne parle toujours pas, et présente une obstruction nasale bilatérale avec un syndrome de larmes de crocodile<sup>21</sup>. Un traitement par calcitriol est proposé dans le but d'améliorer les signes osseux et sensoriels et d'empêcher d'autres atteintes de type paralysie des nerfs crâniens. Cependant, ce traitement nécessite une hospitalisation de quinze jours, il est refusé pour cette raison par les parents. L'évolution se poursuit alors que le suivi médical s'interrompt à l'hôpital d'enfants, pour une raison inconnue du service.

En **1987**, l'enfant est revu « avec surprise » en consultation chez le Professeur Bordigoni, sans ses parents. Il est adressé par l'Institut des Jeunes Aveugles de Nancy-Santifontaine dans lequel il est scolarisé en classe maternelle depuis 1986. Le coefficient de développement est normal, la macrocéphalie semble stabilisée. Mathieu garde une paralysie faciale gauche et une cécité totale mais ne présente pas de nouvelle atteinte neurologique, notamment auditive.

Néanmoins, tout traitement est catégoriquement refusé par la famille, notamment les traitements par 1 $\alpha$ -hydroxy vitamine D3 et interféron gamma.

En **1988**, ses résultats scolaires sont bons, une entrée est envisagée en classe de CP mais un rapport de la psychomotricienne révèle que l'enfant présente des difficultés psychomotrices, émotionnelles et psychologiques.

En **1989**, Mathieu suit une thérapie psychomotrice en raison d'un comportement psychotique. Il recherche souvent une position fœtale et se renferme sur lui-même, ne supportant plus d'être touché ni d'entendre du bruit.

En **1990**, une Commission Départementale d'Education Spécialisée est sollicitée. L'invalidité est évaluée à 100% avec nécessité d'une tierce personne. Le suivi est de nouveau interrompu à l'hôpital d'Enfants.

En **1998**, le centre de Santifontaine adresse Mathieu pour asthénie avec fatigabilité à la marche, et une hypotonie sans point d'appel. Le jeune homme a alors dix-huit ans et présente une exophtalmie, une cécité complète et une obstruction totale des voies nasales.

L'altération de l'état général de Mathieu semble liée à l'évolution progressive de la maladie, aucune autre cause n'étant mise en évidence. Le traitement par **Interféron gamma** est accepté cette fois par la famille.

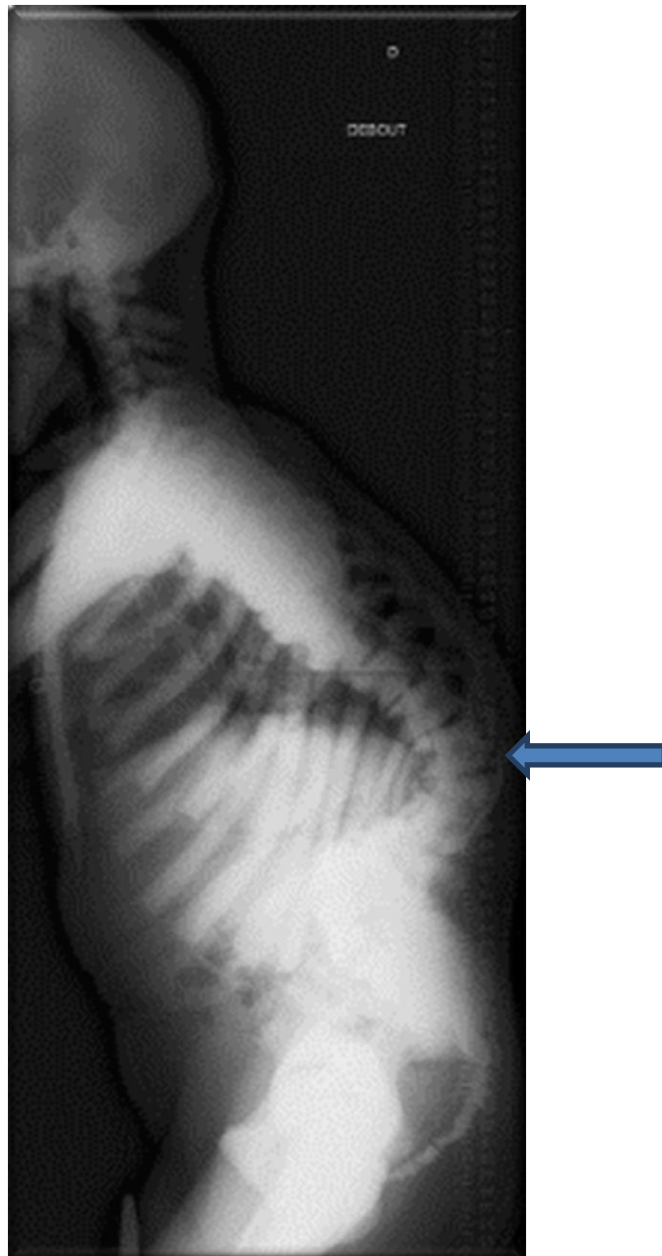
En **1999**, le jeune homme présente une fracture du tiers supérieur du fémur gauche. Une aggravation de la cyphoscoliose est notée. Le traitement par Interféron Gamma est poursuivi.

En **2000**, Mathieu est hospitalisé à plusieurs reprises en chirurgie maxillo-faciale pour des cellulites à répétition. A l'examen clinique, une protrusion oculaire bilatérale est notée, plus marquée du côté droit, aucun foyer infectieux endobuccal ou nasal n'est retrouvé. Le patient est traité avec succès par Augmentin® 1g x 3 par jour par voie veineuse.

En **2001**, Mathieu quitte le centre pour Jeunes Aveugles de Santifontaine où il était scolarisé depuis l'âge de six ans pour un foyer dépendant du centre.

En **mars 2002**, de nouveaux épisodes infectieux conduisent à la réalisation d'un geste chirurgical au niveau de la paupière inférieure droite et à l'énucléation d'une mucocèle<sup>22</sup> au niveau de la partie antérieure de la paroi interne de l'orbite. Un nouvel abord chirurgical est effectué en mai 2002 permettant de drainer une collection purulente persistante au niveau de la paroi interne de l'orbite et de réaliser des prélèvements bactériologiques et anatomopathologiques. Une antibiothérapie post-opératoire à base de Dalacine® et Vancomycine® est mise en place sur plusieurs mois.

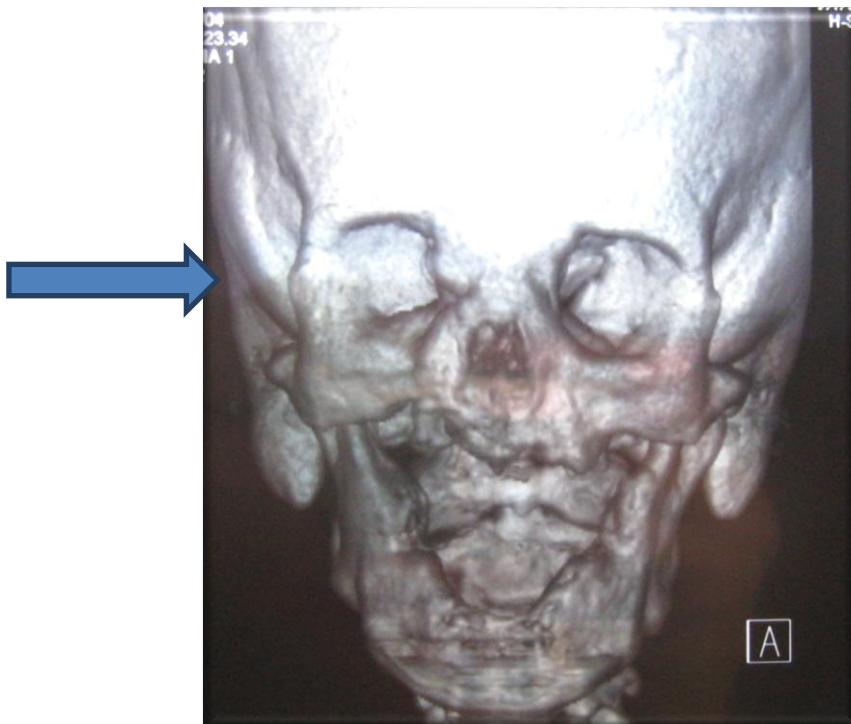
En **2003**, Mathieu présente une accentuation du genu valgum sans douleur ni infection extra-osseuse. La scoliose thoraco-lombaire est contrôlée avec une translation du tronc à droite de près de 10 cm (figure 33). Une intervention chirurgicale n'est pas indiquée pour ces différentes déformations au vu de l'état général de Mathieu.



**Figure 33** : Radiographie du rachis de 2003. Mathieu présente une accentuation de sa cyphoscoliose.

En **septembre 2003**, Mathieu est de nouveau admis dans le service de chirurgie maxillo-faciale pour un écoulement purulent du canthus interne droit accompagné de douleurs dans la région orbitaire droite. Différentes interventions sont nécessaires entre septembre et décembre 2003, pour le drainage de la région orbitaire et la mise en place d'une lame de Delbey<sup>23</sup>. Des prélèvements osseux sous forme de deux fragments sont réalisés. L'analyse anatomopathologique indique des remaniements fibreux des espaces médullaires en association à un discret infiltrat inflammatoire plasmocytaire pouvant correspondre à un diagnostic d'ostéite chronique.

En **2004**, l'état général du patient est satisfaisant (figure 34). Le corset est retiré car il est mal supporté sur le plan cutané.



**Figure 34** : Reconstruction 3D réalisée grâce au scanner de contrôle en août 2004, suite à l'intervention du mucocèle orbitaire droit. L'évolution est satisfaisante.

En **2005**, la scoliose est réévaluée par le service de chirurgie infantile orthopédique, l'évolution semble défavorable avec une aggravation significative de la translation droite du tronc, posant la question d'une intervention chirurgicale de type arthrodeèse<sup>24</sup>. Les risques sont expliqués à la famille, notamment la préparation préopératoire très longue en raison du rétrécissement des foramens. Néanmoins, les granulopénies et granulopathies liées à la maladie ont amené le chirurgien à contre-indiquer l'intervention.

Une récurrence des douleurs du canthus interne droit avec suppuration conduit à une nouvelle intervention chirurgicale sous anesthésie générale, pour effectuer un débridement de la fistule existante ainsi qu'une biopsie et un prélèvement bactériologique. Les analyses anatomopathologiques montrent des remaniements fibreux du derme avec hyperplasie épidermique modérée, sans lésion kystique individualisée.

De nouveaux épisodes de cellulite périorbitaire sont rapportés en Août 2005 puis en Octobre 2005, évoluant favorablement sous antibiotique. Le traitement fait intervenir trois antibiotiques à type de Claforan®, Fosfocine® et Flagyl® par voie veineuse. Après un avis demandé auprès du service d'infectiologie, un traitement par Augmentin® IV 1g x 3 par jour est poursuivi pendant 5 jours suivi d'un relais per os aux mêmes doses pendant 15 jours. A la seconde hospitalisation, l'Augmentin® est prolongé durant quatre semaines.

Courant **2006**, des épisodes récurrents de cellulite orbitaire sont notés. Le traitement par triple antibiothérapie est efficace. Ces récurrences semblent liées au déficit immunitaire inhérent à la pathologie associé à des causes locales. La question d'une antibiothérapie probabiliste alternée mensuelle est posée, néanmoins les germes infectant le patient ne sont pas documentés. Un traitement par triple antibiothérapie probabiliste à type de Claforan®, Fosfomycine® et Flagyl® est de nouveau instauré.

Une nouvelle intervention est effectuée au mois d'Août 2006 afin de réaliser le drainage d'une mucocèle périorbitaire droite. La cyphoscoliose est en aggravation avec un risque neurologique très significatif mais le patient refuse toute intervention médicale et notamment la pose d'un corset.

En **2007**, le patient présente une évolution favorable sur le plan orbitaire car les ostéites récidivantes ont disparu depuis la cure de la dernière mucocèle sous-orbitaire droite. Le traitement par Interféron gamma est interrompu.

En **2008**, le suivi est toujours satisfaisant au niveau orbitaire sans signe de récurrence. L'état général est bon.

En **2009**, on note une aggravation de la scoliose. Un nouveau corset est proposé au patient en septembre 2009 et accepté par ce dernier. Le patient présente une difficulté de plus en plus importante à la marche et une démarche instable.

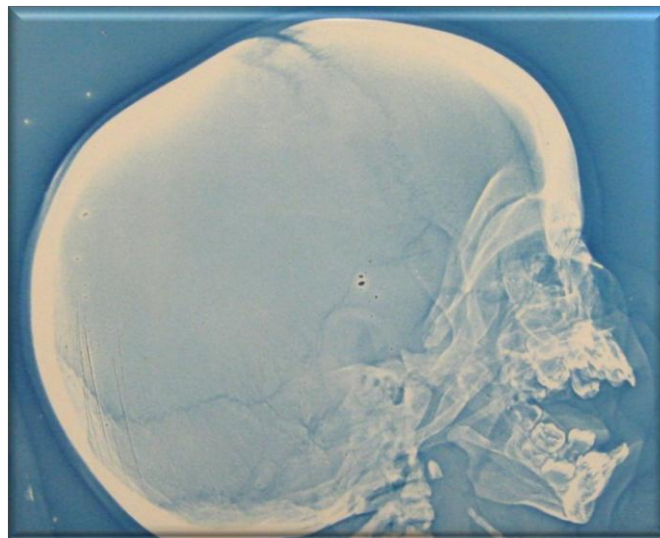
En **2010**, le patient est revu dans le service de rééducation pour une réévaluation du corset. L'état général est bon. Au cours de la consultation, on note une respiration toujours bruyante sans foyer infectieux pulmonaire. Une chirurgie orthopédique est indiquée, la scoliose étant toujours en évolution. L'intervention n'est toujours pas programmée à ce jour.

### III.1.3 Prise en charge odontologique :

Durant l'enfance, les signes de la maladie se présentent sous la forme de malformations crânio-faciales mises en évidence dès les premiers mois de l'enfant :

- macrocéphalie,
- imperforation choanale,
- obstruction nasale sévère,
- micro-maxillie.

En **août 1982**, l'examen clinique montre un retard dentaire puisque Mathieu n'a que 5 dents temporaires en bouche (71, 72, 51, 52, 61). Une téléradiographie de profil est réalisée, montrant la présence de dents incluses au maxillaire et à la mandibule (figure 35).



**Figure 35 :** Téléradiographie de profil réalisée en 1982 montrant la condensation des structures osseuses du massif facial et la présence de dents incluses au maxillaire et à la mandibule.

En **novembre 1983**, l'enfant n'a que six dents temporaires en bouche, à savoir les 51, 52, 61, 62, 71 et 72 avec des anomalies de forme et de position. Le suivi est interrompu à l'Hôpital d'Enfants pendant un peu plus de trois ans.

En **mars 1987**, Mathieu est revu dans le service dentaire de l'hôpital Jeanne d'Arc de Toul. Douze dents temporaires sont présentes dans la cavité buccale, toutes sont cariées. L'enfant est pris en charge sous anesthésie générale pour l'avulsion de toutes les dents temporaires. Après cet acte, l'enfant présente des problèmes permanents de déglutition et de salivation.

En **mars 1989**, Mathieu est revu en consultation dentaire au centre des Jeunes Aveugles de Santifontaine. Aucune dent n'a fait son éruption dans la cavité buccale et les problèmes de déglutition et de salivation sont toujours présents. Néanmoins, l'appareillage n'est pas entrepris pour le moment car le patient est jugé trop jeune par l'enseignant responsable du service dentaire de Santifontaine.

En **décembre 1990**, Mathieu est revu dans le service d'odontologie pédiatrique de la faculté dentaire où le Docteur Droz entreprend la réalisation d'une prothèse maxillaire. Un contact entre les tubérosités maxillaires et les trigones rétromolaires est mis en évidence lors de l'enregistrement de la relation intermaxillaire. Un montage comprenant six dents antérieures à vocation esthétique et phonatoire est réalisé (figure 36). L'adaptation est rapide et les problèmes de salivation et de phonation se résolvent d'eux-mêmes.

Une radiographie panoramique datant de cette époque a été retrouvée dans le dossier, montrant l'inclusion des germes dentaires. Malheureusement, la qualité du cliché n'est pas suffisante pour l'inclure dans cette étude.



**Figure 36:** Photographie endobuccale datant de décembre 1990, montrant un contact entre les tubérosités maxillaires et les trigones rétromolaires.



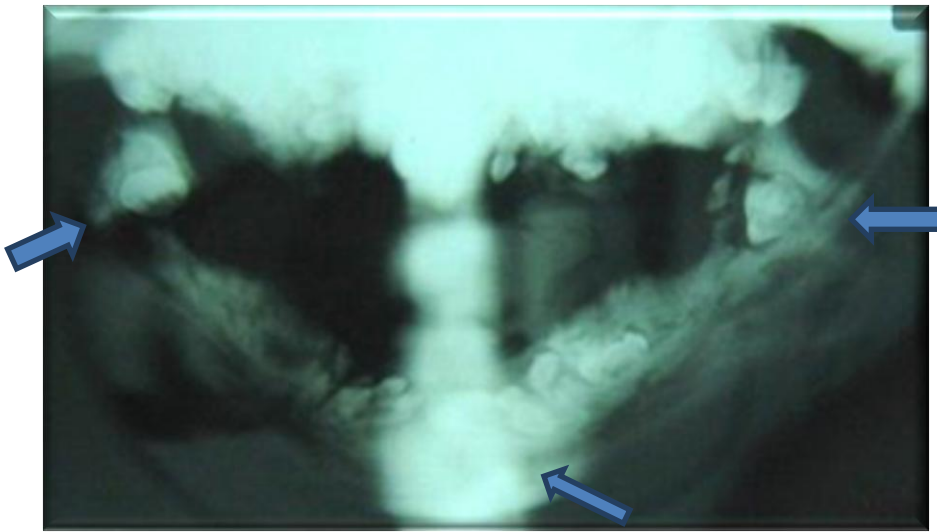
**Figure 37 :** Photographie datant de 1991, montrant la prothèse amovible maxillaire.



**Figure 38 :** Photographie de 1993 montrant la prothèse amovible maxillaire en place. Notons la fracture du bord libre de la 11.

Des contrôles sont entrepris régulièrement en **1993** puis en **1995**. La prothèse est bien intégrée, il n'y a pas de nouvelle éruption dentaire (figures 37 et 38).

