

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2014
3016

Thèse n°2014 TOU3

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Souhair EL SALTI

Le jeudi 17 avril 2014

L'APPORT DE LA GÉNÉTIQUE EN ORTHODONTIE

Directeur de thèse : **Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER**

JURY

Président :
FORESTIER

Professeur Isabelle BAILLEUL-

Assesseur :

Docteur Pascal BARON

Assesseur :

Docteur Nicolas CHASSAING

Assesseur :

Docteur Frédéric VAYSSE



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2014

Thèse n°2014 TOU3 3016

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Souhair EL SALTI

Le jeudi 17 avril 2014

L'APPORT DE LA GÉNÉTIQUE EN ORTHODONTIE

Directeur de thèse : **Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER**

JURY

Président :	Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER
Assesseur :	Docteur Pascal BARON
Assesseur :	Docteur Nicolas CHASSAING
Assesseur :	Docteur Frédéric VAYSSE



➔ DIRECTION

ADMINISTRATEUR PROVISoire

Mr Hugues CHAP

ASSESSEURS DU DOYEN

• ENSEIGNANTS :

Mme GREGOIRE Geneviève
Mr CHAMPION Jean
Mr HAMEL Olivier
Mr POMAR Philippe

• PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

• ÉTUDIANT :

Mr HAURET-CLOS Mathieu

CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard
Mr AUTHER Alain

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme GRAPELOUP Claude

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean +
Mr LODTER Jean-Philippe
Mr PALOUDIER Gérard
Mr SOULET Henri

➔ ÉMÉRITAT

Mr PALOUDIER Gérard

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr VAYSSE

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Mr DOMINÉ, Mme GÖTTLE

Mme BACQUÉ, Mr TOULOUSE

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr BARON

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

Mme ELICEGUI, Mme OBACH-DEJEAN, Mr PUJOL

Mr GARNAULT, 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 PIOTROWSKI, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : **Mr CAMPAN**

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 GANTE, Mr L'HOMME, Mme LABADIE, Mr PLANCHAND, Mr SALEFRANQUE

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

Chef de la sous-section : **Mr KÉMOUN**

Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr KEMOUN, Mr POULET

Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mme PESUDO, Mme SOUBIELLE

Chargés d'Enseignement : Mr BARRÉ, Mr SIGNAT, Mme VALERA

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : **Mr GUIGNES**

Maîtres de Conférences : Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr ARCAUTE, Mlle DARDÉ, Mme DEDIEU, Mme DUEYMES, Mme FOURQUET, Mr MICHETTI

Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mlle BORIES, Mr ELBEZE, Mr MALLET, Mlle PRATS,

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 DESTRUHAUT, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO

Chargés d'Enseignement : Mr ABGRALL, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mme LASMOLLES, Mr LUCAS, Mr MIR, Mr POGEANT, Mr RAYNALDY

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

Chef de la sous-section : **Mme GRÉGOIRE**

Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE

Maîtres de Conférences : Mme JONOT, Mr NASR

Assistants : Mr CANIVET, Mr DELANNÉE, Mr MONSARRAT

Chargés d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

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

Mise à jour au 1er avril 2014

REMERCIEMENTS

C'est avec émotion que je tiens à remercier tous ceux qui ont cru en moi et qui m'ont conduit à ce jour mémorable...

A mes parents exceptionnels « Mom » & « Daddy »,

Malgré la distance qui nous sépare depuis de (trop) nombreuses années, votre encourageante présence quotidienne, votre soutien, et vos conseils m'ont permis de franchir les obstacles les plus difficiles. Votre confiance, vos valeurs, votre tendresse, et votre amour me portent et me guident tous les jours. Des millions de mercis pour votre ouverture d'esprit, pour m'avoir donné l'envie d'apprendre et de réussir! Je suis très fière de vous montrer ce que j'ai réussi à devenir grâce à vous... Je vous aime!

A mes extraordinaires sœurs Suzanne « Suz » et Sally,

En dépit des milliers de Km qui nous séparent, vous avez su me soutenir, me changer les idées et me remonter le moral durant les moments durs. Votre dynamisme, votre joie de vivre et votre optimisme sont toujours rassurants. Merci d'avoir été ma source d'énergie... I'm so lucky to have sisters like you! Love you both!

A mon « Habib »,

Avec tout mon amour, merci pour ton aide précieuse de tous les jours, pour ta confiance en moi et en l'avenir! C'est une nouvelle étape, et j'espère pouvoir en franchir beaucoup d'autres à tes côtés...

Aux SALTY,

Merci pour tout ce que vous faites pour moi et pour tout le bonheur que vous m'apportez. Le chemin m'a paru moins long grâce à vous!

- A **tonton Sam**, sans toi je n'aurais certainement pas réussi à aller au bout...

- A **« Bibi »**, pour ton écoute, ta bonne humeur, tes réflexions et discussions enrichissantes!

- A **mon « Tata »**, pour nos confidences, notre confiance partagée et notre complicité. Pour ta joie et ton humour, pour ta culture musicale, et pour les rappels généreux des cours de P1 auxquels j'ai eu droit ces derniers temps ;) merci!

- A **« Toto »**, tu es mon meilleur antidépresseur!

A toute ma famille, à Maha, à Basma, à « Fattouma », à tonton Khaled, à tonton Bilal et sa femme Diaa, à mes cousins « Jiji », « Jado », « Hadil » et « Hammoudeh » ... Merci pour vos attentions et votre soutien constant.

A Laura « Djé »,

Pour les heures passées à tenir l'aspi (qui n'aspirait pas !!) en clinique, pour tous les tours en titine, pour nos éternels fous rires et toutes ces discussions autour d'un café « trop intense » où nous avons refait le monde... Je garde en mémoire toutes nos expériences partagées professionnelles et personnelles. « Bébé Sousou » espère que le temps saura préserver cette belle amitié!

A Charlotte,

Pour m'avoir aidé et encouragé, et pour m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin (un grand merci à toute ta famille!). Il y a bien trop de souvenirs (entre nos vacances au Liban, nos soirées, nos sorties, nos promenades à la mer ou à la montagne, le pigeon ou le dauphin au yoga...) pour que je puisse tout résumer ici en quelques phrases. Merci pour tous les bons moments passés et à venir!

A « Nana », une amie de longue date, pour ton cœur gros comme ça!

A Isa et Philippe, pour votre gentillesse et pour les superbes photos!!

A Osman, un ami très spécial,

Pour ta personnalité généreuse et ton précieux réconfort. Un grand merci pour ta pédagogie lors des cours particuliers de biologie moléculaire ;). Tu m'auras énormément fait rire depuis toutes ces années!

A Xavier,

Pour ton soutien dès le début et tes conseils stimulants durant les périodes de doute; pour tout le temps que tu m'as consacré, et pour tous ces allers-retours en voiture ou à moto. Merci pour ton amitié précieuse.

A la famille FABRE,

Pour m'avoir accueillie chaleureusement à la maison pendant plusieurs mois, pour votre confiance et pour vos multiples encouragements. Il me reste un excellent souvenir des moments passés ensemble!

A Valar et Muthu,

Pour votre hospitalité, pour votre soutien et pour tous ces éclats de rire (au point de déranger LA voisine!). J'ai passé avec vous des moments inoubliables, et c'est grâce à vous que j'ai découvert la culture indienne.

A toute « la bande libano-parisienne »,

Pour votre hospitalité chaleureuse et vos accueils réguliers sur la capitale, pour tout ce que vous faites pour que l'on se sente aussi bien en votre compagnie. Je pense particulièrement à Ghalwaa et Ahmad (pour vos conseils), à Maamoun (pour toutes ces séances de rires) et à Bourak (pour ton humour).

A Sonia, pour ta gentillesse, ta passion pour la musique orientale, et nos fous-rires même au commissariat!!

A tous mes amis d'ici et de là-bas...

Aux membres de l'équipe pédagogique d'odontologie pédiatrique,

Pour vos encouragements, vos compétences, et votre amitié. J'ai beaucoup de plaisir à travailler avec vous!

Au Dr Eric Portas,

Pour m'avoir permis de me lancer dans la vie active, merci d'avoir eu confiance en moi! Tu as toujours su répondre à mes questions avec gentillesse et avec le sourire. Tes encouragements et la justesse de tes critiques ont été très constructifs et utiles. Merci pour ton amitié.

Au Dr Florence TAMET,

Pour m'avoir gentiment accueillie lors de mon stage en T1 et pour les conseils que tu m'as apportés. Merci pour toutes ces discussions Chez Authié (!!), pour ta grande qualité d'écoute, ta sympathie, et ta disponibilité. Plus qu'un maître de stage, tu es devenue une amie.

Au Dr Frédéric BASTIE,

Pour ta patience à prodiguer des conseils pertinents; pour ton talent de transmission, ton expérience et ton accueil au cabinet. Merci, Cher Fred, pour ta spontanéité, ta gentillesse et tes encouragements.

Au Dr Abdel-Sattar EZZEDINE, pour tes précieux conseils au cours de toutes ces années.

Aux Drs Marie-Dominique ROUSSEL-COULLOMB, Loubna EL-BAOUDI, Claire GAUTHIER-BERTHE, pour votre sympathie, pour le partage de vos expériences et pour vos encouragements. Un grand merci à **Martine, Laëtitia et Virginie**; vous rendez le cadre de travail particulièrement agréable!

Au Dr Luc MONTERO, pour votre bonne humeur et votre confiance. **Lydie**, merci pour ta générosité.

Une pensée pour mes **grands-parents** qui auraient été fiers de leur petite fille !!!

A notre Président du Jury et notre Directeur de Thèse

Madame le Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER,

-Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie

-Docteur en Chirurgie Dentaire,

-Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,

-Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Vous nous faites l'honneur de diriger cette thèse et de présider le jury.

Vous avez contribué par vos nombreuses remarques et suggestions à améliorer la qualité de ce travail, et nous vous en remercions. Votre énergie et votre confiance ont été des éléments moteurs pour nous, nous espérons avoir été à la hauteur.

Pour toutes les heures que vous avez consacrées à la relecture de cette thèse, pour vos multiples conseils, votre disponibilité, votre gentillesse, la qualité de votre écoute et de vos enseignements durant notre cursus, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos respectueux remerciements.

A notre Jury

Monsieur le Docteur Pascal BARON,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Responsable de la sous-section d'Orthopédie Dento-Faciale,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- MBH en Biomathématiques,
- Enseignant-chercheur au CNRS (UMR 5288) – Laboratoire d'Anthropologie,
- Spécialiste qualifié en Orthopédie Dento-Faciale.

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, pour le temps que vous nous avez offert pour en discuter ensemble, et pour nous avoir permis de nous référer à votre thèse de doctorat de l'université.

Pour votre bienveillance au cours de notre formation, veuillez croire, Monsieur, en nos respectueux remerciements.

A notre Jury

Monsieur le Docteur Nicolas CHASSAING,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
- Docteur en Médecine
- Docteur en Sciences

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Nous apprécions votre enthousiasme et votre sympathie, nous vous remercions pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail en participant à notre jury. Soyez assuré de notre reconnaissance.

A notre Jury

Monsieur le Docteur Frédéric VAYSSE,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef de la sous-section de Pédiodontie
- 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.

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Nous vous remercions d'avoir consacré du temps à la lecture de ce document malgré vos nombreuses obligations hospitalières et universitaires. Nous sommes extrêmement sensibles à vos qualités humaines d'écoute, votre franchise et votre sympathie. Nous avons beaucoup appris à vos côtés pendant toutes ces années d'étude et nous vous adressons notre gratitude pour tout cela.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	13
I. Préambule.....	15
1.1 Définitions.....	15
1.2 Etudes des jumeaux.....	16
1.3 Cas clinique.....	20
1.4 Rappels.....	22
1.4.1 Maladie multifactorielle.....	22
1.4.2 Chromosomes; gènes; locus.....	22
1.4.3 Maladie autosomique.....	25
- Maladie autosomique dominante.....	25
- Maladie autosomique récessive.....	25
1.5 Agénésies dentaires.....	26
1.6 Méthodologie de la revue de la littérature.....	28
II. Quelques caractéristiques des arcades dentaires.....	30
2.1 Encombrement dentaire et classe I squelettique.....	30
2.2 Défaut primaire d'éruption et rétentions.....	33
2.3 Diastème maxillaire médian.....	40
III. Classe III squelettique et prognathisme mandibulaire.....	44
3.1 Classe III squelettique.....	44
3.1.1 Définition.....	44
3.1.2 Prévalence et étiologie.....	44
3.1.3 Diagnostic.....	45
3.1.3.1 Examen exobuccal.....	45
3.1.3.2 Examen endobuccal.....	46

3.2 Prognathisme mandibulaire.....	47
3.2.1 Prévalence.....	47
3.2.2 Mode de transmission.....	48
3.2.3 Gènes de susceptibilité.....	48
IV. Résorption radiculaire externe apicale.....	55
4.1 Définition.....	55
4.2 Prévalence.....	55
4.3 Etiologie.....	56
4.4 Facteurs de risque.....	59
4.4.1 Facteurs mécaniques.....	59
4.4.2 Facteurs biologiques.....	59
4.4.3 Facteurs génétiques.....	60
4.5 Gènes de susceptibilité.....	61
4.6 Conduite à tenir et recommandations.....	69
Conclusion.....	72
Bibliographie.....	73
Annexe 1: Liste des abréviations.....	82

Introduction

Plus de 70% des enfants de 6 ou 7 ans présentent des besoins orthodontiques d'après l'orthodontiste Desayes M.J. (Van Eersel, 2010). L'augmentation de l'apparition des malocclusions dentaires -appelées aussi maladies des civilisations- est attribuée aux changements environnementaux pendant l'évolution humaine (Kawala, 2007). Ce phénomène peut être lié au régime alimentaire (aliments trop mous) et à la diminution du besoin d'une action masticatrice puissante (un moindre exercice des muscles masticateurs). Pour certains auteurs, la génétique est la cause majeure de l'apparition de ces malocclusions, elle a un impact morphologique sur les os de la face et les dents (Normando, 2011). Les facteurs génétiques et environnementaux influent le développement cranio-facial et l'étiologie de la majorité des malocclusions est difficile à déterminer (Germec, 2012).

L'orthopédie dento-faciale est une spécialité dentaire qui s'intéresse à l'étude du développement du maxillaire, de la mandibule, et de la face. Elle concerne le diagnostic des anomalies de croissance, leur traitement et correction. Elle permet non seulement de traiter les malocclusions mais de les prévenir aussi. Son but est de rétablir la fonction et l'esthétique.

Certains auteurs mettent en évidence une relation entre certaines anomalies dentaires congénitales et différents types de malocclusions. En effet, Basdra et al. (2001) ont trouvé que les individus souffrant d'une malocclusion de classe III ou de classe II division 1 présentent des anomalies dentaires congénitales à des taux semblables à ceux observés dans la population générale. Le taux d'apparition de ces anomalies est différent entre la classe III et la classe II division 1: elles sont majoritaires dans les classes III. Les statistiques montrent une légère tendance à ce que la classe III soit associée à ces anomalies. Cependant, cette association n'est pas aussi puissante que celle des classes II division 2 où les différentes anomalies congénitales dentaires sont au moins trois fois supérieures à celles enregistrées chez la population générale (Basdra, 2001).

Nombreux syndromes ont une répercussion sur le développement du complexe cranio-facial. Ils peuvent engendrer des malocclusions associées à des anomalies cranio-faciales sévères. Nous observons par exemple un déficit mandibulaire associé à la séquence de Pierre-Robin, et un palais très ogival associé au syndrome de Marfan.

La compréhension des rôles de chacun de ces facteurs pourrait améliorer nos connaissances sur les étiologies des anomalies orthodontiques, aider à établir le plan de traitement, et à évaluer ses difficultés (Sreedevi, 2013).

Divers facteurs peuvent être impliqués dans l'apparition des malocclusions dentaires, mais notre sujet porte sur la part de l'héritage génétique et son importance en orthodontie.

Au cours d'une revue systématique de la littérature des dix dernières années, nous avons souhaité déterminer la part de la génétique lors de la prise en charge orthodontique. La méthodologie utilisée pour cette revue est décrite à la fin du préambule.

Après avoir défini dans un préambule la génétique et l'épigénétique, expliqué l'apport des études de jumeaux; et fait un rappel sur les notions clés pour une meilleure compréhension de la suite de notre exposé, nous détaillerons dans une première partie certaines caractéristiques des arcades dentaires pouvant être héréditaires, ainsi que les gènes de susceptibilité. Les anomalies dentaires de forme et de structure ne seront pas abordées dans notre travail, elles concernent l'odontologiste bien avant l'orthodontiste. Les agénésies dentaires seront simplement évoquées dans le préambule car elles représentent une entité complexe dont l'étude nécessite une revue de la littérature qui lui soit spécialement consacrée.

Nous parlerons ensuite des facteurs génétiques contribuant à la variation du risque de classe III squelettique associée à une prognathie mandibulaire.

Dans la dernière partie, nous mettrons l'accent sur l'un des risques majeurs du traitement orthodontique. Suite à ce traitement, des résorptions radiculaires externes apicales plus ou moins sévères peuvent se manifester, nous analyserons les éléments génétiques favorisant leurs développements.

I. Préambule

1.1 Définitions

La **génétique** est une science qui concerne les lois de l'hérédité. L'hérédité étant l'ensemble des caractères transmis des parents aux enfants. La génétique humaine est plus complexe (Lacombe 2012, Lamoril 2008) et se divise en trois branches:

- la **génétique médicale**: consultations de génétique,
- la **cytogénétique**: étude des phénomènes génétiques au niveau de la cellule, autrement dit c'est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies;
- la **génétique moléculaire**: étude du génome humain à l'échelle des acides nucléiques, branche à laquelle nous nous sommes intéressés tout au long de notre travail.

La génétique s'intéresse à tous les âges, et elle est appliquée dans tous les champs de la médecine. En odontologie, les anomalies dentaires peuvent constituer un point d'appel fondamental pour des syndromes et maladies génétiques. Une collaboration entre généticiens et chirurgiens-dentistes est en cours de développement. La consultation génétique a pour but de déterminer l'étiologie génétique d'une anomalie et informer les personnes (et familles) atteintes ou qui risquent de l'être.

L'**épigénétique**, est une branche de la biologie qui cherche à déterminer, et décrire les mécanismes régulant la maturation moléculaire des gènes qui influent sur la fonction génomique. Il s'agit par exemple de l'organisation spatiale de l'acide désoxyribonucléique (ADN), sa méthylation, l'environnement,... Ce que Conrad Waddington définit par l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression des gènes.

Le **génotype** est le patrimoine génétique et le reflet de la cartographie génétique générale de l'individu. Le **phénotype** est la façon dont le génotype se manifeste. Un même génotype peut être à l'origine de plusieurs phénotypes. Ces derniers résultent des multiples interactions possibles entre les différents gènes, et entre les gènes et l'environnement (épigénétique; l'environnement est à prendre au sens large: ce qui environne ou a environné le patient, ainsi que certains aspects du mode de vie du patient) (De Jaeger, 2010).

L'**héritabilité** est la part des facteurs génétiques dans la probabilité d'apparition d'un trait phénotypique au sein d'une population donnée, et varie de 0.0 (les variations du phénotype sont attribuées à des facteurs non-génétiques) à 1.0 (les gènes sont l'unique raison de différences individuelles). Les estimations d'héritabilité ont cependant des limites; elles ne donnent pas d'informations sur les gènes ni les facteurs environnementaux en cause. L'héritabilité est soumise aux influences environnementales, si l'environnement des individus sélectionnés lors d'une étude donnée est uniforme, l'héritabilité peut être dans ce cas élevée. Dans le cas contraire, elle peut être faible.

