

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

---

ANNEE 2015

Thèse n° 2015-TOU3-3067

**THESE**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Coralie Héloret**

Le 17/12/2015

---

**Agénésies dentaires:**

**De la phylogénèse à l'épigénétique**

---

Directeur de thèse : Docteur DARIES Marion

JURY

Président :

1<sup>er</sup> assesseur :

2<sup>ème</sup> assesseur :

3<sup>ème</sup> assesseur :

Professeur BAILLEUL-FORESTIER Isabelle

Professeur VAYSSE Frédéric

Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emanuelle

Docteur DARIES Marion





## Faculté de Chirurgie Dentaire



### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

Mr Philippe POMAR

#### ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

#### CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

#### RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Marie-Christine MORICE

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

### ➔ ÉMÉRITAT

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

#### 56.01 PÉDODONTIE

##### *Chef de la sous-section :*

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

##### *Mme BAILLEUL-FORESTIER*

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN

Mme DARIES, Mr MARTY

Mr DOMINÉ

#### 56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

##### *Chef de la sous-section :*

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Assistant Associé

Chargés d'Enseignement :

##### *Mr BARON*

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Mr TOURÉ

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

#### 56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

##### *Chef de la sous-section :*

Professeur d'Université :

Maître de Conférences :

Assistant :

Chargés d'Enseignement :

##### *Mr HAMEL*

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

Mr DURAND, Mr PARAYRE

**57.01 PARODONTOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** *Mr BARTHET*  
**Maîtres de Conférences :** Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN  
**Assistants :** Mr MOURGUES, Mme VINEL  
**Chargés d'Enseignement :** Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

**57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION**

***Chef de la sous-section :*** *Mr COURTOIS*  
**Professeur d'Université :** Mr DURAN  
**Maîtres de Conférences :** Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY  
**Assistants :** Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI  
**Chargés d'Enseignement :** Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

**57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** *Mr POULET*  
**Professeurs d'Université :** Mr KEMOUN  
**Maîtres de Conférences :** Mme GRIMOUD, Mr POULET  
**Assistants :** Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE, Mme PESUDO  
**Chargés d'Enseignement :** Mr BLASCO-BAQUE, Mr SIGNAT, Mme VALERA

**58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE**

***Chef de la sous-section :*** *Mr DIEMER*  
**Professeurs d'Université :** Mr DIEMER  
**Maîtres de Conférences :** Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE  
**Assistants :** Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mr MICHETTI, Mme RAPP  
**Assistant Associé :** Mr HAMDAN  
**Chargés d'Enseignement :** Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

**58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)**

***Chef de la sous-section :*** *Mr CHAMPION*  
**Professeurs d'Université :** Mr ARMAND, Mr POMAR  
**Maîtres de Conférences :** Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS  
**Assistants :** Mr CHABRERON, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO, Mme SELVA  
**Chargés d'Enseignement :** Mr BOGHANIM, Mr DESTRUHAUT, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGÉANT, Mr RAYNALDY, Mr GINESTE

**58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** *Mme JONIOT*  
**Professeur d'Université :** Mme GRÉGOIRE  
**Maîtres de Conférences :** Mme JONIOT, Mr NASR  
**Assistants :** Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT  
**Chargés d'Enseignement :** Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

-----  
 L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.  
 (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 3 Novembre 2015

## Remerciements

---

**A ma maman**, merci de m'avoir accompagnée et encouragée depuis toute petite et encore aujourd'hui que ce soit dans ma scolarité ou tous les autres domaines de ma vie. Je ne te le dis pas assez mais je t'aime

**A mon papa**, merci d'être là, de m'avoir aidée à grandir et à être celle que je suis aujourd'hui. Je t'aime

**A Maxime, mon homme parfait...** ça fait maintenant 6 ans que nous nous sommes rencontrés ; une autre vie commençait ce jour-là ! Plus qu'une chance, une évidence sache que tu es mon seul phare quand je me perds... avec toi je me sens moi; merci d'illuminer ma vie, j'espère pour toujours... je t'aime

**A Pascaline, ma grande sœur** qui a mis du temps à réaliser qu'elle était ma grande sœur... tu as toujours été un modèle à suivre pour moi et je te souhaite beaucoup de bonheur avec P2M !! Je suis très honorée d'être ton témoin et je t'aime

**A Pierrick, mon petit frère**, et le premier diplômé! Je suis très fière de toi, quelle que soit la voie que tu choisis tant que tu es heureux... je t'aime

**A Stephen, mon grand frère**, qui aurait du être à ma place... et à qui je pense souvent; j'aurais aimé te connaître

**A mes grand-mères**, que je ne vois pas assez souvent et qui me manquent

**Et à mes grand-pères**, qui, je l'espère, me regardent de là-haut et qui me manquent aussi

**A ma belle-famille**, merci de m'avoir acceptée, j'ai de la chance que la famille de Maxime soit aussi accueillante et adorable ! Et merci pour tous ces bons moments les dimanches

**A Anne-Sophie, ma (ex) binôme**, et à toutes ces années d'étude qui n'auraient pas été les mêmes sans toi !!! Tellement de soirées, de fous rires, de confidences et de bons moments... Je suis contente qu'on arrive à garder contact malgré la distance, même si tu me manques... viens travailler avec nous en Ariège, on t'enverra plein de patients et on pourra se voir plus souvent !!

**A Marion et Brunelle**, avec qui on formait un quatuor assez magique dans le genre, en soirée entre danses, photos, alcool et fou rires ! Je vous considère comme de vraies amies et j'espère ne jamais perdre le contact !

**A MHC**, pour ces bons moments, ces repas, ce week-end bordelais et tous les prochains week-ends qu'on se fera!

**A Rosa**, qui m'a beaucoup aidée en clinique la dernière année, et que j'apprécie beaucoup ; je te souhaite tout le bonheur du monde Rosa, tu le mérites!!

**A Auriane et Sélène** que j'ai malheureusement connues sur le tard

**A Lucile**, la seule avec qui j'ai gardé contact après le lycée alors qu'on disait toujours qu'on le perdrait... merci pour ces années de collège et de lycée en mode inséparable ; bonne continuation dans ce métier que tu adores et plein de bonheur dans ta vie !

**A mon parrain** qui est un super parrain que j'aimerais voir plus souvent

**A Kathleen**, avec qui je partage tant de souvenirs; j'espère en créer de nouveaux avec toi

**Au Dr Munoz et à Sandrine**, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir acceptée dans votre équipe, et à **Ursula** de l'avoir rejointe; je suis sûre qu'on va faire des étincelles à nous quatre !

**Au Dr Boghanim et à toute son équipe** que j'admire beaucoup; vous êtes un modèle professionnel

**A NOTRE PRESIDENTE DU JURY,****Madame le Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER,**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Responsable de la Sous-Section Pédodontie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre vive reconnaissance pour votre implication, votre temps, votre expérience, et vos talents de professeur ainsi que de notre profond respect. Nous tenons également à vous remercier pour l'enseignement que vous nous avez apporté au cours des vacances cliniques.*

**A NOTRE JURY DE THESE,**

**Monsieur le Professeur Frédéric VAYSSE,**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef du Service d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine,
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R.).

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. La confiance, la compréhension et la patience dont vous avez fait part témoignent de la considération que vous portez aux étudiants. Veuillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.*

**A NOTRE JURY DE THESE,**

**Madame le Docteur Emmanuelle ESCLASSAN-NOIRRI,**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Nous sommes très honorée que vous ayez accepté de siéger dans ce jury. Nous vous remercions pour la sympathie dont vous avez fait preuve au cours de la rédaction de ce travail ainsi que dans l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au long de notre cursus. Veuillez trouver ici l'assurance de notre profond respect et de notre estime.*

**A NOTRE DIRECTRICE DE THESE,**

**Madame le Docteur Marion DARIES,**

- Assistante hospitalo-universitaire en Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Maîtrise en Sciences, Technologies, Santé, mention Biosanté,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,

*Nous sommes honorée que vous ayez accepté de diriger ce travail, et y ayez apporté votre expérience et vos compétences. Nous vous remercions pour votre temps, votre implication, votre patience et vos encouragements tout au long de la rédaction de cette thèse. Nous vous prions de trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.*



# Table des matières

---

<b>Introduction.....</b>	<b>15</b>
<b>I. Généralités sur les agénésies.....</b>	<b>16</b>
1.1. Définition.....	16
1. 2. Terminologie autour de l'agénésie.....	16
1. 3. Diagnostic.....	17
1. 3. 1. Diagnostic positif.....	17
1. 3. 1. 1. Anamnèse.....	17
1. 3. 1. 2. Examen clinique.....	17
1. 3. 1. 3. Examen radiographique.....	19
1. 3. 2. Diagnostic différentiel.....	19
1. 4. Prévalence.....	20
1. 4. 1. Au niveau de la denture temporaire.....	20
1. 4. 2. Au niveau de la denture permanente.....	21
1. 4. 2. 1. Prévalence des agénésies selon l'origine et le sexe dans la population générale.....	23
1. 4. 2. 2. Prévalence des agénésies par type de dent dans la population générale.....	23
1. 4. 2. 3. Prévalence des agénésies par type de dent parmi des patients présentant des agénésies.....	24
1. 4. 2. 4. Prévalence des agénésies selon le côté.....	25
1. 4. 2. 5. Prévalence des agénésies selon la malocclusion.....	25
1. 4. 2. 6. Prévalence des agénésies selon le type facial.....	26
1. 5. Anomalies associées.....	26
1. 5. 1. Retards de développement et d'éruption.....	27
1. 5. 2. Réduction de la taille et modification de la forme.....	27

1. 5. 3. Morphologies radulaire et pulpaire.....	28
1. 5. 4. Anomalies de position.....	28
1. 5. 5. Infra-occlusion des molaires temporaires.....	29
1. 5. 6. Rotation des prémolaires et/ou des incisives maxillaires.....	29
1. 5. 7. Anomalies de structure.....	29
1. 6. Répercussions des agénésies dentaires : esthétiques, psychologiques, fonctionnelles.....	30
1. 6. 1. Répercussions sur différents paramètres crânio-faciaux.....	30
1. 6. 2. L'impact des agénésies dentaires multiples sur la croissance du massif facial.....	32
1. 6. 3. L'impact fonctionnel des agénésies dentaires multiples.....	33
1. 6. 3. 1. Les troubles de l'occlusion.....	33
1. 6. 3. 2. Les troubles de la phonation.....	33
1. 6. 3. 3. Les troubles de la mastication.....	33
1. 6. 3. 4. Les troubles de la ventilation.....	33
1. 6. 4. Répercussions esthétiques et psychologiques.....	34
1. 6. 5. Répercussions sur la vie quotidienne.....	35
1. 7. Principes du développement embryonnaire de l'organe dentaire.....	41
1. 7. 1. Les phases du développement.....	42
1. 7. 1. 1. L'initiation.....	42
1. 7. 1. 2. La morphogénèse.....	42
1. 7. 1. 3. La différenciation.....	43
<b>II. Facteurs phylogéniques.....</b>	<b>44</b>
2. 1. Les agénésies dentaires sont-elles une marque de l'évolution ?.....	44
2. 1. 1. La théorie de la réduction du système dentaire.....	44
2. 1. 2. La théorie de la diminution de la taille des bases osseuses.....	46
2. 1. 3. La théorie de l'avantage adaptatif.....	47



<b>IV. Facteurs épigénétiques.....</b>	<b>73</b>
4. 1. Les jumeaux homozygotes : un modèle pour mettre en évidence l'existence de l'épigénétique.....	73
4. 1. 1. Définition de l'épigénétique.....	73
4. 1. 2. Etudes sur des jumeaux homozygotes.....	74
4. 2. Implication de l'épigénétique dans le développement dentaire.....	77
<b>Conclusion.....</b>	<b>79</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>80</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>98</b>

## Introduction

---

Le terme «agénésie» a pour étymologie a=privatif et genesis=génération c'est-à-dire, absence de génération. L'agénésie dentaire désigne donc l'absence de follicule dentaire. Il s'agit de l'anomalie dentaire la plus courante dans notre pratique quotidienne [1]. Elle n'est cependant pas sans gravité, en effet, l'absence d'une seule dent peut altérer l'organisation et le fonctionnement du complexe facial et avoir ainsi des conséquences sur la croissance alvéolaire et le squelette. Elle peut également avoir des conséquences esthétiques, de phonation et de mastication qui risquent par la suite d'entraîner des problèmes de santé et de relations avec les autres.

Les anomalies dentaires peuvent être de trois ordres: de forme, de structure, ou de nombre.

Notre formule dentaire normale est composée de 20 dents temporaires et 32 dents permanentes (avec 4 groupes morphologiques distincts). Le nombre de dents peut cependant varier et cela se fait le plus souvent dans le sens d'une diminution. C'est ce qu'on appelle une anomalie de nombre par défaut qui a pour origine l'absence de développement d'un ou plusieurs germes.

Afin de mieux comprendre ce qui cause ces agénésies, nous avons tout d'abord étudié les différents types d'agénésies, leur diagnostic, leur prévalence et leurs répercussions. Par la suite nous nous sommes interrogés sur les étiologies à proprement parler, qu'elles soient d'ordre phylogénique, génétique, épigénétique.

# I. Généralités sur les agénésies

## 1. 1. Définition

Agénésie: nom féminin, du grec a «privatif» et genesis «formation»: absence totale de développement d'un tissu, d'un organe survenue avant la naissance [2].

L'agénésie correspond donc à une anomalie de nombre par diminution [3] due à l'absence de développement d'un ou plusieurs germes [4].

Il y a alors défaut de développement de l'organe dentaire de par son absence de maturation ou manque de son ébauche embryonnaire liée à une anomalie du message héréditaire ou à une embryopathie (telles que fentes, division d'un germe, fusion de deux germes contigus, résurgence de dents vestigiales...)

Plusieurs termes sont retrouvés dans la littérature concernant les agénésies dentaires et nous allons donc les différencier.

## 1.2. Terminologie autour de l'agénésie

On retrouve plusieurs termes pour indiquer l'absence congénitale de dents: agénésie, hypodontie, oligodontie, anodontie.

L'agénésie, terme le plus fréquemment employé, désignerait l'absence de moins de 6 dents [3].

L'«hypodontie» (hypo= en-dessous odontos= dents) est employé pour désigner l'absence de quelques dents sans en préciser le nombre. Ce terme paraît donc peu spécifique [4].

L'oligodontie (oligos= peu nombreux, odontos= dents) est définie par l'absence de plus de 6 dents, dents de sagesse exclues [5] par opposition à l'agénésie.

L'«anodontie» (an= sans odontos= dents) s'applique lors de l'absence totale de dents. Elle est particulièrement rare, d'autant plus si elle n'est pas associée à d'autres anomalies. C'est pourquoi certains auteurs l'utilisent davantage pour désigner l'absence d'un groupe de dents ; on distingue alors l'anodontie totale, sub-totale, ou partielle [4].

On peut également trouver les termes d'atéledontie, paucidontie, aplasie, hypoplasie qui sont cependant peu utilisés et controversés [4].

Ces nombreux termes ont en commun de définir une anomalie qui doit être diagnostiquée le plus tôt possible afin de pouvoir mettre en place un traitement précoce et nous allons voir de quelle manière le diagnostic peut se faire.

## 1. 3. Diagnostic

### 1. 3. 1. Diagnostic positif

Devant l'absence d'une ou plusieurs dents le praticien doit automatiquement se poser la question de savoir si ces absences sont acquises (traumatiques, carieuses ou kystiques), ou congénitales.

Il a été souligné que les personnes avec une hypodontie sévère devraient être particulièrement suivies pour un potentiel syndrome tel que la dysplasie ectodermique car le risque que l'hypodontie soit liée à un syndrome augmente avec le nombre de dents manquantes [6].

Il aura pour cela recours au questionnaire ainsi qu'à différents examens.

#### 1. 3. 1. 1. Anamnèse

L'anamnèse est essentielle: elle doit nous permettre de rechercher un facteur causal, qu'il soit

- héréditaire (avec la présence d'autres agénésies dans la famille)
- lié à un problème de santé générale
- ou encore à l'histoire du patient, tel qu'un traitement, un traumatisme, une avulsion...

Après avoir questionné le patient, il faudra bien entendu l'examiner.

#### 1. 3. 1. 2. Examen clinique

L'examen clinique devra être exhaustif; il comprendra:

- un examen exobuccal concernant notamment ce qu'on appelle les phanères, c'est-à-dire les ongles, cheveux et glandes sudoripares, lacrymales, qui pourront nous indiquer la présence d'un syndrome et la nécessité de consulter un médecin spécialiste
- mais aussi un examen endobuccal qui s'intéressera au nombre et à l'emplacement des dents manquantes.

Grâce à cet examen clinique, nous pourrions diagnostiquer une agénésie de dents temporaires dès 3-4 ans. En ce qui concerne les dents permanentes, il faudra attendre l'âge de 12 à 14 ans [7].

Durant cet examen, les signes pathognomoniques n'existant pas, nous chercherons des indices de présomption qui sont:

- la persistance d'une dent temporaire 6 mois ou plus après la date d'éruption «normale» de la dent permanente, d'autant plus si la dent homologue est en place sur l'arcade. Mais on peut également avoir persistance des 2 dents temporaires homologues l'une de l'autre en cas d'agénésie bilatérale. Tout ceci doit être établi en prenant en compte l'âge dentaire du patient.
- l'absence de mobilité de la dent temporaire et l'âge dentaire d'éruption dépassé
- la perte d'une dent temporaire non remplacée et la migration des dents adjacentes vers le site concerné, que ce soit par version, rotation ou gression

- l'impression de «régression» partielle de la dent temporaire

De plus, l'évolution de la dent temporaire en cas d'agénésie de la dent permanente est incertaine: elle peut maintenir ses racines en période stable et ainsi rester sur l'arcade, ou commencer sa résorption radiculaire et finir par s'ankyloser, mais elle peut également tomber après sa résorption radiculaire comme toute dent temporaire suivie d'une dent permanente [3].

Dents maxillaires	Age d'éruption	Séquence d'éruption	Dents mandibulaires	Age d'éruption	Séquence d'éruption
Incisives centrales	7-8 ans	2	Incisives centrales	6-7 ans	2
Incisives latérales	8-9 ans	3	Incisives latérales	7-8 ans	3
Canines	11-12 ans	6	canines	9-10 ans	4
1ères prémolaires	10-12 ans	4	1ères prémolaires	10-12 ans	5
2èmes prémolaires	10-12 ans	5	2èmes prémolaires	11-12 ans	6
1 <sup>ères</sup> molaires	6-7 ans	1	1 <sup>ères</sup> molaires	6-7 ans	1
2èmes molaires	12-13 ans	7	2èmes molaires	11-13 ans	7
3èmes molaires	17-21 ans	8	3èmes molaires	17-21 ans	8

**Figure 1: Tableau montrant l'âge moyen d'éruption des dents permanentes**

Il faudra par la suite confirmer le diagnostic clinique à l'aide d'un examen radiologique.

### **1. 3. 1. 3. Examen radiographique**

L'aide du bilan radiographique est indispensable, car il permet de quantifier l'atteinte et d'anticiper sur les dents successives. Dans tous les cas il permet à la fois de confirmer le diagnostic et de l'aider à la planification des soins.

Dès la naissance, toutes les dents temporaires ainsi que les lacunes des premières molaires permanentes sont visible à la radiographie [7].

Le diagnostic peut être clinique et confirmé par une radiographie, mais la découverte peut également être fortuite sur un cliché réalisé pour un bilan. L'orthopantomogramme reste la technique de choix.

On pourra, par acquis de conscience, faire une radiographie rétro-alvéolaire du site de l'agénésie, qui, plus précise, permettra de vérifier qu'aucune géode osseuse n'est en formation.

Le diagnostic positif réalisé à l'aide de l'anamnèse et des examens clinique et radiologique devra être vérifié et comparé à d'autres anomalies pouvant induire en erreur quant au diagnostic d'agénésie dentaire.

### **1. 3. 2. Diagnostic différentiel**

L'interrogatoire du patient et de sa famille ainsi que les examens clinique et radiologique permettent d'éliminer d'autres causes à l'absence d'une ou plusieurs dents, telles que:

- le retard d'éruption
- les dents incluses
- une ectopie importante, ou une transposition de germe
- les atrophies
- les extractions antérieures
- l'exfoliation
- les fusions, les hétérotopies
- l'expulsion spontanée d'un germe infecté

Attention: le germe de la seconde prémolaire mandibulaire peut avoir une calcification tardive et ne pas être visible à 9 ans sur une radiographie panoramique.

En cas d'agénésies multiples, d'anomalies de forme ou de structure, le chirurgien dentiste doit penser à avoir recours à une consultation génétique, afin de diagnostiquer un potentiel syndrome dont les agénésies ne seraient qu'un symptôme.

Il est intéressant, afin d'aiguiller notre diagnostic dans notre pratique quotidienne, de connaître la prévalence de cette anomalie de nombre.

## 1. 4. Prévalence

L'agénésie est l'anomalie de développement la plus fréquente chez l'homme [1]. Sa prévalence varierait de 2.6 à 11.3% selon les profils démographiques et géographiques. Ces nombres sont donnés en excluant les troisièmes molaires qui seraient absentes chez 9 à 30% de la population [1].

Leur prévalence est difficile à déterminer à cause des pertes dentaires souvent précoces, dues à des extractions ou des maladies parodontales ; c'est chez l'adolescent et le jeune adulte que l'évaluation doit se faire, tout en tenant compte de l'extrême variabilité dans la période d'éruption des 3èmes molaires [8].

Cette prévalence sera différente selon les dents prises en compte: les chiffres ne seront pas les mêmes en denture temporaire qu'en denture permanente, et les dents de sagesse pourront également être considérées différemment.

### 1. 4. 1. Au niveau de la denture temporaire

Les agénésies sont, comme nous l'avons dit, fréquentes au niveau de la denture permanente mais plutôt rares en ce qui concerne la denture temporaire [4].

La prévalence de ces dernières se situerait entre 0.4 et 0.9% chez les Européens [9], [10], [11], [12] et les Brésiliens [13], et environ 2.4% chez les Japonais [14], [15].

Cependant, de rares cas d'anodontie totale ont été rencontrés chez des enfants atteints de dysplasie ectodermique (une maladie génétique que nous détaillerons plus tard).

L'agénésie d'une dent temporaire concerne le plus souvent les incisives latérales; [16], [14], [17] elles représentent 60% des cas. L'absence de plus de deux dents temporaires a, quant à elle, été retrouvée chez 8% des enfants présentant une agénésie dentaire dans la denture temporaire [17], [18]. Les dents les plus affectées sont les incisives maxillaires et mandibulaires.

Les agénésies isolées des dents temporaires ne sont pas très fréquentes. Leur nombre augmente si on considère des patients présentant des fentes labiales et palatines. Dans ces cas, le nombre d'agénésies est lié à la complexité de la fente [19]. L'hypodontie dans la région de la fente est de l'ordre de:

- 14% en denture temporaire
- et de 44% en denture permanente [20]

Une controverse existe quant à la possibilité d'une relation entre les agénésies des dents de lait et la présence ou l'absence des dents successives [21], [22], [23]. Selon Grahnen et Granath, lorsqu'elle a lieu, l'agénésie de la dent temporaire entraîne dans 75%, l'agénésie de la dent successive [24].

Ces études montrent donc que la prévalence d'agénésies au niveau de la denture temporaire est beaucoup plus faible que pour la denture permanente.

### 1. 4. 2. Au niveau de la denture permanente

La première étude statistique à ce sujet a été réalisée par ROSE en 1906. Elle y décrit la présence d'agénésies d'incisives latérales maxillaires chez 1,1% des hommes et 1,9% des femmes.

Les nombres concernant la prévalence des agénésies changent beaucoup d'une étude à l'autre (de 0.3 à 36.5% dans la population générale) et cela est dû à des biais statistiques dans ces études. Ces biais sont le fait d'une ou plusieurs des données suivantes:

- échantillon non représentatif (nombre de patients insuffisant ou patientèle d'orthodontie par exemple)
- diagnostic réalisé sans radiographie et pouvant donc être erroné

Polder et Van Linden [25] ont donc créé une méta-analyse afin de ne retenir que les études les plus significatives (la méta-analyse étant le meilleur outil pour pallier à l'hétérogénéité des résultats): [26]

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Résumé en anglais	Echantillon limité à une patientèle d'orthodontie ou plus généralement lorsque la population étudiée ne semble pas représentative
Utilisation d'un échantillon représentatif de la population générale	Patients présentant des syndromes malformatifs
Diagnostic basé sur un examen radiographique	Examen radiographique incomplet
Informations sur le contexte ethnique	Démarche statistique incorrecte
Estimation des prévalences, dents de sagesse exclues	

**Figure 2 : Tableau représentant les critères d'inclusion et d'exclusion des études regroupées dans la méta-analyse de Polder et Van Linden**

L'étude de Polder et ses collaborateurs en 2004, qui a retenu 28 études (soit 120 000 personnes) comme étant significatives d'après leurs critères d'inclusion et d'exclusion montre à quel point les agénésies des dents permanentes sont fréquentes [26].

Cette étude a donné les résultats suivants:

Environ 5% des patients de l'étude présentent au moins une agénésie.

Chez les patients présentant des agénésies, dans 83% des cas il ne manque qu'une ou deux dents. Les oligodonties de six dents permanentes ou plus représentent 2,6% de cette population et les anodonties totales 0,14% des patients présentant des agénésies [4].

Un ratio de 2/1 a été trouvé auparavant dans la population allemande par Bauer et al. en 2009 [6].

Elles touchent autant la mandibule que le maxillaire. La répartition des dents manquantes diffère cependant entre le maxillaire et la mandibule.

Globalement, les dents les plus souvent absentes sont l'incisive latérale maxillaire et la seconde prémolaire mandibulaire, suivies de la seconde prémolaire maxillaire [26].

Les dents les moins touchées seraient la première molaire mandibulaire et l'incisive centrale maxillaire [6].

Les agénésies des dents de fin de série sont plus fréquentes sauf en ce qui concerne l'incisive centrale mandibulaire qui est plus souvent absente que l'incisive latérale [26].

Les agénésies sont le plus souvent asymétriques et unilatérales sauf pour les incisives latérales maxillaires [26].

Les taux de prévalence des agénésies dans les deux dentures sont significativement plus importants chez les femmes que chez les hommes (3 pour 2) [27], [28], [29], [25], [30] mais le sexe ne semble pas affecter le type d'agénésie dentaire [31], [30].

Cependant, les formes comprenant le plus grand nombre de dents manquantes seraient retrouvées chez les hommes [4].

Différents motifs d'agénésies ont été détectés dans la denture permanente:

- les agénésies unilatérales sont plus fréquentes que les formes bilatérales
- les 3èmes molaires et les secondes prémolaires sont le plus souvent absentes dans tous les quadrants
- et/ou, on a souvent une combinaison de ces deux types de dents et des incisives [32], [25], [31], [30], [33].