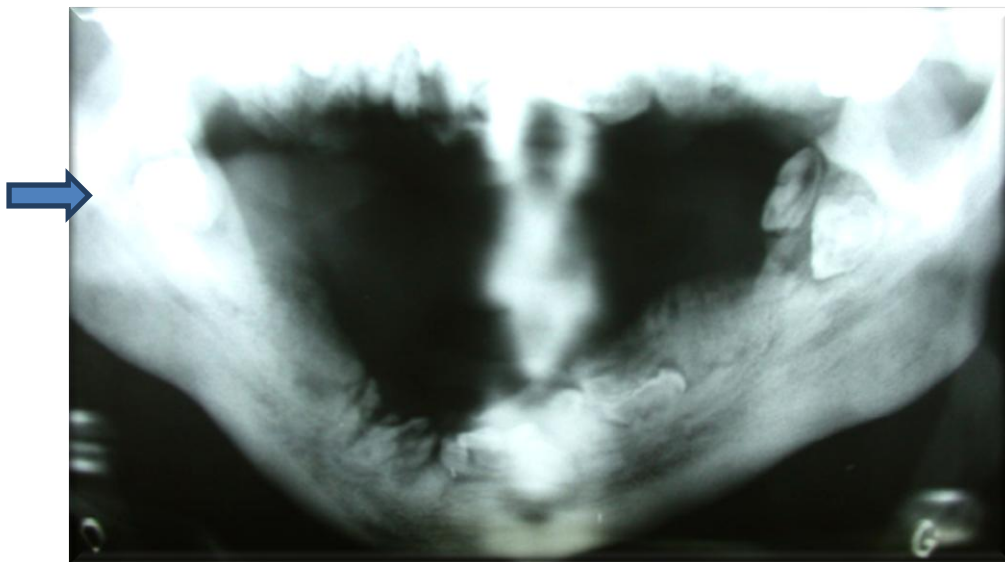
En **1996**, la prothèse est renouvelée, le montage comprend toujours six dents maxillaires antérieures comme précédemment. L'intégration est satisfaisante, comme le montrent les contrôles effectués en 1997 puis en 1998. La radiographie panoramique de contrôle montre l'inclusion de nombreux germes dentaires malformés (figure 39).



**Figure 39:** Panoramique datant de 1996, montrant l'inclusion de nombreux germes dentaires avec des morphologies coronaires et radiculaires anormales.

En fin d'année **1998**, une ulcération est notée au niveau maxillaire droit (figure 40). Un parage de la lésion et la traction d'un lambeau muqueux jugal sont proposés. Avant l'intervention, la prothèse amovible est contrôlée puis rebasée ce qui permet d'écarter une éventuelle étiologie prothétique. L'intervention chirurgicale est effectuée au mois de juillet 1999, ce qui a permis de mettre en évidence une nécrose très étendue de la crête alvéolaire droite, depuis la tubérosité maxillaire jusqu'à la région canine. Deux germes dentaires sont avulsés dans le même temps opératoire.

Un examen anatomo-pathologique de quatre fragments osseux est demandé à la suite de l'intervention. Celui-ci conclut à montrant des fragments d'architecture compacte formés de tissu ostéoïde entouré par un liseré osseux, comportant quelques ostéoblastes et de rares ostéoclastes. Ceci témoigne du peu d'activité de remodelage osseux et permet de conclure au diagnostic d'ostéite sur un os ostéocondensé. L'antibiogramme permet d'identifier le germe *Eikenella Corrodens*.

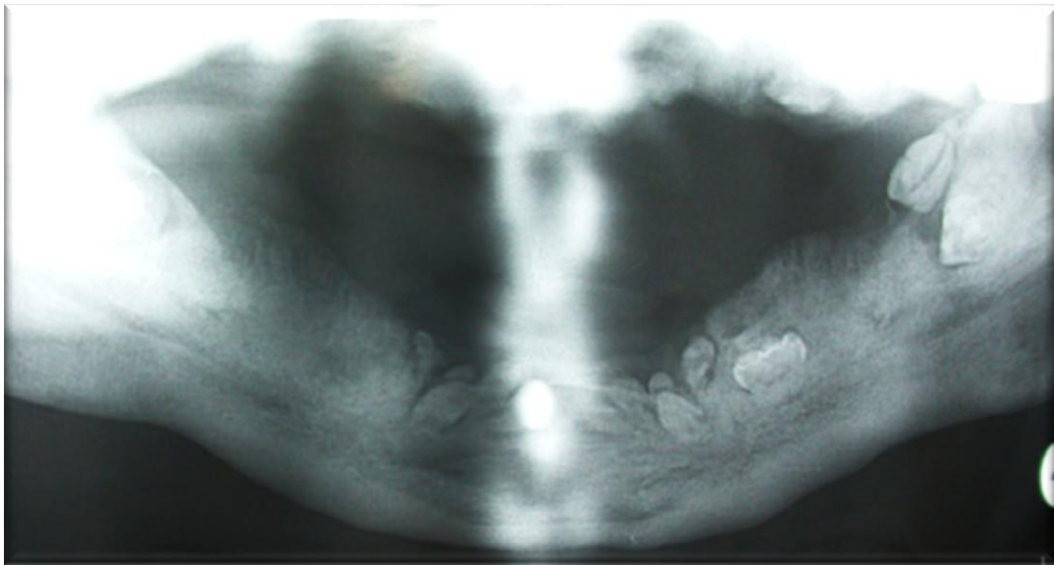


**Figure 40** : Radiographie panoramique de 1998 objectivant la présence de nombreuses dents incluses, notamment dans le secteur maxillaire droit siège d'une fistule chronique.

L'évolution chronique de la lésion se poursuit deux ans plus tard par un nouvel épisode de fistulisation avec un traitement par Augmentin® (1g) et Ofloctet® (200 mg).

La prothèse amovible est remplacée de nouveau au cours de l'année **2000** puis en **2004**.

En **décembre 2004**, le patient présente de nouveaux épisodes infectieux oculaires et une fistule endobuccale maxillaire droite. Le Professeur Chassagne conclut à l'absence d'indication d'une seconde intervention chirurgicale, la fistule étant liée à l'avulsion des dents incluses. La radiographie panoramique ne montre pas d'évolution par rapport aux clichés précédents, hormis les dents avulsées dans le secteur maxillaire droit (figure 41). Il ne semble pas exister de lien entre la fistule buccale et les problèmes oculaires.



**Figure 41:** Radiographie panoramique de 2004 montrant la présence de nombreuses dents incluses maxillaires et mandibulaires : aucune dent n'a fait son éruption depuis les clichés précédents.

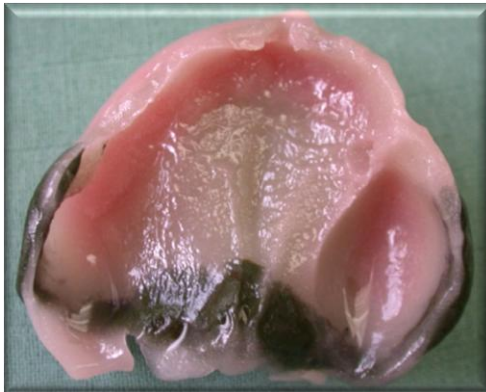
Une nouvelle prothèse amovible maxillaire est réalisée en 2005, dans le service de Prothèse (figures 42 à 47). Elle est réparée en 2006 suite au décollement de l'incisive maxillaire gauche (21). L'intégration est satisfaisante, la prothèse est bien tolérée par le patient.



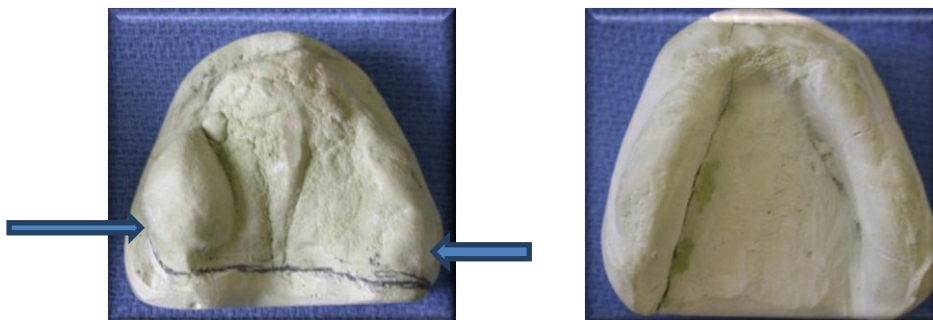
**Figure 42** : Mathieu sur le fauteuil dentaire au cours des séances prothétiques, en 2005. Le patient présente une asymétrie faciale, une cécité bilatérale et une béance antérieure.



**Figure 43 :** La maquette en cire maxillaire est rebasée afin d'améliorer sa stabilité. Le bourrelet est réglé.



**Figures 44 et 45 :** La prothèse est rebasée au Coe soft, notons le marginage à la pâte de Kerr.



**Figures 46 et 47 :** Modèles maxillaire et mandibulaire permettant d'observer les volumineuses tubérosités maxillaires et la présence de crêtes larges à la mandibule.

## Conclusion :

Le traitement médical de Mathieu se résume à la prise d'interféron gamma et des traitements symptomatiques de la maladie puisque la greffe médullaire est refusée par les parents.

L'évolution montre de nombreuses complications squelettiques, neurologiques notamment une cécité complète et une paralysie faciale gauche ainsi que de fréquentes cellulites périorbitaires droites.

D'un point de vue odontologique, l'état dentaire est particulièrement altéré avec la présence d'un retard dentaire majeur, des agénésies et des inclusions dentaires. Seules les dents temporaires ont fait leur éruption sur arcade. Malheureusement, le risque carieux extrêmement élevé a conduit à l'avulsion de toutes les dents temporaires présentes. Les conséquences sont fonctionnelles et esthétiques puisque le patient présente des troubles de déglutition et de salivation à la suite de l'intervention.

L'objectif de la prise en charge dentaire consiste en l'élimination des foyers infectieux, notamment avec l'avulsion des dents temporaires cariées puis le curetage du foyer ostéitique maxillaire en 1999. Le rétablissement de la fonction masticatoire et de la phonation est obtenu par la réalisation de prothèses amovibles maxillaires dès 1990. Tout au long du traitement, l'accent est mis sur la prévention. Le suivi dentaire est régulier afin d'anticiper de nouvelles complications infectieuses.

## III.2 Cas clinique n°2 : Hassan I. :

### III.2.1 Histoire de la maladie :

Hassan est né le 1er juillet 1982 à Casablanca, de parents consanguins. Aucun antécédent d'ostéopétrose n'est retrouvé dans la famille, ni au sein de la fratrie. L'enfant a deux sœurs et un frère en bonne santé. L'ostéopétrose est diagnostiquée à Casablanca à l'âge de 2 ans, sur des signes évocateurs comme un retard staturo-pondéral et psychomoteur. Il arrive en France en 1983.

Au niveau sensoriel, l'enfant présente une cécité subtotale avec des potentiels évoqués visuels très faibles. Il est atteint d'une rétinopathie pigmentaire<sup>25</sup> associée à une atrophie optique bilatérale. L'enfant a également un déficit auditif partiel bilatéral avec des potentiels évoqués auditifs diminués et un seuil auditif à 80 décibels.

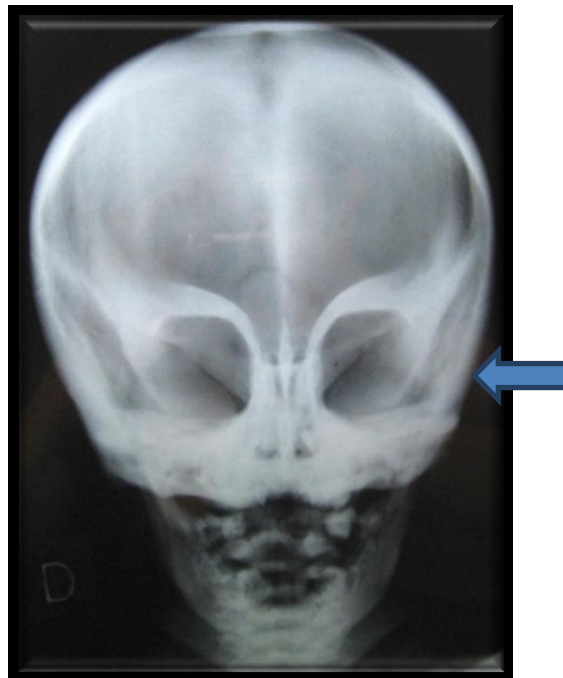
L'examen radiographique montre :

- des déformations osseuses notamment un genu valgum avec flexum bilatéral et un valgus des avant-bras,
- un élargissement métaphysaire caractéristique des os longs,
- une ostéocondensation du bassin,
- un aspect en loup de carnaval caractéristique de l'ostéopétrose.

En **1986**, une bicytopénie (thrombopénie et anémie) ainsi qu'une splénomégalie sont mises en évidence. De nombreuses transfusions sanguines sont effectuées. Le retard staturo-pondéral s'accroît : 94 cm (-3,5DS) et 13 kg (-2,5DS) à cinq ans.

En **1988**, l'enfant est placé à Santifontaine en raison de son handicap visuel. Cette même année, la greffe de moelle osseuse est proposée en août. L'enfant a compris le traitement et sait que son frère Moktar est le donneur de moelle osseuse.

En décembre 1988 et février 1989, un bilan dentaire et des soins sous anesthésie générale sont effectués en prévision du traitement par greffe de moelle osseuse. De même, un hypersplénisme majeur nécessitant des transfusions mensuelles d'hématies indique la réalisation d'une splénectomie le 9 février 1989. Une amélioration clinique est alors notée mais elle est de courte durée puisque les plaquettes chutent de nouveau trois mois après l'intervention. Des radiographies sont réalisées dans le cadre du bilan pré-greffe, montrant une condensation de l'ensemble des structures osseuses (figures 48 à 50).

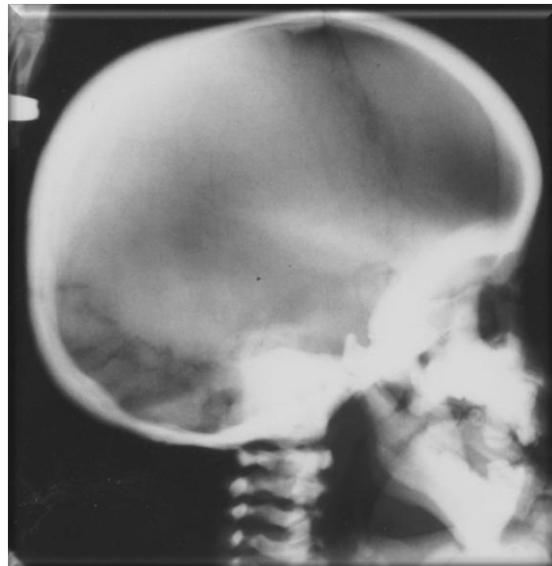


**Figure 48:** Radiographie du crâne de 1988, montrant la condensation des rebords orbitaires donnant un aspect en « loup de carnaval ».



Aspect en massue

**Figure 49** : Radiographie du 20 décembre 1988 objectivant une ostéocondensation du bassin ainsi qu'un aspect en massue des os longs.



**Figure 50** : Radiographie du 20 décembre 1988 du crâne et de la face de profil, montrant une ostéocondensation des structures crâniennes.

En 1989, une allogreffe de moelle osseuse est entreprise, le donneur HLA identique choisi est son frère Moktar né le 10 avril 1978. Le conditionnement par chimiothérapie comprend du busulfan, de l'endoxan. Du sérum antilymphocytaire<sup>26</sup> est donné durant les quatre jours précédents la greffe.

Différents traitements prophylactiques sont instaurés : Cyclosporine A, Méthotrexate, gamma globuline, Cymévan®, Rovamycine®, Zovirax®, Bactrim®...

Le bilan pré-greffe fait état d'un bon état général malgré la maladie : les fonctions cardiaques, respiratoires, rénales sont normales. Il n'y a pas de calcification intracrânienne. Le retard staturo-pondéral est majeur : Hassan mesure 96 cm (-4DS) et pèse 14kg (-4DS).

L'allogreffe a lieu le 17 avril 1989. Elle consiste en la réinjection de  $3,9 \times (10)^8$  cellules mononuclées par kilogramme d'une moelle non déplétée.

Conclusion : Ostéopétrose autosomique récessive diagnostiquée chez un patient né de parents consanguins, et traitée par une greffe de moelle osseuse tardive, à l'âge de sept ans. Les séquelles de la maladie sont déjà présentes, avec une cécité et une hypoacousie bilatérales.

### III.2.2 Thérapeutiques et évolution :

A trois mois post-greffe, Hassan présente une GVH chronique extensive avec une atteinte hépatique, un syndrome sec oculaire, un lichen cutané, un lichen plan buccal non érosif, une hyperthermie, une hyperéosinophilie et une thrombopénie. Il est traité par Solupred®.

L'évolution est favorable sur le plan hématologique avec une reconstitution progressive des différentes lignées. L'hypercalcémie est traitée par Lasilix®, Calcitonine®, Didronel® per os. L'aggravation de l'hypercalcémie malgré ces traitements conduit au changement de molécule: un traitement par Aredia® est mis en place par voie veineuse. Celui-ci s'avère efficace.

A cinq mois post-greffe, une accélération de la croissance est notée : Hassan prend 5 cm en 6 mois. L'enfant se montre plus autonome, une adaptation au handicap visuel est envisagée.

A sept mois post-greffe, la GVH chronique est stabilisée. Il n'y a plus de signe cutané ou muqueux. Au niveau osseux, une réapparition du canal médullaire des os longs est notée sur la radiographie de contrôle. Une anémie arégénérative nécessite des transfusions sanguines toutes les trois à quatre semaines. Une hémochromatose modérée suite aux multiples transfusions est traitée par Desféral® jusqu'en décembre 1989.

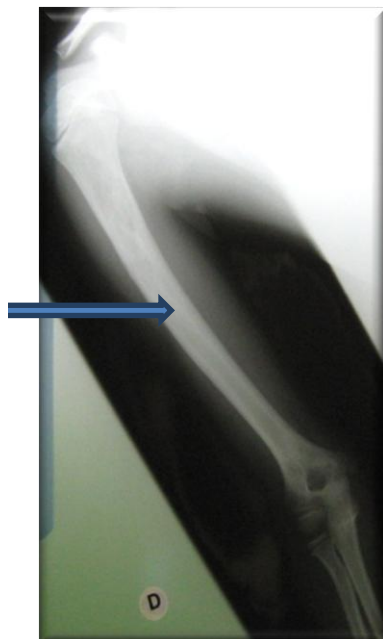
L'enfant est hospitalisé pour la suite du traitement à Blamont, puis retourne au domicile familial avec une scolarisation en section maternelle à l'école du centre et un suivi par une éducatrice de Jeunes Aveugles.

Au niveau psychomoteur et sensoriel, les progrès sont satisfaisants avec une amélioration de la marche, et la mise en place de semelles orthopédiques, ainsi qu'une amélioration des signes visuels et auditifs. La croissance est toujours retardée en raison du traitement par corticothérapie au long cours. Elle est à réévaluer après la décroissance des doses de Solupred® et l'arrêt du traitement.

A un an post-greffe, l'enfant présente une fracture sous-trochantérienne du fémur droit, suite à une chute. Un traitement par traction et plâtre est entrepris.

En octobre 1990, la réponse somatotrope est satisfaisante. La croissance s'accélère. Différents clichés radiographiques sont demandés en 1992, permettant de noter l'amélioration des signes squelettiques (figures 51 et 52).