Les estimations de l'héritabilité sont élevées pour la plupart des variations de taille dentaire, du tubercule de Carabelli et des dimensions d'arcade dentaire et sont modérées en ce qui concerne les distances intercuspidiennes (Townsend, 2009). Ces estimations sont faibles pour certains traits occlusaux tels que la supraclusion et le surplomb antérieur (Eguchi 2004; Townsend 2009).

Les cas familiaux où plusieurs membres sont atteints d'une certaine maladie, ne permettent pas d'affirmer que la maladie en question est héritable. Elle aurait pu se développer par chance, ou par l'action de certains facteurs environnementaux. Une maladie familiale ne veut pas toujours dire une maladie génétique.

1.2 Etudes de jumeaux

En étudiant des jumeaux, les chercheurs comprennent mieux le rôle des facteurs génétiques (Patel, 2012). C'est une étude génétique qui permet de déterminer l'héritabilité d'un trait donné (Sreedevi, 2013). Le modèle des jumeaux compare la similarité des jumeaux monozygotes (MZ) qui partagent presque 100% de leurs polymorphismes génétiques, et celles des jumeaux dizygotes (DZ) qui ne partagent en moyenne, que 50% de leurs polymorphismes (Patel 2012; Townsend 2009). En effet, une comparaison de la fréquence à laquelle les jumeaux MZ et DZ sont concordants pour une maladie donnée est une méthode efficace pour évaluer l'influence génétique dans la détermination de la maladie.

- Lorsque la **concordance de la maladie** (pourcentage de paires de jumeaux dans lesquelles les deux individus sont atteints) chez les jumeaux MZ est significativement plus élevée que celle chez les jumeaux DZ, ceci suggère que la maladie a une origine génétique.

- Quand elle est inférieure à 100% chez des jumeaux MZ, certains facteurs non génétiques, liés au milieu, jouent un rôle dans l'apparition de cette maladie. En effet, les jumeaux MZ ont des génotypes identiques, les différences entre eux sont liées aux facteurs environnementaux et épigénétiques (Kawala 2007; Sreedevi 2013).
- Chez les jumeaux DZ, certaines discordances sont liées au milieu, et d'autres aux facteurs génétiques (Kawala, 2007).
- Une concordance identique de la maladie chez les jumeaux MZ et DZ suggère que les facteurs environnementaux font partie de l'étiopathogénie de la maladie.

Une approche qui pourrait résoudre le problème de la confusion liée aux effets dus à l'environnement commun familial est d'étudier des jumeaux MZ qui ont été séparés peu après la naissance et élevés dans des logements séparés, puis réunis à l'âge adulte. La similitude des jumeaux dans ce cas, est attribuée aux seuls gènes partagés, mais ces types de jumeaux sont rares (Townsend, 2009). Suite à cette approche, une contribution génétique significative a été montrée dans la taille de l'incisive permanente, ainsi que dans la carie dentaire (Townsend, 2009).

Les études des jumeaux permettent d'avoir plus d'informations sur la participation et les influences génétiques et environnementales dans les variations des morphologies cranio-faciales et dentaires, et dans certains problèmes fréquents: caries, maladies parodontales et malocclusions (Patel 2012; Townsend 2009). Il est difficile de déterminer quelle est la contribution précise de chacun de ces différents facteurs. Il faut garder à l'esprit l'épigénétique et la stochastique (le hasard) pour expliquer ces variations. Selon Patel et al. (2012), plus la composante génétique est importante, plus le pronostic de réussite du traitement orthodontique est mauvais.

La génétique et/ou des facteurs extrinsèques (influences environnementales, adaptations fonctionnelles, la diffusion hormonale par la circulation maternelle ou directement à travers la membrane placentaire et le liquide amniotique) peuvent provoquer une discordance des caractéristiques du squelette crânio-facial, de la dentition et l'occlusion chez des jumeaux DZ partageant le même environnement de croissance (Chou, 2011).

Dans l'étude de Sreedevi et al. (2013) 19 paires de jumeaux (12 paires MZ, et 7 paires DZ) entre 14 et 25 ans, vivant en Inde: à Hyderabad et à Secunderabad, et n'ayant pas eu de traitement orthodontique ont été sélectionnées. Le sexe des jumeaux n'a pas été pris en compte. 30 paramètres céphalométriques utilisés en orthodontie ont été mesurés. 20 paramètres (11 linéaires et 9 angulaires) des 30 analysés ont une valeur d'héritabilité importante chez la population étudiée. Les auteurs ont conclu que la matrice cranio-faciale est sous un contrôle génétique.

20 paires de jumeaux MZ de sexe masculin, et 24 de sexe féminin ; 17 paires de jumeaux DZ de sexe masculin, et 8 de sexe féminin, ainsi que 9 paires de jumeaux DZ de sexes opposés ont été sélectionnées pour participer à l'étude d'Eguchi et al. (2004). Les sujets inclus dans l'étude sont australiens, ont toutes les dents permanentes présentes (à l'exception des troisièmes molaires), un encombrement et une usure dentaire minimales, et n'ont pas eu de traitement orthodontique. Des empreintes des arcades dentaires ont été prises. Les modèles d'étude obtenus ont été analysés pour évaluer l'implication des facteurs génétiques et environnementaux dans la variation de la taille, la profondeur et la largeur du maxillaire.

- Une dominance des facteurs héréditaires et peu de variation sont notées chez les MZ.
- Une différence est relevée entre les filles et les garçons d'une fratrie DZ (témoins).
- Il n'existe pas de différence chez les MZ entre le premier né et le second.

Les dimensions d'arcades dentaires sont donc sous l'influence de facteurs génétiques, avec une héritabilité élevée (Eguchi, 2004).

Peu d'études dentaires chez les jumeaux ont pris en compte le type du chorion, bien que Burris et Harris aient fourni la preuve que ceci peut affecter les dimensions des dents permanentes (Townsend, 2009). Les jumeaux MZ partagent souvent (60-70% des cas) un même placenta et chorion. Les jumeaux mono-chorioniques se séparent environ six à quatorze jours après la conception. Chez environ 30% des jumeaux MZ mono-chorioniques, il peut y avoir des anastomoses artério-veineuses qui peuvent conduire à des différences marquées dans le développement physique (Townsend, 2009). Les jumeaux di-chorioniques, sont censés se séparer à un stade précoce du développement, dans les 3 premiers jours post-conception (Townsend, 2009). Le type de chorion est une variable importante qui peut affecter l'environnement prénatal des paires de jumeaux MZ conduisant à des différences dans la croissance et le développement. L'environnement prénatal des jumeaux peut avoir un effet sur le développement de leurs dentitions.

Des informations sur le type du chorion des jumeaux MZ seraient également très utiles dans des études ultérieures de l'image-miroir des jumeaux (Townsend, 2009).

Un des buts de l'étude de Race et al. (2006) est de tester les associations, chez des paires de jumeaux MZ, entre « le type du chorion » et les 2 variables « poids à la naissance » et « taille des dents permanentes ». Le poids à la naissance, et la taille des dents ont été enregistrés chez 170 paires de jumeaux australiens MZ participant à une étude de la croissance dento-faciale. Le type du chorion basé sur les rapports des mères a été comparé à celui marqué dans les dossiers de l'hôpital chez un sous-échantillon de 68 paires de ces jumeaux MZ. Parmi ces 68 paires, 27 ont des informations fiables concernant le type du chorion. Chez ces 27 paires de jumeaux, une association significative a été notée entre le type du chorion et les différences intrapaires du poids à la naissance, et celles de la taille et dimensions des couronnes dentaires. De plus grandes différences significatives intrapaires du poids à la naissance ainsi que de la taille des dents permanentes ont été notées pour les paires issues d'un monochorion. Il pourrait exister des facteurs communs à la croissance staturo-pondérale et à la croissance dentaire. En effet, la présence des récepteurs de l'hormone de croissance ou *Growth Hormone* (GH) et sa protéine de liaison a été mise en évidence dans les germes dentaires de rats (Zang, 1997). De plus une ancienne étude clinique strasbourgeoise, a montré une microdontie et/ou un retard de l'éruption dentaire, chez les enfants présentant une déficience en GH et souffrant de nanisme hypophysaire (Bigéard, 1991).

Les influences génétiques, environnementales et les facteurs stochastiques pourraient expliquer la raison pour laquelle des jumeaux monozygotes ne sont pas identiques. La différence d'implantation et de nutrition placentaires constituent d'éventuelles influences environnementales. La chorionicité pourrait également constituer un facteur environnemental important, puisque les influences trophiques in utéro pourraient jouer un rôle dans le développement dentaire. Les mutations post-zygotiques, la discordance pour les gènes soumis à empreinte (maternelle ou paternelle), ou une légère différence du degré de méthylation des gènes autosomiques peuvent produire des variations génétiques.

L'analyse de la microbiologie de la cavité buccale chez des jumeaux suggère que certaines espèces bactériennes sont favorisées par l'hérédité et que les facteurs environnementaux peuvent moduler les effets des facteurs génétiques (Corby, 2007).

1.3 Cas clinique

A titre d'exemple, nous présentons le cas de 2 jumelles MZ, Y. et J. élevées dans le même environnement, présentant une similitude de la forme des arcades et de la situation des lésions carieuses.

Y.



J.



Figures 1 et 2. Photographies endobuccales des arcades en occlusion, de face, de Y. et J.



Figures 3 et 4. Photographies endobuccales de l'arcade maxillaire (miroir) de Y. et J.



Figures 5 et 6. Photographies endobuccales de l'arcade mandibulaire de Y. et J.

Analyse des modèles



Figure 7. Modèle mandibulaire de Y.



Figure 8. Modèle mandibulaire de J.

L'évolution des 38 est identique chez les deux sœurs.



Figure 9. Modèle maxillaire de Y.



Figure 10. Modèle maxillaire de J.

- Une orientation mésio-palatine prononcée et atypique des premières prémolaires maxillaires.
- Une voûte palatine plus large du côté droit par rapport au plan sagittal médian.
- Les largeurs des arcades maxillaires sont identiques à savoir 5,6 cm (de la cuspide disto-vestibulaire de la 16 à la cuspide disto-vestibulaire de la 26).

1.4 Rappels

1.4.1 Maladie multifactorielle

Une **maladie** est dite **monofactorielle** ou **monogénique** lorsque sa transmission est due à une mutation dans un seul gène (un gène, une maladie). Elle est dite **multifactorielle** lorsque c'est la conséquence de l'action de plusieurs facteurs environnementaux et génétiques (Lamoril, 2008). C'est le cas par exemple, du diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, et de nombreux cancers... Cependant, ces pathologies se développent, dans environ 5 % des cas sous formes monogéniques.

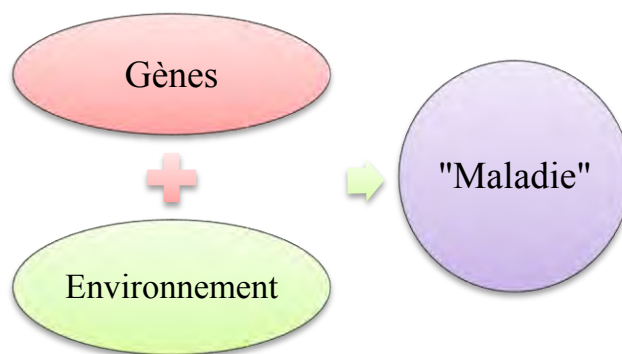


Figure 11. Maladie multifactorielle.

Le modèle **multifactoriel** - génétique, épigénétique et influences environnementales - fournit la meilleure explication des observations des divergences d'expression des anomalies de nombres (hypodontie et hyperdontie) chez des paires de jumeaux MZ (Townsend, 2009).

Les gènes et l'environnement peuvent contribuer à la fois à des variations phénotypiques normales et anormales (Townsend, 2009).

1.4.2 Chromosomes; gènes; locus (De Jeager, 2010)

Le noyau des cellules humaines somatiques (non sexuelles) renferme 46 chromosomes groupés par paires: 22 paires d'autosomes (chromosomes non sexuels) et une paire de gonosomes (chromosomes sexuels) XX chez la femme et XY chez l'homme. Dans chaque paire, un chromosome est issu du père et l'autre de la mère.

Un **chromosome** est une structure microscopique constituée de molécules d'ADN et de protéines, c'est le support physique des gènes et de l'information génétique. L'ADN a une structure en double hélice. C'est une association d'acide phosphorique, de sucre ribose et de bases azotées. Il existe 4 sortes de bases azotées: l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C).

Le centromère d'un chromosome est la région qui sépare les deux bras de ce dernier. Le bras au-dessus du centromère, qui est le plus court, est appelé le bras p; tandis que le bras le plus long est le bras q. Les extrémités distales des bras chromosomiques sont les télomères.

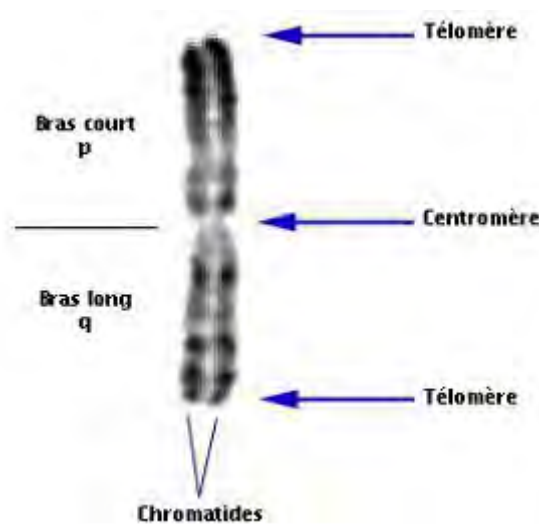


Figure 12. Chromosome [67].

Les techniques de marquage ont permis d'identifier avec précision chaque paire chromosomique en fonction de la séquence des bandes claires et sombres révélée le long des bras chromosomiques pouvant être observée à l'aide d'un microscope et de colorations spéciales. Nombreuses sont les techniques de marquage possibles, mais les plus utilisées sont les bandes G (coloration au Giemsa) obtenues par dénaturation enzymatique.

Les bandes sont numérotées en allant du centromère vers les télomères. À des résolutions plus élevées, des sous-bandes, peuvent apparaître, et elles sont numérotées de la même façon que les bandes.

Chaque **gène** (unité de l'information génétique, transmissible) occupe un emplacement physique précis sur un chromosome donné dénommé locus. Le **locus** est un fragment séquentiel invariable du chromosome où il peut y avoir un gène mais pas obligatoirement.

Exemple localisation du locus: 1p36

1 = première paire de chromosome

p = bras court du chromosome

36 = sous-bande 6 de la bande 3

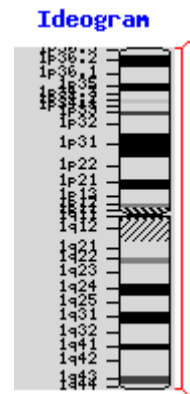


Figure 13. Marquage du chromosome 1 [68].

Un gène est constitué d'une séquence de bases nucléotidiques qui peut être modifiée au niveau d'un ou plusieurs nucléotides par mutation et créer un allèle du gène initial. Les mutations créent de nouvelles formes d'un gène donné; lorsqu'elles entraînent une pathologie l'allèle est dit morbide.

Quand on parle de **polymorphisme**, c'est qu'il existe au moins deux allèles différents pour un gène donné. Un allèle est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes, chez au moins 1% des individus.

De nombreuses variations existent entre des individus de génomes différents. Il s'agit essentiellement des *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) qui sont des variations de séquence ponctuelle (une base nucléotidique). Ce sont les formes les plus fréquentes de variation de l'ADN du génome humain, et n'ont pas généralement d'expression phénotypique (Fontana, 2012).

Chez l'homme, deux allèles sont présents pour un gène donné. Un individu est dit **homozygote** quand il possède deux allèles identiques d'un gène donné. Il est dit **hétérozygote** lorsqu'il possède deux allèles différents d'un même gène. Dans ce cas, il présente sur un des deux chromosomes d'une même paire un gène muté, et sur l'autre un gène « sauvage ».

1.4.3 Maladie autosomique

Nous parlons de maladie génétique autosomique quand le gène lié à la maladie est situé sur un autosome, soit tous les chromosomes sauf le X et le Y.

Les deux sexes sont touchés avec la même fréquence et la transmission se fait par les deux sexes.

- Maladie autosomique dominante

Une maladie autosomique est dominante quand l'allèle muté responsable de la maladie est dominant sur l'allèle « sauvage ». Les allèles dominants s'expriment dès qu'ils sont présents, la maladie s'exprime donc chez les hétérozygotes.

Toute personne atteinte a un risque de 50% de transmettre la maladie à ses enfants (à chaque grossesse) quelque soit leur sexe.

La **pénétrance** est la probabilité qu'un génotype se manifeste par un phénotype. Une des particularités de l'hérédité autosomique dominante est la pénétrance incomplète.

Dans certaines maladies, les individus porteurs de la mutation peuvent ne pas avoir des signes de l'affection. Un sujet apparemment sain peut être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance donnant lieu à un « saut de génération ».

La pénétrance d'un allèle morbide est définie par le rapport suivant: nombre d'hétérozygotes malades / nombre total d'hétérozygotes.

Lorsque la pénétrance est inférieure à 100% on parle de **pénétrance incomplète**. Ce phénomène est expliqué par l'interaction de l'allèle morbide avec des gènes modificateurs et/ou des facteurs de l'environnement. La pénétrance peut varier en fonction de différents paramètres dont l'âge ou le sexe. Exemple: une pénétrance de 80% signifie qu'un sujet porteur de la mutation a 80% de risque d'être malade.

- Maladie autosomique récessive

Lorsque l'allèle responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage, on parle de maladie autosomique récessive. Dans ce cas, les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes.

Un couple d'hétérozygotes a un risque de 25% d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception.

1.5 Agénésies dentaires (Boulanger 2011; Chhabra 2014)

Le nombre des dents peut varier, le plus souvent dans le sens d'une diminution. L'agénésie dentaire est une anomalie de nombre par défaut qui résulte de l'absence de développement d'un ou plusieurs germes. C'est l'anomalie de développement la plus commune chez l'homme. Les agénésies sont classées en fonction du nombre d'organe dentaire absents: l'absence d'une à six dents est qualifiée d'hypodontie; il s'agit d'une oligodontie quand plus de six dents sont absentes (ces deux définitions excluent les troisièmes molaires). L'anodontie est l'absence totale d'organe dentaire. 83% des agénésies concernent une ou deux dents. De nombreuses anomalies bucco-dentaires peuvent être associées aux agénésies dentaires. Une prise en charge précoce des patients est nécessaire pour améliorer la fonction, l'esthétique et guider la croissance.

La prévalence de ces anomalies est extrêmement variable selon les ethnies. Pour certains auteurs, il pourrait y avoir une différence significative selon le sexe: POLDER et al. (2004), auteurs d'une méta-analyse dont le but est d'avoir plus de précisions sur la prévalence des agénésies, concluent que les femmes sont 1,37 fois plus touchées que les hommes.

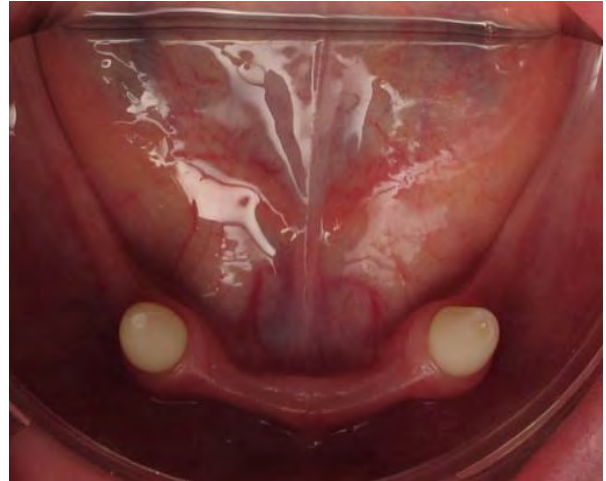
En Europe, les dents les plus fréquemment concernées, après les troisièmes molaires, sont les deuxièmes prémolaires mandibulaires, suivies des incisives latérales maxillaires.