Leur prévalence varie selon l'origine ethnique. En effet, elle est plus faible chez les Américains que chez les Européens et les Australiens ( $p < 0,0007$ ) [26].

La prévalence des agénésies en Chine est très importante.

Il faut cependant souligner que cette étude ne prend pas en compte les syndromes rares, or, certains ont des incidences bucco-dentaires importantes. De plus, elle ne donne aucune information sur les dents de sagesse.

Dans la littérature, on retrouve peu d'informations sur la prévalence des agénésies des dents de sagesse mais on peut trouver des chiffres comme 20 à 30% selon les auteurs.

La prévalence des agénésies peut donc varier selon l'origine, le sexe, le type de dents, la malocclusion et le type facial.

### 1. 4. 2. 1. Prévalence des agénésies selon l'origine et le sexe dans la population générale

	Hommes	Femmes	Total
Europe	4.6 (4.5-4.8)	6.3 (6.1-6.5)	5.5 (5.3-5.6)
USA	3.2 (2.9-3.5)	4.6 (4.2-4.9)	3.9 (3.7-4.1)
USA (afro-américains)	3.2 (2.2-4.1)	4.6 (3.5-5.8)	3.9 (3.1-4.6)
Australie	5.5 (4.4-6.6)	7.6 (6.0-9.2)	6.3 (5.4-7.2)
Arabie saoudite	2.7 (2.0-3.4)	2.2 (1.2-3.1)	2.5 (1.9-3.1)
Chine	6.1 (4.0-8.1)	7.7 (5.4-10.0)	6.9 (5.3-8.4)

**Figure 3 : Tableau regroupant les prévalences d'agénésies dans la population générale, en pourcentage par continent avec un intervalle de confiance de 95%**

Ce tableau montre que l'agénésie touche plus les femmes que les hommes sauf en Arabie Saoudite, et qu'en outre, elle est bien supérieure en Europe, en Australie et en Chine qu'aux USA, chez les Afro-Américains et en Arabie saoudite.

### 1. 4. 2. 2. Prévalence des agénésies par type de dents dans la population générale

	Maxillaire prévalence	Mandibule prévalence
Incisive 1	0.00-0.001	0.25-0.35
Incisive 2	1.55-1.78	0.17-0.25
Canine	0.07-0.13	0.01-0.03
Prémolaire 1	0.17-0.25	0.10-0.17
Prémolaire 2	1.39-1.61	2.91-3.22
Molaire 1	0.02-0.05	0.00-0.02

**Figure 4 : Tableau de prévalence d'agénésies par type de dent en fonction de la population, réalisé à partir de 10 études soit 48 274 personnes, avec un intervalle de confiance de 95%**

Ce tableau montre que la mandibule et le maxillaire sont concernés par les agénésies, avec toutefois une différence marquée dans la répartition des dents absentes.

Les agénésies des dents dites de fin de série sont les plus fréquentes, à l'exception de l'incisive centrale mandibulaire qui est plus souvent absente que la latérale.

Selon Chapelle-Granat, lorsque les agénésies sont au nombre de deux, il s'agit toujours de l'atteinte d'une paire de la même dent. Lorsqu'elles sont au nombre de trois, il ne s'agit jamais de trois dents différentes mais toujours une paire et une autre dent.

S'il s'agit de quatre agénésies, ce seront toujours deux paires de dents, qui peuvent être différentes ou pas, au même maxillaire ou sur les deux arcades.

En Europe de l'ouest (Suède, Angleterre, Suisse, Autriche) la dent qui manque le plus souvent est la seconde prémolaire mandibulaire alors qu'aux Etats-Unis c'est l'incisive latérale maxillaire et au Japon l'incisive latérale mandibulaire. En Suède et au Japon, l'incisive centrale mandibulaire manque particulièrement souvent [8].

Les agénésies les plus fréquentes concernent donc les secondes prémolaires mandibulaires et maxillaires ainsi que les incisives latérales maxillaires mais qu'en est-il réellement chez les patients présentant des agénésies ?

#### 1. 4. 2. 3. Prévalence des agénésies par type de dents parmi des patients présentant des agénésies

	Maxillaire		Mandibule	
	Nombre	%	Nombre	%
Incisive 1	18	0.2	403	3.5
Incisive 2	2620	22.9	282	2.5
Canine	149	1.3	39	0.3
Prémolaire 1	320	2.8	161	1.4
Prémolaire 2	2423	21.2	4687	41.0
Molaire 1	81	0.7	31	0.3
Molaire 2	67	0.6	141	1.2
Total	5703	49.7	5761	50.3

**Figure 5 : Tableau représentant les prévalences par type de dent parmi des patients présentant des agénésies, réalisé à partir de 24 études sur la distribution de 11 422 agénésies par type de dents sur un échantillon de 112 334 personnes**

Ce tableau montre comme précédemment que les dents les plus touchées, chez les patients présentant des agénésies, sont les secondes prémolaires mandibulaires et maxillaires ainsi que les

incisives latérales maxillaires; viennent ensuite l'incisive centrale mandibulaire, la première prémolaire maxillaire et l'incisive latérale mandibulaire; les autres prévalences sont inférieures à 1,5 pourcent.

En outre la répartition globale est à peu près équivalente entre maxillaire et mandibule en pourcentage (49,7 pour le maxillaire contre 50,3 pour la mandibule).

Dans environ 50% des cas l'agénésie concerne deux dents ou plus.

Nous venons de voir la prévalence des agénésies par type de dents, et avons remarqué que maxillaire et mandibule étaient affectés de manière similaire; y a-t-il en revanche des différences de prévalence en ce qui concerne le côté droit ou gauche des maxillaires?

#### **1. 4. 2. 4. Prévalence des agénésies selon le côté**

Selon certains auteurs, les dents du côté gauche seraient plus souvent victimes d'agénésies que les dents du côté droit. Actuellement il ne semble pas ressortir de différences significatives [4].

Concernant le côté de l'arcade maxillaire le plus fréquemment atteint, Bailit [34] et Maj et Attina [35], considèrent que l'incisive latérale gauche est la plus communément absente. Cependant, selon Le Bot et Salmon [36] la légère supériorité de l'incidence de cette malformation au niveau du côté gauche ne demeure pas significative. Par conséquent, ils pensent qu'il n'existe pas de prédominance d'une hémi-arcade sur l'autre.

Une différence de la prévalence des agénésies selon le côté ne semble à l'heure actuelle pas démontrée; nous nous intéresserons donc à un autre critère qui est la malocclusion.

#### **1. 4. 2. 5. Prévalence des agénésies selon la malocclusion**

Selon Bassigny, [37] l'agénésie des incisives latérales maxillaires engendre souvent une réduction de la longueur du prémaxillaire, ce qui peut conduire à une classe III d'Angle et c'est pourquoi ces dernières présenteraient plus d'agénésies que les autres classes. Maj et Attina [35] ont réalisé une étude sur 9166 enfants dont 273 étaient atteints d'agénésies. Après l'étude de la fréquence des agénésies dans chacun des trois groupes de classe dentaire, ils concluent que l'agénésie est davantage présente chez les sujets présentant une classe III d'Angle. Woodworth et ses collaborateurs [38] affirment que les patients présentant une agénésie bilatérale des incisives latérales maxillaires ont une tendance à la classe III squelettique, le maxillaire étant plus rétrognathe. Ils trouvent également, pour ces patients, une tendance à la rotation antérieure de la mandibule. Cette prédominance de classes III squelettiques avancée par Woodworth est reprise par Chung et ses collaborateurs en 2000 [39] mais ces derniers ne la retrouvent que pour les cas sévères d'agénésies, c'est-à-dire ayant plus d'une catégorie de dents absentes.

A l'opposé, parmi les sujets porteurs d'agénésies, Rose remarque qu'il existe un pourcentage plus important de classe I d'Angle; Dermaut et al. [40] confirment cette prédominance de classe I suite à une étude au cours de laquelle les anomalies squelettiques ont été diagnostiquées à l'aide de

l'analyse de Sassouni dans le groupe expérimental porteur d'agénésies, et dans le groupe témoin. Il apparaît que la prévalence de patients présentant une classe I squelettique est plus importante dans le groupe avec agénésies que dans le groupe témoin.

Cette majorité de classe I squelettique est confirmée par Yuksel et Ucem en 1997 [41] contrairement à Cua-Benward et al. [42] Delaunay [43] (surtout chez les filles) et Goguillon [44] qui, eux, trouvent un pourcentage majoritaire de classe II d'Angle.

Toutes ces études ont donc des résultats contradictoires. On peut ainsi se demander si la malocclusion ne serait pas la conséquence des agénésies plutôt que sa cause.

Il n'y a pas de consensus à propos du rapport entre agénésies et malocclusion, y en a-t-il entre agénésies et type facial?

#### **1. 4. 2. 6. Prévalence des agénésies selon le type facial**

En considérant l'ensemble des dents pouvant être absentes de façon congénitale, exceptées les troisièmes molaires, la conclusion de Delaunay [43] est qu'il n'existe aucun rapport entre le type facial et les agénésies. En effet, les mêmes proportions et le même classement sont retrouvés dans l'échantillon global et dans les cas d'agénésies; le type mésofacial étant le plus représenté dans ces deux catégories.

En revanche, selon Bassigny [37] et Dermaut et al. [40] les agénésies seraient plus fréquentes chez les patients de type brachyfaciaux (c'est-à-dire présentant une face courte.)

Après avoir vu tout ce qui peut influencer la prévalence des agénésies, nous allons maintenant découvrir si ces agénésies représentent une anomalie isolée ou si elles sont fréquemment associées à d'autres anomalies dentaires.

### **1. 5. Anomalies associées**

Ces anomalies peuvent être de différents types mais elles auront toujours un impact et devront être prises en compte lors de la mise en place du traitement.

Nous retrouverons par exemple:

- des fentes faciales, sur lesquelles de nombreux auteurs se sont penchés pour comprendre leur relation avec les agénésies dentaires [45], [46], [47], [48], [49], [50]
- des anomalies dentaires de taille ou de forme au niveau des dents présentes, [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57]
- une réduction de la longueur des racines, [58], [59]
- une inclusion,
- un retard de formation ou d'éruption d'autres dents, [59], [60], [61], [62], [63], [64]
- un encombrement souvent présent [65], [21], [66]
- et/ou une malposition des autres dents, [67], [68], [69]
- une transposition entre les canines et les premières prémolaires maxillaires, [70], [71]

- la présence d'un taurodontisme (molaires dont la chambre pulpaire est élargie et le tronc radiculaire est très long avant la division des racines), [61], [64], [73]
- une hypoplasie amélaire [53]
- ou encore une altération de la croissance crânio-faciale [74], [75].

Certaines hypodonties sont syndromiques, d'autres sont dites « isolées » [1].

Nous allons donc à présent détailler une à une ces possibles anomalies associées.

### **1. 5. 1. Retards de développement et d'éruption**

Les agénésies sont fréquemment associées à des retards d'éruptions. Des études ont montré des retards de développement des prémolaires et molaires chez les patients ayant des agénésies des troisièmes molaires mandibulaires avec ou sans autres agénésies [76].

Une étude a mis en évidence une corrélation entre le nombre d'agénésies et le retard observé au niveau de l'éruption des autres dents [77], [63].

Lorsqu'il manque six ou sept dents, dents de sagesse incluses, le développement des autres dents aura un retard moyen de deux ans. Lorsqu'il manque une dent dans un quadrant, on peut souvent observer un retard d'éruption de la dent controlatérale, [53] mais aussi de la dent adjacente [77], [63].

### **1. 5. 2. Réduction de la taille et modification de la forme**

Les études de Grahnen (1956) ont mis en évidence une réduction fréquente des dimensions mésio-distales des couronnes chez les patients atteints d'agénésies [26]. Des petites diminutions du diamètre mésio-distal des dents ont même été rapportées en association avec une agénésie de troisièmes molaires [51], [77], [78], [79].

Plus le nombre d'agénésies augmente, plus la taille des couronnes des dents restantes est diminuée. L'exemple le plus marquant est l'agénésie d'une incisive latérale maxillaire associée à une incisive latérale maxillaire controlatérale conique [26].

Bacetti [53] a montré une relation significative entre les agénésies des secondes prémolaires et la diminution de la taille des incisives maxillaires. Le groupe présentant des agénésies des secondes prémolaires montre ainsi une prévalence plus importante de petites incisives maxillaires que le groupe contrôle. Inversement le groupe avec des incisives latérales de petite taille présente plus d'agénésies des secondes prémolaires que le groupe contrôle. Ce qu'on appelle les incisives conoïdes sont retrouvées chez 5.5% des individus atteints d'hypodontie alors que dans la population générale on n'en retrouve que 1.7% [53].

Portin en 69 en a conclu que les incisives conoïdes ou les agénésies des incisives latérales étaient différentes expressions du même «trait» génétique [5].

Il existerait également une association entre agénésie et morphologie coronaire : les agénésies des troisièmes molaires sont fréquemment associées à une diminution du nombre de cuspides des premières et deuxièmes molaires [80].

De plus, chez les membres sains de la famille de patients atteints d'agénésies sévères, une réduction de taille des dents a également été observée [55], [56].

Les agénésies entraînent donc souvent une réduction de la taille et une modification de la forme des dents.

### **1. 5. 3. Morphologies radicaire et pulpaire**

En ce qui concerne les racines, celles des prémolaires et des incisives sont plus fréquemment courtes: 46% des personnes atteintes d'agénésie présentent des racines plus courtes que la moyenne au niveau des dents permanentes [26], [76].

De même, la prévalence du taurodontisme est plus importante chez les patients atteints d'agénésies. Seow et Lai (1989) rapportent que le taurodontisme serait présent pour 35% des molaires mandibulaires chez les patients affectés [26].

Les agénésies transforment donc à la fois les morphologies radicaire et pulpaire.

### **1. 5. 4. Anomalies de position**

La fréquence des canines ectopiques dans la population caucasienne générale est de 2%.

Mais les inclusions de canine en position vestibulaire ou palatine sont plus fréquentes dans les groupes présentant des agénésies que dans les populations témoins [62]. Les études de Pirinen et al (1996) ont en effet montré que sur 106 patients traités pour des canines ectopiques, 36% présenteraient des agénésies [76].

D'autres études menées sur des populations suivant un traitement orthodontique, affectées de canines ectopiques présentent un pourcentage accru d'agénésies des incisives latérales adjacentes [76].

D'après les études de Shal et al. (1978), les canines ectopiques, les dents manquantes et les incisives coniques apparaissent simultanément. Les différentes malpositions des incisives ont été attribuées en particulier à des différences fonctionnelles, comme le déséquilibre de pression entre la lèvre et la langue [6].

Pour Bacetti [53], les canines ectopiques sont associées de façon réciproque aux petites incisives latérales et aux agénésies des secondes prémolaires, dans une population non traitée orthodontiquement.

D'autres ectopies sont également associées aux agénésies. Bacetti [53] montre que l'ectopie des premières molaires permanentes serait associée avec les incisives latérales conoïdes ainsi que les agénésies des secondes prémolaires.

Les agénésies engendrent donc un certain nombre d'anomalies de position.

### **1. 5. 5. Infra-occlusion des molaires temporaires**

17% des infra-occlusions des molaires temporaires sont associées à des agénésies des dents permanentes successives.

Chez une fillette de 11 ans une étude a révélé l'association de l'infra-occlusion des quatre secondes molaires temporaires avec les agénésies des secondes prémolaires qui auraient dû les remplacer et des incisives conoïdes. Les études de Bacetti [53] confirment ces associations.

Il existe donc une corrélation entre l'infra-occlusion des molaires temporaires et l'agénésie des prémolaires.

### **1. 5. 6. Rotation des prémolaires et/ou des incisives maxillaires**

Bacetti [53] a étudié les rotations et les agénésies dans une population de 1620 sujets atteints comparée à un groupe contrôle de 1000 sujets sains. La prévalence des rotations dentaires paraît plus élevée quand celles-ci sont associées avec des agénésies adjacentes ou non [76] que dans le groupe contrôle. Cette étude conclut donc que les rotations des prémolaires sont associées aux agénésies des incisives latérales mais aussi que les rotations des incisives latérales maxillaires sont associées aux agénésies des incisives latérales de l'arcade opposée. Il en est de même pour les prémolaires [53].

Les agénésies peuvent donc modifier la taille, la forme, les morphologies radiculaire et pulpaire ainsi que la position des dents présentes, mais sont-elles épargnées au niveau de leur structure?

### **1. 5. 7. Anomalies de structure**

Certaines anomalies structurelles de l'émail et de la dentine sont plus fréquentes dans les cas d'agénésie que dans une population témoin. On retrouve par exemple des hypoplasies de l'émail, des amélogénèses et dentinogénèses imparfaites [26].

Les facteurs étiologiques responsables des agénésies sont aussi impliqués dans la position, la minéralisation et l'éruption de la dent. Il faut donc replacer les agénésies dans un contexte global [26].

En plus de ces anomalies associées, les agénésies dentaires engendrent par elles-mêmes de multiples répercussions sur la santé des patients et leur vécu.

## 1. 6. Répercussions des agénésies dentaires : esthétiques, psychologiques, fonctionnelles

Les agénésies dentaires ont des répercussions d'ordre fonctionnel mais aussi esthétique et psychologique sur nos patients. Ces répercussions augmentent avec le nombre de dents manquantes, c'est pourquoi nous étudierons plus précisément l'impact des agénésies dentaires multiples sur les patients. Nous retrouverons des conséquences au niveau de plusieurs paramètres crânio-faciaux, sur la croissance du massif crânio-facial mais aussi des conséquences fonctionnelles, esthétiques et psychologiques.

Ces conséquences peuvent entraîner certaines difficultés quotidiennes, qui impliquent donc une prise en charge adaptée de la part de l'équipe soignante et en particulier du chirurgien dentiste.

### 1. 6. 1. Répercussions sur différents paramètres crânio-faciaux

Il existe des différences entre les personnes présentant une hypodontie et celles ayant une denture complète pour certains paramètres crânio-faciaux. En effet, l'absence de certaines dents pourrait avoir une influence négative sur le développement sagittal d'un maxillaire et celui de l'étage inférieur du visage; elles pourraient également être responsables d'une augmentation du surplomb.

En comparant avec les normes standards, on s'aperçoit qu'une rétrognathie apparaît chez les patients ayant des agénésies. La rétrognathie semble affecter particulièrement le maxillaire atteint par l'agénésie. En effet, chez des patients n'ayant des agénésies qu'au maxillaire, c'est SNA (avec S=selle turcique, N=nasion et A=point inter-incisif maxillaire) qui est diminué, [6], [81] si les agénésies ne sont que mandibulaires, c'est SNB (avec S=selle turcique, N=nasion et B=point inter-incisif mandibulaire) qui est réduit et pour les patients présentant des agénésies bimaxillaires, la rétrognathie est également bimaxillaire.

Øgaard et Krogstad [82] n'ont, quant à eux, trouvé une réduction de l'angle SNA que chez les personnes présentant une absence d'au moins dix dents.

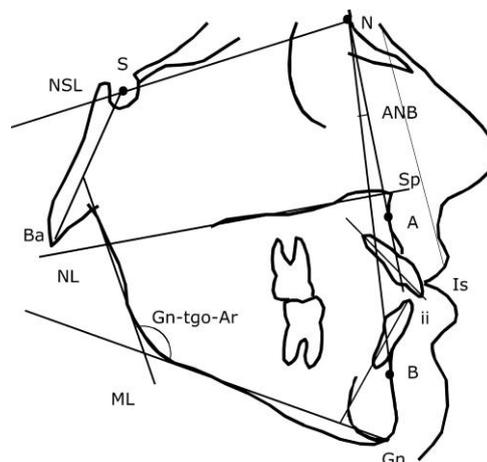


Figure 6 : Angles SNA et SNB

Il a été suggéré auparavant que le manque d'apposition osseuse associée à l'éruption dentaire était responsable d'une réduction de la longueur du maxillaire. En se basant sur les résultats précédents, il semble possible que les dents manquantes et donc l'absence d'unité fonctionnelle dans une arcade qui en découle soit responsable du sous-développement sagittal du maxillaire concerné, donnant lieu à un rétrognathisme.

Une diminution de la hauteur de l'étage inférieur du visage a également été observée [6].

De plus, plusieurs études montrent que la supraclusion verticale est augmentée et serait même doublée par rapport à un groupe contrôle [6], [39].

Dermaut et al. ont aussi trouvé des cas d'hypodivergence (deep bite) plus fréquemment chez les personnes avec des agénésies que chez les patients contrôles [40].

L'augmentation du surplomb sagittal est en revanche moins significative. Les patients atteints d'une hypodontie maxillaire présentent des surplombs normaux tandis que les patients atteints d'une hypodontie mandibulaire montrent une augmentation plus significative de cette valeur.

Deux études [82] et [26] ont souligné une inclinaison en direction palatine des incisives maxillaires et linguale des incisives mandibulaires et par conséquent une augmentation de l'angle inter-incisif. Inversement, des résultats montrant une importante protrusion des incisives maxillaires avec un angle inter-incisif diminué ont été publiés par d'autres auteurs [81], [41]. Il est possible qu'un changement dans l'équilibre de pression langue-lèvre ou l'adaptation de la langue dans la région de l'agénésie soit responsable de ce phénomène, comme suggéré précédemment.

Le schéma de croissance mandibulaire calculée en fonction des paramètres de Björk représente un aspect supplémentaire.

Sur la base de six caractéristiques morphologiques, trois objectives et trois subjectives, analysées sur des téléradiographies de profil, on peut décrire le modèle de croissance mandibulaire à partir de la rotation et de la translation de la mandibule. Le modèle de croissance chez les personnes présentant des agénésies semble être aussi vertical qu'horizontal.

En évaluant les résultats selon la position maxillaire, mandibulaire ou bimaxillaire des agénésies, des différences existent dans les valeurs moyennes de SNA, SNB et la supraclusion.

Ces résultats doivent donc recevoir une attention particulière pour les traitements orthodontiques des patients présentant une hypodontie et ils peuvent être des indications de traitement urgent, comme l'est l'hypodivergence.

## **1. 6. 2. L'impact des agénésies dentaires multiples sur la croissance du massif facial**

Le fait que les agénésies dentaires multiples aient un impact sur la croissance du complexe maxillo-facial ou non n'admet pas de consensus. En effet, certains auteurs comme Nomura considèrent que l'absence de dents n'affecte pas la croissance du maxillaire et de la mandibule [83].

Cependant la majorité des auteurs considère que les agénésies dentaires multiples engendrent une restriction importante de la croissance des maxillaires [84] [85].

De plus, les études de Johnson et Coll. en 2002 suggèrent que le développement dentaire serait un déterminant important de la croissance maxillo-faciale [86].

Effectivement, les fonctions, qu'elles soient masticatrice, phonatrice ou de la déglutition, ne s'effectueront pas de manière optimale du fait des agénésies; les bases osseuses et les muscles s'insérant autour des maxillaires auront des mouvements atypiques au cours de ces fonctions et présenteront donc une croissance perturbée.

Deux théories sont envisageables pour expliquer ce phénomène :

- la première est que la croissance maxillo-faciale serait contrôlée par des interactions épithélio-mésenchymateuses. En effet, le développement de l'épithélium (peau, dent...) stimulerait la croissance des tissus mésenchymateux environnants permettant d'expliquer le lien positif entre l'hypodontie maxillaire et l'hypodéveloppement crânio-facial [86].

- la seconde, soutenue par Rhuin se base sur le fait qu'au cours des différentes fonctions, les dents et les muscles transmettent des forces à la mandibule et au maxillaire. Le ligament alvéolo-dentaire et donc les dents servent d'unité fonctionnelle grâce à laquelle la croissance osseuse est stimulée à travers les phénomènes d'apposition et résorption. De ce fait, les agénésies dentaires pourraient avoir un impact négatif sur la croissance osseuse maxillo-mandibulaire (et particulièrement la croissance transversale maxillaire, la croissance sagittale mandibulaire et la fermeture de l'angle mandibulaire) par absence de sollicitation osseuse par les dents, au travers du ligament alvéolo-dentaire [87].

On peut donc supposer que les dents manquantes de façon congénitale sont la cause d'un sous-développement de la base des maxillaires. Cette théorie est renforcée par la découverte de rétrognathie bimaxillaire, diminution de la hauteur du maxillaire et de la mandibule et de plus de rétrognathies mandibulaires [6].

Ayant un impact sur la croissance, les agénésies dentaires multiples auront également logiquement un impact fonctionnel.

### **1. 6. 3. L'impact fonctionnel des agénésies dentaires multiples**

Du point de vue fonctionnel, on retrouve fréquemment des troubles de l'occlusion, de la phonation, de la mastication mais aussi de la ventilation.

#### **1. 6. 3. 1. Les troubles de l'occlusion**

Les troubles de l'occlusion sont souvent associés à une position basse de la langue qui s'étale entre les arcades et prend la place des dents manquantes, et à une hypotonie des lèvres. Ceci ne favorise pas la croissance du maxillaire mais stimule la croissance de la mandibule vers l'avant. De plus, l'effondrement du plan d'occlusion, la perte de dimension verticale d'occlusion et l'absence de blocage incisif dus à l'absence d'un certain nombre de dents s'accompagnent d'un proglissement de la mandibule et donc d'une évolution vers la classe III d'Angle [88].

Ces troubles de l'articulé dentaire favorisent la persistance d'une déglutition dysfonctionnelle et la présence de tics et de mouvements de succion [88].

#### **1. 6. 3. 2. Les troubles de la phonation**

Le son de la voix prend son origine au niveau des cordes vocales. Le langage est, quant à lui, constitué par les modifications de la voix au niveau pharyngé, buccal et nasal. La denture temporaire donne à la langue les appuis nécessaires à la prononciation de certains phonèmes lors de l'acquisition du langage. Des troubles de l'articulation du fait de l'hypodontie et de l'absence de point d'appui antérieur peuvent entraîner des difficultés de phonation et un retard de développement du langage [89].

#### **1. 6. 3. 3. Les troubles de la mastication**

La mastication est le premier temps de la fonction nutritive. L'absence de dents peut interférer avec le développement normal de l'enfant du fait d'un trouble de la mastication et donc d'alimentation. Chaque dent manquante entraîne une diminution du coefficient masticatoire en fonction de la valeur de chaque type de dent (une molaire, ayant une plus grande surface de mastication du fait de sa taille, aura un coefficient plus important) [89].

La diminution de ce coefficient pourra entraîner une modification des habitudes alimentaires de l'enfant qui privilégiera une alimentation liquide ou semi-solide plus facile à ingurgiter pour lui, provoquant des perturbations au niveau du développement staturo-pondéral [88], [90].