Radioclarité du canal médullaire



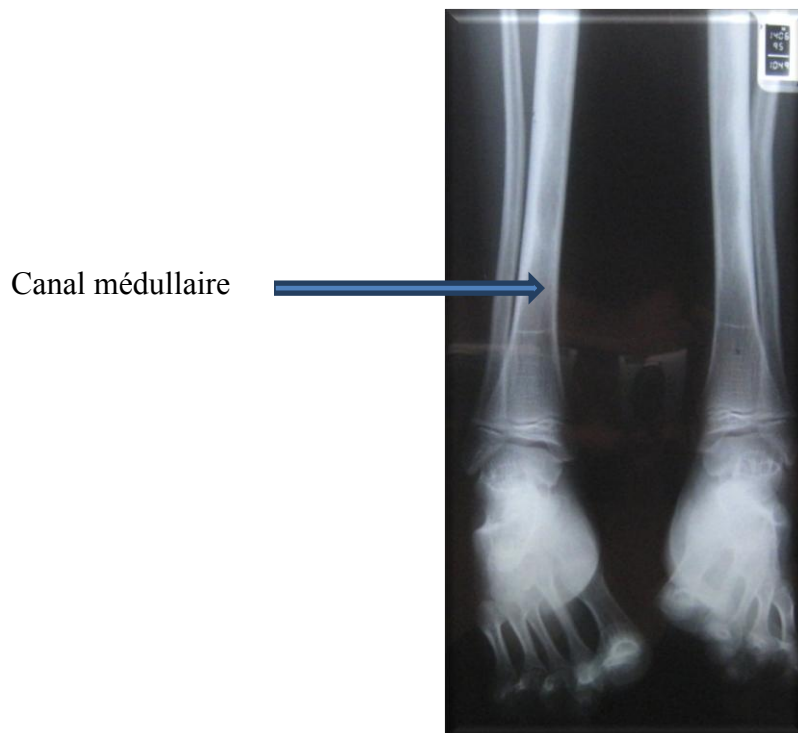
**Figure 51:** Radiographie du membre supérieur de 1992, montrant la réapparition du canal médullaire.



**Figure 52 :** Radiographie de la main et du poignet droit datant de 1992 et montrant une nette diminution de la condensation osseuse.

En **1994**, Hassan mesure 121 centimètres (-4DS) pour 22 kilogrammes. Il suit un traitement prophylactique par Augmentin® en raison de la splénectomie.

En **1995**, le bilan radiographique montre une diminution de la condensation osseuse (figure 53).

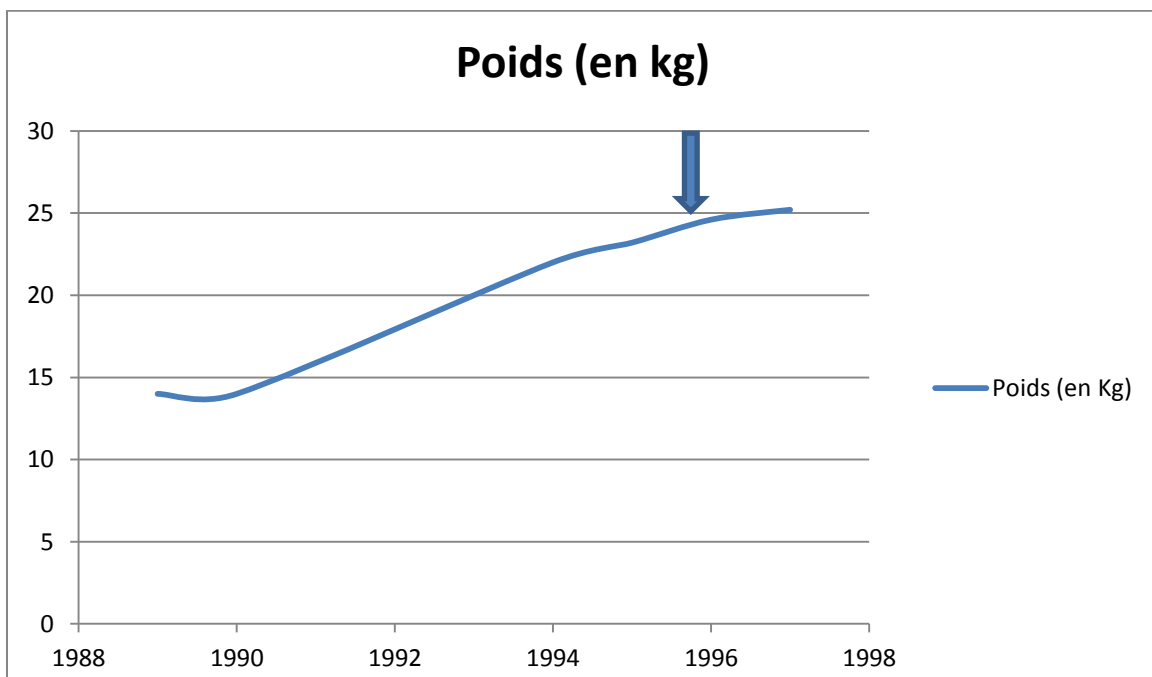
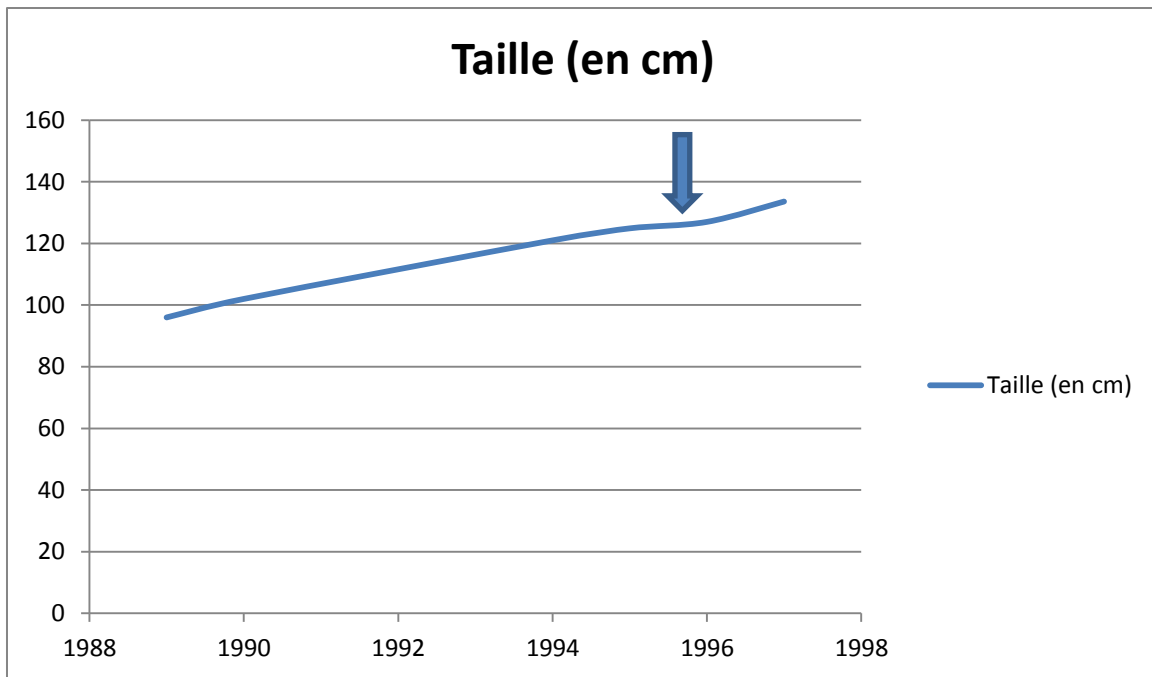


**Figure 53:** Radiographie des membres inférieurs de 1995, montrant la réapparition des canaux médullaires.

La croissance reste faible au cours des années suivantes malgré des tests endocriniens normaux. Néanmoins, il n'y a pas d'anomalie de la formule sanguine, les anticorps de vaccination sont satisfaisants. L'enfant présente une couverture vaccinale complète.

D'un point de vue auditif, les seuils sont améliorés avec des mesures de 10 à 20 décibels à droite et 20 à 30 décibels à gauche.

En **1996** et **1997**, le développement pubertaire conduit à une accélération de la croissance, Hassan mesure 133 centimètres pour un poids de 25,2 kilogrammes (figure 54). La prophylaxie par Augmentin® est maintenue.



**Figure 54** : La croissance staturo-pondérale s'accélère au moment du pic pubertaire (1996).

En **1998**, l'état général est bon, il n'y a pas de nouvelle fracture. La prophylaxie par Augmentin® est maintenue. La cyphose tend à s'aggraver.

En **1999**, un corset est mis en place. Hassan grandit de 7 centimètres en un an, l'audition est stable.

Entre **2000 et 2004**, les différentes consultations montrent un bon état général, malgré un reflux gastro-œsophagien entraînant des épisodes de dysphagie. Le corset est bien toléré.

Il existe une hypoacousie à droite. Le scanner du rocher montre une sclérose pétreuse bilatérale, liée à la maladie. Un appareil auditif est proposé.

La scolarité d'Hassan à l'Institut pour Jeunes Aveugles de Nancy-Santifontaine s'achève en juin 2002. Il vit depuis cette date au domicile familial.

En **2005**, l'examen clinique est normal. Le patient est de petite taille. La dysphagie est améliorée, les signes auditifs également.

En **2006**, la croissance est faible, quelques épisodes de dysphagie haute sont rapportés.

En **2007**, l'examen est sans particularité.

En **2008**, un nodule thyroïdien est détecté à l'échographie. L'aspect est hétérogène, la surveillance échographique montre une stabilité du nodule sans anomalie vasculaire.

### III.2.3 Prise en charge odontologique :

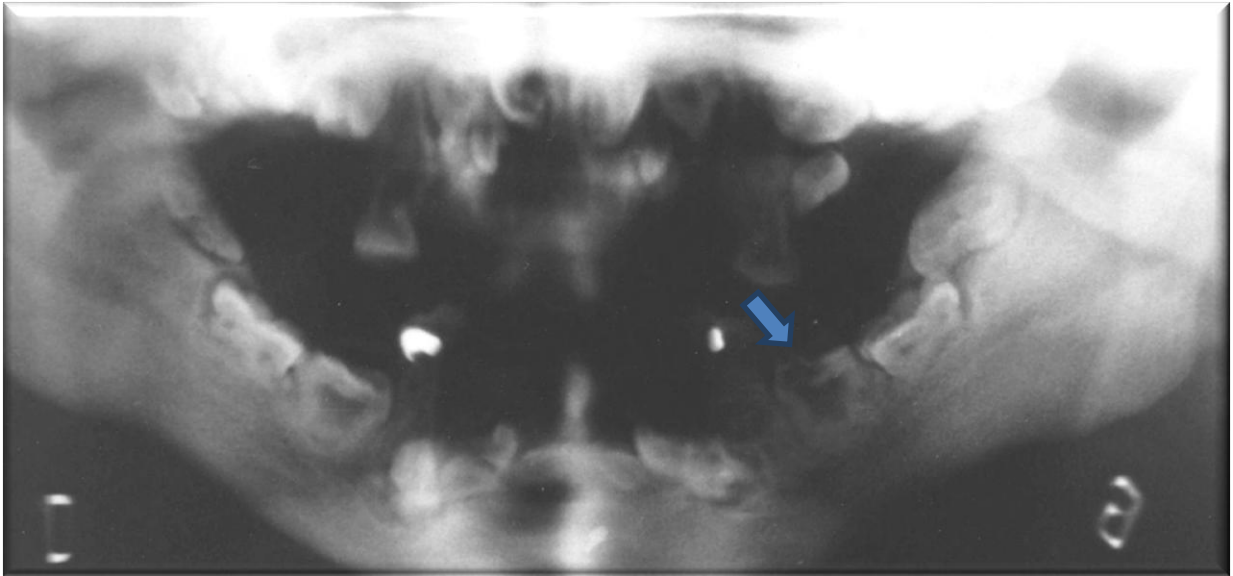
Le suivi odontologique d'Hassan débute **fin 1988** dans le service d'odontologie de l'hôpital d'Enfants. Le premier contact est difficile : l'enfant est toujours porté par son père, il ne communique pas et ne parle pas français. Un bilan pré-greffe est demandé, celui-ci montre un retard dentaire car seules les incisives, les canines et les premières molaires temporaires sont présentes sur l'arcade. Toutes les dents présentes sont atteintes de lésions carieuses.

Une intervention sous anesthésie générale est programmée, différents actes sont réalisés :

- une numération dentaire, montrant l'agénésie de 53, 61 et 63.
- l'avulsion des 51, 52, 62, 71, 73, 81, 83.
- les soins conservateurs de type amalgame sur les 74, 84.

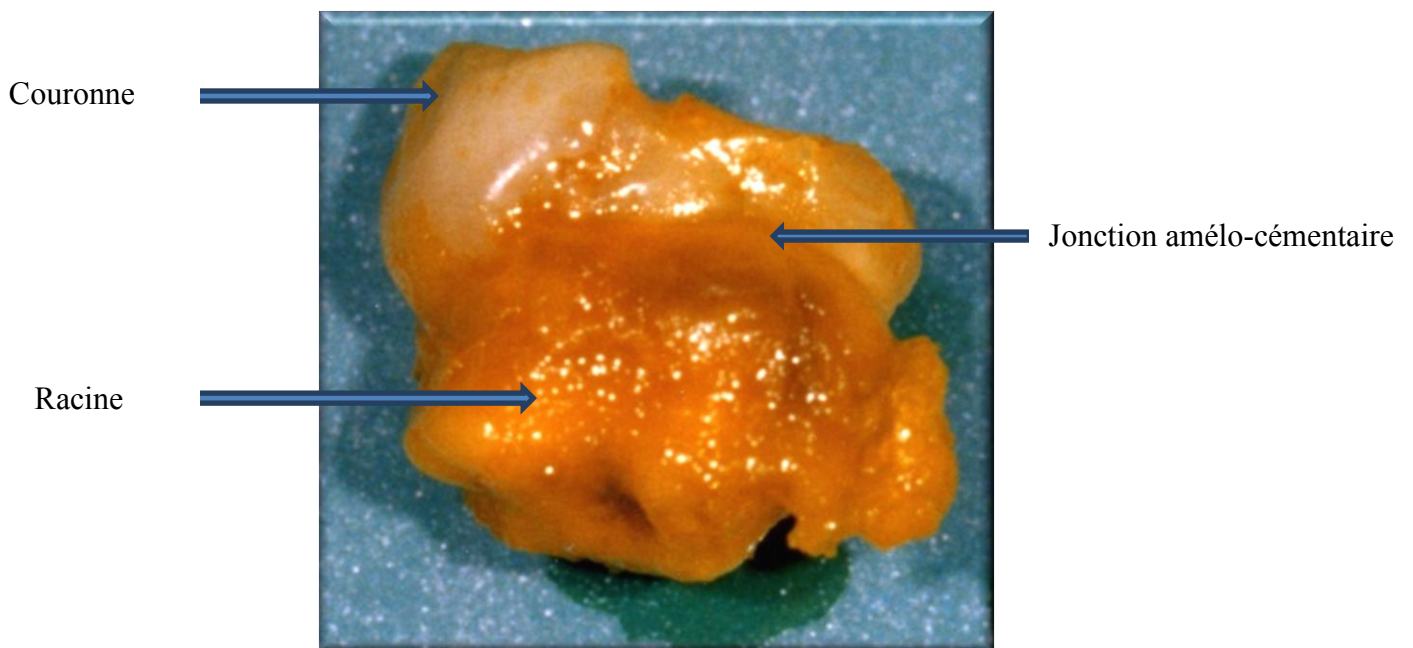
Au cours de l'intervention, une « ouverture » de la gencive est notée sur la crête mandibulaire, au-dessus de la 75.

La radiographie panoramique qui n'avait pu être réalisée avant l'anesthésie générale est demandée en post-opératoire. Elle montre l'inclusion de la 75 et une lésion dentinaire radioclaire de cette dent ayant l'aspect d'une lésion carieuse (figure 55). Ce bilan radiologique conduit à une seconde intervention chirurgicale pour l'avulsion de la 75. La dent est ankylosée. Des analyses histologique et bactériologique du germe de la 75 sont demandées. L'examen bactériologique montre la présence de *Corynebacterium Xerosis* ainsi que de *Neisseria subflava*, lesquels sont sensibles à l'Augmentin®.



**Figure 55** : Radiographique panoramique datant de 1989, montrant la présence d'une lésion radiopaque sur le germe de la 75 incluse. Notons les soins conservateurs sur les 84 et 74 et la présence de nombreux germes dentaires malformés, entre autre ceux des molaires 36, 37, 46, 47.

Après l'avulsion, la dent est fixée dans une solution de glutaraldéhyde à 3% tamponnée au cacodylate à pH 7,2, puis nettoyée avec la même solution (figure 56). L'échantillon est ensuite déshydraté dans des bains d'alcool progressifs. Il est gardé dans de l'acétone pur et découpé pour l'étude en microscopie électronique.



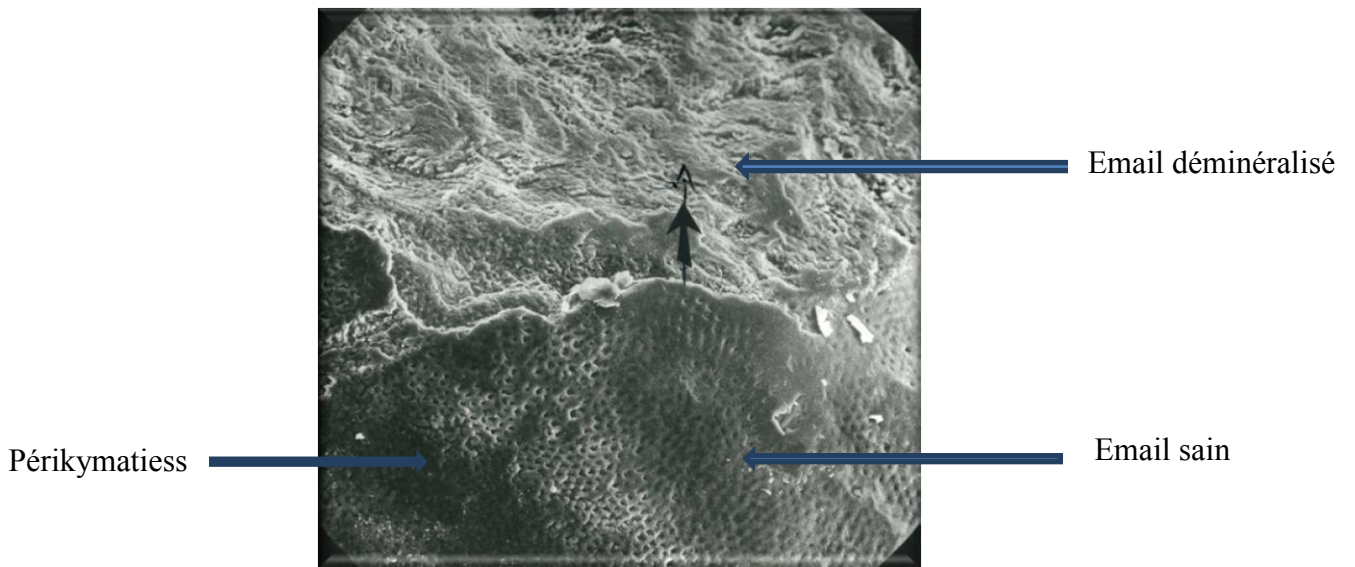
**Figure 56** : Photographie de la seconde molaire temporaire mandibulaire gauche (75). La morphologie coronaire est anormale, la longueur des racines est atypique pour cet âge.