La denture permanente est plus souvent affectée que la denture temporaire. Cependant, l'agénésie d'une dent temporaire sera prédictive de l'agénésie de la dent permanente correspondante.

L'agénésie dentaire est parfois causée par des facteurs épigénétiques, environnementaux, tels que l'infection (par exemple la rubéole pendant la grossesse), des facteurs locaux, des traitements médicamenteux, un traumatisme, une chimiothérapie ou une radiothérapie, des perturbations endocriniennes ou des perturbations nerveuses (perturbations de l'innervation de la mâchoire), mais dans la majorité des cas les facteurs génétiques sont fortement impliqués.

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

Les agénésies peuvent être syndromiques ou isolées. Dans le cas des formes syndromiques (>100), l'agénésie dentaire n'est qu'une des multiples manifestations du syndrome et de l'anomalie génétique en question. Les formes non syndromiques sont les plus fréquentes, et peuvent être sporadiques ou familiales. Pour les formes familiales, différents mode de transmission ont été rapportés: autosomique dominant, autosomique récessif, et lié à l'X.



Figures 14 et 15. Photographies endobuccales du maxillaire et de la mandibule chez un patient de 8 ans et 6 mois qui souffre d'une dysplasie ectodermique hypohidrotique et présente une oligodontie associée à une morphologie dentaire atypique (UFR d'orthopédie dento-faciale, Rangueil).



Figure 16. Orthopantomogramme (UFR d'orthopédie dento-faciale, Rangueil).

L'agénésie trouve son origine au cours de l'embryogénèse. Un grand nombre de gènes est impliqué -via une combinaison de molécules de signalisation- dans l'odontogénèse qui comprend plusieurs étapes. Un défaut de certaines de ces molécules ou une fonction anormale d'un de ces gènes perturberaient les voies de signalisation, et provoquerait l'arrêt du développement de l'organe dentaire aboutissant à l'agénésie.

Les formes non syndromiques (familiales et sporadiques) chez l'homme ont révélé des défauts dans divers gènes intervenant tous dans l'odontogénèse. Elles impliquent quatre principaux gènes: *Muscle segment Homeobox 1 (MSX1)* (7 mutations décrites), *Paired box 9 (PAX9)* (11 mutations décrites), *Axis Inhibition protein 2 (Axin2)* et Ectodysplasine (*EDA*). Ces gènes ne sont pas spécifiques du développement dentaire et entrent en jeu dans le développement de nombreux autres organes.

Les agénésies dentaires, sont liées à des perturbations de l'odontogénèse et du développement embryonnaire. La variabilité phénotypique (nombre, site, anomalies dentaires associées) et l'hétérogénéité génétique des agénésies dentaires rendent leur analyse encore plus compliquée. En plus, ces gènes ne constituent pas des éléments novateurs pour la prise en charge orthodontique et sortent du cadre de ce travail.

1.6 Méthodologie de la revue systématique de la littérature

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature concernant la génétique et l'orthodontie. Les articles sélectionnés sont ceux publiés au cours des dix dernières années. Pour recueillir des données sur les facteurs génétiques chez les patients souffrant de malocclusions et d'anomalies dento-faciales, nous avons analysé les articles présentant suffisamment d'informations pour déterminer clairement la présence et la distribution de ces facteurs. Leurs validités et pertinences n'ont pas été évaluées et ont été considérées comme acquises.

Une recherche documentaire a été effectuée en utilisant les bases de données suivantes:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
- Google Scholar (<http://scholar.google.fr/>);
- EM Premium (<https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/recherche>).

Les mots clés piliers de cette thèse sont: la génétique (*genetics*), épigénétique (*epigenetics*), orthodontie (*orthodontics*), association (*association*).

La revue systématique de la littérature a permis d'obtenir de nombreuses références, recouvrant des champs variés que nous avons organisés de la façon suivante. D'une part, des éléments génétiques concernant les arcades dentaires ont été mis en évidence. Ils concernent les encombrements dentaires, les rétentions, les défauts primaires d'éruption, et les diastèmes maxillaires médians. Ceci constituera une première partie de notre travail.

(Cohen-Levy 2011; Frazier-Bowers 2009-2010; Gass 2003; Stellzig-Eisenhauer 2013; Ting 2011)

D'autre part, nous avons obtenu une abondante quantité d'articles concernant les classes III et le prognathisme mandibulaire. Contrairement aux malocclusions de classe II division 1 et division 2 qui n'ont pas fait l'objet de publications récentes mettant en évidence leurs étiologies génétiques.

(Cruz 2011; El-Gheriani 2003; Frazier-Bowers 2009; Jang, 2010; Jena 2005; Li 2010-2011; Nikopentius 2013; Tassopoulou-Fishell 2012; Xue 2010; Yamaguchi 2005)

En dernier lieu, nous avons obtenu une série d'articles concordants et complémentaires concernant les résorptions radiculaires externes apicales. Cette thématique a été regroupée dans le dernier chapitre.

(Abass, 2008; Al-Qawasmi 2003; Diop Ba 2013; Fontana 2012, Hartsfield 2004; Iglesias-Linares 2013-2014; Lages 2009; Lopatiene 2008; Pereira 2013)

II. Quelques caractéristiques des arcades dentaires

2.1 Encombrement dentaire et classe I squelettique:

Il est important de faire la différence entre une classe I dentaire et une classe I squelettique. Une classe I dentaire correspond à la situation où la cuspide mésio-vestibulaire de la première molaire maxillaire se trouve dans le sillon mésio-vestibulaire de la première molaire mandibulaire. Il s'agit de rapports dentaires normaux et harmonieux.

La classe I squelettique, qui se caractérise par un angle ANB normal (valeur moyenne: $2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ selon l'analyse de Steiner), peut présenter des dysmorphoses, malocclusions et encombrements dentaires.

L'**encombrement dentaire** est un problème fréquent chez les adolescents et les adultes de notre société moderne. C'est une anomalie complexe qui porte préjudice à l'esthétique et à la qualité de vie, dont l'étiologie a des composantes génétiques et environnementales (Ting, 2011). En denture mixte, il est habituellement causé par un manque d'espace au niveau de l'arcade qui ne peut accueillir toutes les dents permanentes en éruption. La taille des dents, surtout la dimension mésio-distale, contribue à cet encombrement.



Figures 17 et 18. Photographies endobuccales d'un encombrement dentaire antérieur chez une patiente de 21 ans (UFR d'orthopédie dento-faciale, Rangueil).

Ting et al. (2011) ont essayé d'identifier parmi 7 gènes candidats lesquels pourraient être responsables de l'encombrement dentaire chez des lycéens et/ou étudiants âgés de moins de 27 ans, en bonne santé, issus d'une population chinoise, vivant à Hong Kong. Ils ont toutes leurs dents et n'ont pas déjà bénéficié d'un traitement orthodontique. Ils présentent une classe I squelettique et un encombrement dentaire ≥ 5 mm au niveau au moins d'une des deux arcades. Les sujets « témoins » ont les mêmes critères d'inclusion, sauf qu'ils ne présentent pas d'encombrement ni de diastèmes. Au total, 254 sujets ont été inclus dans cette étude, 133 présentant un encombrement dentaire (dont 42% sont de sexe masculin), et 121 « témoins » (dont 32% sont de sexe masculin).

L'objectif de cette étude est d'identifier des marqueurs de prédisposition à un encombrement potentiel qui permettraient d'agir précocement pour éviter son apparition, par des messages de prévention ou des interventions précoces.

3 groupes de gènes ont été analysés:

- famille *EDA*: Ectodysplasine (*EDA*); *X-Linked Ectodysplasin receptor* (*XEDAR*); Récepteur de l'Ectodysplasine (*EDAR*).
- famille *BMP*: *Bone Morphogenetic Protein* (*BMP*) 2; *BMP* 4; *BMP* 7.
- *Sonic hedgehog* (*SHH*).

- Cette étude suggère l'existence d'une association entre les gènes *EDA* et *XEDAR* et l'encombrement dentaire chez la population étudiée (Ting, 2011). *EDA* et *XEDAR* appartiennent tous les deux à la superfamille des TNF connue pour participer, entre autres, à la mort cellulaire et l'inflammation.

Les SNP rs3764746 et rs3795170 dans le gène *EDA* sont associés à cet encombrement. L'allèle G au niveau de ces SNP montre des prévalences d'encombrement plus importantes. Le bloc formé par ces deux SNP, contenant l'haplotype GG, est significativement associé à l'encombrement. Ce bloc pourrait être considéré comme une région candidate dans une étude où l'échantillon est plus important (Ting, 2011).

La voie de signalisation d'*EDA* a un rôle morphogénétique au niveau des dents et d'autres organes ectodermiques. Chez les souris, les mutations de ce gène causent une dysplasie ectodermique hypohidrotique.

Bien que les souris présentant une déficience en EDA développent des défauts dans différents organes ectodermiques, des petites dents et une hypodontie; une surexpression de l'isoforme *Eda-A1* cause des défauts incluant de « grandes dents » et des dents surnuméraires (Ting, 2011).

Chez l'Homme, les mutations d'*EDA* sont à l'origine de nombreux organes ectodermiques défectueux: par exemple; les dents (ex: oligodontie), les cheveux et les glandes sébacées. Ces mutations entraînent une dysplasie type qui peut varier de la dysplasie ectodermique à une simple oligodontie. Des phénotypes similaires ont été observés suite à des mutations d'autres membres de signalisation EDA, dont EDAR (protéine transmembranaire codée par le gène *EDAR*, c'est un récepteur pour l'ectodysplasine) (Ting, 2011).

Des mutations de ces deux SNP dans le gène *EDA* pourraient causer des différences d'expression du gène à l'origine du phénotype « grandes dents », suggéré être à l'origine de l'encombrement (Ting, 2011).

Le SNP rs372024 dans le gène *XEDAR* est associé d'une façon significative à l'encombrement, l'allèle G provoquerait la multiplication de ce risque par 2. Ce SNP est une mutation silencieuse qui ne provoque pas l'apparition d'un acide aminé différent lors de la traduction (Ting, 2011).

Le gène *XEDAR* produit un récepteur qui se lie spécifiquement à son ligand EDA-A2 (deuxième isoforme d'*EDA*). Une expression de *XEDAR* a été trouvée au niveau des follicules pileux mais pas au niveau des dents. Les souris présentant une expression faible de *XEDAR*, ne montrent pas d'anomalies dans les principaux organes, les dents, ni les follicules pileux. Ce récepteur TNF est conservé à travers les espèces, ce qui suggère qu'il a un rôle indispensable dans le développement, mal identifié jusqu'à présent.

XEDAR a été récemment associé à l'alopecie androgénique (perte graduelle des cheveux due à l'influence des hormones mâles) chez les populations européennes. Les dents et les cheveux sont dérivés de l'ectoderme, et partagent des voies de développement communes. C'est pourquoi, si un gène est responsable du développement des cheveux, il pourrait être aussi impliqué dans le développement dentaire (Ting, 2011).

- Les BMP ont un rôle crucial dans la croissance de nombreux organes à travers les espèces. Des membres de la famille BMP sont responsables de la structure dentaire, du nombre et la taille des dents (Ting, 2011).

Le SNP rs1005464 dans le gène *BMP2*, situé sur un intron (une région non codante de l'ADN), est associé d'une façon significative à cet encombrement dentaire. Le SNP rs15705 dans le même gène présente une association moins importante.

- Le gène *SHH* joue un rôle régulateur dans la morphogenèse des organes ectodermiques, en particulier dans l'odontogenèse. Cependant, aucun des SNP de *SHH* n'a montré une association avec l'encombrement dans cette étude (Ting, 2011).

3 SNP localisés au niveau du chromosome X (*EDA* est situé au niveau de Xq12-q13.1; et *XEDAR* est situé au niveau de Xq12) sont associés à l'encombrement. Cependant, sa prévalence chez les individus de sexe féminin n'est pas deux fois plus élevée que chez les individus de sexe masculin, ce qui indique que ces gènes n'ont pas d'effet majeur et que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux pourraient être impliqués (Ting, 2011).

C'est la première étude faite sur des sujets souffrant d'un encombrement dentaire associé à une classe I squelettique. Des études supplémentaires avec des échantillons plus larges, et des populations différentes sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

L'encombrement dentaire, problème clinique très fréquent, peut être la résultante de plusieurs facteurs: arcades dentaires trop petites, dents trop larges, mauvaises habitudes, facteurs génétiques...

Dans une population chinoise, présentant une classe I squelettique, des marqueurs de prédisposition, ont été mis en évidence au sein des gènes *EDA* et *XEDAR* (Ting, 2011).

2.2 Défaut primaire d'éruption et rétentions

L'**éruption primaire** est le processus qui conduit une dent à se déplacer depuis son site germinatif osseux initial jusqu'à son site fonctionnel sur l'arcade. Lors de l'éruption, un mouvement axial de la dent vers une position fonctionnelle (occlusion) a lieu. L'éruption dentaire est contrôlée et régulée par une série d'événements de signalisation entre le follicule dentaire, interposé entre l'os alvéolaire et la dent en formation, et les ostéoblastes et ostéoclastes qui se trouvent dans l'os alvéolaire (Frazier-Bowers 2010, Frazier-Bowers 2009).

Les problèmes de l'éruption dentaire peuvent être associés à un contexte syndromique ou non syndromique (Frazier-Bowers, 2010). Ces troubles vont du simple retard de l'éruption jusqu'à l'absence de celle-ci (Frazier-Bowers, 2010). Quand ils sont non syndromiques, ils sont dans la plupart des cas attribués à des obstacles physiques. Il peut s'agir aussi d'un dysfonctionnement du mécanisme éruptif causé par régulation moléculaire anormale d'origine génétique.

Un défaut du mécanisme résorption/absorption de l'os alvéolaire peut causer une ankylose dentaire, un « échec primaire d'éruption » (*primary failure of eruption*), et une inclusion dentaire (Frazier-Bowers, 2010). Le « **défaut primaire d'éruption** » (DPE), parfois aussi appelé « échec primaire d'éruption », désigne l'absence d'éruption partielle ou totale d'un germe non-ankylosé (Stellzig-Eisenhauer, 2013). Le DPE est accompagné d'une infraclusion des dents atteintes, une bécane qui augmente en postérieur accompagnée d'une croissance verticale normale, et une impossibilité de déplacer orthodontiquement les dents atteintes (Frazier-Bowers, 2010).

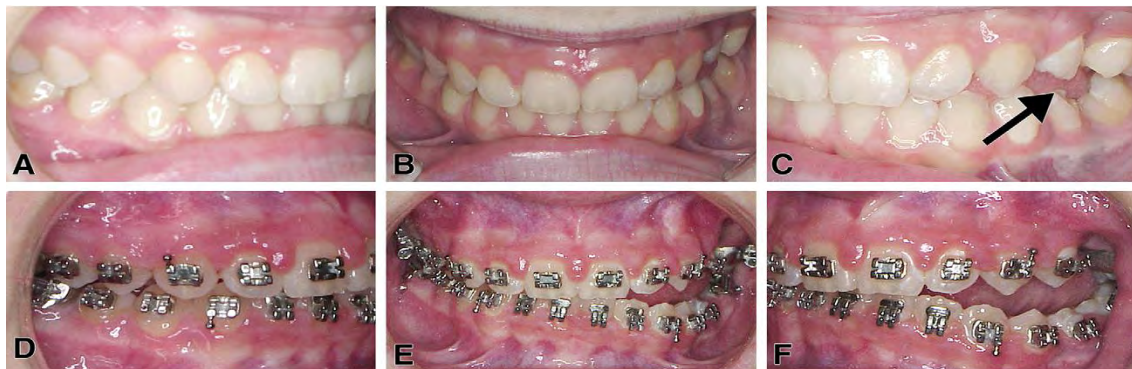


Figure 19. Photographies intrabuccales avant et pendant le traitement orthodontique chez un patient qui présente un DPE. L'infraclusion est aggravée par le traitement orthodontique (Frazier-Bowers, 2010).

Il existe deux types de DPE non syndromiques. Ils affectent principalement les segments postérieurs uni- ou bi- latéralement, et présentent tous les deux une bécane qui s'accroît en allant du secteur antérieur vers les secteurs postérieurs touchés. Quelque soit le type ou le degré de sévérité du DPE, les dents atteintes ne répondent pas aux forces orthodontiques. La gestion orthodontique de l'échec d'éruption lié à un problème mécanique est différente de celle des dents qui souffrent d'un DPE.

Pour le type I, le défaut d'éruption s'est exprimé à un même moment du développement au niveau de toutes les dents atteintes. Le type II présente une expression du DPE plus variée au niveau des dents touchées; il a été suggéré que le moment d'apparition du défaut serait lié au stade du développement radiculaire. Selon Frazier-Bowers (2010), l'hétérogénéité clinique serait mieux expliquée par une étiologie génétique.

La **rétenction primaire** est l'interruption du processus d'éruption avant que la couronne n'ait pu pénétrer la muqueuse buccale, à la suite d'une altération du follicule dentaire et en l'absence de tout obstacle mécanique (Cohen-Levy, 2011).

La **rétenction secondaire** se définit par l'arrêt de l'éruption après l'émergence de la dent. La dent est entièrement formée mais incapable d'atteindre le plan d'occlusion et paraît sous-évaluée par rapport aux dents voisines qui continuent leur éruption. Les dents présentant une rétenction secondaire sont généralement des molaires temporaires, cependant les molaires permanentes peuvent être également impliquées (Cohen-Levy, 2011). Les rétentions secondaires n'ont pas une étiologie connue quand il n'y a pas de barrière physique. Il a été suggéré qu'elles sont liées à des troubles physiologiques, mécaniques ou génétiques (Frazier-Bowers, 2010). Une occurrence familiale a souvent été rapportée, ce qui laisse supposer une composante génétique. Le mode de transmission semble être autosomique dominant (Cohen-Levy, 2011).

La rétenction secondaire est une condition clinique qui inclut la ré-impaction, la ré-inclusion et l'ankylose (Frazier-Bowers, 2010). L'ankylose est la plus fréquemment diagnostiquée dans ce groupe. Il s'agit de la fusion de l'os alvéolaire avec le cément et/ou la dentine qui se produit au niveau d'une rupture de continuité desmodontale, et sur le plan histologique, cette partie du ligament est remplacée par du tissu calcifié (Cohen-Levy 2011, Frazier-Bowers 2010). L'ankylose se produit habituellement après l'éruption partielle dans la cavité orale, probablement en raison d'une altération locale du ligament parodontal ou d'une anomalie de son processus de réparation (Frazier-Bowers, 2010). Les troubles du développement qui affectent le ligament parodontal et qui provoquent l'ankylose sont peut-être d'origine héréditaire, puisqu'il existe de nombreux rapports de cas mettant en cause une origine familiale. Ces troubles pourraient également résulter d'une combinaison de divers facteurs: perturbations du métabolisme local, traumatisme, infection virale, irritation chimique ou thermique, chirurgie orthognathique et une pression anormale exercée par la langue (Cohen-Levy, 2011)...

Le diagnostic de l'ankylose peut être fait radiologiquement par l'absence de l'espace du ligament parodontal, l'absence d'une mobilité physiologique et par un son aigu à la percussion. Cependant, l'absence d'un espace desmodontal est souvent mal interprétée à l'examen radiologique. L'ankylose ou la rétention secondaire est difficilement distinguée du DPE (Frazier-Bowers, 2010).

Les défauts d'éruption ont des répercussions cliniques importantes. La dent concernée ne peut pas atteindre ses antagonistes, déclenchant une béance. Les effets s'étendent à l'ensemble de l'arcade: version excessive des dents voisines, égression des dents antagonistes, fermeture de l'espace... Des malocclusions secondaires sont susceptibles de se développer, et la langue aurait tendance à combler l'infraclusion latérale (Cohen-Levy, 2011).