#### **1. 6. 3. 4. Les troubles de la ventilation**

La ventilation peut aussi être perturbée par ces agénésies. On observe souvent en présence d'un édentement une diminution de la hauteur de l'étage inférieur de la face avec une position basse de la langue, ce qui aura pour conséquence l'apparition fréquente d'une ventilation buccale au détriment d'une ventilation nasale normale [91], [90].

#### **1. 6. 4. Répercussions esthétiques et psychologiques**

Les paramètres esthétiques et psychologiques sont fondamentaux, de plus en plus importants dans nos sociétés actuelles et fortement liés l'un à l'autre. L'hypodontie a un impact esthétique qui portera bien souvent atteinte au psychisme du patient [92], [93]. En effet, tout écart de norme ou de codes de reconnaissance sociaux entraîne une stigmatisation, que ce soit par l'individu lui-même ou par son entourage. Une prise en charge adaptée sera donc nécessaire et pourra dans ce cas répondre aux problèmes esthétiques et psychiques causés par l'absence de certaines dents chez les patients.

Saksena et Bixler décrivent l'absence d'un certain nombre de dents qui est à l'origine d'une diminution de la dimension verticale de la face et d'un profil prognathe ou d'une rotation antérieure de la mandibule donnant l'impression d'un visage «recroquevillé» caractéristique de la vieillesse [85].

Les études de Kreczia et al. [6] ainsi que celles de Roald et al. [94] et Sarnäs et Rune [95] ont montré au contraire une augmentation du nombre de rétrognathies mandibulaires et de rétrognathies bimaxillaires chez les personnes atteintes par une ou plusieurs agénésies.

Pour expliquer ces conclusions antagonistes on peut penser que lorsque l'hypodontie est sévère, elle provoque un manque de support occlusal, ce qui aboutit à un sous-développement de l'étage inférieur du visage et à une rotation antérieure de la mandibule, et ainsi à un prognathisme mandibulaire [6]. De plus, tous les organismes ne réagissent pas de la même façon et chacun trouve son propre moyen de compensation.

Toutes ces conséquences qu'implique l'absence de certaines dents de façon congénitale pourront avoir sur les patients concernés un impact négatif sur la vie quotidienne.

### 1. 6. 5. Répercussions sur la vie quotidienne

Il existe un questionnaire concernant l'impact de la santé bucco-dentaire sur les activités quotidiennes.

Ce test permet de connaître et d'appréhender les répercussions d'une hypodontie sur la vie de tous les jours.

L'interrogatoire comporte un tableau et plusieurs questions s'y rapportant; il se présente ainsi: [96]

Ce tableau montre des activités ou comportements quotidiens. Dites si vos problèmes avec votre bouche ou vos dents vous ont causé des difficultés pour chacune de ces activités dans les 6 derniers mois.

Q1. Mettre oui ou non; pour chaque activité où vous avez mis oui, rendez-vous aux Q2 et 6.

	OUI	NON
Manger		
Parler distinctement		
Brosser vos dents (ou appareils)		
Faire des activités physique légères (telles que les tâches ménagères)		
Sortir pour faire des courses ou rendre visite à quelqu'un par exemple		
Dormir		
Se relaxer		
Sourire, rire et montrer ses dents sans être embarrassé		
Avec votre état émotionnel ; par exemple être plus facilement bouleversé que d'habitude		
La réalisation de vos travaux majeurs		
Apprécier le contact des gens tels que des connaissances, des amis ou voisins		

**Figure 7 : Tableau répondant à la question 1 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies**

Q2. Avez-vous eu des difficultés avec ces activités régulièrement au cours de ces 6 derniers mois ou seulement pendant une partie de ces 6 mois?

Régulièrement	Allez à la Q3
Seulement une partie de cette période	Allez à la Q4

**Figure 8 : Tableau répondant à la question 2 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies**

Q3. Au cours de ces 6 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous éprouvé cette difficulté?

Tous les jours ou presque	5
3 ou 4 fois par semaine	4
1 ou 2 fois par semaine	3
1 ou 2 fois par mois	2
Moins d'une fois par mois	1
Je ne sais pas	9

**Figure 9 : Tableau répondant à la question 3 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies**

Q4. Combien de temps dans ces 6 mois avez-vous éprouvé cette difficulté?

Plus de 3 mois	5
Entre 2 et 3 mois	4
Entre 1 et 2 mois	3
Entre 5 jours et 1 mois	2
Moins de 5 jours	1
Je ne sais pas	9

**Figure 10 : Tableau répondant à la question 4 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies**

Q5. Sur une échelle de 0 à 5 avec 0=aucun effet et 5=un effet très important, quelle importance donneriez-vous à cette difficulté ?

Q6. Nous allons maintenant chercher la maladie spécifique qui cause ou a causé cette difficulté

Douleur dentaire	1	Récession gingivale	11
Sensibilité dentaire	2	Tartre	12
Carie	3	Ulcération buccale	13
Dent fracturée	4	Mauvaise haleine	14
Perte de dent	5	Déformation buccale ou faciale (fente labiale ou palatine par exemple)	15
Dent mobile	6	Craquement ou grincement de la mâchoire	16
Couleur des dents	7	Reconstitution ou couronne inadaptée (cassée, couleur...)	17
Position des dents (espace, dent saillante...)	8	Prothèse mobile ou inadaptée	18
Taille ou forme des dents	9	Appareil orthodontique	19
Saignement des gencives	10	Autre raison (merci de spécifier)	88

**Figure 11 : Tableau répondant à la question 6 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies**

(Capacité discriminative du questionnaire de l'impact de la santé bucco dentaire sur les activités quotidiennes générique et spécifique de la maladie parmi des adolescents avec et sans hypodontie)

Une étude norvégienne [96] a analysé les réponses à ce questionnaire données par deux groupes de personnes. Le premier présentait une hypodontie non syndromique ainsi qu'une malocclusion et le seconde ne présentait qu'une malocclusion; les deux groupes auraient du nécessiter le même type de traitement puisqu'ils présentaient tous deux une malocclusion.

Tous les patients ont subi des examens clinique et radiographique et ont complété une version norvégienne du questionnaire sur l'impact de la santé bucco-dentaire sur les activités quotidiennes. Les résultats du questionnaire «spécifique de la maladie» ont été établis en fonction des impacts attribués à l'hypodontie.

Les patients avec une hypodontie et ceux avec une malocclusion seule rapportent un taux important de conséquences au niveau oral.

Les patients du groupe avec hypodontie rapportaient un impact plus important de leur pathologie sur leur quotidien. Celle-ci influence particulièrement le statut émotionnel, le fait de montrer leurs dents, le contact social, le fait de parler et la réalisation de travaux. Ces résultats ont été mis en rapport avec la sévérité et la localisation de l'hypodontie. Comparé au groupe sans

hypodontie, les patients avec une hypodontie légère, avec une hypodontie sévère (6 dents manquantes ou plus) et avec une hypodontie des dents maxillaires antérieures avaient respectivement 3.4, 2.5 et 7 fois plus de risques de rapporter un impact quotidien. Celui-ci était attribué à des petites dents, des trous entre les dents ou des dents manquantes, des aspects clairement associés à l'hypodontie, suggérant le besoin d'un traitement adapté dans ce groupe.

De façon surprenante, il n'y avait pas d'association entre les résultats du questionnaire et la gravité de l'hypodontie. L'hypodontie relative moyenne de 3,1 dents manquantes pourrait indiquer que l'échantillon de patient ne contenait pas un nombre suffisant de cas d'hypodontie sévère pour détecter les associations liées au nombre de dents manquantes. De plus, la dent adjacente peut avoir fait son éruption dans l'espace laissé libre par l'agénésie, camouflant ainsi l'absence congénitale d'une ou plusieurs dents.

L'association positive observée entre hypodontie antérieure et les items du questionnaire «manger» et «parler» peut être expliquée par le fait que la fonction de mastication est plus difficile et la capacité de prononcer des sons qui requièrent une coordination complexe entre le palais, la langue et les dents réduite. Laing et al. ont aussi rapporté des capacités fonctionnelles réduites associées à l'hypodontie et ont recommandé de garder les dents temporaires le cas échéant [97]. Les résultats présents soulignent que le secteur antérieur a un impact important dans le vécu du patient et sera donc important dans le plan de traitement. On peut remédier aux problèmes fonctionnels associés à l'hypodontie antérieure à un âge précoce par la mésialisation grâce à l'orthodontie, à la transplantation de prémolaires dans le secteur antérieur, à des bridges en résine et des restaurations en composite de petites dents permanentes ou des dents temporaires persistantes.

Des problèmes émotionnels étaient significativement plus fréquents dans le groupe avec hypodontie que dans le groupe sans hypodontie. Cet aspect est lié au fonctionnement psychosocial, ainsi, l'absence de certaines dents peut constituer une difficulté particulière lors de la socialisation normale.

Les valeurs obtenues en Norvège sont plus élevées que celles rapportées chez les adolescents du même âge en Tanzanie et au Royaume-Uni [98], [99], semblable à celles retrouvées en Ouganda [100] et inférieures aux valeurs rapportées en Thaïlande et au Brésil [101], [102].

En outre, les valeurs des résultats du questionnaire générique de cette étude sont supérieures aux valeurs des résultats de la population générale norvégienne au-dessus de 16 ans dans laquelle 18.2% des individus rapportaient des impacts oraux sur leur vie quotidienne [103].

La dépréciation de la qualité de vie du groupe sans hypodontie est compatible avec plusieurs autres études indiquant que la malocclusion en elle-même donne lieu à des répercussions importantes sur le fonctionnement psychosocial [104], [105]. Cette conclusion est également en accord avec les résultats de Laing et al. qui ont examiné un groupe avec hypodontie et un groupe contrôle avec malocclusion, ayant besoin de traitements similaires, et n'ont pas trouvé de différence dans la qualité de vie liée à la santé buccale [97].

Les études comparant les patients présentant une hypodontie à des témoins sains, à des patients avec un moindre degré de malocclusion ou avec des données «normales» rapportent beaucoup

plus de répercussions psychosociales dans les groupes avec hypodontie, comme le montrent les études d'Hashem et al., Kotecha et al. mais aussi Locker et al. [106], [107], [108].

De plus, les études portant sur la qualité de vie liée à la santé buccale chez des patients avec hypodontie mais sans groupe contrôle ont rapporté des impacts oraux chez tous les participants. [109], [110].

Le groupe contrôle dans l'étude norvégienne était constitué de patients sans agénésie mais avec un degré comparable de morbidité buccale, plutôt qu'une occlusion idéale en classe I. Ceci pourrait expliquer la faible capacité du questionnaire générique à faire la différence entre les deux groupes au niveau de l'impact de la santé buccale sur les activités quotidiennes.

L'auto-évaluation de la santé bucco dentaire du groupe avec hypodontie, quand ils se comparaient à d'autres, était moins bonne que celle du groupe sans hypodontie. Cependant, les patients avec hypodontie étaient significativement plus satisfaits de l'apparence de leurs dents. Cela suggère que, bien que l'hypodontie soit un problème majeur de santé buccale, les patients pourraient le percevoir plus comme un problème fonctionnel qu'esthétique, comparé à des malocclusions sévères qui peuvent avoir un fort impact sur l'apparence faciale. De plus, les dents temporaires persistantes et les restaurations composites peuvent atténuer les conséquences esthétiques de l'hypodontie dans le secteur antérieur. Par rapport au groupe sans hypodontie, les patients présentant une hypodontie ont rapporté une fréquence significativement plus importante de rendez-vous chez le dentiste, ce qui peut être attribué au besoin d'une surveillance attentive associée à ces patients. Et, lorsque le traitement est commencé, les patients avec hypodontie sont susceptibles d'avoir besoin de nombreuses visites pour un traitement holistique adapté à l'âge.

D'un point de vue orthodontique, le traitement d'une malocclusion isolée est souvent prévisible, avec une séquence prévue à l'avance et généralement progressive. En revanche, le traitement des patients atteints d'hypodontie dépend de plusieurs conditions, telles que l'emplacement des dents manquantes, la longévité des dents temporaires, le moment approprié pour l'insertion de prothèses et leur durabilité. Au moment de remplir le questionnaire, la plupart des patients n'ont pas encore fait l'expérience de cette réalité, et ne sont pas conscients de l'ampleur du futur traitement.

Nous pouvons donc affirmer que, bien que l'agénésie soit une des anomalies les plus souvent rencontrées au cabinet dentaire, elle est loin d'être bénigne au regard de toutes ses répercussions, qu'elles soient fonctionnelles, esthétiques ou psychologiques. Nous avons vu qu'elles engendrent des difficultés au quotidien pour les patients.

Une autre étude norvégienne a comparé la qualité de vie des patients avec un chérubisme, un syndrome de Treacher Collins et d'autres avec une oligodontie/dysplasie ectodermique [111].

Le groupe oligodontie/dysplasie ectodermique est celui qui a montré le niveau d'anxiété le plus important. Le fait que plus de 50% de ces sujets aient un niveau d'anxiété qui nécessite un traitement montre un aperçu de cette maladie.

Une étude qualitative réalisée en Irlande a montré que les retards dans la finalisation du traitement dentaire causent une frustration importante chez les patients avec une oligodontie ou une dysplasie ectodermique [112].

En plus d'un niveau important d'anxiété, le groupe oligodontie/dysplasie ectodermique présentait la qualité de vie liée à la santé mentale la moins importante. L'hypodontie en elle-même impacte la qualité de vie des enfants car elle donne lieu à des limitations fonctionnelles et un bien-être social et émotionnel réduit [107].

De plus, Anweigi et al. ont montré qu'une hypodontie non syndromique avait un impact significatif sur la qualité de vie liée à la santé buccale et que les limitations fonctionnelles augmentaient avec l'âge [110].

En conclusion de ce paragraphe nous citerons des extraits du rapport de la Haute Autorité de Santé afin de montrer que les répercussions des agénésies dentaires sont connues et reconnues [113].

- Le suivi des patients doit être très strict, et tenir compte de la croissance. Il est nécessaire de renouveler la prothèse. La demande de prothèse est souvent justifiée par **des troubles psychologiques, et leurs conséquences scolaires**. La prothèse doit aussi **rétablir l'esthétique et les différentes fonctions, mastication et phonation**. Les critères de succès de l'appareil seront le confort du patient et le port de la prothèse. D'autre part, il faut souligner que plus tôt l'enfant est appareillé, plus facilement il s'adaptera à sa prothèse. Ceci est particulièrement important dans certains cas d'agénésies où il n'y aura pas d'autre solution que la prothèse amovible toute la vie, du fait du déficit osseux.
- Le groupe de travail souhaite modifier le libellé en ne se limitant pas à une prothèse de 3 à 10 dents, mais de 1 à 13 dents. Libellé proposé : « Pose d'une prothèse amovible de 1 à 13 dents en denture temporaire, mixte ou permanente incomplète. » - La formation nécessaire est intégrée dans la formation initiale. Toutefois, le praticien doit avoir une expérience et un environnement adaptés à l'odontologie pédiatrique.

**CONCLUSION:** La pose d'une prothèse apporte une amélioration relationnelle et scolaire. D'autre part, le port d'une prothèse équilibre **les habitudes alimentaires indispensables au cours de la croissance**.

Nous voyons ainsi qu'il est important, en cas d'agénésie dentaire de suppléer au manque de dents et ceci le plus précocément possible afin de diminuer au maximum l'impact de cette pathologie sur la vie quotidienne des patients et le développement normal des enfants.

Les agénésies dentaires sont causées par des interactions complexes entre des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux au cours du développement dentaire. Ce processus est multifactoriel, pluridimensionnel, se fait à plusieurs niveaux et il est progressif au cours du temps [114].

Une grande diversité de gènes (plus de 300) est impliquée dans l'odontogenèse. La mutation d'un seul gène pourra avoir des conséquences négatives sur le développement du complexe alvéolo-dentaire et même induire son échec, ce qui provoque une agénésie. L'agénésie peut également n'être qu'une manifestation, parmi d'autres, de grands syndromes.

Après avoir brièvement vu les principes du développement dentaire, nous nous pencherons sur les facteurs phylogéniques, puis sur les agénésies d'origine génétique, qu'elles soient isolées ou syndromiques, et enfin sur les facteurs épigénétiques pouvant influencer la présence d'agénésies.

## **1. 7. Principes du développement embryonnaire de l'organe dentaire**

La dent est une structure spécifique des vertébrés [115] et son développement est semblable à celui d'autres organes à la fois d'un point de vue morphologique et moléculaire [115]. Ces autres organes sont rassemblés sous le nom de «phanères» tels que les cheveux, les ongles, les poils ainsi que les glandes exocrines (qu'elles soient mammaires, sudoripares ou salivaires), à la fois. En effet, la dent, comme les phanères, est un dérivé ectodermique constitué d'une partie épithéliale et d'une partie mésenchymateuse.

L'odontogénèse comprend deux dentitions successives : la dentition temporaire et la dentition permanente.

Aux alentours du vint-huitième jour in-utero, des épaisissements épithéliaux apparaissent sur la face inférieure des bourgeons maxillaires et sur les versants linguaux des bourgeons mandibulaires. Ils correspondent à l'épithélium odontogène. Celui-ci dérive de l'épiblaste stomodéal qui recouvre dès la quatrième semaine la cavité buccale primitive. Cet épiblaste se compose de deux couches de cellules et l'ensemble repose sur une membrane basale qui sépare l'épiblaste du mésenchyme sous-jacent; la membrane basale se maintiendra durant l'odontogénèse jusqu'à la différenciation terminale des améloblastes; elle préfigure la future jonction amélo-dentinaire.

Les dents temporaires se développent comme des ébauches épithéliales de l'ectoderme embryonnaire qui vont recouvrir les processus maxillaire, mandibulaire et fronto-nasal. Les dents de chaque famille (incisives, canines, molaires) se formeront successivement à partir d'une lame dentaire unique [116], [117].

Les dents permanentes se forment, quant à elles, à partir de l'épithélium des germes des dents temporaires; la formation du bourgeon se fait à un stade précoce du développement de la dent temporaire.

Les molaires permanentes se développent à la partie distale de la lame dentaire.

L'odontogénèse débute entre la sixième et la septième semaine du développement embryonnaire, de manière concomitante à la mise en place des bourgeons et des structures crânio-faciales. Elle commence avec la formation de la lame dentaire et s'achèvera entre 18 et 25 ans avec la fin de l'édification radiculaire de la troisième molaire permanente. Le développement dentaire est donc progressif et se déroule sur une longue période; il résulte d'interactions impliquant de nombreuses voies de signalisation génétiques (plus de 300 gènes ont été identifiés!) [118] entre l'ectoderme et les cellules des crêtes neurales qui dérivent du mésenchyme.

Ce développement comprend des étapes critiques qui sont les suivantes : induction, lames dentaires, placode dentaire, bourgeon, cupule, cloches précoce et tardive avec les différenciations terminales des odontoblastes et des améloblastes, formation radiculaire, et éruption quand environ les deux tiers de la racine sont formés.

Une série d'interactions moléculaires, tissulaires a lieu au cours de l'odontogénèse entre l'ectoderme oral et le mésenchyme dérivé des crêtes neurales. Ces interactions impliquent de nombreuses voies de signalisation génétiques qui sont elles-mêmes influencées de manière épigénétique par des facteurs extra-cellulaires [119].

### **1. 7. 1. Les phases du développement**

Le développement embryonnaire de l'organe dentaire comporte différentes phases dont chacune découle de la réussite de la précédente. Cependant, nous en retiendrons trois qui sont primordiales : l'initiation, la morphogénèse et la différenciation.

#### **1. 7. 1. 1. L'initiation**

Les régions de la cavité buccale où les dents vont se développer sont indiquées par des épaisissements de la lame dentaire qui dérive de l'épithélium oral. Ils sont dus à l'augmentation de l'expression localisée de gènes et de facteurs de croissance. On retrouve notamment une augmentation de l'expression du «Fibroblast growth factor» (Fgf) et de «Bone morphogenetic protein» (Bmp) dans l'épithélium oral, ce qui influence l'expression de Pax9 au niveau de l'ecto-mésenchyme adjacent. Les gènes à homéobox Dlx sont aussi importants dans la détermination précoce des différentes régions de la cavité buccales où vont se développer les différents types de dents. Cette étape est critique pour déterminer le nombre et le type de dents qui va se former, à savoir les incisives, canines, prémolaires et molaires [119].

Certaines dents seront ainsi particulièrement vulnérables au risque d'agénésie, du fait de leur position anatomique soit dans la partie distale de la lame dentaire (pour les secondes prémolaires) soit dans les aires de fusion des bourgeons faciaux (pour ce qui est des incisives latérales maxillaires ou incisives centrales mandibulaire) [68].

#### **1. 7. 1. 2. La morphogénèse**

Au cours de la morphogénèse, la détermination de la forme de chaque dent passe d'un contrôle épithélial à un contrôle ecto-mésenchymateux. Une étape cruciale du développement des germes correspond à la formation du nœud de l'émail au cours du passage du bourgeon à la cupule. Des molécules appartenant aux familles de Tgf $\beta$ , FGF et Shh sont alors exprimées. Pour les dents qui comporteront deux cuspidés ou plus, un nœud de l'émail secondaire sera constitué [119].

D'après Cai et al. [120] l'épithélium et l'ecto-mésenchyme détermineraient respectivement la taille des dents et des cuspides tandis que le nombre de cuspides serait co-régulé à la fois par l'épithélium et l'ecto-mésenchyme.

### **1. 7. 1. 3. La différenciation**

Quand les dents ont atteint l'étape de la cloche, les odontoblastes puis les améloblastes vont se différencier et commencer à produire de la dentine et de l'émail par induction réciproque.

Alvesalo [121] a découvert que les chromosomes X et Y avaient des effets différentiels directs sur la croissance dentaire. En effet, le chromosome Y favoriserait la croissance à la fois de l'émail et de la dentine alors que le chromosome X semble n'influencer que l'émail.

L'odontogénèse correspond donc à une cascade d'interactions moléculaires où chaque étape dépend de la réussite de la précédente. Ainsi, les gènes codant pour les protéines effectrices sont impliqués et peuvent, s'ils sont déficients, aboutir à l'échec de tout le développement de l'organe dentaire. Nous allons à présent nous concentrer sur ces gènes.

## II. Facteurs phylogéniques

### 2. 1. Les agénésies dentaires sont-elles une marque de l'évolution ?

On entend souvent dire que les dents de sagesse ont tendance à disparaître au cours du temps et que nous aurons bientôt une formule dentaire à 28 dents. Les dents de sagesse sont en effet, comme nous l'avons vu précédemment, les dents les plus touchées par les agénésies (il en manque au moins une chez environ 30% de la population selon les études).

Cependant, dans la littérature, on trouve des arguments qui corroborent cette théorie mais également d'autres qui la contredisent; qu'en est-il donc vraiment ?

Pour certains auteurs, les agénésies sont un caractère d'évolution phylogénique de l'espèce humaine. Ainsi, une réduction de la morphologie et de la formule dentaire accompagneraient une réduction de taille des maxillaires [4].

Chez nos ancêtres d'il y a environ 110 millions d'années, la formule dentaire est de 52 dents; elle comprend 4 incisives, 1 canine, 5 prémolaires et 3 molaires par héli-arcade.

La présence de trois molaires par héli-arcade est donc très ancienne, elle date de 110 millions d'années !

Le nombre de dentitions n'est à ce moment-là plus que de deux : la dentition temporaire et la dentition permanente, comme c'est encore le cas de nos jours.

Certains primates évoluent, et perdent une prémolaire par héli-arcade. Ils seront à l'origine des grands singes anthropoïdes et des hominidés. Nous nous situons alors vers 35 millions d'années, c'est l'origine de notre formule dentaire à 32 dents.

D'après cette évolution, nous voyons donc que notre formule dentaire telle qu'elle est aujourd'hui remonte à 35 millions d'années!

A partir de l'étude de populations de fossiles de nos ancêtres, plusieurs auteurs ont émis des théories sur la place des agénésies dans l'Evolution. Trois grandes théories sont en faveur du fait que les agénésies s'inscrivent dans l'Evolution. Elles sont relativement anciennes (années 1960-1970), mais connaissent de nos jours encore une certaine popularité.

#### 2. 1. 1. La théorie de la réduction du système dentaire

De nombreux auteurs sont d'avis que nos dents sont moins utiles aujourd'hui que chez nos ancêtres. En effet, notre alimentation est probablement plus molle, et nos dents ne nous servent plus d'arme ni d'outil. Etant moins utiles, il y aurait moins de pression de sélection pour maintenir un système dentaire stable, et la taille et le nombre des dents pourraient être réduits, ce qui expliquerait les cas d'agénésie plus nombreux [122].

Ces auteurs appuient leur théorie sur le fait que nos prémolaires et molaires sont approximativement 50 % moins volumineuses que chez l'australopithèque.

Rien ne permet cependant d'affirmer que le système dentaire de l'Homme soit en voie de réduction. D'une part, comparer les dimensions actuelles de nos dents avec celles de l'Australopithèque n'est pas pertinent, puisque nous n'en descendons pas: ils sont des cousins qui ont connu une évolution différente de la nôtre et qui ont du s'adapter à un régime alimentaire différent du nôtre et pour lequel ils ont du se doter de prémolaires et de molaires.

D'autre part, si on compare les dimensions dentaires moyennes de l'Homme moderne avec celles des dents mandibulaires de son ancêtre le plus ancien découvert à ce jour, l'Homme de Dmanisi, appartenant au genre *Homo habilis*, les dents de ce dernier sont plus volumineuses d'environ 15 %, ce qui peut tout à fait s'inscrire dans la variabilité de notre espèce. On ne peut cependant pas tirer de conclusion à partir de l'étude d'un seul fossile. Il est donc difficile de dire si nos ancêtres avaient des dents de taille plus importante, ou si cela relève juste de la variabilité humaine.

On ne peut pas affirmer non plus que le volume de nos dents a diminué récemment du fait des modifications de notre mode de vie moderne, puisque l'on observe des dents de dimension réduite tout au long de l'évolution des Hominidés.

Ainsi, si on suit la théorie selon laquelle l'agénésie serait liée à l'évolution, les agénésies dentaires humaines seraient le témoin d'une réduction de notre formule dentaire en cours de réalisation et les hypergénésies, un retour en arrière vers une forme à dents plus nombreuses. Plusieurs arguments montrent que cette hypothèse est loin de faire l'unanimité parmi les auteurs :

-Tout d'abord, nous savons que les agénésies et les hypergénésies ne se rencontrent que sur un nombre restreint d'individus, au sein de la population.

-De plus, nous avons déjà vu que l'agénésie d'une dent permanente n'est qu'exceptionnellement précédée par l'agénésie de la dent temporaire correspondante. D'ailleurs, les anomalies de nombre touchant la denture temporaire sont beaucoup moins fréquentes que celles qui concernent la denture permanente. En revanche, les agénésies des dents temporaires sont suivies d'anomalies de la dent permanente correspondante dans 50% des cas [123].