La dent présente une couronne globuleuse, avec des racines peu développées (figure 57). L'émail des surfaces proximales est normal avec la présence de périkymaties. Sur la face occlusale, l'émail est carié (figure 58). La jonction amélo-dentinaire est très intriquée. Au niveau dentinaire, la lésion carieuse est objectivée par la disparition des prolongements odontoblastiques et l'existence d'une dentine intertubulaire altérée ainsi que d'une dentine sclérotique (figure 59).

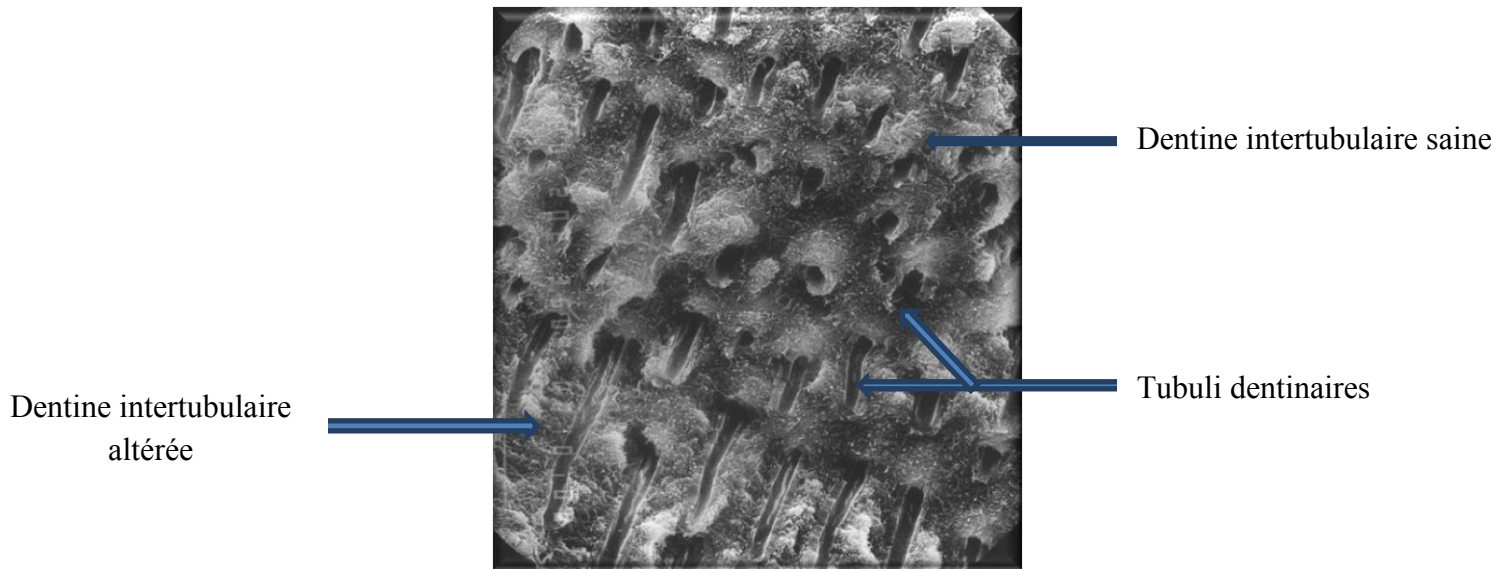
Des bactéries sont notées sur les surfaces dentaires et dans les tubulis dentinaires. La partie apicale montre un aspect particulier avec la présence de nombreux foramens apicaux. Le cément semble normal par endroit, mais des plages cellulaires et acellulaires se succèdent. Autour du deuxième foramen apical, une image de résorption est mise en évidence (figure 59). La majorité de la surface radiculaire est recouverte de tissu osseux. En conclusion, les constituants histologiques de cette dent semblent normaux mais leur répartition est anarchique. Le ligament alvéolo-dentaire est absent.



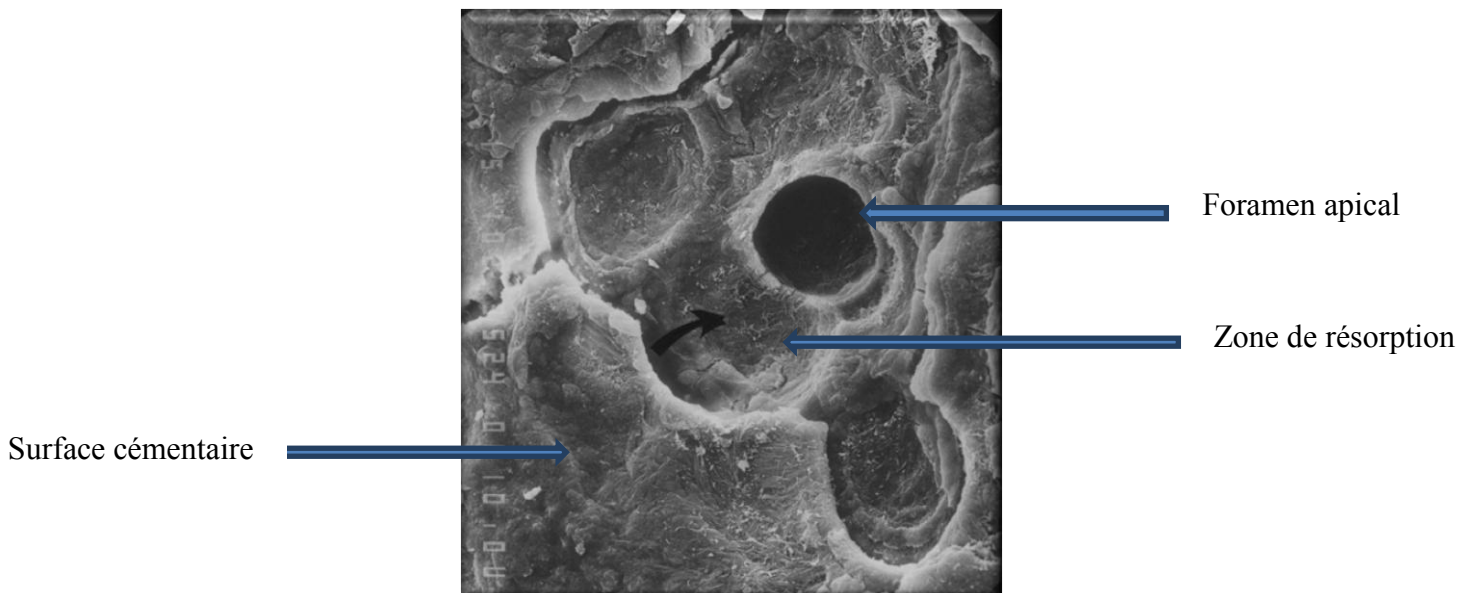
**Figure 57:** Photographie de la seconde molaire temporaire mandibulaire gauche (MEB x 20).



**Figure 58:** Photographie montrant la surface amélaire occlusale avec la présence de zones cariées. (MEB x 400)



**Figure 59 :** Photographie montrant une dentine altérée (MEB x 2000). Il est possible d'observer une désorganisation de la dentine intertubulaire.



**Figure 60 :** Photographie montrant la présence du foramen apical. Des zones de résorption sont visibles. (MEB x 1000)

Un an après l'avulsion de la 75, un odontome est noté en regard du site opéré. Les soins conservateurs sont en place, il existe une endoalvéolie maxillaire et l'absence de calage des secteurs postérieurs (figure 61 et 62).



**Figure 61:** Radiographie rétroalvéolaire du secteur de la 75 datant de 1990. Notons la présence d'un odontome à ce niveau.



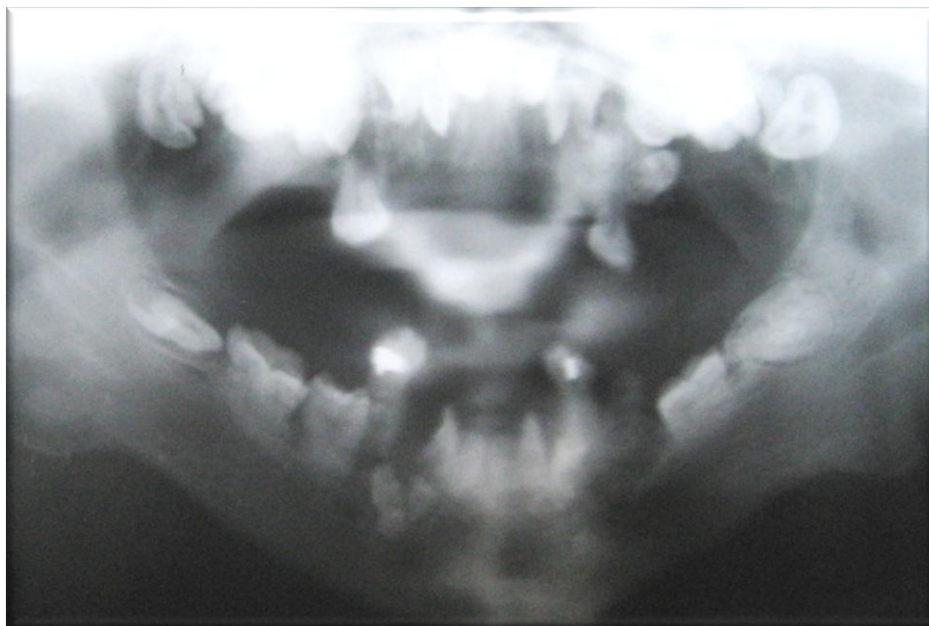
**Figure 62 :** Photographie de 1990 montrant la présence des soins conservateurs sur les 84, 74. Notons la perte de la dimension verticale d'occlusion et l'endoalvéolie maxillaire.

En **1991**, Hassan est suivi dans le service d'odontologie pédiatrique de la faculté de chirurgie dentaire de Nancy.

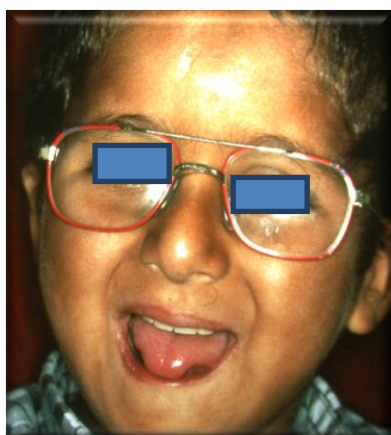
A l'examen endobuccal, l'hygiène orale est insuffisante : de nombreuses séances de motivation au contrôle de plaque et des fluorations régulières sont entreprises. Le patient présente une micro-maxillie et micro-mandibulie en relation avec un défaut de croissance caractéristique de la maladie.

Une numération des éléments dentaires montre la présence des 32 et 42 ainsi que des 74 et 84 à l'arcade mandibulaire. A l'arcade maxillaire, seules les 54 et 64 sont présentes, bien qu'il soit difficile d'identifier avec certitude les dents en place tant la morphologie des couronnes est anormale. Sur le plan qualitatif, les anomalies de forme et de position sont généralisées à l'ensemble des deux arcades.

Un examen radiographique de type panoramique est demandé (figure 63). Les incisives centrales permanentes mandibulaires sont présentes. De nombreux germes sont inclus, en particulier les premières et deuxième molaires permanentes mandibulaires. Les morphologies coronaires et radiculaires sont anormales. Une première prothèse amovible maxillaire est réalisée à cette époque, l'absence de place dans les secteurs postérieurs contre-indique la réalisation d'une prothèse mandibulaire (figures 64 et 65).



**Figure 63 :** Radiographie panoramique datant du 14 octobre 1991. De nombreux éléments dentaires sont inclus, on note des anomalies généralisées de forme ainsi que des anomalies de nombre. Les 42 et 32 sont en cours d'éruption.



32

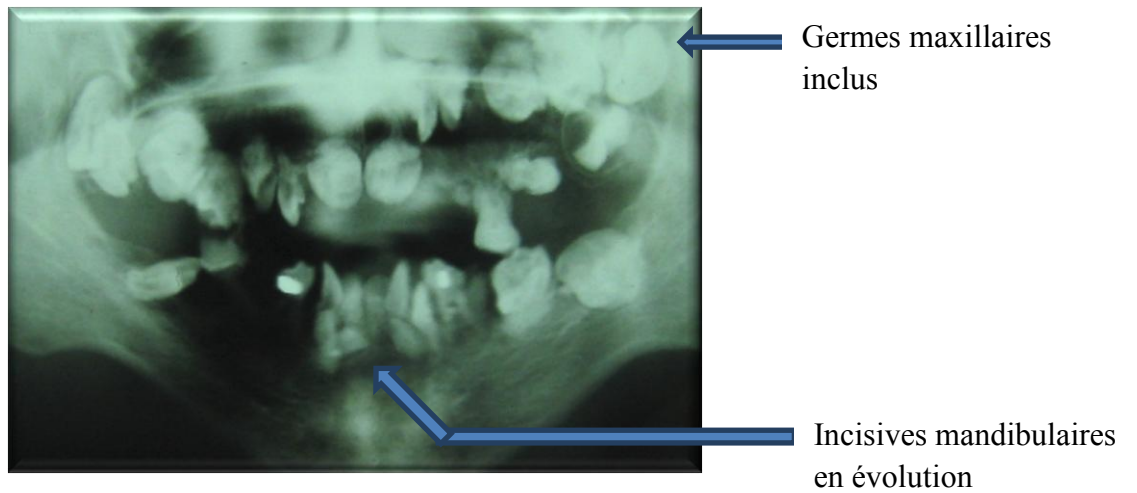
42

**Figures 64 et 65 :** Photographies datant de 1991, montrant la prothèse amovible maxillaire réalisée en 1991. Notons la présence des 32 et 42 en cours d'éruption. Les deux dents sont en rotation.

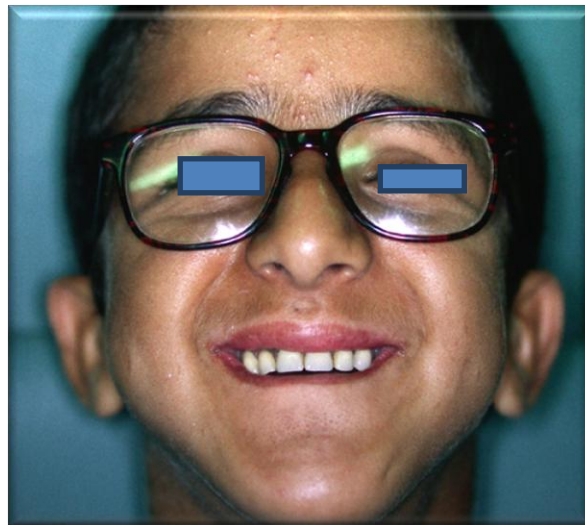
En **1994**, une plaque à vérin est mise en place afin de corriger l'endoalvéolie maxillaire.

En **1996**, une nouvelle prothèse partielle amovible maxillaire est réalisée après l'avulsion de 85 et de germes surnuméraires (figure 67). Une étude histologique effectuée après l'avulsion de ces odontomes met en évidence une organisation anarchique des structures dentaires intriquées les unes dans les autres. Les cristaux d'émail présentent un aspect dysmorphique. La dentine est hyperminéralisée sans structure canaliculaire. La minéralisation de cette dentine est perturbée, signant une anomalie des odontoblastes.

Une radiographie panoramique est demandée à cette époque, montrant de nombreux germes dentaires inclus au niveau des molaires permanentes maxillaires et mandibulaires ainsi que des incisives permanentes maxillaires (figure 66).

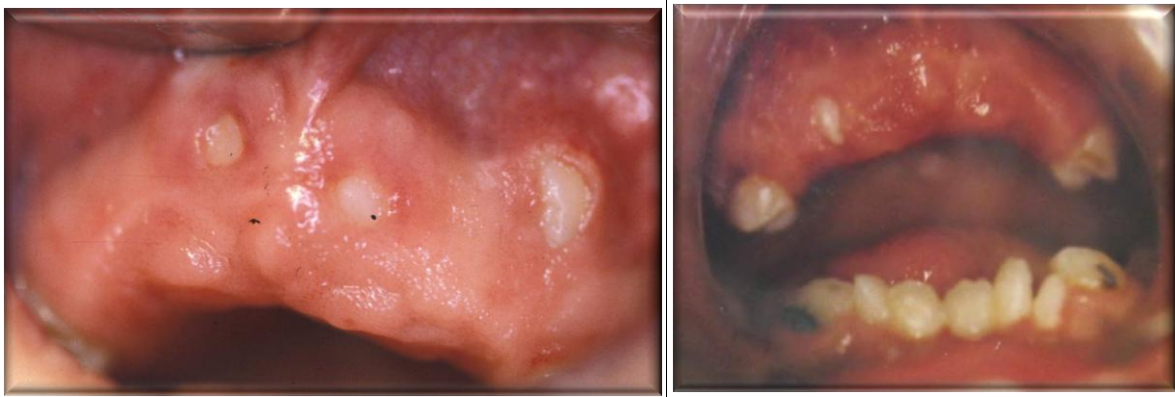


**Figure 66:** Panoramique datant de 1996, montrant l'évolution des incisives mandibulaires ainsi que la présence de nombreux germes maxillaires inclus.

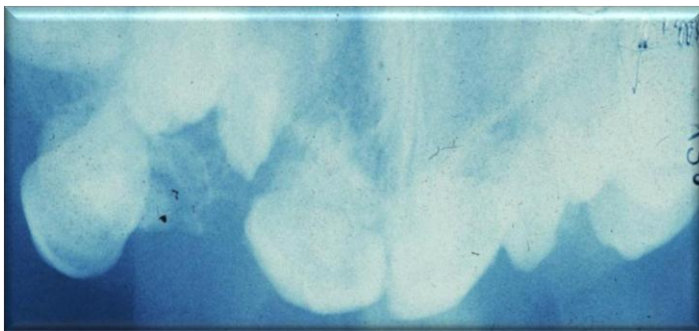


**Figure 67:** Photographie datant de 1996, montrant la réalisation d'une nouvelle prothèse amovible maxillaire.

En 1997, l'avulsion des 11, 21 et 22 s'avère nécessaire en raison de leur trajet d'éruption atypique mais également des malformations coronaires (figures 68 à 71). Les séances de motivation à l'hygiène orale se poursuivent et permettent ensuite la réalisation de soins conservateurs de type sealants et ciment verre-ionomère sur 16, 26, 46, 54 et 64.



**Figures 68 et 69** : Photographies endobuccales montrant les 11 et 21 faisant leur éruption dans le vestibule.



**Figure 70 et 71**: Mordu occlusal montrant la présence des 11, 21, 22 ainsi que des 53 et 63. Photographie des trois éléments dentaires après l'intervention. Notons les morphologies coronaires atypiques et l'absence de formation radiculaire.

En **1999**, l'avulsion de 54 résorbée et les nombreux rebasages de la prothèse amovible conduisent à envisager la réalisation d'une nouvelle prothèse maxillaire 8 dents.