En absence d'obstacles physiques, il est logique de rechercher une cause génétique pour les problèmes d'éruption. Différentes études basées sur des cas familiaux ont essayé de mettre en évidence des gènes candidats.

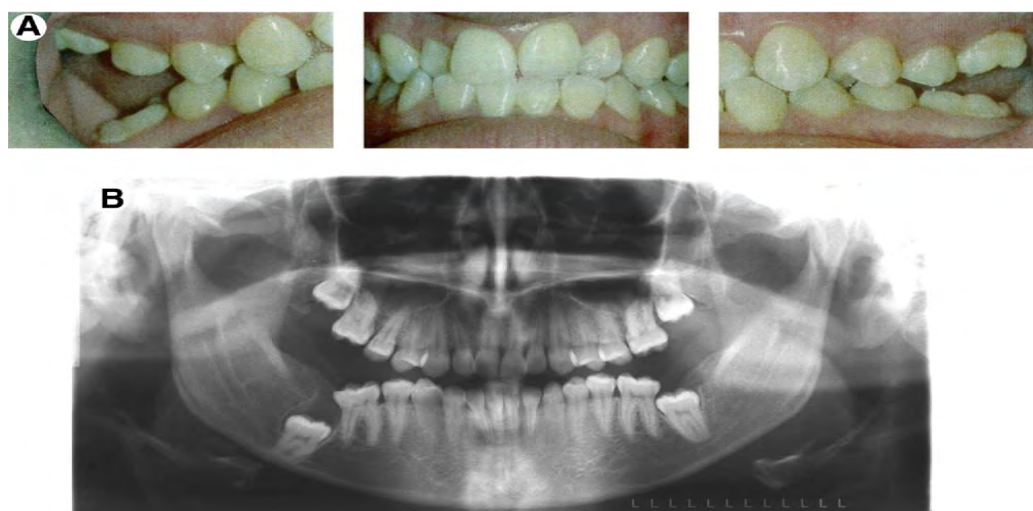


Figure 20. A- Photographies intrabuccales de face et de profil d'un patient souffrant d'un DPE et présentant des béances latérales postérieures B- Orthopantomogramme (Frazier-Bowers, 2010).

- Le gène *Parathyroid Hormone Receptor 1 (PTH1R)* est à l'origine de cas familiaux sévères de DPE (Frazier-Bowers, 2010). *PTH1R* est situé au niveau de 3p22-21.1 et code pour un récepteur protéique pour l'hormone parathyroïdienne (PTH) et pour la *Parathyroid Hormone-Like Hormone (PTH1H)* (Frazier-Bowers, 2010).

Une des fonctions essentielles de la PTH est la régulation du métabolisme du calcium, alors que PTHLH joue un rôle majeur dans la régulation de la prolifération et la différenciation des chondrocytes, l'ossification enchondrale, et les interactions épithélio-mésenchymateuses lors de la formation des dents (Frazier-Bowers, 2010).

Des altérations de *PTH1R* sont relevées également dans de nombreux syndromes qui incluent des dysplasies squelettiques et cartilagineuses. D'après Frazier-Bowers (2010), des mutations récessives de *PTH1R* ont été identifiées chez des gens atteints de la chondrodysplasie de Blomstrand. Il s'agit d'un trouble génétique caractérisé par une augmentation de la densité osseuse, une petite taille et des dents incluses.

Le gène *PTH1R* interagit avec d'autres gènes- tel que le gène *PTHLH*- et n'est probablement pas responsable de tous les types de troubles d'éruption (Frazier-Bowers, 2010). La protéine PTH1R peut provoquer un déséquilibre de la balance résorption osseuse (nécessaire pour dégager le chemin pour l'éruption de la dent)-formation osseuse (nécessaire pour reconstruire l'os à travers lequel la dent a transité), et donc contribuer au DPE.

Le pedigree de la famille, sans troubles systémiques, étudiée par Frazier-Bowers en 2010, suggère un mode de transmission autosomique dominant du DPE avec des degrés variables d'expressivité. Le séquençage de *PTH1R* suggère une altération hétérozygote, c.1353-1 G>A, qui provoque la perte de la fonction de la protéine PTH1R. Des analyses fonctionnelles sont nécessaires pour connaître la conséquence de l'altération de cette séquence du gène proposée (Frazier-Bowers 2010).

Six familles, où au moins deux membres sont touchés par un DPE, ont été étudiées par Risom et al. (2013). La transmission du DPE suit également un modèle autosomique dominant. Chaque famille abrite une mutation dans *PTH1R*. Les mutations identifiées n'ont été trouvées que chez les individus affectés au sein des familles. Six nouvelles mutations dans *PTH1R* ont donc été relevées et ajoutées aux 8 autres trouvées dans des études précédentes.

Les pedigrees des familles étudiées par Stellzig-Eisenhauer et al. (2013) montrent également un mode de transmission autosomique dominant du DPE.

- Le follicule dentaire joue un rôle de « médiateur central » dans l'éruption dentaire, il procure l'environnement et les chémo-attractants pour la transformation des monocytes en ostéoclastes facilitant la résorption osseuse nécessaire pour l'éruption dentaire normale. Les cellules étoilées du réticulum du follicule dentaire, secrètent

PTHLH, qui induit une surexpression de *colony-stimulating factor 1* (CSF1) et *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand* (RANKL) responsables de l'ostéoclastogenèse. Une surexpression concomitante de BMP-2, qui aboutit à l'ostéogenèse, a lieu au niveau de la partie apicale du follicule dentaire (Frazier-Bowers, 2009).

Les cytokines et facteurs de croissance ont un rôle clé dans l'éruption dentaire. Des expériences ont montré que le follicule dentaire est nécessaire et suffisant pour l'éruption dentaire. Les expériences chez les rats montrent que le taux et la durée de croissance osseuse qui a lieu au niveau de la partie apicale de la dent est nécessaire et suffisante pour propulser la dent dans la cavité buccale (Frazier-Bowers, 2009).

- Les gènes essentiels au processus de remodelage osseux sont des gènes candidats très importants. Le système d'activation *vitamine D receptor-retinoid X receptor* joue un rôle important dans l'équilibre formation osseuse-résorption osseuse, autrement dit dans le remodelage osseux.
- Le rôle du développement radiculaire ou de la minéralisation coronaire dans le processus de l'éruption dentaire n'est pas connu. Il est très probable que des gènes impliqués dans la minéralisation tel que: l'amélogénine (*AMELX*) et l'améloblastine (*AMBN*) interagissent avec ceux qui sont impliqués dans l'ostéoclastogenèse ex : *RANKL*, *CSF1* (Frazier-Bowers, 2009).
- 4 gènes candidats ont été étudiés: *periostin/osteoblast specific factor* (*POSTN*), *runt-related transcription factor 2* (*RUNX2*), *AMELX*, *AMBN* à cause de leur relation avec l'éruption dentaire (Frazier-Bowers, 2009). Les protéines AMBN et AMELX sont importantes pour la minéralisation, elles ont également un rôle dans le développement et la régénération du ligament parodontal. Il a été montré aussi que la protéine AMELX est un régulateur négatif de l'ostéoclastogenèse en inhibant RANKL et CSF1.

Les analyses des 4 gènes candidats n'ont pas révélé de polymorphismes fonctionnels ou de mutations pathogènes. Deux polymorphismes non fonctionnels au sein du gène *POSTN* ont été trouvés et pas d'autres variations de séquence dans les autres gènes (des mutations codantes n'ont pas été retrouvées) (Frazier-Bowers, 2009).

D'autres gènes, et/ou protéines, et de nombreux facteurs environnementaux pourraient contribuer au DPE. La connaissance des causes génétiques du DPE non syndromique pourrait être utilisée pour effectuer un diagnostic différentiel entre ankylose et DPE en cas de défaut d'éruption (Frazier-Bowers 2010, Stellzig-Eisenhauer 2013).

Cohen-Levy (2011) a étudié le cas de jumeaux MZ (caucasiens, bi-amniotiques et bi-chorioniques) discordants pour la rétention secondaire et leur mère qui présente une ankylose bilatérale des molaires permanentes. D'après elle, l'influence génétique ne peut pas être ignorée.

Les jumeaux présentent une relation molaire classe I d'Angle bilatérale, un surplomb et un recouvrement incisif normaux. L'individu A présente une occlusion et un schéma d'éruption normaux. L'individu B présente une inclusion de la dent 35, proche du bord basilaire, sous la dent 75 en infraclusion légère. La dent 36 est à environ 1 cm en dessous du plan d'occlusion (pas d'obstacle radiologiquement détectable). La dent 26 manifeste une infraclusion modérée d'environ 1.5 mm par rapport au plan d'occlusion, alors que le côté droit est normal.

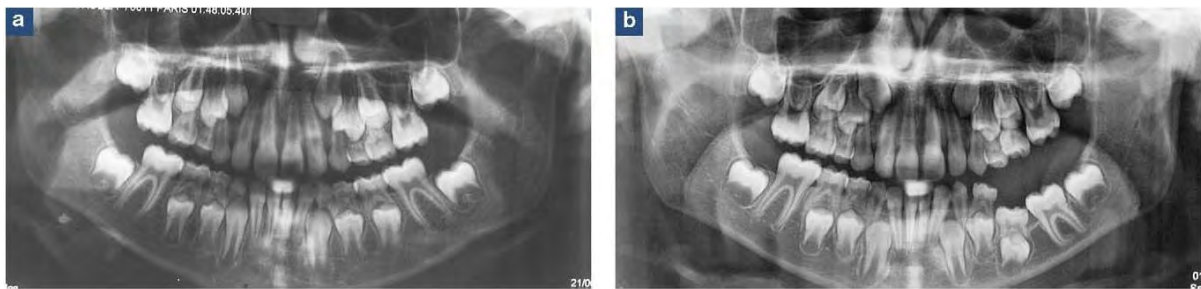


Figure 21. a) Orthopantomogramme individu A.
b) Orthopantomogramme individu B.
(Cohen-Levy, 2011).

La mère présente des antécédents d'ankylose et d'inclusion molaire, dont certaines avaient été extraites. Elle souffre d'une infraclusion postérieure bilatérale importante et une déglutition primaire avec tic d'aspiration des joues et pulsion linguale.

Les influences environnementales pourraient jouer un rôle dans la rétention secondaire, en plus des facteurs génétiques.

L'éruption dentaire est un phénomène complexe impliquant de nombreux facteurs génétiques, moléculaires et cellulaires. C'est un processus coordonné dans lequel le follicule dentaire interagit avec les ostéoclastes et les ostéoblastes (Frazier-Bowers 2009). Les mécanismes biologiques sous-jacents à l'éruption sont encore mal connus.

Un trouble d'éruption peut avoir lieu secondairement à une voie d'éruption bloquée ou à un échec de « l'appareil d'éruption » lui-même. Les rapports de cas familiaux ont permis de mettre en évidence le gène candidat *PTH1R* et un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable.

L'analyse génétique de *PTH1R* pourrait être proposée chez les patients qui présentent les signes cliniques d'un défaut primaire d'éruption. Le diagnostic génétique du défaut primaire d'éruption, pourrait protéger les patients des années de traitement inutile, car le traitement orthodontique seul ne mène pas au succès (Stellzig-Eisenhauer, 2013).

Les analyses de liaison des gènes *AMELX*, *AMBN*, *RUNX2* et *POSTN* ne sont pas concluantes (Frazier-Bowers, 2009).

2.3 Diastème maxillaire médian

Le diastème maxillaire médian (DMM) est une malocclusion dentaire commune caractérisée par un espace entre les incisives centrales maxillaires, avec des conséquences fonctionnelles et esthétiques (Gass, 2003). Il est fréquemment à l'origine d'une plainte esthétique des patients (Oesterle, 1999).

L'appréciation esthétique de l'espacement antérieure maxillaire varie selon les cultures et les groupes ethniques, et est fonction de l'incidence des diastèmes au sein d'une population donnée (Oesterle, 1999).

L'incidence des diastèmes varie selon l'âge et le groupe ethnique. La prévalence de ces diastèmes peut s'élever jusqu'à 97% chez les enfants de 5 ans et diminue avec l'âge.

Elle varie de 1.6% à 25.4% chez les populations adultes. La littérature soutient fermement une différence ethnique de la distribution de ce caractère, les « noirs » montrent une prévalence plus importante que les « blancs », les asiatiques ou les hispaniques (Gass 2003, Oesterle 1999).

Une étude au Royaume-Uni a montré que l'incidence du DMM est plus élevée chez les populations « noires » (5.5%) que chez les « blancs » (3.4%), et est la moins élevée chez les populations chinoises (1.7%) (Oesterle, 1999).

Les résultats de cette étude rejoignent celle de Richardson. Ce dernier a en plus montré que l'incidence du DMM est plus élevée chez les garçons que chez les filles à l'âge de 14 ans. L'incidence chez les populations « noires » est de 26% chez les garçons contre 19% chez les filles, chez les populations « blanches » elle est de 17% chez les garçons et de 12% chez les filles (Oesterle, 1999).

Tous les DMM ne sont pas pareils. Un diagnostic différentiel est nécessaire pour savoir de quel type de DMM il s'agit, pour mieux traiter le patient.

Le DMM fait partie du développement normal chez les enfants. Lorsque les incisives permanentes font leur éruption, un DMM se crée souvent, et persiste en dentition mixte jusqu'à l'éruption des canines permanentes maxillaires (Oesterle, 1999). Selon de nombreuses études, il s'agit d'un état transitoire du développement dentaire qui s'auto-corrige après l'éruption des canines maxillaires permanentes (Gass 2003, Oesterle 1999).



Figure 22. Photographie d'un DMM « transitoire » en dentition mixte (Oesterle, 1999).

Seuls les diastèmes > 2 mm, et les diastèmes chez les patients qui présentent de nombreux espacements ont un risque de ne pas se fermer avec le développement normal. Il est important de savoir faire la différence (Oesterle, 1999).

De nombreuses étiologies ont été proposées (Gass 2003, Oesterle 1999):

- la taille des dents (petites incisives latérales);
- la dysharmonie dento-dentaire;
- la dysharmonie dento-maxillaire;
- la supraclusion;
- l'angulation mésio-distale des incisives;
- la dimension verticale d'occlusion diminuée;
- les postures linguales et orolabiales;
- les parafunctions;
- la succion digitale;
- les agénésies dentaires et/ou les dents incluses;
- un frein labial supérieur puissant et volumineux;
- des conditions pathologiques au niveau de la ligne médiane maxillaire (kystes, fibromes, inflammation parodontale...).

Le but de l'étude de Gass et al. (2003) est d'évaluer l'hérédité du DMM chez les « blancs » et les « noirs », trouver le mode de transmission familiale, et comprendre la contribution génétique dans l'apparition de ce DMM.

52 personnes âgées de plus de 12 ans présentant un DMM cliniquement visible d'au moins 0.5 mm, avec les canines maxillaires permanentes qui ont fait leur éruption et sans dents antérieures maxillaires manquantes, ont été sélectionnées. En tout, trente familles vivant à Cleveland, aux Etats-Unis, ont participé à cette étude: 15 sont « noires », 14 « blanches » et une mixte. La famille ayant un patrimoine mixte a été exclue de l'étude.

Les résultats suggèrent que le DMM est plus héritable chez les populations « blanches » que chez les populations « noires ». L'héritabilité est estimée à 0.32 ($\pm$ 0.14) chez la population « blanche », et est moins importante chez la population « noire », 0.04 ($\pm$ 0.16).

L'héritabilité est fonction des facteurs génétiques et environnementaux. Un trait phénotypique sous contrôle mendélien pourrait avoir une héritabilité qui tend vers 0, si les personnes dans la population étudiée ont le même génotype (pas de variation génétique).

L'héritabilité pourrait s'approcher de 1 si l'échantillon étudié ne présente pas de différences dans les facteurs environnementaux influant le caractère analysé.

Il est possible que la différence d'héritabilité notée soit liée à des facteurs environnementaux. Ces derniers jouent donc un rôle significatif responsable dans la variation du phénotype du DMM. Une diversité importante des facteurs environnementaux ferait diminuer l'héritabilité même si le mécanisme biologique sous-jacent responsable du phénotype est identique chez les personnes de la population étudiée. Les influences environnementales plus nombreuses chez la population « noire » étudiée (dérive parodontale, habitudes non déclarées, vestibuloverision excessive des incisives...) ferait en sorte que l'héritabilité soit proportionnellement plus faible. Il est possible que la population « blanche » présente moins de causes pour l'apparition du DMM, et donc une héritabilité plus élevée.

Les études des pedigrees suggèrent un mode de transmission autosomique dominant du DMM. Une influence génétique est possible dans l'expression du DMM aussi bien chez les populations « blanches » que chez les « noires ». Il est nécessaire d'avoir des études supplémentaires avec des échantillons plus larges pour mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques, et pour montrer une différence significative entre les héritabilités dans les 2 groupes.



Figure 23. Photographie endobuccale d'un DMM associé à une béance antérieure (UFR d'orthopédie dento-faciale, Rangueil).

III. Classe III squelettique et Prognathisme mandibulaire

3.1 Classe III squelettique

3.1.1 Définition

La classe III squelettique est une discordance de la croissance maxillo-mandibulaire. C'est un syndrome qui regroupe de nombreuses anomalies des bases squelettiques dans le sens sagittal, soit par prognathie mandibulaire, ou par rétrognathie maxillaire ou aussi par une combinaison des deux. Les rétrognathies maxillaires sont les plus fréquentes (Frazier-Bowers, 2009).

Le phénotype de classe III squelettique est hétérogène, il peut être un des signes cliniques d'un syndrome ou un trait isolé (Frazier-Bowers 2009, Nikopensius 2013). Ces phénotypes sont génétiquement liés à des loci spécifiques qui régulent la croissance maxillaire ou mandibulaire (Frazier-Bowers, 2009).

Les études que nous avons analysées sont celles qui présentent une population bien déterminée souffrant d'une classe III squelettique associée à une prognathie mandibulaire. Les classes III squelettiques associées à des syndromes polymalformatifs ne seront pas abordées dans notre travail.

3.1.2 Prévalence et Etiologie

La prévalence de la malocclusion de classe III varie fortement d'un groupe ethnique à l'autre. La prévalence est la plus faible (4%) chez les populations européen-américaines et la plus élevée (15-23%) au sein des populations de l'Asie de l'Est (Nikopensius, 2013).

Pour certains auteurs la prévalence varie en fonction du sexe. Par exemple El-Mangoury rapporte, au sein de la population égyptienne étudiée, une prévalence de la malocclusion de classe III de 16% chez les garçons contre 5.9% chez les filles. Au contraire, Wood trouve chez les esquimaux une prévalence de 15% chez les filles contre 5% chez les garçons (Baron, 1994).

Les différences des malocclusions de classe III en fonction du sexe des individus ont été étudiées par Bacetti et al. (2005). À partir de la période de la puberté, les sujets de sexe féminin présentent des dimensions linéaires au maxillaire et à la mandibule, et des hauteurs faciales antérieures nettement inférieures à celles présentées par les sujets de sexe masculin.

Les composantes génétiques et environnementales sont impliquées d'une façon importante dans l'apparition des dysmorphies dento-maxillaires de classe III. Une interdépendance existe entre l'état du squelette cranio-facial et les fonctions oro-faciales ainsi que les postures des zones orolabiales et céphaliques. Les dysfonctions provoquent, entre autres, l'apparition des dysmorphies de classe III. Un large éventail de facteurs contribuant au développement des malocclusions de classe III squelettique a été suggéré (El-Gheriani 2003, Jena 2005):

- troubles de la ventilation aérienne supérieure (difficulté de la ventilation nasale);
- postures cranio-rachidiennes, mandibulo-linguale, et labiales;
- perturbations hormonales;
- hypertrophie des amygdales et tonsilles;
- traumatismes et maladies.

Dans l'étude menée par Horowitz chez des jumeaux MZ, une pénétrance très forte des gènes responsables est montrée (Baron, 1994).