-La fréquence des agénésies des troisièmes molaires serait, pour de nombreux auteurs, la plus élevée et se situerait entre 20 et 30%. Nous pouvons donc en déduire que 70 à 80 % d'individus ne sont pas concernés par ces absences de dents de sagesse. Cela contredit la théorie de l'avantage adaptatif que nous avons préalablement citée: si les agénésies avaient été un réel avantage adaptatif, les individus à 28 dents, mieux adaptés à leur environnement, auraient progressivement supplanté les individus à 32 dents. Ce qui n'est, de toute évidence, pas le cas.

### **2. 1. 2. La théorie de la diminution de la taille des bases osseuses**

Pour certains auteurs, la taille des maxillaires, et principalement celle de la mandibule, a beaucoup diminué au cours de notre évolution. Ils invoquent encore l'alimentation plus molle, qui sollicite moins les muscles masticateurs, et atténue donc la stimulation de la croissance mandibulaire.

De plus, on sait que nos ancêtres étaient en labiodontie, c'est-à-dire avec une occlusion antérieure sans recouvrement ni surplomb; le passage en psalidodontie, avec recouvrement et surplomb, s'est réalisé grâce à un recul du bloc alvéolo-dentaire mandibulaire, ce qui a réduit la place en distal pour l'éruption de la dent de sagesse. Nous aboutissons donc à une situation où les bases osseuses deviennent progressivement trop petites par rapport aux dents. Dans un espace osseux en réduction, certains suggèrent que la morphogenèse de certaines dents peut échouer, provoquant de plus en plus d'agénésies [125].

Cependant, les dysharmonies dento-maxillaires que nous observons aujourd'hui sont bien plus fréquentes que les agénésies ou hypergénésies. Seraient-elles les premières à s'inscrire dans l'évolution phylétique de l'Homme? Cette observation vient contrecarrer la théorie de la réduction de la taille des bases osseuses. En effet, si comme l'avancent les auteurs adeptes de cette théorie, il y avait des agénésies dès lors que l'espace osseux était réduit, alors il y aurait beaucoup moins d'encombrements dentaires, et moins de besoins orthodontiques. Par ailleurs, il n'y a pas de lien prouvé entre la taille des bases osseuses et la prévalence d'agénésies [124].

Pour renforcer ces données, les études ne semblent pas indiquer une modification de la taille de la mandibule au cours de l'Evolution. Il semblerait en effet que les maxillaires de nos ancêtres éloignés tels *Homo habilis* s'inscrivent dans les mêmes marges de variabilité que celles que nous connaissons actuellement.

De plus, les développements osseux et dentaire ne sont pas situés sur le même gène, ce qui implique que leur adaptation ne peut être synchronisée.

### **2. 1. 3. La théorie de l'avantage adaptatif**

Enfin, le dernier argument en faveur de l'inscription des agénésies dans l'Evolution est que les agénésies, en particulier des dents de sagesse, représenteraient un avantage adaptatif. Chez nos ancêtres, qui vivaient dans des conditions difficiles, un accident d'éruption de dent de sagesse pouvait provoquer une infection sévère et ainsi conduire au décès. La sélection naturelle aurait alors davantage retenu les individus présentant des agénésies [126].

L'étude des différents groupes de primates, les données récentes concernant les mécanismes de l'évolution et l'examen de pièces fossiles mises au jour récemment nous conduisent à penser qu'à l'inverse de ce qu'avancent ces 3 théories, il est aujourd'hui impossible d'affirmer que les agénésies s'inscrivent dans l'évolution de l'Homme. Il s'agirait plutôt d'incidents pathologiques, embryologiques ou congénitaux liés à la diversité humaine [127].

Il s'agit peut-être de simples anomalies de la denture comme le pense Hanihara [128] ou peut-être de phénomènes liés au polymorphisme génétique et à la diversité biologique humaine [129] ou animale.

Nous savons que les agénésies peuvent avoir des causes environnementales, sans aucun caractère génétique apparent et qu'elles sont également la manifestation de près d'une vingtaine de grands syndromes pathologiques tels les dysplasies ectodermiques, l'Incontinentia Pigmenti ou encore la trisomie 21.

Il est à noter qu'au cours de l'évolution, les pertes de dents, même si elles n'affectent qu'une seule arcade, sont toujours symétriques; or, les agénésies dentaires constatées actuellement sont plus souvent asymétriques.

On peut donc se demander quelle serait la future formule dentaire de l'espèce humaine puisque tous les groupes de dents sont touchés indifféremment?

Si les agénésies semblent frapper davantage ce qu'on appelle les dents de fin de série, c'est aussi le cas des hypergénésies [127].

Or, au cours de l'évolution des primates pour la majorité des zoologistes et des paléoanthropologues, c'est certainement l'incisive médiane qui a disparu; quant aux prémolaires, ce sont d'abord la première puis la seconde, ou la troisième puis la quatrième.

Parmi les 300 espèces de primates vivant actuellement, seuls les ouistitis, ont perdu une molaire et on ne sait pas s'il s'agit de la troisième. Toujours est-il que la formule à trois molaires est éminemment stable, en particulier chez les primates, et ce depuis 10 millions d'années.

Au cours de l'évolution, les pertes de différentes dents sont à considérer comme des caractères secondaires de spécialisation, irréversibles et sans retour. Tout organe disparu ne réapparaît jamais. Ainsi, les hypergénésies seraient contraires à la loi de l'irréversibilité de l'évolution (ou loi de Dollo).

Si les agénésies étaient liées à l'évolution, elles achemineraient l'homme vers une nouvelle espèce. Or, pour de nombreux anthropologues, l'ubiquité, les unions panmixtiques, ainsi que la variabilité de l'homme moderne excluent pour le moment la possibilité d'évolution d'une partie de l'humanité actuelle vers une autre espèce [127].

En conclusion, on peut dire que si les agénésies et hypergénésies dentaires humaines paraissent plus nombreuses aujourd'hui, c'est certainement parce qu'elles sont mieux diagnostiquées, du fait de la meilleure connaissance que nous en avons, et qu'un traitement peut maintenant être proposé.

Au vu des arguments précédents il faut donc admettre que l'Homme moderne, sauf «accidents» a et aura longtemps encore une formule dentaire comprenant 32 dents.

### III. Facteurs génétiques

#### 3. 1 .Les gènes du développement dentaire

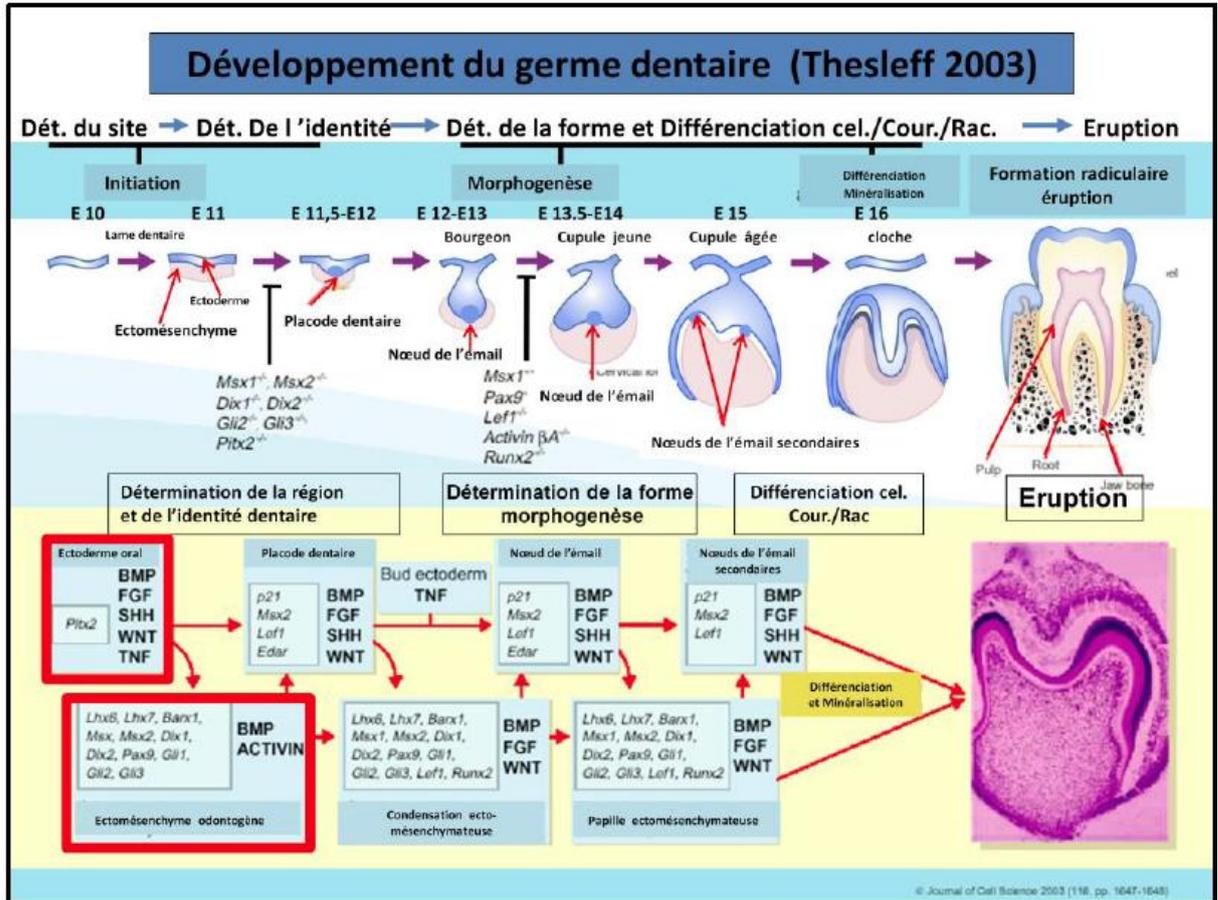


Figure 12 : Schéma présentant les différentes étapes du développement du germe dentaire ainsi que les gènes correspondant

Gènes	Localisation	Fonction/ phénotype mutant
Gènes homéobox		
Dlx1/Dlx2	Epithélium dentaire	Absence des molaires maxillaires chez les souris mutantes homozygotes. Pas d'anomalies dentaires chez les souris mutantes hétérozygotes.  Induit Fgf8  Régulé par Bmp4
Msx1	Mésenchyme dentaire	Nécessaire pour l'expression de Bmp4, Fgf, Dlx2, Syndecan et Ptc dans le mésenchyme dentaire.  Oligodontie causée par mutation de Msx1
Msx2	Mésenchyme et epithélium dentaires	Arrêt du développement dentaire au stade initial chez les mutants homozygotes Msx1/Msx2.  Induit les Bmps
Pixt2 (encore dans gènes homéobox)	Epithélium dentaire	Hypoplasie dentaire et syndrome de Rieger causés par mutation de Pixt2  Régule Bmp4
Pax gènes		
Pax9	Mésenchyme dentaire	Maintien de l'expression de Bmp4 dans mésenchyme dentaire. Absence de toutes les dents chez les mutantes homozygotes. Fonction nécessaire au mésenchyme dentaire
HMG-Box gènes		
Lef1	Epithélium dentaire et mésenchyme dentaire	Absence de toutes les dents chez les mutantes. La fonction de Lef1 est nécessaire transitoirement dans l'épithélium dentaire
TGFB superfamily		
Bmp2	Epithélium dentaire	Inhibition de l'expression de Pax9 ; implication dans l'apoptose. Même effet in vitro que Bmp4
Bmp4	Epithélium dentaire, mésenchyme dentaire	Inducteur de Msx1, Msx2, Dlx1, Lef1 et Bmp4. Inhibition de Pax9 et Barx1 au stade d'initiation, des signaux Bmp4 ; multiples interventions dans les interactions tissulaires

Activine $\beta$ A	Epithélium dentaire	Fonction nécessaire dans le mésenchyme dentaire ; absence de toutes les dents à l'exception des molaires maxillaires chez les mutantes homozygotes
FGF Family		
Fgf4	Epithélium dentaire	Stimulation de la croissance dans l'épithélium dentaire et le mésenchyme dentaire. Inducteur de l'expression des gènes Msx1 et Syndecan1.
Fgf8	Epithélium dentaire, mésenchyme dentaire	Inducteur de l'expression des gènes Msx1, Dlx1, Dlx2, Pax9, Lhx6 et 7, Barx1, Activin $\beta$ A dans le mésenchyme dentaire
Autres		
Shh	Epithélium dentaire	Inducteur de Gli1 et Ptc dans le mésenchyme dentaire.  Stimulation de la prolifération dans l'épithélium dentaire.
Edar Eda	Epithélium dentaire	Dysplasies ectodermiques induites chez l'homme (dents normales ou absentes). Eda est induit par les Wnts, edar par l'activine. Eda et edar régulent la formation du bourgeon
Runx2	Mésenchyme dentaire	Dysplasie cleidocranienne induite chez l'homme  Runx2 régule la sécrétion de Shh.

**Figure 13 : Tableau représentant les principaux changements dans la denture causés par l'invalidation de gènes chez la souris**

Gènes	Incisives maxillaires	Incisives mandibulaires	Molaires maxillaires	Molaires mandibulaires	Stade d'arrêt
Msx1 -/-	-	-	-	-	bourgeon
Msx2 -/-	+	+	+	+	
Msx1 +/- Msx2 -/-	+	+	+	+	
Msx1 -/- Msx2 -/+	-	-	-	-	bourgeon
Msx1 -/- Msx2 -/-	-	-	-	-	Lame dentaire
Dlx1 -/-	+	+	+	+	
Dlx2 -/-	+	+	+	+	
Dlx1 +/- Dlx2 +/-	+	+	+	+	
Dlx1 -/- Dlx2 -/-	+	+	-	+(-)	Lame dentaire
Pax9 -/-	-	-	-	-	bourgeon
Activine $\beta$ -/-	-	-	+	-	bourgeon
Tabby	+s(-)	+s(-)	+s(-)	+s(-)	bourgeon
Lef1 -/-	-	-	-	-	bourgeon
Pixt2 -/-	- ( ? )	-	-	-	Maxillaire : lame dentaire  Mandibule : bourgeon
Shh +/-	+s	+s	+s	+s	bourgeon

**Figure 14 : Tableau synthétisant l'effet de l'inactivation de certains gènes sur le développement dentaire chez la souris**

Légende

+: présence  
-: absence

S: petite dent  
F: dents fusionnées

++: dents surnuméraires  
(+): rencontré dans certains cas

Selon la molécule et la période pendant laquelle elle doit s'exprimer dans un ou les deux épithéliums et le mésenchyme adjacent, l'ébauche de la dent peut donc être absente (en ce qui concerne Wnt et p63) ou le développement peut s'arrêter au stade de bourgeon pour Lef1, Msx1, Msx2, Pax9, Pitx2 ou au stade de cloche (Cbfa1, Runx2.)

Les agénésies dentaires peuvent aussi résulter d'une mutation de Fgf 4, 8, 9 ou 20 dans l'épithélium et de Fgf3, 7 ou 10 dans le mésenchyme mais aussi de Bmp 2, 4 ou 7 dans l'épithélium et 2 ou 7 dans le mésenchyme ainsi que leurs récepteurs respectifs qui sont les cibles nécessaires ou le mécanisme de retour d'information pendant le développement précoce [5].

Le phénotype semble ne pas seulement dépendre de la sévérité de la mutation génétique mais aussi du site et de son effet sur la protéine [114]. La voie de signalisation dont le gène fait partie est aussi importante que les interactions de celui-ci et la possibilité d'une compensation par substitution ou récupération [114].

Bien que l'identification de gènes clés du développement dentaire chez les humains soit un progrès majeur, cela n'expliquera pas entièrement comment diverses anomalies dentaires surviennent chez les individus [130].

## 3. 2. Agénésies d'origine génétique

### 3. 2. 1. Agénésies isolées (non syndromiques) d'origine génétique

Le génome humain est constitué de vingt-trois paires de chromosome. Chacune de ces paires contient de l'ADN qui est le support de l'information génétique. Une molécule d'ADN est constituée de deux chaînes de nucléotides (adénine, guanine, thymine et cytosine) antiparallèles, complémentaires (le A s'appariant avec le T et le G avec le C) et hélicoïdales. L'ADN sera transformé en ARNm lors de la transcription et cet ARNm sera par la suite traduit en protéines.

Cependant, des accidents peuvent intervenir au cours de ces processus, que ce soit au cours de la transcription ou de la traduction. Les mutations génétiques au niveau des gènes impliqués dans l'odontogénèse pourront ainsi conduire à une ou plusieurs agénésies. C'est pourquoi l'étiologie génétique est la plus répandue.

Les dents les plus souvent affectées sont les dernières à se développer dans leur classe dentaire respective, ce qui laisse à penser que les agénésies reflèteraient un défaut quantitatif de protéine fonctionnelle au cours du développement [5].

D'après une étude réalisée sur des rongeurs avant l'initiation du développement facial, des domaines d'expression de gènes à homéodomaine pourraient déterminer l'identité de chaque dent. *MSX1* et *MSX2* sont exprimés dans la future région incisive, et au même moment, *BARX1*, *DLX1* et *DLX2* sont co-exprimés dans la future région molaire [131].

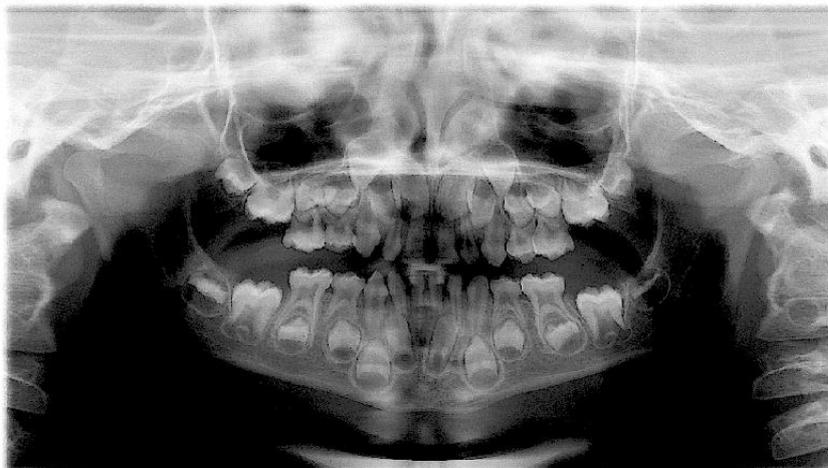
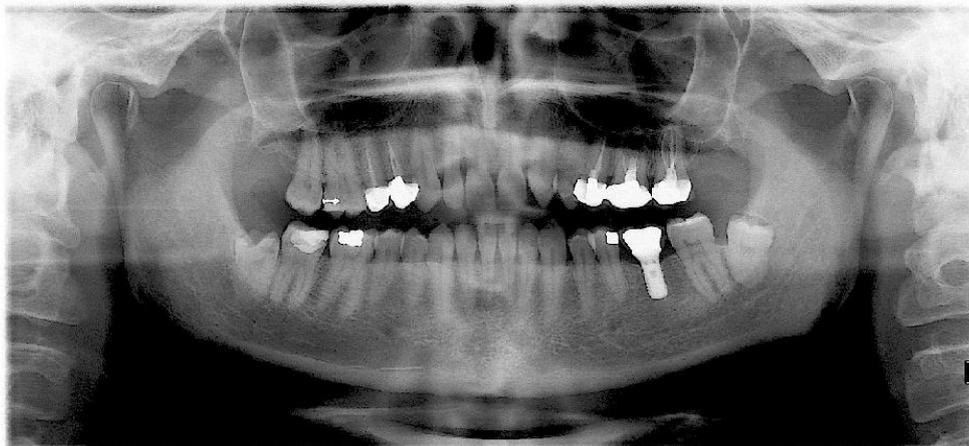
Des formes sévères et syndromiques d'agénésies dentaires pourraient suivre différents modes de transmission [78] et les défauts génétiques sous-jacents ont été identifiés dans beaucoup de cas.

Par exemple, une étude de cas d'anodonties [132] suggère que l'anodontie des dents permanentes serait due à l'état homozygote du gène responsable des agénésies d'incisives maxillaires [133].

Grahnen a étudié cette question en réalisant une analyse ségrégative dans des familles de 171 membres. Il a trouvé que 26% des enfants et 41% des parents étaient affectés par une agénésie dentaire et que dans 73% des familles au moins un des parents était affecté. Il en a conclu que ces données étaient compatibles avec une transmission autosomique dominante avec une pénétrance réduite et une expression variable.

Arte et al. [21] ont décrit plusieurs familles avec un phénotype d'hypodontie commune des incisives et des prémolaires dans lesquelles la transmission suivait un mode autosomique dominant avec toutefois une pénétrance réduite et une expression variable. Cette variabilité concerne le nombre et la région des agénésies, ainsi que les anomalies dentaires associées (microdonties, taurodontismes, rotations, retards de formation, d'éruption ou encore ectopies d'éruption).

Une forme autosomique récessive a également été trouvée dans une famille. Le locus impliqué était en 16q12.1. [134], [7].



**Figures 15 et 16 : Radiographies panoramiques d'un père présentant une agénésie de 22 et de son fils ayant, quant à lui, une agénésie de 31 et 41**

Les études révèlent dans les agénésies dentaires isolées l'implication de plusieurs gènes principaux: *PAX9*, *MSX1*, *AXIN2* et *WNT10A*.

### 3. 2. 1. 1. Agénésies isolées liées au gène *PAX9*

Le gène *PAX 9* est un gène à homéobox divergent. Il fait partie d'une famille de facteurs de transcription comprenant neuf gènes. Ils possèdent tous une séquence hautement conservée au cours de l'évolution [135] et se caractérisent par un homéo-domaine appelé «paired domain» composé de deux motifs «hélice-boucle-hélice» et sont portés par le chromosome 14 (14q21-q13)

*PAX9* est connu pour sa fonction essentielle dans le développement de nombreux organes et éléments squelettiques au cours de la morphogenèse. Toutes les études menées sur les souris et les humains ont permis de mettre en évidence le rôle important de *PAX9* dans la morphogenèse dentaire, et particulièrement pour la condensation du mésenchyme au stade du bourgeon [136] qui permet le passage au stade cupule.

Il joue un rôle dans la mise en place embryonnaire précoce en s'exprimant dans le mésenchyme avant tout autre signal morphogénétique, ce qui lui confère certainement un rôle inducteur de *BMP4*, *MSX1*, *LEF1*.

Les souris mutantes *Pax 9* *-/-* présentent de nombreuses excroissances au niveau crânio-facial incluant des fentes palatines secondaires mais aussi des anomalies des membres, des os et du cartilage crânio-facial [131]. Toutes les dents sont absentes et les souris meurent à la naissance.

Les souris hétérozygotes ne présentent en revanche pas d'anomalies visibles.

Chez l'Homme, la mutation s'exprime à l'état hétérozygote et entraîne des agénésies des dents postérieures par arrêt du développement au stade du bourgeon.

Des mutations du gène *PAX9* mènent à l'absence de la plupart des molaires permanentes [137]. Les agénésies des dents temporaires n'ont été rapportées que dans de rares cas associés à des mutations de *PAX9* [138].

Dans certains cas, des agénésies des prémolaires maxillaires ou mandibulaires ainsi que des incisives centrales mandibulaires ont été observées [139].

Le fait que des dents plus petites aient été observées chez des individus affectés montre que *PAX9* est impliqué non seulement dans la position et le développement de certaines dents mais aussi dans la morphogenèse de toute la denture [140].

Actuellement, plusieurs mutations du gène *PAX9* ont été identifiées dans des familles présentant des oligodonties, notamment des molaires, [141].

Il y aurait une corrélation génotype-phénotype au niveau des mutations de *PAX9*: les mutations faux-sens donneront lieu à un phénotype moins marqué que les mutations non-sens ou impliquant un changement du cadre de lecture [7].

### 3. 2. 1. 2. Agénésies isolées liées au gène *MSX1*

Le gène *MSX1* (Muscle Segment 1) est situé en 4p16.3-p16.1. Il fait partie d'une famille de gène encodant des facteurs de transcription.

*MSX1* a un rôle indispensable dans la médiation entre l'épithélium et le mésenchyme au cours du développement dentaire et crânio-facial [136], et plus précisément dans les phénomènes de régionalisation. Elle participe à déterminer la position et la forme des dents. Elle intervient dès les stades précoces d'interactions ecto-mésenchymateuses, ce qui explique que les mutations de *MSX1* puissent empêcher le développement des germes dentaires et conduire à des agénésies [142].

Des souris homozygotes *Msx1*  $-/-$  ont en effet présenté des fentes palatines, une déficience de l'os alvéolaire, un arrêt du développement des molaires au stade de bourgeon ainsi qu'une absence d'incisive. À l'état hétérozygote (*Msx1*  $+/-$ ), les souris ne présentent en revanche aucune atteinte dentaire [143].

En 1996 une équipe découvre chez une famille présentant des agénésies des dents de sagesse et des secondes prémolaires, avec une transmission suivant un mode autosomique dominant, une mutation du gène *MSX1*. (le locus du gène *MSX1* sur le chromosome 4 (4q16) a été identifié) [142].

De nombreuses mutations ont été décrites à ce jour. Elles engendrent des agénésies des dents postérieures associées ou non à des syndromes et sont situées dans la plupart des cas dans l'homéo-domaine de *MSX1*. La transmission la plus souvent rencontrée est autosomique dominante [135].

La denture temporaire est en général normale [144], [145], [7].

*MSX1* compte de nombreux polymorphismes. Ces légères modifications de séquence génomique donnent différents allèles codant pour la même protéine, mais ils pourraient augmenter le risque de présenter certaines pathologies.

Une mutation non-sens de *MSX1* a été associée à des agénésies et à différentes combinaisons de fentes labiales et/ou palatines, ainsi qu'à des malformations des ongles [146].

Slayton et al. [45] suggèrent que chez les patients porteurs de fente labiale et/ou palatine, l'hypodontie en dehors des régions de la fente serait aussi due aux gènes responsables des fentes, *MSX1* et *TGF $\beta$ 3*. *MSX1* est également responsable d'une forme syndromique d'oligodontie, appelée syndrome de Witkop (ou «Tooth and Nail Syndrome») qui appartient à la grande famille des dysplasies ectodermiques [147] et se caractérise par des agénésies allant d'une ou deux dents à une hypodontie sévère et une dystrophie des ongles (poussant lentement et de forme bombée et striée), les ongles des pieds étant plus sévèrement atteints. L'incisive centrale mandibulaire est très fréquemment affectée. Les dents présentes peuvent être atteintes d'anomalies de structure de l'émail prenant un aspect d'amélogenèse imparfaite [148].

Nous avons donc vu que *PAX9* et *MSX1* sont indispensables au développement dentaire, on peut donc maintenant se pencher sur les relations qui les lient.