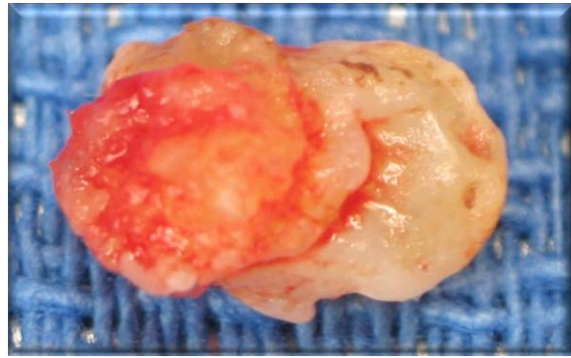
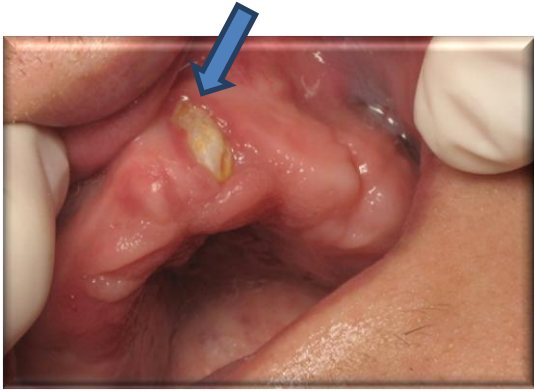
En **2002** et **2003**, de petits odontomes de la région mandibulaire antérieure sont avulsés.

Une ulcération gingivale dans le secteur maxillaire supérieur droit est notée et conduit à une consultation dans le service de chirurgie maxillo-faciale. Une intervention est programmée afin d'éliminer le foyer infectieux (figure 72).

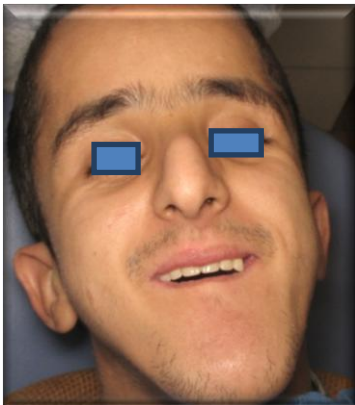


**Figure 72 :** Photographie datant de 2003 montrant l'existence d'une ulcération dans le secteur maxillaire droit.

Le suivi dentaire se poursuit avec la réalisation des séances prophylactiques habituelles et des radiographies panoramiques de contrôle. Les avulsions de 55, 46 résorbées et d'une dent surnuméraire en position de 21 sont effectuées de même que celles de 74 et 73 (figures 73 et 74). Des contrôles radiologiques des secteurs 16, 26 et 23 sont entrepris de 2006 à 2009, ainsi qu'un rebasage de la prothèse maxillaire (figures 75 et 76).



**Figure 73 et 74** : Photographies datant de janvier 2006 montrant l'existence d'une dent surnuméraire en position de 21 et l'élément dentaire après l'intervention.

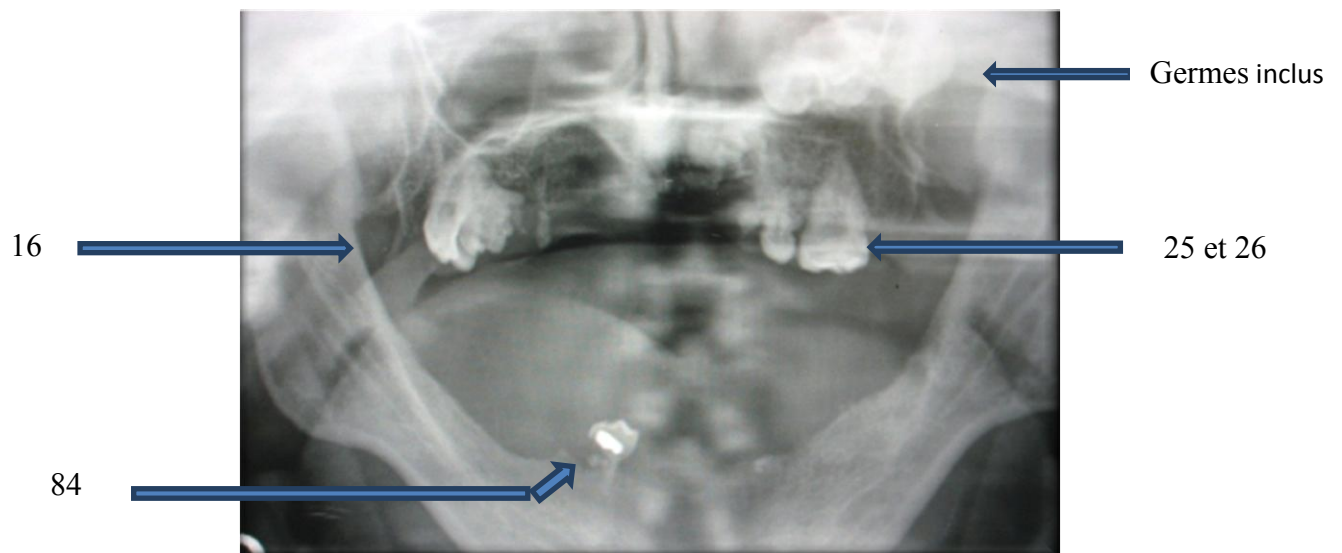


**Figure 75 et 76** : Hassan lors d'une séance de rebasage de la prothèse amovible maxillaire, en novembre 2006.

En 2011, l'avulsion de fragments dentaires surnuméraires en regard de 63 et 64 est effectuée avec une antibiothérapie de type d'amoxicilline 2g par jour pendant 7 jours, le traitement au long cours par Augmentin® ayant été stoppé récemment.

Une ulcération maxillaire droite dans le secteur de 13 évolue depuis quelques semaines. Une suppuration est mise en évidence avec une douleur à la pression. La muqueuse adjacente à la fistule est inflammatoire.

Une consultation en chirurgie maxillo-faciale est demandée après la prescription d'un 3 D Accuitomo et d'une radiographie panoramique (figure 77). Une intervention sous anesthésie générale est effectuée afin d'éliminer le foyer infectieux et d'extraire l'ensemble des fragments dentaires malformés restants en bouche (figures 78 à 81). Ainsi, les germes dentaires n'évoluant pas, ils constituent des foyers infectieux à éliminer. Une couverture antibiotique est prescrite ainsi que des soins locaux à type de Paroex®. La fermeture des sites opératoires est assurée par une colle biologique de type Tissucol®.



**Figure 77:** Panoramique datant de mai 2011, montrant les molaires maxillaires malformées, la 84 résorbée ainsi que des germes inclus dans le secteur maxillaire gauche.

Au cours de l'intervention du 20 juillet 2011, les résidus dentaires sont avulsés. Trois fragments osseux sont prélevés, mesurant 0,3 à 0,5 cm de diamètre de grand axe. Une amygdalectomie est effectuée.

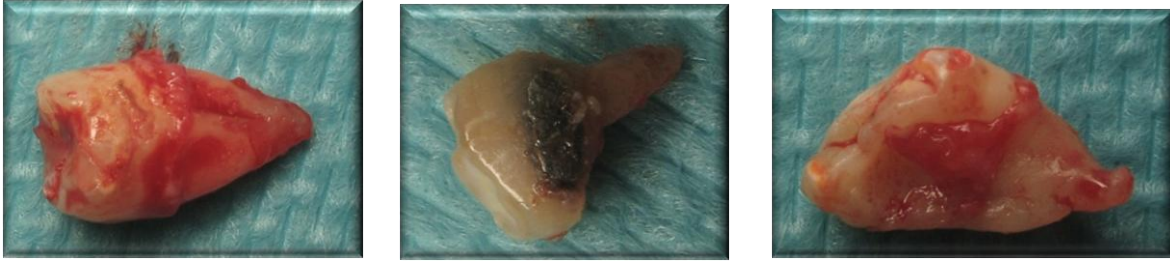
L'analyse anatomopathologique montre des structures osseuses en nécrose ischémique d'aspect homogène sous forme de travées élargies et s'associant à de rares lambeaux de structure épithéliale intriqués à des éléments inflammatoires. Il existe des amas de structures nodulaires, filamenteuse, gram+ dont l'aspect semble compatible avec une actinomycose.

L'examen bactériologique révèle la présence de germes aérobie et anaérobie dont des streptococcus viridans, streptococcus species, klebsiella pneumoniae, haemophilus parainfluenza et bacille à gram négatif anaérobie pigmenté.

Le patient suit un traitement prophylactique par Augmentin® IV 250 mg matin et soir, au moment de l'intervention et durant 48 heures post-opératoires. Les suites post-opératoires sont simples, la sortie est autorisée deux jours après l'intervention. L'antibiothérapie est poursuivie à la dose de 500 mg matin, midi et soir pendant 5 jours.

Le contrôle post-opératoire à huit jours est satisfaisant, la cicatrisation muqueuse est acquise à l'exception d'une petite zone maxillaire droite. Un fragment osseux est noté au cours de l'examen, et devrait s'extérioriser spontanément selon l'opérateur.

Le patient est informé que le suivi est à poursuivre au service d'odontologie pédiatrique de la Faculté. Une nouvelle prothèse amovible maxillaire est envisagée après la cicatrisation muqueuse et osseuse.



**Figures 78, 79, 80** : Photographies des 26, 84 et 16 avulsées en juillet 2011.



**Figure 81** : Photographie de l'ensemble des éléments dentaires avulsés au cours de l'intervention sous anesthésie générale (07/2011).

## Conclusion :

La prise en charge médicale de ce second patient diffère par la réalisation d'une greffe médullaire tardive, à l'âge de sept ans. L'évolution montre une amélioration des signes squelettiques et une accélération de la croissance au moment du pic pubertaire. Cependant, celle-ci reste faible. Il est nécessaire de préciser que les parents d'Hassan sont eux aussi de petite taille. Peu de complications de la maladie sont notées, après la greffe. Il est à noter que les épisodes répétitifs de cellulites présents chez Mathieu ne le sont pas chez Hassan. Néanmoins, la greffe ayant eu lieu alors que les séquelles sensorielles de la maladie sont déjà marquées, la cécité persiste de même que l'hypoacousie.

D'un point de vue odontologique, une éruption dentaire post-greffe a eu lieu même si elle est tout à fait anarchique. Les dents sont toutes malformées, tant au niveau coronaire que radiculaire. Seule une molaire avait une forme normale, mais elle présentait des anomalies d'émail et une ankylose. Autre particularité dans la prise en charge d'Hassan, l'avulsion de la 75 a permis la réalisation d'une analyse histologique de cette dent, montrant des plages de résorption cémentaire et une lésion carieuse qui indique que la dent s'est vraisemblablement ankylosée stoppant ainsi son éruption. Les tissus dentaires sont très intriqués et une atteinte de la dentine péri tubulaire est visible.

Comme pour le patient précédent, le risque carieux est très élevé et le traitement a conduit à l'élimination des foyers infectieux dentaires, au fur et à mesure de leur évolution. Des soins conservateurs ont pu être réalisés, à type de sealants, amalgame ou ciment verre-ionomère afin de maintenir les dents le plus longtemps possible sur l'arcade et de conserver ainsi l'os alvéolaire. De même, une expansion transversale de l'os alvéolaire est tentée avec l'insertion d'une plaque à vérin en 1994. Malgré ce traitement, l'endoalvéolie maxillaire reste importante.

Enfin, une réhabilitation esthétique et, dans une moindre mesure, fonctionnelle est assurée par la mise en place d'une prothèse amovible maxillaire qui sera renouvelée régulièrement.

### III.3 Cas clinique n°3 : Amélie F. :

#### III.3.1 Histoire de la maladie :

Amélie est née le 11 juin 1989, à l'issue d'une grossesse normale. Les parents de l'enfant sont en bonne santé, sans antécédent particulier.

L'enfant présente dès les premiers mois de vie une pâleur cutanéomuqueuse, révélant une anémie ferriprive. Un traitement par Fumafer® est instauré, sans amélioration. La numération formule sanguine fait suspecter une leucémie, la patiente est adressée à l'hôpital d'Enfants pour le bilan.

L'examen clinique d'entrée révèle :

- une hépatosplénomégalie,
- une pâleur cutanéomuqueuse,
- un souffle systolique à l'auscultation cardiopulmonaire.

Une numération formule sanguine confirme la bicytopenie.

Un myélogramme pratiqué en urgence montre une moelle de richesse moyenne, éliminant l'hypothèse d'une leucémie.

Le bilan hépatique est perturbé avec une augmentation des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale, les transaminases étant normales.

L'examen radiologique systématique des genoux et des poignets montre une ostéocondensation importante avec des appositions périostées et diaphysaires. Ce bilan est complété par un squelette entier et montre une ostéocondensation diffuse généralisée (figure 82).



**Figure 82:** Radiographie du 13 Août 1989 montrant une densification non homogène du crâne. L'enfant est âgée de 2 mois.

Le diagnostic d'ostéopétrose autosomique récessive est posé devant le tableau de bicytopenie, anémie et thrombopénie, avec hyperleucocytose, dysmyélopoïèse et dysérythropoïèse, un myélogramme normal et des signes radiologiques d'ostéocondensation.

Une ponction biopsie osseuse a confirmé le diagnostic par un aspect histologique typique d'ostéopétrose.

Le bilan sensoriel basé sur les potentiels évoqués visuels et auditifs s'avère normal. Le scanner cérébral est normal, de même que l'échographie cardiaque.

Un traitement par greffe de moelle osseuse est envisagé le plus rapidement possible. Malheureusement, les parents d'Amélie sont semi-compatibles. Une donneuse non apparentée a permis la réalisation de la greffe HLA identique ABO identique, en décembre 1990. Un conditionnement à base de chimiothérapie associée Busulfan®, Endoxan®, VP16.

Conclusion : Ostéopétrose autosomique récessive diagnostiquée chez une patiente née de parents non consanguins, le diagnostic est précoce et conduit à une première greffe de moelle osseuse à l'âge de seize mois.

### III.3.2 Thérapeutiques et évolution :

La greffe est tout d'abord un succès avec une prise correcte et une évolution favorable. On note la disparition de tous les signes hématologiques, de l'hépatosplénomégalie, un éclaircissement progressif des os et une croissance staturo-pondérale satisfaisante. Aucune atteinte sensorielle n'est notée. Amélie ne présente pas de GVH aigüe.

Néanmoins, à deux ou trois mois post-greffe, l'enfant présente un rejet total de la greffe et une aggravation de la maladie. La réapparition de l'anémie nécessite la réalisation de transfusions. On note également une splénomégalie, un arrêt staturo-pondéral, une augmentation de la densité osseuse (figures 83 et 84) et surtout la perte progressive de l'acuité visuelle à gauche. Le bilan auditif est normal. Une deuxième transplantation médullaire à l'aide d'une autre donneuse volontaire est proposée. La donneuse est HLA identique, avec une incompatibilité ABO majeure.

La préparation à la greffe consiste en l'association de Busulfan, Aracytine, Melphalan.

Un traitement antirejet est instauré, à l'aide de campath, ciclosporine, anticorps monoclonaux Anti-LFA<sub>1</sub>.

La greffe s'est déroulée **en juillet 1991**, mais n'a été suivie d'aucune prise malgré un essai de G-CSF pendant 14 jours. L'enfant présente une insuffisance rénale due à la ciclosporine et à l'Amphotéricine B.



**Figure 83:** Radiographie du membre supérieur datant du 28 avril 1991 montrant une ostéocondensation diffuse généralisée, après la première greffe de moelle osseuse.



**Figure 84:** Radiographie d'avril 1991 montrant la condensation des membres inférieurs et du bassin. L'aggravation des signes d'ostéopétrose conduit à une nouvelle greffe médullaire.

L'état général d'Amélie est satisfaisant, une troisième greffe est donc tentée avec la même donneuse que précédemment. La préparation à la greffe est faite par un traitement à base de sérum anti-lymphocytaire de lapin, cyclosporine A et G-CSF pendant la greffe. La greffe s'est déroulée le 10 août 1991 et ne donne suite à aucune prise de moelle chez l'enfant.

Un ictère toxique apparaît, lié semble-t-il, à la nutrition parentérale. Un traitement par Interleukine 3 est tenté sans efficacité.

Une quatrième greffe de moelle osseuse est décidée en raison de l'état général stable de l'enfant. Une autre donneuse non apparentée est sollicitée. Le conditionnement s'effectue par de l'Endoxan et une irradiation thoraco-abdominale respectant le foie à une dose de 6 Gy.

Différentes prophylaxies associées : cyclosporine A, sérum antilymphocytaire de cheval, Cymévan, Gammaglobuline, Prostine, et Héparine. Le traitement par G-CSF est maintenu durant les 28 premiers jours de la greffe. Celle-ci s'est déroulée le **29 novembre 1991** et elle a consisté en l'injection de  $3,6 \times 10^8$  cellules mononucléées par kilogramme de moelle non déplétée et désérythrocytée en raison de l'incompatibilité majeure ABO.

Des signes hématologiques de prise de la greffe sont mis en évidence. Mais une pancytopenie majeure en rapport avec une GVH hématologique est rapportée. Elle est traitée sans succès par le GM-CSF. Cette GVH est essentiellement cutanée, hématologique, et hépatique. Elle est tout d'abord aiguë puis elle évolue vers la chronicité avec une probable atteinte pulmonaire. Les traitements par Solumédrol®, et anticorps monoclonal anti-CD25 sont mis en place. Les résultats sont intermittents.

L'atteinte pulmonaire s'avère préoccupante avec une pneumopathie interstitielle débutant au sixantième jour après la greffe. Un syndrome d'hyperperméabilité capillaire associe une hypertension artérielle à une hémorragie pulmonaire avec hémoptysie. Celle-ci s'aggrave jusqu'au décès de l'enfant.

Cette petite fille a donc bénéficié de 4 allogreffes de moelle osseuse à l'aide de 3 donneurs différents, suite à un rejet, deux non-prises et une quatrième greffe ayant donné suite à l'établissement d'une chimère<sup>29</sup> hématopoïétique mais également à une GVH aigüe puis chronique hématologique et pulmonaire entraînant le décès.

### III.3.3 Prise en charge odontologique :

Amélie est adressée dans le service d'odontologie de l'hôpital d'Enfants pour un bilan dentaire pré-greffe.

Au premier rendez-vous, le 6 novembre 1990, des hypoplasies sous formes de taches brunes sont détectées. Un courrier est adressé dans le service de transplantation médullaire pour confirmer l'absence de foyers infectieux dentaires, et des conseils de brossage sont donnés à la maman (figures 85 et 86).

Six mois plus tard, Amélie est revue dans le service pour un nouveau bilan dentaire.

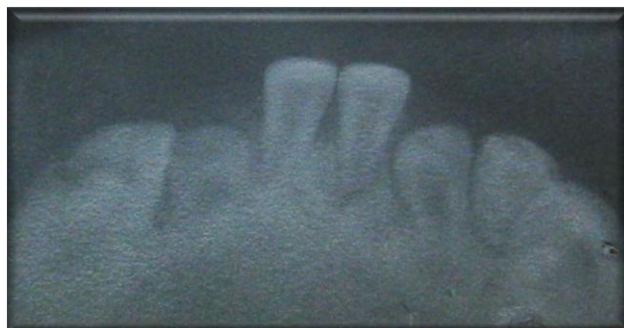
Dix dents temporaires sont présentes en bouche, à savoir les 54, 52, 51, 61, 64, 71, 72, 74, 81, 84. Les canines temporaires débutent leur éruption. Seules les 62 et 82 sont encore incluses.