Sur les 2000 pedigrees étudiés par Iwagaki (1938), la prévalence de 4.5% chez la population nipponne passe à 13% lorsqu'un parent est atteint (Baron, 1994).

La contribution précise de chacun des facteurs environnementaux et génétiques n'est pas connue (Watanabe, 2005). Cependant pour Jena et al. les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la sévérité de l'atteinte (Jena, 2005).

Les modalités de traitement ont fait l'objet de nombreuses études, mais rares sont celles ayant pour objectif de comprendre l'implication des facteurs génétiques dans l'étiologie des classes III (Frazier-Bowers, 2009).

3.1.3 Diagnostic

La classe III squelettique est une dysmorphose squelettique qui apparaît au cours du développement facial de l'enfant. Son diagnostic est clinique, associé à un examen radiographique et à une analyse céphalométrique (Vesse, 2007-2008).

3.1.3.1 Examen exobuccal

L'examen clinique exobuccal révèle un déséquilibre facial plus ou moins marqué. La dysharmonie touche toutes les composantes de la face, « elle va affecter l'aspect du nez, de la région orbito-malaire, des rapports labiaux, du menton ainsi que l'expression des muscles peauciers » (Baron, 1994).

La partie moyenne du visage est plate; les plis nasogéniens sont bien marqués; la lèvre supérieure est fine, blanche et peu marquée; la lèvre inférieure est proéminente, rouge et éversée; seule la partie inférieure du visage a du relief.

Les malocclusions de classe III ont un caractère évolutif, les signes cliniques s'aggravent avec la croissance et l'âge sans prise en charge thérapeutique (Raymond, 2010).

3.1.3.2 Examen endobuccal

Les malocclusions de Classe III sont fréquemment associées à des inversions d'articulé antérieurs (Raymond, 2010), et éventuellement à une inversion de l'occlusion canine, prémolaire ou molaire uni- ou bilatérale (Vesse, 2007-2008). Chez le jeune enfant, les pointes des canines temporaires surtout mandibulaires ne sont pas abrasées car ne sont pas fonctionnelles (Vesse, 2007-2008).

Les signes occlusaux associés ont lieu dans le même sens que l'anomalie squelettique: occlusion canine et molaire de classe III d'Angle. Les molaires et les canines mandibulaires se trouvent mésialées par rapport à leurs homologues maxillaires.

[La classe III dentaire d'ANGLE se caractérise par une position mésialée de la première molaire mandibulaire de plus qu' $\frac{1}{2}$ cuspide par rapport à la première molaire maxillaire, nous avons donc une mésiocclusion de l'arcade mandibulaire. Autrement dit, le sillon mésio-vestibulaire de la molaire mandibulaire se trouve mésialé par rapport à la cuspide mésio-vestibulaire de la première molaire maxillaire.]

Lors de l'analyse céphalométrique de Steiner, la valeur de l'angle ANB exprime le décalage sagittal entre la base maxillaire et la base mandibulaire, et donne la classe squelettique. Une classe III squelettique est caractérisée par un angle ANB négatif.

- N correspond au point le plus antérieur de la suture naso-frontale.
- A correspond au point le plus déclive, sur la ligne médiane, de l'image de la concavité antérieure du maxillaire.
- B correspond au point le plus déclive, sur la ligne médiane, de l'image de la concavité antérieure de la mandibule.

Dans la pratique orthodontique, l'origine génétique d'une anomalie squelettique devrait également être envisagée lors du diagnostic (Germec, 2012).

3.2 Prognathisme mandibulaire

3.2.1 Prévalence

Le prognathisme mandibulaire est un problème clinique répandu dans le monde entier (Li, 2010). Sa prévalence varie selon les populations; l'incidence la plus élevée est observée au sein des populations asiatiques (environ 15%) et la plus faible chez les populations caucasiennes (1%) (Xue, 2010). L'ethnicité est donc un facteur de risque du prognathisme mandibulaire (Li, 2010). La prévalence varie aussi selon l'âge, elle est d'environ 0.5% chez les enfants (entre 6 et 14 ans) et fluctue entre 2 et 4% chez les adultes (EL-Gheriani, 2003).

Outre l'aspect inesthétique, les patients présentant une prognathie mandibulaire, souffrent également de problèmes fonctionnels (impotence masticatoire, phonation perturbée) (Jang, 2010).

L'étiologie est complexe et multifactorielle (cf étiologie de la classe III squelettique). Vesse parle de « prognathisme de cause héréditaire, endocrinienne et fonctionnelle » (Vesse 2007-2008). L'étiologie héréditaire a été mise en évidence dans de nombreuses études en présentant et analysant des cas familiaux (Cruz 2011, El-Gheriani 2003, Li 2010, Yamaguchi 2005). D'ailleurs un consensus considère le développement du prognathisme mandibulaire prédéterminé génétiquement (Jang, 2010).

L'un des exemples les plus connus d'hérédité du prognathisme mandibulaire est celui des Habsbourg, où ce phénotype a été observé dans 23 générations successives de la famille royale (Germec, 2012).



Figure 24. Charles Quint [66].



Figure 25. Charles II d'Espagne [66].

3.2.2 Mode de transmission

Le mode de transmission du prognathisme mandibulaire est hétérogène (Li, 2010), il a été décrit et attribué à une variété de modèles génétiques. Différents modes de transmission ont été proposés: autosomique récessif, autosomique dominant, et un modèle polygénique (El-Gheriani 2003, Li 2010).

- Une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète a été relevée dans plusieurs études (Cruz 2011, El Gheriani 2003, Li 2010).
- Le principe « un gène, une maladie » a été appliqué trop souvent, et ne suffit plus à expliquer la transmission de nos caractères (Carels, 2006). Une maladie donnée peut être la résultante de l'altération de plusieurs gènes (Sfar, 2008).
- Le prognathisme mandibulaire est un trait qui se transmet selon un mode polygénique (Germec 2012, Xue 2010). Multiples loci ont un lien avec le prognathisme mandibulaire.
- La transmission se fait en suivant un mode polygénique (Wang, 2006). Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la pathogenèse de cette maladie.
L'analyse des pedigrees ne permet pas de suggérer un mode de transmission autosomique récessif de cette maladie (Wang, 2006).
- Il s'agit d'un trouble polygénique qui résulte de l'interaction entre des gènes de prédisposition et des facteurs environnementaux. Cependant, la recherche sur les pedigrees de familles a indiqué qu'il pourrait également être un phénotype dominant monogénique (Xue, 2010).

3.2.3 Gènes de susceptibilité

La plupart des études antérieures qui s'intéresse à l'aspect héréditaire de la malocclusion de classe III a porté sur les modes de transmission de ce phénotype. Des enquêtes récentes permettent de comprendre le rôle des variables génétiques et fournissent de nouvelles approches à la découverte de l'étiologie génétique de ce phénotype (Xue, 2010).

Des études d'association sur le génome entier, ont permis d'associer certains loci à la malocclusion de classe III.

Certains gènes qui codent pour des facteurs de croissance ou d'autres molécules de signalisation sont impliqués dans la croissance condylienne sous contrainte mécanique. Les variations de leur niveau d'expression jouent un rôle important dans l'étiologie des malocclusions de classe III. Parmi lesquels on note les gènes *Indian Hedgehog Homolog (IHH)*, *PTH1LH*, *IGF-I*; et *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* (Xue, 2010).

- ❖ Une liaison significative statistiquement est mise en évidence, par Yamaguchi et al. (2005), entre la prognathie mandibulaire et les locus 1p36, 6q25, et 19p13.2 chez des populations coréennes et japonaises.

Le locus 1p36 abrite des gènes candidats d'intérêt -liés au système squelettique- tels que la *phosphatase alcaline*, *l'héparan sulfate proteoglycan 2*, et *Matrilin- 1 (MATN1)*.

- La phosphatase alcaline sérique est considérée comme un marqueur de la formation osseuse.
- *L'héparan sulfate proteoglycan 2* code pour la protéine perlecan présente au sein de la membrane basale et de matrices extracellulaires dont la matrice extracellulaire vasculaire.

Le perlecan joue un rôle important dans diverses activités biologiques: il a de nombreuses fonctions dans la croissance et la différenciation cellulaires et dans l'organisation tissulaire. Il a également un rôle dans le développement du cartilage et l'activité de la jonction neuromusculaire.

- La MATN1 est une protéine non collagénique sécrétée par les chondrocytes et exprimée essentiellement au niveau du cartilage de croissance des os longs, elle joue un rôle dans l'ossification enchondrale. MATN1 est supposée être associée à l'organisation du réseau filamentueux de la matrice extracellulaire du cartilage et de divers tissus. Certaines chondrodysplasies héréditaires ont été associées à des mutations du gène *MATN1*.

Le polymorphisme de *MATN1* semble jouer, d'après Jang (2010), un rôle dans l'apparition de la prognathie mandibulaire. En fonction de l'haplotype en question, ce gène peut avoir un effet protecteur contre le prognathisme mandibulaire ou au contraire être un facteur de risque pour celui-ci.

- ❖ Les locus impliqués dans le développement d'une malocclusion de classe III sont hétérogènes, et les gènes impliqués peuvent être corrélés à l'origine ethnique des populations (Cruz, 2011).

En effet, les auteurs ne trouvent aucun lien entre les chromosomes 1p, 6p et 19p et la malocclusion de classe III dans la série de familles brésiliennes étudiée, alors que Yamaguchi et al. (2005) suggèrent une éventuelle liaison entre ces chromosomes et cette malocclusion dans des fratries coréennes et japonaises. Ceci peut s'expliquer par la différence des fonds génétiques de ces populations et le fait que la malocclusion de classe III est susceptible d'être un trait hétérogène polygénique.

- ❖ Le gène *Erythrocyte membrane Protein Band 4.1 (EPB41)*, situé entre 1p33-p32, est associé au prognathisme mandibulaire chez les populations chinoises (Xue, 2010). Il peut être considéré comme un gène candidat lors de l'étude des facteurs de risque génétiques de la prognathie mandibulaire. *EPB41* code pour un composant structural important dans la membrane squelettique des globules rouges qui assure l'intégrité structurale du centrosome, du fuseau mitotique, et joue un rôle dans la division cellulaire.
- ❖ Le locus chromosomique 4p16.1 présente un lien avec le prognathisme mandibulaire chez la population chinoise HAN (Li, 2010). Il existe 23 gènes au sein de cette région chromosomique parmi lesquels les gènes *Ellis van Creveld syndrome (EVC)* et *Ellis van Creveld syndrome 2 (EVC2)*.
 - *EVC* code pour une protéine comprenant une glissière à leucine et un domaine transmembranaire. Ce gène est impliqué dans le syndrome d'Ellis van Creveld qui correspond à un nanisme disharmonieux, une hyperdactylie et une dysplasie ectodermique associée dans 50 à 60% des cas à une cardiopathie congénitale.
 - *EVC2* code pour une protéine jouant un rôle dans la formation osseuse et le développement squelettique. Une mutation de ce gène cause une dysplasie squelettique chondro-ectodermale (syndrome d'Ellis Van Creveld), ou une dysostose acrofaciale type Weyers qui combine des anomalies des membres à d'autres anomalies faciales et se transmet sur un mode autosomique récessif.

Les auteurs suggèrent que quelques nouvelles mutations de ces gènes (*EVC* et *EVC2*) provoqueraient peut être un prognathisme mandibulaire. *EVC* et *EVC2* sont donc considérés comme étant des gènes candidats!

- ❖ L'année suivante ces mêmes auteurs, Li et al. (2011), ont mis en évidence un autre locus chromosomique: 14q24-31.2 qui contient 68 gènes fonctionnels et 19 pseudogènes. Cette région abrite 2 gènes candidats positionnels qui influencent la croissance mandibulaire: *Transforming Growth Factor Beta 3 (TGF β 3)* et *Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 2 (LT β P2)*.
- *TGF β 3* appartient à la super famille *TGF β* . *TGF β* est l'un des facteurs de croissance les plus importants dans la formation et la différenciation du tissu osseux. Il joue un rôle crucial dans le développement et l'homéostasie du tissu osseux et de la régulation de la prolifération cellulaire-différenciation-apoptose et migration. *TGF β 3* a une relation étroite avec la maturation de la matrice minérale et est impliqué dans le développement des fentes labio-palatines chez les patients d'origine européenne.
- *LT β P2* joue un rôle structural au sein des fibres élastiques et assure l'homéostasie de la matrice extracellulaire. In vitro, il participe à la différenciation chondrogénique.

La super famille *TGF β* et *LT β P2* peuvent être pertinents dans le développement cranio-facial et être liés au prognathisme mandibulaire. *TGF β 3* et *LT β P2* sont donc considérés comme étant des gènes candidats qui influencent la croissance mandibulaire.

- ❖ Le locus 12q24 joue un rôle dans l'apparition et le développement de la prognathie mandibulaire d'après Tassopoulou-Fishell et al. (2012). Le gène *Myosin 1H (MYO1H)*, situé au niveau du locus 12q24.11, peut contribuer au prognathisme mandibulaire.
- *MYO1H* code pour une myosine de classe I, différente des chaînes protéiques isoformes lourdes trouvées au sein des sarcomères musculaires squelettiques. La classe I de myosine est nécessaire pour la motilité cellulaire, la phagocytose et le transport de vésicules.
- Quatre gènes, impliqués dans différents aspects du métabolisme, bordent *MYO1H* dans un intervalle de 397.305 paires de bases au sein du locus 12q24.11: *Acetyl-CoA Carboxylase Beta (ACACB)*, *Forkhead Box N4 (FOXN4)*, *Potassium Channel Tetramerisation Domain Containing 10 (KCTD10)*, et *Ubiquitin Protein Ligase E3B (UBE3B)*.

Parmi ces gènes, *MYOIH* est le meilleur gène candidat à avoir un lien avec le prognathisme mandibulaire mais on ne peut pas écarter une éventuelle liaison avec les quatre autres.

Ces auteurs suggèrent que la fonction musculaire peut avoir un rôle plus important que ce qu'il n'a été cru dans le développement et la déviation des structures osseuses du complexe cranio-facial (Tassopoulou-Fishell, 2012).

Dans certains travaux les classes III squelettiques par rétrognathie maxillaire ou prognathie mandibulaire ont été étudiées indifféremment.

Ainsi l'étude de Nikopensius et al. (2013) met en cause, chez une famille estonienne, une mutation faux-sens (545C>T) du gène *Dual-Specificity Phosphatase 6 (DUSP6)*, situé au niveau du locus 12q22-q23. Ce gène code pour une phosphatase cytoplasmique qui semble avoir un rôle crucial dans le développement cranio-facial. Les protéines dual-specificity phosphatases régulent négativement des membres de la superfamille des protéines kinases mitogènes activées, associés à la différenciation et la prolifération cellulaire.

La région 12q22-q23, qui contient un nouveau gène candidat *DUSP6*, a un lien biologique pertinent avec le développement cranio-facial et pourrait être responsable du prognathisme mandibulaire et de la déficience maxillaire.

C'est aussi le cas de l'étude de Frazier-Bowers et al. (2009), qui suggère un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance incomplète de la classe III, dans une famille hispanique.

Un des locus d'intérêt identifié est le 1p22. Sur ce même bras chromosomique, en 1p36, se trouve le locus identifié par Yamaguchi (2005) chez des populations asiatiques souffrant de prognathisme mandibulaire. Ceci suggère qu'un élément génétique en amont peut être responsable à la fois, du prognathisme mandibulaire et de la déficience maxillaire.

Les régions 12q13 et 12q23 abritent les gènes *IGF-1*, *Collagène Type II Alpha 1 (COL2A1)* et la région homéoboîte *HOX 3* qui contient au moins 7 gènes (Frazier-Bowers, 2009).

- *COL2A1*, situé entre les positions 12q13.11 et 12q13.2, code pour la chaîne alpha du collagène de type II trouvé dans le cartilage. Il est important pour la croissance cranio-faciale. Il est impliqué dans le syndrome de Stickler qui se transmet de façon autosomique dominante. Il se caractérise par des problèmes de vision, d'articulations et d'audition. Les symptômes essentiellement rencontrés au niveau oro-facial sont une micrognathie mandibulaire, des anomalies du palais, des voies respiratoires obstruées,

une lèvre bifide, la séquence de Pierre-Robin. Ces symptômes peuvent s'aggraver avec l'âge [69].

- Les gènes *HOX* jouent un rôle crucial dans le développement cranio-facial des vertébrés.
- *IGF-1* situé au niveau du locus 12q23, est un excellent gène candidat, car possède un rôle essentiel dans le développement ou la croissance squelettique et le métabolisme osseux (Frazier-Bowers 2009, Nikopoulou 2013).

Ces résultats peuvent former de nouvelles pistes pour des recherches génétiques ultérieures sur le prognathisme mandibulaire.

Malheureusement, les études qui portent sur la génétique ne constituent que 0.5% du total des études dans les journaux d'orthodontie depuis 1980 (Germec, 2012), d'autres études sont donc nécessaires pour mieux comprendre le rôle joué par les facteurs génétiques dans la pathogenèse de cette dysmorphose.

L'harmonie de la bouche d'un enfant, participe au développement harmonieux de la face et joue un rôle de levier sur son développement général (Van Eersel, 2010). Il est important de dépister précocement les prognathies mandibulaires, et les autres malocclusions, pour pouvoir corriger les rapports d'arcades, et normaliser les fonctions oro-faciales (Raymond, 2010). Une prise en charge de plus en plus précoce permettrait d'éviter une cure chirurgicale, souvent solution de rattrapage d'un traitement trop tardif (Van Eersel, 2010).

La classe III squelettique associée à un prognathisme mandibulaire présente une prévalence qui varie selon les populations. Son étiologie est multifactorielle et résulte de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux.

Des loci de susceptibilité et des gènes de prédisposition sont identifiés. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques dans l'apparition de ce phénotype. La compréhension de l'héritage des caractères morphologiques permettrait de prévoir l'évolution de la croissance de l'enfant observé et éventuellement la conception de stratégies d'intervention ciblées, suite à des analyses génétiques de dépistage, pour prévenir plus efficacement le prognathisme mandibulaire.

Locus chromosomique	Gènes candidats
1p33-32	<i>EPB41</i>
1p36	<i>Heparan sulfate proteoglycan 2</i> <i>Matrilin-1</i> <i>Phosphatase alkaline</i>
4p16.1	<i>EVC</i> <i>EVC2</i>
6q25	
12q23	<i>IGF-1</i>
12q24	<i>MYO1H</i>
12q24.11	<i>ACACB</i> <i>FOXN4</i> <i>KCTD10</i> <i>UBE3B</i>
14q24-31.2	<i>TGF β3</i> <i>LTβ P2</i>
19p13.2	

Figure 26. Tableau récapitulatif des gènes et loci associés au prognathisme mandibulaire.

IV. Résorption radiculaire apicale externe

4.1 Définition

Comme tout traitement, le traitement orthodontique comporte un risque pour le patient qui doit être informé sur les différents risques du traitement (l'information et le consentement éclairé du patient sont obligatoires).

La rhizalyse désigne la résorption physiologique ou pathologique d'une racine dentaire. Contrairement à l'os qui se remodèle par un processus constant de résorption/apposition, les tissus durs de la dent permanente ne sont pas, en normalité, résorbés. La rhizalyse qui touche une racine d'une dent permanente est donc pathologique. Seules les racines des dents temporaires subissent une résorption physiologique (Diop Ba, 2013).

La résorption pathologique est une conséquence commune iatrogénique, une séquelle des mouvements orthodontiques (Al-Qawasmi 2003, Fontana 2012, Lopatiene 2008) et peut se manifester pendant ou à la fin du traitement (Diop Ba, 2013). Elle se traduit par une perte de substances dentaires (cément et dentine), et s'observe radiologiquement par une diminution de la longueur radiculaire (Diop Ba, 2013).