### 3. 2. 1. 3. Relations entre *PAX9* et *MSX1*

Comme l'ont initialement montré des études sur des souris, ces deux gènes sont nécessaires pour le développement dentaire [143], [115].

Chez les humains, l'haplo-insuffisance (cas où chez un porteur hétérozygote, l'allèle sain ne peut pas fournir assez de protéines normales pour remplir la fonction cellulaire normale) de *MSX1* ou *PAX9* résulte en la perte de fonction dans environ 50% des cas, ce qui cause une hypodontie sévère et généralisée pour ce qui concerne *MSX1* (mais préférentiellement les 3èmes molaires et 2ndes prémolaires) et des agénésies molaires pour *PAX9* [1].

*MSX1* et *PAX9* interviendraient dans les mêmes voies de signalisation. En effet, un taux réduit de *PAX9* affecte plus particulièrement le développement des molaires. L'effet d'haplo-insuffisance de *PAX9* sur les incisives et les prémolaires est probablement secondaire à la déficience de *MSX1*.

Les mutations de *MSX1* et *PAX9* touchent souvent l'homéodomaine, altérant ainsi la liaison avec l'ADN. La localisation des agénésies reflèterait l'altération d'une certaine combinaison d'homéogènes [149].

Tous deux ont un rôle sur l'entretien de l'expression de *BMP4* qui agit sur la morphogenèse de l'organe dentaire et en particulier sur le passage du stade bourgeon au stade cupule et sur l'induction du nœud de l'émail. Cependant les relations entre *MSX1*, *PAX9* et *BMP4* à un niveau moléculaire restent inconnues et doivent encore être examinées de plus près.

Bien que les deux gènes affectent les troisièmes molaires, les agénésies des secondes prémolaires et des premières prémolaires maxillaires présentent une prévalence significativement plus importante pour les mutations de *MSX1* que pour les mutations de *PAX9*.

D'autre part, les agénésies des premières et secondes molaires mandibulaires étaient significativement plus nombreuses quand le gène *PAX9* était défectueux.

Les incisives latérales maxillaires ou les incisives mandibulaires sont habituellement touchées de la même façon. Mais de manière étonnante, certaines études concernant des mutations de *MSX1* montrent une agénésie de la première molaire permanente alors que la seconde a évolué.

Des études ont montré que des dents avec des dimensions ou des racines réduites sont retrouvées associées aux mutations des gènes *MSX1* et *PAX9*. [147], [150], [138], [151], [152], [5].

### 3. 2. 1. 4. Agénésies isolées liées au gène *AXIN2*

Les mutations dominantes trouvées au niveau de *MSX1* et *PAX9* ont été complétées par l'identification de mutations sur le gène *AXIN2* [153].

*AXIN2* (Axis Inhibition Protein 2) est une protéine impliquée dans la formation d'un complexe protéique responsable de la stabilité des  $\beta$ -caténines intervenant dans la voie de signalisation WNT [154], [155], [142], comme antagoniste intracellulaire.

Des expériences réalisées sur des souris transgéniques nous ont montré l'importance de la signalisation de Wnt pour le développement dentaire [156].

La mutation d'*Axin2* conduit à une activation de la voie Wnt en bloquant son effet de rétrocontrôle négatif. En effet, non seulement la voie Wnt mais surtout le niveau d'activation de cette voie, différentiel dans le temps, sont importants pour le développement dentaire. Une sur-activation de cette voie peut conduire à la formation de dents surnuméraires et inversement une perte d'activation conduirait à des agénésies.

L'expression ectopique de l'antagoniste extracellulaire de Wnt, *Dkk1*, dans l'épithélium oral arrête le développement dentaire au stade de placode, tandis que, chez les souris invalidées pour *Lef*, un facteur de transcription médiant la signalisation Wnt, le développement dentaire s'arrête au stade de bourgeon [157], [158].

D'autre part, une expression ectopique de *Lef1* ou un excès du niveau de  $\beta$ -caténine dans l'épithélium oral conduit à un développement ectopique de dent [159], [160].

Après avoir exclu *MSX1* et *PAX9*, un génotypage d'une famille finnoise présentant des agénésies dentaires sévères mais variables a été réalisé et une mutation non-sens causant une perte de fonction a été identifiée chez *AXIN2* au niveau du chromosome 17 [153].

Dans cette famille, la denture temporaire était intacte même chez les patients présentant les agénésies les plus sévères qui n'avaient par la suite que 3 dents permanentes. Cela suggère que la fonction d'*AXIN2* est particulièrement importante au cours du développement des dents permanentes [5].

Un défaut d'*AXIN2* est susceptible de causer une agénésie dentaire en tant que seule malformation du développement, mais pas seulement.

La connexion entre l'agénésie dentaire et la prédisposition cancéreuse comme conséquence d'une mutation d'*AXIN2* est expliqué par le rôle de régulation du signal WNT dans le développement dentaire [157] et la contribution majeure du déséquilibre des niveaux intracellulaires de  $\beta$ -caténine à la carcinogénèse [161], [162]. Cette voie de signalisation participe à la morphogénèse de nombreux organes, dont celle des dents, mais pas seulement: en effet, ce gène serait également impliqué dans le cancer colorectal héréditaire. Des néoplasies colorectales prédisposant au cancer ont récemment été retrouvées en association avec une oligodontie. Une étude concernant une famille touchée par plusieurs cas d'oligodontie montre que la plupart des membres atteints d'oligodontie présentent également des néoplasies colo-rectales tandis que les membres sains au niveau dentaire ne présentaient pas ce type de néoplasie. Dans cette famille, le risque de néoplasies colo-rectales semble donc associé à l'oligodontie [153].

De plus, une prévalence augmentée d'agénésies dentaires a récemment été rapportée parmi les patientes ayant un carcinome épithélial ovarien. Il est donc intéressant de considérer une connexion plus générale entre les agénésies dentaires et la prédisposition cancéreuse et que l'agénésie dentaire pourrait dans certains cas être une indication de ce dernier [163].

Une contribution majeure de l'hérédité au cancer pourrait être donnée par des allèles ayant une pénétrance faible et largement inconnues et certains de ces allèles pourraient aussi contribuer à l'agénésie dentaire [164], [165].

On peut concevoir que des mutations d'autres gènes, en plus d'*AXIN2*, impliqués dans le signal WNT et la régulation du niveau de  $\beta$ -caténine pourrait aussi être liées aux agénésies dentaires et à la prédisposition cancéreuse. De façon intéressante, l'expression de *MSX1* est réduite dans les cellules cervicales cancéreuses et *MSX1* est capable de stabiliser P53, une protéine suppressive de tumeur bien connue [164].

### 3. 2. 1. 5. Agénésies isolées liées à *EDA*

Récemment, des mutations chez *EDA* ont été trouvées dans des cas d'agénésies dentaires isolées [166], [167], [168], [169], [170], [171].

*EDA* code pour une molécule ectodysplasine signale "TNF-like" qui a joué un rôle dans l'épithélium et a été identifié comme le gène muté dans les forme de dysplasie ectodermique anhydrotique liées à l'X [172].

Récemment, des mutations faux-sens d'*EDA* ont aussi été rapportées en association avec une hypodontie familiale sévère et liée à l'X, sans anomalies associées dans d'autres organes ectodermiques, et dans ces cas, il est probable que les mutations ne causent qu'une inactivation partielle de la fonction de la protéine [173], [166].

De plus, *EDA* est impliqué dans la dysplasie ectodermique liée à l'X qui représente la majorité des patients avec une forme hypohidrotique [174].

### 3. 2. 1. 6. Agénésies isolées liées à *WNT10A*

Les premières mutations chez *WNT10A* ont, quant à elles, été identifiées chez des patients avec une autre dysplasie ectodermique, la dysplasie odonto-onycho cutanée récessive et une maladie allélique, le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge; plus récemment des mutations homozygotes et hétérozygotes de ce gène ont été identifiées chez des patients ayant des agénésies dentaires isolées [169], [170], [171], [175], [174].

L'importance du gène *WNT10A* pour les agénésies dentaires est compatible avec son expression spécifique dans les centres de signalisation actifs au cours du développement dentaire [176], [177].

La dysplasie ectodermique hypohidrotique est caractérisée par un développement anormal des glandes eccrines, des cheveux et des dents. Des formes à transmission autosomique dominante et autosomique récessive peuvent être occasionnellement observées et résultent de mutations dans minimum trois gènes (*WNT10A*, *EDAR* ou plus rarement *EDARADD*). *EDAR* (impliqué couramment dans la forme hypohidrotique) et *WNT10A* (impliqué dans un large spectre de dysplasies ectodermiques et d'hypodonties isolées) ont été séquencés dans une étude dans une

cohorte de 36 patients après qu'un autre séquençage a échoué à trouver une mutation d'*EDA*. Huit mutations d'*EDAR* ont été trouvées chez 5 patients (2 avec des mutations homozygotes, 1 avec des mutations hétérozygotes composées et 2 avec des mutations hétérozygotes). 4 de ces 8 mutations étaient de nouvelles mutations. 28 mutations de *WNT10A* ont été identifiées chez 16 patients (5 avec des mutations homozygotes, 7 avec des mutations hétérozygotes composées et 4 avec des mutations hétérozygotes). 7 de ces 28 mutations étaient de nouvelles mutations. Cette étude permet une définition plus précise du spectre phénotypique associé aux mutations d'*EDAR* et *WNT10A* et souligne l'importance de l'implication de *WNT10A* chez les patients présentant une dysplasie ectodermique [174].

### **3. 2. 1. 7. Agénésies isolées liées à *TGF $\alpha$***

*TGF $\alpha$*  semble également impliqué dans des cas d'agénésies isolées des incisives [178]. *TGF $\alpha$*  est exprimé au cours du développement crânio-facial [179] et la mutation de ce gène a déjà été associée à des fentes labiales et palatines [180].

### **3. 2. 1. 8. Agénésies isolées liées à *FGFR1***

L'ADN de familles présentant des agénésies non syndromiques a récemment été séquencé, montrant que les agénésies des prémolaires pourraient être associées à *FGFR1* [181] qui est un gène également impliqué dans les synostoses crâniennes (fusion prématurée au niveau de la calvaria) [182].

*FGFR1* est largement exprimé dans le développement facial [183], [184] et joue un rôle important dans la squelettogenèse en régulant la différenciation des ostéoblastes [183], [185], [186] et des chondroblastes [187], [183], [188].

### **3. 2. 1. 9. Agénésies isolées liées au locus 10q11.2**

La carence « he-zhao » a été trouvée chez des Chinois ayant des liens de parenté et montre une forme distincte d'agénésie des dents permanentes [189].

L'oligodontie était transmise de façon autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Les membres affectés avaient une denture temporaire normale suivie de l'absence de la plupart des dents permanentes à l'exception des premières et/ou secondes molaires permanentes et des incisives centrales maxillaires.

Le locus a été retrouvé sur le chromosome 10q11.2 *KROX-26/ZNF22*, exprimé au niveau du développement dentaires humain est potentiellement un gène candidat [190].

Nous voyons donc que de nombreux gènes sont candidats pour les agénésies dentaires, mais malgré ces avancées, dans de nombreux cas d'oligodonties non syndromiques le diagnostic moléculaire ne peut être encore établi. Le séquençage à haut débit devrait permettre de déterminer dans les années à venir d'autres gènes impliqués dans ces agénésies.

Certains auteurs considèrent que les agénésies dentaires isolées sont une expression fruste d'atteinte syndromique [191], [192], [193].

### **3. 2. 2. Agénésies syndromiques d'origine génétique**

D'après la Haute Autorité de Santé, l'agénésie dentaire est une absence congénitale de dent associée à des maladies orphelines [194].

Les nombreux gènes de régulation impliqués dans le développement dentaire interviennent aussi dans le développement d'autres tissus. La mutation d'un de ces gènes pourra donc avoir des conséquences au-delà de la sphère bucco-dentaire. Diverses manifestations dentaires sont rencontrées dans de nombreux syndromes en association avec des problèmes au niveau d'autres organes. Il existerait environ 150 de ces syndromes, présentant des manifestations cliniques très diverses ; seuls les plus connus seront étudiés ici, à savoir la dysplasie ectodermique, le syndrome d'Axenfeld Rieger, le syndrome de Down, le syndrome de Pierre Robin, le syndrome de Van Der Woude et les fentes oro-faciales.

#### **3. 2. 2. 1. La dysplasie ectodermique**

Les dents partagent des mécanismes de développement avec d'autres organes (exemple : la glande mammaire) d'origine ectodermique, dont l'initiation d'une placode épithéliale et les interactions réciproques entre les composants épithéliaux et mésenchymateux [156]. Le terme de « dysplasies ectodermiques » regroupe plus de 170 entités cliniques ayant en commun de présenter des altérations du développement des tissus d'origine ectodermique [195]. Qu'il s'agisse des cheveux, des ongles, et dents ainsi que les glandes eccrines [196]. Un gène a été identifié dans moins de 30 de ces 170 entités [195]. Elles concernent environ 7 naissances sur 10 000.

L'altération des mêmes tissus dans un nombre aussi important de maladies congénitales est due à l'implication de voies génétiques communes [196].

La classification clinique est plus compliquée que la classification génétique, et certains gènes ont été associés à différentes entités cliniques. Lamartine a proposé une classification basée sur la fonction de la protéine codée par le gène muté. Il a divisé les dysplasies ectodermiques en 4 groupes : communication et signalement inter-cellulaire, adhésion, régulation de la transcription et développement [197].

En plus des altérations variables des dents dans les différentes formes de dysplasies ectodermiques, des anomalies mineures de l'ectoderme sont souvent observées en association avec des hypodonties sévères [78], [198].

Ces dysplasies sont facilement diagnostiquées lorsqu'elles affectent les trois tissus classiquement touchés, à savoir les cheveux, la peau ainsi que les dents. Le faciès des patients atteints est en effet assez typique.

- Conséquences au niveau des cheveux : cheveux fins, secs, cassants et peu nombreux (atrichose, hypotrichose);
- Conséquences au niveau de la peau : peau fine, lisse, sèche (anhidrose, hypohidrose) caractérisée par l'absence ou l'altération des glandes sudoripares donc de la sudation, ainsi que des anomalies des ongles ou des glandes mammaires ;
- Conséquences au niveau des dents : dents manquantes (anodontie, oligodontie), retards d'éruption; de plus, les dents présentes sont souvent petites, conoïdes et ayant perdu leur morphologie spécifique [7].

D'après Clauss et al., les dents mandibulaires sont les plus touchées par des agénésies chez les patients avec des dysplasies ectodermiques [199].

Des gènes responsables des dysplasies ectodermiques ont été mis en évidence et ceci a permis une certaine simplification de la classification : plusieurs formes cliniquement différentes sont dues à des mutations d'un même gène.

Plusieurs gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation de NF-kappa-B sont impliqués. NF-kappa-B est une protéine de régulation qui intervient dans de nombreux processus déjà connus : inflammatoire, immunitaire, de protection contre l'apoptose, mais aussi oncogénique. Nous savons donc maintenant qu'elle est également impliquée dans le développement dentaire.

Le clonage positionnel de gènes mutés dans les dysplasies ectodermiques hypohidrotiques a également mené à l'identification d'une nouvelle voie de signalisation: la voie EDA [200].

Les mutations au niveau d'EDA, EDAR, EDARADD, IKKg, c'est-à-dire le ligand de signalisation, son récepteur et les médiateurs intra-cellulaires de la signalisation, inactivent la voie. Il en est de même pour leurs homologues murins. Dans ce cas, la pathogénèse moléculaire et le phénotype chez les patients et les souris mutantes sont comparables. Pour les souris mutantes, les incisives et les 3èmes molaires ne parviennent pas à se développer et les premières molaires sont hypoplasiques, alors que chez les patients avec un défaut au niveau d'EDA, l'agénésie est sévère dans les deux dentures et la morphologie dentaire est simplifiée [201], [202], [203].

Les phénotypes des souris avec un défaut ou une surexpression du gène *Eda* suggèrent que les défauts précoces des placodes ectodermiques, et, pour les dents, du nœud de l'émail, pourraient sous-tendre les défauts ectodermiques chez les patients [202], [204].

Ainsi, l'échec de la signalisation à un stade précoce mène à des anomalies qui sont aussi présentes dans la denture temporaire. La formation inadéquate du nœud de l'émail peut aussi expliquer les dents conoïdes.

Des recherches récentes sur les gènes cibles de la voie de signalisation EDA ont identifié un ensemble de composants dans d'autres voies clés de signalisation qui régulent le développement dentaires, incluant le signal Shh et des inhibiteurs de la voie de BMP, CCN2 et des follistatines, aussi bien que l'inhibiteur du signal Wnt, Dkk4, [205], [206] indiquant que la voie EDA module d'autres voies de signalisation.

Pour Nieminen et al., le phénotype d'agénésie partielle mais sévère suggère une redondance dans la fonction de la voie de signalisation, c'est-à-dire que **différentes voies de signalisation ont des fonctions se chevauchant, ajoutant un élément qui explique comment différentes anomalies génétiques peuvent causer des agénésies partielles.**

En plus de la signalisation EDA, la redondance fonctionnelle explique apparemment les phénotypes d'agénésies dentaires partielles également dans d'autres cas avec une transmission récessive, par exemple dans les fentes labiales ou palatines, les dysplasies ectodermiques (CLP<sup>Ed1</sup>, mutations non sens dans PVRL1), dysplasie odonto-onycho-cutanée (mutations non sens au niveau de WNT10A) et le syndrome d'Ellis-van-Creveld (mutations au niveau d'EVC et EVC2) [5].

Les dysplasies ectodermiques peuvent être isolées ou associées à d'autres anomalies ne concernant pas les dents dans divers syndromes. L'accent sera donc mis sur les formes isolées.

Nous allons étudier les quatre syndromes les plus répandus de dysplasie ectodermique, à savoir la dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l'X, l'ectrodactylie avec dysplasie ectodermique et fentes, le syndrome incontinentia pigmenti (IP), ainsi que l'hypodontie-dysplasie unguéale.

### 3. 2. 2. 1. 1. La dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l’X

Egalement retrouvée sous le nom de «syndrome de Christ-Siemens-Touraine», elle correspond à environ 80% des dysplasies ectodermiques [207].

Prévalence	Homme: 1 cas pour 100 000 naissances  Femme: anomalie génétique portée par 17.3 individus pour 100 000 [207].
Mode de transmission	Mode de transmission récessif lié à l’X [208].
Gènes impliqués	Mutation du gène <i>Eda</i> situé en q12-q13.1 [198].
Anomalies	Intelligence et espérance de vie normales  Hypotrichose (cheveux fins et rares)  Hypohidrose (altération des glandes sudoripares) avec pigmentation et sécheresse de la peau autour des yeux, un front proéminent, un nez en forme de selle, une voix rauque et des lèvres saillantes [209].
Conséquences dentaires	Hypodontie  Malformations dentaires telles qu’incisives et canines coniques, aspect cunéiforme des racines, dimension mésio-distale diminuée [209]. Les dents mandibulaires seraient plus affectées [203]  Le débit salivaire est diminué [198].

**Figure 17 : Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à la dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l’X**

Les hommes atteints ont des agénésies de la plupart des dents temporaires et permanentes alors que les femmes porteuses auraient plus d’agénésies des dents permanentes que temporaires. Le nombre d’agénésies pour les femmes reste inférieur à celui des hommes atteints [203].

### 3. 2. 2. 1. 2. L'ectrodactylie avec dysplasie ectodermique et fentes (EEC)

Prévalence	Inconnue mais ce syndrome touche aussi bien les hommes que les femmes [210].
Mode de transmission	Mode autosomique dominant [211].
Gènes impliqués	Dans plus de 90% des cas, le syndrome EEC est dû à des mutations faux-sens du gène <i>TP63</i> (3q27) codant pour le facteur de transcription TP63, essentiel au développement de l'ectoderme et des membres [212].
Anomalies	<p>Espérance de vie quasi normale</p> <p>3 signes cardinaux : ectrodactylie et syndactylie des pieds et des mains</p> <p>Fente labiale avec ou sans fente palatine</p> <p>Problèmes au niveau de la peau (hypopigmentation, peau sèche, hyperkératose, atrophie cutanée)</p> <p>Au niveau des ongles (dystrophiques)</p> <p>Au niveau des cheveux (cheveux et sourcils fins et épars)</p> <p>Au niveau des glandes exocrines (réduction/absence de glandes sudoripares, sébacées, salivaires)</p> <p>la présence simultanée des trois signes cardinaux n'est pas obligatoire et chacun d'eux peut être exprimé à des degrés variables de sévérité. D'autres signes cliniques peuvent être associés [210].</p>
Conséquences dentaires	Dents petites, absentes ou dysplasiques [210].

**Figure 18 : Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à l'ectrodactylie avec dysplasie ectodermique et fentes (EEC)**

### 3. 2. 2. 1. 3. Le syndrome d'Incontinentia Pigmenti (ou syndrome de Bloch-Sulzberger)

Prévalence	1-9/1 000 000 (700 cas rapportés) [213]
Mode de transmission	Mode autosomique dominant lié à l'X [214].
Gènes impliqués	Le locus de l'IP est génétiquement lié au gène du facteur VIII sur la bande chromosomique Xq28. Les mutations du gène <i>NEMO/IKK-γ</i> , qui code un composant important du facteur nucléaire de signalisation Kappa-B (NF-κB) sont responsables de l'IP [213].
Anomalies	Anomalies de la peau, des cheveux, des ongles, des dents, épilepsie, retard du développement, déficit intellectuel, ataxie, anomalies spastiques, microcéphalie,  Atrophie cérébrale, hypoplasie du corps calleux, oedème cérébral périventriculaire [214].  Chez les sujets masculins, immunodéficience [195].
Conséquences dentaires	Hypodontie sévère (6 dents ou plus) qui touche les dents temporaires et permanentes (avec une prévalence plus importante pour ces dernières)  Microdonties  Macrodonties  Retard d'éruption des dents permanentes  Taurodontisme [76].

**Figure 19: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome d'Incontinentia Pigmenti ou syndrome de Bloch-Sulzberger**

### 3. 2. 2. 1. 4. L'hypodontie-dysplasie unguéale (ou syndrome de Witkop)

Prévalence	1 à 2 sur 10 000[215]
Mode de transmission	Mode autosomique dominant[215]
Gènes impliqués	Mutation du gène <i>MSX1</i> (4p16.1)
Anomalies	Eversion des lèvres  Ongles généralement petits, fins, cassants avec des stries, des creux et une koïlonychie
Conséquences dentaires	Dents temporaires généralement normales  dents permanentes :  Défaut d'éruption  Couronnes petites et coniques  Agénésies des incisives mandibulaires, des 2èmes molaires maxillaires et des canines maxillaires  [215]

**Figure 20: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à l'hypodontie-dysplasie unguéale**

### 3. 2. 2. 2. Le syndrome d'Axenfeld Rieger

Prévalence	1/200.000 naissances [216], [217]
Mode de transmission	Mode autosomique dominant [218]
Gènes impliqués	<p>Le syndrome d'Axenfeld-Rieger est dû à des mutations des gènes <i>PITX2</i> (4q25) et <i>FOXC1</i> (6p25) codant des facteurs de transcription</p> <p>Mais dans 60% des cas, il n'y a pas d'anomalie génétique connue et deux autres loci ont aussi été associés au syndrome. [219], [220], [221]</p>
Anomalies	<p>Ce syndrome regroupe différentes affections avec en commun une dysgénésie du segment antérieur de l'œil (iris, cornée) et souvent la présence d'un glaucome [222].</p> <p>Des malformations congénitales peuvent y être associées telles que : dysmorphie craniofaciale discrète, peau péri-ombilicale redondante.</p> <p>hypertélorisme, télécanthus, hypoplasie malaire avec étage moyen aplati, front proéminent et racine du nez large et plate.</p>
Conséquences dentaires	<p>Hypodontie au niveau des dentures temporaire et permanente [195].</p> <p>Les incisives temporaires et permanentes et les canines sont les dents les plus touchées. [195].</p> <p>Les secondes prémolaires et molaires sont occasionnellement touchées. [195].</p> <p>Autres anomalies dentaires: hypoplasies amélaire, forme coniques, racines courtes, taurodontisme ou encore retard d'éruption [223], [224], [225].</p>

**Figure 21: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome d'Axenfeld Rieger.**

### 3. 2. 2. 3. La trisomie 21 (ou syndrome de Down)

Prévalence	1/2000 naissances viables [226].
Mode de transmission	Pour une personne porteuse de trisomie 21, le risque de transmission est de 1/3 [226].
Gènes impliqués	Présence d'un troisième exemplaire du chromosome 21, dans sa totalité ou en partie [227].
Anomalies	<p>-Déficit intellectuel variable</p> <p>-hypotonie musculaire</p> <p>-laxité articulaire</p> <p>-particularités morphologiques (qui peuvent être discrètes et ne sont pas pathognomoniques) : fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, nuque plate, visage rond, nez petit, pli palmaire unique bilatéral</p> <p>De nombreuses complications sont possibles : malformations cardiaques, leucémies, épilepsie, apnée du sommeil, pathologies auto-immunes et endocriniennes ainsi que maladie d'Alzheimer parmi d'autres [227].</p>
Conséquences dentaires	<p>Les dents présentent des anomalies de nombre, (agénésies retrouvées chez 69.8% des femmes et 90.7% des hommes atteints du syndrome de Down dans une population danoise [228] de structure, d'éruption et de position. Les agénésies des incisives latérales maxillaires, des incisives centrales mandibulaires et des 2<sup>ndes</sup> prémolaires et des dents de sagesse sont les plus fréquentes [3].</p> <p>Microdentie</p> <p>Taurodontisme</p> <p>On retrouve aussi des pathologies du parodonte et des muqueuses ainsi que des troubles fonctionnels [229].</p>

**Figure 22: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à la trisomie 21 (ou syndrome de Down).**

### 3. 2. 2. 4. Le syndrome de Pierre Robin

Prévalence	1 cas sur 10 000 naissances [230]
Mode de transmission	Mode autosomique récessif [230]
Gènes impliqués	Aucun gène n'a encore été isolé [230]
Anomalies	Rétrognathie  Glossoptose  Fente vélo-palatine postérieure médiane [230]
Conséquences dentaires	Hypodontie chez 50% des patients [76].

**Figure 23: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome de Pierre Robin.**

### 3. 2. 2. 5. Le syndrome de Van der Woude

Prévalence	1/60 000 naissances [231]
Mode de transmission	Mode autosomique dominant [231]
Gènes impliqués	Mutations du gène <i>IRF6</i> (locus 1q32-q41) [232]
Anomalies	Petites dépressions ou fistules au niveau de la lèvre inférieure  Fentes labiales et ou palatines [232]
Conséquences dentaires	On retrouve des hypodonties dans 69% des cas [76]

**Figure 24: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome de Van der Woude**

### 3. 2. 2. 6. Les fentes oro-faciales

Les fentes oro-faciales sont soit labiales, soit palatines, soit labio-palatines.