Un mordus occlusal permet de vérifier la présence des germes de toutes les dents temporaires (figure 87). Il semble exister des anomalies de forme coronaire et radiculaire. Une motivation à l'hygiène orale est entreprise, l'enfant suit également un traitement systémique par Zymafluor®.

La dernière consultation dentaire d'Amélie remonte au mois de mai 1991, avant la deuxième greffe de moelle osseuse et permet de vérifier l'intégration des habitudes de brossage par la maman. L'enfant ne présente aucune lésion carieuse.



**Figure 85:** Photographie d'Amélie, lors de la consultation dentaire à l'hôpital d'Enfants



**Figure 86:** Mordu occlusal mandibulaire du 06 novembre 1990 montrant la présence des 81 et 71 avec des racines courtes. Les germes des 82, 83, 84, 72, 73, 74 sont présents.



**Figure 87:** Mordu occlusal maxillaire du 18 avril 1991 montrant la présence des 53, 52, 51, 61, 63 et de la 62 incluse. Les germes des 11 et 21 sont présents.

## Conclusion:

Amélie est décédée en 1991, des suites de la maladie et des différentes tentatives de greffe médullaire qui se sont révélées inefficaces. Ce cas clinique montre que la thérapeutique de choix qu'est la greffe médullaire dans la prise en charge de l'ostéopétrose autosomique récessive reste une thérapeutique agressive avec des risques de rejet ou de GVH.

D'un point de vue odontologique, l'enfant présentait quelques signes de la maladie, notamment des anomalies de forme radiculaire, mais ceux-ci sont peu marqués étant donné le jeune âge de l'enfant. Les conseils de prévention donnés avant la greffe étaient suivis consciencieusement par les parents de la fillette, permettant le maintien d'un bon état dentaire tout au long des différents traitements médicaux.

### III.4 Cas clinique n°4: Esra A. :

#### III.4.1 Histoire de la maladie :

Esra est née le 06 janvier 2000. C'est la première enfant d'une famille d'origine turque et consanguine. Les parents sont en bonne santé, sans antécédent particulier. Le diagnostic est posé à l'âge de cinq mois à partir d'une radiographie des hanches.

La forme de la maladie semble particulière car l'évolution est lente. Les signes hématologiques sont discrets jusqu'à l'âge de 2 ans où une pancytopénie est mise en évidence de façon significative (80 000 plaquettes et 7,6 g/dl d'hémoglobine). Elle reçoit alors une simple transfusion d'hématies.

Autre aspect inhabituel de la maladie, les troubles sensoriels sont minimes à l'âge de 20 mois. Les potentiels évoqués visuels montrent des tracés corticaux normaux compte tenu de l'âge, à nuancer cependant car les tracés rétiniens sont peu interprétables. Par ailleurs, les potentiels évoqués auditifs sont strictement normaux.

Le diagnostic est donc celui d'une ostéopétrose à forme autosomique récessive chez une enfant née de parents consanguins, avec une évolution neurosensorielle et hématologique lente. Le traitement proposé est une allogreffe de moelle géno-identique avec le père d'Esra comme donneur. Celle-ci est programmée à l'âge de vingt-et-un mois.

Conclusion : Ostéopétrose autosomique récessive diagnostiquée avant l'âge de 2 ans chez une patiente née de parents consanguins, qui est traitée de façon précoce par une greffe médullaire.

### III.4.2 Thérapeutiques et évolution :

A son entrée dans l'unité de Greffe, un bilan clinique et biologique est réalisé.

L'enfant présente des troubles hématologiques notamment une bicytopénie (67 000 plaquettes, 8g/dl d'hémoglobine et 266 000 réticulocytes) avec une hyperleucocytose à 20 000 (dont 6 000 polynucléaires neutrophiles et 8 000 lymphocytes). La myélémie<sup>27</sup> habituellement observée est importante (30%) comprenant des érythroblastes, des cellules myéloïdes et quelques cellules plasmocytaires.

L'examen clinique montre une hépatosplénomégalie. La radiographie squelettique est typique de la maladie, avec notamment des déformations de la voûte crânienne. La radiographie du crâne montre une forte ostéosclérose du massif facial, de la base du crâne et des os de la voûte. L'IRM cérébrale est sans particularité. L'ostéodensitométrie montre un indice T extrêmement élevé.

Les fonctions cardiaques, et pulmonaires ne sont pas altérées. L'IRM cérébrale est normale.

L'analyse génétique montre une mutation homozygote du gène OC116 localisé en 11q13.

Les prophylaxies de la GVH consiste en l'association de ciclosporine 3mg/kg/jr de J-1 à J 180, associée à du méthotrexate à J1, J3, J6, J11 et du Flagyl®.

Le conditionnement est effectué avec du Busulfan® à doses adaptées durant quatre jours, de l'Endoxan® (200mg/kg/jr), et des Thymoglobulines® à 2,5mg/kg/jr.

La greffe de moelle a lieu le 24 octobre 2002, et consiste en la réinjection de  $5,6 \times 10^8$  cellules nucléées par kilogramme. Le donneur est le père d'Esra, qui est géno-identique. Le greffon est préalablement désérythrocyté car il existe une incompatibilité majeure ABO.

Une ponction biopsie osseuse pré-greffe montre la présence d'ostéoclastes non fonctionnels. Celle réalisée deux mois après la greffe montre un aspect globalement identique, mais l'examen étant très précoce après l'intervention, il est peu explicite.

L'étude du chimérisme<sup>29</sup> confirme la prise avec une chimère mixte prédominant donneur (92% à J30 sur populations sanguines non séparées).

Les principales complications rencontrées sont la GVH et des complications infectieuses.

Une GVH aigüe est diagnostiquée à J52, à localisation digestive, haute, isolée avec un état subfébrile. Elle explique probablement en partie la lenteur de la sortie d'aplasie. Elle est traitée par Solumédrol® après réalisation d'une biopsie digestive montrant une GVH de grade histologique I<sup>30</sup> de siège gastrique. Le traitement est poursuivi jusqu'au 68<sup>ème</sup> jour après la greffe.

Une récurrence de la GVH aigüe est notée 13 jours après arrêt de la corticothérapie, confirmée histologiquement au niveau gastrique et colique. Les signes cliniques sont une anorexie, des nausées et une pancytopenie apyrétique. La patiente est traitée de nouveau par Solumédrol® (1mg/kg/jr) et un anticorps monoclonal antirécepteur de la chaîne  $\alpha$  (Zénapax®), avec succès dès la deuxième injection de ce produit. Par ailleurs, l'enfant reçoit de la ciclosporine per os, avec une tolérance rénale satisfaisante.

Une cytomégalovirose est diagnostiquée à J28 et traitée par Cymévan® de façon efficace.

La patiente présente une détresse respiratoire à J45 avec hypoxie. Un scanner est demandé et montre une pleurésie de faible abondance, bilatérale associée à une pleuro-pneumopathie bilatérale, avec atteinte parenchymateuse. Cette symptomatologie disparaît dès le traitement de la GVH aiguë concomitante en association à une antibiothérapie à large spectre (Fortum®, Targocid®, Trifulcan®).

L'amélioration rapide de l'état de la patiente permet de conclure à une probable pneumopathie bactérienne avec syndrome d'hyperperméabilité capillaire.

La prise de la greffe est tout à fait satisfaisante, avec néanmoins la persistance d'une splénomégalie à la sortie de l'enfant, nécessitant une surveillance. La sortie d'Esra est permise par le service le 28 janvier 2003.

La patiente présente au cours de l'année 2003 des épisodes d'hypercalcémie traités par Aredia®. A la fin de l'année 2003, un avis est demandé en chirurgie maxillo-faciale pour des ulcérations buccales mandibulaires avec mise à nu du tissu osseux, en regard des dents 75 et 85. La prise en charge est développée ultérieurement.

De 2004 à 2006, l'enfant présente une bonne évolution. Les ulcérations sont cicatrisées, l'état général est bon. Une hypoacousie transmissionnelle bilatérale<sup>31</sup> modérée est détectée. Esra mesure 1 mètre 10 pour 20 kilogrammes en 2006.

En **2007**, une ostéodensitométrie montre une diminution de la densité osseuse.

En **2008**, l'examen clinique est satisfaisant. Une intervention chirurgicale est réalisée en chirurgie maxillo-faciale pour l'avulsion de la 85 et le parage chirurgical d'un foyer infectieux en regard de cette dent. La prise en charge est développée dans la partie suivante.

En **2010**, Esra est revue pour le bilan annuel. Une consultation ophtalmologique est demandée pour une suspicion de glaucome juvénile. Une probable atrophie optique bilatérale est détectée suite à une compression du nerf optique. Il n'y a pas de trouble auditif. Une surcharge pondérale est toujours présente, celle-ci est signalée dans le dossier médical depuis 2003. Les conseils alimentaires sont renouvelés.

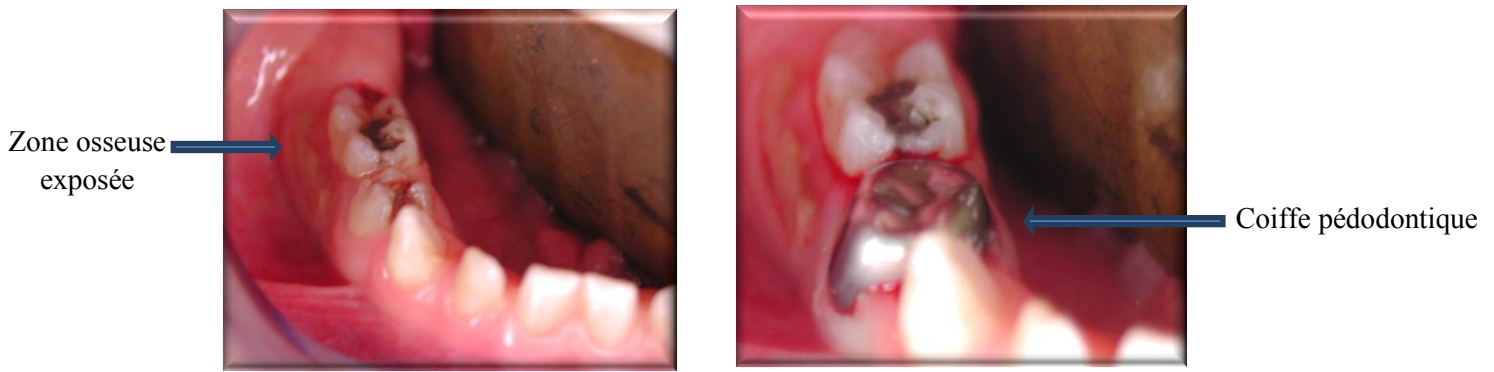
### III.4.3 Prise en charge odontologique :

Le suivi odontologique d'Esra débute en octobre 2002, dans le cadre de la consultation pré-greffe. L'interrogatoire permet de mettre en évidence des habitudes de grignotage ainsi qu'une hygiène bucco-dentaire insuffisante. Le bilan révèle des lésions carieuses sur les 54, 64, 84, 85, 74, 75 ainsi que sur les incisives centrales maxillaires. Des soins et avulsions sont réalisés sous anesthésie générale le 9 octobre 2002, notamment des amalgames occlusaux sur les 54, 64, 74 et 85.

En **2003**, lors des rendez-vous de contrôle, l'enfant présente de la plaque et une inflammation gingivale liée à une hygiène bucco-dentaire insuffisante. L'enfant est peu coopérante lors des séances de brossage, au fauteuil et à la maison. L'interrogatoire sur les habitudes alimentaires révèle toujours des habitudes de grignotage et la prise fréquente de boissons sucrées responsables de lésions carieuses multiples. La maman se dit inquiète d'une éventuelle hospitalisation de sa fille pour insuffisance pondérale, d'où les mauvaises habitudes alimentaires. L'examen clinique révèle des lésions carieuses sur les 54, 84, 74.

Une anesthésie générale est programmée le 21 novembre 2003 pour le retrait d'un cathéter permettant d'effectuer dans le même temps opératoire les soins dentaires (figures 88 à 91) :

- coiffes pédodontiques sur les 54, 84.
- sealants sur les 55, 65, 75
- soin conservateur par composite sur 74.



**Figures 88 et 89** : Photographies du secteur mandibulaire droit prises lors de l'anesthésie générale du 21 novembre 2003, au cours de laquelle est réalisée la pose d'une coiffe pédodontique sur la 84 et d'un amalgame occlusal sur la 85. Notons l'existence d'une zone ostéitique en regard de 85.

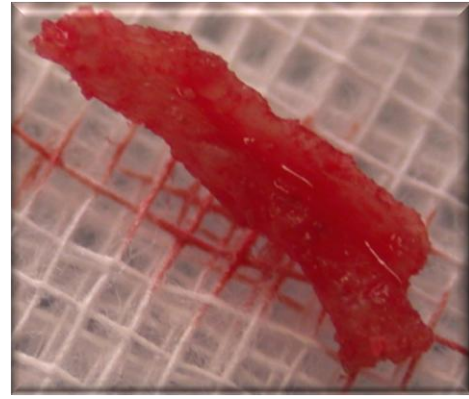
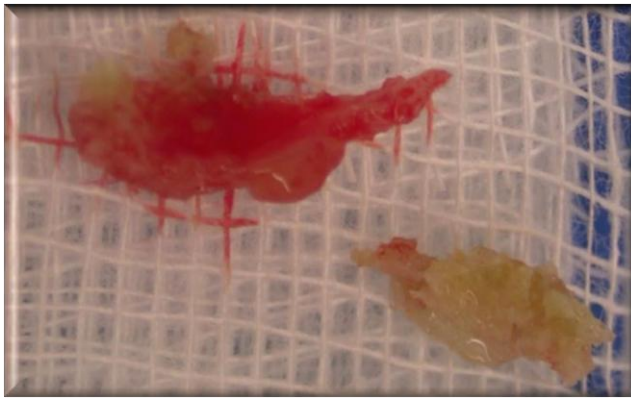


**Figures 90 et 91** : Photographie du secteur maxillaire et mandibulaire gauche, montrant des lésions carieuses occlusales sur les 65, 74, 75. Notons l'existence d'une zone osseuse exposée en regard de la 75.

Début **2004**, les lésions mandibulaires droite et gauche en regard des deuxièmes molaires mandibulaires semblent s'étendre. Elles évoluent depuis deux mois, malgré des soins locaux à base de chlorhexidine. Un scanner est prescrit par le service de chirurgie maxillo-faciale. Les foyers infectieux sont traités sous anesthésie générale afin d'effectuer un prélèvement anatomopathologique et bactériologique.

L'intervention débute par l'incision de la muqueuse en regard de 85, le décollement d'un lambeau muco-périosté et le prélèvement d'un fragment osseux, ayant un aspect de séquestre en regard de l'alvéole. Le lambeau est ensuite tracté afin de recouvrir la zone exposée et permettre la cicatrisation.

Un geste chirurgical identique est réalisé en regard de la 75, puis les deux prélèvements sont envoyés en examen bactériologique et anatomo-pathologique (figures 92 et 93). Les suites post-opératoires sont simples avec des soins locaux à base de chlorhexidine et la pose d'une sonde nasogastrique d'alimentation pendant 5 jours.



**Figures 92 et 93 :** Photographies des fragments osseux obtenus après curetage des foyers infectieux. L'aspect vital de l'os éliminé écarte l'hypothèse d'une ostéochimionécrose.

Cicatrisation osseuse



**Figures 94 et 95 :** Agrandissement de la radiographie panoramique de contrôle réalisée en septembre 2004 et photographie endobuccale des zones opérées. Notons l'absence de lésion muqueuse et la cicatrisation osseuse. La 31 est en évolution.

Le compte-rendu anatomopathologique permet de conclure à des fragments d'os épaissis dépourvus d'activité ostéoclastique et ostéoblastique. Le tissu osseux est le siège d'une inflammation à polynucléaires neutrophiles avec présence de nombreux germes Gram +.

L'examen bactériologique conclut à une infection par *Streptococcus constellatus* à gauche et par *Staphylococcus Aureus* Meti S. à droite, avec une sensibilité à Streptomycine, Gentamycine et Kanamycine. La cicatrisation en première intention est satisfaisante. Le contrôle à six mois post-opératoire montre que la muqueuse gingivale est saine, la panoramique de contrôle permet de confirmer la cicatrisation osseuse (figures 94 et 95).

En **2005**, l'enfant est en denture mixte avec l'évolution des incisives permanentes mandibulaires et d'une incisive centrale maxillaire. Les morphologies coronaires sont anormales, il existe également des anomalies de nombre. La radiographie panoramique montre la présence des incisives permanentes mandibulaires et maxillaires en cours d'éruption, des 33 et 34. Les germes des 16, 26, 36 et 46 sont présents avec une édification radiculaire qui semble particulièrement lente. Néanmoins, les 36 et 46 font leur éruption et seront protégées par la mise en place de sealants.

L'interrogatoire permet de confirmer la notion de grignotage déjà retrouvée lors des derniers examens. L'enfant présente un IMC élevé, la prise de poids s'accélère. Au vu du risque carieux élevé de l'enfant, un traitement par Zymafluor® est prescrit ainsi qu'un traitement par Gelkam®. L'enfant a bénéficié d'application de vernis fluoré au cours des contrôles précédents. Un soin conservateur occluso-distal par composite fluide est effectué sur la 55, par manque d'étanchéité d'une restauration antérieure.

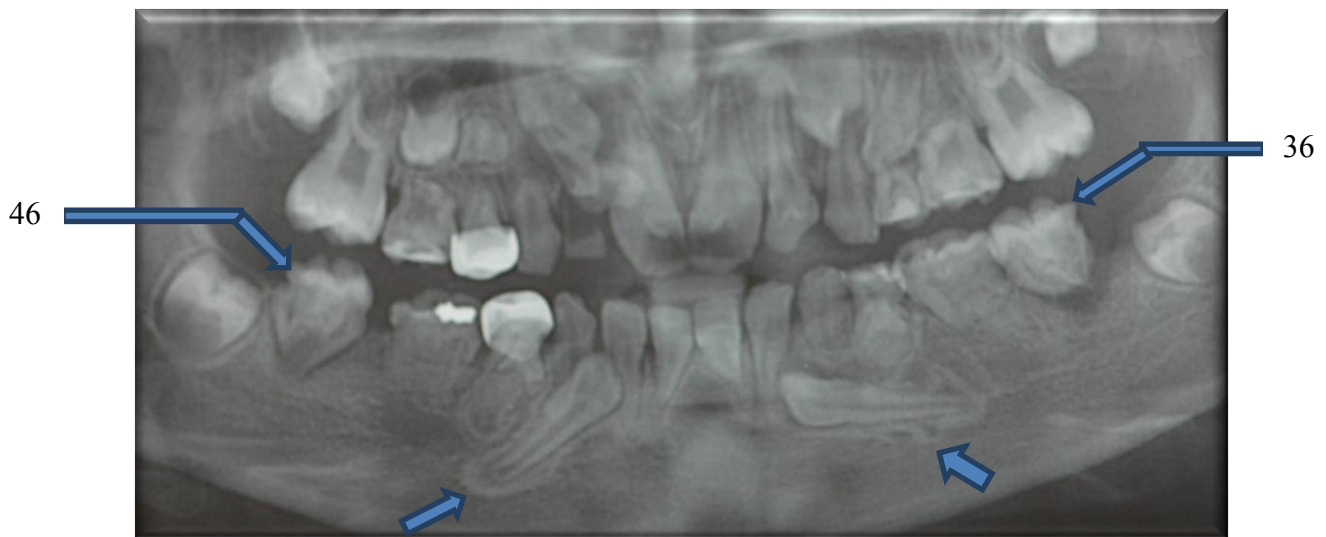
En **2006**, seule la fluoruration par voie topique est maintenue. Les obturations par sealants sont renouvelées. Le brossage est constamment réévalué et s'avère toujours insuffisant.

En fin d'année **2007**, une fistule est constatée en regard de la 85, conduisant à une consultation en chirurgie maxillo-faciale et à la réalisation de clichés radiographiques (figures 96 à 98). L'enfant a reçu un traitement par biphosphonates (Aredia®) par voie veineuse dans le cadre d'une hypercalcémie post-greffe en 2003, une ostéochimionécrose est donc suspectée. Une intervention est programmée afin d'effectuer la biopsie osseuse de la région mandibulaire, ainsi que l'avulsion de la molaire mandibulaire adjacente à la fistule (85) afin d'éliminer un possible foyer infectieux dentaire.

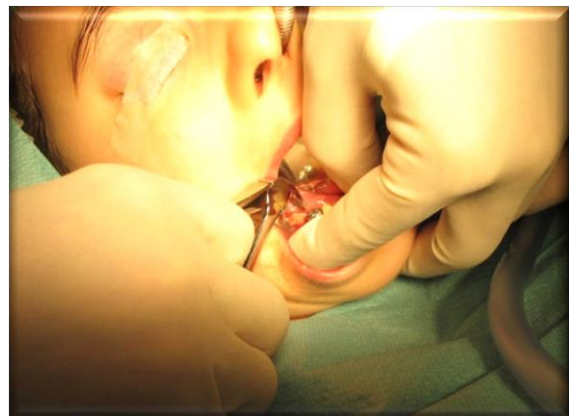
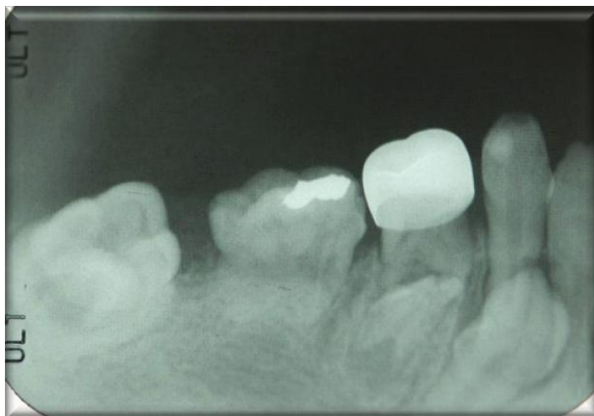
L'examen anatomo-pathologique retrouve un tissu osseux de bonne vitalité ce qui permet d'exclure l'hypothèse d'une ostéochimionécrose. Un traitement par antibiothérapie et soins locaux est prescrit. La cicatrisation est contrôlée à dix jours post-opératoires et s'avère tout à fait satisfaisante.

Par la suite, Esra est suivie dans le service d'odontologie pédiatrique de Strasbourg, plus proche du domicile familial. Revue en 2010, l'examen clinique et radiographique montre la présence d'une denture mixte avec des anomalies de morphologies coronaires. Des récurrences de caries sont mises en évidence autour des obturations, en rapport avec un brossage dentaire toujours insuffisant et des habitudes de grignotage (figures 99 à 101).

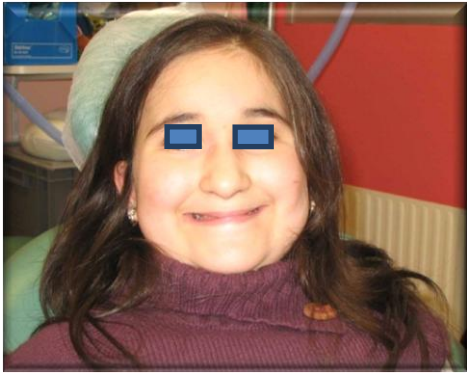
Les canines permanentes maxillaires, la 33 et la 12 sont toujours incluses. Des agénésies des prémolaires (25, 35 et 45) sont mises en évidence, conduisant à demander un avis orthodontique.



**Figure 96 :** Panoramique dentaire datant de 2007, montrant la présence des premières molaires mandibulaires avec une absence de formation radiculaire. Les 43 et 33 sont incluses et en position horizontale.



**Figures 97 et 98 :** Radiographie rétro-alvéolaire du secteur molaire mandibulaire droit : aucune anomalie osseuse n'est visible. Photographie prise lors de l'avulsion de la 85, sous anesthésie générale.



**Figures 99 et 100 :** Photographies d'Esra lors de la consultation de 2010, le brossage est toujours insuffisant. Notons la résorption de la 84, vestibulo-versée.



**Figure 101 :** Radiographie panoramique datant de 2010, montrant la présence de 15, 13, 23 et 33 incluses. Les germes des dents de sagesse sont présents. Notons la présence de nouvelles lésions carieuses sur les molaires temporaires et permanentes.

## Conclusion:

Le traitement médical d'Esra se différencie des deux premiers cas cliniques car l'enfant a subi une greffe de moelle osseuse précoce, à l'âge de vingt-et-un mois. L'évolution est tout à fait satisfaisante suite à la greffe, il n'y a pas de séquelles de la maladie en dehors d'une atrophie optique bilatérale détectée en 2010. De tous les patients suivis, il s'agit de celle dont la qualité de vie est la plus favorable grâce à une prise en charge précoce.

Le suivi dentaire montre une éruption de nombreux germes dentaires après la greffe, même si ceux-ci sont de morphologie anormale. On note par exemple une absence d'édification radiculaire des premières molaires permanentes. Il persiste cependant les inclusions dentaires (13, 23, 33) et des agénésies des prémolaires.

Comme pour tous les autres patients, le risque carieux est très élevé, ce qui s'explique aussi par la présence d'un déséquilibre alimentaire important et d'une insuffisance de brossage.

La prise en charge odontologique est basée sur la prévention du risque carieux et l'élimination des foyers infectieux dentaires. Divers soins conservateurs sont réalisés : des amalgames, des coiffes pédodontiques, des sealants. Deux foyers d'ostéite sont traités sous anesthésie générale en 2003 et 2008, mais ils ne sont pas liés à une ostéochimionécrose comme nous pouvions le suspecter.

L'évolution dentaire est elle aussi la plus favorable par rapport à l'ensemble des patients étudiés. Il est intéressant de noter que la précocité de la greffe a permis une éruption dentaire, même si les dents sont anormales à la différence du cas clinique évoqué par Jälevick [46]. Cette bonne évolution conduit à envisager un traitement orthodontique pour remédier aux agénésies et malpositions dentaires, à condition que l'hygiène orale soit satisfaisante.

## CONCLUSION

La greffe médullaire constitue à l'heure actuelle le traitement de choix de l'ostéopétrose autosomique récessive. Cette thérapeutique efficace comporte des effets secondaires notoires, comme le risque de rejet ou de maladie du greffon contre l'hôte. Les données médicales récentes ont surtout permis de localiser les gènes responsables de la maladie, et de mieux comprendre les différentes formes cliniques. Le diagnostic anténatal et la biologie moléculaire constituent dans ce cadre un apport non négligeable dans la prise en charge des familles touchées par la maladie.

D'un point de vue odontologique, l'étude de cette pathologie apporte des données intéressantes sur le traitement des infections osseuses liées à un trouble fonctionnel des ostéoclastes.

Les répercussions bucco-dentaires de la maladie sont nombreuses : les patients présentent une évolution dentaire anarchique avec des anomalies de forme, de nombre et d'éruption, souvent associées à des phénomènes d'ankylose, un risque carieux et parodontal élevé dont la conséquence principale est l'ostéomyélite des maxillaires. La greffe médullaire précoce améliore de façon très nette la qualité de vie des patients mais aussi l'évolution dentaire comme le souligne l'étude des différents cas cliniques. Néanmoins, un patient porteur d'ostéopétrose maligne nécessite une prise en charge complexe basée sur la prévention et la gestion du risque infectieux, lié au risque d'ostéomyélite mais également au traitement par biphosphonates donné en post-greffe afin de traiter l'hypercalcémie maligne. Ceci se traduit par des conseils de brossage, une hygiène alimentaire satisfaisante, ainsi que l'apport de topiques fluorés et la réalisation de soins conservateurs et chirurgicaux réguliers. La réhabilitation prothétique des patients est souvent nécessaire suite aux avulsions multiples réalisées afin de prévenir le risque infectieux.

## BIBLIOGRAPHIE

**1-Aderhold L., Knothe H., Frenker G.**

The bacteriology of pyogenic infections. Oral Surg 1981 ; 65 : 583-7.

**2- Al-Mefty O., Fox JL., Al-Rodhan N., Dew JH.**

Optic nerve decompression in osteopetrosis. J Neurosurg 1988 ; 68 : 80-4.

**3-Albers-Schonbërg H.**

Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Münch Med Wsch 1904 ; 51 : 365-9.

**4-Aloulou H., Ben Mansour L., Maaloul I., Eleuch J., Kammoun T., Hachicha M.**

Pédiatrie générale et sociale : l'ostéopétrose précoce (à propos de 14 cas).

Archives de Pédiatrie 2008 ; 15: 923-1019.

**5-Ballet JJ., Griscelli C., Courtis C., Milhaud G., Maroteaux P.**

Bone-marrow transplantation in osteopetrosis. Lancet 1977 ; 2 :11-37

**6-Barlett JG., O'Keefe P.**

The bacteriology of perimandibular space infections. J Oral Surg 1979 ; 37 : 407-9

**7-Baron R.**

General principles of bone biology (p.1-8).

In: Germanier Y., Carrel JP., Najm S A , Samson J.

Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. Med Buccale Chir Buccale 2006 ; 12 : 135-45.

**8-Bartsocas CS.**

Pycnodysostosis : Toulouse-Lautrec's and Aesope's disease?

Hormones (Athens) 2002 ; 1 : 260-262.

**9-Beard CJ., Key L., Newburger PE., Ezekowitz RA., Arceci R., Miller B., [et al].**

Neutrophil defect associated with malignant infantile osteopetrosis.

J Lab Clin Med 1986 ; 108 : 498-505.

**10-Beighton P., Horan F., Hamersma H.**

A review of the osteopetrosis. Postgrad Med J 1977 ; 53: 507-16.

**11- Beighton P., Hamersma H., Cremin BJ.**

Osteopetrosis in South Africa. The benign, lethal and intermediate forms.

S Afr Med J 1979 ; 55 : 659-65.

**12-Bjorvatn K., Gilhuus-Moe O., Aarskog D.**

Oral aspects of osteopetrosis. Scand J Dent Res 1979; 87 : 245-52.

**13- Blin-Wakkach C., Bernard F., Carle GF.**

Osteopetrosis, from mouse to man. Med Sci 2004 ; 20 : 61-7.

**14-Bollerslev J.**

Osteopetrosis. A genetic and epidemiological study. Clin Genet 1987 ; 31 : 86-90.

**15-Bollerslev J., Grodum E., Grontved A.**

Autosomal dominant osteopetrosis (a family study.) J Laryngol Otol 1987 ; 101 : 1088-91.

**16-Bollerslev J., Andersen PE Jr.**

Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. Bone 1988 ; 9: 7-13.

**17-Bollerslev J.**

Autosomal dominant osteopetrosis: bone metabolism and epidemiological, clinical and hormonal aspects. Endocr Rev 1989 ; 10 : 45-67.

**18-Bollerslev J., Mosekilde L.**

Autosomal dominant osteopetrosis. Clin Orthop 1993 ; 45-51.

**19-Bradley JC.**

A radiological investigation into the age changes of inferior dental artery.

Br J Oral Surg 1975 ; 13 : 82.

**20-Bryk A.**

Bilateral amaurosis due to congenital osteopetrosis: case report and literature review.

Arq Bras Oftalmol 2001 ; 64 (3).

**21-Cavazzana-Calvo M., Hacein-Bey S., De Saint Basile G.**

Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease.

Science 2000 ; 288 : 669-72.

**22- Chindia ML., Ocholla TJ., Imalingat B.**

Osteopetrosis presenting with paroxysmal trigeminal neuralgia. A case report.

Int J Oral Maxillofacial Surg 1991 ; 20 : 199-200.

**23-Coccia PF., Krivit W., Cervenka J., Clawson C., Kersey JH., Kim TH., [et al]**

Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis.

N Engl J Med 1980 ; 302 : 701-8.

**24-Cournot G., Thil CL., Fischer A., Garabédian M.**

Osteopetrosis: The role of transplantation in marble bone disease. Bone 1989 ; 6 : 15-8.

**25-Dorantes LM., Mejia AM., Dorantes S.**

Juvenile osteopetrosis: effects on blood and bone of prednisone and a low calcium, high phosphate diet. Arch Dis Child 1986 ; 61 : 666-70.

**26-Dozier TS., Duncan Im., Klein AJ., Lambert PR., Key LL.**

Otologic manifestations of OSTMI-related infantile osteopetrosis.

Otol Neurotol 2005 ; 26 : 762-766.

**27-Droz-Desprez D., Azou C., Bordigoni P., Bonnaure-Mallet M.**

Infantile osteopetrosis: a case-report on dental findings.

J Oral Pathol Med 1992 ; 21: 422-425.

**28-Dupuis-Girod N., Corradini N., Hadj- Rabia S., Fournet JC., Faivre L., Le Deist F.**  
**[et al]** Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency  
in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics* 2002 ; 109: 97.

**29-Egbert J., Gerritsen E., Vossen J.**

Autosomal recessive Osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural  
course. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 247-253.

**30-El Khazen N., Faverly D., Vamos E., Van Regemorter N., Flament-Durand J.,**

**Carton B., [et al]**

Lethal osteopetrosis with multiple fractures in utero.

*Am J Med Genet* 1986 ; 23 (3) : 811-9.

**31-Ferron A.**

*Bactériologie médicale*. 14e éd. La Madeleine : Editions C. et R, 1991. p. 324-326.

**32-Fischer A., Griscelli C., Friedrich W., Kubanek B., Levinsky R., Morgan G., [et al].**

Bone-marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrosis: European survey,  
1968-1985. *Lancet* 1986 ; 2 : 1080-4.

**33-Frattini A., Orchard PJ., Sobacchi C., Giliani S., Abinun M., Mattsson JP.,[et al].**

Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of  
human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 343-346.

**34-Furthner HD., Biebl A., Weinzettel R., Schmitt K., Lahr G., Ebetsberger G.,[et al].**

Osteopetrosis due to Homozygous Chloride Channel ClCN7 Mutation Mimicking Metabolic Disease with Haematological and Neurological Impairment

Klin Padiatr 2010 ; 222 (3) : 180-183

**35-Gandon-Laloum S., Bronfen C., Mallet JF.**

2008 : Biphosphonates dans les fragilités osseuses.

La Gazette de la Société Française d'Orthopédie Pédiatrique 2008 ; 23.

**36-Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.**

Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. 1. Revue de littérature.

Médecine Buccale et Chirurgie Buccale 2006 ; 12 (3) : 135-145.

**37-Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.**

Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. 2. Pathogénie et traitement.

Médecine Buccale et Chirurgie Buccale 2006 ; 12 : 149-57.

**38-Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.**

Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. 3. Manifestations stomatologiques.

Médecine buccale et chirurgie buccale 2007 ; 13 (1) : 37-47.

**39-Gerritsen EJ., Vossen JM., Fasth A., Friedrich W., Morgan G., Padmos A.,[et al]**

Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis: a report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group.

J Pediatr 1994 ; 125 : 896-902.

**40-Guibaud P., Larbre F., Freycon MT., Genou J.**

Osteopetrosis and renal tubular acidosis: 2 cases of this association in a sibship.

Arch Fr Pediatr 1972 ; 29 : 269-86.

**41-Hamdan A.L.H., Nabulsi MM., Farhat FT., Haidar RK., Fuleihan NS.**

When bone becomes marble: Head and neck manifestations of osteopetrosis.

Paediatr Child Health 2006 ; 11 (1) : 37-40.

**42-Hopkins-arthritis. Radiology Rounds [en ligne]**

Disponible sur < [http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/radiology-rounds/radiology\\_15/15\\_radrds\\_finding.html](http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/radiology-rounds/radiology_15/15_radrds_finding.html) > (consulté le 21.07.2011)

**43-Horton WA., Schimke RN., Iyama T.**

Osteopetrosis: further heterogeneity. J Pediatr 1980 ; 97 : 580-5.

**44-Iwu CQ.**

Bilateral osteomyelitis of the mandible in pycnodysostosis: a case report.

Int J Maxillofac Surg 1991 ; 20 : 71.

**45- Jagadha V., Halliday WC., Becker LE., Hinton D.**

The association of infantile osteopetrosis and neuronal storage disease in two brothers.

Acta Neuropathol 1988 ; 75 : 233-40.

**46-Jälevick B., Fasth A., Dahllöf G.**

Dental development after successful treatment of infantile osteopetrosis with bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 2002 ; 29 : 537-540.

**47-Johnston CCJ., Lavy N., Lord T., Vellios F., Merritt AD., Deiss WP. Jr.** Osteopetrosis.

A clinical, genetic, metabolic and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. Medicine 1968 ; 47: 149-67.

**48-Kahler SG., Burns JA., Aylsworth AS.**

A Mild autosomal recessive form of osteopetrosis. Am J Med Genet 1984 ; 17 : 451-64.

**49-Kaplan FS., August CS., Fallon MD., Dalinka M., Axel L., Haddad JG.**

Successful treatment of infantile malignant osteopetrosis by bone-marrow transplantation. A case report. J Bone Joint Surg Am 1988 ; 70 : 617-23.

**50-Kaplan FS., August CS., Dalinka MK., Karp J., Fallon MD., Haddad JG.**

Bone densitometry observations of osteopetrosis in response to bone marrow transplantation.

Clin Orthop 1993 ; 79-84

**51-Key LL., Carnes D., Cole S., Holtrop M., Bae-Shavit Z., Shapiro F.**

Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol.

N Engl J Med 1984 ; 310: 409-15.

**52-Key LL., Ries WL., Glasscock HC. , Jaffe H.**

Treatment of human osteopetrosis with recombinant interferon-gamma.

J Bone Miner Res 1990 ; 6 (1) : 5-192.

**53-Key LL. Jr., Rodriguiz RM., Willi SM., Wright NM., Hatcher HC., Eyre DR. [et al].**

Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma.

N Engl J Med 1995 ; 332 (24) : 1594-9.

**54-Kornak U., Schultz A., Friedrich W., Uhlhaas S., Kremens B.,Voit T. [et al].**

Mutations in the a3 subunit of the vacuolar H (+) -ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. Hum Mol Genet 2000 ; 9 (13) : 2059-63.

**55-Kumar V., Cotran RS., Robbins SL.**

Basis pathology. Philidelphia: eds. WB Saunders, 1992. p.685.

**56-Labat ML.**

Retroviruses and bone diseases. Clin Orthop 1996 ; 287-309.