4.2 Prévalence

La prévalence de la résorption radiculaire externe apicale (RREA) associée au traitement orthodontique dépend des méthodes utilisées pour l'étudier et varie dans la littérature. Les études histologiques montrent une prévalence plus importante que les études cliniques. Une résorption radiculaire microscopique est, en effet, caractéristique de toutes les dents permanentes après déplacement orthodontique (Diop Ba, 2013). Il a été admis qu'aucun mouvement orthodontique des dents n'est possible sans une certaine résorption, mineure dans la plupart des cas (Fontana 2012, Lopatiene 2008).

Les manifestations cliniques de la RREA sont très variables (Al-Qawasmi, 2003). Pour Hartsfield (2004) et Lages (2009) plus que le tiers des patients ont une RREA > 3mm, elle est sévère et > 5 mm chez 2% à 5% de la population. Une résorption radiculaire modérée à sévère a été rapportée avec une fréquence de 10 à 20% (Fontana, 2012).

La résorption radiculaire est considérée importante cliniquement quand elle est de 1 à 2 mm. Elle est sévère, avec des pronostics défavorables, quand elle est > 5 mm ou lorsque plus d'un quart de la longueur radiculaire est perdu (Lopatiene, 2008). Des mobilités dentaires peuvent survenir après le traitement orthodontique, lorsque la résorption radiculaire dépasse 9 mm (Diop Ba, 2013).

4.3 Etiologie

La résorption radiculaire liée au traitement orthodontique diffère des autres types de résorption, et peut avoir lieu au niveau de l'apex de la racine ou des surfaces latérales de celles-ci (Lopatiene, 2008). Elle commence environ deux à trois semaines après le début du traitement orthodontique mais n'est décelable radiologiquement qu'au bout de trois à quatre mois (Diop Ba, 2013).

La rhizalysse associée au traitement orthodontique est considérée être le résultat d'un processus inflammatoire local, stérile, qui présente tous les symptômes caractéristiques de l'inflammation. Des facteurs systémiques ainsi que de nombreux médiateurs de l'activité cellulaire, tels que les neurotransmetteurs, facteurs de croissance, prostaglandines et autres cytokines sont mis en jeu.

Lors des mouvements orthodontiques, une compression du ligament parodontal a lieu. Elle provoque une diminution ou une interruption de la microcirculation, et cause une nécrose stérile. Pendant l'élimination des tissus nécrotiques par les macrophages et les cellules clastiques, l'intégrité radiculaire peut être endommagée (Lages, 2009). Certains auteurs parlent de résorption radiculaire inflammatoire induite orthodontiquement (Fontana, 2012). La mesure inflammatoire de la résorption radiculaire se manifeste principalement à travers le contour de la racine au niveau de l'apex, et peut être plus précisément définie par la RREA (Fontana, 2012). Cette dernière apparaît quand les forces appliquées au niveau de l'apex dépassent la résistance et les capacités réparatrices du ciment et des tissus périapicaux (Diop Ba, 2013). Lorsque la racine perd la couche de cémentoblastes protectrice, la dentine est mise à nue, la réparation devient impossible (Diop Ba, 2013), et la conséquence est donc une perte permanente de la structure dentaire de l'apex radiculaire (Lages, 2009). Elle est généralement asymptomatique, c'est pourquoi une détection précoce est seulement possible lors de contrôles radiologiques (Lopatiene, 2008).

La RREA survient principalement au niveau des dents antérieures maxillaires, surtout les incisives centrales, avec des degrés d'incidence et de sévérité variables (Al-Qawasmi 2003, Hartsfield 2004, Lages 2009). Les racines des incisives mandibulaires et la racine distale des premières molaires font partie également des racines les plus résorbées (Lopatiene, 2008).

Différents facteurs interviennent et causent la RREA associée au traitement orthodontique. La sévérité et le degré de cette résorption dépendent de facteurs environnementaux (forces mécaniques, traumatismes...) et de facteurs propres à l'hôte (aspect génétique, ...) (Fontana 2012, Hartsfield 2004, Lopatiene 2008).

Notre revue de la littérature s'intéresse à la RREA liée au traitement orthodontique, cependant il est important de savoir qu'elle peut aussi avoir lieu en absence de traitement et être liée à une susceptibilité individuelle (Fontana 2012, Hartsfield 2004, Lopatiene 2008).

Il a été reporté que 7 à 13% des individus, en bonne santé et sans traitement orthodontique, montrent une certaine RREA sur les radiographies (Hartsfield, 2004). Sa proportion et son étendue sont cependant moins importantes que chez les individus ayant un traitement orthodontique (Fontana, 2012). On note chez ces individus un lien entre la RREA et des traumatismes dentaires, des poches parodontales augmentées, et une hauteur de l'os crétal diminuée (Hartsfield, 2004). Il peut s'agir aussi d'un signe clinique d'une pathologie plus complexe. Nombreux sont les syndromes qui présentent des anomalies et des résorptions dentaires.

Le syndrome de Singleton-Merten, par exemple, se caractérise essentiellement par une calcification expansive de l'aorte, des anomalies dentaires, et une ossification anormale des membres. Les phénotypes sont très variables, un psoriasis, un glaucome, une faiblesse musculaire et des ligaments anormaux sont très fréquents (Feigenbaum, 2013).

Les anomalies dentaires consistent en une exfoliation tardive des molaires temporaires, un retard d'éruption des prémolaires qui ont des racines tronquées ou absentes et une perte précoce des dents antérieures permanentes. Les racines des dents temporaires peuvent elles aussi être courtes (Feigenbaum, 2013). La perte précoce des dents permanentes est en partie causée par une formation insuffisante des racines ou leur résorption ainsi qu'une résorption osseuse alvéolaire anormale. La résorption radiculaire est grave et rapide en comparaison avec les résorptions communes au niveau des dents ayant subi un traumatisme, ou lors d'un traitement d'orthodontie.

Le Syndrome Singleton-Merten est transmis selon un mode autosomique dominant, mais la cause reste incertaine. L'importante calcification de certaines zones (aortes, valves cardiaques, crâne) et l'insuffisance de calcium ailleurs (phalanges, dents...) suggère une anomalie du métabolisme du calcium. Cependant, chez certains patients, les perturbations du métabolisme calcique sont des manifestations secondaires (Feigenbaum, 2013).

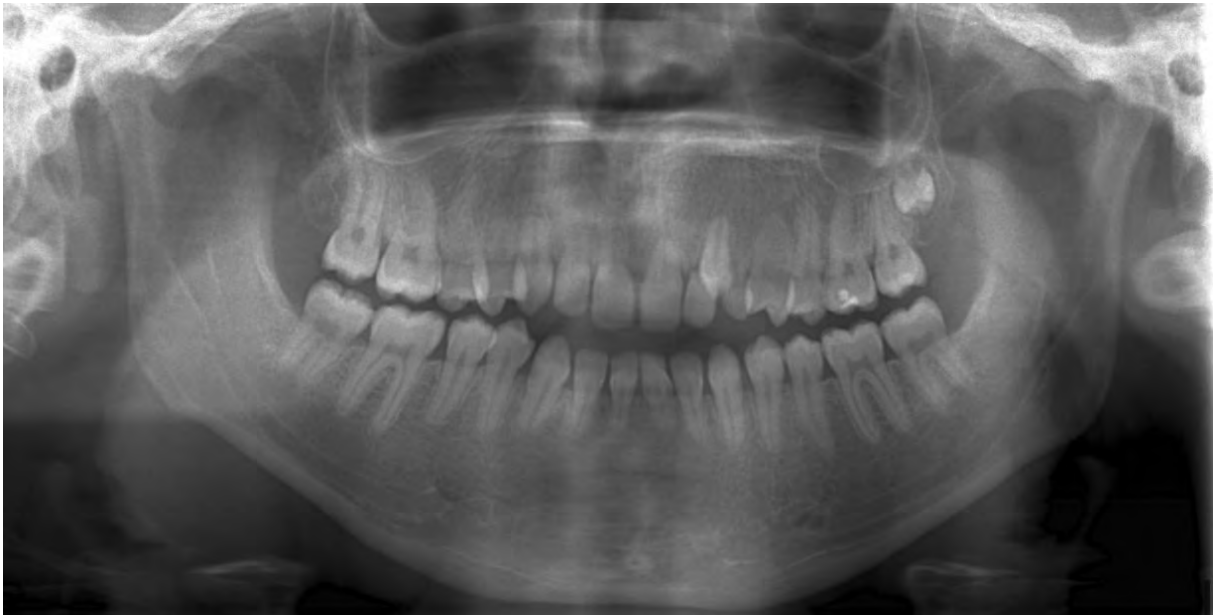


Figure 27. Orthopantomogramme: cas de Jonathan (27/11/1993) atteint du syndrome Singleton-Merten. Il présente des racines courtes, peut être résorbées, essentiellement au niveau des dents antérieures et des prémolaires (Hôpital San Rafael, Leuven, Belgique).



Figure 28. Photographie endobuccale de face (Hôpital San Rafael, Leuven, Belgique).

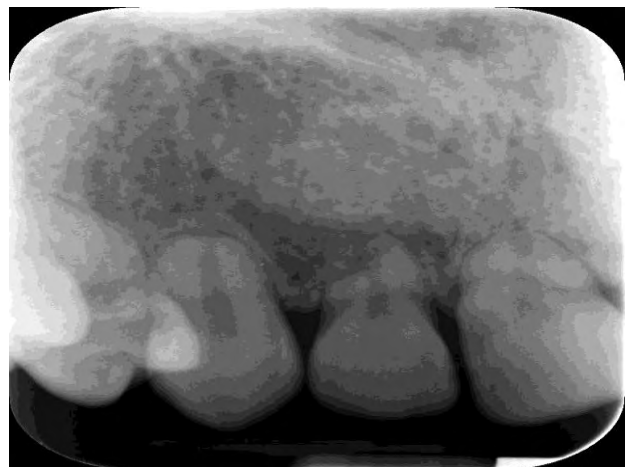


Figure 29. Rétro-alvéolaire: 11-12-13-14 (Hôpital San Rafael, Leuven, Belgique).

4.4 Facteurs de risque

Initialement, la pathogenèse de la RREA liée au traitement orthodontique était attribuée à différents facteurs de risque qui sont essentiellement d'ordre biologique et mécanique (Lages, 2009).

4.4.1 Facteurs mécaniques

La durée du traitement orthodontique, le type d'appareil utilisé (fixe ou amovible), le type d'attache, l'intensité et la durée de la force, les modalités d'application de la force, la direction du mouvement dentaire, une expansion palatine rapide, et l'extraction des prémolaires, ont été évoqués dans différentes études (Fontana 2012, Lages 2009, Lopatiene 2008).

Tous les types de mouvement orthodontique provoquent des résorptions radiculaires. Cependant, l'ingression est le mouvement le plus dangereux, car il concentre la pression au niveau de l'apex (Diop Ba, 2013).

Les études se contredisent sur l'existence éventuelle d'un lien entre le type d'appareil orthodontique, le type d'attaches, la nature de la force (continue ou discontinue) et la RREA (Fontana 2012, Lopatiene 2008).

Pour déplacer une dent, une force appliquée de 25g est relativement importante. Elle est considérée assez élevée pour causer le déplacement dentaire mais assez faible pour provoquer une ischémie parodontale et donc la différenciation et la migration des cellules de résorption (Abass, 2008). La force « idéale » ou optimale doit être entre 7-26g/cm² au niveau de la surface radiculaire (Lopatiene, 2008).

4.4.2 Facteurs biologiques

Les facteurs biologiques qui contribueraient au développement de la RREA sont nombreux. La vulnérabilité et la morphologie dentaire, la taille initiale de la racine, les conditions parodontales, les anomalies de nombre et de position des dents, le passé traumatique et le traitement endodontique de certaines dents, les malocclusions, le métabolisme osseux et la densité de l'os alvéolaire, l'âge et le sexe du patient, certains facteurs systémiques (allergies, asthme, problèmes hormonaux, déficit de calcium et de vitamine D dans l'alimentation) et

généétiques ont été suggérés dans de nombreuses études (Fontana 2012, Lages 2009, Lopatiene 2008).

Il a été récemment reporté que les patients âgés ont plus de RREA que les plus jeunes (Fontana 2012, Lopatiene 2008). Avec l'âge, le ligament alvéolodentaire et l'os alvéolaire deviennent moins vascularisés, la densité osseuse augmente, favorisant le risque de résorption.

La plupart des études conclue qu'il n'existe pas de lien significatif entre le sexe du patient et la RREA (Abass 2008, Fontana 2012, Hartsfield 2004).

La majorité des études évoque une susceptibilité de la morphologie radiculaire. Les formes radiculaires atypiques et en pipette, ainsi que les racines courtes favorisent le risque de résorption radiculaire (Diop Ba, 2013).

L'existence d'une résorption radiculaire avant le traitement orthodontique, une occlusion traumatique, et certaines mauvaises habitudes telles que le bruxisme et l'onychophagie augmentent le risque de résorption radiculaire pendant le traitement orthodontique.

La susceptibilité individuelle est un facteur de risque principal pour la résorption de la racine chez les patients pendant le traitement orthodontique (Abass 2008, Diop Ba 2013).

Dans le cas d'une susceptibilité élevée, la résorption radiculaire peut commencer à un stade précoce du traitement orthodontique (Abass, 2008).

4.4.3 Facteurs génétiques

Tous les facteurs précédemment cités n'expliquent pas les différences de sévérité de la résorption observées, il existe une influence génétique (Lages, 2009). Les facteurs génétiques sont responsables d'au moins 50% des variations des RREA (Lopatiene, 2008).

L'ethnicité est également un facteur de risque: les RREA sont plus rares chez les patients asiatiques que chez les « blancs », les caucasiens ou les hispaniques (Abass 2008, Lopatiene 2008). Ceci peut représenter l'effet d'une certaine combinaison entre les facteurs génétiques et environnementaux qui jouent un rôle important (Abass, 2008).

Les scores de concordance pour les jumeaux MZ sont environ deux fois plus élevés que ceux des jumeaux DZ. Ceci indique une influence génétique importante sur la RREA.

Cependant, la concordance chez les jumeaux MZ est inférieure à 100%, ce qui indique aussi des effets environnementaux (Abass, 2008).

Nous comprenons donc que plusieurs facteurs, isolés et/ou associés, peuvent contribuer au développement de la RREA.

Nous allons nous intéresser aux facteurs génétiques qui pourraient être responsables de la RREA.

4.5 Gènes de susceptibilité

Il existe une prédisposition génétique à la résorption radiculaire. Elle peut être autosomique dominante, autosomique récessive, ou déterminée par plusieurs gènes. Les gènes associés au phénotype de RREA restent mal connus (Al-Qawasmi 2003, Lopatiene 2008).

La vitamine D est responsable de la régulation (contrôle positif et négatif) de certains gènes lors de la transcription, par interaction avec son récepteur qui appartient à la superfamille des récepteurs stéroïdiens. Cette vitamine est le principal régulateur de l'homéostasie calcique et est impliquée dans le métabolisme minéral, la formation et le développement osseux et la croissance squelettique. Elle protège l'organisme contre les carences en calcium via certains effets sur les intestins, les reins et les os; elle facilite par exemple l'absorption intestinale du calcium et du phosphate (Fontana, 2012). La vitamine D inhibe la prolifération des lymphocytes et stimule la différenciation des monocytes. Cette hormone influence les fonctions et les réponses immunitaires de l'hôte et pourrait améliorer l'immunité innée et inhiber le développement d'auto-immunité (Fontana, 2012).

Les polymorphismes dans le gène du récepteur de la vitamine D ont été associés à la densité minérale osseuse, à la masse osseuse, au remodelage osseux, à la déminéralisation et à des maladies dans lesquelles la perte minérale est un signe cardinal comme l'arthrose et les maladies parodontales. Certaines études ont rapporté des associations positives entre l'ostéoporose ou une faible densité osseuse, et l'os alvéolaire et la perte des dents (Fontana, 2012).

Des études antérieures ont trouvé que le récepteur de la vitamine D est le produit d'un gène situé au niveau du locus 12q13-14, d'environ 63 kb et comprenant 9 exons; et ont identifié plus de 100 polymorphismes pour ce gène (Fontana, 2012).

Le but de l'étude de Fontana et al. (2012) est de rechercher une association de ce polymorphisme et certaines variables cliniques avec la RREA. 377 patients brésiliens-blancs (des deux sexes), âgés entre 8 et 21 ans et en bonne santé, présentant une classe II division 1 ont été sélectionnés entre 2005 et 2009. Ils n'ont pas d'antécédents de traumatisme buccal, de traitement endodontique, ni de lésions carieuses expansives. Parmi ces patients, 339 ont bénéficié d'un traitement orthodontique. La classe II division 1 est la malocclusion la plus fréquente, nécessite le plus de traitement; et peut entraîner des taux élevés de RREA.

Une réaction en chaîne par polymérase (PCR) de l'ADN extrait, puis une digestion des produits obtenus par l'enzyme TaqI ont lieu. Un SNP est identifié près de la région 3' non traduite par un site de restriction pour l'enzyme TaqI, au niveau de l'exon 9 du récepteur de la vitamine D (rs731236). Une transition au niveau d'une seule base au niveau du codon 352 dans l'exon 9 peut créer un site de restriction pour l'enzyme TaqI (T↓CGA).

La comparaison entre les patients traités et les autres non traités montre une plus grande proportion de RREA chez les patients traités. Cette étude ne montre pas de différence dans la distribution des allèles entre les deux groupes, cependant il existe chez les sujets traités une faible protection contre la RREA lorsque les génotypes contiennent l'allèle possédant le site de restriction précédemment cité (OR: 0.29).

Selon Fontana (2012), au sein de la population étudiée, le polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D présenterait une association avec la RREA chez les patients bénéficiant d'un traitement orthodontique. Des études complémentaires sont nécessaires pour affirmer cette conclusion.

Le groupe de gène *interleukine 1 (IL-1)* au niveau du chromosome 2q13 comprend 3 gènes: les gènes *IL-1A* et *IL-1B* codent respectivement pour les cytokines pro-inflammatoires IL-1 α et IL-1 β ; et le troisième gène *IL-1RN* code pour une protéine (IL-1ra) qui agit comme un antagoniste de récepteur (Al-Qawasmi, 2003).

Des études antérieures ont associé le polymorphisme des gènes *IL-1* à des parodontites sévères de l'adulte, et ont relevé des taux élevés d'IL-1 β au niveau du fluide gingival et des tissus gingivaux de patients subissant des mouvements dentaires orthodontiques (Al-Qawasmi, 2003). L'IL-1 β est un stimulus puissant de la résorption osseuse et du recrutement des ostéoclastes pendant le mouvement orthodontique (Al-Qawasmi 2003, Lages 2009).

Le polymorphisme du gène *IL-1RN* est associé, dans l'étude d'Iglesias-Linares (2013) à un risque accru de développer une RREA, suite à un traitement orthodontique, au niveau des dents ayant un traitement endodontique.

Les familles participant à l'étude d'Al-Qawasmi (2003), ont au moins deux enfants ayant reçu un traitement orthodontique complet, sans présenter obligatoirement une RREA. 118 sujets de 35 familles américaines « blanches » (73 frères et sœurs et 45 parents) ont été inclus. Les produits issus des PCR réalisées dans le but d'analyser les polymorphismes génétiques d'*IL-1A* et d'*IL-1*, sont digérés respectivement par les enzymes de restriction NcoI et TaqI.

Le polymorphisme au niveau du marqueur *IL-1A* serait moins lié à un risque de RREA que celui d'*IL-1B* (Al-Qawasmi, 2003).