Les fentes labiales résultent d'une fusion incomplète des bourgeons nasaux internes et maxillaires.

Les fentes palatines sont dues à un problème de fusion et d'abaissement des processus palatins.

On appelle fente labio-palatine l'association de ces deux types de fentes.

Les anomalies incisives ont parfois été vues comme des micro-formes de fentes orales [192].

Ces absences de fusion auront lieu au cours de la 5ème et la 7ème semaine de vie intra-utérine pour les fentes labiales et entre la 7ème et la 12ème semaine pour ce qui est de la fente palatine. Certains germes dentaires se situant au niveau de la fusion incomplète, on peut comprendre leur absence.

70% des fentes labio-palatines sont des anomalies isolées et 30% font partie d'environ 300 syndromes [233] notamment le syndrome Van Der Woude, comme nous l'avons vu, qui s'avère être la première cause de fente palatine par mutation génique; mais aussi les trisomies 13 et 18, les syndromes de Treacher Collins, de Stickler, Shprintzen ou encore Goldenhar [234].

Chez les patients présentant une fente labiale ou palatine non syndromique, le nombre d'agénésies augmente avec la sévérité de la fente [49].

L'incisive latérale maxillaire est la dent la plus fréquemment touchée dans ces cas, que ce soit dans la denture temporaire (environ 10%) ou permanente (environ 50%). Des études ont également rapporté une prévalence plus importante d'agénésies dentaires en dehors de la région de la fente, et cela plus particulièrement au maxillaire et pour les dents permanentes [46], [235], [236].

Prévalence	<p>Elle est de 1/700 naissances par an [237].</p> <p>Elles sont 2 fois plus fréquentes chez le garçon</p>
Mode de transmission	Dépendant du caractère isolé ou syndromique de la fente
Gènes impliqués	<p>Les mutations de <i>MSX1</i> et <i>PAX9</i> sont connues pour avoir une incidence sur l'apparition de fentes.</p> <p><i>TGFβ</i> le serait aussi [146] ainsi que l'activineβA et le récepteur 2B [178].</p>
Anomalies	<p>Fente labio-alvéolaire: interruption cutanée, musculaire et muqueuse de la lèvre ainsi qu'une déformation de la narine et du septum nasal, et une interruption osseuse pour l'arcade alvéolaire et dentaire</p> <p>Fente vélo-palatine: les formes cliniques vont de la simple lèvre bifide à la Fente Vélo-Palatine complète jusqu'au foramen incisif</p> <p>Difficulté de succion-déglutition à la naissance</p> <p>Otites récurrentes et hypoacousie de transmission [237].</p>
Conséquences dentaires	<p>Prévalence des hypodonties :</p> <p>10% pour les fentes labiales</p> <p>33% pour les fentes palatines</p> <p>49% pour les fentes labio-palatines unilatérales</p> <p>68% pour les fentes labio-palatines bilatérales [76]</p> <p>Les filles seraient plus affectées par ces hypodonties liées aux fentes</p> <p>Le maxillaire semble plus atteint</p> <p>Dans les fentes labiales et labio-palatines, c'est l'incisive latérale maxillaire qui est la plus touchée</p> <p>Dans les fentes palatines, il s'agit de la 2<sup>nd</sup>e prémolaire mandibulaire [238].</p> <p>L'incisive latérale maxillaire dans le site de la fente alvéolaire peut présenter des anomalies de forme, de nombre (duplication ou agénésie) et de position (ectopie). Il n'y a pas de correspondance entre la denture temporaire et la denture permanente [233].</p>

**Figure 25: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues aux fentes labiales.**

Contrairement à l'idée répandue depuis la découverte de l'existence de l'ADN, tout n'est pas inscrit dans la séquence des nucléotides, et ceci s'explique en grande partie par la mise en évidence de facteurs épigénétiques qui viennent moduler l'activité des gènes; nous allons tout d'abord définir l'épigénétique avant de mettre en évidence son rôle au cours du développement dentaire pour finir en nous intéressant à des études sur des jumeaux qui illustreront ces propos.

## IV. Facteurs épigénétiques

Malgré les nombreux facteurs génétiques pouvant entraîner une agénésie que nous avons vus, la génétique pure ne peut pas expliquer entièrement ce phénomène. En effet, des études ont mis en évidence le fait que certains jumeaux homozygotes (partageant donc le même ADN) n'étaient pas semblables au niveau de la denture!

### 4. 1. Les jumeaux homozygotes : un modèle pour mettre en évidence l'existence de l'épigénétique

Plusieurs études ont montré que, contrairement à ce que la génétique pure voudrait, certains jumeaux homozygotes, bien qu'ils partagent le même ADN, n'étaient pas identiques en ce qui concerne les agénésies dentaires. Ce constat nous mène à la découverte de l'épigénétique que nous allons à présent définir.

#### 4. 1. 1. Définition de l'épigénétique

Molenaar et al. [239] se réfèrent à une étude de Mather et Jinks [240] sur les poils de drosophile ainsi qu'à d'autres études contrôlées sur des animaux consanguins pour soutenir le fait qu'il y ait une troisième source distincte et majeure de différences phénotypiques en plus des influences génétiques et environnementales. Cette source réside dans l'absence de détermination intrinsèque des processus épigénétiques qui sous-tendent un développement et une croissance normaux. Ils proposent que ces influences épigénétiques résultent de processus de développement autonomes avec des propriétés d'autonomie émergentes. Ce qui correspond bien à ce qu'on sait à propos des bases moléculaires du développement dentaire. Comme nous l'avons vu, une série d'interactions entre les tissus épithéliaux et ecto-mésenchymateux, facilités par l'échange de plusieurs molécules signales, mène à l'initiation, la morphogénèse et la différenciation des dents en développement [241]. De plus, Jernvall et Jung [242] décrivent comment les mêmes gènes sont exprimés et les mêmes molécules signales libérées pour produire chaque cuspide d'une dent. Ces gènes semblent être hautement conservés dans l'évolution et une fois que l'odontogénèse a été initiée, elle tend à devenir un procédé continu et autonome [243].

Le terme «épigénétique» a tendance à être utilisé par des généticiens moléculaires pour se référer principalement à des processus tels que la méthylation et l'acétylation de l'ADN qui a lieu dans le noyau des cellules et conduit à l'altération de l'expression du gène sans changement de séquence de l'ADN. Cependant, une interprétation plus large du terme qui est plus conforme au concept original proposé par Waddington [244] détermine que les interactions qui ont lieu entre les cellules au niveau tissulaire local au cours du développement dentaire peuvent aussi être considérées comme un exemple d'événement épigénétique. L'épigénétique peut donc englober à la fois les événements ayant lieu au niveau de l'ADN dans les cellules ainsi que les événements se

produisant au cours du développement qui sont influencés par les dispositions spatiales et temporelles des cellules [119].

En d'autres termes, l'épigénétique correspond à une altération dans l'expression du gène sans changement dans la séquence des nucléotides [114]. On peut également dire que les facteurs épigénétiques sont les facteurs qui déterminent comment les gènes seront exprimés [119]. Cette définition d'ensemble comprend donc des interactions entre les cellules au niveau tissulaire en plus de celles qui affectent directement l'ADN. Au niveau histologique, il y a des interactions entre les germes dentaires au cours de leur développement.

Ces facteurs épigénétiques seraient importants pour la compréhension des différences dans les dentures des jumeaux homozygotes; en effet, comment expliquer que deux sujets partageant le même ADN présenteraient un phénotype dentaire différent?

#### **4. 1. 2. Etudes sur des jumeaux homozygotes**

Le processus de gémellité ainsi que les circonstances l'accompagnant sont spéciaux. La gémellité a été associée à un haut degré de mortalité péri-natale et les jumeaux homozygotes montrent une prévalence plus importante d'anomalies congénitales dont plusieurs seraient liées à l'échec de fusion correcte de structures bilatérales au cours du développement [245].

Martin et al. [246] ont décrit de nombreuses influences génétiques et environnementales pour expliquer un phénotype différent chez les paires de jumeaux homozygotes. Ils énumèrent une implantation placentaire et une nutrition différentes, ainsi que des différences d'infections et d'effets tératogènes transplacentaires comme effets environnementaux possibles.

La plupart du temps, les jumeaux homozygotes partagent les mêmes placenta et chorion (environ 60-70%) mais il y a environ 20 à 30% de jumeaux homozygotes qui ont des placenta et chorion séparés (ceux-ci se seraient séparés très tôt au cours du développement). Burris et Harris ont montré que cette différence peut affecter la dimension des dents [247], [248].

Une étude australienne a montré que les différences de tailles de dents dans les paires de jumeaux homozygotes mono-chorioniques étaient supérieures à celles des paires di-chorioniques, ceci indiquant que l'environnement pré-natal pourrait avoir un effet sur leurs dentitions en développement [249].

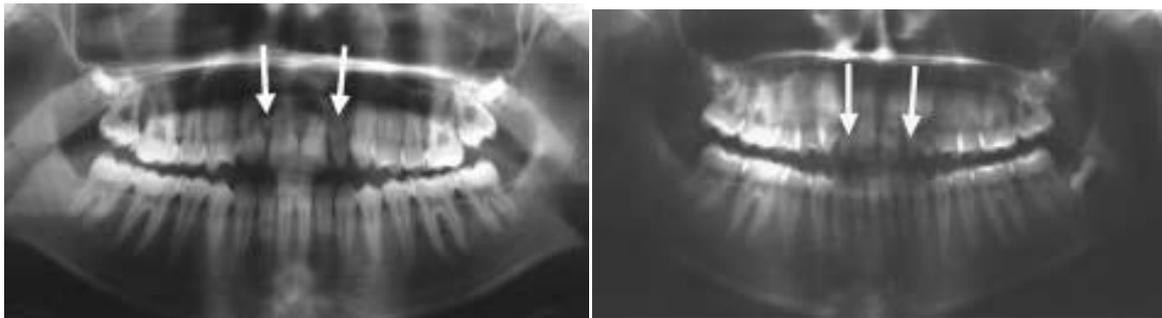
Pour mettre de côté l'influence de l'environnement familial identique, une solution est d'étudier des jumeaux homozygotes qui ont été séparés peu après la naissance et élevés dans des foyers différents. Ainsi leurs similitudes peuvent être attribuées aux seuls gènes partagés. Une étude de ce type a montré une influence génétique significative au niveau de la taille des incisives permanentes ainsi que du nombre de caries [250].

L'étiologie génétique des anomalies de nombre est indiscutable, cependant d'autres facteurs influençant le nombre et la position des dents affectées peuvent être de type épigénétique [251]. Bien que la nature précise de ces influences soit encore peu claire, elles pourraient être dues à des facteurs autres que la différence dans la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones.

Elles pourraient ainsi refléter les différentes réponses des cellules odontogènes à des variations mineures dans l'expression spatiale et temporelle de molécules signales locales au cours du développement. En d'autres termes, des perturbations mineures dans les événements épigénétiques au niveau local au cours de la formation dentaire pourraient mener à des différences majeures dans l'apparence finale des dentures de jumeaux homozygotes [130].

On considère qu'un modèle multifactoriel comprenant des influences génétiques, épigénétiques et environnementales serait la meilleure explication pour les différences d'expression d'hypodontie et de dents surnuméraires chez les jumeaux homozygotes. On peut présumer que des jumeaux ayant le même génotype pourraient montrer des expressions différentes d'incisives manquantes ou ayant une taille réduite. Ces paires de jumeaux auraient une prédisposition génétique pour l'hypodontie qui les place près du seuil de l'agénésie. Cependant, des variations mineures au niveau d'événements épigénétiques locaux au cours de l'odontogenèse pourraient mener à une expression phénotypique différente d'incisives latérale. Il en est de même pour les prémolaires [130].

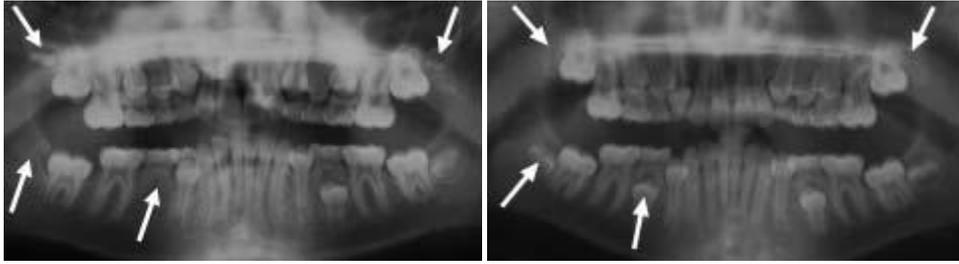
Par exemple chez 21 paires de jumeaux homozygotes sur 24 qui affichaient une absence congénitale d'incisives latérales maxillaires ou de secondes prémolaires, l'autre jumeau était incompatible pour le nombre ou la position des dents affectées [119].



**Figures 26 et 27: Radiographies panoramiques d'une paire de jumelles homozygotes âgées de 14 ans.**

La jumelle A à gauche présente une agénésie de l'incisive latérale maxillaire droite et une incisive latérale maxillaire gauche conoïde (voir flèches)

La jumelle B à droite présente deux incisives latérales maxillaires de taille réduite (voir flèches)

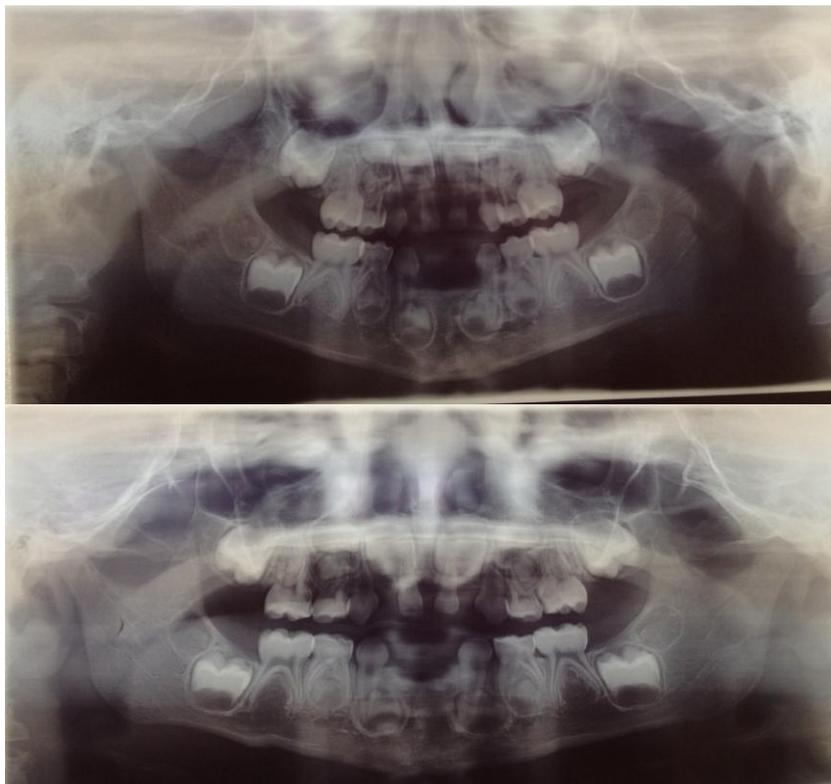


**Figures 28 et 29: Radiographies panoramiques d'une paire de jumeaux homozygotes âgés de 12 ans et demi.**

Le jumeau A (à gauche) présente une agénésie de la seconde prémolaire mandibulaire droite tandis que la dent correspondante est présente chez le jumeau B.

De plus, la troisième molaire mandibulaire droite ne peut pas être mise en évidence sur cette radiographie chez le jumeau A tandis qu'elle est présente chez le jumeau B (voir flèches)

En revanche, les troisièmes molaires maxillaires sont visibles chez le jumeaux A mais pas chez le jumeau B (voir flèches)



**Figures 30 et 31: Radiographies panoramiques d'une paire de jumeaux homozygotes**

Les deux jumeaux présentent dans ce cas les mêmes agénésies!

Cependant, les études sur les jumeaux ont leurs limites:

- la détermination du type de jumeaux n'est pas toujours certaine; bien que la ressemblance physique soit une aide, l'utilisation du groupe sanguin et du sérum a amélioré la détermination de l'hétéro ou l'homozygotie. Plus récemment, ce sont des régions d'ADN hautement polymorphes dérivées des cellules sanguines ou buccales qui sont utilisées pour déterminer quel type de jumeaux est étudié [130].
- de plus, des jumeaux homozygotes sont susceptibles de partager des environnements plus semblables après la naissance que des jumeaux dizygotes. Ainsi, des similitudes pourraient être dues à un environnement plus similaire et non au patrimoine génétique [130].
- une autre donnée à prendre en considération est la possibilité d'une interaction entre les influences génétiques et environnementales. Le modèle classique des jumeaux tend à supposer que ces deux influences opèrent indépendamment l'une de l'autre, comme on oppose souvent «l'inné et l'acquis». C'est rarement le cas et de fréquentes interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux sont observées [130].
- enfin, on peut se demander s'il est raisonnable d'extrapoler les découvertes d'études concernant des jumeaux à la population générale [130].

Comment ces facteurs peuvent-ils donc avoir un rapport avec le développement embryonnaire de l'organe dentaire?

#### 4. 2. Implication de l'épigénétique dans le développement dentaire

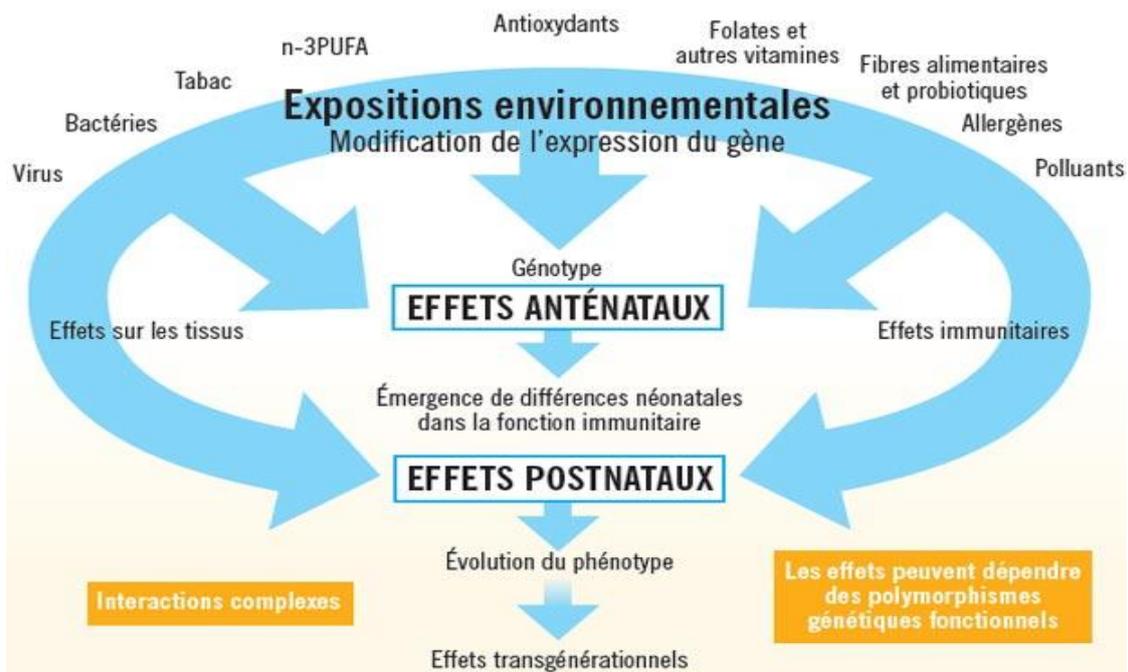


Figure 32: Schéma représentant les possibles effets des facteurs épigénétiques

Les facteurs épigénétiques jouent un rôle critique au cours du développement dentaire, la déméthylation d'histones régulant la différenciation des cellules souches [252].

Des événements épigénétiques en relation avec un arrangement spatial des cellules et la synchronisation des signalisations interactives pourraient expliquer les différences de nombre, taille et forme, ainsi que l'asymétrie dentaire chez les jumeaux homozygotes [253].

Comme nous l'avons vu précédemment, des études sur des paires de jumeaux homozygotes montrant des discordances au niveau du nombre de dents permettent de mettre en évidence le rôle d'influences épigénétiques sur le développement dentaire.

L'importance d'influences épigénétiques a été soulignée par Lesot et Brook [254] et il est possible que de très petites variations dans la chronologie du développement et/ou des relations spatiales entre les cellules au cours de l'odontogénèse entre les jumeaux puissent justifier des différences dans le phénotype final, comme par exemple dans la présence ou l'absence de dents. En effet, des anomalies dentaires courantes telles que les dents manquantes ou supplémentaires peuvent être considérées comme représentant les extrêmes d'un spectre continu de co-variations pour lesquelles il pourrait y avoir des mécanismes de développement sous-jacents communs [119].

Le fait que les dernières dents à se développer pour chaque type de dents, c'est-à-dire les incisives latérales, les secondes prémolaires et les troisièmes molaires, se développent sur une plus longue période que les autres dents et tendent à être plus souvent absentes, suggère que des signaux épigénétiques locaux sont susceptibles d'être sensibles aux variations temporelles [251].

Les variations dans les phénotypes dentaires entre espèces pourraient pour cela être liées à la régulation de certains gènes conservés et impliqués dans la formation dentaire tandis que des variations au sein de la même espèce pourraient résulter de variations très minimes dans la chronologie des interactions entre les cellules et dans la position des cellules entre elles. Tous deux sont des exemples de mécanismes épigénétiques, l'un opérant sur le génome et l'autre au niveau tissulaire. En fait, des chercheurs ont maintenant développé des modèles mathématiques pour démontrer comment des changements morphologiques importants peuvent être produits par des petits événements épigénétiques [255].

Ainsi, des retards minimes dans la chronologie des événements du développement dans une région de la dentition pourraient avoir des effets en cascade sur le processus de formation dentaire dans d'autres régions avec les dents formées plus tard qui seront plus susceptible à l'agénésie [251].

## Conclusion

---

L'agénésie dentaire étant l'anomalie dentaire la plus courante, chaque chirurgien-dentiste y est confronté dans sa pratique quotidienne. Le plus important est de faire le bon diagnostic et de le confirmer par un examen radiographique, puis, le cas échéant, d'orienter le patient vers une consultation génétique, notamment si cette agénésie n'est qu'un symptôme d'un syndrome plus important tel que ceux que nous avons vus au cours de cette thèse.

Le traitement de ces patients nécessite une prise en charge holistique dans le sens où le problème n'est pas seulement physique. En effet, les conséquences des agénésies sont évidemment esthétiques, mais également fonctionnelles et psychologiques. Ayant notamment des répercussions sur la mastication, la déglutition, et le langage, elles entraînent un repli de l'individu sur lui-même pouvant être à l'origine de difficultés de socialisation au quotidien.

Des recherches doivent encore être effectuées afin de comprendre toutes les étiologies possibles de ces agénésies, mais de nombreux gènes responsables ainsi que des causes environnementales ont déjà été mis à jour.

Pour l'instant, chaque facteur, qu'il soit génétique ou environnemental, n'est pas suffisant à lui seul pour provoquer l'anomalie, mais peut donner une prédisposition. L'accumulation de ces prédispositions serait alors responsable de l'apparition d'une agénésie. L'étiologie serait donc multifactorielle et impliquerait des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.

Même quand une mutation spécifique d'un seul gène ou un événement environnemental majeur a été identifié, une investigation détaillée du phénotype révèle souvent des variations entre les individus affectés dans la même famille et entre les dentitions chez le même individu; la présence d'un axe de symétrie n'est par ailleurs que rarement respectée [114].

Non seulement des mutations dans différents gènes semblent avoir pour résultat le même phénotype, mais il en est de même pour certains facteurs environnementaux [256].

En ce qui concerne le traitement, plusieurs solutions sont envisageables en fonction du nombre et de la localisation de l'agénésie, mais également du patient et de sa demande.

Il ne faut pas oublier que chaque cas est unique, de l'étiologie de l'agénésie, à l'impact que celle-ci aura sur le patient et au traitement possible.