**57-Lehman RA., Reeves JD., Wilson WB., Wesenberg RL.**

Neurological complications of infantile osteopetrosis. Ann Neurol 1977 ; 2 : 378-84.

**58-Levadoux M., Michel G., Gadea J., Jouve JL., Jacquemier M., Bollini G.**

Ostéopétrose : prise en charge diagnostique et thérapeutique. A propos de 5 cas.

Revue de chirurgie orthopédique 1999 ; 85 : 627-631.

**59-Li YP., Chen W., Liang Y., Li E., Stashenko P.**

Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. Nat Genet 1999 ; 23: 447-51.

**60-Loria-Cortez R., Quesada-Calvo E., Cordero-Chaverri C.**

Osteopetrosis in children. A report of 26 cases. J Pediatr 1977 ; 91 : 43-7.

**61-Marks SC. Jr.**

Osteopetrosis: multiple pathways for the interception of osteoclast function.

Appl Pathol 1987 ; 5 : 172-83.

**62-Maroteaux P., Lamy M.**

Pyknodysostosis. Presse Med 1962 ; 70 : 999-1002.

**63-Maroteaux P., Le Merrer C.**

Maladies osseuses de l'enfant. 4ème édition, Paris : Médecine Science Flammarion, 2002.p.  
198-207.

**64-Mc Cune D.**

Osteopetrosis (marble bone) in an infant. Review of the litterature and report of a case.

Am J Dis Child 1943 ; 48 : 949-955.

**65-Medcyclopaedia.Osteopetrosis [en ligne].**

Disponible sur < [http://www.medcyclopaedia.com/library/radiology/chapter14/14\\_7.aspx](http://www.medcyclopaedia.com/library/radiology/chapter14/14_7.aspx) G->  
(consulté le 21.07.2011).

**66-Medscape.[en ligne]**

Disponible sur <[http://www.medscape.com/viewarticle/709818\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/709818_2)> (consulté le 21.07.2011).

**67-Mennezein Franck.**

Répercussions bucco-dentaires de l'ostéopétrose infantile : apport de la greffe de moelle osseuse. Présentation de cas cliniques. Th. Chir. Dent. : Nancy 1 : 1993 ; 20.

**68-Merkesteyn JPRV., Bras J., Vermeeren JIJF., [et al].**

Osteomyelitis of the jaws in pycnodysostosis. Int J Oral Maxillofac Surg 1987 ; 16 : 615.

**69-Mills BG., Yabe H., Singer FR.**

Osteoclasts in human osteopetrosis contain viral-nucleocapsid-like nuclear inclusions.

J Bone Miner Res 1988 ; 3 : 101-6.

**70-Mowlem R.**

Osteomyelitis of the jaw. Proc Roy Soc Med 1945 ; 38 : 452-5.

**71-Nataf S., Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon. Cours de PCEM1 [en ligne]**

Disponible sur :< <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux--2009>>

(consulté le 21/07/2011)

**72-Neville BW., Damm DD., Allen C., Bouquot JE.**

Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia: eds WB Saunders,1995. p. 114-7.

**73-Nitzan DW., Marmary Y.**

Osteomyelitis of the mandible in a patient with osteopetrosis.

J Oral Maxillofac Surg 1982 ; 40 : 377-80.

**74-Ozsoylu S.**

High dose intravenous methylprednisolone in treatment of recessive osteopetrosis.

Arch Dis Child 1987; 62 : 214-5.

**75-Perbal B.**

Pathogenic potential of myeloblastosis-associated viruses.

Infect Agents Dis 1995 ; 4 : 212-27.

**76- Peterson LJ.**

Contemporary oral and maxillofacial surgery. 3rd edition. St Louis: eds Mosby,1998. p.392-417.

**77-Radiopaedia. Autosomal recessive osteopetrosis [en ligne].**

Disponible sur <<http://radiopaedia.org/articles/autosomal-recessive-osteopetrosis>>

(consulté le 21.07.2011).

**78-Raft MJ., Melo JC.**

Anaerobic osteomyelitis. Medicine 1978 ; 57 : 83-103.

**79-Rao VM., Dalinka MK., Mitchell DG., Spritzer CE., Kaplan F., August SC., [et al].**

Osteopetrosis: MR characteristics at 1,5 T. Radiology 1986 ; 161 : 217-20.

**80-Roth DE., Venta PJ., Tashian RE., Sly WS.**

Molecular basis of human carbonic anhydrase II deficiency.

Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 1804-1808.

**81-Saudeetc. Osteopetrose [en ligne].**

Disponible sur <<http://saudeetc.blogspot.com/2007/10/osteopetrose.html>>

(consulté le 21.07.2011).

**82-Schmitz J P., Gassmann CJ., Bauer AM., Smith BR.**

Mandibular Reconstruction in a Patient with Pycnodysostosis.

J Oral Maxillofac Surg 1996 ; 54 : 513-517.

**83-Sen C., Madazli R., Aksoy F., Ocak V.**

Antenatal diagnosis of lethal osteopetrosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1995 ; 5 : 278-80.

**84-Shapiro F., Glimcher MJ., Holtrop ME., Tashjian AH. Jr., Brickley-Parsons D.,  
Kenzora JE.**

Human osteopetrosis: a histological, ultrastructural, and biochemical study.

J Bone Joint Surg Am 1980 ; 62 : 384-99.

**85-Shapiro F.**

Osteopetrosis. Current clinical considerations. Clin Orthop 1993 ; 34-44.

**86-Sly WS., Lang R., Avioli L., Haddad J., Lubowitz H., Mc Alister W.**

Recessive osteopetrosis: new clinical phenotype. Am J Hum Genet 1972 ; 24 : 34.

**87-Sly WS., Hewett-Emmett D., Whyte MP., Yu YS., Tashian RE.**

Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification.

Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80 : 2752-6.

**88-Sly WS., Shah GN.**

The metabolic and molecular bases of inherited disease . 8e éd. New York :eds Mc Graw-Hill, 2001.p 5331-43.

**89- Solcia E., Rondini G., Capella C.**

Clinical and pathological observations on a case of newborn osteopetrosis.

Helv Paediatr Acta 1968 ; 23 : 650-8.

**90-Sorell M., Kapoor N., Kirkpatrick D., Rosen JF., Chaganti RSK., Lopez C., [et al].**

Marrow transplantation for juvenile osteopetrosis.

Am J Med 1981 ; 70 : 1280-7.

**91-Stark Z. and Savarirayan R.**

Osteopetrosis. Orphanet Journal of Rare Disease 2009; 4 : 5.

**92-Steiner M., Gould AR., Means WR.**

Osteomyelitis of the mandible associated with osteopetrosis.

J Oral Maxillofac Surg 1983 ; 41 : 395, 405.

**93-Vainsel M., Fondu P., Cadranel S., Rocmans C., Gepts W.**

Osteopetrosis associated with proximal and distal tubular acidosis.

Acta Paediatr Scand 1972 ; 61 : 429-34.

**94-Walker DG.**

Osteopetrosis cured by temporary parabiosis. Science 1973 ; 180 : 875.

**95-Walker DG.**

Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. Science 1975 ; 190: 784-5.

**96-Whyte MP., Murphy WA., Fallon MD., Sly WS., Teitelbaum SL., Mc Alister WH.,[et al].** Osteopetrosis, renal tubular acidosis and basal ganglia calcification in three sisters.

Am J Med 1980 ; 69 : 64-74.

**97-Whyte MP.**

Osteopetrosis

In: Royce PM., Steimann B.

Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. 2e éd.

New York: eds Wiley-Liss, 2002. p.789-807.

**98-Whyte MP., Wenkert D., Clements KL., Mc Alister WH. , Mumm S.**

Biphosphonate-induced osteopetrosis. N Engl J Med 2003 ; 349 : 457-63.

**99-Whyte MP.**

Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5e éd.

Washington: eds American society for bone and mineral research, 2003.

**100- Wikipedia. Fichier:Photolautrec.jpg [en ligne].**

Disponible sur: <<http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Photolautrec.jpg>>

(consulté le 09.11.2011).

**101-Yamada T., Ueno T.**

Osteomyelitis of the mandible secondary to infantile osteopetrosis: a case report.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009 ; 107: 25-29.

**102-Younai F., Eisenbud L., Sciubba JJ.**

Osteopetrosis: a case report including gross and microscopic findings in the mandible at autopsy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988 ; 65 : 214-221

## GLOSSAIRE

<sup>1</sup> Epissage : C'est un processus par lequel les ARN transcrits à partir de l'ADN génomique peuvent subir des étapes de coupure et ligature qui conduisent à la suppression de certaines régions dans l'ARN final. L'épissage est assuré par un ensemble de complexes ribonucléoprotéiques appelé collectivement splicéosome. Chaque complexe, appelé snRNP pour Small Nuclear Ribonucleoprotein, contient un ARN et plusieurs protéines.

<sup>2</sup> Mutation non-sens : Elle correspond au changement d'un nucléotide provoquant le remplacement d'un codon spécifiant un acide aminé par un codon-stop et la production d'une protéine tronquée.

<sup>3</sup> Mutation faux-sens : Cette mutation ponctuelle se traduit par le changement d'un nucléotide par un autre. Le changement d'un acide aminé peut avoir ou non une répercussion en termes de fonction de la protéine produite par le gène, dans le cas d'un gène codant, ou d'une modification d'affinité pour un facteur de transcription, dans le cas d'une zone promotrice de l'ADN.

<sup>4</sup> Nystagmus horizonto-rotatoire : C'est la succession d'oscillations rythmiques, involontaires et conjuguées des globes oculaires, comportant une alternance de secousses lentes et de secousses rapides. On le définit classiquement par le sens de la secousse rapide, sa forme et par son intensité.

<sup>5</sup> Potentiels évoqués : Un potentiel évoqué désigne la modification du potentiel électrique produite par le système nerveux en réponse à une stimulation externe, notamment sensorielle mais aussi à un événement interne, notamment une activité cognitive et enregistré grâce à des techniques comme l'électroencéphalographie (EEG) ou l'électromyographie (EMG).

<sup>6</sup> Dystrophie neuroaxonale : La dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI) est un syndrome neurodégénératif rare se caractérisant par une régression psychomotrice et une atteinte neurologique progressive avec des signes pyramidaux symétriques et une hypotonie marquée au niveau du tronc. La maladie progresse vers une tétraplégie spastique, un déficit visuel et une démence.

<sup>7</sup> Myélophytisie : Les myélophytisies sont des syndromes causés par le développement, au sein de la moelle osseuse, d'un tissu anormal qui par sa prolifération étouffe les structures hématopoïétiques.

<sup>8</sup> Isoenzyme BB « cérébrale » de la créatinine-kinase : La créatine kinase (CK) est une enzyme exprimée par divers types de tissus et libérée dans le sang lors de lésions tissulaires avec lyse cellulaire. Il existe trois fractions connues : CK-MM dans le tissu musculaire, CK-MB dans les cellules myocardiques et CK-BB au niveau cérébral.

<sup>9</sup> Céroïdolipofuscine : Le terme de céréoïde signifie que les pigments qui s'accumulent à l'intérieur des neurones sont susceptibles d'entrer en réaction chimique (affinité tinctoriale) avec la céréoïde et la lipofuscine, qui sont des colorants employés pour mettre en évidence ces pigments.

<sup>10</sup> Paramyxovirus : Virus enveloppé, de forme plus ou moins sphérique, caractérisé par l'aptitude à produire des inclusions cytoplasmiques dans les cellules infectées. Le virus des oreillons et de la rougeole sont des paramyxovirus.

<sup>11</sup> Virus respiratoire syncytial : C'est un virus à ARN monocaténaire, de type « enveloppé », à capsidie à symétrie hélicoïdale et appartenant à la famille des paramyxovirus. Le virus respiratoire syncytial est la cause la plus fréquente, dans le monde, d'infections respiratoires des jeunes enfants.

<sup>12</sup>Reverse transcriptase : La transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (reverse transcriptase) est une enzyme utilisée par les rétrovirus leur permettant de s'intégrer dans le génome de l'hôte.

<sup>13</sup>Interleukine 2 : L'IL-2 a été appelée initialement TCGF (T cell growth factor) parce qu'elle entraîne une maturation et une prolifération des lymphocytes T. L'IL-2 a des effets de type autocrine et paracrine. Elle active des récepteurs situés sur la membrane de diverses cellules, lymphocytes T et lymphocytes NK, lymphocytes B activés.

<sup>14</sup>Hypertélorisme (oculaire) : Malformation cranio-faciale caractérisée par un écartement excessif des yeux.

<sup>15</sup>Parabiose : Greffe aussi appelée greffe siamoise consistant à associer deux organismes afin d'observer leurs effets réciproques.

<sup>16</sup>Culture mixte lymphocytaire : La culture mixte consiste à cultiver ensemble des suspensions des cellules mononuclées provenant de deux individus génétiquement différents. Elle explore la prolifération spécifique à une réponse allogénique.

<sup>17</sup>Aplasia dentaire : Absence totale de dents.

<sup>18</sup>Abcès de Brodie : C'est un abcès chronique de l'os décrit par Benjamin BRODIE en 1832. Il est défini par son aspect radiologique quel que soit son agressivité. Il se présente sous forme d'une lacune purement intra-osseuse, de siège métaphysaire ou métaphyso-épiphysaires bordée par une zone de sclérose osseuse.

<sup>19</sup>Ostéomyélite sclérosante de Garré : Il s'agit d'une forme particulière d'ostéomyélite chronique dont le diagnostic est essentiellement radiologique avec un os hypertrophique très sclérotique, dense, sans cavité médullaire.

<sup>20</sup>Atrésie choanale: L'atrésie des choanes est un rétrécissement ou une absence de communication entre la cavité nasale et le nasopharynx.

<sup>21</sup>Syndrome des larmes de crocodiles: émission incontrôlée des larmes, généralement liée à une paralysie faciale.

<sup>22</sup>Mucocèle: Le kyste mucoïde, appelé aussi mucocèle, est un terme générique désignant l'accumulation de mucus dans une cavité réalisant un nodule d'aspect tumoral, de taille variable.

<sup>23</sup>Lame de Delbey: Feuille de caoutchouc ondulée fixée à la peau par un fil de suture, elle permet un drainage des parois, des abcès. La lame est découpée à la demande du chirurgien et adhère facilement aux tissus ce qui rend sa 1ère mobilisation douloureuse.

<sup>24</sup>Arthrodèse: Intervention chirurgicale consistant à bloquer une articulation dans le but de réduire une déformation ou de diminuer les douleurs.

<sup>25</sup>Rétinopathie pigmentaire: Les rétinites pigmentaires sont un ensemble de maladies génétiques de l'œil. Cet ensemble est génétiquement hétérogène impliquant les photorécepteurs (cônes et bâtonnet) et l'épithélium pigmentaire. Elles se manifestent d'abord par une perte de la vision nocturne suivie d'un rétrécissement du champ visuel. La perte de la vision centrale est tardive.

<sup>26</sup>Sérum anti-lymphocytaire: Le sérum antilymphocytaire est utilisé en milieu hospitalier pour prévenir les rejets de greffe par les lymphocytes du receveur. Pour obtenir du sérum antilymphocytaire, on injecte des lymphocytes humains à un animal. Celui-ci sécrète alors lui-même des anticorps contre les lymphocytes humains qui sont présents dans son sang. Puis, on prélève les anticorps. Après injection intraveineuse, les anticorps attaquent les lymphocytes du type T du receveur et les empêchent d'agir.

<sup>27</sup>Myélémie: Présence dans le sang de cellules immatures de la lignée des granulocytes (myélocytes, métamyélocytes, promyélocytes) et des érythrocytes (érythroblastes nucléés) provenant de la moelle osseuse.

<sup>28</sup>Indice T (ostéodensitométrie): La densité osseuse est comparée à celle d'une population d'adultes âgés de 30 à 40 ans. La différence entre la mesure réalisée chez un individu et la moyenne dans cette population de référence est ce qu'on appelle le T-score, valeur exprimée en nombre d'écarts-types.

<sup>29</sup>Chimérisme: Il s'agit de l'existence d'une double population de cellules souches hématopoïétiques chez un même individu après transfusion, et ou dans le cas de greffes de moelle thérapeutiques. Cette double population est visible avant prise totale de la greffe, et réapparaît en cas de rejet.

<sup>30</sup>GVH de grade I: correspond à une atteinte cutanée dans la réaction du greffon contre l'hôte.

<sup>31</sup>Hypoacousie transmissionnelle bilatérale: Elles traduisent une atteinte de l'oreille externe ou moyenne, donc de l'appareil de transmission du son.

LUCAS Cécile - Ostéopétrose infantile et Odontologie : revue de littérature, suivi de cas cliniques. Nancy 2012: 211p. : 101 ill.

Th: Chir.-Dent.: Nancy-I: 2012

MOTS-CLES: -Ostéopétrose,

-Grefte médullaire,

-Ostéomyélite,

-Anomalies dentaires.

**LUCAS Cécile - Ostéopétrose infantile et Odontologie : revue de littérature, suivi de cas cliniques.**

Th: Chir.-Dent.: Nancy-I: 2012

L'ostéopétrose est une maladie métabolique osseuse liée à une anomalie fonctionnelle des ostéoclastes, se traduisant par des fractures osseuses à répétition. La forme d'ostéopétrose infantile ou ostéopétrose autosomique récessive présente un retentissement important sur l'état général du patient, conduisant au décès de l'enfant en l'absence de traitement. Les complications orales sont particulièrement nombreuses avec des inclusions dentaires, des agénésies, un risque carieux et parodontal élevé dont la conséquence principale est l'ostéomyélite des maxillaires.

Dans ce contexte, nous avons effectué une revue de littérature sur les données médicales récentes et la conduite à tenir pour l'odontologiste. Notre étude est illustrée de quatre cas cliniques, suivis à l'Hôpital d'Enfants de Nancy, et dont les différentes prises en charge nous ont permis de résumer les priorités de la thérapeutique odontologique, à savoir évaluer et gérer le risque carieux, instaurer un suivi régulier afin de prévenir le risque infectieux et entreprendre une réhabilitation prothétique.

**JURY :**

Mr J-P. LOUIS	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Président
<u>Mme D. DROZ</u>	Maître de Conférences Universitaire-Praticien Hospitalier	Juge
Mr D. VIENNET	Maître de Conférences Universitaire-Praticien Hospitalier	Juge
Mr P. BORDIGONI	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Juge

Adresse de l'auteur : Cécile LUCAS

41 rue Louis Barthou

54130 Saint Max

Jury : Président : J.P.LOUIS – Professeur des Universités  
Juges : D.DROZ – Maître de Conférence des Universités  
D. VIENNET – Maître de Conférence des Universités  
P. BORDIGONI – Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle LUCAS Cécile, Françoise, Yvette**

né(e) à: **CHAUNY (Aisne)**

le **3 mars 1984**

et ayant pour titre : **«Ostéopétrose infantile et odontologie : revue de la littérature, suivi de cas cliniques ».**

Le Président du jury,



J.P.LOUIS

Le Doyen,  
de la Faculté d'Odontologie



P. BRAVETTI

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 3876

NANCY, le 12. 01. 2012

~~Le Président de l'Université Henri Poincaré Nancy~~  
L'administrateur provisoire,



J.-P. FINANCE