Le polymorphisme d'*IL-1B* (+3954) se situe au niveau d'un exon de la région codante du gène, mais ne donne pas lieu à une substitution d'acide aminé (d'après les auteurs, ce polymorphisme pourrait d'une part influencer l'épissage de l'ARNm, la stabilité de l'ARN nucléaire, ou, en théorie, les niveaux d'expression de l'ARNm. D'une autre part, le site polymorphe pourrait avoir un lien avec un autre site polymorphe situé au sein d'une des régions codantes ou régulatrices de ces gènes. Des études supplémentaires sont nécessaires pour répondre à ces questions).

IL-1B possède deux allèles: l'allèle 1 qui présente un site de restriction pour l'enzyme TaqI et l'allèle 2 qui n'a pas ce site de restriction.

Chez la population nord américaine étudiée par Al-Qawasmi et al. (2003), les personnes ayant un génotype (1,1) pour *IL-1B* ont 5.6 fois plus de risque de présenter une RREA ≥ 2 mm, que les patients hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle 2.

Ces résultats rejoignent ceux de la population brésilienne étudiée par LAGES et al. (2009). Des différences statistiques significatives des fréquences des allèles et des génotypes du gène *IL-1B* ont été trouvées entre les groupes atteints et non atteints de RREA. La RREA est la plus importante quand les patients sont homozygotes pour l'allèle 1 (qui comporte un site de restriction). Ces derniers présentent 7.3 fois plus de risque de développer une RREA que les patients hétérozygotes pour cet allèle (Lages, 2009). Lorsque les patients sont hétérozygotes pour l'allèle 1, ils ont 4 fois plus de risque de présenter une RREA que les patients homozygotes pour l'allèle 2 (site de restriction absent).

Autrement dit, les patients homozygotes pour l'allèle 2 sont les plus protégés contre la RREA durant le traitement orthodontique (Lages, 2009).

L'association entre *IL-1B* et la sévérité de la RREA suggère que la cytokine IL-1 β participe à l'étiopathogénie de cette résorption (Lages, 2009).

L'allèle 1 du polymorphisme d'*IL-1B* (+3954) est associé à une production relativement faible d'IL-1 β (Al-Qawasmi, 2003). Les monocytes des patients homozygotes pour l'allèle 2 d'*IL-1B* (+3954) produisent quatre fois plus d'IL-1 β que les cellules homozygotes pour l'allèle 1. Les cellules hétérozygotes en produisent environ deux fois plus que les cellules homozygotes pour l'allèle 1.

L'allèle 2 a été associé aux parodontites de l'adulte, ce qui est cohérent avec l'observation selon laquelle une production excessive d'IL-1 β active la dégradation de la matrice extracellulaire et l'os alvéolaire (Al-Qawasmi, 2003).

Durant le traitement orthodontique, l'association de la RREA à l'allèle 1 d'*IL-1B* suggère que la réduction de la production de cette cytokine a un rôle dans la pathogenèse de cette résorption et pourrait augmenter la sévérité de celle-ci pendant le stress mécanique (Al-Qawasmi, 2003).

Une faible production d'IL-1 β dans le cas de l'allèle 1 pourrait avoir comme conséquence une moindre résorption osseuse au niveau de l'interface entre l'os cortical et le ligament desmodontal et entraîner un stress prolongé concentré au niveau de la racine de la dent, une déformation de celle-ci à cause de charges fonctionnelles dynamiques, et des zones nécrotiques compressées, déclenchant ainsi une cascade d'événements conduisant à la résorption radiculaire (Al-Qawasmi, 2003).

Ce scénario contredit l'hypothèse qu'une augmentation de la sévérité de la résorption radiculaire suite au traitement orthodontique est liée à une augmentation de la résorption osseuse alvéolaire.

Le polymorphisme d'*IL-1B* est responsable de 15% du total des variations de la RREA, liée au traitement orthodontique, au niveau des incisives maxillaires (Al-Qawasmi, 2003).

Cette variation génétique a une influence importante mais non exclusive sur le risque de développer ce type de résorption qui est considéré comme un caractère polygénique complexe (Al-Qawasmi, 2003). Il est important de connaître cette prédisposition pour tenter de prévenir et contrôler la RREA (Lages, 2009).

Des études supplémentaires avec des radiographies et des mesures de la RREA standardisées, voire en 3D, ainsi que des populations différentes sont nécessaires pour mieux clarifier ce processus.

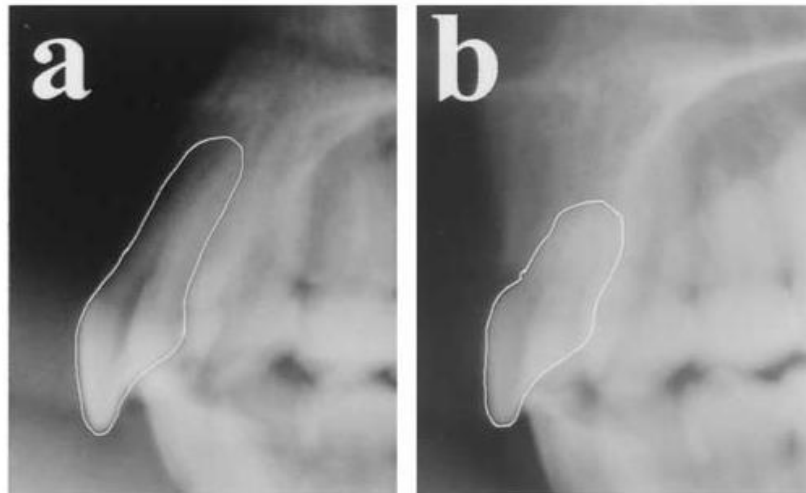


Figure 30. a) rétro-alvéolaire avant traitement orthodontique, b) rétro-alvéolaire après traitement orthodontique, (Al-Qawasmi, 2003).

La variation génétique d'*IL-1B* n'agit pas comme un seul gène majeur à l'origine de la totalité des différences observées entre les patients à risque de développer une RREA durant le traitement orthodontique.

Une éventuelle liaison entre la RREA liée au traitement orthodontique et les locus candidats *TNSALP*, *TNF α* , et *TNFRSF11A*; a été étudiée chez des familles caucasiennes, par Al-Qawasmi et al. (2003). Les familles sélectionnées ont au moins deux enfants ayant bénéficié d'un traitement orthodontique complet, sans présenter obligatoirement une RREA. 124 individus (79 frères et sœurs et 45 parents) ont participé à cette étude.

Le gène *Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase (TNSALP)*, situé au niveau du locus 1p36.1-34, code pour un produit jouant un rôle important dans la minéralisation et la formation du ciment. Les souris à qui il manque un gène *tnsalp* fonctionnel ont une formation défectueuse du ciment acellulaire au niveau des racines des molaires et une éruption dentaire retardée (Al-Qawasmi, 2003).

Le gène *Tumor Necrosis Factor α (TNF α)* est situé au niveau du locus 6p21.3. (Un SNP situé au niveau du nucléotide -308 sert de marqueur polymorphique pour les études de liaison.)

Des études préliminaires impliqueraient *TNF α* dans le remodelage osseux in vitro et in vivo, ce qui soutient son inclusion en tant que gène candidat de la RREA (Al-Qawasmi, 2003). De plus, chez l'homme, (d'après Lowney et al., 1995) les niveaux de *TNF α* sont élevés au niveau des sulcus gingivaux durant le mouvement dentaire orthodontique (Al-Qawasmi, 2003). Cependant, pour Alhashimi et al. (2001) aucun taux d'acide ribonucléique messager de *TNF α* n'est détecté lors du mouvement orthodontique (Al-Qawasmi, 2003).

Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée chez la population étudiée, entre la RREA et les gènes *TNF α* et *TNSALP*.

Un autre gène candidat pour la RREA est *TNFRSF11A*, situé au niveau du locus 18q21.2-21.3, et codant pour le récepteur activateur du facteur nucléaire Kappa B ou *Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B* (RANK). RANK est une molécule de signalisation essentielle pour la formation et l'activation des ostéoclastes. C'est un membre de la superfamille des récepteurs TNF, et avec RANKL, peuvent déclencher un signal qui provoque l'ostéoclastogenèse (Al-Qawasmi, 2003).

Les souris *Tnfrsf1a* ^{-/-}, présentent un manque d'ostéoclastes et des défauts importants de la résorption osseuse et du remodelage osseux. Contrairement à l'administration de *TNF α* à ces souris, qui provoque une formation d'ostéoclastes à proximité du site d'injection; l'administration d'IL-1 β ne stimule pas l'ostéoclastogenèse. Ceci suggère que les protéines codées par *IL-1B* et *TNFRSF11A* agissent sur la même voie de la formation des ostéoclastes impliquée dans la RREA associée au traitement orthodontique. *TNF α* a des fonctions qui agissent très probablement sur une voie alterne de formation des ostéoclastes n'ayant pas de lien avec la RREA.

Un lien a été mis en évidence entre la RREA -qui touche l'incisive centrale maxillaire- et le marqueur microsatellite *D18S64* situé à proximité du gène candidat *TNFRSF11A*. Ceci suggère que le locus *TNFRSF11A*, ou un autre gène étroitement lié, contribuent à la composante génétique de la RREA.

Certaines études ont associé des mutations de *TNFRSF11A* à l'ostéolyse expansive familiale (OEF); la maladie osseuse de Paget; et l'hyperphosphatasie squelettique expansive (HSE). L'OEF est un rare trouble squelettique autosomique dominant caractérisé par une surdité précoce, une rhizalyse au niveau des dents permanentes, une expansion osseuse douloureuse associée à un amincissement de la corticale osseuse.

L'HSE se caractérise par une surdité dans la petite enfance, une résorption prématurée des dents permanentes, une expansion progressive hyperostosante des os longs et une hypercalcémie épisodique.

Trois mutations par insertion ont été identifiées au sein de l'exon 1 de *TNFRSF11A*. Les individus atteints par ces maladies, chez les 8 familles étudiées par Whyte et Hughes, ont tous une de ces trois mutations, et présentent des problèmes dentaires avec une perte prématurée des dents permanentes à cause de la résorption radiculaire (Al-Qawasmi, 2003). *TNFRSF11A* devrait être considéré comme un gène candidat important dans des études complémentaires.

L'objectif de l'étude d'Iglesias-Linares et al. (2014) est de déterminer l'association entre 2 polymorphismes du gène ostéopontine (*OPN*) chez l'homme, décrits comme augmentant les taux de protéine OPN in vitro et in vivo, et une éventuelle protection ou prédisposition à développer une RREA secondaire à un traitement orthodontique. *OPN* est situé sur 4q22.1 et possède plusieurs polymorphismes, mais les auteurs se sont intéressés à 2 SNP fonctionnels (rs9138, rs11730582). Chacun de ces marqueurs a été étudié séparément.

Le gène *OPN* code pour la protéine ostéopontine qui est une glycoprotéine phosphorylée acide, capable d'interagir avec différents récepteurs, et provoquer l'adhésion des odontoclastes à la surface de la racine dentaire (Iglesias-Linares, 2014). La surexpression de l'OPN a été associée à plusieurs états pathologiques activés par des processus inflammatoires, tels que l'arthrite. Selon Chung et al. (2008), OPN joue un rôle décisif dans l'activation des odontoclastes lors de l'apparition et du développement d'une RREA. OPN est un médiateur nécessaire pour le développement d'une RREA à la suite d'un mouvement dentaire dans le modèle animal. Chez les souris *opn* ^{-/-}, une carence en OPN conduit à la diminution des niveaux d'odontoclastes et de l'importance de la RREA (Iglesias-Linares, 2014).

84 patients caucasiens, ayant eu un traitement orthodontique (même technique utilisée lors du traitement, dont la durée moyenne était de 27.5 mois) ont été séparés en 2 groupes par un même examinateur expérimenté: un groupe touché par la RREA (RREA $\geq$ 2mm) et un groupe contrôle (RREA < 2mm) (Iglesias-Linares, 2014).

Les auteurs n'ont pas trouvé de différence statistique dans la distribution des haplotypes entre le groupe RREA et le groupe contrôle.

Toutefois, les hétérozygotes et les homozygotes pour l'allèle le plus fréquent du gène *OPN* (rs9138) (OR: 0.035) [allèle A], et celui du gène SNP rs11730582 (0.20) [allèle T] sont protégés contre la RREA.

Les homozygotes pour l'allèle C, du gène *OPN* (rs9138) ont 4,10 fois de risque de souffrir de RREA. Les homozygotes pour l'allèle C, du gène *OPN* (rs11730582) ont 11,68 fois plus de risque de développer une RREA que les homozygotes ou les hétérozygotes pour l'allèle T.

Les polymorphismes dans le gène *OPN* (rs9138 et rs11730582) pourraient être à l'origine d'une prédisposition et d'une susceptibilité génétique à développer une RREA secondaire au traitement orthodontique au sein du groupe ethnique étudié (Iglesias-Linares, 2014). Des études supplémentaires avec un échantillon plus important sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Il a été suggéré par Pereira et al. (2013) que le gène *Purinergic Receptor P2X, ligand-gated ion channel 7 (P2RX7)*, situé au niveau du locus 12q24, est un facteur de susceptibilité de la RREA. Le produit de ce gène appartient à la famille des récepteurs purinergiques pour l'Adénosine triphosphate (ATP).

L'implication de nombreux facteurs génétiques soutient la nature multigénique de la susceptibilité à la RREA.

Locus chromosomique	Gènes de susceptibilité
2q13	<i>Récepteur de la vitamine D (VDR)</i>
4q22.1	<i>OPN</i>
12q13-14	<i>IL-1</i>
12q24	<i>P2RX7</i>
18q21.2-21.3	<i>TNFRSF11A</i>

Figure 31. Tableau récapitulatif: gènes et loci de susceptibilité de RREA.

L'identification des locus et gènes qui contribuent à la susceptibilité de la RREA est une tâche difficile et serait un progrès important pour la compréhension du mécanisme de la « pathologie ».

Le polymorphisme du groupe de gène *IL-1* corrélé à la sévérité des maladies parodontales et de la résorption radiculaire, n'est pas associé, chez la population italienne étudiée par Bergandi et al. (2008), au développement de récessions gingivales durant le traitement orthodontique (Bergandi, 2008).

4.6 Conduite à tenir et Recommandations

Dans des conditions de traitement similaires, avec un même praticien, il existe une variation importante de la susceptibilité à la RREA chez les patients.

Actuellement, il n'existe pas un mécanisme sûr permettant de déterminer ou prédire avant le traitement orthodontique, quel patient développera une RREA ni son degré de sévérité. (Al-Qawasmi 2003, Lages 2009). En conséquence, il a été recommandé qu'une radiographie rétro-alvéolaire des incisives maxillaires soit réalisée chez tous les patients, après 6 à 9 mois de traitement (Fontana, 2012) pour déceler très tôt la survenue de résorption radiculaire, puis tous les six mois (Diop Ba, 2013).

Il a été mis en évidence que la RREA au niveau des incisives maxillaires, observée pendant les premiers mois du traitement orthodontique, permet d'anticiper et éviter un fort risque d'aggravation de cette résorption pendant la suite du traitement (Fontana, 2012).

- Si aucune résorption radiculaire apicale n'est détectée à la radiographie rétro-alvéolaire, c'est qu'il n'y aura pas de résorption radiculaire sévère à la fin du traitement.
- Si une résorption radiculaire mineure, ou une irrégularité des contours radiculaires sont détectées à ce moment, c'est qu'il existe un risque d'avoir encore plus de résorption pendant la suite du traitement. Le traitement actif doit être stoppé pendant deux à trois mois.
- Si une résorption sévère est présente, le plan de traitement doit être évalué avec le patient. Des options alternatives seront à mettre en œuvre: des solutions prothétiques seront envisagées pour fermer les espaces, les arcs passifs seront utilisés pour libérer les dents, les avulsions seront remplacées par des diminutions amélares proximales. Les dents ayant des racines résorbées doivent rapidement être solidarisées (Diop Ba, 2013).

Après la suppression de la force orthodontique, la résorption radiculaire active dure environ une semaine. La présence d'une résorption radiculaire sévère est à surveiller jusqu'à sa stabilisation.

Après le traitement orthodontique, une contention active, et un trauma occlusal des dents fixées peuvent entraîner une résorption radiculaire dans des conditions extrêmes (Diop Ba, 2013).

Les radiographies rétro-alvéolaires donnent des informations plus précises que les orthopantomogrammes ou les téléradiographies de profil où la RREA est surestimée (Diop Ba 2013, Fontana 2012) mais ont malgré tout des limites.

La radiographie rétro-alvéolaire est statique et ne permet pas de voir si la résorption radiculaire est terminée ou continue encore; elle montre uniquement le processus de résorption (Fontana, 2012). Des problèmes de standardisation, d'interprétation, d'exposition aux rayons font partie de ses limites. Toutes les surfaces de résorption ne peuvent pas être détectées car la rétro-alvéolaire nous donne une image en 2D.

Très rares sont les études évaluant la RREA par *Cone-Beam Computed Tomography* (CBCT).

Le but de l'étude de Rena et al. (2013), est de comparer l'efficacité du CBCT et celle de la radiographie rétro-alvéolaire dans la détection des RREA simulées in vitro sur les racines de 160 prémolaires mono-radiculées (ne présentant pas de fractures radiculaires, ni de défauts ou anomalies) avulsées pour des raisons orthodontiques.

Le CBCT est un outil de diagnostic fiable de détection des RREA simulées alors que la radiographie rétro-alvéolaire sous-estime ces résorptions. Toutefois, la détermination d'une RREA sévère n'est pas significativement différente entre ces deux techniques (Rena, 2013).

L'exposition aux rayonnements ionisants du CBCT est plus élevée que celle de la radiographie rétro-alvéolaire 2D. En plus, l'interprétation de l'image obtenue par le CBCT est beaucoup plus compliquée. C'est pourquoi, le CBCT ne peut remplacer la radiographie rétro-alvéolaire qui reste la technique d'imagerie principale pour détecter la RREA induite orthodontiquement. Cependant, dans certains cas complexes, l'imagerie 3D peut-être plus appropriée (Rena, 2013).

La prise en charge du patient doit dépendre des facteurs de risque qu'il présente et de leur degré de sévérité. Tout traitement orthodontique doit être personnalisé et nécessite un interrogatoire en amont pour déterminer si des antécédents familiaux de résorption radiculaire sont connus.

Tous les traitements d'orthodontie s'accompagnent d'un certain degré de rhizolyse. La résorption radiculaire externe apicale est multifactorielle, dépend de facteurs locaux propres au traitement (facteurs mécaniques) et/ou de facteurs liés à l'hôte (biologiques). C'est un caractère complexe qui dérive de l'interaction entre plusieurs gènes et différents facteurs environnementaux.

Les facteurs génétiques seraient responsables en effet, d'au moins 50% des variations de la RREA chez l'Homme (Abass, 2008). Certains patients sont plus susceptibles de développer une résorption radiculaire que d'autres. L'identification des locus et gènes qui contribuent à la susceptibilité de la RREA permettrait une meilleure compréhension du mécanisme de cet effet indésirable du traitement orthodontique et une meilleure prise en charge du patient.

Les gènes qui pourraient être impliqués dans l'apparition de la RREA, sont le *VDR*, *IL-1*, *P2RX7*, et *TNFRSF11A* et *OPN*.

Conclusion

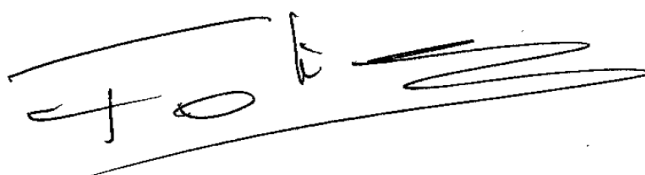
Les caractères cranio-faciaux possèdent une composante génétique qui interagit de façon complexe avec des facteurs environnementaux, rendant ainsi l'analyse compliquée. Or, la plupart des problèmes orthodontiques pourrait avoir une origine génétique, comme nous l'avons montré dans notre travail.