Président de jury  
Dr G. Baillou-Fourier



DR. DARIÈS



## Bibliographie

---

- [1] De Coster PJ., Marks LA., Martens LC., Huysseune A. "Dental agenesis: genetic and clinical perspectives." *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2009 ; 38 1: 1-17.
- [2] Le petit Larousse, 2005
- [3] Odontologie Santé Bucco-Dentaire chez la personne handicapée [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old\\_site/handi05.htm](http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/handi05.htm)
- [4] Agénésie et oligodontie diagnostic et traitement; [Internet] [cité 4 Novembre 2014].  
Disponible sur: <http://www.orthodontie-fr.com/articles.item.163/agenesies-oligodontie.html>
- [5] Nieminen P. «Genetic basis of tooth agenesis." *J. Exp. Zool*2009.(Mol. Dev. Evol.) 312B:320–342.
- [6] Kreczi A., Proff P., Reicheneder C., Faltermeier A. "Effects of hypodontia on craniofacial structures and mandibular growth pattern." *Head & Face Medicine* 2011, 7:23 doi:10.1186/1746-160X-7-23
- [7] Bailleul-Forestier I., Molla M., Verloes c A., Berdal A., "The genetic basis of inherited anomalies of the teeth: Part 1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders" *European Journal of Medical Genetics* 51 (2008) 273e291
- [8] Piette E. et Goldberg M. « La dent normale et pathologique. » Bruxelles : De Boeck & Larcier, 2001.
- [9] Ravn JJ. "Aplasia, supernumerary teeth and fused teeth in the primary dentition". An epidemiological study. *Scand J Dent Res* 1971; 79: 1–6.
- [10] Järvinen S, Lehtinen L. "Supernumerary and congenitally missing primary teeth in Finnish children : an epidemiological study". *Acta Odontol Scand* 1981; 39: 83–6.
- [11] Magnusson TE. "Hypodontia, hyperodontia, and double formation of primary teeth in Iceland." An epidemiological study. *Acta Odontol scand* 1984; 42: 137–9.
- [12] Carvalho JC, Vynckier F, Declerck D. "Malocclusion, dental injuries and dental anomalies in the primary dentition of Belgian school children. *Int J Paediatr Dent* 1998; 8: 137–41
- [13] Kramer PF, Feldens CA, Ferreira SH, Spiguel MH, Feldens EG. "Dental anomalies and associated factors in 2- to 5-year-old Brazilian children." *Int J Paediatr Dent* 2008; in press
- [14] Yonezu T, Hayashi Y, Sasaki J, Machida Y. « Prevalence of congenital dental anomalies of the deciduous dentition in Japanese children." *Bull Tokyo Dent Coll* 1997; 38: 27–32.
- [15] Chung CJ, Han JH, Kim KH. "The pattern and prevalence of hypodontia in Koreans." *Oral Dis* 2008; in press

- [16] Salama FS., Abdel-Megid FY. « Hypodontia of primary and permanent teeth in a sample of Saudi children.” *Egypt Dent J* 1994; 40: 625–32.]
- [17] Daugaard-Jensen J., Nodal M., Kjaer I. “Pattern of agenesis in the primary dentition: a radiographic study of 193 cases.” *Int J Paediatr Dent* 1997; 7: 3–7.]
- [18] Shilpa, Thomas AM, Joshi JL. “Idiopathic oligodontia in primary dentition: case report and review of literature.” *J Clin Pediatr Dent* 2007; 32: 65–7].
- [19] Cunha RF., Delbem AC., Hirata E. et Toyota E. “Hypodontia in primary dentition : a case report.” *J Clin Pediatr Dent* 1999;23 4 :361-363.
- [20] Les anomalies dentaires. ~ [ Club Scientifique Dentaire ] [Internet]. [cité 11 oct 2015]. Disponible sur: <http://csd23.blogspot.fr/2009/04/les-anomalies-dentaires.html>
- [21] Arte S., Nieminen P., Apajalahti S., Haavikko K., Thesleff I., Pirinen S. “Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. *J Dent Res* 2001; 80: 1445–50.]
- [22] Nik-Hussein NN. “Hypodontia in the permanent dentition: a study of its prevalence in Malaysian children.” *Aust Orthod J* 1989; 11: 93–5.
- [23] Daugaard-Jensen J., Nodal M., Skovgaard LT., Kjaer I. “Comparison of the pattern of agenesis in the primary and permanent dentitions in a population characterized by agenesis in the primary dentition.” *Int J Paediatr Dent* 1997; 7: 143–8.]
- [24] Haque S., Alam MK. “Common dental anomalies in cleft lip and palate patients.” *Malays J Med Sci.* 2015 Mar-Apr;22(2):55-60.
- [25] Polder BJ., Vant’ Hof MA., Van Der Linden FP., Kujipers-Jagtman AM. “A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth.” *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004 Jun; 32 3 :217-26.
- [26] Thierry M., Granat J., Vermelin L. « Les agénésies dentaires : origine, évolution et orientations thérapeutiques » *International Orthodontics* VOL 5, N°2 juin 2007 pp. 163-182 Doi : ORT-06-2007-5-2-1761-7227-101019-200703259
- [27] Mattheeuws N., Dermaut L., Martens G. « Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A metaanalysis.” *Eur J Orthod* 2004; 26: 99–103.]
- [28] Larmour CJ., Mossey PA., Thind BS., Forgie AH., Stirrups DR. “Hypodontia: a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. Quintessence » *Int* 2005; 36: 263–70.]
- [29] Brook AH. “Dental anomalies of number, form and size: their prevalence in British schoolchildren.” *J Int Assoc Dent Child* 1974; 5: 37–53.]
- [30] Kirzioglu Z., Koseler Sentut T., Ozay Erturk MS., Karayilmaz H. “Clinical features of hypodontia and associated dental anomalies: a retrospective study.] *Oral Dis* 2005; 11: 399–404.
- [31] Kirkham J., Kaur R., Stillman EC., Blackwell PG., Elcock C., Brook AH. “The patterning of hypodontia in a group of young adults in Sheffield”, UK. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 287–91.]

- [32] [Lai PY., Seow WK. "A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth." *Pediatr Dent* 1989; 11: 291–6.]
- [33] Galluccio G., Pilotto A. "Genetics of dental agenesis: anterior and posterior area of the arch." *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9: 41–5.]
- [34] Bailit HL. «Dental variation among populations» *Dent. Clin. North Am.*, 1975, 19, 1, p.125-139
- [35] Maj G., Attina A. « Etude statistique des agénésies dentaires par rapport aux différents types de malocclusion. » *Orthod. Fr.*, 1977, 48, p.129-137
- [36] Le Bot P., Salmon D. "Congenital defects of the upper lateral incisors (UU): condition and measurements of the other teeth, measurements of the superior arch, head and face." *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1977, 46, p.231-244
- [37] Bassigny F. *Manuel d'orthopédie dento-faciale.- 2ème éd.* Paris: Masson, 1991.-218p.]
- [38] Woodworth DA., Sinclair PM., Alexanderr .G. "Bilateral congenital absence of maxillary lateral incisors: a craniofacial and dental cast analysis." *Am. J. Orthod.*, 1985, 87,4, p.280-293
- [39] Chung L.-KL., Hobson RS., Nunn JH. et al. « An analysis of the skeletal relationships in a group of young people with hypodontia." *J. Orthod.*, 2000, 27, 4, p.315-318]
- [40] Dermaut LR., Goeffers KR., De Smit AA. «Prevalence of tooth agenesis correlated with jaw relationship and dental crowding." *Am. J. Orthod.*, 1986, 90, 3, p.204-210
- [41] Yuksel S., Ucem T. "The effects of tooth agenesis on dentofacial structures." *Eur. J. Orthod.*, 1997,12, p.71-78
- [42] Cua-Benward GB., Dibaj S., Ghassemi B. "The prevalence of congenitally missing teeth in class I, II, III malocclusions. 1.» *Clin. Pediatr. Dent.*, 1992,1], 1, p.15-17]
- [43] Delaunay F., «Contribution à l'étude épidémiologique des agénésies dentaires. Etude d'un échantillon issu d'une consultation d'orthodontie. »-115f. Th: Chir. Dent: Reims: 1996; 30
- [44] Goguillon JC. «Contribution à l'étude épidémiologique des agénésies dentaires.»-122f. Th: Med: Lille 2: 1998; 199
- [45] Slayton RL., Williams L., Murray JC., Wheeler JJ., Lidral AC., Nishimura CJ. «Genetic association studies of cleft lip and / or palate with hypodontia outside the cleft region." *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40: 274–9.
- [46] Lourenc O., Ribeiro L., Teixeira Das Neves L., Costa B., Ribeiro Gomide M. "Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate." *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40: 172–5.
- [47] Aizenbud D., Camasuvi S., Peled M., Brin I. "Congenitally missing teeth in the Israeli cleft population." *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 314–7

- [48] Karsten A., Larson M. "The relationship between hypodontia in the second premolar region and heredity of cleft, lip and palate in children with isolated cleft palate." *Swed Dent J* 2004; 28: 47–52.
- [49] Karsten A., Larson M., Larson O. "Length of the cleft in relation to the incidence of hypodontia of the second premolar and to inheritance of cleft lip and palate in children with isolated cleft palate." *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005; 39: 283–6.
- [50] Kim NY., Baek SH. "Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 752–8.
- [51] Garn SM., Lewis AB. "The gradient and the pattern of crown-size reduction in simple hypodontia." *Angle Orthod* 1970; 40: 51–8.
- [52] Brook AH. "A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size." *Arch Oral Biol* 1984; 29: 373–8.
- [53] Baccetti T. "A controlled study of associated dental anomalies." *Angle Orthod* 1998; 68: 267–74.
- [54] Schalk-Van Der Weide Y., Steen WH., Beemer FA., Bosman F. "Reductions in size and left-right asymmetry of teeth in human oligodontia." *Arch Oral Biol* 1994; 39: 935–9.
- [55] Schalk-Van Der Weide Y., Bosman F. "Tooth size in relatives of individuals with oligodontia." *Arch Oral Biol* 1996; 41: 469–72.
- [56] McKeown HF., Robinson DL., Elcock C., Al-Sharood M., Brook AH. "Tooth dimensions in hypodontia patients, their unaffected relatives and a control group measured by a new image analysis system." *Eur J Orthod* 2002; 24: 131–141.
- [57] Albashaireh ZS., Khader YS. "The prevalence and pattern of hypodontia of the permanent teeth and crown size and shape deformity affecting upper lateral incisors in a sample of Jordanian dental patients." *Community Dent Health* 2006; 23: 239–43.
- [58] Lind V. «Short root anomaly.» *Scand J Dent Res* 1972; 80: 85–93.
- [59] Apajalahti S., Arte S., Pirinen S. "Short root anomaly in families and its association with other dental anomalies." *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 97–101.
- [60] Schalk-Van Der Weide Y., Steen WH., Bosman F. "Taurodontism and length of teeth in patients with oligodontia." *J Oral Rehabil* 1993; 20: 401–12.
- [61] Mossey PA., Campbell HM., Luffingham JK. "The palatal canine and the adjacent lateral incisor: a study of a west of Scotland population." *Br J Orthod* 1994; 21: 169–74.
- [62] Peck S., Peck L., Kataja M. "Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 441–3.

- [63] Uslenghi S., Liversidge HM., Wong FS. "A radiographic study of tooth development in hypodontia." *Arch Oral Biol* 2006; 51: 129–33.
- [64] Ezoddini AF., Sheikha MH., Ahmadi H. "Prevalence of dental developmental anomalies: a radiographic study." *Community Dent Health* 2007; 24: 140–4.
- [65] Vastardis A. "The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000; 117: 650–6.
- [66] Fekonja A. "Hypodontia in orthodontically treated children." *Eur J Orthod* 2005; 27: 457–60.
- [67] Zilberman Y., Cohen B., Becker A. « Familial trends in palatal canines, anomalous lateral incisors and related phenomena." *Eur J Orthod* 1990; 12: 135–9
- [68] Svinhufvud E., Myllärniemi S., Norio R. "Dominant inheritance of tooth malpositions and their association to hypodontia." *Clin Genet* 1988; 34: 373–81.
- [69] Pirinen S., Arte S., Apajalahti S. "Palatal displacement of canine is genetic and related to congenital absence of teeth." *J Dent Res* 1996; 75: 1742–6.
- [70] Peck L., Peck S., Attia Y. "Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis." *Angle Orthod* 1993; 63: 99–109.
- [71] Camilleri S. "Maxillary canine anomalies and tooth agenesis." *Eur J Orthod* 2005; 27: 450–6.
- [72] Seow WK., Lai PY. "Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study." *Pediatr Dent* 1989; 11: 214–9.
- [73] Calvano Küchler E., De Andrade Risso P., De Castro Costa M. et al. « Assessing the proposed association between tooth agenesis and taurodontism in 975" paediatric subjects. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18: 231–4.
- [74] Endo T., Yoshino S., Ozoe R., Kojima K., Shimooka S. "Association of advanced hypodontia and craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients." *Odontology* 2004; 92: 48–53.
- [75] Endo T., Ozoe R., Yoshino S., Shimooka S. "Hypodontia patterns and variations in craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients." *Angle Orthod* 2006; 76: 996–1003.
- [76] Arte S. "Phenotypic and genotypic failures of familial hypodontia." 2001  
E-thesis / Sivua ei löydy [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisu/laa/hamma/vk/arte>
- [77] Rune B., Sarnäs KV. «Tooth size and tooth formation in children with advanced hypodontia." *Angle Orthod.* 1974 Oct;44(4):316-21.
- [78] Schalk-Van Der Weide Y., Steen WH., Bosman F. "Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia." *ASDC J Dent Child.* 1992 Mar-Apr;59(2):133-40.

- [79] Brook AH., Elcock C., Al-Sharood MH., McKeown HF., Khalaf K., Smith RN. "Further studies of a model for the etiology of anomalies of tooth number and size in humans." *Connect Tissue Res.* 2002;43(2-3):289-95.
- [80] Kerekes-Máthé B., Brook AH., Mártha K., Székely M., Smith RN. "Mild hypodontia is associated with smaller tooth dimensions and cusp numbers than in controls." *Arch Oral Biol.* 2015 Sep;60(9):1442-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.06.005. Epub 2015 Jun 21.
- [81] Wisth PJ., Thunold K., BøE OE. «The craniofacial morphology of individuals with hypodontia» *Acta Odontol Scand* 1974, 32:293-302.
- [82] Øgaard B., Krogstad O. "Craniofacial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995, 108:472-477.
- [83] Nomura S., Hasegawa S., Noda T. et coll. « Longitudinal study of jawgrowth and prosthetic management in a patient with ectodermaldysplasia and anodontia." *Int J Pediatr Dent* 1993;3 1:29-38.
- [84] Bayley TJ., Minkoff R. et Koch WE. « Relative growth of maxillary mesenchyme in the chickembryo." *J Cran GenDevBiol* 1988;8:167-177.
- [85] Saksena SS. et Bixler D. "Facial morphometrics in the identification of gene carriers of X-linked hypohidrotic ectodermaldysplasia." *Am J Med Genet* 1990;35 1: 105-114.
- [86] Johnson EL., Roberts MW., Guckes AD. et coll. «Analysis of craniofacial development in children with hypohidrotic ectodermaldysplasia" *Am J Med Genet* 2002;112 4 :327-334
- [87] Ruhin B., Martinot V., Lafforgue P. et coll. «Pure ectodermal dysplasia: retrospective study of 16 cases and literature review." *Cleft Palate J* 2001; 38 5; 504-516
- [88] Bonnin B., Saffarzadeh A., Picard A. et coll. «Traitement implantaire précoce d'un enfant atteint de dysplasia ectodermique anhidrotique. A propos d'un cas.» *RevStomatolChriMaxillofac* 2001;102 6: 313-318.
- [89] Bayaert JC., Druo JP. et Artaud C. «La prothèse amovible chez l'enfant en pratique quotidienne, pour qui ? Pourquoi ?» *ActualOdontostomatol.* Paris 1991; 174: 279-293
- [90] Haute Autorité de Santé - Pose d'une prothèse amovible de 3 à 10 dents en denture temporaire, mixte, ou permanente, incomplète [Internet]. [cité 14 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1498690/fr/pose-d-une-prothese-amovible-de-3-a-10-dents-en-denture-temporaire-mixte-ou-permanente-incomplete](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498690/fr/pose-d-une-prothese-amovible-de-3-a-10-dents-en-denture-temporaire-mixte-ou-permanente-incomplete)
- [91] Gelle MP., Jacquelin LF. et Dabert D. «Prothèse pédiatrique: accompagner la croissance et restituer fonctions et esthétiques» *Info Dent* 2010; 92(9): 97-102
- [92] Siepmann S., Holst A., Holst S. et Heydecke G. «Aspect psychologique et medico-dentaire relatifs aux traitements prothétiques chez les enfants.» *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2008;118;1060-1064.

- [93] Haikel Y. «Thérapeutique étiopathogénique de la carie dentaire.» *Encycl Med Chir Paris, medecine buccale* 23-010-F-10:21.
- [94] Roald KL., Wisth PJ., Bøe OE. "Changes in cranio-facial morphology of individuals with hypodontia between the ages of 9 and 16." *Acta Odontol Scand.* 1982;40(2): 65-74.
- [95] Sarnäs KV., Rune B. "The facial profile in advanced hypodontia: a mixed longitudinal study of 141 children." *Eur J Orthod.* 1983 May;5(2):133-43.
- [96] Hvaring CL., Birkeland K. et Åstrøm AN. "Discriminative ability of the generic and condition specific Oral Impact on Daily Performance ODP among adolescents with and without hypodontia." *BMC Oral Health* 2014, 14:57 doi:10.1186/1472-6831-14-57
- [97] Laing E., Cunningham SJ., Jones S., Moles D., Gill D. "Psychosocial impact of hypodontia in children." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010, 137 1 :35-41
- [98] Yusuf H., Gherunpong S., Sheiham A., Tsakos G. «Validation of an English version of the Child-OIDP index, an oral health-related quality of life measure for children.» *Health Qual Life Outcomes* 2006, 4:38.
- [99] Mashoto KO., Åstrøm AN., David J., Masalu JR. "Dental pain, oral impacts and perceived need for dental treatment in Tanzanian school students: a cross-sectional study." *Health Qual Life Outcomes* 2009, 7:73.
- [100] Åstrøm AN., Okullo I. «Validity and reliability of the Oral Impacts on Daily Performance ODP frequency scale: a cross-sectional study of adolescents in Uganda." *BMC Oral Health* 2003, 3 1 :5
- [101] Krisdapong S., Sheiham A., Tsakos G. «Oral health-related quality of life of 12- and 15-year-old Thai children: findings from a national survey." *Community Dent Oral Epidemiol* 2009, 37 6:509-517
- [102] Castro RDE A., Portela MC., Leao AT., De Vasconcellos MT. "Oral health-related quality of life of 11- and 12-year-old public school children in Rio de Janeiro." *Community Dent Oral Epidemiol* 2011, 39 4:336-344.
- [103] Åstrøm AN., Haugejorden O., Skaret E., Trovik TA., Klock KS. "Oral impacts on daily performance in Norwegian adults: validity, reliability and prevalence estimates." *Eur J Oral Sci* 2005, 113 4:289-296
- [104] Liu Z., McGrath C., Hagg U. «The impact of malocclusion/orthodontic treatment need on the quality of life. A systematic review.» *Angle Orthod* 2009, 79 3:585-591
- [105] Feu D., Miguel JA., Celeste RK., Oliveira BH. "Effect of orthodontic treatment on oral health-related quality of life" *Angle Orthod* 2013, 83 5:892-898.
- [106] Hashem A., Kelly A., O'Connell B., O'Sullivan M. «Impact of moderate and severe hypodontia and amelogenesis imperfecta on quality of life and self-esteem of adult patients» *J Dent* 2013, 41 8:689-694

- [107] Kotecha S., Turner PJ., Dietrich T., Dhopatkar A. "The impact of tooth agenesis on oral health-related quality of life in children." *J Orthod* 2013, 40 2 :122-129.
- [108] Locker D., Jokovic A., Prakash P., Tompson B. «Oral health-related quality of life of children with oligodontia." *Int J Paediatr Dent* 2010, 20 1 :8-14
- [109] Wong AT., McMillan AS., McGrath C. "Oral health-related quality of life and severe hypodontia." *J Oral Rehabil* 2006, 33 12 :869-873.
- [110] Anweigi L., Allen PF., Ziada H. "The use of the oral health impact profile to measure the impact of mild, moderate and severe hypodontia on oral health-related quality of life in young adults." *J Oral Rehabil* 2013, 40 8 :603-608.
- [111] Østertun Geirdal A., Sjørgjerd Saltnes S., Storhaug K., Åsten P., Nordgarden H., and Liaaen Jensen J. "Living with orofacial conditions: psychological distress and quality of life in adults affected with Treacher Collins syndrome, cherubism, or oligodontia/ectodermal dysplasia—a comparative study" *Qual Life Res.* 2015; 24(4): 927–935.
- [112] Meaney S., Anweigi L., Ziada H. & Allen F. "The impact of hypodontia: A qualitative study on the experiences of patients." *The European Journal of Orthodontics.* (2011).
- [113] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_prothese\\_en\\_denture\\_temporaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_prothese_en_denture_temporaire.pdf)
- [114] Brook AH., "Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development" *archives of oral biology* 54s (2009) s3–s17
- [115] Peters H. et Balling R. "Teeth: where and how to make them» *Trends Genet* 1999;15 2 :59-65.
- [116] Klein OD., Oberoi S., Huysseune A., Hovorakova M., Peterka M., Peterkova R. "Developmental disorders of the dentition: an update." *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 Nov;163C(4):318-32.
- [117] Dosedělová H., Dumková J., Lesot H., Glocová K., Kunová M., Tucker AS., Veselá I., Krejčí P., Tichý F., Hampl A., Buchtová M. "Fate of the molar dental lamina in the monophyodont mouse." *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0127543. doi: 10.1371/journal.pone.0127543. eCollection 2015.
- [118] Thesleff I. "The genetic basis of development and dental defects." *Am J Med Genet Part A* 2006;140A2530-2535.
- [119] Townsend G., Bockmann M., Hughes T., Brook A., «Genetic, environmental and epigenetic influences on variation in human tooth number, size and shape» *Odontology* (2012) 100:1-9
- [120] Cai J., Cho S.W., Kim J.Y., Lee M.J., Cha Y.G., Jung H.S., «Patterning the size and number of tooth and its cusps." *Dev Biol.* 2007;304:499-507
- [121] Alvesalo L., «Human sex chromosomes in oral and cranifacial growth.» *Arch Oral Biol.* 2009;54:s18-24

- [122] Brace CL. «The Probable Mutation Effect.” *Am Nat* 1964;98:453-455.
- [123] Brabant H. “Comparison of the characteristics and anomalies of the deciduous and the permanent dentition.” *J Dent Res.* 1967 Sep-Oct;46(5):897-902.
- [124] Chapelle P. «L’Homme de demain aura-t-il encore 32 dents?» *Inf Dent* 1990;29,2547-2541.
- [125] Sofaer JA. «A model relating developmental interaction and differential evolutionary reduction of tooth size.” *Evolution* 1973;27:509-517.
- [126] Calcagno JM., Gibson KR. «Human dental reduction: natural selection or the probable mutation effect.” *Am J Phys Anthropol* 1988;77 4 :505-517.
- [127] Granat J. et Chapelle P. «Agénésies, hypergénésies dentaires et évolution.» *Actualités Odonto-Stomatologiques*, n° 161. 1988
- [128] Hanihara K. “Racial characteristics in the dentition.» *J Dent Res.* 1967 Sep-Oct;46(5):923-6.
- [129] Hiernaux J., Boedhi Hartono D. “Physical measurements of the adult Hadza of Tanzania.” *Ann Hum Biol.* 1980 Jul-Aug;7(4):339-46.
- [130] Townsend G., et al. «Genetic and environmental influences on human dental variation: A critical evaluation of studies involving twins.» *Archives of Oral Biology* (2008)
- [131] Mostowska A., Kobiela A., Trzeciak W.H., “Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of *MSX1* and *PAX9* reflect their role in patterning human dentition,” *Eur. J. Oral Sci.* 111 (2003) 365e370.
- [132] Hoo JH., “Anodontia of permanent teeth and pegged/missing maxillary lateral incisors in the same family”, *Am. J. Med. Genet.* 90 (2000) 326e327.
- [133] Witkop Jr JC., «Agenesis of succedaneous teeth: an expression of the homozygous state of the gene for the pegged or missing maxillary lateral incisor trait», *Am. J. Med. Genet.* 26 (1987) 431e436
- [134] Ahmad W., Brancolini V., ul Faiyaz M.F., Lam H., ul Haque S., Haider M., Maimon A., Aita V.M., Owen J., Brown D., et al., “A locus for autosomal recessive hypodontia with associated dental anomalies maps to chromosome 16q12.1”, *Am. J. Hum. Genet.* 62 (1998) 987e991.
- [135] Kapadia H., Mues G. et D’Souza RN. “Genes affecting tooth morphogenesis.” *Orthod Craniofacial Res* 2007;10:105-113
- [136] Shimizu T., Maeda T. “Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. “ *Japanese Dental Science Review.* 2009;45 1 :52-58.
- [137] Stockton DW., Das P., Goldenberg M., D’Souza NR., Patel PI., “Mutation of *PAX9* is associated with oligodontia”, *Nat. Genet.* 24 (2000) 18e19].
- [138] Nieminen P., Arte S., Tanner D., Paulin L., Alaluusua S., Thesleff I., Pirinen S. “Identification of a nonsense mutation in the *PAX9* gene in molar oligodontia.” *Eur J Hum Genet.* 2001 Oct;9(10):743-6.

- [139] Das P., Stockton DW., Bauer C., Shaffer LG., D'Souza RN., Wright T., Patel PI. "Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia." *Hum Genet.* 2002 Apr;110(4):371-6. Epub 2002 Mar 14.
- [140] Goldenberg M., Das P., Messersmith M., Stockton D.W., Patel P.I., D'Souza R.N., "Clinical, radiographic, and genetic evaluation of a novel form of autosomal-dominant oligodontia" *J. Dent. Res.* 79 (2000) 1469e1475.
- [141] Das P., Hai M., Elcock C., Leal SM., Brown DT., Brook AH., et al. «Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia." *Am. J. Med. Genet.* 2003;118A:35-42.
- [142] Molla M., Bailleul-Forestier I., Artaud C., Verloes A., Naulin-Ifi C., Elion J., Berdal A. «Odontogénétique.» *Emc-médecine buccale* 2008:1-44 [article 28-090-m-10
- [143] Satokata I., Maas R. "Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development." *Nat. Genet.* 1994; 6 : 348-356
- [144] Vastardis H., Karimbux N., Guthua SW., Seidman JD., Seidman CE. "A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis", *Nat. Genet.* 13 (1996) 417e421.
- [145] Kim JW., Simmer JP., Lin BP., Hu JC., "Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia", *J. Dent. Res.* 85 (2006) 267e271
- [146] Van Den Boogaard MJ., Dorland M., Beemer FA., Van Amstel HK. "MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans", *Nat. Genet.* 24 (2000) 342e343.
- [147] Jumlongras D., Bei M., Stimson J.M., Wang W.F., Depalma SR., Seidman CE., et al. «A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome.» *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69:67-74
- [148] Hodges SJ., Harley KE. «Witkop tooth and nail syndrome: report of two cases in a family." *Int. J. Paediatr. Dent.* 1999; 9:207-211
- [149] Tucker A., Sharpe P. "The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth" *Nat. Rev. Genet.* 2004; 5:499-508
- [150] Jumlongras D., Lin JY., Chapra A., Seidman CE., Seidman JG., Maas RL., Olsen BR. "A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia." *Hum Genet.* 2004 Feb; 114(3):242-9. Epub 2003 Dec 19.
- [151] Lammi L., Halonen K., Pirinen S., Thesleff I., Arte S., Nieminen P. "A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia." *Eur J Hum Genet.* 2003 Nov;11(11):866-71.
- [152] Klein ML., Nieminen P., Lammi L., Niebuhr E., Kreiborg S. "Novel mutation of the initiation codon of PAX9 causes oligodontia." *J Dent Res.* 2005 Jan; 84(1):43-7.

- [153] Lammi L., Arte S., Somer M., Jarvinen H., Lahermo P., Thesleff I., Pirinen S., Nieminen P. "Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer." *Am J Hum Genet.* 2004 May; 74(5):1043-50. Epub 2004 Mar 23.]
- [154] Douglas KR., Brinkmeier ML., Kennell JA., Eswara P., Harrison T.A., Patrianakos AI., et al. «Identification of members of the Wnt signaling pathway in the embryonic pituitary gland." *Mamm. Genome* 2001; 12: 843-851
- [155] Seidensticker MJ., Behrens J. "Biochemical interactions in the WNT pathway" *Biochim. Biophys. Acta* 2000;1495:168-182
- [156] Mikkola ML., Millar SE. "The mammary bud as a skin appendage: unique and shared aspects of development." *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2006 Oct;11(3-4):187-203.
- [157] Van Genderen C., Okamura RM., Fariñas I., Quo RG., Parslow TG., Bruhn L., Grosschedl R. "Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in LEF-1-deficient mice." *Genes Dev.* 1994 Nov 15; 8(22):2691-703.]
- [158] Andl T., Reddy ST., Gaddapara T., Millar SE. "WNT signals are required for the initiation of hair follicle development." *Dev Cell.* 2002 May;2(5):643-53.
- [159] Zhou P., Byrne C., Jacobs J., Fuchs E. "Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate." *Genes Dev.* 1995 Mar 15;9(6):700-13.
- [160] Kuraguchi M., Wang XP., Bronson RT., Rothenberg R., Ohene-Baah NY., Lund JJ., Kucherlapati M., Maas RL., Kucherlapati R. "Adenomatous polyposis coli (APC) is required for normal development of skin and thymus." *PLoS Genet.* 2006 Sep 15;2(9):e146. Epub 2006 Jul 28.
- [161] Giles RH., Van Es JH., Clevers H. "Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer." *Biochim Biophys Acta.* 2003 Jun 5;1653(1):1-24.
- [162] Segditsas S., Tomlinson I. "Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway." *Oncogene.* 2006 Dec 4;25(57):7531-7.
- [163] Chalothorn LA., Beeman CS., Ebersole JL., Kluemper GT., Hicks EP., Kryscio RJ., DeSimone CP., Modesitt SC. "Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer: a case-controlled study." *J Am Dent Assoc.* 2008 Feb;139(2):163-9.
- [164] Amundadottir LT., Thorvaldsson S., Gudbjartsson DF., Sulem P., Kristjansson K., Arnason S., Gulcher JR., Bjornsson J., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. "Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family." *PLoS Med.* 2004 Dec;1(3):e65. Epub 2004 Dec 28.
- [165] De La Chapelle A. "Genetic predisposition to colorectal cancer." *Nat Rev Cancer.* 2004 Oct;4(10):769-80.
- [166] Tarpey P., Pemberton TJ., Stockton DW., Das P., Ninis V., Edkins S., Andrew Futreal P., Wooster R., Kamath S., Nayak R., Stratton MR., Patel PI. "A novel Gln358Glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia." *Am J Med Genet A.* 2007 Feb 15;143(4):390-4.

- [167] Li S., Li J., Cheng J., Zhou B., Tong X. et al. (2008) "Non-syndromic tooth agenesis in two Chinese families associated with novel missense mutations in the TNF domain of EDA (ectodysplasin A)." *PLOS ONE* 3:e2396.
- [168] Song S., Han D., Qu H., Gong Y., Wu H. et al. (2009) EDA gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. *J Dent Res* 88: 126-131.
- [169] Bohring A., Stamm T., Spaich C., Haase C., Spree K. et al. (2009) "WNT10A Mutations Are a Frequent Cause of a Broad Spectrum of Ectodermal Dysplasias with Sex-Biased Manifestation Pattern in Heterozygotes." *Am J Hum Genet* 85: 97-105.
- [170] Van Den Boogaard MJ., Créton M., Bronkhorst Y., Van Der Hout A., Hennekam E. et al. (2012) "Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases." *J Med Genet* 49: 327-331.
- [171] Mostowska A., Biedziak B., Zadurska M., Dunin-Wilczynska I., Lianeri M. et al. (2012) "Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis." *Clin Genet*: ([MedlinePgn:])
- [172] Kere J., Srivastava AK., Montonen O., Zonana J., Thomas N. et al. (1996) "X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 13: 409-416.
- [173] Tao R., Jin B., Guo SZ., Qing W., Feng GY., Brooks DG., Liu L., Xu J., Li T., Yan Y0, He L. "A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia." *J Hum Genet*. 2006;51(5):498-502. Epub 2006 Apr 1.
- [174] Plaisancié J., Bailleul-Forestier I., Gaston V., Vaysse F., Lacombe D., Holder-Espinasse M., Abramowicz M., Coubes C., Plessis G., Faivre L., Demeer B., Vincent-Delorme C., Dollfus H., Sigaudy S., Guillén-Navarro E., Verloes A., Jonveaux P., Martin-Coignard D., Colin E., Bieth E., Calvas P., Chassaing N. "Mutations in WNT10A are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia." *Am J Med Genet A*. 2013 Apr;161A(4):671-8.
- [175] Adaimy L., Chouery E., Megarbane H., Mroueh S., Delague V. et al.(2007) "Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia." *Am J Hum Genet* 81: 821-828
- [176] Dassule HR., McMahon AP. (1998) "Analysis of epithelial-mesenchymal interactions in the initial morphogenesis of the mammalian tooth." *Dev Biol* 202: 215-227.
- [177] Sarkar L., Sharpe PT. (1999) "Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development." *Mech Dev* 85: 197-200.
- [178] Vieira AR. "Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis." *J Dent Res* 2003; 82: 162–5.
- [179] Huang L., Solursh M., Sandra A. « The role of transforming growth factor alpha in rat craniofacial development and chondrogenesis ». *J Anat* 1996; 1: 73–86.

- [180] Vieira AR., Orioli IM. "Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate". *ASDC J Dent Child* 2001; 68: 272–9.
- [181] Vieira AR., Modesto A., Meira R., Barbosa AR., Lidral AC., Murray JC. "Interferon regulatory factor 6 (IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis." *Am J Med Genet A* 2007 143: 538–45.
- [182] De Coster PJ., Mortier G., Marks LA., Martens LC. "Cranial suture biology and dental development: genetic and clinical perspectives." *J Oral Pathol Med* 2007; 36:447–55.
- [183] Wilkie TA., Gubbels S., Schwartz J., Richan JM. « Expression of fibroblast growth factor receptors (FGFR1, FGFR2, FGFR3) in the developing head and face." *Dev Dyn* 1997; 210: 41–52.
- [184] Bachler M., Neubuser A. "Expression of members of the Fgf family and their receptors during midfacial development." *Mech Dev* 2001; 100: 313–6
- [185] Iseki S., Wilkie AO., Morriss-Kay GM. "Fgfr1 and Fgfr2 have distinct differentiation-and proliferation-related roles in the developing mouse skull vault." *Development* 1999; 126: 5611–20.
- [186] Yu K., Xu J., Liu Z., et al. "Conditional inactivation of FGF receptor 2 reveals an essential role for FGF signaling in the regulation of osteoblast function and bone growth." *Development* 2003; 130: 3063–74.
- [187] Chen Y., Bei M., Woo I., Satokata I., Maas R. "Msx1 controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis." *Development* 1996; 122: 3035–44.
- [188] Wang Y., Belflower RM., Dong YF., Schwarz EM., O'Keefe RJ., Drissi H. "Runx1 /AML1/ Cbfa2 mediates onset of mesenchymal cell differentiation toward chondrogenesis." *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1624–36.
- [189] Liu W., Wang H., Zhao S., Zhao W., Bai S., Zhao Y., Xu S., Wu C., Huang W., Chen Z. et al. "The novel gene locus for agenesis of permanent teeth (He-Zhao deficiency) maps to chromosome 10q11.2", *J. Dent. Res.* 80 (2001) 1716e1720.]
- [190] Gao Y., Kobayashi H., Ganss B., "The human KROX-26/ZNF22 gene is expressed at sites of tooth formation and maps to the locus for permanent tooth agenesis (He-Zhao deficiency)", *J. Dent. Res.* 82 (2003) 1002e1007.
- [191] Soubeyrand E., Nicolas J., Labbé D., et coll. «La dysplasie ectodermique anhydrotique : présentation de quatre observations» *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005; 106(6):328-333.\*
- [192] Ranta R. "A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. » *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986 Jul;90(1):11-8.
- [193] Modesto A., Moreno LM., Krahn K., King SO, Lidral AC. "MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis." *J Dent Res.* 2006 Jun; 85(6):542-6.
- [194] Haute Autorité de Santé - Avis favorable de la HAS concernant la pose d'implants chez les enfants atteints d'agénésie dentaire [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur:

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_480851/fr/avis-favorable-de-la-has-concernant-la-pose-d-implants-chez-les-enfants-atteints-d-agenesie-dentaire](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_480851/fr/avis-favorable-de-la-has-concernant-la-pose-d-implants-chez-les-enfants-atteints-d-agenesie-dentaire)

[195] Bailleul-Forestier I., Berdal A., Vinckier F., de Ravel T., Fryns JP., Verloes A. "The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: Syndromes with significant dental involvement" *Journal of Medical Genetics* 51 (2008) 383e408

[196] Itin PH., Fistarol SK. "Ectodermal dysplasias." *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004 Nov 15;131C(1):45-51.

[197] Lamartine J., "Towards a new classification of ectodermal dysplasias", *Clin. Exp. Dermatol.* 28 (2003) 351e355.

[198] Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. "Oligodontia is associated with extra-oral ectodermal symptoms and low whole salivary flow rates." *Oral Dis.* 2001 Jul;7(4):226-32.

[199] Clauss F., Waltmann E., Barriere P., Hadj-Rabia S., Manière MC., Schmittbuhl M. "Dento-maxillo-facial phenotype and implants-based oral rehabilitation in Ectodermal Dysplasia with WNT10A gene mutation: report of a case and literature review." *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Sep;42(6):e346-51. doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.037. Epub 2014 Jan 15.

[200] Mikkola ML., Thesleff I. "Ectodysplasin signaling in development." *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 Jun-Aug; 14(3-4):211-24.

[201] Söderholm AL., Kaitila I. "Expression of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in six males and in their mothers." *Clin Genet.* 1985 Aug;28(2):136-44.

[202] Pispá J., Jung HS., Jernvall J., Kettunen P., Mustonen T., Tabata MJ., Kere J., Thesleff I. "Cusp patterning defect in Tabby mouse teeth and its partial rescue by FGF." *Dev Biol.* 1999 Dec 15;216(2):521-34.

[203] Lexner MO., Bardow A., Hertz JM., Nielsen LA., Kreiborg S. "Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia." *Int J Paediatr Dent.* 2007 Jan;17(1):10-8.

[204] Mustonen T., Ilmonen M., Pummila M., Kangas AT., Laurikkala J., Jaatinen R., Pispá J., Gaide O., Schneider P., Thesleff I., Mikkola ML. "Ectodysplasin A1 promotes placodal cell fate during early morphogenesis of ectodermal appendages." *Development.* 2004 Oct;131(20):4907-19. Epub 2004 Sep 15.

[205] Pummila M., Fliniaux I., Jaatinen R., James MJ., Laurikkala J., Schneider P., Thesleff I., Mikkola ML. "Ectodysplasin has a dual role in ectodermal organogenesis: inhibition of Bmp activity and induction of Shh expression." *Development.* 2007 Jan;134(1):117-25.

[206] Fliniaux I., Mikkola ML., Lefebvre S., Thesleff I. "Identification of dkk4 as a target of Eda-A1/Edar pathway reveals an unexpected role of ectodysplasin as inhibitor of Wnt signalling in ectodermal placodes." *Dev Biol.* 2008 Aug 1;320(1):60-71. Epub 2008 Apr 26.

[207] Orphanet: Dysplasie ectodermique hypohidrotique [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=238468](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=238468)

- [208] Wright JT., Grange DK., Richter MK. "Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia." In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1112/>
- [209] Barberia E., Saavedra D., Arenas M. et Maroto M. "Multiple agenesis and anhidrotic ectodermal dysplasia : a comparative longitudinal study of dental similarities and genetic differences in two groups of children." *Eur j paediatr dent*
- [210] Orphanet: EEC syndrome [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=1896](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=1896)
- [211] Koul M., Dwivedi R., Upadhyay V. "Ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting syndrome (EEC syndrome)." *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014 May-Aug;4(2):135-9.
- [212] Okur M, Eroz R, Mundlos S, Senses DA, Ulgen E, Ismailler ZB, Ozcelik D. "EEC syndrome with a de novo mutation (c.953g > a) on exon 7 of P63 gene: a case report." *Genet Couns.* 2012;23(4):483-5.
- [213] Orphanet: Syndrome de Bloch Sulzberger [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=360&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=464&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&title=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=360&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=464&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&title=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&search=Disease_Search_Simple)
- [214] Scheuerle AE., Ursini MV. «Incontinentia Pigmenti.» GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 1999 Jun 8 [updated 2015 Feb 12].
- [215] Orphanet: Hypodontie dysplasie unguéale [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=2228](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2228)
- [216] Orphanet: Syndrome d'Axenfeld Rieger [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=782](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=782)
- [217] Gorlin RJ., Cohen MM., Hennekam JRCM., "Syndromes of the head and neck", 2001.
- [218] Tümer Z. and Bach-Holm D. "Axenfeld–Rieger syndrome and spectrum of *PITX2* and *FOXC1* mutations" *Eur J Hum Genet.* 2009 Dec; 17(12): 1527–1539.
- [219] Semina EV., Reiter R., Leysens NJ. et al. "Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome." *Nat Genet* 1996; 14: 392 – 399. 10
- [220] Mears AJ., Jordan T., Mirzayans F. et al. "Mutations of the forkhead/ winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld – Rieger anomaly." *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1316 – 1328. 11
- [221] Nishimura DY., Swiderski RE., Alward WL. et al. "The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25." *Nat Genet* 1998; 19: 140 – 147.

- [222] Shields MB. "Axenfeld – Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome." *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 736 – 784.
- [223] Childers NK., Wright JT., "Dental and craniofacial anomalies of AxenfeldRieger syndrome", *J. Oral Pathol.* 15 (1986) 534e539.
- [224] Brooks JK., Cocco PJ., Zarbin MA., "The Rieger anomaly concomitant with multiple dental, craniofacial, and somatic midline anomalies and short stature", *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 68 (1989) 717e724.]
- [225] Idrees F., Bloch-Zupan A., Free SL., Vaideanu D., Thompson PJ., Ashley P., Brice G., Rutland P., Bitner-Glindzicz M., Khaw PT., Fraser S., Sisodiya SM., Sowden JC., "A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with AxenfeldRieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes", *Am.J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 141 (2006) 184e191.
- [226] Orphanet: Trisomie 21 [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=870](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870)
- [227] Chen H. "Down Syndrome: Practice Essentials, Background, Pathophysiology." 16 sept 2015 [cité 21 sept 2015]; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/943216-overview>
- [228] Russell BG., Kjaer I., "Tooth agenesis in down syndrome", *Am. J. Med. Genet.* 55 (1995) 466e471.
- [229] Sixou JL. «Aspects bucco-dentaires de la trisomie 21 chez l'enfant.» *Archives de pédiatrie.* 2008;15 5 :852-854.
- [230] Orphanet: Syndrome de Pierre Robin isolé [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=718](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=718)
- [231] Orphanet: Syndrome de Van der Woude [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=888](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=888)
- [232] Schutte BC., Saal HM., Goudy S., Leslie E. "IRF6-Related Disorders." In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 17 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1407/>
- [233] Orphanet: Fente labio palatine [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=199306](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=199306)
- [234] Fente labio-palatine [Internet]. Wikipédia. 2015 [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fente\\_labio-palatine&oldid=117388484](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fente_labio-palatine&oldid=117388484)
- [235] Tsai TP., Huang CS., Huang CC., See LC. "Distribution patterns of primary and permanent dentition in children with unilateral complete cleft lip and palate." *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 154–60

- [236] Tortora C., Meazzini MC., Garattini G., Brusati R. "Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients." *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 154–62.
- [237] Mossey PA., Little J., Munger RG., Dixon MJ., Shaw WC. "Cleft lip and palate." *Lancet* 2009;374:1773–85.
- [238] Jiroutova O. et Mullerova Z. "The occurrence of hypodontia in patients with cleft lips and/or palate." *Aeta chir plastic* 1994;36:53-56.
- [239] Molenaar PCM., Boomsma DI., Dolan CV. "A third source of developmental differences." *Behav Genet* 1993;23:519-524.
- [240] Mather K., Jinks JL. "Introduction to Biometrical Genetics." London: Chapman and Hall, 1977:6-7.
- [241] Jernvall J., Thesleff I., «Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis.» *Mech Devel* 2000;92:19-29
- [242] Jernvall J., Jung HS. "Genotype, phenotype and developmental biology of molar tooth characters." *Yrbk Phys Anthropol* 2000;43:171-190
- [243] Townsend G., Richards L., Hughes T. "Molar intercuspal dimensions: genetic input to phenotypic variation." *J Dent Res* 2003;82:350-355.
- [244] Waddington CH., « The strategy of gene : a discussion of some aspects of theoretical biology. » London : Allen & Unwin ; 1957
- [245] Boklage CE., « Twinning, nonrighthandedness, and fusion malformations: evidences for heritable causal elements held in common. *Am J Hum Genet* 1987;28:67-84
- [246] Martin N., Boomsma D., Machin G. "A twin-pronged attack on complex traits." *Nat Genet* 1997;17:387-392.
- [247] Burris BG., Harris EF. "Differences in tooth dimensions due to chorionicity of monozygotic twins." *Proceedings of the 80th General Session of the International Association for Dental Research.* 2002.
- [248] Burris BG., Harris EF. «Twin and chorion type affect size and variance of permanent teeth." *Proceedings of the 32nd Annual Meeting of the American Association for Dental Research.* 2003.
- [249] Race JP., Townsend GC., Hughes TE. «Chorion type, birth weight discordance and tooth-size variability in Australian monozygotic twins." *Twin Res Hum Genet* 2006;9:285-91
- [250] Boraas JC., Messer LB., Till MJ. « A genetic contribution to dental caries, occlusion and morphology as demonstrated by twins reared apart" *J Dent Res* 1988;67:1150-5
- [251] Townsend G., Richards L., Hughes T., Pinkerton S., Schwerdt W., "Epigenetic influences may explain differences in monozygotic twin pairs." *Aust Dent J* 2005;50:95-100

[252] Yu B., Fan Z-P., Park N-H., Wang C-Y., «Epigenetic control of human dental stem cell differentiation». J Dent Res 2009;88. Special Issue A, Abstract 3087

[253] Townsend GC., Brook AH. «Genetic, epigenetic and environmental influences on dental development.» Ortho Tribune 2008;3:3-6

[254] Lesot H., Brook A. «Epithelial histogenesis during tooth development.» Arch Oral Biol. 2009;54:S25-33

[255] Salazar-Ciudad I., Jernvall J. "A gene network model accounting for the development and evolution of mammalian teeth." Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:8116-8120.

[256] Winter GB., «Amelogenesis imperfecta with enamel opacities and taurodontism : an alternative diagnosis for idiopathic dental fluorosis.» Br Dent J 1996;181 :167-72

## Table des figures

---

**Figure 1: Tableau montrant l'âge normal d'éruption des dents permanentes p.18**

L'éruption dentaire: normale et problèmes | [Internet]. [cité 11 oct 2015]. Disponible sur: <https://www.orthodontisteenligne.com/blogue/eruption-dentaire-normale-et-problemes/>

**Figure 2: Tableau représentant les critères d'inclusion et d'exclusion des études regroupées dans la méta-analyse de Polder et Van Linden p.21**

Polder BJ., Van't Hof MA., Van Der Linden FP., Kujipers-Jagtman AM. "A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth." Community Dent Oral Epidemiol. 2004 Jun; 32(3):217-26.)

**Figure 3: Tableau regroupant les prévalences d'agénésies dans la population générale, en pourcentage par continent avec un intervalle de confiance de 95% p.23**

Polder BJ., Van't Hof MA., Van Der Linden FP., Kujipers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth." Community Dent Oral Epidemiol. 2004 Jun; 32(3):217-26.

**Figure 4: Tableau de prévalence d'agénésie par type de dent en fonction de la population, réalisé à partir de 10 études soit 48274 personnes, avec un intervalle de confiance de 95% p.23**

Polder BJ., Van't Hof MA., Van Der Linden FP., Kujipers-Jagtman AM. "A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth." Community Dent Oral Epidemiol. 2004 Jun; 32(3):217-26.

**Figure 5: Tableau représentant les prévalences par type de dent parmi des patients présentant des agénésies, réalisé à partir de 24 études sur la distribution de 11422 agénésies par type de dents sur un échantillon de 112334 personnes p.24**

Polder BJ., Van't Hof MA., Van Der Linden FP., Kujipers-Jagtman AM. « A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth." Community Dent Oral Epidemiol. 2004 Jun; 32(3):217-26.

**Figure 6: Angles SNA et SNB p.30**

Morel-Verdebout C, Botteron S, Kiliaridis S. Dentofacial characteristics of growing patients with Duchenne muscular dystrophy: a morphological study. The European Journal of Orthodontics. 1 oct 2007;29(5):500-7.

**Figure 7: Tableau correspondant à la question 1 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies p.35**

Hvaring CL., Birkeland K. et Åstrøm AN. "Discriminative ability of the generic and condition specific Oral Impact on Daily Performance (OIDP) among adolescents with and without hypodontia." *BMC Oral Health* 2014, 14:57

**Figure 8: Tableau répondant à la question 2 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies p.36**

Hvaring CL., Birkeland K. et Åstrøm AN. "Discriminative ability of the generic and condition specific Oral Impact on Daily Performance (OIDP) among adolescents with and without hypodontia." *BMC Oral Health* 2014, 14:57

**Figure 9: Tableau répondant à la question 3 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies p.36**

Hvaring CL., Birkeland K. et Åstrøm AN. "Discriminative ability of the generic and condition specific Oral Impact on Daily Performance (OIDP) among adolescents with and without hypodontia." *BMC Oral Health* 2014, 14:57

**Figure 10: Tableau répondant à la question 4 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies p.36**

Hvaring CL., Birkeland K. et Åstrøm AN. "Discriminative ability of the generic and condition specific Oral Impact on Daily Performance (OIDP) among adolescents with and without hypodontia." *BMC Oral Health* 2014, 14:57

**Figure 11: Tableau répondant à la question 6 des répercussions sur la vie quotidienne des agénésies p.37**

Hvaring CL., Birkeland K. et Åstrøm AN. "Discriminative ability of the generic and condition specific Oral Impact on Daily Performance (OIDP) among adolescents with and without hypodontia." *BMC Oral Health* 2014,14:57

**Figure 12: Schéma présentant les différentes étapes du développement du germe dentaire ainsi que les gènes correspondant p.49**

Thesleff I., *Journal of Coll Science* 2003 116 (pp 1647 1648)

**Figure 13: Tableau représentant les principaux changements dans la denture causés par l'invalidation de gènes chez la souris pp.49-50**

Arte S. "Phenotypic and genotypic failures of familial hypodontia." 2001

E-thesis / Sivua ei löydy [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisu/laa/hamma/vk/arte>

**Figure 14: Tableau synthétisant l'effet de l'inactivation de certains gènes sur le développement dentaire chez la souris.** p.51

Arte S. "Phenotypic and genotypic failures of familial hypodontia." 2001

E-thesis / Sivua ei löydy [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisu/laa/hamma/vk/arte>

**Figures 15 et 16: Radiographies panoramiques d'un père présentant une agénésie de 22 et de son fils ayant quant à lui une agénésie de 31 et 41.** p.53

Avec l'aimable autorisation du Dr Munoz

**Figure 17: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à la dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l'X** p.63

Orphanet: Dysplasie ectodermique hypohidrotique [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=238468](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=238468)

**Figure 18: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à l'ectrodactylie avec dysplasie ectodermique et fentes (EEC)** p.64

EEC syndrome [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=1896](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=1896)

**Figure 19: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome d'Incontinentia Pigmenti ou syndrome de Bloch-Sulzberger** p.65

Orphanet: Syndrome de Bloch Sulzberger [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=360&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=464&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&title=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=360&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=464&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&title=Syndrome-de-Bloch-Sulzberger&search=Disease_Search_Simple)

**Figure 20: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à l'hypodontie- dysplasie unguéale (ou syndrome de Witkop)** p.66

Orphanet: Hypodontie dysplasie unguéale [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=2228](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2228)

**Figure 21: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome d'Axenfeld Rieger.** p. 67

Orphanet: Syndrome d'Axenfeld Rieger [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=782](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=782)

**Figure 22: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues à la trisomie 21 (ou syndrome de Down)** p.68

Orphanet: Trisomie 21 [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=870](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870)

**Figure 23: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome de Pierre Robin. P.69**

Orphanet: Syndrome de Pierre Robin isolé [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=718](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=718)

**Figure 24: tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues au syndrome de Van der Woude p.69**

Orphanet: Syndrome de Van der Woude [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=888](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=888)

**Figure 25: Tableau synthétisant la prévalence, les gènes impliqués, les anomalies ainsi que les conséquences dentaires dues aux fentes labiales p.71**

Orphanet: Fente labio palatine [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=199306](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=199306)

**Figures 26 et 27: Radiographies panoramiques d'une paire de jumelles homozygotes âgées de 14 ans p.75**

Townsend G., Richards L., Hughes T., Pinkerton S., Schwerdt W., "Epigenetic influences may explain differences in monozygotic twin pairs." Aust Dent J 2005;50:95-100.

**Figures 28 et 29: Radiographies panoramiques d'une paire de jumeaux homozygotes âgés de 12 ans et demi p.76**

Townsend G., Richards L., Hughes T., Pinkerton S., Schwerdt W., "Epigenetic influences may explain differences in monozygotic twin pairs." Aust Dent J 2005;50:95-100.

**Figures 30 et 31: Radiographies panoramiques d'une paire de jumeaux homozygotes p.76**

Avec l'aimable autorisation du Professeur Bailleul-Forestier

**Figure 32: Schéma représentant les possibles effets des facteurs épigénétiques p.77**

---

**Agénésies dentaires:**  
**De la phylogénèse à l'épigénétique**

---

**RÉSUMÉ EN FRANÇAIS:** L'agénésie dentaire désigne l'absence de follicule dentaire. Il s'agit de l'anomalie dentaire la plus courante dans notre pratique quotidienne. Elle ne doit cependant pas être négligée car elle peut conduire à des troubles de l'occlusion, de la phonation, de la mastication, de la ventilation mais aussi avoir des répercussions esthétiques et psychologiques sur les patients qui en sont atteints. L'agénésie dentaire est-elle une marque de l'évolution humaine ? Quelles sont ses origines génétiques, que l'agénésie soit isolée ou ne soit qu'un symptôme d'un syndrome ? Cette anomalie dentaire est-elle inscrite dans la séquence de nucléotides de notre ADN ? Comment expliquer que des jumeaux homozygotes puissent présenter des phénotypes dentaires différents ?

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Tooth agenesis: from phylogenesis to epigenetics

---

**RÉSUMÉ EN ANGLAIS:** Tooth agenesis means the absence of dental follicle. It is the most common abnormality in our daily practice. However, it must not be neglected because it can lead to occlusion, speaking, chewing, breathing troubles, but also have esthetic and psychologic impact on the patients. Is tooth agenesis due to human evolution? What are its genetic origins, either being an isolated case or just a symptom of a syndrome? Is this dental abnormality written in the nucleotid sequence of our DNA? How can we explain that monozygotic twins have different dental phenotypes?

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE:** Pédodontie

---

**MOTS-CLÉS:** agénésie dentaire, étiologie, phylogénèse, génétique, épigénétique,

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :**

Université Toulouse III- Paul Sabatier  
Faculté de chirurgie dentaire  
3, chemin des maraîchers  
31062 Toulouse Cedex

---

**DIRECTEUR DE THÈSE :** Docteur Marion DARIES