Avec les progrès de la recherche, il serait possible de déterminer les causes des anomalies dento-faciales et des malocclusions, analyser leurs modes de transmission et préciser les gènes responsables. En effet, le « projet génome humain » a permis de séquencer et déchiffrer l'ensemble des gènes portés par l'ADN humain. Les techniques de séquençage de l'ADN connaissent un progrès important grâce à la révolution technologique et bioinformatique. Les techniques récentes, telles que le *Next Generation Sequencing* (NGS), devenant plus accessibles, ont conduit par exemple à l'identification de certains gènes impliqués dans les agénésies dentaires, les classes III squelettiques, les troubles de l'éruption dentaire, les résorptions radiculaires externes apicales, etc...

La génétique bucco-dentaire occupe une place importante au sein de l'orthodontie (sans parler particulièrement des syndromes et maladies rares); le rôle de l'hérédité et la part « génétique » devraient être analysés et pris en considération d'une façon systématique. A long terme, un test de dépistage familial pourrait être proposé par l'orthodontiste chez les personnes ayant des membres de leurs familles qui présentent une affection donnée, et qui risqueraient de la développer à leur tour. La réalisation de ces tests et des consultations génétiques n'est pas nécessaire chez tous les patients qui consultent un orthodontiste (aspect éthique, légal, financier). Un test de dépistage pourrait être proposé dans des cas familiaux de défaut primaire d'éruption et de résorption radiculaire externe apicale liée au traitement orthodontique, mais ne sera pas indiqué par exemple chez les patients qui présentent simplement un diastème maxillaire médian associé à une classe I squelettique.

L'hérédité (et donc la génétique) est un facteur essentiel à prendre en considération en orthodontie. Ce champ d'application de la génétique est peu connu et se développe lentement, mais devrait prendre de l'envergure avec le temps.

Directeur de thèse.
Président du jury.



Bibliographie

- 1- ABASS SK, HARTSFIELD JK Jr., AL-QAWASMI RA, EVERETT ET, FOROUD TM, ROBERTS WE. Inheritance of susceptibility to root resorption associated with orthodontic force in mice. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2008; **134**(6): 742-750.
- 2- AL-QAWASMI RA, HARTSFIELD JK Jr., EVERETT ET, FLURY L, LIU L, FOROUD TM, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: linkage of chromosome-18 marker. *Journal of Dental Research* 2003; **82**(5): 356-360.
- 3- AL-QAWASMI RA, HARTSFIELD JK Jr., EVERETT ET, FLURY L, LIU L, FOROUD TM, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2003; **123**(3): 242-252.
- 4- BACETTI T, REYES BC, McNAMARA JA Jr. Gender differences in class III malocclusion. *Angle Orthodontist* 2005; **75** (4): 510-520.
- 5- BARON Pascal, Facteurs de décision dans les traitements orthodontiques ou chirurgicaux des dysmorphoses maxillo-faciales de classe III en technique Edgewise. -205, Th.: chirurgie dentaire: Toulouse: 1994.
- 6- BASDRA EK, KIOKPASOGLOU MN, KOMPOSCH G. Congenital tooth anomalies and malocclusions: a genetic link? *European Journal of Orthodontics* 2001; **23**: 145-151.
- 7- BERGANDI L, RUBIANO R, BRUNAZZO M, ALDIERI E, DALMASSO P, CARDAROPOLI G et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and gingival recessions after orthodontic treatment. *Progress in Orthodontics* 2008; **9**(1): 40-47.

- 8- BIGEARD L, SOMMERMATER J. Dental delay and microdontia in children with somatotropin hormone deficiency. *Journal de Biologie Buccale* 1991; **19**(4): 291-296.
- 9- BOULANGER Mélanie, Oligodontie et réhabilitation orale. -200, Th. D.: chirurgie dentaire: Toulouse: 2011; 3034.
- 10- CARELS C. Genetics and the dento-facial complex. *L'Orthodontie Française* 2006; **77**(1): 79-84.
- 11- CHHABRA N, GOSWAMI M, CHHABRA A. Genetic basis of dental agenesis - molecular genetics patterning clinical dentistry. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* 2014; **19**(2): e112-e119.
- 12- CHOU ST, TSENG YC, PAN CY, CHANG JZC, CHANG HP. Craniofacial skeletal dysplasia of opposite-sex dizygotic twins. *Journal of the Formosan Medical Association* 2011; **110**(5): 342-346.
- 13- COHEN-LEVY J. Ankylose des premières molaires permanentes: origine génétique ou environnementale? Rapport de cas d'une paire de jumeaux discordants. *International Orthodontics* 2011; **9**: 76-91.
- 14- COHEN-LEVY J, GARCIA R. Orthopédie dento-faciale et architecture du sourire. *Actualités Odonto-Stomatologiques* 2008; **242**: 155-165.
- 15- CORBY PM, BRETZ WA, HART TC, SCHORK NJ, WESSEL J, LYONS-WEILER J et al. Heritability of oral microbial species in caries-active and caries-free twins. *Twin Research and Human Genetics* 2007; **10**(6): 821-828.
- 16- CRUZ RM, HARTSFIELD JK, FALCAO-ALENCAR Jr. G, KALLER DL, PEREIRA RW, MAH J, et al. Exclusion of class III malocclusion candidate loci in Brazilian families. *Journal of Dental Research* 2011; **90**(10): 1202-1205.
- 17- DE JAEGER C. Gènes, génétique, polymorphisme génétique, épigénétique et physiologie. *Médecine et Longévité* 2010; **2**: 109-111.

- 18-DIOP BA K, SAMADET V, DELSOL L, CANAL P, FRAPIER L, CHOUVIN M, et al. Résorption en orthodontie. EMC, Médecine buccale, 28-665-A-10, 2013.
- 19-EGUCHI S, TOWNSEND G, RICHARDS L, HUGHES T, KASAI K. Genetic contribution to dental arch size variation in Australian twins. *Archives of Oral Biology* 2004; **49**: 1015-1024.
- 20-EL-GHERIANI AA, MAHER BS, EL-GHERIANI AS, SCIOTE JJ, ABU-SHAHBA FA, AL-AZEMI R, et al. Segregation analysis of mandibular prognathism in Libya. *Journal of Dental Research* 2003; **82**(7): 523-527.
- 21-FEIGENBAUM A, MULLER C, YALE C, KLEINHEINZ J, JEZEWSKI P, KEHL HG, et al. Singleton-Merten syndrome: an autosomal dominant disorder with variable expression. *American Journal of Medical Genetics* 2013; **161**(A): 360-370.
- 22-FONTANA MLSSN, DE SOUZA CM, BERNARDINA JF, HOETTE F, HOETTE ML, THUM L, et al. Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2012; **142**(3): 339-347.
- 23-FRAZIER-BOWERS S, PURANIK C, MAHANEY M. The etiology of eruption disorders-Further evidence of a “genetic paradigm”. *Seminars in Orthodontics* 2010; **16**(3): 180-185.
- 24-FRAZIER-BOWERS S, RINCON-RODRIGUEZ R, ZHOU J, ALEXANDER K, LANGE E. Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a class III dentofacial phenotype. *Journal of Dental Research* 2009; **88**(1): 56-60.
- 25-FRAZIER-BOWERS S, SIMMONS D, KOEHLER K, ZHOU J. Genetic analysis of familial non-syndromic primary failure of eruption. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2009; **12**: 74-81.

- 26-FRAZIER-BOWERS S, SIMMONS D, WRIGHT JT, PROFFIT W, ACKERMAN J. Primary failure of eruption and *PTHIR*: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2010; **137**(2): e1-e7.
- 27-GASS J, VALIATHAN M, TIWARI H, HANS M, ELSTON R. Familial correlations and heritability of maxillary midline diastema. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2003; **123**(1): 35-39.
- 28-GERMEC CD, ULKUR F, TANER UT. The genetic basis of facial skeletal characteristics and its relation with orthodontics. *European Journal of Dentistry* 2012; **6**: 340-345.
- 29-HARTSFIELD JK Jr., EVERETT ET, AL-QAWASMI RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 2004; **15**(2): 115-122.
- 30-IGLESIAS-LINARES A, YANEZ-VICO RM, BALLESTA-MUDARR S, ORTIZ-ARIZ E, MENDOZA-MENDOZA A, PEREA-PEREZ E et al. Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) genetic variations condition post-orthodontic external root resorption in endodontically-treated teeth. *Histology and Histopathology* 2013; **28** (6): 767-773.
- 31-IGLESIAS-LINARES A, YANEZ-VICO RM, MORENO-FERNANDEZ AM, MENDOZA-MENDOZA A, ORCE-ROMERO A, SOLANO-REINA E. Osteopontin gene SNPs (rs9138, rs11730582) mediate susceptibility to external root resorption in orthodontic patients. *Oral Diseases* 2014; **20**: 307–313.
- 32-IONESCU E, TEODORESCU E, BADARAU A, GRIGORE R, POPA M. Prevention perspective in orthodontics and dento-facial orthopedics. *Journal of Medicine and Life* 2008; **1**(4): 397-402.

- 33-JANG JY, PARK EK, RYOO HM, SHIN HI, KIM TH, JANG JS et al. Polymorphisms in the matrilin-1 gene and risk of mandibular prognathism in Koreans. *Journal of Dental Research* 2010; **89**(11): 1203-1207.
- 34-JENA JK, DUGGAL R, MATHUR VP, PARKASH H. Class III malocclusion: genetics or environment? A twins study. *Journal of Indian society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2005; **23**(1): 27-30.
- 35-KAWALA B, ANTOSZEWSKA J, NECKA A. Genetics or environment? A twin-method study of malocclusions. *World Journal of Orthodontics* 2007; **8**(4): 405-410.
- 36-LACOMBE D. Génétique, génomique et médecine. *La Presse Médicale* 2012; **41**(1): 1-2.
- 37-LAGES EMB, DRUMMOND AF, PRETTI H, COSTA FO, LAGES EJP, GONTIJO AI et al. Association of functional gene polymorphism IL-1 β in patients with external apical root resorption. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2009; **136**(4): 542-546.
- 38-LAMORIL J, AMEZIANE N, DEYBACH J-C, BOUIZEGARENE P, BOGARD M. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2008; **23**: 331-352.
- 39-LE GALL M, PHILIP C, BANDON D. Le prognathisme mandibulaire. *Archives de pédiatrie* 2009; **16**: 77-83.
- 40-LI Q, LI X, ZHANG F, CHEN F. The identification of a novel locus for mandibular prognathism in the Han Chinese population. *Journal of Dental Research* 2011; **90**(1): 53-57.
- 41-LI Q, ZHANG F, LI X, CHEN F. Genome scan for locus involved in mandibular prognathism in pedigrees from China. *PLoS ONE* 2010; **5**(9): e 12678.

- 42- LOPATIENE K, DUMBRAVAITE A. Risk factors of root resorption after orthodontic treatment. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal* 2008; **10**(3): 89-95.
- 43- NIKOPENSIUS T, SAAG M, JAGOMAGI T, ANNILO T, KALS M, KIVISTIK PA et al. A missense mutation in DUSP6 is associated with class III malocclusion. *Journal of Dental Research* 2013, **92**(10): 893-898.
- 44- NORMANDO D, FABER J, GUERREIRO JF, ABDO QUINTAO CC. Dental occlusion in a split Amazon indigenous population: genetics prevails over environment. *PLoS ONE* 2011; **6**(12): e28387.
- 45- OESTERLE JL, SHELLHART CW. Maxillary midline diastemas: a look at the causes. *Journal of the American Dental Association* 1999; **130**: 85-94.
- 46- PATEL D, GUPTA B, SHARMA T. Twin studies: revealing the genetic basis of malocclusion. *Journal of Orofacial Research* 2012; **2**(1): 48-51.
- 47- PEREIRA S, LAVADO N, NOGUEIRA L, LOPEZ M, ABREU J, SILVA H. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1B, OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Diseases* 2013; doi: 10.1111/odi.12185.
- 48- RACE JP, TOWNSEND G, HUGHES T. Chorion type, birthweight discordance and tooth-size variability in Australian monozygotic twins. *Twin Research and Human Genetics* 2006; **9**(2): 285-291.
- 49- RAYMOND J-L, BACON W. Prognathie mandibulaire et pathologies apparentées. *Science Direct. Archives de pédiatrie* 2010; **17**: 980-981.
- 50- RENA H, CHENB J, DENG C F, ZHENG D L, LIUE X, DONG Y. Comparison of cone-beam computed tomography and periapical radiography for detecting simulated apical root resorption. *Angle Orthodontist* 2013; **83**: 189–195.

- 51- RISOM L, CHRISTOFFERSEN L, DAUGAARD-JENSEN J, DAHLGAARD HOVE H, SKOVGAARD ANDERSEN H, STORSTEIN ANDRESEN B et al. Identification of Six Novel PTH1R Mutations in Families with a History of Primary Failure of Tooth Eruption. *PLoS ONE* 2013; **8**(9): e74601.
- 52- SFAR S, CHOUCANE L. Le projet génome humain : programme fédérateur de la médecine génomique. *Science Direct. Pathologie Biologie* 2008, **56**: 170-175.
- 53- SHAH B, ASHOK L, SUJATHA GP. Ellis-van Creveld syndrome: a case report. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2008; **26**(5): 19-22.
- 54- SREEDEVI G, SRINIVAS B, REDDY T, PRASAD CMS, KUMAR B, SATISH R. Heritability of thirty cephalometric parameters on monozygotic and dizygotic twins: twin study method. *Journal of Cotemporary Dental Practice* 2013; **14**(2): 304-311.
- 55- STELLZIG-EISENHAUER A, DECKER E, MEYER-MARCOTTY P, RAU C, FIEBIG B, KRESS W et al. Primary failure of eruption (PFE). Clinical and molecular genetics analysis. *L'Orthodontie Française* 2013; **84**(3): 241-250.
- 56- TASSOPOULOU-FISHELL M, DEELEY K, HARVEY EM, SCIOTE J, VEIRA AR. Genetic variation in Myosin 1H contributes to mandibular prognathism. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2012; **141**(1): 51-59.
- 57- TING TY, WONG RWK, RABIE ABM. Analysis of genetic polymorphisms in skeletal class I crowding. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2011; **140**(1): e9-e15.
- 58- TOWNSEND G, HUGHES T, LUCIANO M, BOCKMANN M, BROOK A. Genetic and environmental influences on human dental variation: a critical evaluation of studies involving twins. *Archives of Oral Biology* 2009; **54**S: S45-S51.

- 59- VAN EERSEL. Du pithécanthrope au karatéka. Paris: Grasset; 2010.
- 60- VESSE M. Classes III squelettiques. EMC, Odontologie/Orthopédie dento-faciale, 23-472-G-10, 2007, Médecine buccale, 28-625-V-10, 2008.
- 61- WANG S, FENG XS, GUO X, WANG XR. Heritability analysis on skeletal angle III malocclusion. *Shanghai Journal of Stomatology* 2006; **15**(3): 269-272.
- 62- WATANABE M, SUDA N, OHYAMA K. Mandibular prognathism in Japanese families ascertained through orthognathically treated patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2005; **128**(4): 466-470.
- 63- XUE F, WONG R, RABIE ABM. Genes, genetics and class III malocclusion. *Orthodontics & Craniofacial Research* 2010; **13**(2): 69-74.
- 64- XUE F, WONG R, RABIE ABM. Identification of SNP markers on 1p36 and association analysis of EPB41 with mandibular prognathism in a Chinese population. *Archives of oral biology* 2010; **55**: 867-872.
- 65- YAMAGUCHI T, PARK SB, NARITA A, MAKI K, INOUE I. Genome-wide Linkage Analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients. *Journal of Dental Research* 2005; **84**(3): 255-259.
- 66- Source internet (consultée en janvier 2014):
http://fr.wikipedia.org/wiki/Prognathisme_habsbourgeois
- 67- Source internet (consultée en Mars 2014):
<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/StrucChromID30063FS.html>
- 68- Source internet (consultée en Mars 2014):
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&chr=1&maps=id_eogr%2Cg3%2Cgb4

69- Source internet (consultée en Mars 2014):

<http://www.sticklers.org/sip2/content/view/20/22/>

Annexe 1: Liste des abréviations

- A: adénine.
- ACACB: acetyl-CoA carboxylase beta.
- ATP: adénosine triphosphate.
- ADN: acide désoxyribonucléique.
- AMBN: améloblastine.
- AMELX: amélogénine.
- BMP: *bone morphogenetic protein*.
- C: cytosine
- CBCT: *cone beam computed tomography*.
- COL2A1: collagène type II alpha 1.
- CSF1: *colony-stimulating factor 1*.
- DPE: défaut primaire d'éruption.
- DMM: diastème maxillaire médian.
- DUSP6: *dual-specificity phosphatase 6*.
- EDA: ectodysplasine.
- EDAR: récepteur de l'ectodysplasine
- EPB41: *erythrocyte membrane protein band 4.1*.
- EVC: *Ellis van Creveld syndrome*.
- EVC2: *Ellis van Creveld syndrome 2*.
- FOXN4: *forkhead box N4*.
- GH: *growth hormone*.
- G: guanine.
- HSE: hyperphosphatasie squelettique expansive.
- IGF-1: *insulin-like growth factor-1*.
- IHH: *Indian hedgehog homolog*.
- IL-1: interleukine 1.
- KCTD10: *potassium channel tetramerisation domain containing 10*.
- LTβ P2: *latent transforming growth factor beta binding protein 2*.
- MYO1H: *myosin 1H*.
- OEF: ostéolyse expansive familiale.
- P2RX7: *Purinergic Receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7*.
- PCR: réaction en chaîne par polymérase.

- POSTN: *periostin / osteoblast specific factor.*
- PTH: *parathyroid hormone.*
- PTHLH: *parathyroid-hormone like hormone.*
- PTH1R: *parathyroid hormone receptor 1.*
- RANK: *receptor activator of nuclear factor-kappa B.*
- RANKL: *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand.*
- RREA: *résorption radiculaire externe apicale.*
- RUNX2: *runt-related transcription factor 2.*
- SNP: *single nucleotide polymorphism.*
- SHH: *sonic hedgehog.*
- T: *thymine.*
- TGF β 3: *transforming growth factor beta 3.*
- TNF: *tumor necrosis factor.*
- TNFR: *tumor necrosis factor receptor.*
- TNSALP: *non-specific alkaline phosphatase.*
- UBE3B: *ubiquitin protein ligase E3B.*
- VEGF: *vascular endothelial growth factor.*
- VDR: *récepteur de la vitamine D.*
- XEDAR: *X-linked ectodysplasin receptor.*

TITRE: L'APPORT DE LA GENETIQUE EN ORTHODONTIE

RESUME EN FRANÇAIS:

L'étiologie des malocclusions dentaires et des dysmorphoses faciales est multifactorielle et complexe. En effet le développement cranio-facial est sous contrôle génétique, mais peut être perturbé par les facteurs environnementaux. Une revue systématique de la littérature sur les dix dernières années nous a permis de déterminer les différentes études génétiques en rapport avec l'orthodontie. A l'issu de cette revue de la littérature, il s'est avéré que nombreuses sont les études concernant les caractéristiques des arcades dentaires. Celles sur les défauts primaires d'éruption ont mis en évidence le gène *PTHIR*. Les classes III squelettique constituent une des thématiques les plus étudiées, permettant ainsi la localisation de certains gènes candidats. De même, des loci de susceptibilité aux résorptions radiculaires externes apicales ont été identifiés. Le progrès de la recherche en génétique permet une meilleure compréhension de l'étiologie de ces atteintes, la définition d'un meilleur outil diagnostique, et une meilleure prise en charge du patient.

TITRE EN ANGLAIS: THE CONTRIBUTION OF GENETICS IN ORTHODONTICS

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS CLES: génétique (*genetics*), épigénétique (*epigenetics*), orthodontie (*orthodontics*), association (*association*).

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE:

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

3, chemin des maraichers

31062 Toulouse cedex 9

DIRECTEUR DE THESE: Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER