

UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTÉ DE MÉDECINE DENTAIRE - RABAT

Année: 2017

N° attribué par la bibliothèque

**THÈSE**

4	0
---	---

Pour l'obtention du

**Doctorat En Médecine Dentaire**

Présentée et soutenue publiquement

Par :

**Mr. ABBASSAT Adil**

Né le 8 Février 1993 à RABAT

Titre:

**Apport de la génétique dans le diagnostic  
en orthopédie dento-faciale : Revue de littérature  
et étude d'une série de cas cliniques**

**Mots clés :** Génétique – Epigénétique – Diagnostic – Orthopédie dento-faciale.

**Discipline :** Orthopédie dento-faciale.

---

**Jury**

**Mme. CHBICHEB Saliha**

Professeur de l'Enseignement Supérieur en Odontologie Chirurgicale

**Présidente**

**Mme. BAHJE Loubna**

Professeur Agrégé en Orthopédie Dento-Faciale

**Rapporteur**

**Mme. RATBI Ilham**

Professeur Agrégé en Génétique Médicale

**Juge**

**Mr. BENYAHIA Hicham**

Professeur Agrégé en Orthopédie Dento-Faciale

**Juge**

**Mr. EL ALLOUSSI Mustapha**

Professeur de l'Enseignement Supérieur en Pédodontie Prévention

**Invité d'honneur**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك  
أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة الآية 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً و قلباً خاشعاً  
و شفاءً من كلِّ واءٍ و سقم

Doyens honoraires : Professeur Abdelali Salih ALJ  
Professeur Bouchaib JIDAL

Administration

Doyen : Professeur Sana RIDA  
Secrétaire Générale : Madame Naima ES-SADRA

**ENSEIGNANTS PERMANENTS A LA FACULTE  
DE MEDECINE DENTAIRE DE RABAT**

Nom et prénom	Grade	Discipline
Pr. ABDALLAOUI FAIZA	P.E.S	Odontologie Conservatrice
Pr. AZAROUAL MED. FAOUZI (M)	P.E.S	Orthopédie Dento-Faciale
Pr. BENZAZZA DRISS (M)	P.E.S	Parodontologie
Pr. BENFDIL FAIZA	P.E.S.	Prothèse Adjointe
Pr. BENRACHADI LATIFA (M)	P.E.S	Parodontologie
Pr. BERRADA SALWA	P.E.S	Prothèse Adjointe
Pr. BOUYAHYAOUI NAWAL	P.E.S	Orthopédie Dento-Faciale
Pr. CHALA SANA (M)	P.E.S	Odontologie Conservatrice
Pr. CHAMI BASSIMA (M)	P.E.S	Odontologie Chirurgicale
Pr. CHBICHEB SALIHA	P.E.S.	Odontologie Chirurgicale
Pr. CHERKAOUI AMINE (M)	P.E.S	Parodontologie
Pr. CHHOUL HAKIMA	P.E.S	Pédodontie Prévention
Pr. EL MOHTARIM BOUABID (M)	P.E.S	Prothèse Adjointe
Pr. EL MOUDDEN MUSTAPHA (M)	P.E.S	Parodontologie
Pr. EL WADY WAFAA	P.E.S	Odontologie Chirurgicale
Pr. EL YAMANI AMAL	P.E.S	Prothèse Conjointe
Pr. ENNIBI OUM KELTOUM	P.E.S	Parodontologie
Pr. ISMAILI ZOUHEIR	P.E.S	Parodontologie
Pr. MERZOUK NADIA	P.E.S	Prothèse Adjointe
Pr. NECHAD SOUAD	P.E.S	Odontologie Conservatrice
Pr. RAHMANI EL MILOUD (M)	P.E.S	Prothèse Adjointe
Pr. REGRAGUI SALWA	P.E.S	Orthopédie Dento-Faciale
Pr. RERHRHAYE WIAM	P.E.S.	Orthopédie Dento-Faciale
Pr. RHISSASSI MERYEM	P.E.S.	Parodontologie
Pr. RIDA SANA	P.E.S.	Odontologie Conservatrice

Doyens honoraires : Professeur Abdelali Salih ALJ  
Professeur Bouchaib JIDAL

Administration

Doyen : Professeur Sana RIDA  
Secrétaire Générale : Madame Naima ES-SADRA

## ENSEIGNANTS PERMANENTS A LA FACULTE DE MEDECINE DENTAIRE DE RABAT

Nom et prénom	Grade	Discipline
Pr. SAKOUT MAJID (M)	P.E.S	Odontologie Conservatrice
Pr. TALEB BOUCHRA	P.E.S	Odontologie Chirurgicale
Pr. ZAOUI FATIMA	P.E.S	Orthopédie Dento-Faciale
Pr. ABDELLAOUI MAAN LAMIAA	P.A .	Parodontologie
Pr. BAHJE LOUBNA	P.A .	Orthopédie Dento-Faciale
Dr. BAHOU M ASMAE (M)	P.A .	Orthopédie Dento-Faciale
Pr. BENTAHAR OUSSAMA	P.A .	Prothèse Maxillo-Faciale
Dr. BENYAHIA HICHAM	P.A .	Orthopédie Dento-Faciale
Dr. BOUZIANE AMAL	P.A .	Parodontologie
Pr. EL HARTI KARIMA	P.A .	Odontologie Chirurgicale
Pr. EL OUALI RACHID	P.A .	Prothèse Conjointe
Dr. FAJRI LAILA	P.A .	Prothèse Adjointe
Pr. FENNICH MARIA	P.A .	Odontologie Conservatrice
Pr. FAWZI RACHID (M)	P.A .	Pédodontie Prévention
Dr. HESSISSEN HANAE	P.A .	Pédodontie Prévention
Dr. LAKHDAR LEILA	P.A .	Parodontologie
Pr. MORCHAD BOUABID (M)	P.A .	Prothèse Conjointe
Pr. RAMDI HIND	P.A .	Pédodontie Prévention
Pr. SEFRIQUI AMAL	P.A.	Prothèse Adjointe
Pr. SOUALHI HICHAM	P.A.	Prothèse Conjointe
Dr. ZAGHBA AHD	P.A.	Prothèse Conjointe

Doyens honoraires : Professeur Abdelali Salih ALJ  
Professeur Bouchaib JIDAL

Administration

Doyen : Professeur Sana RIDA  
Secrétaire Générale : Madame Naima ES-SADRA

## ENSEIGNANTS PERMANENTS A LA FACULTE DE MEDECINE DENTAIRE DE RABAT

Nom et prénom	Grade	Discipline
Dr. BASSIM NISRIN	P.ASS.	Odontologie Conservatrice
Dr. BELHAISSI FATIMA ZOHRA (M)	P.ASS.	Pédodontie Prévention
Dr. BENKADDOUR ASMAE (M)	P.ASS.	Orthopédie Dento-Faciale
Dr. BENNANI Mohamed Nizar (M)	P.ASS.	Parodontologie
Dr. DGHOUGHI SALOUA	P.ASS.	Odontologie Chirurgicale
Dr. EL ARROUF NISRINE	P.ASS.	Odontologie Conservatrice
Dr. EL FIGUIGUI LOUBNA	P.ASS.	Prothèse Conjointe
Dr. EL HARTI CHAKIB	P.ASS.	Prothèse Conjointe
Dr. IRAQUI OMAR	P.ASS.	Prothèse Adjointe
Dr. NAIM SOUAD (M)	P.ASS.	Prothèse Conjointe
Dr. REGRAGUI ANISSA	P.ASS.	Prothèse Adjointe
Dr. TEMSAMANI .M. NOUEMA (M)	P.ASS.	Prothèse Adjointe
Dr. TOUFIKI LEILA (M)	P.ASS.	Prothèse Conjointe
Dr. ZAGHBA AHD	P.ASS.	Prothèse Conjointe
Mme. M'GUIL MALIKA	P.ASS.	Biologie Chimique
Mr. MOUSTAGHFIR ABDELLAH	P.ASS.	Chimie
Mme. OUAZZANI TAIBI NAIMA	P.ASS.	Biologie

## ENSEIGNANTS CHARGES DE COURS A LA FACULTE DE MEDECINE DENTAIRE DE RABAT

Nom et prénom	Grade	Discipline
<b>Pr. ABDEDINE AHMED</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Occlusodontie</b>
<b>Pr. ALAOUI SLIMANI</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Histologie Embryologie</b>
<b>Pr. AL BOUZIDI ABDERRAHMANE (M)</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Anatomie Pathologique</b>
<b>Pr. AOURARH AZIZ</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Pathologie Médicale</b>
<b>Pr. BENAMAR AMAR</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Prothèse Adjointe</b>
<b>Pr. BENRAIS AOUD NEZHA</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Biophysique</b>
<b>Pr. ÇAOUI MALIKA</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Biophysique</b>
<b>Pr. CHABRAOUI LAYACHI</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Biochimie</b>
<b>Pr. CHOKAIRI OMAR</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Histologie Générale</b>
<b>Pr. EL BERNOUSSI JAMAL</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Prothèse Conjointe</b>
<b>Pr. EL HASSANI MOULAY RACHID</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Radiologie</b>
<b>Pr. ERROUGANI ABDELKADER</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Pathologie Chirurgicale</b>
<b>Pr. FIKRI NOUREDDINE</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Initiation à la Médecine Sociale</b>
<b>Pr. JIDDANE MOHAMMED</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Anatomie Générale</b>
<b>Pr. MDERSSE HAFIDA</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Technique d'expression et de Communication</b>
<b>Pr. NASSIH MOHAMMED (M)</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Anatomie Spéciale</b>
<b>Pr. OUAALINE MOHAMMED (M)</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Épidémiologie</b>
<b>Pr. OUANASS ABDERRAZAK</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Psychologie</b>
<b>Pr. RIDHA AHLAM</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Chimie Biochimie</b>
<b>Pr. SOULAYMANI RACHIDA</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Pharmacologie</b>
<b>Pr. ZOUHDI MIMOUN</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Bactériologie Virologie</b>
<b>Pr. BENSEFAJ NADIA</b>	<b>P.AG</b>	<b>Immunologie</b>
<b>Pr. BJIJOU YOUNES</b>	<b>P.AG</b>	<b>Anatomie</b>
<b>Pr. ISMAILI MOHAMMED HATIM</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Anesthésiologie</b>
<b>Pr. OUJILAL ABDELILAH</b>	<b>P.E.S</b>	<b>Anatomie Spéciale</b>
<b>Dr. ABOUDRAR SAADIA</b>	<b>P.ASS</b>	<b>Physiologie (Générale &amp; Spéciale)</b>
<b>Dr. DAMI ABDELLAH (M)</b>	<b>P.ASS</b>	<b>Biochimie</b>
<b>Dr. KHANFRI JAMAL EDDINE</b>	<b>P.ASS</b>	<b>Histologie Générale</b>
<b>Dr. DAKKA TAOUFIQ</b>	<b>P.ASS</b>	<b>Physiologie (Générale &amp; Spéciale)</b>
<b>Dr. TELLAL SAIDA (M)</b>	<b>P.ASS</b>	<b>Biochimie</b>
<b>Pr. KTIQUET JAMAL EDDINE</b>		<b>Éthique Médicale</b>
<b>Pr. SEFIANI SANAË</b>		<b>Anatomie Pathologique</b>
<b>Dr. JDIDI SOUMAYA</b>		<b>Économie de Santé</b>

La Faculté de Médecine Dentaire déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elles n'entend leur donner approbation, ni improbation.

(P.E.S. = Professeur de l'Enseignement Supérieur,

P.A.= Professeur Agrégé,

P.ASS.= Professeur Assistant)

# Résumé



## Résumé :

Les étiologies des dysmorphoses cranio-faciales et des malocclusions dentaires sont multifactorielles et complexes. En effet le développement cranio-facial est sous contrôle génétique, mais peut être perturbé par les facteurs environnementaux.

Une analyse approfondie et globale de la littérature nous a permis de déterminer les différentes études génétiques en rapport avec l'orthopédie dento-faciale. A l'issu de cette recherche, il s'est avéré que nombreuses sont les études qui s'intéressent à la part de l'hérédité dans la genèse des anomalies squelettiques et des anomalies dentaires à répercussion sur les malocclusions.

A titre d'exemples : les défauts primaires d'éruption ont mis en évidence le gène *PTH1R*, les localisations de certains gènes candidats de la prognathie mandibulaire (caractéristique principale de la classe III squelettique héréditaire) ont été détectés, des loci de susceptibilité aux résorptions radiculaires externes apicales sont désormais identifiés.

En plus, il s'est révélé que la respiration buccale, qui peut avoir une origine génétique, participe à l'aggravation de ces dysmorphoses faciales.

**Par ailleurs, les anomalies dentaires sont présentes dans un nombre non négligeable de maladies rares ou moins rares. Elles peuvent être un signe d'appel en association avec des indices extra-oraux, vers un diagnostic précoce de ces maladies. La connaissance de ces signes s'avère donc déterminante.**

Le progrès de la recherche en génétique a donc permis une meilleure compréhension de l'étiologie de ces atteintes, la définition d'un meilleur outil diagnostique et une meilleure prise en charge du patient. Cependant, si on ne peut pas grand chose contre l'hérédité, le risque potentiel oblige néanmoins à une plus grande vigilance lors du diagnostic.

## **Summary:**

The etiologies of craniofacial dysmorphoses and dental malocclusions are multifactorial and complex. Indeed, craniofacial development is under genetic control, but can be disrupted by environmental factors.

A thorough and comprehensive review of the literature enabled us to determine the various genetic studies related to dento-facial orthopedics. As a result of this research, it has been found that many studies are concerned with the role of heredity in the genesis of skeletal abnormalities and dental abnormalities with repercussions on malocclusions.

For example, the primary defects of the eruption have revealed the PTH1R gene, the localisations of certain candidate genes of mandibular prognathia (the main characteristic of the hereditary skeletal class III) have been detected, loci of potential susceptibility to apical external root resorptions are now identified.

In addition, it has been found that oral respiration, which may have a genetic origin, contributes to the aggravation of these facial dysmorphoses.

**Furthermore, dental abnormalities are present in a significant number of rare diseases or less rare ones. They may be a call sign, in conjunction with extra-oral indices, towards an early diagnosis of these diseases. Knowledge of these signs is therefore crucial.**

Advances in genetic research have led to a better understanding of the etiology of these disorders, the definition of a better diagnostic tool, and better patient care. However, if we cannot do much against heredity, the potential risk nevertheless requires greater vigilance during the diagnosis.

## ملخص:

الأسباب وراء تشوهات الجمجمة والوجه بالإضافة إلى اعوجاج الأسنان متعددة ومعقدة. في الواقع يخضع تطور الوجه والأسنان للسيطرة الوراثية، ولكن يمكن له أن يتأثر بالعوامل المحيطة.

لقد مكّنتنا البحث الدقيق والشامل في المراجع العلمية الموثوقة من تحديد الدراسات الوراثية المتعلقة بتقويم الوجه والأسنان، فتبين أن هناك العديد من الدراسات المعنية بالجانب الوراثي المتسبب في تشوهات العظم والأسنان والذي يؤثر سلباً على تناسق هذه الأخيرة.

على سبيل المثال: تم الكشف على المورثة المسؤولة عن بزوغ الأسنان ومواقع بعض الجينات المسببة لفقم الفك السفلي (السمة المميزة للنوع الثالث من سوء إطباق الهيكل العظمي ذو الأصل الوراثي) وكذلك مواضع قابلية ارتشاف قمة الجذر الخارجي.

بالإضافة إلى ذلك فقد تبين أن التنفس عن طريق الفم، والذي قد يكون وراثي الأصل، يشارك في تفاقم التشوهات على مستوى الوجه.

علاوة على ذلك فإن الاختلالات التي تصيب الأسنان متواجدة في عدد مهم من الأمراض النادرة والأقل ندرة، وقد تكون بمثابة شارة تعريف لهذه الأمراض إذا اشتركت مع الأعراض المتواجدة ببقية الجسم فتساعد على التشخيص المبكر. معرفة هذه الأعراض تعتبر إذن حاسمة.

لقد ساهم تطور الأبحاث الوراثية من فهم أفضل لأسباب هذه الإصابات، من تعريف أحسن لسبل التشخيص بهدف توفير أبهى مستويات العلاج. لكن إذا كنا لا نستطيع فعل شيء تجاه الوراثة فإن مخاطرهما المحتملة تستدعي منا المزيد من اليقظة أثناء التشخيص.

*Dédicaces*



*Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant.*

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement:*

### *A ma très chère mère 'Hajja Farida'*

*Unique, comme ton nom l'indique :*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu te préserver, t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

### *À mon très cher père 'Kacem'*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquente soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.*

### *À mon cher frère 'Ayoub' et ma chère sœur 'Wafae'*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

*Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.*

### *À mes chers cousins et cousines*

*Amine, Mehdi, Tarik, Fahd, Hanane, Younes, Nabil, Michael, Nicola, Dounia, Fatima Ezzahra, Nejwa, Mouhcine, Khalid, Karim, Said, Mohamed,*

*Marouane, Rajae, Amal, Salma, Majda et Imane :*

*En témoignage des souvenirs de tous les bons moments passés en votre compagnie je vous dédie ce travail.*

---

*UNE SPÉCIALE DÉDICACE À CETTE PERSONNE QUI COMPTE  
DÉJÀ ÉNORMÉMENT POUR MOI, ET POUR QUI JE PORTE  
BEAUCOUP DE TENDRESSE ET DE RESPECT.  
À TOI CHER ONCLE MUSTAPHA*

*À la mémoire de mes grands-parents  
J'aurais tant aimé que vous soyez présents.  
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde*

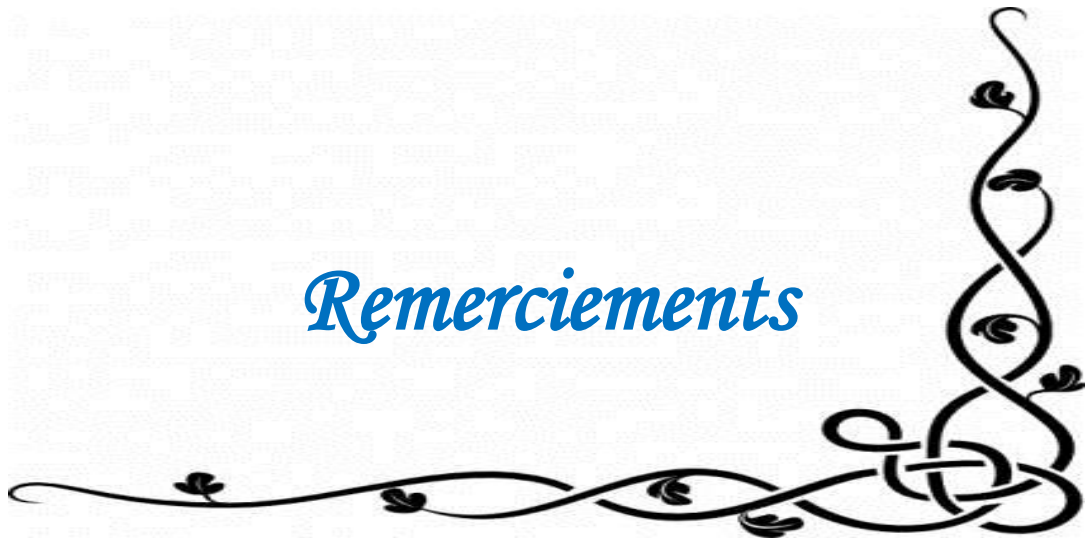
*À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses  
Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer toute ma reconnaissance  
Vous êtes pour moi des personnes très chères sur qui je peux toujours compter.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et  
mon affection la plus sincère.*

*À mes chers amis et collègues  
En tête de liste : Hamza, Ayoub, Saad, Salmane, Lotfi.  
En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides  
qui nous unissent.  
Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.  
J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.  
Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de  
bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.  
Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...*

*Aux familles qui ont accepté la communication de leurs données de santé  
à des fins scientifiques  
Merci pour votre accueil chaleureux et votre confiance.*

*À tous ceux qui m'ont prodigué le savoir  
À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer  
À tout le personnel de la faculté de médecine dentaire de Rabat  
À toute l'équipe de généticiens de l'institut national d'hygiène de Rabat  
Merci pour votre collaboration.*

# *Remerciements*



*La réalisation de ce travail ne serait effective sans la disponibilité des honorables enseignants à nous transmettre leur savoir, leur savoir-faire et leur savoir-être.  
Je leur suis très reconnaissant et leur témoigne toute ma gratitude.  
Ainsi, mes sincères remerciements vont :*

*À notre Maître et Présidente du Jury de thèse  
Madame CHBICHEB Saliha*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur en Odontologie Chirurgicale  
Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de  
notre thèse.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de  
profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables  
ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.  
Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre  
savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.*

*Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute  
considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.*

*À notre Maître et Rapporteur de thèse  
Madame BAHJE Loubna*

*Professeur Agrégé en Orthopédie Dento-Faciale*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de  
travail.*

*Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux, nous  
vous en remercions.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités  
professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.  
Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde  
admiration.*

*À notre Maître et juge de thèse  
Madame RATBI Ilham*

*Professeur Agrégé en Génétique Médicale*

*Vous nous faites un grand honneur en ayant accepté de faire la 2<sup>ème</sup> lecture de ce  
travail.*

*La bienvenue et la simplicité par laquelle vous nous avez accueilli nous ont beaucoup  
ému.*

*Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous  
avez prodigué.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre plus vive reconnaissance et l'expression de  
nos sentiments les plus respectueux.*

*À notre Maître et juge de thèse  
Monsieur BENYAHIA Hicham*

*Professeur Agrégé en Orthopédie Dento-Faciale*

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Permettez-nous, Cher Maître, de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.*

*À notre Maître et invité d'honneur*

*Monsieur EL ALLOUSSI Mustapha*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur en Pédiodontie Prévention*

*C'est une grande fierté pour moi d'avoir un oncle chercheur, une référence d'odontogénétique au royaume du Maroc qui a accepté de m'honorer en faisant partie du jury en ces instants qui resteront gravés dans ma mémoire à jamais.*

*Veillez accepter, Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*

*À notre Maître clinicienne et généticienne*

*Madame BLOCH-ZUPAN Agnès*

*Professeur des Universités en Sciences Biologiques et Praticien Hospitalier de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Strasbourg*

*Merci de m'avoir offert gracieusement l'utilisation de la totalité des fonctionnalités de l'application FACE2GENE : la première en terme de diagnostic et de traitement des syndromes malformatifs.*

*Table des matières*



<b>Table des matières.....</b>	<b>11</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>17</b>
<b>1<sup>ère</sup> partie : Revue de littérature sur le diagnostic génétique en orthopédie dento-faciale .....</b>	<b>20</b>
<b>Chapitre 1 : La génétique : Rappels et généralités .....</b>	<b>21</b>
<b>1-1- Définitions :.....</b>	<b>22</b>
<b>1-2- Le modèle type du diagnostic génétique : L'étude des jumeaux .....</b>	<b>27</b>
<b>1-3- Les théories explicatives de la croissance faciale :.....</b>	<b>31</b>
1-3-1- Le courant génétique : .....	31
1-3-2- Le courant fonctionnel : .....	32
1-3-3- Le courant synthétique : .....	32
<b>Chapitre 2 : Les dysmorphoses cranio-faciales d'origine génétique .....</b>	<b>34</b>
<b>2-1- Les classes II primitives : .....</b>	<b>35</b>
2-1-1- Définition : .....	35
2-1-2- Diagnostic positif : .....	36
2-1-3- Diagnostic étiologique : .....	37
<b>2-2- Le prognathisme mandibulaire : .....</b>	<b>38</b>
2-2-1- Prévalence : .....	38
2-2-2- Mode de transmission : .....	39
2-2-3- Gènes de susceptibilité :.....	40
<b>2-3- Les fentes labio-alvéolo-palatines : .....</b>	<b>46</b>
2-3-1- Définition : .....	46
2-3-2- Les gènes de susceptibilité et leurs localisations : .....	47
<b>2-4- Les anomalies du sens transversal et vertical : .....</b>	<b>51</b>
<b>Chapitre 3 : Les anomalies dentaires d'origine génétique à répercussion sur les malocclusions .....</b>	<b>54</b>

<b>3-1- Les anomalies d'éruption :</b> .....	<b>55</b>
3-1-1- Le défaut primaire d'éruption : .....	55
<b>3-2- Les anomalies de nombre :</b> .....	<b>61</b>
3-2-1- Les agénésies dentaires : .....	61
3-2-2- Les dents surnuméraires syndromiques : .....	63
<b>3-3- Les anomalies de forme :</b> .....	<b>66</b>
3-3-1- Les anomalies de taille : .....	66
3-3-1-1- La microdontie : .....	66
3-3-1-2- La macrodontie : .....	67
3-3-2- Les Anomalies morphologiques : .....	67
3-3-3- L'étiologie génétique : .....	69
<b>3-4- Les anomalies de structure :</b> .....	<b>70</b>
3-4-1- Les anomalies de l'émail : .....	70
3-4-1-1- L'amélogenèse imparfaite : .....	70
3-4-1-1-1- Définition : .....	70
3-4-1-1-2- Intérêt de la question : .....	70
3-4-1-1-3- Types : .....	71
3-4-1-1-4- L'étiologie génétique : .....	73
<b>3-5- Le diastème maxillaire médian :</b> .....	<b>75</b>
3-5-1- Définition : .....	75
3-5-2- Variations : .....	75
3-5-3- Étiologies : .....	76
<b>Chapitre 4 : Les résorptions radiculaires apicales externes liées au traitement orthodontique .....</b>	<b>78</b>
<b>4-1- Définition :</b> .....	<b>79</b>
<b>4-2- Prévalence :</b> .....	<b>79</b>
<b>4-3- Étiologie:</b> .....	<b>80</b>
<b>4-4- Facteurs de risque :</b> .....	<b>82</b>
4-4-1- Facteurs mécaniques : .....	82

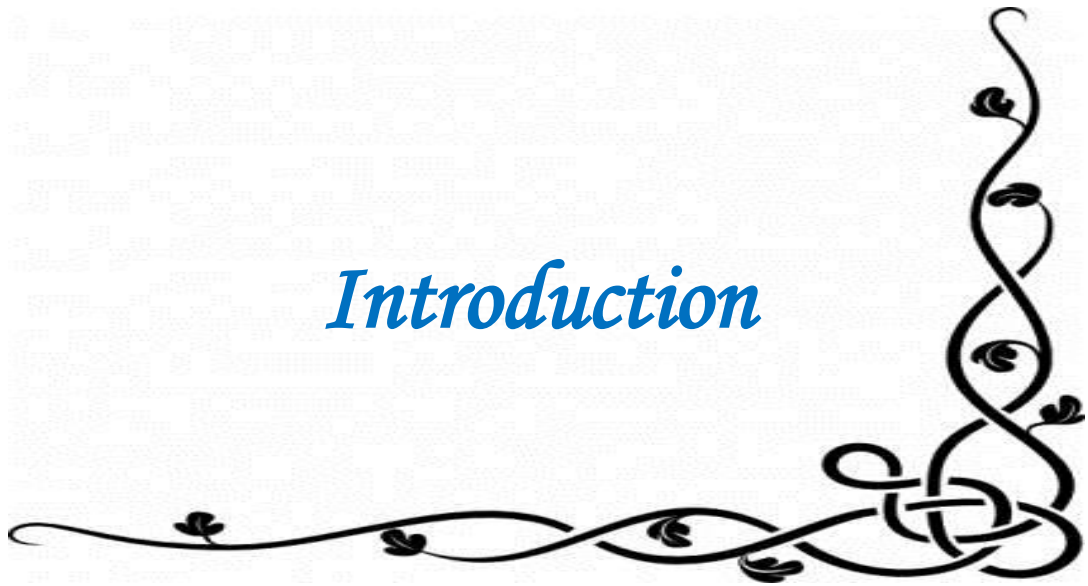
4-4-2- Facteurs biologiques : .....	83
4-4-3- Facteurs génétiques : .....	84
<b>4-5- Gènes de susceptibilité : .....</b>	<b>84</b>
<b>Chapitre 5 : La démarche diagnostique des syndromes et des maladies rares d'origine génétique en rapport avec le complexe cranio-facial.....</b>	<b>92</b>
• La 1 <sup>ère</sup> étape : Diagnostiquer les signes d'alerte bucco-dentaires : .....	94
• La 2 <sup>ème</sup> étape : Rechercher des signes extra-oraux associés : .....	99
• La 3 <sup>ème</sup> étape : Poser le diagnostic et orienter le patient tout en se référant aux bases de données : .....	106
<b>2<sup>ème</sup> partie : Étude des cas cliniques et discussion .....</b>	<b>107</b>
<b>1- Observation n° 1 : .....</b>	<b>108</b>
1-1- Fils n°1 : .....	108
1-1-1- Informations générales : .....	108
1-1-2- Signes d'alerte bucco-dentaires : .....	109
1-1-2-1- Signes cliniques : .....	109
1-1-2-2- Signes radiographiques : .....	109
1-1-3- Signes extra-oraux associés : .....	110
1-1-3-1- Signes cliniques : .....	110
1-1-3-2- Signes radiographiques : .....	110
1-2- Père : .....	111
1-2-1- Informations générales : .....	111
1-2-2- Signes d'alerte buccodentaires : .....	111
1-2-2-1- Signes cliniques : .....	111
1-2-2-2- Signes radiographiques : .....	111
1-2-3- Signes extra-oraux associés : .....	112
1-2-3-1- Signes radiographiques : .....	112
1-3- Fils n°2 : .....	113
1-3-1- Informations générales : .....	113
1-3-2- Signes d'alerte buccodentaires : .....	113
1-3-2-1- Signes cliniques : .....	113
1-3-2-2- Signes radiographiques : .....	113

1-3-3- Signes extra-oraux associés : .....	114
1-3-3-1- Signes cliniques : .....	114
1-3-3-2- Signes radiographiques : .....	114
1-4- Diagnostic positif et définition du syndrome : .....	115
1-5- Traitement chirurgico-orthodontique : .....	115
1-6- Confrontation de notre observation avec des rapports de cas figurant dans la littérature : .....	116
<b>2- Cas n° 2 : .....</b>	<b>117</b>
2-1- Informations générales : .....	117
2-2- Signes d'alerte buccodentaires : .....	117
2-2-1- Signes cliniques : .....	117
2-2-2- Signes radiographiques : .....	117
2-3- Signes extra-oraux associés : .....	118
2-3-1- Signes cliniques : .....	118
2-3-2- Signes radiographiques : .....	119
2-4- Diagnostic positif et définition du syndrome : .....	119
2-5- Traitement : .....	120
2-6- Confrontation des signes cliniques de notre cas avec ceux représentés par la littérature : .....	120
<b>3- Cas n° 3 : .....</b>	<b>121</b>
3-1- Informations générales : .....	121
3-2- Signes d'alerte buccodentaires : .....	121
3-2-1- Signes cliniques : .....	121
3-2-2- Signes radiographiques : .....	122
3-3- Signes extra-oraux associés : .....	122
3-3-1- Signes cliniques : .....	122
3-3-2- Signes radiographiques : .....	123
3-4- Diagnostic positif et définition du syndrome : .....	123
3-5- Traitement, recommandation et suivi : .....	124

---

3-6- Cas pertinent du même syndrome diagnostiqué précocement par un orthodontiste et figurant dans la littérature : .....	125
<b>4- Cas n° 4 : .....</b>	<b>127</b>
4-1- Informations générales : .....	127
4-2- Signe d'alerte buccodentaire : .....	127
4-2-1- Signe clinique : .....	127
4-2-2- Signe radiographique : .....	127
4-3- Signes extra-oraux associées : .....	128
4-3-1- Signes cliniques : .....	128
4-3-2- Signes radiographiques : .....	128
4-4- Diagnostic, définition du syndrome et orientation : .....	128
4-5- Traitement : .....	129
4-6- Nouveaux signes généraux et endocriniens en faveur du syndrome étudié à travers un rapport de cas figurant dans la littérature : .....	130
<b>Conclusion .....</b>	<b>131</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>133</b>
<b>Liste des illustrations .....</b>	<b>143</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>148</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>153</b>

# *Introduction*



## **Introduction :**

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/intercepter aussi. Son but est de rétablir la fonction et l'esthétique.

L'augmentation de l'apparition de malocclusions dentaires -appelées aussi maladies des civilisations- est attribuée aux changements environnementaux pendant l'évolution humaine [1]. 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/anomalies dento-faciales, elle a un impact morphologique sur les os de la face et les dents [2]. Les facteurs génétiques et environnementaux influent sur le développement cranio-facial et l'étiologie de la majorité des malocclusions est difficile à déterminer [3].

Certains auteurs mettent en évidence une relation entre certaines anomalies dentaires congénitales et différents types de malocclusions. 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 [4].

De nombreux syndromes génétiques ont une répercussion sur le développement du complexe cranio-facial et sont responsables des malocclusions associées. Nous observons par exemple un palais très ogival associé au syndrome de Marfan et un déficit mandibulaire associé au syndrome de Pierre-Robin.

**La compréhension du rôle du facteur génétique pourrait améliorer nos connaissances sur les étiologies de ces anomalies, faciliter le diagnostic, et par conséquent poser le plan de traitement approprié [5].**

Divers facteurs peuvent être impliqués dans l'apparition des malocclusions dentaires/anomalies dento-faciales, mais notre sujet porte sur la part de l'héritage génétique et son importance en orthopédie dento-faciale.

---

Ce travail comportera **2 parties** :

- ❖ **La 1<sup>ère</sup>** concernera une revue de littérature sur le diagnostic génétique en orthopédie dento-faciale qui sera initiée par *un premier chapitre* comportant un rappel sur les notions clés pour une meilleure compréhension de la suite de notre exposé, *un deuxième chapitre* détaillera les principales dysmorphoses cranio-faciales d'origine génétique en rapport avec notre discipline, ainsi que leurs gènes de susceptibilité.

Nous parlerons ensuite à travers *le troisième chapitre* des différentes anomalies dentaires d'origine génétique à répercussion sur les malocclusions en précisant encore une fois les gènes candidats.

En ce qui concerne *le quatrième chapitre*, 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.

Quant au *cinquième et dernier chapitre*, nous expliquerons à travers une démarche simple comment un orthodontiste peut diagnostiquer les syndromes et les maladies rares d'origine génétique qui ont une composante dento/oro/faciale.

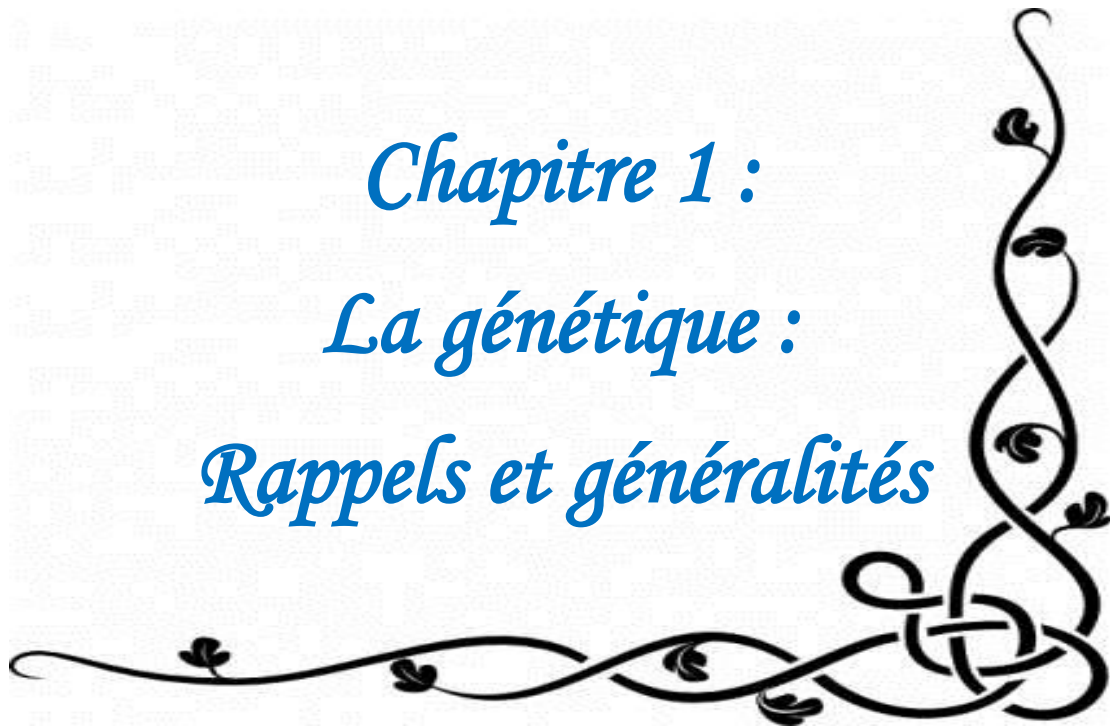
- ❖ **La 2<sup>ème</sup> partie** comportera une étude des cas cliniques enrichie par une discussion pour une application concrète en guise d'une compréhension optimale de la démarche précitée.

*1<sup>ère</sup> partie :*



*Revue de littérature sur  
le diagnostic génétique  
en orthopédie dento-faciale*

*Chapitre 1 :*  
*La génétique :*  
*Rappels et généralités*



## 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 [6,7] et se divise en trois branches :

- **la génétique médicale** : consultations de génétique dont le but est d'étudier la présence de maladies dans une famille. Cela permet de faire des pronostics et donc de la prévention sur les nouvelles naissances. On parle de diagnostic 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 a environné ou environne le patient, ainsi que certains aspects du mode de vie du patient) [8].

**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 inter-cuspidiennes [9]. Ces estimations sont faibles pour certains traits occlusaux tels que la supraclusion et le surplomb antérieur [9,10].

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.

- **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 [7]. 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.

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 monozygotes [9].

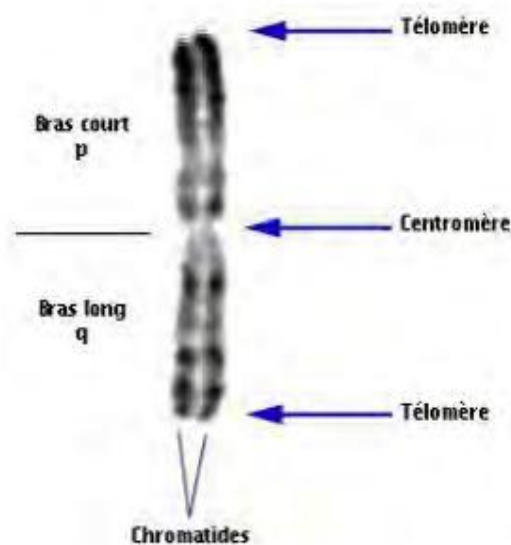
Les gènes et l'environnement peuvent contribuer à la fois à des variations phénotypiques normales et anormales [9].

- **Chromosomes ; gènes ; locus [8]**

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** ([Figure 1](#)) 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.

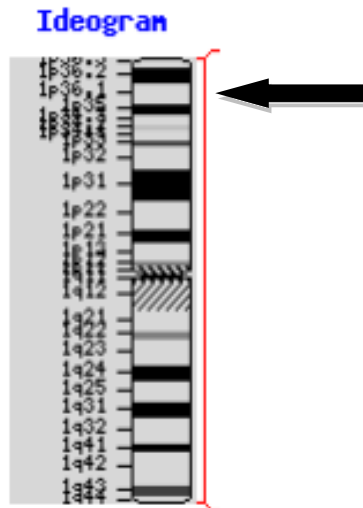


**Figure 1 : Chromosome [11]**

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. ([Figure 2](#))



**Figure 2 : Marquage du chromosome 1 [12]**

Exemple localisation du locus : 1p36

1 = première paire de chromosome

p = bras court du chromosome

36 = sous-bande 6 de la bande 3

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 généralement pas d'expression phénotypique [13].

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 ».

- **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.

La consanguinité favorise l'expression des allèles récessifs.

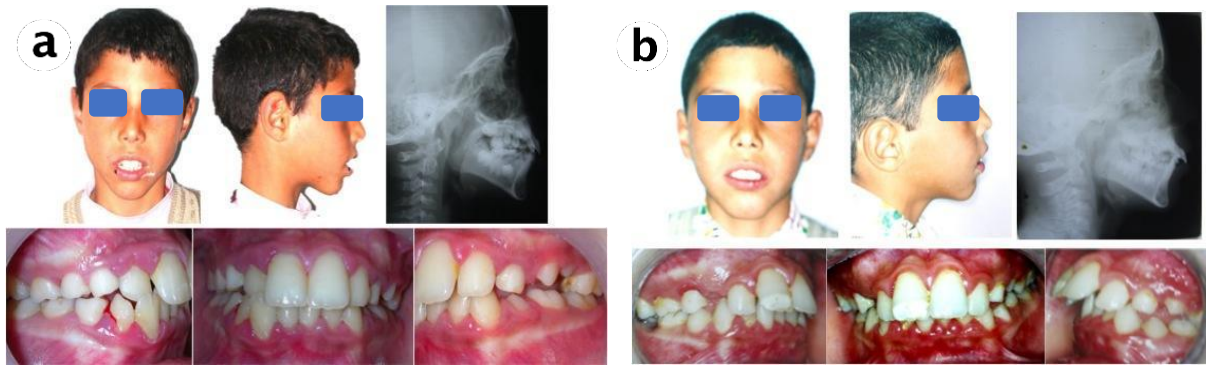
Un **syndrome** est un ensemble de signes cliniques et de symptômes qu'un patient est susceptible de présenter lors de certaines maladies, ou bien dans des circonstances cliniques d'écart à la norme pas nécessairement pathologiques.

Une **maladie rare** est définie selon l'Union Européenne comme une maladie dont la prévalence  $< 1/2000$ . C'est le plus souvent une maladie chronique, progressive, invalidante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et qui, en raison de sa faible prévalence, nécessite une prise en charge adaptée. On dénombre plus de 7000 maladies rares dont 80% auraient une origine génétique. Le nombre de maladies rares augmente du fait que des entités considérées initialement comme uniques sont fragmentées en des entités multiples à mesure que leurs causes génétiques sont identifiées. A titre d'exemple : les maladies rares affecteraient 30 millions de personnes en Europe, soit 5 à 6% de la population [14].

## 1-2- Le modèle type du diagnostic génétique : L'étude des jumeaux

En étudiant des jumeaux, les chercheurs comprennent mieux le rôle des facteurs génétiques [15]. C'est une étude génétique qui permet de déterminer l'héritabilité d'un trait donné [5]. 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 [15,9]. 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 (Figure 3) [1,5].



**Figure 3 : Photos de vrais jumeaux ayant des malocclusions différentes :**  
**Jumeau 1 (a) : Classe I DDM hyperdivergent et Jumeau 2 (b) : Classe II division 1 hyperdivergent.**  
 -Cas de Pr. Bahij L. au sein du CCTD Rabat-

- Chez les jumeaux DZ, certaines discordances sont liées au milieu, et d'autres aux facteurs génétiques [1].
- 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. Suite à cette approche, une contribution génétique significative a été montrée dans la taille de l'incisive permanente, ainsi que dans la carie dentaire [9].

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 [15,9]. 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. [15], 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 cranio-facial, de la dentition et l'occlusion chez des jumeaux DZ partageant le même environnement de croissance [16].

Dans l'étude de Sreedevi et al. [5] 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. [10]. 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. Les trois conclusions suivantes ont été tirées :

- 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 [10].

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. 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. Les jumeaux di-chorioniques, sont censés se séparer à un stade précoce du développement, dans les trois premiers jours post-conception. 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. [9]

Des informations sur le type du chorion des jumeaux MZ seraient également très utiles dans des études ultérieures de l'image-miroir des jumeaux [9].

L'un des buts de l'étude de Race et al. [17] 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. 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.

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 chronicité pourrait également constituer un facteur environnemental important, puisque les influences trophiques in utero 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. [18]

### 1-3- Les théories explicatives de la croissance faciale : [19]

Les grands courants de la pensée orthodontique ont toujours cherché à étayer les principes thérapeutiques de données scientifiques. L'analyse des théories explicatives révèle l'existence de trois courants que nous pourrions très schématiquement caricaturer en les appelant **génétique** (Scott, Weinmann et Sicher), **fonctionnel** (Moss) et **synthétique** (Van Limborgh).

#### 1-3-1- Le courant génétique :

Indiscutablement, les cliniciens qui ont développé les thérapeutiques mécaniques ont été fortement influencés par les idées exprimées par Weinmann et Sicher et leurs prédécesseurs, puis confortés par celles de Scott.

Broadbent, puis Brodie, dans leurs études descriptives de la croissance de la face, reconnaissent une grande stabilité à la direction de la croissance et Brodie, en 1946, écrit : " La croissance de la face est proportionnée. Ceci veut dire que la dysharmonie, lorsqu'elle existe, est présente avant la naissance ; elle ne devient ni meilleure ni pire. Elle ne peut être changée par le traitement. Les dents et les procès alvéolaires constituent la seule zone de la face où on peut espérer induire des modifications".

Les schémas de Weinmann et Sicher dans lesquels les sutures de la face adoptent une même orientation dont le résultat est de provoquer une croissance faciale rayonnante et homothétique dirigée en bas et en avant et les idées de Weinmann, Sicher et Scott sur la responsabilité des facteurs génétiques dans la croissance suturale membraneuse et/ou cartilagineuse servent de supports scientifiques à ces cliniciens.

Il est bon de rappeler qu'en Europe, des auteurs comme Robin ou Andersen ont été à l'origine de concepts thérapeutiques qui, en évoluant, ont abouti à l'orthopédie fonctionnelle des mâchoires, mais à leurs débuts les objectifs de ces auteurs sont, pour Robin, de faire de l'eumorphie (forme harmonieuse) et, pour Andersen (cité par Schmuth), de laisser s'exprimer en totalité, "dans le cadre d'un optimum individuel fonctionnel et esthétique", les potentialités de croissance du jeune patient. Ces potentialités ne peuvent être que génétiques. En 1951, Bjork, dans une analyse des effets de l'activateur d'Andersen ne lui reconnaît aucun effet sur la croissance du condyle et n'invoque que des influences dento-alvéolaires dans ses effets thérapeutiques.

### 1-3-2- Le courant fonctionnel :

A l'inverse, d'autres cliniciens ont essentiellement retenu les idées de Moss pour expliquer le mode d'action de leurs appareils. Enlow a livré des analyses descriptives de la croissance faciale entièrement fondées sur la responsabilité de la matrice fonctionnelle dans laquelle il inclut le septum cartilagineux nasal. Mais l'exemple le plus représentatif de l'utilisation des idées de Moss dans la justification de principes thérapeutiques revient sans doute à Fränkel qui utilise le régulateur de fonction dans les traitements orthodontiques. Cet appareil est pourvu d'écrans vestibulaires et de pelotes labiales dont la mission est de provoquer, d'une manière durable (durée des traitements de 5 à 8 ans), une expansion de la matrice périostée en repoussant les lèvres et les joues afin que l'unité squelettique puisse répondre à cet effet. La position corrigée de la mandibule est progressivement déplacée afin que le condyle (unité squelettique) puisse répondre secondairement aux sollicitations de la matrice fonctionnelle (environnement articulaire) dans la correction de la malocclusion de la classe II.

### 1-3-3- Le courant synthétique :

Enfin, le courant synthétique, dont les conceptions sont proches des idées de Van Limborgh est le plus représenté, celui qui a suscité le plus de travaux cliniques et qui permet aujourd'hui aux cliniciens de tous bords de confronter leurs idées. Pour Van Limborgh, dans la croissance post-natale, les diverses classes de facteurs responsables de la croissance interviennent dans des proportions variables selon les tissus, le stade de développement et, sans doute, les individus ([Figure 3](#)).

Les écoles françaises, autour de Pétrovic, et américaine, autour de Mac Namara, ont beaucoup contribué par leurs recherches appliquées à définir les responsabilités des différents facteurs.

Pétrovic a synthétisé ses idées dans une théorie cybernétique des processus de contrôle de la croissance. Les facteurs génétiques intrinsèques interviennent d'une manière différenciée dans ce modèle cybernétique sur la croissance des cartilages. Leur action est forte sur les cartilages primaires de la base du crâne et sur l'expansion faciale du septum nasal cartilagineux. Elle est faible sur le cartilage secondaire condylien. Les facteurs épigénétiques généraux interviennent aussi d'une manière différente sur ces constituants cartilagineux. Les facteurs environnementaux locaux (actions mécaniques de la confrontation occluso-articulaire, de la langue, du frein méniscal et du ptérygoïdien latéral, couplage ptérygo condylien...) ou généraux (vascularisation du frein méniscal postérieur) sont impliqués dans les mécanismes de ce modèle cybernétique.

Delaire a beaucoup profité de l'étude des expériences naturelles de la pathologie pour définir le cadre des responsabilités dans la croissance cranio-faciale. Il reconnaît une dépendance plus étroite des structures cartilagineuses primaires vis-à-vis des facteurs génétiques (et à moindre degré des cartilages secondaires) et des structures membraneuses vis-à-vis des facteurs environnementaux locaux ; mais au niveau de la face, il estime que les pièces squelettiques dépendent directement pour leur croissance des déplacements et des influences qu'elles subissent. Le maxillaire, dans sa partie antérieure subit la poussée en avant de la base du crâne, dans sa partie postérieure se cale sur les apophyses ptérygoïdes qui sont sensibles à l'action des muscles ptérygoïdiens du fait de leur origine membraneuse et dans sa partie moyenne est influencé par la poussée cartilagineuse du septum nasal et par les actions mécaniques des contenus orbitaire et ptérygo-maxillaire, de la langue, des joues, des lèvres... La mandibule, elle, dépend en partie pour sa croissance d'un léger potentiel primaire (génétique) du cartilage condylien, mais surtout de ses capacités adaptatives de croissance en réponse à l'environnement au niveau de ses deux sites de croissance que sont le condyle et la région spigienne. Delaire a donc bien, comme Pétrovic et Couly, des idées proches des fondements théoriques de Van Limborgh.

*Chapitre 2 : Les dysmorphoses  
cranio-faciales d'origine  
génétique*

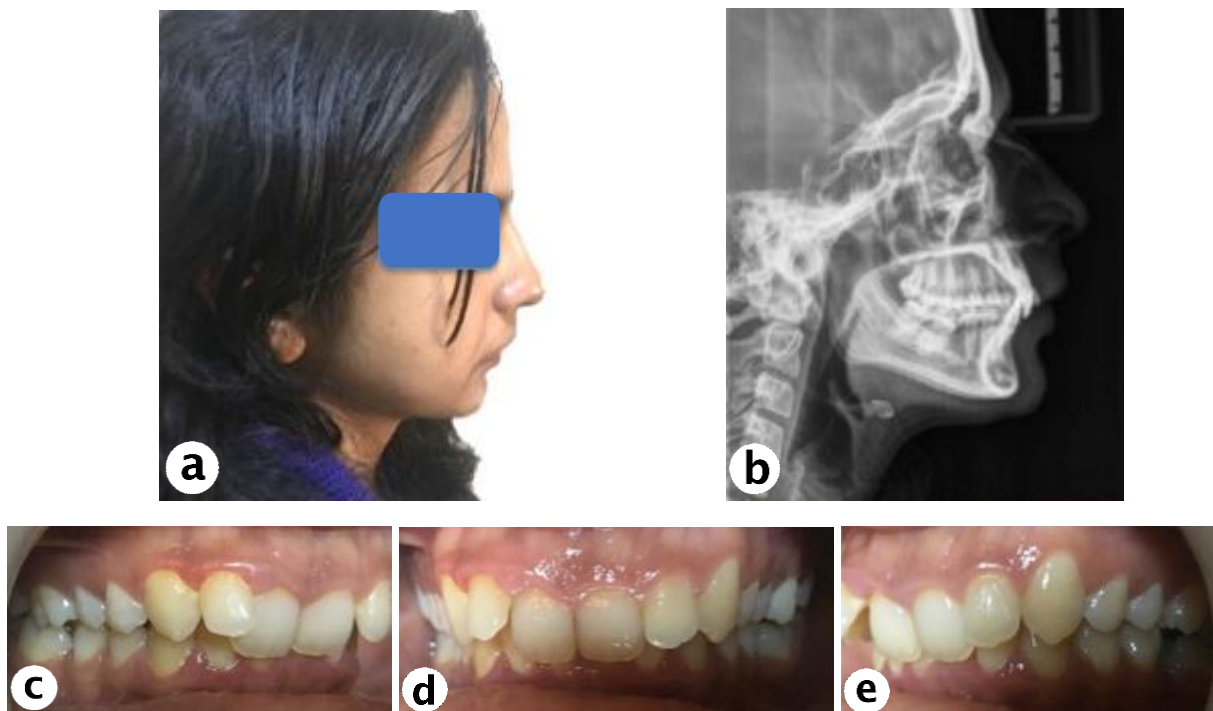


## 2-1- Les classes II primitives : [20]

### 2-1-1- Définition :

Les classes II primitives sont des classes II division 2 sévères caractérisées selon Angle par :

- Une distoclusion de l'arcade mandibulaire par rapport à l'arcade maxillaire ;
- Une palatoversion des incisives maxillaires avec diminution du surplomb horizontal ;
- Une supraclusion incisive. (Figure 4)



**Figure 4 : Cas de classe II division 2 sévère.  
Vue de face (a), téléradio de profil (b), vue endobuccale (c,d,e).  
-Cas de Pr. Bahij L. au sein du CCTD Rabat-**

Le facteur génétique y est prépondérant.

Cette forme génétique a été décrite aussi par Peck et Kataja comme « un schéma de petites dents dans de larges maxillaires ». Selon Karlson, le facteur génétique s'exprime par une importante croissance verticale ramale avec rotation antérieure et hypodivergence, par une quasi-normalité du sens sagittal, par un fort développement basal antérieur du corpus mandibulaire du fait de la projection du menton.

Cependant, Ruf et Panchez ont montré que l'hérédité n'est pas le seul facteur étiologique. Les muscles faciaux ont certes un déterminisme génétique quant à leur tonicité et leur anatomie. Mais leur fonctionnement ou dysfonctionnement conditionnent le tableau clinique.

La supra-alvéolie associée à la rétroalvéolie maxillaire représente l'élément dénominateur.

En revanche, son intensité et son siège sont variables, suivant la forme des élévateurs et des lèvres, suivant la tonicité de l'orbiculaire et du déprimeur de la lèvre, suivant l'étalement latéral de la langue lors de la déglutition, enfin suivant la forme des dents :

- Soit la supra-alvéolie concerne les incisives centrales et latérales avec courbe subnormale ;
- Soit elle concerne les incisives centrales maxillaires, en particulier lorsque les incisives latérales sont de petite taille et qu'elles échappent à la lèvre inférieure ;
- Soit elle concerne les incisives maxillaires et mandibulaires et la supraclusion est totale. Souvent, le stomion est haut situé et la courbe de Spee est marquée.

### 2-1-2- Diagnostic positif :

- ***Examen clinique exobuccal :***

Le visage est musculaire, euryprosope, carré de type face courte caractérisé par :

→ De face :

- ✓ Une diminution de la hauteur de l'étage inférieur plus marquée que les classes II division 2 secondaires.

→ De profil :

- ✓ Une même diminution de la hauteur de l'étage inférieur ;
- ✓ Un sillon labio-mentonnier marqué ;
- ✓ Une symphyse mentonnière également plus saillante et noueuse.

- ***Examen clinique endobuccal :***

- ✓ Peu d'encombrement ;
- ✓ La gencive attachée est de bonne qualité ;
- ✓ Diamètre mésiodistal des incisives plus faible.

- ***Examen fonctionnel :***

- ✓ Les pressions occlusales sont très importantes.

- **Examen Radiographique :**

→ Au niveau Squelettique :

- Dans le sens sagittal : classe I ou III de Ballard dans la classe II primitive (AO-BO  $<0^\circ$ ) ; classe II de Ballard par rétrognathie ou rétroposition mandibulaire dans les formes dysfonctionnelles ; angle SNPog (*sella, nasion, pogonion*) très augmenté dans la classe II primitive ;
- Dans le sens vertical : FMA (Tweed), PM/SN, SN/Ans-Pns (Björk- Steiner) très diminués dans la classe II primitive. La rotation contre-balançante condylienne antérieure diminue la diagonale d'allongement mandibulaire pour proportionner la mandibule au maxillaire court.

→ Au niveau dentoalvéolaire :

- Dans le sens sagittal : palatoversion incisive maxillaire avec racine proche de la corticale alvéolaire externe : I/Ans-Pns, I-Na diminués (Björk-Steiner) ; linguoversion incisive mandibulaire ; augmentation de l'angle interincisif.

### 2-1-3- Diagnostic étiologique :

Elle est décelable en denture temporaire et se confirme avec l'évolution des incisives permanentes. Le caractère héréditaire se retrouve dans **la croissance symphysaire**, caractère sexuel secondaire qui s'exacerbe au moment de la croissance pubertaire.

Le facteur génétique s'exprime aussi par **une importante croissance ramale avec rotation antérieure et hypodivergence**, par **une quasi-normalité du sens sagittal** et par **un fort développement du corpus mandibulaire du fait de la projection du menton**.

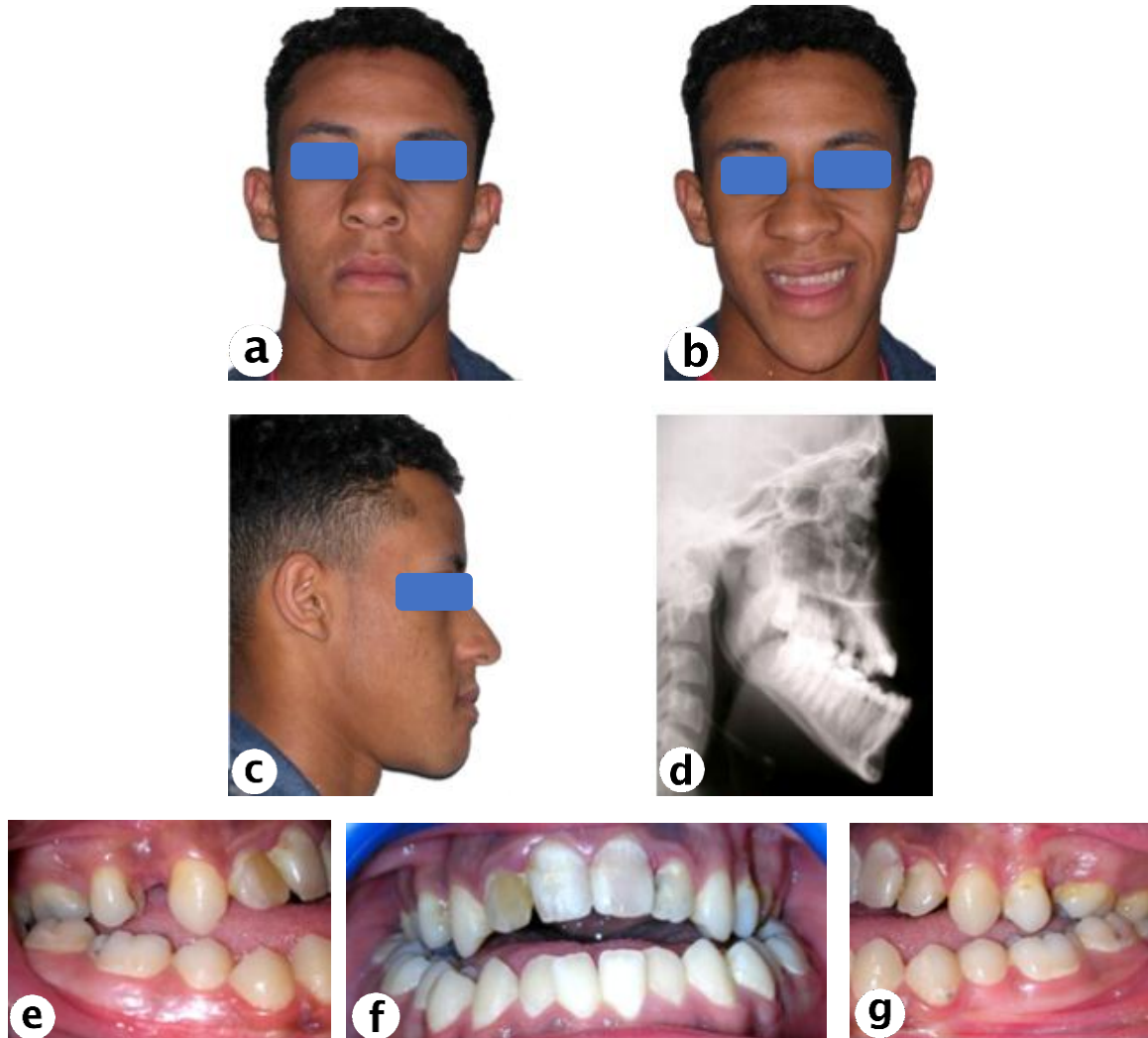
**Les caractères physiologiques du tonus musculaire** sont également déterminés génétiquement. L'hypertonie des muscles élévateurs et des muscles faciaux compresseurs des arcades est majeure. Lors de la croissance, l'arcade dentoalvéolaire est retenue par l'orbiculaire, le dépresseur de la lèvre inférieure et le muscle dépresseur de l'angle qui sont des muscles typologiquement très puissants. Il en résulte un décalage entre la partie dentoalvéolaire et le corps mandibulaire qui creuse le sillon labiomentonnier.

Les muscles mentonniers ont une insertion particulière et dessinent un bouton mentonnier noueux classique dans les typologies hypodivergentes.

La tension exagérée des muscles labiojugaux explique la dystopie mésiale primitive des canines maxillaires ainsi que la position des incisives permanentes.

## 2-2- Le prognathisme mandibulaire :

Le prognathisme mandibulaire (Figure 5), qui caractérise les classes III squelettiques d'origine génétique, est un problème clinique répandu dans le monde entier [21].



**Figure 5 : Cas de classe III par prognathisme mandibulaire.**

Vue de face (a,b), vue de profil (c), téléradiographie de profil (d), vue endobuccale (e,f,g).

-Cas de Pr. Bahij L. au sein du CCTD Rabat-

### 2-2-1- Prévalence :

Elle 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%) [22]. L'ethnicité est donc un facteur de risque du prognathisme mandibulaire [21]. 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 [23].

Outre l'aspect inesthétique, les patients présentant une prognathie mandibulaire, souffrent également de problèmes fonctionnels (impotence masticatoire, phonation perturbée) [24].

L'étiologie est complexe et multifactorielle (cf étiologie de la classe III squelettique). Vesse parle de « prognathisme de cause héréditaire, endocrinienne et fonctionnelle » [25]. L'étiologie héréditaire a été mise en évidence dans de nombreuses études en présentant et analysant des cas familiaux [21,23,26,27]. D'ailleurs un consensus considère le développement du prognathisme mandibulaire prédéterminé génétiquement [24].

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 [3].

### 2-2-2- Mode de transmission :

Le mode de transmission du prognathisme mandibulaire est hétérogène [21]. 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 [21,23].

- Une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète a été relevée dans plusieurs études [21,23,26].
- Le principe « un gène, une maladie » a été appliqué trop souvent, et ne suffit plus à expliquer la transmission de nos caractères [28]. Une maladie donnée peut être la résultante de l'altération de plusieurs gènes [29].
- Le prognathisme mandibulaire est un trait qui se transmet selon un mode polygénique [3,22]. Multiples loci ont un lien avec le prognathisme mandibulaire.
- La transmission se fait en suivant un mode polygénique. 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 [30].
- 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 [22].

### 2-2-3- Gènes de susceptibilité :

La plupart des études antérieures qui s'intéressent 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 [22].

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)*, *PTHLH*, *IGF-1* ; et *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* [22].

- ❖ Une liaison significative statistiquement est mise en évidence, par Yamaguchi et al. [27], entre la prognathie mandibulaire et les loci 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'heparan sulfate proteoglycan 2*, et *Matrilin- 1 (MATN1)*.

La phosphatase alcaline sérique est considérée comme un marqueur de la formation osseuse.

L'*heparan 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 filamenteux 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 [24], 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 loci 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 [26].

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. [27] 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 et 1p32, est associé au prognathisme mandibulaire chez les populations chinoises [31]. 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' [21]. 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. [21], 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  $\beta$ 3)* et *Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 2 (LT $\beta$  P2)*.

- *TGF  $\beta$ 3* appartient à la super famille *TGF  $\beta$* . *TGF  $\beta$*  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  $\beta$ 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 $\beta$  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  $\beta$*  et *LT $\beta$  P2* peuvent être pertinents dans le développement cranio-facial et être liés au prognathisme mandibulaire. *TGF  $\beta$ 3* et *LT $\beta$  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. [32]. 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, *MYO1H* 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 [32].

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

Ainsi l'étude de Nikopensus et al. [33] 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. [34], 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 [27] 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 [34].

- *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 [35].
- 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 [33,34].

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 [3], 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 [36]. 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 [37]. Une prise en charge de plus en plus précoce permettrait d'éviter une cure chirurgicale, souvent solution de rattrapage d'un traitement trop tardif [36].

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 (Tableau 1). Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques dans l'apparition de ce phénotype.

**Tableau 1 : Récapitulation des gènes et loci associés au prognathisme mandibulaire.**

<b>Locus chromosomique</b>	<b>Gènes candidats</b>
1p33-32	<i>EPB41</i> [31]
1p36	<i>Heparan sulfate proteoglycan 2</i> <i>Matrilin-1</i> [24] <i>Phosphatase alcaline</i>
4p16.1	<i>EVC</i> <i>EVC2</i> [21]
6q25 [27]	-
12q23	<i>IGF-1</i> [33,34]
12q24	<i>MYO1H</i> [32]
12q24.11	<i>ACACB</i> <i>FOXN4</i> <i>KCTD10</i> <i>UBE3B</i> [32]
14q24-31.2	<i>TGF <math>\beta</math>3</i> <i>LT<math>\beta</math> P2</i> [21]
19p13.2 [27]	-

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 faire le bon choix thérapeutique entre l'orthopédie, l'orthodontie ou la chirurgie.

## 2-3- Les fentes labio-alvéolo-palatines : (Figure 6)

### 2-3-1- Définition :

Les fentes labiales uni- ou bilatérale assorties ou non d'une fente palatine (FLP) et les fentes palatines (FP) isolées sont les malformations cranio-faciales les plus fréquentes chez l'homme.

Elles ont la même prévalence en population générale que la trisomie 21, soit environ 1/700 naissances, et cette prévalence varie selon l'origine géographique de 1/300 naissances pour les Asiatiques à 1/2500 naissances pour les Africains. Elles ont pour origine un défaut de coalescence des bourgeons faciaux au cours de l'embryogenèse, plus particulièrement lors de la formation du palais primaire et/ou du palais secondaire. On distingue principalement deux formes cliniques : les FP et les FLP uni- ou bilatérales qui représentent 70 à 80 % des cas. Ces malformations de la face apparaissent le plus souvent sous forme non syndromique. Elles peuvent être familiales ou isolées mais être également le signe d'un syndrome dont l'origine est une mutation génique ou une anomalie chromosomique de nombre ou de structure. Cependant, la pénétrance du phénotype chez différents individus porteurs de la même mutation peut être variable et rend presque illusoire la distinction entre syndromique et non syndromique dans les cas d'atteintes discrètes. [38]

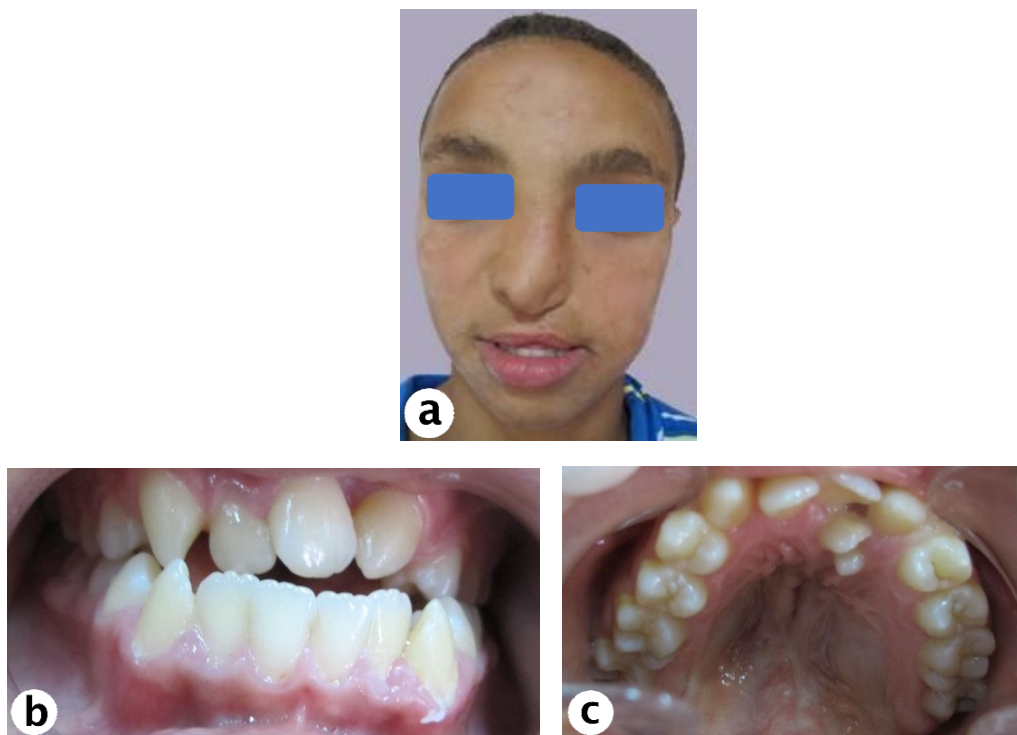


Figure 6 : F.A, 14ans, fente labio-palatine unilatérale, dent surnuméraire évoluée en palatin (c)

Vue de face (a), vue endobuccale (b,c).

‘Courtoisie Pr. El Alloussi M.’

### 2-3-2- Les gènes de susceptibilité et leurs localisations : [39]

Il existe entre les caractères purement mendéliens et les caractères purement polygéniques un large spectre de traits gouvernés par des loci majeurs de susceptibilité opérant sur un fond génétique possiblement polygénique et parfois soumis à des déterminants environnementaux.

La découverte d'un locus majeur de susceptibilité peut être déterminante dans la compréhension des causes des FLP :

- Le gène *TGFA* (*transforming growth factor A*) localisé en 2p13 a été le 1er impliqué dans le déterminisme des FLP à la suite de la découverte d'une liaison avec l'allèle C2 TaqI au locus *TGFA*. Ce locus a été nommé *OFC2* (*orofacial Cleft 2*). Confirmée par certains, infirmée par d'autres cette liaison n'a été retrouvée par Lidral que dans les cas familiaux. Une association avec l'allèle A2BamH1 au même locus a été retrouvée avec des fentes de différents types. Pour Jara, dans une population chilienne, le risque de FL et/ou P est 9,7 fois plus important chez les sujets de génotype A2A2 par rapport aux génotypes A1A1 ou A1A2. Le génotype parental (et non celui du probant) A1A2 augmenterait chez l'enfant à naître le risque de FP et de FLP en cas de génotype parental A2A2.

Il semble donc, tout au moins dans certaines populations, que *TGFA* jouerait un rôle dans la pathogénie des FLP. Remarquons toutefois que chez la souris transgénique dominante négative pour *EGFR* (récepteur de *TGFA*), le développement cranio-facial est normal.

- Au niveau du bras court du chromosome 4 en 4p16, un déséquilibre de liaison spécifique a été trouvé avec le marqueur X1-3 du gène *MSX1* dans une population de l'Iowa. Rappelons que *MSX1* est délété dans le syndrome de Wolff-Hirschorn (4p-) où la FP est régulièrement observée. Une mutation non-sens dans l'exon 1 du gène *MSX1* a été rapportée à l'état hétérozygote chez 12 membres d'une famille présentant une agénésie dentaire partielle associée chez 4 sujets masculins à une fente palatine (2 fois), une fente du rebord alvéolaire (1 fois) et une fente LP (1 fois). Il est intéressant de noter que dans cette famille (tout comme dans le syndrome de Van der Woude) coexistent la FLP et la FP.
- Sur le bras long du chromosome 4 en 4q25.31, une liaison a été décrite par Beiraghi dans une famille où la FLP se transmet selon **un mode autosomique dominant** sur 5 générations. Par ailleurs une délétion en 4q31.35 a été trouvée de façon significativement élevée dans les FL.

- Un gène putatif majeur dénommé *OFC1* impliqué dans la genèse des FLP a été localisé en 6p23.24, régions contenant le gène de l'*endothéline 1* (*EDNI*). Trois délétions et deux translocations équilibrées intéressant la région 6p23 ont été décrites chez des sujets porteurs de FLP bilatérales plus ou moins associées à une dysmorphie faciale. Par hybridation le locus 6p24.3 a été assigné pour *OFC1* près des gènes *HGP22* et *AP2* impliqués dans l'embryologie de la face. Les souris déficientes pour le gène *MSX1* ou pour le gène *ETI* (homologue de *END1*) présentent un syndrome voisin du syndrome CATCH 22. L'absence de sécrétion d'*ETI* au niveau de l'épithélium des arcs branchiaux ne stimulerait plus l'expression d'un facteur de transcription (dHAND) au niveau du mésenchyme qui régule l'expression de *MSX1* dans la partie distale de l'arc branchial.
- Un déséquilibre de liaison a également été retrouvé entre certains marqueurs de *TGFB3* en 14q24 et les FLP mais pas avec les FP isolées. Les liaisons entre *TGFB3* et FL ou LP sont inattendues. L'expression de *TGFB3* n'a pas été décrite durant la formation du palais primaire, mais seulement lors de la formation du palais secondaire chez la souris. Par contre un variant rare *TGFB3 X2.1* a été identifié à l'état hétérozygote chez un patient présentant 1 FP sous-muqueuse. Ce variant a été transmis par la mère, qui, ainsi que certains de ses apparentés, présentent une cicatrice de la lèvre qui peut être interprétée comme la correction spontanée *in utero* d'une fente labiale.

Le *TGFB3* exogène pourrait avoir des qualités curatrices : administré à la souris gestante il passe la barrière placentaire et pourrait corriger les défauts de fusion palatine chez l'embryon nul *Tgfb3*. Il a été avancé que les patients atteints de division palatine par anomalie génétique dans la voie du *TGFB3* pourraient être sujets à des cicatrices excessives après correction chirurgicale ; l'administration exogène de *TGFB3* pourrait réduire leur importance.

- Une liaison avec l'allèle Pst I au locus du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RARA) localisé en 17q21.1 a été retrouvée chez les sujets atteints de FLP. Une différence des fréquences alléliques pour ce marqueur entre FLP et FP peut faire penser que RARA (ou un locus proche) jouerait un rôle modificateur dans la sévérité des FLP.

Juriloff et Rah ont récemment décrit un gène majeur de susceptibilité aux FLP chez la souris (*Clf1*) localisé dans une région homologue à 17q21q24. Les souris RARA dominantes négatives présentent également des anomalies cranio-faciales dont les FP.

- Une liaison avec le proto-oncogène *BCL3* localisé en 19p13.2 a été retrouvée dans 17 des 39 familles de FLP examinées par Stein. Un lod score maximum a été retrouvé en APOC2. Ce locus a été appelé *OFC3*. Une translocation t (2; 19)(q11.2; q11.3) en apparence équilibrée a été décrite dans une famille avec FLP. Deux gènes *PVR* et *PVRL2* situés au voisinage de *BCL3* codent pour une nectine engagée dans les processus d'adhésion cellulaire. Une mutation dans le gène *PVRL 1* localisé en 11q23, codant pour la nectine 1 a été récemment mise en évidence dans le syndrome CLPED1. Ce syndrome associe fente palatine, dysplasie ectodermique hydrotique, ectrodactylie et parfois retard mental. Les hétérozygotes peuvent présenter une forme fruste de FLP.

Nous signalerons enfin :

- Qu'une liaison significative en 1p36 a été mise en évidence dans la région où a été localisé le gène *MTHFR* impliqué dans le métabolisme des folates. Il est également intéressant de noter que *PAX7*, facteur de transcription impliqué dans le développement embryonnaire a également été localisé en 1p36.
- Que des loci de susceptibilité dont il faudra montrer l'importance ont été suspectés dans le screening du génome par des marqueurs polymorphes en 8q23.24, 12p11 q24, 16q22.24. Une localisation en 11p12q14 est intéressante dans la mesure où elle comporte différents gènes candidats pour les FLP : les facteurs de croissance fibroblastique FGF3 et 4 ainsi qu'un récepteur aux folates. La souris *Dancer* homozygote présente une fente labiale et l'hétérozygote une susceptibilité aux fentes labiales induite par le 6 aminonicotinamide. Le gène *Dancer* est localisé sur le chromosome 19 dans une région synthétique à 11q13. Dans la même étude enfin un lod Score maximum a été obtenu en Xq21 très près du locus du gène *CPX* responsable de l'association FP-ankyloglossie liée à l'X.

Selon « **International Journal of Oral Science** » (2017) de nouvelles familles de gènes uniques et associées aux FL/P ont été découverts (Tableau 2) :

**Tableau 2 : Classification des gènes candidats associés aux phénotypes des fentes labio/palatines selon la famille des gènes. [40]**

	#	Domain name	Cleft		P-value	Genes
			type	%		
CL/P only	5	Heparin-binding FGF family member	CL/P	3.4	$3.2 \times 10^{-6}$	<i>FGF17, FGF1*, FGF2*, FGF8, FGF10, FGF19*</i>
	6	Patched-related	CL/P	1.7	$4.6 \times 10^{-3}$	<i>PTCH1, PTCH2, DISP1*</i>
	7	Zinc finger protein Zic and Gli	CL/P	1.7	$8.5 \times 10^{-3}$	<i>GLI2, GLI3, ZIC2</i>
	8	Neurotransmitter gated ion channel	CL/P	2.2	$8.7 \times 10^{-3}$	<i>GABRB3*, CHRNA1, CHRND, CHRNG</i>
	9	Tyrosine protein kinase	CL/P	2.8	$1.1 \times 10^{-2}$	<i>FGFR1, FGFR2, FGFR3, RYK*, ROR2</i>
	10	Wnt related	CL/P	1.7	$1.4 \times 10^{-2}$	<i>WNT3, WNT5A, WNT7A</i>
	11	N-hydroxyarylamine o-acetyltransferase	CL/P	1.1	$1.9 \times 10^{-2}$	<i>NAT1*, NAT2*</i>
	12	IFT14Q172-related	CL/P	1.1	$1.9 \times 10^{-2}$	<i>IFT140, IFT172</i>
	13	Dolichyl-phosphate-mannose-protein mannosyltransferase	CL/P	1.1	$3.7 \times 10^{-2}$	<i>POMT1, POMT2</i>
	14	MTR related	CL/P	1.1	$4.6 \times 10^{-2}$	<i>MTHFR, MTR</i>
	15	Tropomyosin	CL/P	1.1	$4.6 \times 10^{-2}$	<i>MYH9*, TMP2</i>

Pour conclure :

Plusieurs gènes de susceptibilité peuvent avoir un effet interactif :

- Les gènes *OFC1* (6p24.3) et *OFC2* (2p13) dont certains marqueurs conségrégent avec la malformation dans 30 des 38 familles analysées par Pezzetti ;
- Les loci *MSX1* (4p16) et *TGFB3* (14q24) dont la combinaison de 2 allèles a été retrouvée chez 7,6 % de porteurs de FLP contre 1 % chez les témoins ;
- Le gène *OFC2*, les loci 4q25-31 et *RARA* (17q21.1) pour lesquels un déséquilibre de liaison a été signalé entre les marqueurs de ces différents loci.

En ce qui concerne l'acide rétinoïque, facteur tératogène bien connu, il existe :

- Un récepteur Alpha en 17q21.1 (*RARA*) ;
- Un facteur de transcription dépendant de l'acide rétinoïque codé par le gène *AP2* situé près de 2p23.24 ;
- Un récepteur dans la région promotrice de *TGFA*.

Ainsi, il existe une forte raison de penser que *OFC1* jouerait un rôle primaire tandis que *OFC2*, *OFC3* et *RARA* joueraient un rôle modificateur dans l'étiologie des FLP.

## 2-4- Les anomalies du sens transversal et vertical :

Le lien entre une respiration physiologique ou pathologique et le mode de croissance et de développement du complexe dentofacial a fait, depuis des décennies, l'objet de débats et de controverses aussi bien en orthodontie qu'en oto-rhino-laryngologie [41].

Selon la théorie de Moss, l'activité respiratoire nasale normale influe sur le développement des structures cranio-faciales, favorisant ainsi leur croissance et leur développement harmonieux en interaction adéquate avec la mastication, la déglutition et d'autres composants de la région de la tête et du cou.

En revanche, toute obstruction nasale chronique, conduit à *une respiration buccale*, d'où une position antérieure et/ou une position inférieure de la langue, des lèvres semi-ouvertes, une position abaissée de la mandibule, et une réduction de la tonicité des muscles oro-faciaux en vue de compenser la diminution du débit d'air nasal et de faciliter la respiration [42]. Par conséquent, il se produit une dysharmonie entre la croissance et le développement des structures oro-faciales, notamment **un rétrécissement du maxillaire** (vu la position basse de la langue basse qui ne joue plus son rôle fonctionnel au niveau de l'arcade supérieure) **et donc une endognathie** (Figure 7), une rétrusion de la mandibule associée à une rotation postérieure développant ainsi **une croissance verticale et donc une hyperdivergence** [43,44].



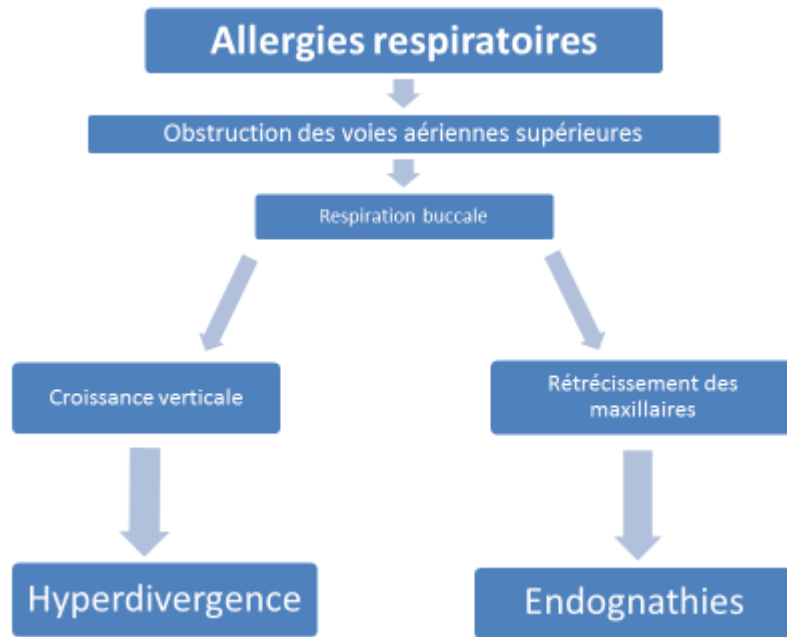
Figure 7 : Arcades maxillaires étroites d'une famille de classe III squelettique : a/la fille, b/ le fils et c/ le père.

-Cas de Pr. Bahij L. au sein du CCTD Rabat-

- ❖ Une étude a été faite par le service d'orthopédie dento-faciale au sein de la faculté de médecine dentaire de Casablanca (2016) dont l'objectif était d'évaluer céphalométriquement les paramètres cranio-faciaux et la posture naturelle de la tête des respirateurs buccaux, par rapport à des individus témoins et d'étudier les rapports entre les problèmes de la ventilation nasale et le sens vertical [45].
- ❖ Ils se sont référés aux téléradiographies (de profil) de début de traitement de 53 cas (28 filles et 25 garçons), âgées de 9 à 30 ans, se présentant au département d'orthopédie dento-faciale au sein du centre de consultation et de traitement dentaire (CCTD) Ibn Rochd à Casablanca.
- ❖ Le résultat a montré qu'il existe des différences céphalométriques significatives entre les respirateurs nasaux et les respirateurs buccaux, en faveur de paramètres anormaux chez ces derniers avec une tendance plus élevée à une rotation postérieure de la mandibule, ainsi qu'une augmentation disproportionnée de la hauteur faciale antérieure et une diminution de la hauteur faciale postérieure (hyperdivergence) qui caractérisent la majorité des respirateurs buccaux. Ces augmentations de la hauteur faciale antérieure sont souvent associées à une rétrognathie et à une béance, atteignant donc la dimension verticale.

Des étiologies multiples sont à l'origine de cette respiration buccale. On trouve des prédispositions anatomiques (voies respiratoires étroites), des obstructions par hypertrophie des amygdales et des végétations adénoïdes (cause la plus fréquente), des déviations de la cloison nasale, des sinusites, des cornets hypertrophiés, la position du sommeil, l'allaitement artificiel, des parafonctions et **des allergies respiratoires qui peuvent être d'origine génétique** [46,47].

- ⊕ Un enfant dont l'un des parents développe une allergie aura un risque de transmission compris entre **25%** et **40%** [48]. Ces patients allergiques ont souvent une respiration buccale car leur nez est bouché ([Figure 8](#)).



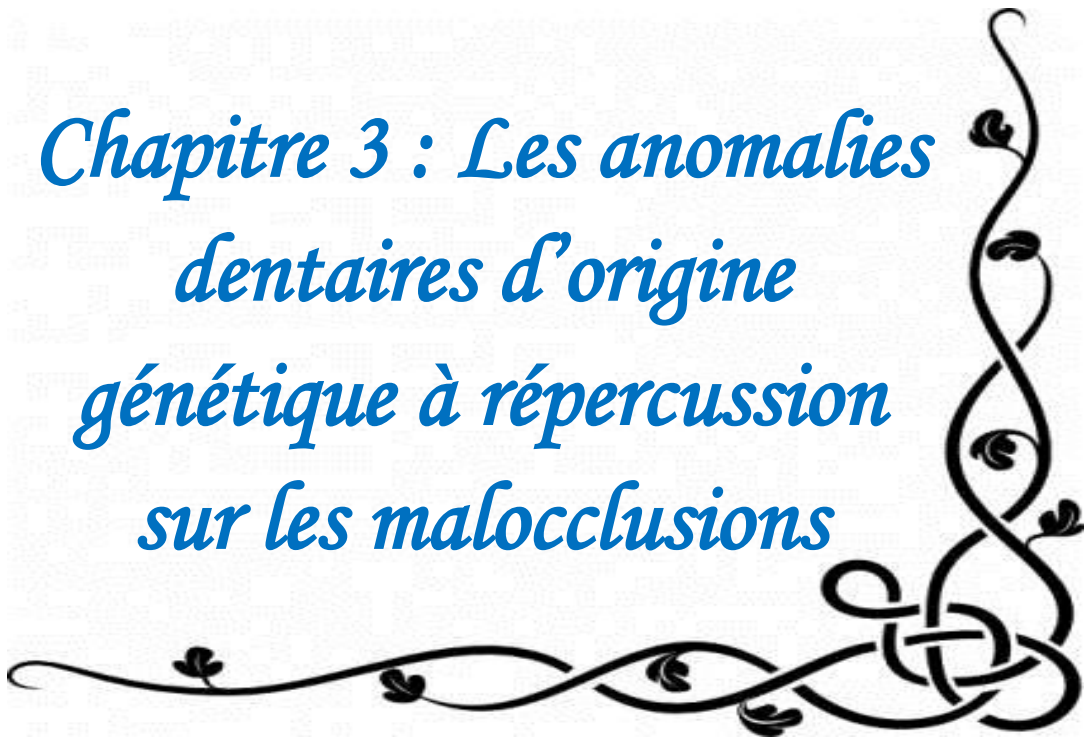
**Figure 8 : Impact des allergies respiratoires sur le développement des anomalies du sens vertical et transversal.**  
(Synthèse personnelle)

La téléradiographie de profil permet l'analyse de la morphologie et du complexe cranio-facial ainsi que l'évaluation des voies aériennes supérieures. La céphalométrie est un autre outil de grande utilité dans l'étude des anomalies anatomiques et de la croissance cranio-faciale ainsi que dans l'élaboration des plans de traitement en orthodontie et en orthopédie dento-faciale.

Le progrès de la technologie a permis l'utilisation de la céphalométrie tridimensionnelle 3D qui permet l'évaluation des mesures volumétriques des voies aériennes [49,50].

*Une collaboration entre le pédodontiste, l'orthodontiste et l'ORL s'avère donc importante afin de poser un diagnostic précoce de la respiration buccale chez les enfants et de bien mener le traitement pour rétablir les conditions optimales d'un développement harmonieux.*

*Chapitre 3 : Les anomalies  
dentaires d'origine  
génétique à répercussion  
sur les malocclusions*



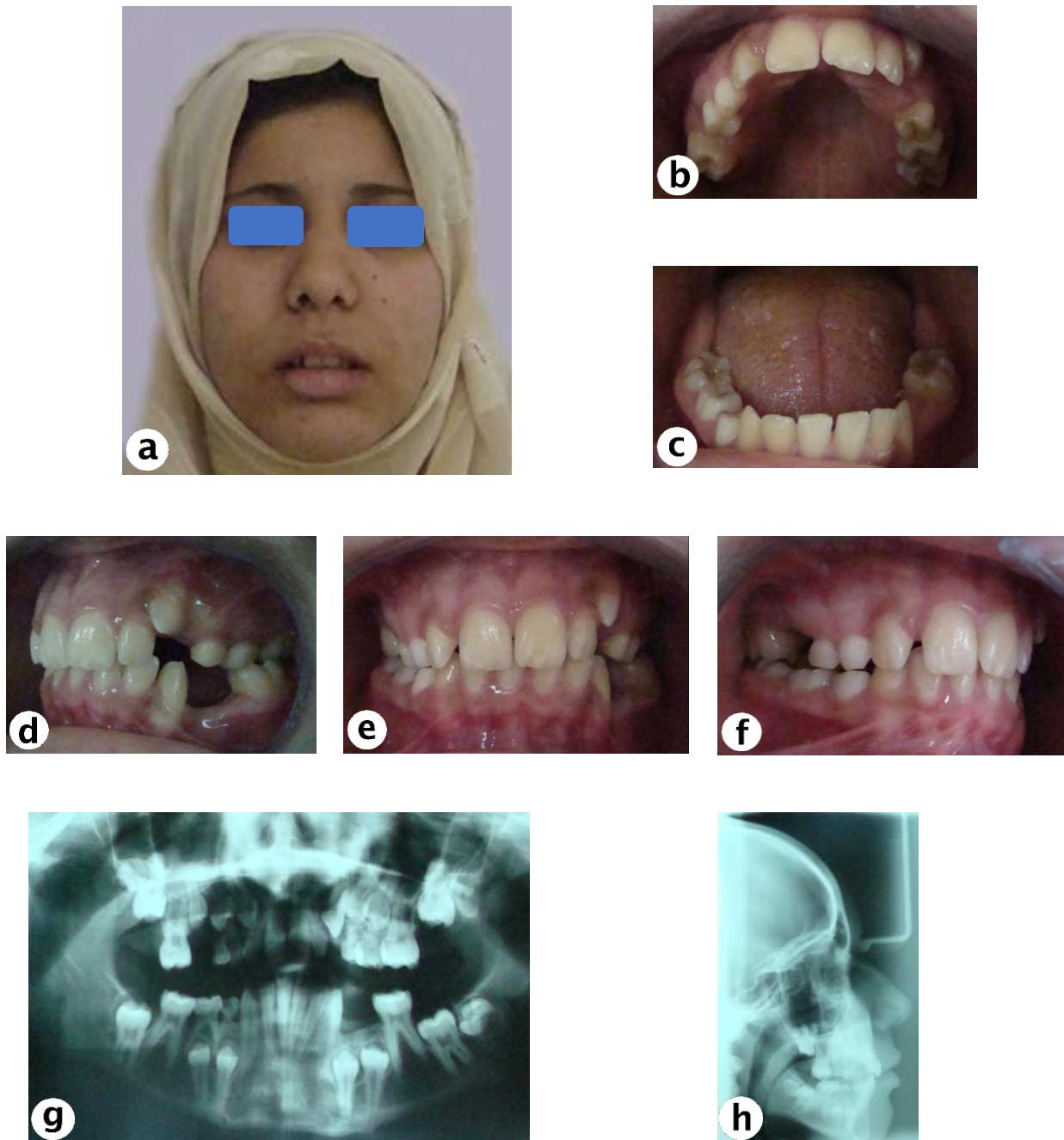
### 3-1- Les anomalies d'éruption :

#### 3-1-1- Le défaut primaire d'éruption :

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 [51].

Les problèmes de l'éruption dentaire peuvent être associés à un contexte syndromique ou non syndromique. Ces troubles vont du simple retard de l'éruption jusqu'à l'absence de celle-ci [51]. 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 [51]. Le « **défaut primaire d'éruption** » (DPE), parfois aussi appelé « échec primaire d'éruption » (Figure 9), désigne l'absence d'éruption partielle ou totale d'un germe non-ankylosé [52]. Le DPE est accompagné d'une infraclusion des dents atteintes, une béance qui augmente en postérieur accompagnée d'une croissance verticale normale, et une impossibilité de déplacer orthodontiquement les dents atteintes [53]. **Il faut souligner que cette infraclusion peut être aggravée par le traitement orthodontique !**



**Figure 9 : B.D, 20 ans, non éruption primaire et rétention de plusieurs dents permanentes  
(Primary failure of eruption).**

**Vue de face (a), vue endobuccale (b,c,d,e,f), bilan radiographique orthodontique initial (g,h).  
'Courtoisie Pr. El Alloussi M.'**

Il existe deux types de DPE non syndromiques. Ils affectent principalement les segments postérieurs uni- ou bilatéralement, et présentent tous les deux une béance 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 [51], l'hétérogénéité clinique serait mieux expliquée par une étiologie génétique.

La rétention 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 [54].

La rétention 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-évoluée par rapport aux dents voisines qui continuent leur éruption. Les dents présentant une rétention secondaire sont généralement des molaires temporaires, cependant les molaires permanentes peuvent être également impliquées [54]. 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 [51]. Une occurrence familiale a souvent été rapportée, ce qui laisse supposer une composante génétique. Le mode de transmission semble être autosomique dominant [54].

La rétention secondaire est une condition clinique qui inclut la ré-impaction, la ré-inclusion et l'ankylose [51]. 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 [51,54]. 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 [51]. 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 [54] ...

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 [51].

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 [54].

**En cas de retard d'éruption avec absence d'obstacles physiques et des signes d'ankylose, il est logique de rechercher une cause génétique pour ce problème.** Différentes études basées sur des cas familiaux ont essayé de mettre en évidence des gènes candidats.

- Le gène *Parathyroid Hormone Receptor 1 (PTH1R)* est à l'origine de cas familiaux sévères de DPE. *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) [53].

Une des fonctions essentielles de la PTH est la régulation du métabolisme du calcium, alors que PTH1H 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 [53].

Des altérations de *PTH1R* sont relevées également dans de nombreux syndromes qui incluent des dysplasies squelettiques et cartilagineuses. D'après Frazier-Bowers [53], des mutations récessives de *PTH1R* ont été identifiées chez des individus 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 *PTH1H*- et n'est probablement pas responsable de tous les types de troubles d'éruption. 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 [53], 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.

Six familles, où au moins deux membres sont touchés par un DPE, ont été étudiées par Risom et al. [55]. 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. [52] 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, sécrètent 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 BMP2, qui aboutit à l'ostéogenèse, a lieu au niveau de la partie apicale du follicule dentaire [56].

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 [56].

- 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.

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 [51,52].

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 [51].

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 génétiquement validé de ce défaut peut soustraire les patients et leurs orthodontistes à des années de tentatives de tractions vouées à l'échec, car le traitement orthodontique n'est pas une solution valable. Au contraire, il produit des effets iatrogènes sur les dents d'ancrage non affectées et accentue l'infraclusion [52,53]!

⇒ Le traitement de 1<sup>er</sup> choix reste donc d'extraire chirurgicalement et de restaurer par des moyens de restauration fixés.

## 3-2- Les anomalies de nombre :

### 3-2-1- Les agénésies dentaires :

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 ([Figure 10](#)) 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. [57], 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.

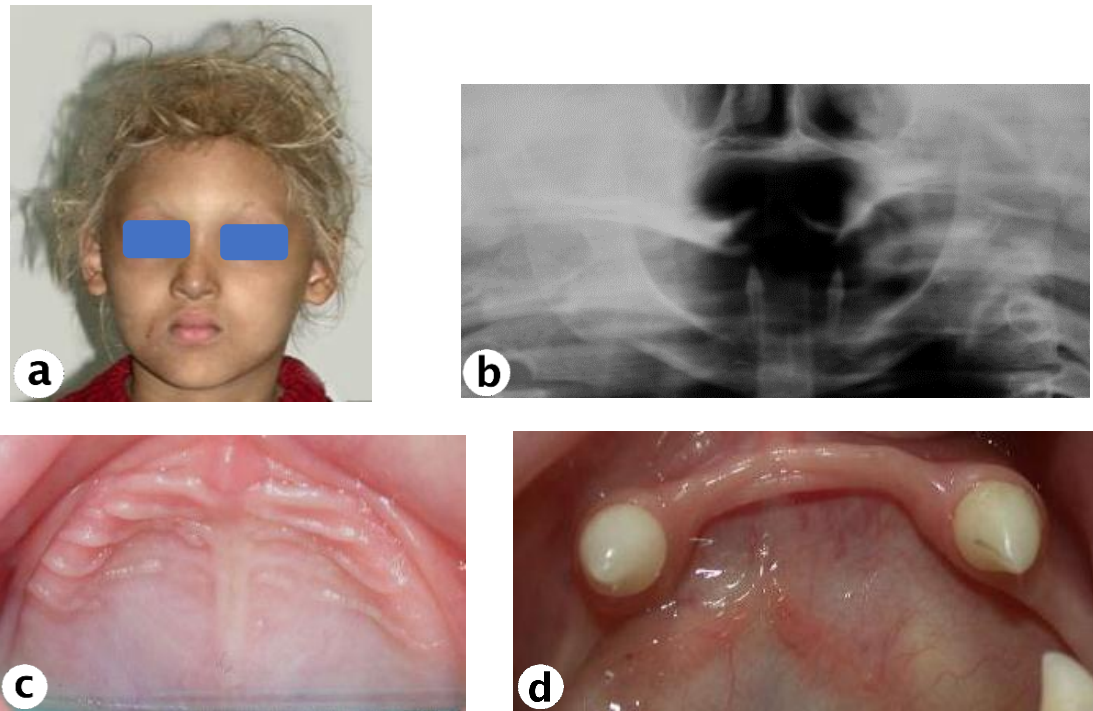
La denture permanente est plus souvent affectée que la denture temporaire. Cependant, l'agénésie d'une dent temporaire sera prédictive de l'agénésie de la dent permanente correspondante.

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 ([Figure 10](#)), 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, des différents modes de

transmission ont été rapportés : autosomique dominant, autosomique récessif, et lié à l'X.



**Figure 10 : Oligodontie sévère dans le cadre du syndrome ectodermique hypodrotique.**  
Vue de face (a), Radio panoramique (b), Vue endobuccale (c,d).  
'Courtoisie du Pr. El Alloussi M.'

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 perturberait 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. [58-60]

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.

### 3-2-2- Les dents surnuméraires syndromiques :

Les dents surnuméraires (DS) représentent une des malformations humaines les plus communes.

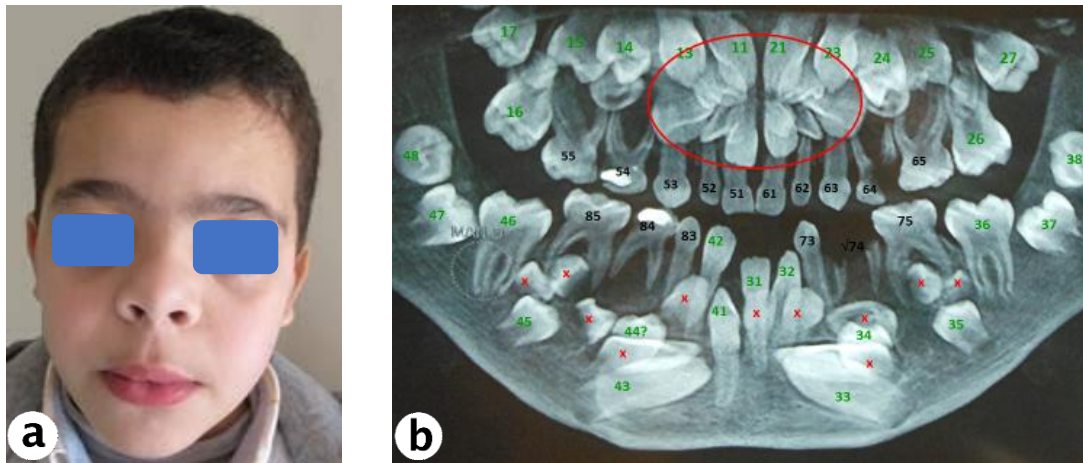
Elles varient méthodologiquement selon les différences des populations, des figures, cependant leurs fréquences peuvent atteindre les 6%, ou probablement encore plus [61]. Cette anomalie présente une étiologie hétérogène et fortement variable, différent dans son nombre, son emplacement, sa morphologie, sa relation avec les autres dents, sa présence dans la denture temporaire et/ou permanente avec des problèmes associés résultant d'un impact aussi bien que d'autres facteurs [62].

La plupart des DS sont d'origine idiopathique, mais on les retrouve fortuitement dans les syndromes d'origine génétique présentant ainsi un indice diagnostique important [63], et donnent un aperçu sur les processus de développement de base [64]. Malheureusement, il y a beaucoup de confusion sur la nature de cette association, et une variation considérable des critères utilisés pour la validation.

➤ Pour mieux définir cette relation, nous avons analysé des associations spécifiques, et on n'a retrouvé que huit syndromes où une connexion significative pourrait être soutenue, en plus de deux autres évocateurs. [65]

Les syndromes examinés étaient des troubles cliniquement définis qui ne comprenaient pas de signes dentaires apparents cliniquement et qui présentaient une anomalie au niveau d'un seul gène. Les anomalies chromosomiques, y compris la suppression de gènes multiples ont été exclus.

Les deux syndromes les plus fréquemment cités sont **la dysplasie cléido-crânienne** et la **polypose adénomateuse familiale**. La dysplasie cléido-crânienne ([Figure 11](#)) est une maladie autosomique bien connue où les signes les plus évidents sont les sutures de crâne ouvertes persistantes, le sous-développement des clavicules et les anomalies dentaires. Il est causé par la perte de fonction du gène *RUNX2*, qui code pour un facteur de transcription : CBFA1.



**Figure 11 : Dents surnuméraires dans le cadre du syndrome de dysplasie cléido-crânienne.**  
**Vue de face (a), radio panoramique montrant plusieurs dents surnuméraires aussi bien au maxillaire qu'à la mandibule (b).**

**'Courtoisie du Pr. El Alloussi M.'**

La polypose adénomateuse familiale est une maladie autosomique dominante avec une expressivité très variable. Elle se caractérise par le développement de 100 à 1000 de polypes adénomateux du côlon et du rectum, qui peuvent devenir cancéreux.

Bien qu'ils sont moins fréquents, six autres syndromes ont également plusieurs rapports avec les patients atteints des DS :

**Le syndrome de Nance Horan** est lié à l' $X$ , avec des cataractes congénitales, des anomalies dentaires, des caractéristiques dysmorphiques et une déficience intellectuelle occasionnelle. Les DS sont fréquentes dans la région centrale du maxillaire, y compris les mésiodens. Les hommes ont tendance à être plus sévèrement touchés.

**Le syndrome Trichorhinophalangien** de type I présente un caractère autosomique dominant qui inclut des troubles squelettiques, des anomalies avec épiphyses phalangiennes en forme de cône, une pointe bulbeuse du nez, un mince vermillon supérieur et des oreilles en saillie. Il est causé par des mutations dans le facteur de transcription du doigt de zinc.

**Le syndrome d'Opitz G/BBB** est une maladie présentant des anomalies congénitales multiples, caractérisé par des malformations de la ligne médiane incluant un hypertélorisme, un hypospadias, des malformations laryngo-trachéo-oesophagiennes, un retard de développement et des défauts cardiaques.

**Le syndrome de Rubinstein-Taybi** est caractérisé par des anomalies congénitales (microcéphalie, faciès caractéristique, pouces et hallux larges, retard de croissance), un déficit intellectuel et un comportement atypique. La prévalence à la naissance est de 1/100000 à

1/125000. Les anomalies faciales, plus visibles avec l'âge, sont des sourcils en accent circonflexe, de longs cils, des fentes palpébrales obliques, un nez crochu, un palais ogival et une micrognathie. On observe fréquemment au niveau des incisives permanentes la présence d'une cuspside supplémentaire. Un sourire inhabituel s'accompagnant de la fermeture des yeux est presque toujours observé.

**Le syndrome oculo-facio-cardio-dentaire** est un syndrome d'anomalies congénitales multiples caractérisé par une radiculomégalie dentaire, une cataracte congénitale, une dysmorphie faciale et une anomalie cardiaque congénitale. La radiculomégalie (racines extrêmement longues) est le signe dentaire le plus pathognomonique. Elle touche préférentiellement les canines et, occasionnellement, les autres dents comme les prémolaires et les incisives. Les éruptions dentaires primaires et définitives sont constamment ralenties et retardées. Une oligodontie, une fusion dentaire, bien évidemment des dents surnuméraires, des malformations des dents permanentes, un défaut de l'émail, des racines dilacérées, une malposition et une malocclusion ont également été rapportés.

**Le syndrome de Robinow** est un syndrome génétique rare caractérisé par un raccourcissement des membres avec anomalies de la tête, du visage et des organes génitaux.

Enfin, deux syndromes rares présentent des DS chez des membres d'une même famille. Nous considérons que ce sont des associations, mais on peut encore confirmer les données recueillies avant cette date.

Nieminen et al. (2011) ont trouvé des mutations dans le gène *interleukine 11 récepteur alpha (IL11RA)* chez des patients de cinq familles atteints par **le syndrome de Kreiborg-Pakistani** qui comprend la craniosynostose, l'éruption retardée des dents et des DS. Keupp et al. (2013) ont identifié des patients de six familles avec des signes semblables au syndrome de Crouzon avec des mutations dans le même gène. Quatre membres de l'une des familles de Nieminen et al. avaient 1 à 7 DS, 4 ans environ après l'éruption de la denture permanente.

Rudiger et al. ont rapporté trois frères et soeurs avec **diabète sucré insulino-résistant avec acanthosis nigricans**, le rétrécissement bitemporal du crâne, la pénurie de graisse corporelle, oreilles, nez, menton élargis, doigts courts, des anomalies globulaires et dentaires (DS, des caries sévères et prématurées, des canines inférieures et incisives supérieures anormalement proéminentes). Nous ne sommes pas au courant d'autres familles avec ces caractéristiques. La résistance à l'insuline était hétérogène, mais d'autres patients n'avaient pas de DS, sauf pour une femme japonaise avec 4 DS et un phénotype distinct.

### **3-3- Les anomalies de forme : [66]**

Les dysmorphies rassemblent à la fois des anomalies de taille des dents (volume coronaire ou corono-radulaire) et des anomalies de la morphologie dentaire.

#### **3-3-1- Les anomalies de taille :**

Les anomalies de taille obéissent à un déterminisme largement multifactoriel. Il existe un dimorphisme sexuel de certaines dents (principalement les canines et les monoradiculées antérieures) puisque la différence dimensionnelle peut être de 6 %.

Les études anthropologiques ont montré la variabilité de ce trait selon les données ethniques, mais les écarts restent peu significatifs.

Les termes de microdontie et macrodontie concernent des dents anormalement petites ou grandes, soit pour la totalité de la denture, soit pour quelques éléments.

##### **3-3-1-1- La microdontie :**

Lorsqu'un seul élément est affecté, il s'agit le plus souvent d'une dent terminale d'une série, incisive latérale supérieure, troisième molaire maxillaire, plus rarement deuxième prémolaire. La microdontie de la latérale maxillaire accompagne volontiers la fente labio-alvéolaire.

La microdontie généralisée des déficits en hormone de croissance ne surprendra pas chez un sujet de petite taille, dont toutes les mensurations sont réduites. Elle résulte d'une hypostimulation des facteurs somatotropes par la GH.

La microdontie de plusieurs dents ou de toute la denture, souvent avec retard d'éruption et agénésie, fait partie du tableau de plusieurs syndromes :

- Syndromes à composante ectodermique :
  - Syndrome de Christ-Siemens-Touraine (dysplasie ectodermique anhidrotique) ;
  - Syndrome d'Ellis-Van Creveld (dysplasie chondro-ectodermique) ;
  - Syndrome de Goltz (hypoplasie dermique focale) ;
  - Syndrome de Levin I (dysplasie cranio-ectodermique) ;
  - Syndrome de Rothmund-Thomson (poikilodermie congénitale) ;
- Syndrome de dysorganogenèse avec hypoplasie majeure de l'étage inférieur, la microdontie y est moins constante :

- Syndrome de Gorlin-Chaudhry-Moss (cranio-synostose et hypoplasie médiofaciale) ;
- Syndrome de Hallermann-Strieff (dyscéphalie oculo-mandibulaire) ;
- Syndrome de Seckel (nanisme à tête d'oiseau) ;
- Syndrome de Williams (syndrome du faciès d'elfe) ;
- Syndrome avec hypothyroïdisme : dans la trisomie 21 (syndrome de Down).

### **3-3-1-2- La macrodontie :**

L'augmentation de volume peut être coronaire, radiculaire ou globale. Lorsqu'une seule dent est affectée, on se trouve plus volontiers devant un cas de fusion ou de concrescence.

La macrodontie de l'hypertrophie hémifaciale est unilatérale. Généralisée à toutes les dents, elle appartient à quelques ensembles syndromiques :

- Syndrome KBG avec retard de taille, anomalies squelettiques et macrodontie ;
- Aneuploïdies de l'X.

### **3-3-2- Les Anomalies morphologiques :**

Les anomalies morphologiques peuvent donner à la dent un aspect inhabituel.

Le tubercule de Carabelli cuspidé surnuméraire à la face palatine de la première molaire maxillaire, et le tubercule de Bolk situé à la face antérovestibulaire des molaires supérieures, sont deux traits morphologiques anormaux dont l'hérédité est multifactorielle. Leur répartition serait plus fréquente au sein de certaines populations endogames du Grand Nord finlandais. Pour Kraus, le trait serait lié à l'état homozygote du gène alors que l'hétérozygotie est responsable de puits, fossettes ou tubercules à la surface de la dent.

Un certain nombre de phénotypes mendéliens, à hérédité autosomique dominante, sont des témoins d'altération des gènes de structure : l'incisive en « pelle » ou l'hypertrophie cingulaire en « talon » des incisives centrales connaissent une distribution ethnique particulière (mongols). Pour Portin l'hérédité serait polygénique.

Il faut y ajouter des dystrophies coronoradiculaires non spécifiques responsables de divers tableaux de fusion, gémation ou concrescence ainsi que la dent invaginée ou « *dens in dente* » et le taurodontisme.

La *fusion* est réalisée lorsque deux germes normaux s'unissent par la dentine au cours de leur élaboration.

Toutes les modalités d'union peuvent se présenter : partielle ou totale, coronaire ou radiculaire, avec une chambre pulpaire commune ou individualisée. Elle se voit surtout dans la région incisivocanine en denture lactéale.

La *gémination* représente probablement une division incomplète d'un germe, en général une incisive.

La *concrecence* unit deux dents par le cément. Il n'est pas rare que le phénomène s'observe entre une dent incluse et un élément normalement évolué sur l'arcade. L'hypercémentose peut être importante.

Le « *dens in dente* » est une invagination de l'organe de l'émail dans la pulpe, et l'incisive latérale supérieure permanente est la plus impliquée.

Selon l'importance de l'invagination, limitée à la couronne, intéressant la racine ou occupant toute la hauteur de la dent, on distingue trois types d'anomalies (types I, II et III).

Suspectée devant l'existence d'un pertuis sur la face palatine, confirmée par la radiographie au cours de soins endodontiques difficiles, elle a une structure d'émail très anarchique.

Le *taurodontisme* (Figure 12) est une dysmorphie découverte à l'examen radiographique, caractérisée par une vaste chambre pulpaire des prémolaires mais surtout des molaires, avec effet de champ :



**Figure 12 : H.A, 5ans, microcéphalie, retard de développement, taurodontisme.  
Vue de face (a), cliché rétrocoronaire (b).  
'Courtoisie Pr. El Alloussi M.'**

Le déplacement apical de la furcation radiculaire a pour résultat une augmentation de la taille camérale. Il s'agit d'un trait morphométrique à distribution quasi continue dont le taurodontisme représente l'expression extrême. Le développement normal de la dent requiert

non seulement les éléments cellulaires inductibles compétents, mais aussi les relations spatiales appropriées de ces éléments. Le taurodontisme survient lorsque l'invagination du diaphragme de Hertwig dans les gaines épithéliales radiculaires est retardée au-delà de sa survenue habituelle.

De 2,6 % dans la population chromosomiquement normale, sa prévalence augmente avec les atteintes chromosomiques, et passe à 56 % dans la trisomie 21, et 94 % dans les syndromes poly-X.

On retrouve encore le taurodontisme dans les syndromes qui comportent des anomalies ectodermiques :

- Syndrome trichodento-osseux ;
- Dysplasie otodentaire ;
- Absence congénitale de dents, cheveux clairsemés et taurodontisme ;
- Microdontie dens invaginatus et taurodontisme lié à l'X.

### **3-3-3- L'étiologie génétique :**

**1/** Le chromosome Y semble intervenir dans la taille des dents. Pour Alvesalo, cet effet, quoique variable, est significatif dans les syndromes 47,XYY. Cette notion est renforcée par l'observation de la taille des dents chez les sujets porteurs d'une délétion du Y, qui fait suggérer l'existence d'un gène régulateur (TS gène) contrôlant l'épaisseur dentinaire sur la portion YqII.

**2/** Le chromosome X, déjà responsable de l'épaisseur de l'émail, contiendrait un ou plusieurs gènes impliqués dans la taille de la couronne. En effet, l'épaisseur de l'émail est augmentée chez les sujets mâles 47,XXY et diminuée chez les sujets féminins 45,X.

L'association du taurodontisme aux aneuploïdies de l'X indique que ce dernier est également en cause dans le développement de la racine. Ce trait morphométrique, prévalant chez les sujets poly-X, est d'autant plus renforcé que le nombre d'X augmente. Mais, plutôt que l'expression d'oligogènes majeurs pour ce trait, portés par le chromosome X, le taurodontisme serait une rupture du développement homéostatique. Pour Witkop, c'est le ralentissement de l'activité mitotique qui est responsable, et non l'excès d'hétérochromatine.

### **3-4- Les anomalies de structure : [66]**

Les anomalies de structure reflètent les altérations des tissus constitutifs de la dent, d'origine génétique ou liées à l'environnement local ou systémique. Dans tous les cas, il s'agit soit d'une atteinte qualitative ou quantitative de la matrice protéique, soit d'un trouble de sa minéralisation.

#### **3-4-1- Les anomalies de l'émail :**

Ce sont des altérations hétérogènes de surface qui siègent sur une dent ou sur l'ensemble de la denture temporaire ou permanente. L'aspect macroscopique est variable. La lésion va de l'anomalie localisée punctiforme de l'émail à l'atteinte extensive de la surface coronaire. Parfois, tout l'émail peut s'éliminer du fait de sa fragilité.

Un triple mécanisme étiologique peut être en cause : mutation d'un gène de l'émail, effet pléiotrope d'une anomalie génétique ou chromosomique dans un syndrome malformatif, atteinte (d'origine variée) de la sécrétion protéique ou du métabolisme phosphocalcique dans une pathologie postaméloblastique.

Mais quelle qu'en soit la cause, l'expression clinique de la pathologie de l'émail se limite à trois grands types de défauts basés sur la dualité des phases organique et minérale de l'amélogénèse : type hypoplasique, types hypomature et hypominéralisé.

##### **3-4-1-1- L'amélogénèse imparfaite (AI) :**

###### **3-4-1-1-1- Définition :**

Le terme d'amélogénèse imparfaite héréditaire (AIH), qui pourrait convenir à toute altération structurale de l'émail d'origine embryogène, est réservé depuis Witkop aux seules anomalies cliniques isolées de ce tissu, par opposition aux atteintes comparables qui figurent aussi dans le phénotype d'un grand nombre de maladies génétiques ou chromosomiques.

###### **3-4-1-1-2- Intérêt de la question :**

En l'absence d'intervention, l'attrition précoce des dents est souvent à l'origine d'une diminution de la dimension verticale d'occlusion et d'une béance engendrant ainsi des malocclusions [67].

### 3-4-1-1-3- Types :

- *L'amélogenèse imparfaite héréditaire mendélienne :*

De nombreuses classifications ont été proposées par divers auteurs. Elles étaient basées sur l'aspect lésionnel et le type de transmission. Il en résultait 14 formes difficiles à mettre en œuvre dans une enquête. Mackusick a, de son côté, établi dans son catalogue de l'hérédité mendélienne chez l'homme un classement qui tient compte des caractères de transmissibilité de l'AIH à l'intérieur de chaque phénotype, hypoplasique ou hypomature.

Depuis, les connaissances acquises sur les données génétiques et le phénotype correspondant, permettent d'avancer une classification moléculaire précise.

#### **Classification de l'AIH selon Mackusick :**

##### Hérédité dominante :

- AI de type hypocalcifié : atteinte des deux dentitions, épaisseur normale mais émail mou et friable ;
- AI de type hypoplasique qui comporte différents aspects : émail lisse, rugueux, avec puits, plages localisées, en amas ;
- AI à type d'hypoplasies de l'émail localisées héréditaires en cupules linéaires et horizontales.

##### Hérédité récessive :

- AI de type hypoplasique local où fissures et cupules se disposent en lignes horizontales au tiers moyen de la couronne dans les deux dentitions ;
- AI de type hypomature pigmentée où l'émail est mou, d'aspect brillant et de couleur orangée, sans contraste de densité avec la dentine.

##### Hérédité liée à l'X :

- AI de type hypomature où l'émail, d'épaisseur normale avant l'éruption, y est opaque et vite abrasé ;
- AI de type hypoplasique avec émail dur et rugueux, anormalement mince. La taille des dents apparaît de ce fait réduite.

• *L'amélogénèse imparfaite syndromique* : (Figure 13)

Elle accompagne de nombreuses maladies génétiques ou chromosomiques.

L'AI de type hypocalcifié est en règle observée dans les maladies métaboliques :

- Hypophosphatasie ;
- Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X. Pseudorachitisme avec déficit en vitamine D ;
- Ostéodystrophie d'Albright.

Elle se rencontre également dans les atteintes ectodermiques :

- Epidermolyse bulleuse ;
- Dysplasies ectodermiques ;
- Syndrome trichodento-osseux ;
- Syndrome de Goltz ;
- Syndrome oculodento-osseux.

Les AI de types hypomature et hypoplasique peuvent être présentes dans :

- La sclérose tubéreuse ;
- Le syndrome de Morquio ;
- Les syndromes poly-X.



**Figure 13 : L.B, 8ans et demi, amélogénèse imparfaite dans le cadre du syndrome de Jalili.**

**Vue endobuccale (a), radio panoramique (b).**

**'Courtoisie Pr. El Alloussi M.'**

#### 3-4-1-1-4- L'étiologie génétique :

La transmission mendélienne de l'amélogénèse imparfaite se fait selon :

- **Un mode autosomique dominant** (+++) ;
- Un mode autosomique récessif ;
- Un mode lié à l'X.

Il existerait donc deux mutations génétiques distinctes responsables des phénotypes d'AI, l'une concernant les gènes autosomiques, l'autre concernant un gène situé sur le chromosome X.

- En ce qui concerne les AI liées à l'X, l'analyse de liaison a identifié le locus sur le bras court du chromosome X dans les bandes 22 et 23 (Xp22.1-p22.3). En même temps, la reconnaissance chez les adultes atteints d'une mutation « non-sens » sur le gène *AMELX* codant pour l'*amélogénine* a permis de confirmer que les AI liées à l'X résulte de la mutation de ce gène situé en Xp22-23. Selon le mécanisme moléculaire en cause (perte d'exons, délétion d'un seul acide aminé, mutations de plusieurs codons), le défaut affecte tout ou partie de la protéine, et l'aspect clinique varie de l'hypoplasie à la dysmaturité de l'émail. Ces deux types (hypomature et hypocalcifié) peuvent coexister chez le même individu. L'expressivité de l'affection est donc variable, et cette différence est due au phénomène de lyonisation (l'inactivation aléatoire, précoce et définitive d'un des deux chromosomes X féminins). Les zones hypoplasiques sont issues des clones d'améloblastes exprimant le gène mutant, alors que les zones voisines normales expriment le gène normal. Il existe un autre locus codant pour une AI de type hypoplasique retrouvé en Xq22-q28.

Enfin, Bailey a souligné l'existence d'un locus en Yp11 codant pour l'*amélogénine* (*AMELY*).

- La plupart des amélogénèses imparfaites sont autosomiques dominantes, et par conséquent, liées à une mutation sur un autosome (on a identifié sur le chromosome 4, dans la région 4q11-q21, un gène responsable d'une forme hypoplasique). Il est intéressant de noter que le gène de l'*albumine* (*ALB*), situé en 4q11-q13, est proche (bien qu'aucune mutation n'ait été reconnue, on sait que l'albumine peut perturber la maturation de l'émail), et que le gène de l'*améloblastine* (*AMBN*) a un locus en 4q21. Certaines formes d'amélogénèse imparfaite autosomique dominante ne paraissent pas liées au chromosome 4.

On a pu situer le locus de la tuftéline sur le chromosome 1, en 1q21-q31, et il n'est pas exclu que certaines AI soient dues à une mutation de cette protéine constitutive de la trame

organique de l'émail.

Selon les dernières études, les manifestations cliniques différentes d'AI ont une anomalie de gène spécifique associée à chaque phénotype. Des mutations spécifiques prouvées pour causer AI incluent : *amelogenin* (*AMELX*), *enamelin* (*ENAM*), *kallikrein4* (*KLK4*), *enamelysis* (*MMP20*) et *FAM83H*. [68]

**El Alloussi et al. (2016)** ont identifié une grande famille marocaine consanguine qui comporte de différents sous-types cliniques d'AI hypoplasique et hypominéralisée. Cette étude met en évidence l'hétérogénéité phénotypique et génotypique de l'AI qui peut exister même au sein d'une seule famille consanguine. De plus, l'identification -à l'aide du séquençage de nouvelle génération ciblé- de nouvelles mutations dans *COL17A1* et *C4orf26* et leur corrélation avec des phénotypes distincts de l'AI peut contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie ainsi que la participation de ces gènes à cette anomalie. [69]

### 3-5- Le diastème maxillaire médian :

#### 3-5-1- Définition :

Le diastème maxillaire médian (Figure 14) est une malocclusion dentaire commune caractérisée par un espace entre les incisives centrales maxillaires, avec des conséquences fonctionnelles et esthétiques [70]. Il est fréquemment à l'origine d'une plainte esthétique des patients [71].



Figure 14 : Diastèmes maxillaire médians (a,b,c,d).  
-Cas de Pr. Bahij L. au sein du CCTD Rabat-

#### 3-5-2- Variations :

L'appréciation esthétique de l'espacement antérieure maxillaire varie selon les cultures et les groupes ethniques, elle est fonction de l'incidence des diastèmes au sein d'une population donnée [71].

L'incidence des diastèmes varie selon le sexe et le groupe ethnique :

- 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 [70,71].
- Une étude au Royaume-Uni a montré que l'incidence du DMM est plus élevée chez les populations « noires » que chez les « blancs », elle est moins élevée chez les populations chinoises [71].
- Les résultats de cette étude rejoignent celle de Richardson. 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. Il 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 [71].

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 [71]. 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 [70,71].

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 [71].

### 3-5-3- Étiologies :

De nombreuses étiologies ont été proposées [70,71] :

- La taille des dents (petites incisives latérales) ;
- La dysharmonie dento-dentaire ;
- L'angulation mésio-distale des incisives ;
- Les postures linguales et orolabiales ;
- Les parafunctions ;
- 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...).

L'étiologie génétique a été démontrée par l'étude de Gass et al. [70] dont le but était d'évaluer l'hérédité du DMM en rapport avec l'origine ethnique en vue de 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 », elle 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, vestibuloversion 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.

*Chapitre 4: Les résorptions  
radiculaires apicales externes  
liées au traitement  
orthodontique*



#### 4-1- Définition :

Le traitement orthodontique comporte un risque pour le patient qui doit en être informé (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 [72].

La résorption pathologique ([Figure 16](#)) est une conséquence commune iatrogénique, une séquelle des mouvements orthodontiques [13,73,74] peut se manifester pendant ou à la fin du traitement. Elle se traduit par une perte de substances dentaires (cément et dentine), et s'observe radiologiquement par une diminution de la longueur radiculaire [72].

#### 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 [72]. Il a été admis qu'aucun mouvement orthodontique des dents n'est possible sans une certaine résorption, mineure dans la plupart des cas [13,74].

Les manifestations cliniques de la RREA sont très variables [73]. Pour Hartsfield [75] et Lages [76] 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% [13].

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 [74]. Des mobilités dentaires peuvent survenir après le traitement orthodontique, lorsque la résorption radiculaire dépasse 9 mm [72].

### 4-3- Étiologie :

La résorption radiculaire liée au traitement orthodontique diffère des autres types de résorption, elle peut avoir lieu au niveau de l'apex de la racine ou des surfaces latérales de celles-ci [74]. 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 [72].

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 [76]. Certains auteurs parlent de résorption radiculaire inflammatoire induite orthodontiquement [13]. 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 [13]. Cette dernière apparaît quand les forces appliquées au niveau de l'apex dépassent la résistance et les capacités réparatrices du cément et des tissus périapicaux [72]. Lorsque la racine perd la couche de cémentoblastes protectrice, la dentine est mise à nue, la réparation devient impossible [72], et la conséquence est donc une perte permanente de la structure dentaire de l'apex radiculaire [76]. Elle est généralement asymptomatique, c'est pourquoi une détection précoce est seulement possible lors de contrôles radiologiques [74].

La RREA survient principalement au niveau des dents antérieures maxillaires, surtout les incisives centrales, avec des degrés d'incidence et de sévérité variables [73,75,76]. Les racines des incisives mandibulaires et la racine distale des premières molaires font partie également des racines les plus résorbées [74].

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, ...) [13,74,75]. Notre recherche 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

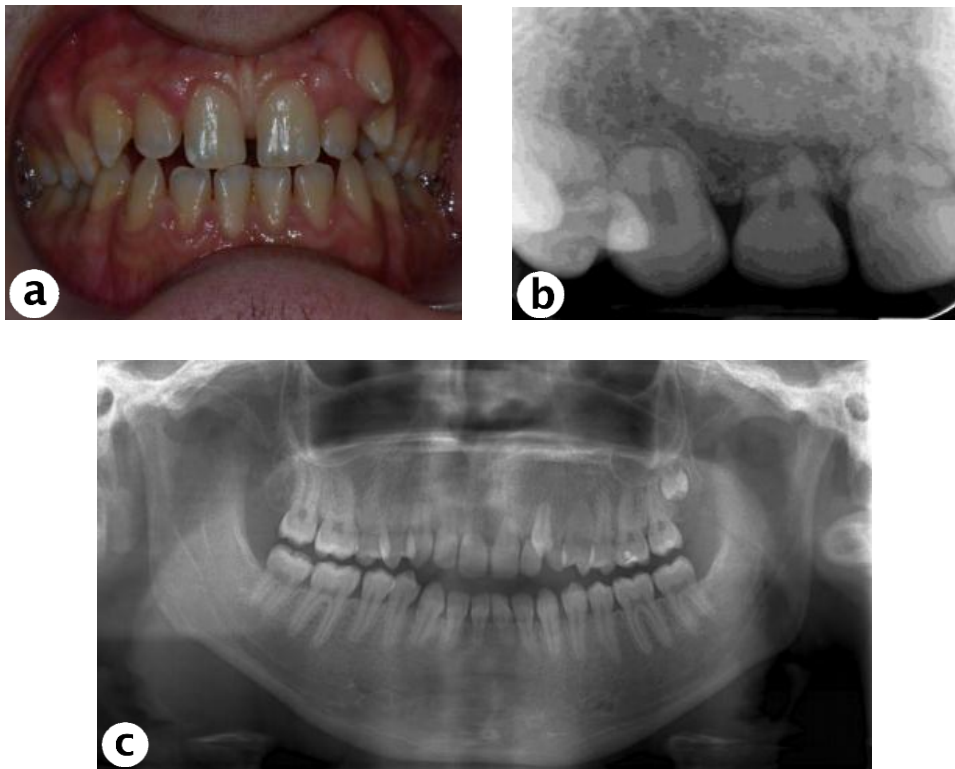
susceptibilité individuelle [13,74,75].

Il a été reporté que 7 à 13% des individus, en bonne santé et sans traitement orthodontique, montrent une certaine RREA sur les radiographies [75]. Sa proportion et son étendue sont cependant moins importantes que chez les individus ayant un traitement orthodontique [13]. On note chez ces individus un lien entre la RREA et des traumatismes dentaires, des poches parodontales augmentées, et une hauteur de l'os crestal diminuée [75]. 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 ([Figure 15](#)), 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 [77].

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 [77]. 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...) suggèrent une anomalie du métabolisme du calcium. Cependant, chez certains patients, les perturbations du métabolisme calcique sont des manifestations secondaires [77].



**Figure 15 : Cas de Jonathan atteint du syndrome Singleton-Merten. Il présente des racines courtes, peut être résorbées, essentiellement au niveau des dents antérieures et des prémolaires [77].  
Vue endobuccale (a), rétro-alvéolaire 11-12-13-14 (b), radio panoramique (c),**

#### **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 [76].

##### **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 [13,74,76].

Tous les types de mouvement orthodontique provoquent des résorptions radiculaires. Cependant, l'ingression est le mouvement le plus dangereux, car les forces sont plus concentrées au niveau de l'apex [72].

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 [13,74].

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 [78]. La force « idéale » ou optimale doit être entre 7-26g/cm<sup>2</sup> au niveau de la surface radiculaire [74].

#### 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 génétiques ont été suggérés dans de nombreuses études [13,74,76].

Il a été récemment reporté que les patients âgés ont plus de RREA que les plus jeunes [13,74]. 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 conclut qu'il n'existe pas de lien significatif entre le sexe du patient et la RREA [13,75,78].

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 [72].

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 [72,78].

Dans le cas d'une susceptibilité élevée, la résorption radiculaire peut commencer à un stade précoce du traitement orthodontique [78].

### 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 [76]. Les facteurs génétiques sont responsables d'au moins 50% des variations des RREA [74].

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 [74,78]. Ceci peut représenter l'effet d'une certaine combinaison entre les facteurs génétiques et environnementaux qui jouent un rôle important [78].

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 [78].

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** [73,74].

**1-** 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.

Les polymorphismes dans le gène du récepteur de la vitamine D (*VDR*) 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 [13].

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 [13].

Le but de l'étude de Fontana et al. [13] 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 [13], 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.

**2-** Le groupe de gène *interleukine 1 (IL1)* au niveau du chromosome 2q13 comprend 3 gènes: les gènes *IL1A* et *IL1B* codent respectivement pour les cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ; et le troisième gène *IL1RN* code pour une protéine (IL-1ra) qui agit comme un antagoniste de récepteur [73].

Des études antérieures ont associé le polymorphisme des gènes *IL1* à des parodontites sévères de l'adulte, et ont relevé des taux élevés d'IL-1 $\beta$  au niveau du fluide gingival et des tissus gingivaux de patients subissant des mouvements dentaires orthodontiques [73]. L'IL-1 $\beta$  est un stimulus puissant de la résorption osseuse et du recrutement des ostéoclastes pendant le mouvement orthodontique [73,76].

Le polymorphisme du gène *IL-1RN* est associé, dans l'étude d'Iglesias-Linares [79] 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 [73], 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'*IL1A* et d'*IL1*, sont digérés respectivement par les enzymes de restriction NcoI et TaqI.

Le polymorphisme au niveau du marqueur *IL1A* serait moins lié à un risque de RREA que celui d'*IL1B* [73].

*IL1B* 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. [73], les personnes ayant un génotype (1,1) pour *IL1B* ont 5.6 fois plus de risque de présenter une RREA  $\geq 2$  mm, que les patients hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle 2.

Ces résultats rejoignent ceux de la population brésilienne étudiée par Lages et al. [76]. Des différences statistiques significatives des fréquences des allèles et des génotypes du gène *IL1B* 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 [76]. 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 [76].

L'association entre *IL1B* et la sévérité de la RREA suggère que la cytokine IL-1 $\beta$  participe à l'étiopathogénie de cette résorption [76].

L'allèle 1 du polymorphisme d'*IL1B* (+3954) est associé à une production relativement faible d'IL-1 $\beta$  [73]. Les monocytes des patients homozygotes pour l'allèle 2 d'*IL1B* (+3954) produisent quatre fois plus d'IL-1 $\beta$  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 $\beta$  active la dégradation de la matrice extracellulaire et l'os alvéolaire [73].

Durant le traitement orthodontique, l'association de la RREA à l'allèle 1 d'*IL1B* 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 [73].

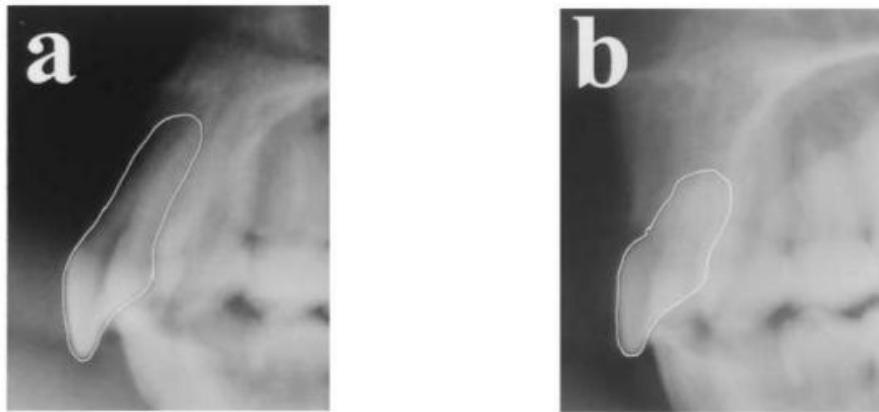
Une faible production d'IL-1 $\beta$  dans le cas de l'allèle 1 pourrait avoir comme conséquence une moindre résorption osseuse au niveau de l'interface entre l'os cortical et le ligament desmodontal et entraîner un stress prolongé concentré au niveau de la racine de la dent, une déformation de celle-ci à cause de charges fonctionnelles dynamiques, et des zones nécrotiques compressées, déclenchant ainsi une cascade d'événements conduisant à la résorption radiculaire [73].

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'*IL1B* est responsable de 15% du total des variations de la RREA, liée au traitement orthodontique, au niveau des incisives maxillaires [73].

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 [73]. Il est important de connaître cette prédisposition pour tenter de prévenir et contrôler la RREA [76].

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 16 : Rétro-alvéolaire avant (a) et après traitement orthodontique (b) [73].**

La variation génétique d'*IL1B* 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.

**3-** Un 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 [80].

Les souris *Tnfrsf1a* <sup>-/-</sup> (knock-out), présentent un manque d'ostéoclastes et des défauts importants de la résorption osseuse et du remodelage osseux. Contrairement à l'administration de TNF $\alpha$  à ces souris, qui provoque une formation d'ostéoclastes à proximité du site d'injection ; l'administration d'IL-1 $\beta$  ne stimule pas l'ostéoclastogenèse. Ceci suggère que les protéines codées par *IL1B* et *TNFRSF11A* agissent sur la même voie de la formation des ostéoclastes impliquée dans la RREA associée au traitement orthodontique. TNF $\alpha$  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 rhizalysie 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 hyperostotante 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 [80]. *TNFRSF11A* devrait être considéré comme un gène candidat important dans des études complémentaires.

4- L'objectif de l'étude d'Iglesias-Linares et al. [81] 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 et 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 [81]. 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. [82], 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*<sup>-/-</sup>, une carence en OPN conduit à la diminution des niveaux d'odontoclastes et de l'importance de la RREA [81].

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) [81].

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 plus 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 [81]. Des études supplémentaires avec un échantillon plus important sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

5- Il a été suggéré par Pereira et al. [83] 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.

L'identification des loci et gènes qui contribuent à la susceptibilité de la RREA (Tableau 3) est une tâche difficile et serait un progrès important pour la compréhension du mécanisme de la « pathologie ».

**Tableau 3 : récapitulation des gènes et loci de susceptibilité des résorptions radiculaires externes apicales.**

<b>Locus chromosomique</b>	<b>Gènes candidats</b>
2q13	<i>Récepteur de la vitamine D (VDR)</i> [13]
4q22.1	<i>OPN</i> [81]
12q13-14	<i>IL1</i> [73]
12q24	<i>P2RX7</i> [83]
18q21.2-21.3	<i>TNFRSF11A</i> [80]

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.

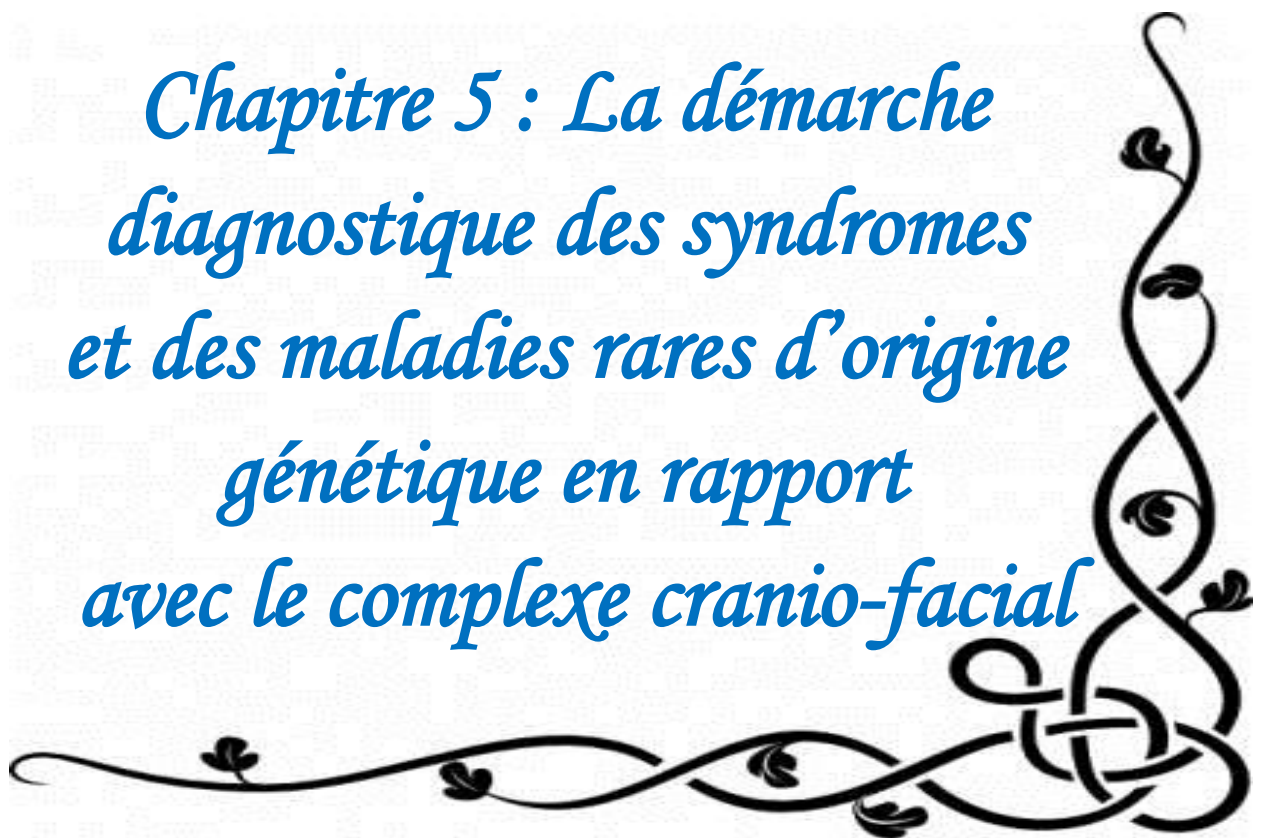
Les facteurs génétiques seraient responsables en effet, d'au moins 50% des variations de la RREA chez l'Homme [78]. Certains patients sont plus susceptibles de développer une résorption radiculaire que d'autres. L'identification des locus et gènes qui contribuent à la susceptibilité de la RREA permettrait 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*, *IL1*, *P2RX7*, et *TNFRSF11A* et *OPN*.

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.

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 [73,76]. 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 [13] pour déceler très tôt la survenue de résorption radiculaire, puis tous les six mois [72].

*Chapitre 5 : La démarche  
diagnostique des syndromes  
et des maladies rares d'origine  
généétique en rapport  
avec le complexe cranio-facial*



Selon la base de données London Dysmorphology Database, en 2011 sur plus de 5000 syndromes d'origine génétique connus, environ 900 présentent dans leur tableau clinique une composante dento/oro/faciale.

Les anomalies bucco-dentaires, quant à elles, peuvent se limiter à la sphère orale ou faire partie du tableau clinique d'un syndrome génétique touchant d'autres organes [84]. Dans un grand nombre de cas, ces signes bucco-dentaires sont les premières manifestations d'une maladie génétique et l'orthodontiste peut contribuer au diagnostic et donc à la prise en charge précoce d'un syndrome.

Lorsqu'un orthodontiste constate une ou plusieurs anomalies bucco-dentaires associées à des signes extra-oraux, il doit :

- Faire une enquête généalogique en recherchant des cas familiaux similaires ;
- Être en mesure d'orienter ce(s) patient(s) vers un service de génétique qui posera le diagnostic d'une maladie génétique et un médecin spécialiste selon la localisation de l'atteinte en vue d'une prise en charge complète (**approche multidisciplinaire**).

Pour cela, nous proposons, pour la première fois, un tableau synthétique des signes extra-oraux que l'orthodontiste doit observer chez un patient porteur d'anomalies du développement dentaire héréditaire, et nous donnons la démarche à suivre pour un diagnostic précoce du syndrome et donc une amélioration de la prise en charge des patients.

Lorsqu'un orthodontiste reçoit en consultation un patient porteur d'anomalies bucco-dentaires, deux situations cliniques sont possibles :

### 1- Le patient présente un syndrome génétique connu :

L'orthodontiste doit consulter les livres de références ou les bases de données où les syndromes sont répertoriés. Il s'agit soit :

- D'un livre appelé Mendelian Inheritance in Man (MIM), qui en est à sa 13<sup>ème</sup> édition [85], et identifiés par un numéro à six chiffres, soit :
- De l'OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) qui est la version en ligne gratuite de cette base de données dans laquelle de plus en plus de syndromes sont répertoriés [86].

L'orthodontiste devra alors se renseigner pour connaître les recommandations de prise en charge en consultant des sites internet tel qu'Orphanet [87], portail des maladies rares et des médicaments orphelins, dans lequel les maladies sont répertoriées par leur nom, leur numéro OMIM ou leur numéro Orphanet.

Il existe une autre banque de données d'aide au diagnostic et à la prise en charge des anomalies dentaires (Phenodent, <http://www.phenodent.org/>) que l'orthodontiste doit consulter.

Quelle que soit la malformation bucco-dentaire, la prise en charge thérapeutique est souvent longue et complexe. Elle commence dès la pose du diagnostic et se poursuit en accompagnant la croissance de l'enfant jusqu'à l'âge adulte, avec une permanence de concertation multidisciplinaire pendant tout le traitement.

## 2- L'orthodontiste peut être le premier à diagnostiquer ce syndrome :

Ainsi certaines malformations de l'odontogenèse peuvent constituer les premières manifestations d'un syndrome touchant d'autres organes dont les malformations ne seront cliniquement observables que plus tardivement.

- **La 1<sup>ère</sup> étape : Diagnostiquer les signes d'alerte bucco-dentaires :**

Face à une anomalie bucco-dentaire inhabituelle, l'orthodontiste doit suspecter que les signes cliniques rentrent dans le cadre d'un syndrome génétique rare.

L'orthodontiste doit connaître précisément les anomalies bucco-dentaires qui peuvent être des signes d'alerte (ou d'appel) de maladies génétiques rares. Nous proposons dans le paragraphe ci-dessous un répertoire des principales anomalies bucco-dentaires concernées et un tableau permettant une analyse systématique des deux dentures (temporaire et permanente) ([Tableau 4](#)) :

**Tableau 4 : Tableau simplifié des signes d'alerte bucco-dentaires. [88]**

Type d'anomalie	Signes cliniques d'alerte	Éléments pouvant aider au diagnostic
Anomalie de nombre	<p>Les anomalies de nombre par défaut</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agénésie (hypodontie) en association avec des anomalies de forme</li> <li>Oligodontie</li> <li>Anodontie</li> <li>Incisive centrale maxillaire unique</li> </ul> <p>Les anomalies de nombre par excès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dents surnuméraires multiples</li> <li>Odontomes multiples</li> <li>Mésiodens</li> </ul>	<p>Hypodontie : absence de moins de 6 dents permanentes, à l'exception des dents de sagesse</p> <p>Oligodontie : absence de plus de 6 dents permanentes, à l'exception des dents de sagesse</p> <p>Anodontie : absence de toutes les dents</p> <p>Odontome : tumeur bénigne constituée de tissus dentaires anarchiques</p> <p>Mésiodens : dent surnuméraire en position médiane entre deux incisives centrales maxillaires ou mandibulaires</p>
Anomalie de forme	<p>Les anomalies de taille</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Microdontie (dent plus petite)</li> <li>Macrodontie (dent plus grande)</li> <li>Radiculomégalie (racine longue)</li> <li>Globodontie (dent bulbeuse)</li> </ul> <p>Les anomalies de la chambre pulpaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Taurodontisme</li> </ul> <p>Les anomalies de forme de la couronne et/ou de la racine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dent conique</li> <li>Évaginations dentaires (excroissance)</li> <li>Fusion ou gémation (dents doubles)</li> <li>Dens in dente (invagination)</li> <li>Dilacération sans cause acquise (trauma)</li> <li>Dent en tulipe</li> </ul>	<p>Microdontie de forme conoïde : signe d'alerte en associations avec des agénésies. Peut être dû à une aplasie de l'émail et/ou à une usure de la dentine</p> <p>Globodontie : élargissements bulbeux des canines et des prémolaires avec effacement des sillons et des cuspsides</p> <p>Taurodontisme : chambre pulpaire anormalement grande, signe d'alerte si associé à d'autres malformations ou sur les molaires</p> <p>Fusion : union de deux germes lors de leur formation et gémation, division partielle d'un germe dentaire. Difficile à différencier</p> <p>Dilacération : angulation le long de l'axe longitudinal d'une dent</p> <p>Dent en tulipe (couronne globuleuse, constriction cervicale et racine fine et courte) caractéristique d'une dentinogenèse imparfaite</p>
Anomalies de structure (plusieurs dents concernées, denture temporaire et définitive)	<p>Les anomalies de teinte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dent opalescente ambrée</li> <li>Dent grise ou bleutée</li> <li>Dent jaune ou marron crème</li> <li>Taches ou opacités de couleur blanche (dent neigeuse)</li> </ul> <p>Les anomalies par défaut d'émail (hypoplasies amélaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Surface rugueuse</li> <li>Puits</li> <li>Fissures</li> <li>Stries horizontales ou verticales</li> <li>Surface lisse</li> </ul>	<p>Teinte opalescente ambrée ou grisâtre ou bleutée, caractéristique d'une dentinogenèse imparfaite</p> <p>Émail de couleur jaune ou marron crème : signe d'une amélogenèse imparfaite de type hypomature ou hypocalcifiée (hypominéralisée)</p> <p>Diagnostic différentiel avec une fluorose ou avec une « hypominéralisation molaire incisive » (MIH) qui, quant à elle, ne concerne pas toutes les dents</p> <p>Il existe des formes associant hypoplasie hypomature et taurodontisme</p>
Calcifications pulpaire	<p>Calcifications pulpaire isolées (pulpolithes ou denticules)</p> <p>Obturation partielle ou totale de la cavité pulpaire (coronaire et radulaire)</p>	<p>Obturation partielle ou totale de la cavité pulpaire, caractéristique d'une dentinogenèse imparfaite</p>
Anomalies d'éruption	<p>Éruption retardée : apparition des dents permanentes un an après la date normale dent temporaire</p> <p>Éruption prématurée : apparition des dents permanentes un an avant la date normale d'éruption</p> <p>Éruptions ectopiques : position anormale</p> <p>Transpositions : inversion de position entre deux dents</p> <p>Chute prématurée des dents temporaires</p>	<p>Âge normal d'éruption des dents temporaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Incisive centrale (6-9 mois)</li> <li>Incisive latérale (7-10 mois)</li> <li>Canine (16-20 mois)</li> <li>1<sup>re</sup> molaire (12-16 mois)</li> <li>2<sup>e</sup> molaire (23-30 mois)</li> </ul> <p>Âge normal d'éruption des dents permanentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Incisive centrale max. (7-8 ans)</li> <li>Incisive centrale mand. (6-7 ans)</li> <li>Incisive latérale max. (8-9 ans)</li> <li>Incisive latérale mand. (7-8 ans)</li> <li>Canine max. (11-12 ans)</li> <li>Canine mand. (9-11 ans)</li> <li>1<sup>re</sup> prémolaire max. (10-11 ans)</li> <li>1<sup>re</sup> prémolaire mand. (10-12 ans)</li> <li>2<sup>e</sup> prémolaire max. (10-12 ans)</li> <li>2<sup>e</sup> prémolaire mand. (11-13 ans)</li> <li>1<sup>re</sup> molaire (6-7 ans)</li> <li>2<sup>e</sup> molaire (11-13 ans)</li> </ul>

Une méta-analyse publiée en 2004 montre que les dents rarement absentes (hors syndromes) sont les incisives centrales maxillaires et les premières molaires et les canines maxillaires et mandibulaires [89]. Les agénésies des dents temporaires sont moins fréquentes que les agénésies des dents définitives. L'absence des prémolaires, des dents de sagesse n'est pas alarmante. **On doit être alerté par une oligodontie ou une anodontie, par la présence d'une incisive centrale maxillaire unique et/ou par l'association agénésies dentaires et anomalies de forme** (dents conoïdes, par exemple).

Les éléments supplémentaires, nommés surnuméraires, peuvent avoir une forme et une taille normale (ils sont alors nommés « dent surnuméraire »), ou être conoïdes et de plus petite taille (alors nommés odontomes ou bien mésiodens quand ils sont en position médiane entre les deux incisives centrales) [84,90,91]. Les mésiodens sont généralement observés au maxillaire et rarement à la mandibule.

Parmi les anomalies de taille des dents, nous pouvons noter des dents plus petites (microdontie), des dents plus grandes que la normale (macrodontie), des racines longues (radiculomégalie), des élargissements bulbeux des canines et des prémolaires avec un effacement des sillons et des cuspidés (globodontie), et enfin des dents doubles résultant de l'union de deux germes lors de leur formation (fusion), ou de la division partielle d'un germe dentaire se manifestant par une encoche au niveau du bord libre des incisives (gémiation). Le diagnostic différentiel entre fusion et gémiation peut être difficile à poser. La microdontie peut être due à une absence de formation de l'émail (hypoplasie amélaire ou aplasie amélaire), qui sera confirmée à la radiographie. Au niveau des molaires, des chambres pulpaires anormalement grandes s'étendant bien au-delà du collet (rapport couronne racine supérieur à 2), avec une hauteur apico-occlusale plus grande que la normale (taurodontisme de type hyperdonte) [92] peuvent constituer un signe d'alerte. Au niveau des prémolaires, les taurodontismes sont fréquents chez les personnes d'origine afro-américaine mais, associées à d'autres malformations, elles doivent être signalées.

Les anomalies de forme comprennent les anomalies de la forme des couronnes ou des racines. Parmi les défauts concernant la forme des couronnes, il existe les dents conoïdes qui sont associées aux microdonties et aux agénésies dans le tableau clinique des dysplasies ectodermiques (OMIM : 305100). Des couronnes globuleuses avec une constriction cervicale et des racines fines et courtes (dent en forme de tulipe) sont caractéristiques d'une dentinogenèse imparfaite (type I : OMIM 259420, 166230 et type II : ORPHA49042) ou d'une dysplasie dentinaire de type II (OMIM 125420). Les dents peuvent aussi présenter des

excroissances (évaginations dentaires) situées à la surface de la dent (face occlusale des dents postérieures et face linguale ou rarement vestibulaire des dents antérieures) ou des invaginations dentaires (dens in dente) [84,90].

La déviation ou angulation pouvant se produire n'importe où le long de l'axe longitudinal d'une dent (au niveau de la couronne, du collet ou de la racine), appelée dilacération, est le plus souvent la conséquence d'un traumatisme dentaire. Cependant, elle peut être associée au tableau clinique de certains syndromes rares. **Une absence d'antécédent de trauma de la face doit donc alerter l'orthodontiste lorsqu'il diagnostique une dilacération.**

Les anomalies de structure des dents sont principalement liées à des dentinogénèses imparfaites ou à des amélogénèses imparfaites lorsqu'elles touchent toutes les dents des deux dentures. Lors d'une dentinogénèse imparfaite héréditaire, les dents présentent une teinte opalescente ambrée, grisâtre ou bleutée associée aux anomalies de forme précédemment décrites. Des pertes de substance post-éruptives d'émail et de dentine sont aussi souvent retrouvées. Les défauts de structure de l'émail (amélogénèses imparfaites) peuvent être qualitatifs (couleur, aspect poreux, dureté) ou quantitatifs (hypoplasie, puits, stries, fissures). Une couleur jaune ou marron crème peut être le signe d'une amélogénèse imparfaite héréditaire de type hypomature (ORPHA100033) ou hypocalcifiée (hypominéralisée) (OMIM 130900). La présence de taches ou opacités amélares de couleur blanche (dent neigeuse) (OMIM 301200), jaune ou marron peut aussi être due à une amélogénèse imparfaite [84,90]. Des manques d'émail (hypoplasies amélares) sous forme lisse, rugueuse, avec présence de puits, de fissures, de stries horizontales ou verticales qui intéressent plusieurs ou voire toutes les dents peuvent être une manifestation d'un désordre général (rachitisme carenciel par exemple), mais si les deux dentures sont touchées, il est probable qu'il s'agisse d'une amélogénèse imparfaite héréditaire de type hypoplasique (ORPHA100031). Le diagnostic différentiel doit être fait entre ces anomalies d'origine génétique et la fluorose ou les « molaire incisive hypominéralisations » (MIH) [93]. Lorsque seule une dent ou un groupe de dents est (sont) atteinte(s), l'étiologie des défauts de l'émail observés est le plus souvent acquise (traumas, etc.), mais le MIH touche surtout les molaires et les incisives définitives avec une sévérité de l'atteinte variable d'un enfant à l'autre et d'une dent à l'autre, de façon asymétrique. L'étiologie des MIH n'est pas encore connue.

L'orthodontiste devra être vigilant face à une amélogénèse ou une dentinogénèse imparfaite, car elles sont souvent retrouvées associées à des syndromes [84,90,94-96]. Par exemple, **une amélogénèse imparfaite de forme hypoplasique en association avec une hyperplasie gingivale, des pulpolithes et des retards d'éruption doivent alerter sur la recherche d'une néphrocalcinose** [97]. Ces signes cliniques bucco-dentaires sont détectables dès l'âge de sept à huit ans, alors que le patient a des fonctions rénales normales. La néphrocalcinose n'entraîne des atteintes rénales que chez le jeune adulte [98].

Les calcifications pulpaire peuvent aussi constituer des signes d'alerte de pathologies générales. Parmi ces calcifications, il faut noter l'obturation partielle ou totale de la cavité pulpaire (coronaire et radiculaire) retrouvée dans les dentinogénèses imparfaites et les dysplasies dentinaires de type II, mais aussi la formation anormale de calcifications pulpaire isolées appelées pulpolithes ou denticules [99,100].

Concernant l'éruption des dents, il est proposé dans la littérature qu'il faut considérer qu'une éruption est retardée ou au contraire prématurée lorsqu'elle survient un mois après ou avant les dates normales d'éruption pour les incisives temporaires. Le délai est de six mois pour les deuxièmes molaires temporaires et d'un an pour les dents permanentes [101] (les dates minimum et maximum normales d'éruption pour chacune des dents sont rappelées dans [le Tableau 4](#)). Cependant, pour les incisives temporaires, il est fréquent que ces premières dents n'apparaissent qu'à 12 mois et, par ailleurs, que certains enfants naissent avec des incisives (dents natales) ou qu'une dent apparaisse dans les 30 jours après la naissance (dent néonatale). Nous proposons donc de considérer uniquement comme retard d'éruption les écarts décrits pour les molaires temporaires et les dents définitives. Les dents en éruption ectopique sont les dents apparaissant sur l'arcade dans une position anormale et les transpositions dentaires correspondent à l'inversion de position entre deux dents [84,102,103].

Il faudra aussi savoir diagnostiquer les chutes prématurées des dents temporaires ou permanentes sans cause infectieuse ou traumatique associée [104]. Des parodontites agressives généralisées pouvant entraîner la perte des dents temporaires voire définitives sont décrites dans certains syndromes (par exemple, le syndrome de Papillon-Lefèvre, OMIM 245000, ou l'histiocytose langerhansienne, OMIM 604856).

L'orthodontiste doit aussi savoir dépister les anomalies touchant les autres éléments de la sphère buccale : le palais, la langue, les lèvres, les freins, les glandes salivaires et les muqueuses buccales.

La présence de cicatrices correspondant à la réparation d'une fente palatine, labiale ou labio-palatine ou une forme anormale du palais (par exemple, en ogive) doit être notée. **La découverte de kystes mandibulaires de type kératokystes odontogéniques récidivants ou multiples chez un jeune patient (entre 10 et 20 ans) doit aussi être considérée comme des signes d'alerte du syndrome de Gorlin (OMIM 109400) [105].**

Les anomalies de la langue les plus souvent rencontrées sont une langue géographique, une langue de taille supérieure à la moyenne (macroglossie), une langue lobulée, asymétrique ou présentant un frein trop court (ankyloglossie). Dans certains syndromes, comme le syndrome de Down (OMIM 190685), la langue est hypotonique.

Les freins labiaux ou linguaux peuvent être malformatifs, avec des freins labiaux surnuméraires, en général latéraux, ou des freins linguaux ou labiaux, trop courts. Les anomalies des glandes salivaires peuvent aussi être des signes d'alerte pour l'orthodontiste. Parmi ces anomalies, il faut noter la diminution du débit salivaire (hyposialie) entraînant une sensation de bouche sèche (xérostomie).

Face à une anomalie bucco-dentaire, il faut donc se demander si ce problème est isolé ou associé à d'autres signes généraux pouvant alors évoquer un syndrome. En présence d'une anomalie dentaire, il faut toujours rechercher des signes extra-oraux.

- **La 2<sup>ème</sup> étape : Rechercher des signes extra-oraux associés :**

Quand un orthodontiste détecte un ou plusieurs signes d'alerte bucco-dentaire, il doit alors examiner son patient de façon attentive et pratiquer un interrogatoire approfondi afin de détecter la présence d'autres anomalies ou d'éléments de l'histoire médicale familiale pouvant évoquer la présence d'un syndrome ([Tableau 5](#)). L'association de malformations orales et d'une ou plusieurs anomalies en dehors de la sphère buccale est donc *un élément d'orientation de diagnostic*.

Cette partie propose une liste des anomalies extra-orales que l'orthodontiste doit rechercher après avoir diagnostiqué une anomalie bucco-dentaire rare. L'analyse dysmorphologique ne pourra être menée que par un généticien averti. L'orthodontiste pourra percevoir la présence d'éléments dysmorphologiques, sans pour autant savoir/pouvoir les caractériser. Seules les anomalies extra-orales visibles et facilement décelables par le médecin dentiste sont répertoriées dans cette partie :

**Tableau 5 : Liste des signes extra-oraux à examiner lorsque le patient présente un ou plusieurs signes d'alerte bucco-dentaires. [88]**

Type d'anomalie	Signes cliniques	Éléments à observer
Anomalies générales du squelette	Anomalie de taille Dysharmonie du corps	Gigantisme, nanisme Proportion des membres par rapport au reste du corps Forme du haut du corps Forme du thorax Déformations des membres Déformations du pied empêchant de prendre contact avec le sol
Anomalies du crâne	Malformations de la forme du crâne	Crâne trop petit Région occipitale trop grande avec aplatissement latéral de la tête Région postérieure trop grande
Anomalies de la face	Anomalies du nez Anomalies de la bouche Anomalies des yeux	Forme de la racine du nez, mais aussi des narines Largeur de la bouche, tonicité des lèvres et forme du philtrum Écartement des yeux, anomalies des diamètres de l'œil, forme de la pupille et forme des paupières (voir détails : <a href="#">Figure17</a> ) Couleur de la sclérotique (souvent bleutée ou grise)
Anomalies des doigts et des orteils	Anomalies de nombre Anomalies des phalanges Anomalies des ongles	Doigt ou orteil en trop, en moins ou soudés Doigt ou orteil de taille anormale et/ou déformé et/ou dévié Ongle déformé et/ou épaissi et/ou grisâtre ou verdâtre Séparation spontanée de l'ongle
Anomalies de la peau	Anomalies du derme et de l'épiderme	Peau anormalement épaisse Plaques décolorées Zone hémorragique Psoriasis
Anomalies du système pileux	Anomalies des cheveux Anomalies des poils et duvet Anomalies des sourcils Anomalies des cils	Cheveux rares, fins et courts Apparence laineuse, moirée, due à la torsion de chaque cheveu Chute générale ou partielle des cheveux ou du duvet Développement exagéré du système pileux Implantation basse des cheveux au niveau du front Sourcils anormalement fournis et/ou se rejoignant sur la ligne médiane Absence de l'extrémité distale (externe) des sourcils Cils anormalement fins

L'organe dentaire ayant une double origine embryologique (crêtes neurales céphaliques et ectoderme buccal), il est fréquent d'observer, associées à des malformations dentaires, des anomalies du squelette facial et des os frontaux (origine les crêtes neurales céphaliques) ainsi que des anomalies de la peau et des appendices cutanées (origine ectodermique). Parmi ces anomalies extra-orales, nous pouvons donc citer les anomalies générales du squelette, les anomalies du crâne et de la face, les anomalies des mains et des pieds, les anomalies oculaires, les anomalies dermatologiques, les anomalies capillaires, mais aussi les anomalies psycho-cognitives. Dans les paragraphes suivants, pour chacun des signes évoqués, un exemple de syndrome présentant dans son tableau clinique une ou plusieurs anomalies bucco-dentaires est donné.

Parmi les éléments que doit considérer l'orthodontiste :

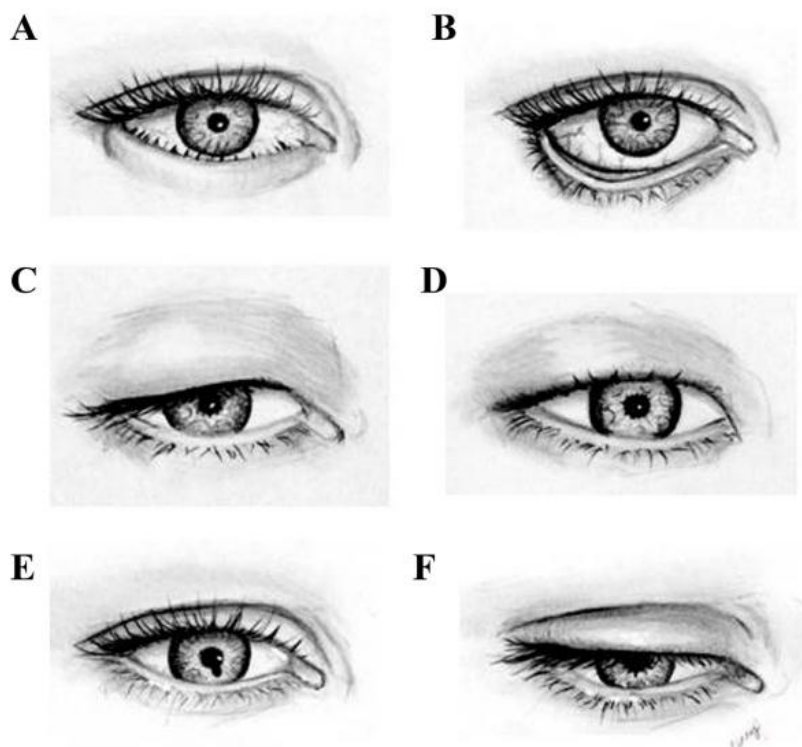
**1/** La taille (nanisme ou gigantisme) est un point important, mais l'harmonie générale du squelette doit aussi être observée. Par exemple une disproportion des membres par rapport au reste du corps est un des symptômes du syndrome de Marfan (OMIM 154700). Une attention particulière doit être portée au thorax, qui peut présenter une projection antérieure du sternum et l'aplatissement latéral des côtes (pectus carinatum ou thorax en carène) (par exemple, la mucopolysaccharidose IV, OMIM 252300) ou une dépression plus ou moins profonde siégeant à la partie inférieure du sternum (pectus excavatum ou thorax en entonnoir ; par exemple, le syndrome branchio-squeletto-génital, OMIM 211380). Enfin, il faut examiner la largeur des épaules et l'axe des bras et des jambes, car une déviation de l'avant-bras (cubitus valgum) ou des jambes en X (genu valgum) (par exemple : rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, OMIM 307800) sont à détecter. Une déformation permanente du pied, empêchant de prendre contact avec le sol par ses points d'appui normaux, porte le nom de pied bot (varus équin ; par exemple, le syndrome oro-facio-digital de type 4, OMIM 258860).

**2/** Les malformations crâniennes telles qu'un développement considérable en hauteur de la région occipitale avec aplatissement latéral de la tête (acrocéphalie ; par exemple, le syndrome de Carpenter, OMIM 201000), un développement trop petit du crâne (microcéphalie ; par exemple, le syndrome solitaire médiane maxillaire incisive centrale, OMIM 147250) ou trop grand (macrocéphalie ; par exemple, l'ostéopétrose) sont des signes extra-oraux qu'il est important de rechercher. Pour revue des anomalies de la tête et du crâne, voir [106].

**3/** Au niveau de la face, il est important d'examiner le nez, la bouche et les yeux (pour une revue, voir [107]).

- Le nez peut être trop étroit, trop large ou bifide (par exemple, le syndrome oro-facio digital type 2, OMIM 252100), la racine du nez peut être trop accentuée et les narines éversées (par exemple, la forme dominante du syndrome de Robinow, OMIM 180700).
- La taille de la bouche peut être trop grande (macrostomie ; par exemple, le syndrome d'Angelman, OMIM 105830) ou trop petite (microstomie ; par exemple, le syndrome d'Hanhart, OMIM 103300) ; la tonicité des lèvres peut être anormalement faible (lèvre tombante ; syndrome de Williams, OMIM 194050) et le philtrum peut être large et épais et l'arc de cupidon anormalement plat (par exemple, le syndrome d'Ackerman, OMIM 200970).

- Des anomalies des yeux sont très fréquemment retrouvées dans le tableau clinique des syndromes touchant les organes dentaires. Il faut considérer l'écartement des yeux car un écartement excessif (hypertélorisme ; par exemple, le syndrome de Larsen, OMIM 150250) ou un rapprochement (hypotélorisme ; par exemple, le syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique, OMIM 147250) peuvent être caractéristiques de certains syndromes. La couleur de la sclérotique (souvent bleutée ou grise ; par exemple, l'ostéogénèse imparfaite, OMIM 166230, 259420), les différents diamètres de l'œil (macrophtalmie ou microphtalmie ; par exemple, le syndrome de Nance–Horan, OMIM 302350), la forme de la pupille, la photophobie sont à examiner. La forme des paupières est aussi un élément diagnostique très important. Le patient peut présenter un renversement en dedans (entropion ; par exemple, le syndrome d'Ackerman, OMIM 200970) ou en dehors (ectropion) des paupières (par exemple, la dyskératose congénitale, OMIM 127550), une chute de la paupière supérieure (ptosis ; par exemple, le syndrome oculo-facio-cardio-dental, OMIM 300166), un repli semi-lunaire de la peau au-devant de l'angle interne de l'œil (épicanthus ; par exemple, la dysplasie oculo-dento-digitale, OMIM 164200), un écartement excessif des angles internes des yeux (télécanthus ; par exemple, le syndrome oro-facio-digital type 1, OMIM 311200) ou une fissure siégeant au niveau des paupières (par exemple, la dysplasie fronto-métaphysaire, OMIM 305620), de l'iris, de la choroïde, de la pupille ou de la rétine (colobome ; par exemple, la dysplasie oto-dentaire, OMIM 166750). Ces signes cliniques ne doivent pas être confondus avec ceux d'une blépharite, inflammation du bord libre des paupières, à laquelle peuvent prendre part tous les éléments qui constituent le rebord palpébral (peau, conjonctive, cils et glandes lacrymales) ([Figure 17](#)) :



**Figure 17 : Représentations schématiques des yeux montrant :**

- (A) un renversement de la paupière inférieure en dedans (entropion),**
- (B) un renversement de la paupière dehors (ectropion),**
- (C) une chute de la paupière supérieure (ptosis),**
- (D) un repli semi-lunaire de la peau au-devant de l'angle interne de l'œil (épicanthus),**
- (E) une fissure siégeant au niveau de la pupille (colobome pupillaire),**
- (F) une blépharite.**

**-Dessinée par Hélène Licht-**

**4/** Dans un grand nombre de syndromes touchant les organes dentaires, le patient présente des anomalies des mains et des pieds, ou plus spécifiquement des doigts ou des orteils. Il peut manquer un ou plusieurs doigts dans la partie médiane de la main (ectrodactylie ; par exemple, le syndrome de Goltz, OMIM 305600), tous les doigts (oligodactylie ; par exemple, le syndrome de Cosack), ou il peut y avoir un ou plusieurs doigts supplémentaires (hexadactylie ou polydactylie ; par exemple, le syndrome d'Ellis–Van Creveld, OMIM 225500). Une soudure des doigts entre eux par les plans superficiels ou osseux (syndactylie ; par exemple, le syndrome oro-facio-digital de type 2, OMIM 252100) est aussi décrite. La longueur des métacarpiens ou des doigts peut être anormalement petite (brachydactylie ou brachymétacarpie ; par exemple, le syndrome de Nance–Horan, OMIM 302350) ou anormalement grande, hypertrophie des doigts et des orteils (mégalo-dactylie). Lorsque la longueur des doigts et/ou des orteils est exagérée avec gracilité des os, sans trouble nerveux ni rétraction tendineuse, rappelant l'aspect des pattes d'araignée, il s'agit d'arachnodactylie

(par exemple, le syndrome de Haim–Munk, OMIM 245010). Les doigts ou les orteils peuvent être déformés et déviés vers la face dorsale, la face palmaire (ou plantaire) ou latéralement (clinodactylie ; par exemple, le syndrome de Silver–Russel, OMIM 180860).

Il est aussi important d'examiner les ongles des patients atteints d'anomalies dentaires, car ils présentent souvent des malformations pouvant alerter l'orthodontiste. Les ongles peuvent être déformés avec un relèvement des bords latéraux si bien que la partie médiane déprimée devient concave (koïlonychie ; par exemple, le syndrome de Witkop, OMIM 189500) ou être épaissis (pachyonychie ; par exemple, la pachyonychie congénitale, OMIM 167200). Ils peuvent alors prendre une coloration grisâtre ou verdâtre. Une décoloration partielle ou totale de l'ongle (leuconychie) ou un sillon barrant transversalement les ongles (ligne de Beau) peut être aussi présent(e) dans le tableau clinique d'un syndrome (par exemple, le syndrome de Heimler, OMIM 234580). Enfin, il est possible d'observer une amélogenèse imparfaite associée à la séparation spontanée de l'ongle et de la pulpe unguéale commençant par le bord libre et s'étendant peu à peu, parfois jusqu'à la matrice, sans amener de réaction inflammatoire (onycholyse).

**5/** La double origine embryologique des dents (crêtes neurales et ectoderme) permet d'expliquer les conséquences dentaires de certaines mutations génétiques touchant le développement d'éléments d'origine ectodermique (les phanères : cheveux, ongles, peau).

En effet, des anomalies de la peau sont souvent associées aux anomalies dentaires. L'observation clinique de la peau du patient, mais aussi l'interrogatoire sont donc primordiaux [108]. Il faudra savoir détecter une hyperplasie de la couche cornée de l'épiderme (hyperkératose ; par exemple, le syndrome de Naegeli–Franceschetti–Jadassohn, OMIM 161000), la présence de fines lignes rouges parfois violettes dues à une dilatation de petits vaisseaux cutanés (télangiectasie ; par exemple, le syndrome de Sturge–Weber, OMIM 185300), les plaques décolorées d'un blanc mat, à contours précis, entourées d'une zone où la peau est plus pigmentée que normalement (vitiligo ; par exemple, le syndrome APECED, OMIM 240300) ou les squames sèches, brillantes et nacrées, localisées au niveau des coudes, des genoux, du cuir chevelu et parfois sur tout le corps. Le diagnostic d'un psoriasis (éléments arrondis, s'enlevant facilement par le grattage et laissant, au-dessous d'elles, une surface rouge, luisante et saignant facilement) associé à une langue géographique peut évoquer le syndrome de Tranebjaerg–Svejgaard (OMIM 309480).

Concernant les cheveux, l'hypotrichose définie par une pilosité réduite du cuir chevelu et du corps (poils et cheveux rares, fins et courts) et le pili torti (apparence laineuse, moirée, due à la torsion de chaque cheveu sur lui-même) sont des éléments diagnostiques très importants dans de nombreux syndromes touchant la formation des dents (par exemple, le syndrome de Sabouraud OMIM 158000, la dysplasie ectodermique ectrodactylie–dystrophie maculaire OMIM 225280, la dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomale dominante OMIM 129490, le syndrome de Rapp–Hodgkin, OMIM 129400). Il faudra aussi noter la chute générale ou partielle des cheveux ou des poils (alopécie) (par exemple, l'incontinentia pigmenti, OMIM 308300), ou au contraire l'hypertrichose, qui est une anomalie qui se traduit par un développement exagéré du système pileux, poils et cheveux ou une implantation très basse des cheveux et des sourcils anormalement fournis (par exemple, le syndrome de Laband, OMIM 135500). Il faudra aussi noter s'il y a une absence de l'extrémité externe des sourcils ou si les cils sont anormalement fins (par exemple, le syndrome de Christ–Siemens Touraine, OMIM 305100).

Afin d'être le plus complet possible, l'orthodontiste doit aussi poser quelques questions au patient ou à sa famille dans le but de rechercher les signes extra-oraux non visibles de certains syndromes ([Tableau 6](#)).

En cas de suspicion d'ostéogenèse imparfaite associée à une dentinogenèse imparfaite, il recherchera la présence d'antécédents de fractures osseuses, de signes de surdité, d'hyperlaxité. Pour la dysplasie ectodermique, il demandera s'il y a des troubles de la transpiration en excès (hyperhidrose) ou par défaut (hypohidrose), voire une absence totale de sudation (anhidrose) ou l'absence de larmes (alacrymie), des épisodes de fortes fièvres, la présence d'un eczéma, et il questionnera sur le rythme de la pousse des cheveux et des ongles. Enfin, l'orthodontiste doit interroger sur la présence de troubles du comportement et/ou de déficit des acquisitions avec ou sans retard scolaire, signes retrouvés dans un grand nombre de syndromes touchant le développement des organes dentaires.

**Tableau 6 : Liste des questions à poser lorsque le patient présente un ou plusieurs signes d'alerte bucco-dentaires. [88]**

Type d'anomalie	Questions pouvant aider au diagnostic
Ostéogenèse imparfaite	Votre enfant a-t-il déjà eu des fractures osseuses ?
Hyperlaxité ligamentaire	Votre enfant a-t-il déjà eu des luxations ligamentaires ?
Dysplasie ectodermique	Votre enfant est-il particulièrement souple, par exemple peut-il faire toucher son pouce sur son avant-bras ?
	Votre enfant a-t-il une sudation normale par rapport aux enfants de son âge ?
	Votre enfant a-t-il des larmes lorsqu'il pleure ?
	Votre enfant a-t-il eu de fortes fièvres ?
Déficit mental	Les cheveux ou les ongles de votre enfant poussent-ils normalement ?
	Votre enfant a-t-il une scolarité normale par rapport aux enfants de son âge ?
	Votre enfant a-t-il des troubles du comportement ?
Surdité et troubles oculaires	Votre enfant a-t-il des déficits des acquisitions ?
	Votre enfant entend-il bien ?
	Votre enfant a-t-il une photophobie ?
	Votre enfant porte-t-il des lunettes ?

- **La 3<sup>ème</sup> étape : Poser le diagnostic et orienter le patient tout en se référant aux bases de données :**

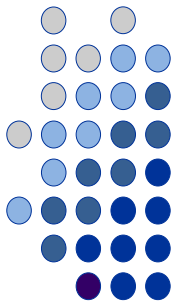
En s'inscrivant et consultant la base de données "Library London Medical Databases" figurant sur le site FACE2GENE :

<https://suite.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/>

*L'orthodontiste deviendra autonome* car il pourra poser le diagnostic lui-même suite aux panoplies d'informations recueillies aux étapes précédentes, en les tapant sur le site, mais il aura besoin d'un complément d'informations sur la santé générale d'où l'intérêt d'adresser le patient vers la spécialité concernée selon la localisation de l'atteinte en vue d'une prise en charge globale. *L'orthodontiste se contentera aussi de traiter le volet dentaire.*

**De plus, et suite au phénotypage de nouvelle génération, il est désormais possible grâce à l'application FACE2GENE disponible sur les smartphones d'améliorer l'évaluation des patients en détectant des phénotypes à partir de photos faciales et en suggérant les traits phénotypiques probables pour faciliter l'annotation des fonctionnalités. L'application constitue aussi une grande plate-forme communautaire pour échanger des opinions sur des cas non diagnostiqués.** Les étapes d'installation de cette application se trouvent sur le lien suivant : <http://suite.face2gene.com/startclinic/>

*2<sup>ème</sup> partie :*



*Étude des cas cliniques  
et discussion*

**N.B.** : Un consentement des patients et/ou des tuteurs légaux - si patients mineurs - a été pris pour la prise de photos et leur utilisation dans un but scientifique.

(La lettre d'information ainsi que le formulaire de consentement sont disponibles sur les pages 154 et 155).

### 1- Observation n° 1 : 'Courtoisie Pr. El Alloussi M. et Pr. Benyahia H.'

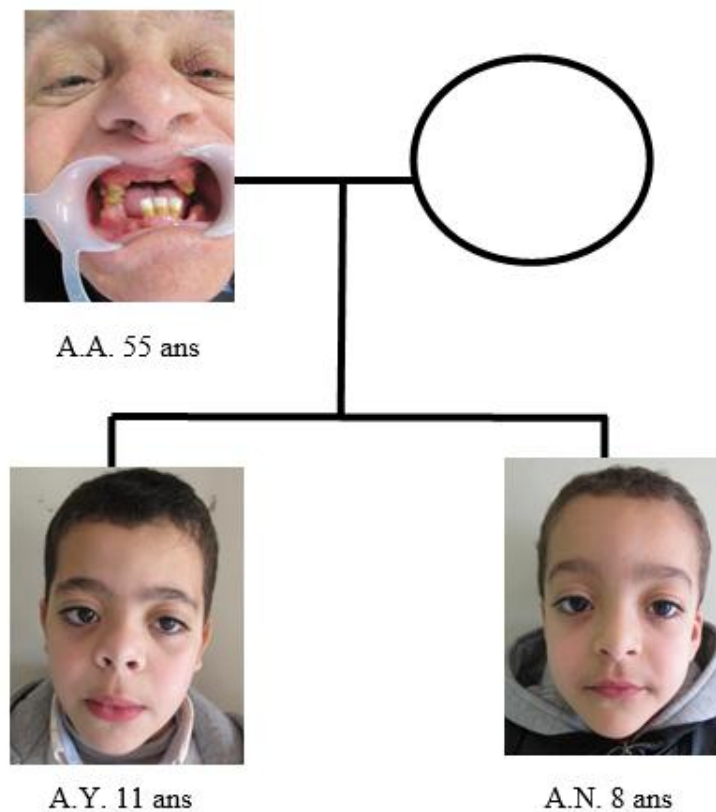


Figure 18 : Arbre généalogique d'une famille atteinte d'un syndrome avec un mode de transmission autosomique dominant.

#### 1-1- Fils n°1 :

##### 1-1-1- Informations générales :

- A.Y.
- Age : 11ans.
- Motif de consultation : Retard d'éruption dentaire.

## 1-1-2- Signes d'alerte bucco-dentaires :

### 1-1-2-1- Signes cliniques :



Figure 19 : vue endobuccale (a,b,c).

L'examen endobuccal met en évidence :

- Une denture mixte ;
- Un âge dentaire retardé de 4 ans environ ;
- Une denture temporaire qui n'a pas subi d'exfoliation spontanée.
- Des procès alvéolaires bosselés par la présence de dents incluses.
- Au niveau maxillaire : la totalité des dents temporaires sont encore en place avec début d'éruption des 6 maxillaires.
- A la mandibule : persistance des canines et molaires temporaires.

### 1-1-2-2- Signes radiographiques :



Figure 20 : Radio panoramique montrant des dents surnuméraires encombrant les bases osseuses, à tel point qu'il est difficile de se prononcer sur leur nombre et leur correspondance surtout au niveau du secteur antérieur maxillaire.

### 1-1-3- Signes extra-oraux associés :

#### 1-1-3-1- Signes cliniques :



Figure 21 : Vue de face témoignant un aspect cranio facial caractéristique :

- visage triangulaire ;
- bosses frontales ;
- Hypertélorisme ;
- Pommettes effacées ;
- éversion modérée de la lèvre inférieure.

#### 1-1-3-2- Signes radiographiques :

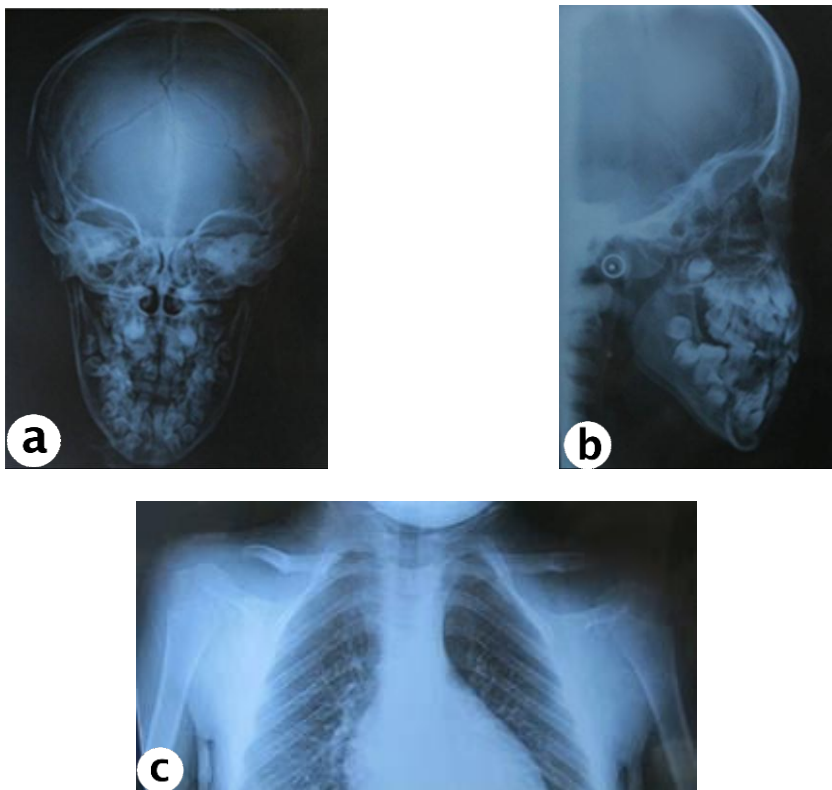


Figure 22 : Radiographies du crâne face et profil (a,b), cliché radiographique thoracique (c).

- Sur les radiographies du crâne face et profil : aspect large de la boîte crânienne avec persistance de la fontanelle antérieure.
- Sur le cliché radiographique thoracique : hypoplasie bilatérale des clavicules facilement repérable.

## 1-2- Père :

### 1-2-1- Informations générales :

- A.A.
- Age : 55ans.
- Traité depuis plusieurs années à la base d'un faux diagnostic pour la maladie de paget.
- Intervention chirurgicale sous anesthésie générale à l'âge de 40 ans pour extraction des dents incluses.

### 1-2-2- Signes d'alerte buccodentaires :

#### 1-2-2-1- Signes cliniques :

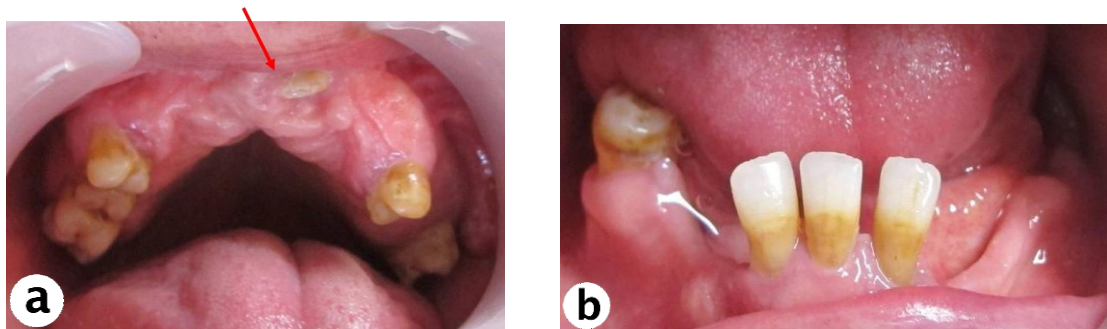


Figure 23 : Vue endobuccale (a,b).

L'examen endobuccal met en évidence :

- Un édentement antérieur avec persistance d'une dent incluse.
- Un édentement important au niveau mandibulaire.

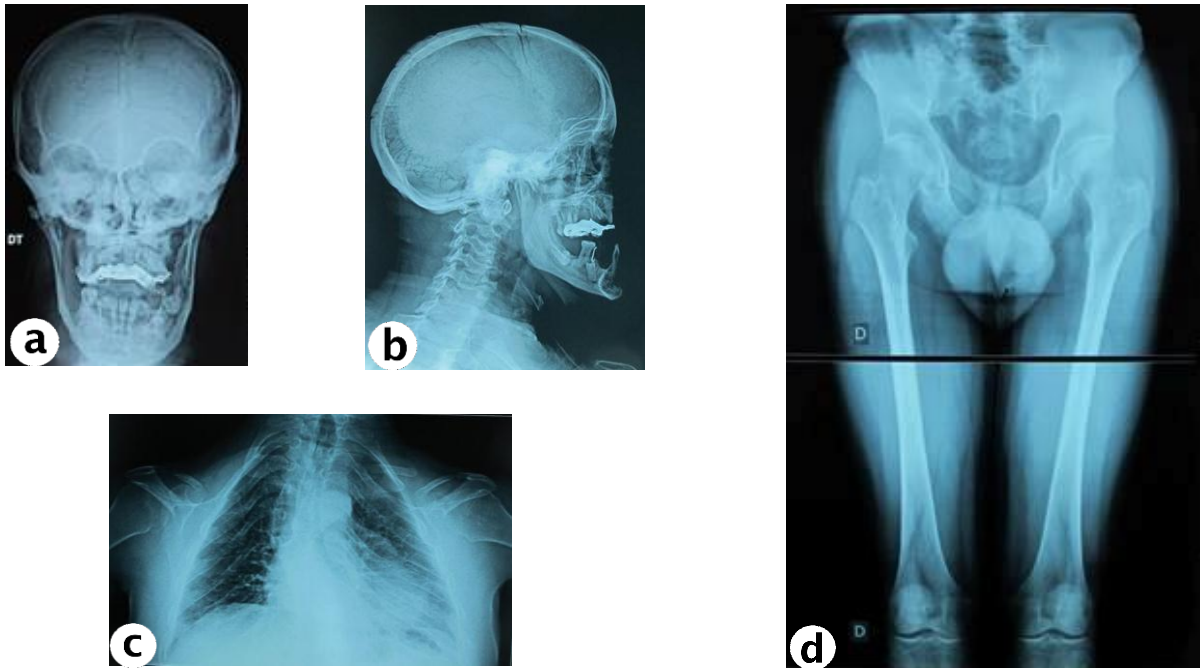
#### 1-2-2-2- Signes radiographiques :



Figure 24 : Radio panoramique décelant 2 dents incluses au niveau du maxillaire antérieur et 2 autres au niveau mandibulaire.

### 1-2-3- Signes extra-oraux associés :

#### 1-2-3-1- Signes radiographiques :



**Figure 25 : Radiographies du crâne face et profil (a,b), radiographie des clavicules et des omoplates de face (c), radiographie du bassin (d).**

- Les radiographies du crâne face et profil montrent :
  - Un aspect de boîte crânienne large ;
  - La persistance de la suture métopique ;
  - Une hypoplasie maxillaire et mandibulaire.
- La radiographie des clavicules et des omoplates de face montre :
  - Une agénésie totale de la clavicule droite ;
  - Une hypoplasie de la clavicule gauche ;
  - Un rétrécissement de l'apex thoracique.
- La radiographie du bassin montre :
  - Un bassin étroit ;
  - Un retard de fermeture de la symphyse pubienne ;
  - Une hypoplasie et une rotation antérieure des ailes et des articulations sacro-iliaques ;
  - Un bord antérieur des ailes iliaques vertical.

### 1-3- Fils n°2 :

#### 1-3-1- Informations générales :

- A.N ;
- Age : 8 ans ;
- Motif de consultation : le même que celui de son frère.

#### 1-3-2- Signes d'alerte buccodentaires :

##### 1-3-2-1- Signes cliniques :

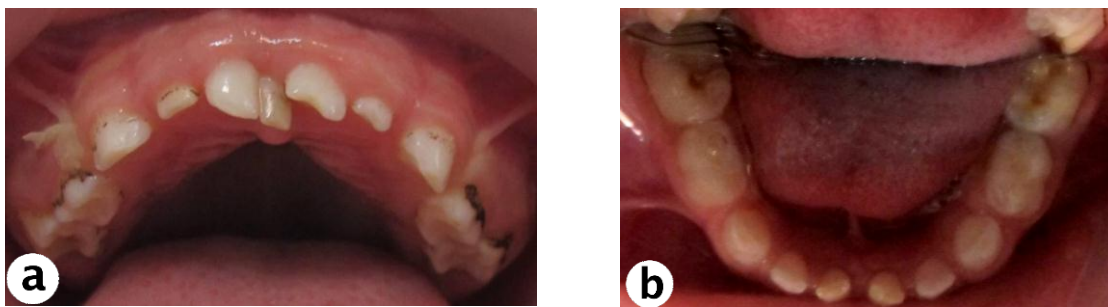


Figure 26 : Vue endobuccale (a,b).

L'examen endobuccal met en évidence :

- Une gémiation de la 51 ;
- Une denture temporaire avec un âge dentaire retardé de 2 ans environ.

##### 1-3-2-2- Signes radiographiques :

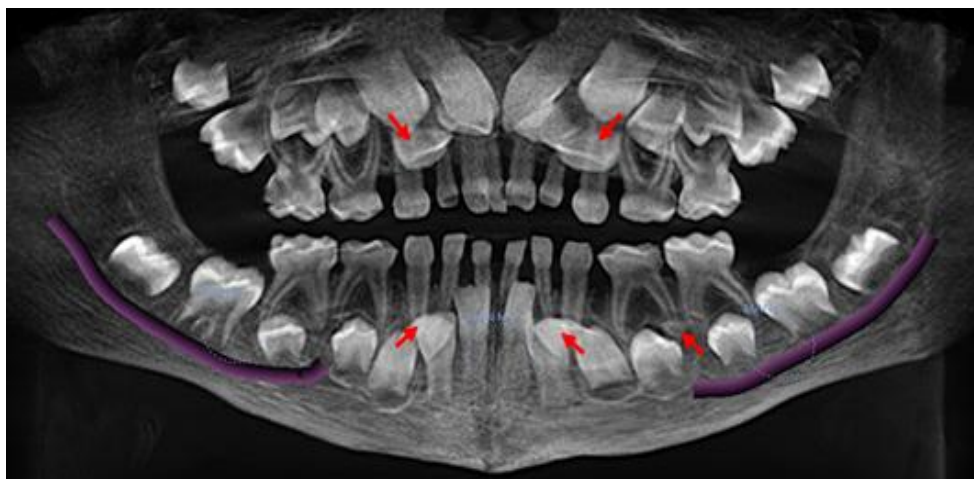


Figure 27 : Radio panoramique révélant la présence des germes des dents surnuméraires au niveau maxillaire et mandibulaire.

### 1-3-3- Signes extra-oraux associés :

#### 1-3-3-1- Signes cliniques :

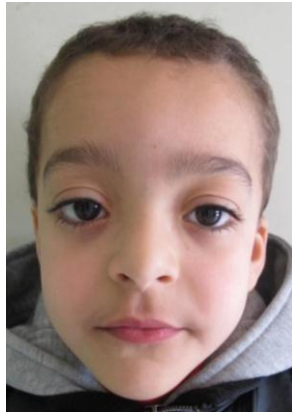


Figure 28 : Vue de face témoignant un aspect cranio-facial caractéristique semblable à celui du frère.

#### 1-3-3-2- Signes radiographiques :

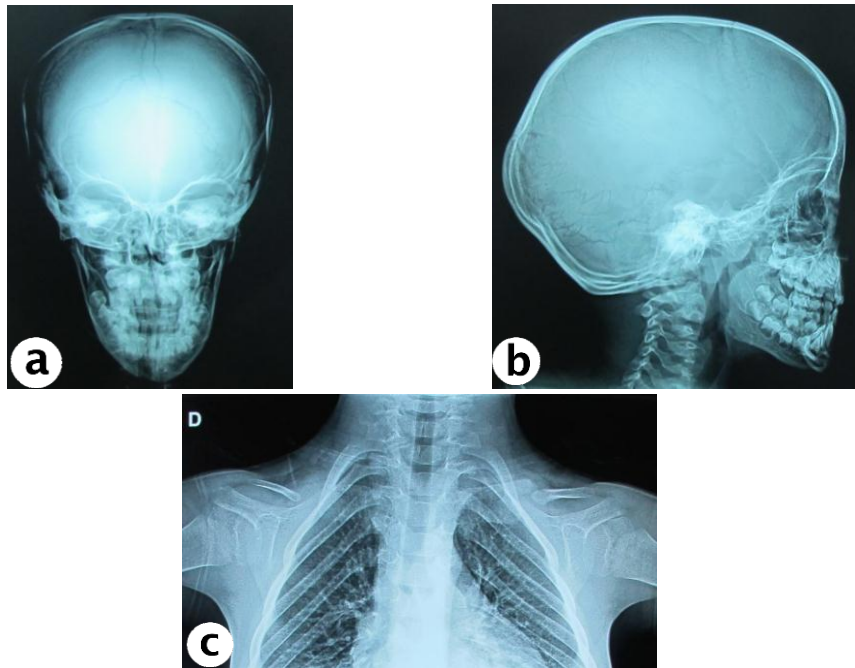


Figure 29 : Radiographies de crâne face et profil (a,b), radiographie des clavicules et des omoplates de face (c).

- Les radiographies de crâne face et profil montrent :
  - Une boîte crânienne large ;
  - La persistance des sutures ;
  - Un rétrécissement de l'apex thoracique.
- La radiographie des clavicules et des omoplates de face décèle une hypoplasie des clavicules.

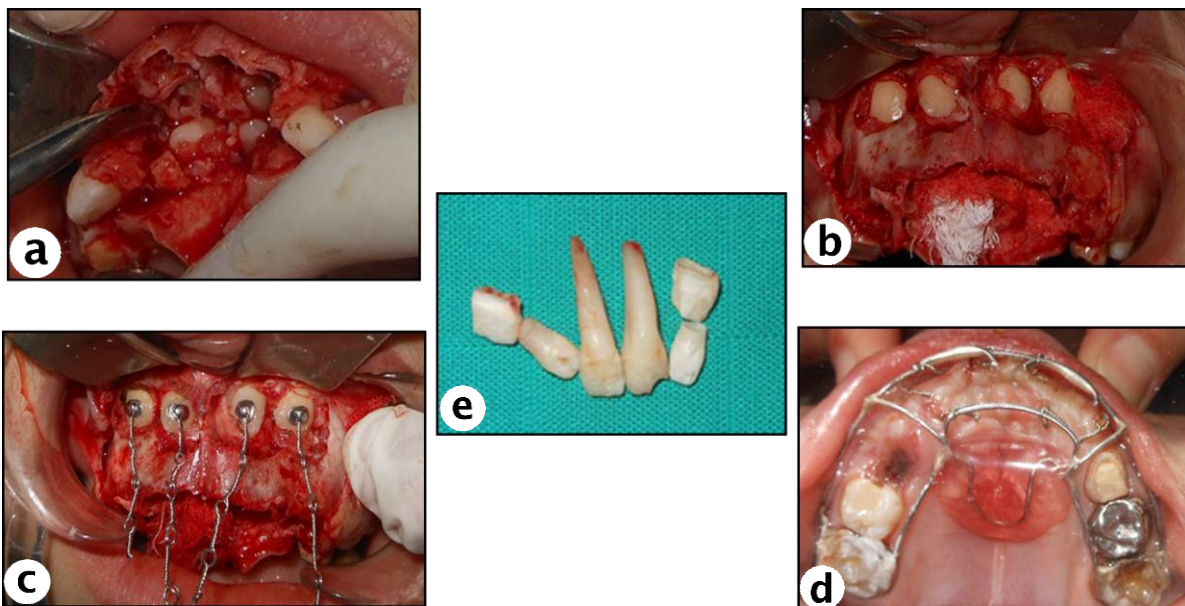
### 1-4- Diagnostic positif et définition du syndrome :

L'interrogatoire auprès du père qui a révélé une intervention chirurgicale sous anesthésie générale datant depuis 15 ans pour extraction des dents surnuméraires incluses ainsi que l'agénésie de la clavicule ont permis d'évoquer le diagnostic clinique de dysplasie cléido-crânienne qui a été confirmé par la réalisation d'un bilan radiologique complet.

La DCC est une maladie génétique résultant d'une mutation du gène RUNX2 sur le chromosome 6p21 qui code la transcription de facteur de la différenciation des ostéoblastes. De ce fait elle se manifeste par des différents degrés de malformations allant de l'hypoplasie, à l'hypocalcification, voire l'agénésie totale des clavicules ainsi que **de signes dentaires (éléments surnuméraires) qui restent souvent à l'origine du diagnostic et se révèlent parmi les plus handicapants pour les patients.**

Elle peut s'exprimer aussi par des anomalies du crâne, de la face et d'ossification du bassin.

### 1-5- Traitement chirurgico-orthodontique :



Volet chirurgical: Pr. El Alloussi M.

Volet orthodontique: Pr. Benyahia H.

**Figure 30 : Vues endobuccales (a,b,c,d) et des dents extraites (e) montrant les étapes du traitement chirurgico-orthodontique dont a bénéficié le fils n°1.**

Le traitement a consisté à éliminer les obstacles à l'éruption des dents définitives représentées par l'os qui les recouvre, les dents surnuméraires, et à les tracter sur l'arcade.

**La motivation du père à assurer à son enfant un traitement meilleur que celui qui lui a été prodigué ainsi que la précocité du diagnostic ont permis que les tractions soient menées à des périodes physiologiquement optimales.**

## 1-6- Confrontation de notre observation avec des rapports de cas figurant dans la littérature :

Hardy A. et al. [109] ont rapporté le cas d'un homme âgé de 31 ans qui a été hospitalisé pour une staphylococcie de la face à probable point de départ stomatologique après extractions dentaires pour **dents surnuméraires**. Après trois épisodes de convulsions hyperthermiques survenant lors du sevrage alcoolique ; il a été constaté cliniquement, un premier épisode de luxation postérieure bilatérale d'épaule. Les radiographies des épaules (face et profil) confirmaient les données cliniques et **présentaient une agénésie claviculaire bilatérale non diagnostiquée préalablement** alors qu'il ne se plaignait d'aucun antécédent d'instabilité d'épaule antérieure ou postérieure : c'est là où le diagnostic clinique de la DCC a été posé. Sur les coupes de scanner cérébral, il existait une persistance de la fontanelle antérieure ce qui a permis de peaufiner ce diagnostic.

Trigui M. et al [110] ont ramené l'observation de 2 cas atteints du même syndrome :

- Le premier étant un garçon âgé de 4 ans adressé par un **médecin dentiste vers un traumatologue** pour boiterie. Cet enfant avait **des anomalies dentaires multiples** avec un faciès particulier caractérisé par une hypoplasie médio-faciale et un hypertélorisme. Il avait **une exagération de la mobilité des ceintures scapulaires qui pouvaient se toucher à cause d'une hypoplasie des clavicules**. La radiographie du thorax montrait un aspect conique des champs pulmonaires et la radiographie du bassin montrait une coxa vara bilatérale avec absence d'ossification de la symphyse pubienne.

- Le deuxième étant une petite fille âgée de 2 ans adressée pour déviation rachidienne constatée par les parents depuis 1 mois. À l'examen, elle avait un faciès particulier avec accentuation des bosses frontales, hypoplasie de la base du nez et **des anomalies dentaires**. L'examen montrait en outre une instabilité multidirectionnelle des 2 épaules, non gênante sur le plan fonctionnel, et **une hyper-mobilité avec possibilité de faire toucher les 2 épaules**.

Elle avait une scoliose lombaire droite modérée avec accentuation de la lordose lombaire et qui a été confirmée par une radiographie du rachis.

La radiographie du thorax montrait **une pseudarthrose avec hypoplasie des 2 clavicules**.

La radiographie du bassin montrait un retard d'ossification de la symphyse pubienne, sans coxa vara, mais des cols fémoraux courts et une exagération de la hauteur des épiphyses fémorales.

## 2- Cas n° 2 : ‘Courtoisie Pr. El Alloussi M.’

### 2-1- Informations générales :

- K.F ;
- Issue de parent non consanguins ;
- Grossesse normale ;
- Naissance à terme.

### 2-2- Signes d’alerte buccodentaires :

#### 2-2-1- Signes cliniques :



Figure 31 : Vue endobuccale montrant une fibromatose des gencives.

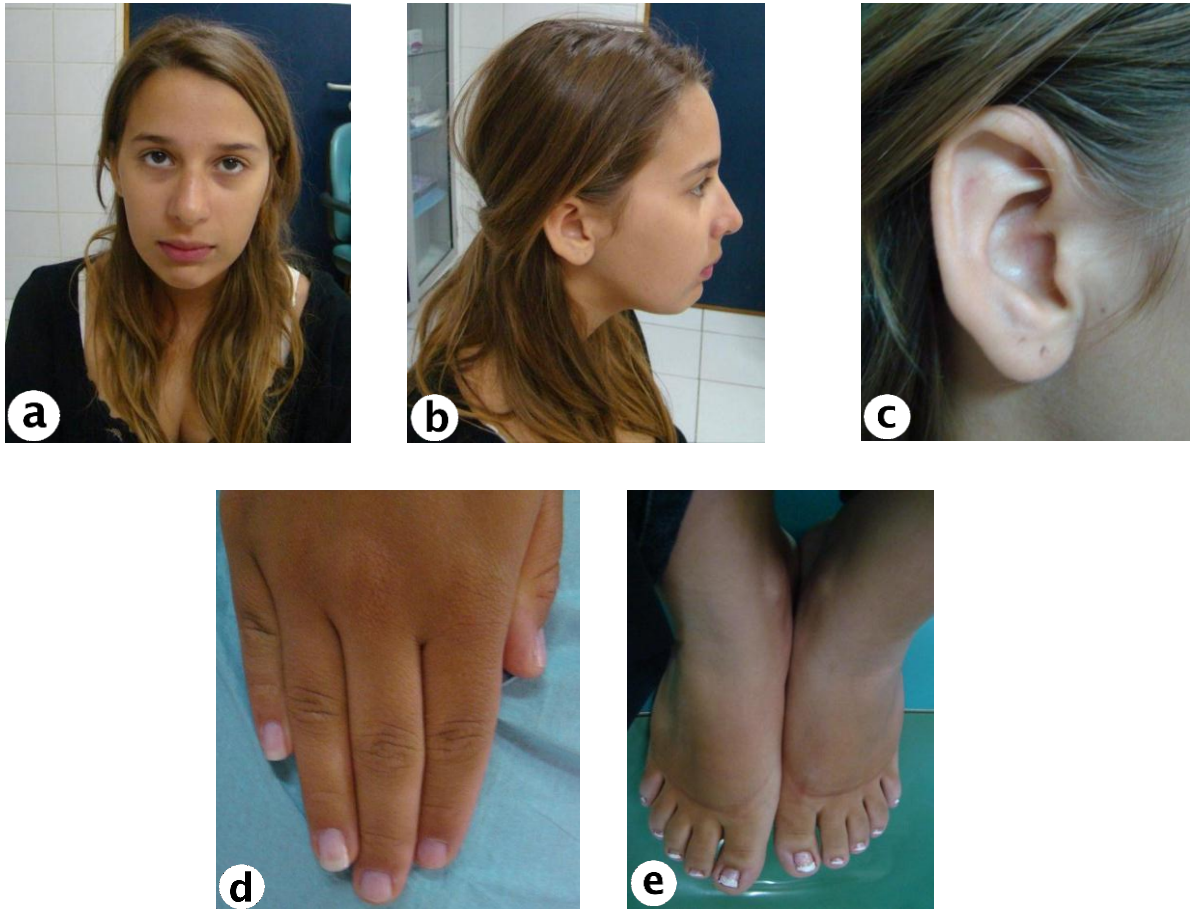
#### 2-2-2- Signes radiographiques :



Figure 32 : Panoramique dentaire (rien à signaler sur le plan dentaire).

## 2-3- Signes extra-oraux associés :

### 2-3-1- Signes cliniques :



**Figure 33 : Vue de face (a), de profil (b), de l'oreille gauche (c), de la main droite (d) et des pieds (e).**

L'examen général met en évidence :

- L'absence de dysmorphie faciale ;
- Un nez bulbeux et des grandes oreilles aux lobes épais ;
- Une brachydactylie des doigts et des pieds.

### 2-3-2- Signes radiographiques :

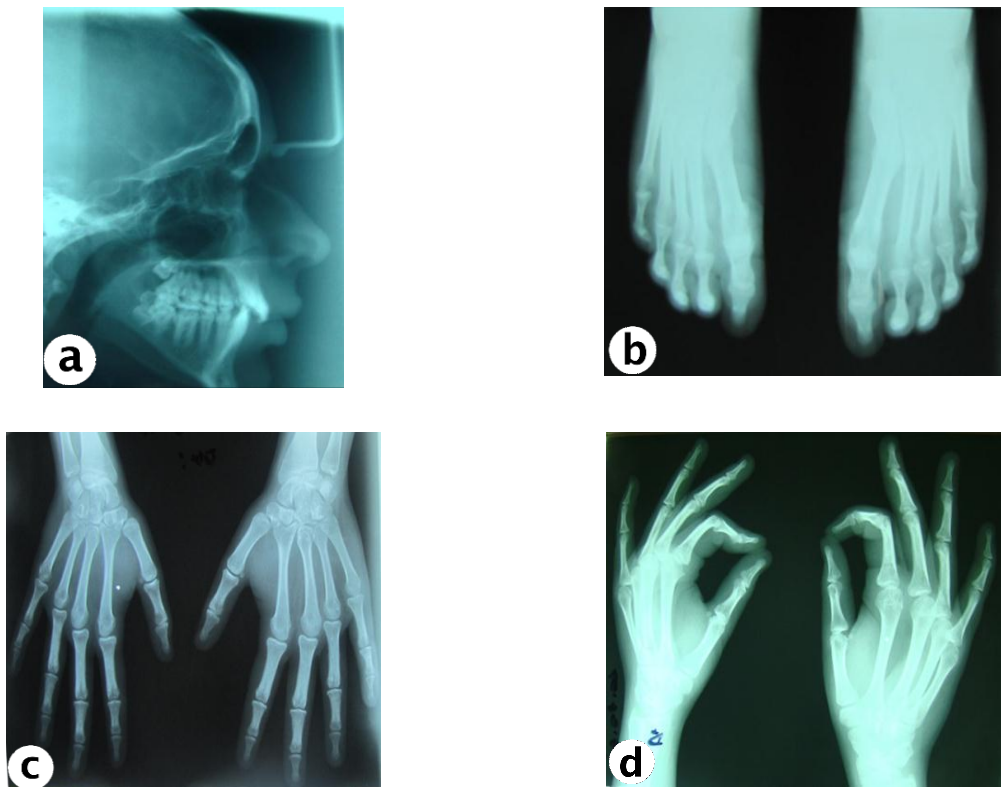


Figure 34 : Radiographie de crâne face (a), radiographie des pieds (b), radiographie des mains allongées (c) et fléchies (d).

- Les radiographies des mains et pieds confirment la brachydactylie (une base commune des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> orteils).

### 2-4- Diagnostic positif et définition du syndrome :

**L'association de la fibromatose gingivale héréditaire et des anomalies des membres a permis de poser le diagnostic clinique du syndrome de Zimmerman Laband.**

Le syndrome de Zimmermann-Laband est un syndrome rare caractérisé par une fibromatose des gencives, une dysmorphie faciale et une absence ou une hypoplasie des ongles ou des phalanges distales au niveau des mains et des pieds.

La dysmorphie faciale inclut un aspect grossier avec un nez bulbeux, des lèvres épaisses, des grandes oreilles aux lobes épais.

La fibromatose gingivale héréditaire (FGH) est une pathologie gingivale d'origine génétique caractérisée par une prolifération lente et progressive de la gencive kératinisée, isolée ou associée à d'autres symptômes, généralisée ou localisée à une seule région du maxillaire.

Ce syndrome présente une grande variabilité phénotypique, et d'autres signes sont moins constants : hyperextensibilité des petites articulations, hépatosplénomégalie, hypertrichose et surdité. La plupart des patients montrent une intelligence normale, mais un déficit intellectuel léger à modéré peut être observé. L'hypertrophie gingivale peut gêner le langage. La base génétique est inconnue. La transmission est compatible avec un mode autosomique dominant. Le risque de récidive est élevé. Le pronostic vital n'est pas menacé.

### 2-5- Traitement :

Le traitement est le plus souvent chirurgical et consiste en l'exérèse du tissu gingival fibreux hyperplasique par gingivectomie et /ou gingivoplastie suivie d'un traitement orthodontique approprié ce qui améliore l'aspect esthétique et l'éruption des dents.

### 2-6- Confrontation des signes cliniques de notre cas avec ceux représentés par la littérature :

Castori M. et al. [111] ont rapporté 2 cas atteints du syndrome de Zimmermann Labend :

- Le premier étant une fille de race blanche, âgée de 5 ans et 6 mois qui a été adressée à un service de génétique à Rome pour suspicion d'un syndrome. Elle était la fille unique issue d'un mariage non consanguin. L'histoire de la famille ainsi que celle de la grossesse n'avaient pas de particularités.   la naissance, une hypotonie généralisée, un visage grossier, un hirsutisme et une anonychie des mains et des pieds ont été notés. Les radiographies des mains et des pieds, effectuées au 2<sup> me</sup> mois, ont montré **l'absence de quelques phalanges distales des doigts et des orteils**.   1 an et 7 mois, la patiente a subi son premier examen neurologique qui a révélé un retard mental.   l'âge de cette consultation, ils ont remarqué une déformation du nez ainsi que celle des oreilles. L'examen bucco-dentaire a décelé **une hypertrophie gingivale généralisée**. Les tests génétiques, notamment l'analyse du gène *ROR2*, n'ont rien révélé de spécial.

- Le deuxième étant un garçon caucasien âgé de 7 ans, qui a été adressé par un neurologue suite à un retard global de développement. Le patient était l'enfant unique de parents non consanguins et n  à terme.   la naissance, l'absence des ongles du premier doigt, du premier orteil ainsi qu'une hypertrichose généralisée légère ont été remarqu es.   2 ans, les radiographies des mains et des pieds ont révélé **une hypoplasie de la dernière phalange du premier doigt et du premier orteil**.   l'âge de cette consultation, l'examen bucco-dentaire a montré une macroglossie, **une hypertrophie gingivale** et un retard d'éruption des incisives supérieures.

### 3- Cas n° 3 : ‘Courtoisie Pr. El Alloussi M.’

#### 3-1- Informations générales :

- B.A ;
- Age : 14 ans ;
- Motif de consultation : Douleurs au niveau des maxillaires et chevauchements dentaires.
- Accompagnateur : Père.

#### 3-2- Signes d’alerte buccodentaires :

##### 3-2-1- Signes cliniques :

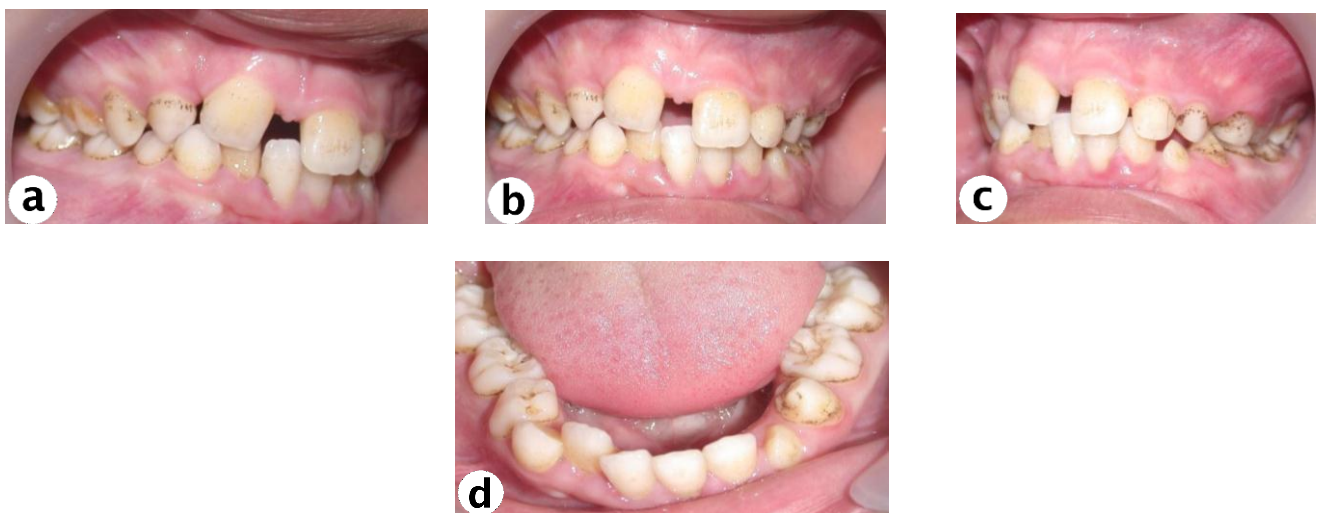


Figure 35 : Vue endobuccale (a,b,c,d).

L’examen endobuccal met en évidence :

- Des déplacements dentaires ;
- L’absence de l’incisive latérale supérieure droite ;
- Des voussures au niveau maxillaire (droit et gauche) et mandibulaire droit.

### 3-2-2- Signes radiographiques :



Figure 36 : Panoramique dentaire montrant des images radioclares monogéodiques ovalaires avec des contours nets en regard de la 64 et la 84.

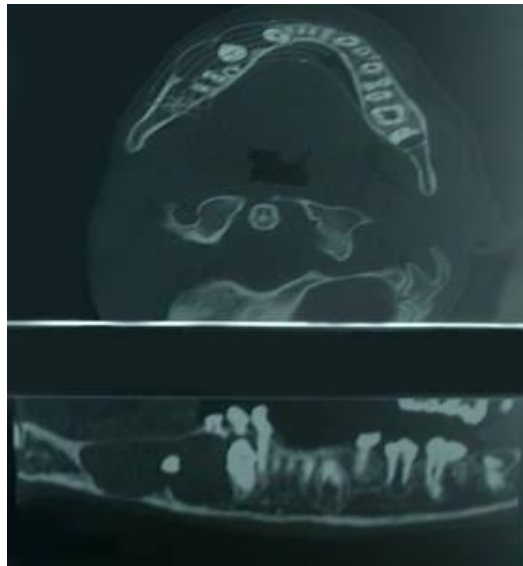


Figure 37 : Tomodensitométrie (TDM) montrant des images radioclares qui entraînent une destruction osseuse importante sur 3 quadrants.

### 3-3- Signes extra-oraux associés :

#### 3-3-1- Signes cliniques :



Figure 38 : Vue de face montrant :

- Une bosse frontale ;
- Des rebords supra orbitaux proéminents ;
- Un hypertélorisme ;
- Un élargissement de la base du nez.



Figure 39 : Vue du thorax (a), des 2 pieds (b) et de la plante du pied droit (c) montrant des papules lenticulaires cutanées de couleur blanchâtre.

### 3-3-2- Signes radiographiques :

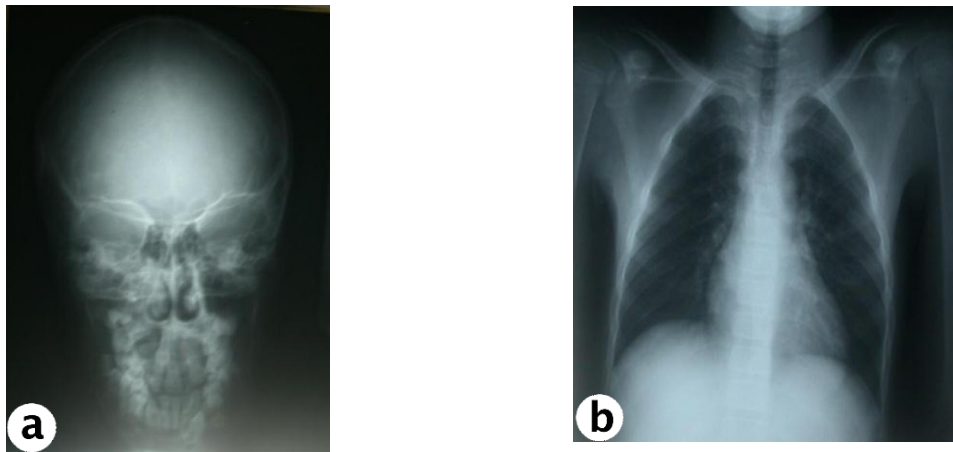


Figure 40 : Radiographie du crâne face (a), radiographie des poumons (b).

- Les 2 radiographies témoignent :
  - L'absence de métastases au niveau des poumons ;
  - Des anomalies squelettiques affectant la forme des côtes, des vertèbres et du crâne.

### 3-4- Diagnostic positif et définition du syndrome :

L'association des signes cliniques suivants :

- Les kératokystes odontogéniques des mâchoires ;
- Les papules lenticulaires (au niveau du visage et du thorax) ;
- Les anomalies de forme des côtes, vertèbres et du crâne ;

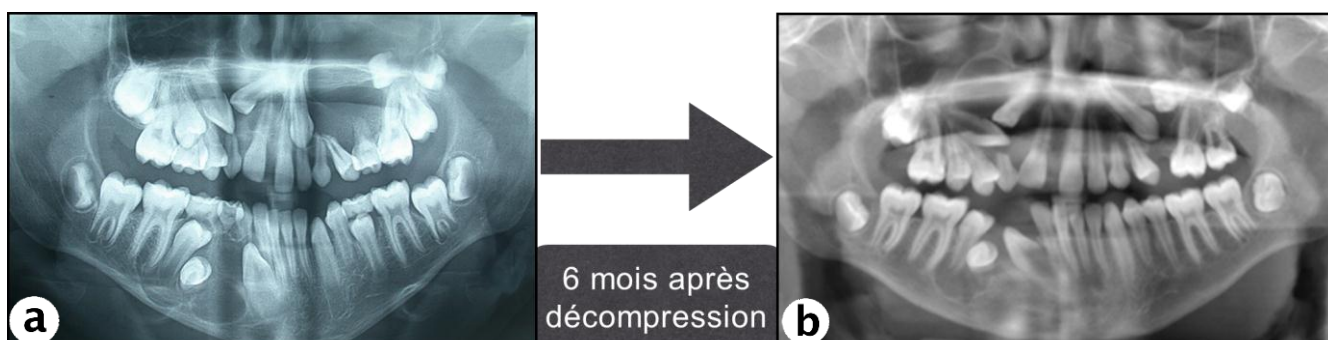
ont permis de poser le diagnostic clinique du syndrome de Gorlin. On n'avait pas besoin de confirmation à travers d'éventuels tests moléculaires.

Les manifestations cliniques de ce syndrome incluent la présence de nombreux carcinomes baso-cellulaires (CBC), de kératokystes odontogéniques des mâchoires, d'une hyperkératose palmo-plantaire, des anomalies du squelette, des calcifications ectopiques intracrâniennes et une dysmorphie faciale (macrocéphalie, fente palato-labiale et anomalies oculaires sévères). Les carcinomes baso-cellulaires (allant de papules ayant la couleur de la peau à des plaques ulcérales avec un diamètre variant de 1 à 10 mm) sont habituellement localisés au niveau du visage, du dos et du thorax. Le nombre de carcinomes baso-cellulaires varie de quelques-uns à plusieurs milliers. Les anomalies squelettiques (affectant la forme des côtes, des vertèbres et du crâne) sont fréquentes. Des troubles oculaires, génito-urinaires et cardiovasculaires peuvent également survenir. Le gène impliqué étant *PTCH* porté sur le chromosome 9 dans la région 9q22-31. **Parmi les patients présentant le syndrome de Gorlin, 5-10% développent un médulloblastome, qui constitue une cause probable de décès précoce.**

*Précédant généralement les lésions dermatologiques, les kératokystes maxillaires représentent souvent les premiers signes décisifs permettant de poser le diagnostic précoce de syndrome de Gorlin et de mettre en œuvre le traitement et le suivi médical périodique qui s'imposent. Le rôle de dépistage de l'orthodontiste reste donc déterminant.*

### 3-5- Traitement, recommandation et suivi :

- Le traitement consiste à une prise en charge maxillo-faciale pour essayer de corriger l'aspect facial disgracieux et à l'énucléation minutieuse des kératokystes pour minimiser ces récurrences et préserver l'intégrité neurosensorielle.
- **Le patient doit éviter toute exposition excessive aux rayons ultraviolets.**
- Un suivi régulier par une équipe multidisciplinaire (dermatologues, neurologues et odontologues) est indispensable.



**Figure 41 : Radio panoramique avant (a) et après la décompression (b) montrant le résultat de l'intervention.**

### 3-6- Cas pertinent du même syndrome diagnostiqué précocement par un orthodontiste et figurant dans la littérature :

Salmon B. et al. [112] ont reporté le cas d'une fille âgée de 9 ans, qui s'est présentée en consultation d'orthopédie dento-faciale accompagnée de sa mère préoccupée par l'incisive centrale droite qui ne poussait pas. L'orthodontiste constatait un retard d'éruption de plusieurs dents et une malocclusion dentaire qui motivaient une radiographie panoramique et une téléradiographie de profil. Ces clichés révélaient 5 volumineuses images radioclares siégeant au niveau des régions parasymphysaire gauche, angulaire droite, incisive supérieure droite et sous-sinusiennes. Il s'agissait de géodes homogènes refoulant les germes dentaires avoisinants. L'examen tomодensitométrique précisait, dans les 3 plans de l'espace, les rapports entretenus avec les structures anatomiques maxillo-mandibulaires par ces images lacunaires multiples, qui soufflaient et amincissaient les corticales. Les germes des dents 17 et 27 apparaissaient encastrés dans le plancher du sinus maxillaire, lui-même comblé par le processus kystique. Les germes des dents 32 et 33 étaient repoussés vers le bord basilaire mandibulaire et le germe de 47 était plaqué contre le canal mandibulaire.

Des malformations des mains avaient été traitées chirurgicalement antérieurement. Des kystes épidermiques récidivants étaient notés aux pieds et de nombreux petits naevi cutanés étaient apparus depuis 1 à 2 ans. L'enfant présentait un strabisme. Par ailleurs, des polypes intestinaux étaient décelés dans la fratrie.

#### **La conjonction d'une naevomatose cutanée et de kystes des maxillaires orientait le diagnostic vers le syndrome de Gorlin.**

L'importance des lésions et leur extension (risques fracturaires) impliquaient une prise en charge chirurgicale rapide, en milieu spécialisé. Le traitement chirurgical consistait en l'énucléation des cinq lésions kystiques, sous anesthésie générale. L'ostéotomie réglée vestibulaire autorisait la dissection complète de l'ensemble des kystes. L'incisive latérale et la canine lactéales mandibulaires gauches, les couronnes à peine minéralisées des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> molaires mandibulaires droites, les 2<sup>èmes</sup> molaires maxillaires droite et gauche, dont les sacs péri-coronaires étaient intéressés par les lésions, ainsi que la 2<sup>ème</sup> molaire lactéale gauche étaient emportées. L'abord du massif facial du côté droit au niveau de l'orifice piriforme permettait l'énucléation kystique en préservant les incisives. La canine et l'incisive latérale définitives inférieures gauches, siégeant au niveau du bord basilaire, étaient conservées et très légèrement luxées afin de conférer une inclinaison favorable à l'éruption.

Les suites opératoires étaient simples. **Le compte rendu anatomopathologique concluait à des kératokystes pouvant entrer conformément aux renseignements cliniques, dans le cadre d'un syndrome de Gorlin.** La présence de microkystes secondaires retrouvés dans certaines parois kystiques pouvait expliquer la survenue hypothétique de récurrences.

Le diagnostic de certitude ayant été posé, la jeune patiente devait bénéficier d'une surveillance rigoureuse afin de dépister les récurrences de kératokystes et la survenue éventuelle d'autres manifestations connues du syndrome de Gorlin, en minimisant les séquelles par des prises en charge précoces. Une consultation génétique était proposée.

#### 4- Cas n° 4 : ‘Courtoisie Pr. El Alloussi M.’

##### 4-1- Informations générales :

- M.H.
- Age : 7 ans et demi.
- Prématurée de 15 jours.
- Problèmes respiratoires.

##### 4-2- Signe d’alerte buccodentaire :

###### 4-2-1- Signe clinique :



Figure 42 : Vue endobuccale témoignant la présence d’une incisive centrale unique au niveau de la ligne médiane.

###### 4-2-2- Signe radiographique :

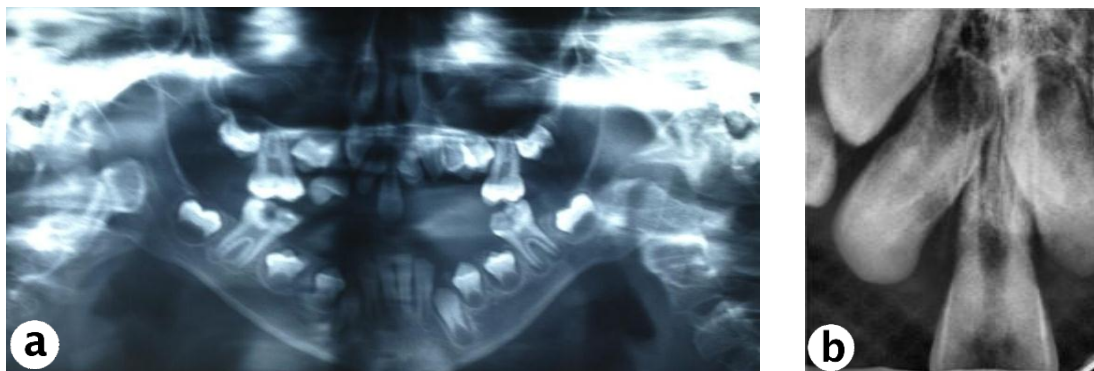


Figure 43 : Radio panoramique (a), cliché rétroalvéolaire centré sur l’incisive médiane (b).

### 4-3- Signes extra-oraux associées :

#### 4-3-1- Signes cliniques :

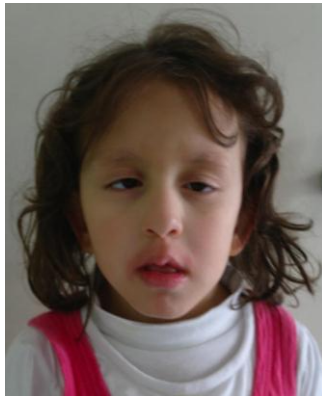


Figure 44 : Vue de face révélant une hypotonie musculaire et un strabisme convergent bilatéral.

#### 4-3-2-Signes radiographiques :

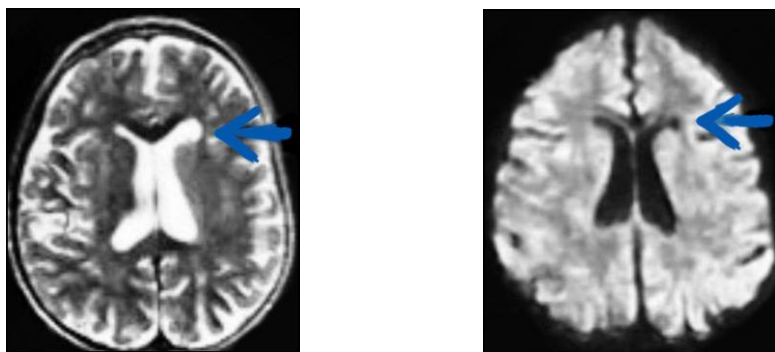


Figure 45 : TDM du cerveau (2 coupes coronales).

- Ces 2 coupes témoignent :
  - L'absence d'anomalie au niveau du corps calleux ;
  - La présence d'un petit kyste au niveau de la corne frontale du ventricule latéral gauche.

### 4-4- Diagnostic, définition du syndrome et orientation :

Le diagnostic clinique a été établi par la présence d'une incisive médiane unique au niveau du maxillaire en association avec des signes généraux tel que le strabisme convergent et les problèmes respiratoires. Il s'agit du **syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique (SICMMU)**.

Le SICMMU se distingue des incisives médianes normales en ce que les incisives ont la particularité d'avoir une couronne de forme symétrique, elles se développent et font leur éruption précisément au niveau de la ligne médiane de l'arcade dentaire maxillaire.

**La présence d'une incisive centrale maxillaire médiane unique représente un signe d'appel pour d'autres pathologies associées et doit faire rechercher en particulier des signes d'holoprosencéphalie par le billet de la tomodensitométrie (TDM).**



**L'holoprosencéphalie (HPE)** est une malformation cérébrale complexe due à un défaut de clivage médian du prosencéphale, survenant entre le 18<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour de gestation, touchant le cerveau antérieur et le visage, à l'origine de manifestations neurologiques et d'anomalies faciales de degré variable. **Il existe plusieurs formes dont les plus graves sont mortelles.**

Les autres anomalies fréquemment associées au SICMMU sont : une malformation nasale congénitale, un déficit intellectuel sévère à modéré, des cardiopathies congénitales, une fente labiale et/ou palatine et moins fréquemment une microcéphalie, un hypopituitarisme, un hypotélorisme, un strabisme convergent, une atrésie oesophagienne, des hémivertèbres cervicales, des kystes dermoïdes cervicaux, un hypothyroïdisme, une scoliose, une absence de reins, un micropenis et une ambiguïté génitale. Une petite taille est constatée chez la moitié des enfants. Concernant l'étiologie génétique, une mutation faux sens dans le gène *SHH* en 7q36 pourrait être spécifique du phénotype de ce syndrome.

#### **4-5- Traitement :**

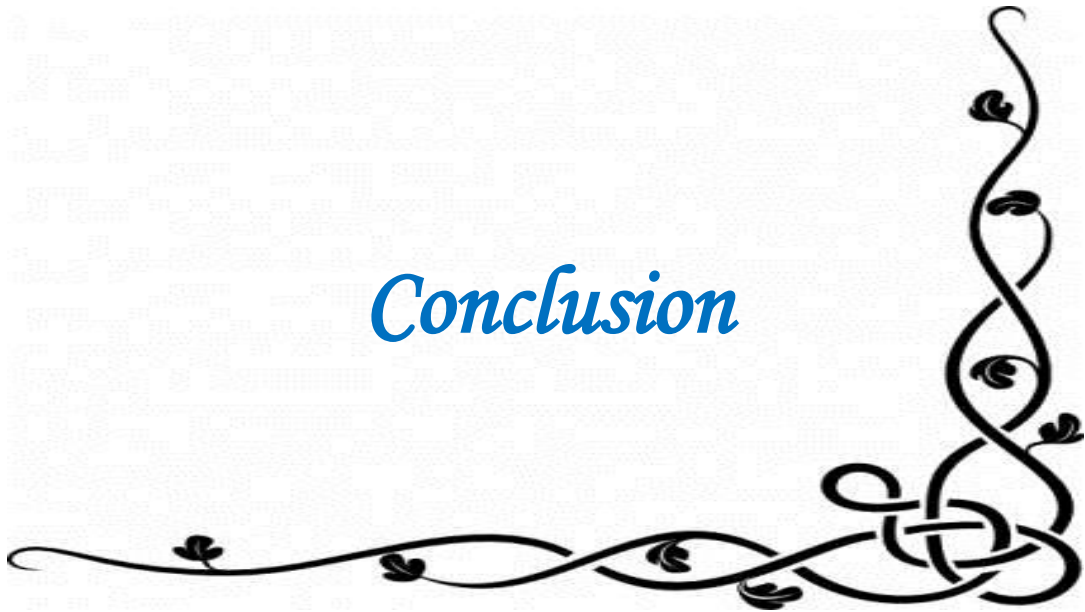
- La patiente a été orientée et suivie par un neurochirurgien.
- L'incisive solitaire reste un problème esthétique qui peut être pris en charge idéalement par un traitement associant orthodontie, prothèse et chirurgie.

#### 4-6- Nouveaux signes généraux et endocriniens en faveur du syndrome étudié à travers un rapport de cas figurant dans la littérature :

Szakszon K. et al. [113] ont rapporté le cas d'une adolescente âgée de 18 ans, qui a subi une naissance avant terme avec un poids et taille normaux, de parents caucasiens de taille normale. C'est alors qu'à l'âge de 5 ans que les parents remarquaient un retard de croissance, pourtant, ils se sont abstenus de réaliser les examens de laboratoire nécessaires. À l'âge de 7 ans, les inquiétudes concernant le retard de croissance ont augmenté et une aide médicale a été demandée. L'examen physique a révélé un retard de croissance extrême avec une hauteur de 77 cm et un poids de 9,5 kg. L'âge osseux était de 6 mois selon Greulich et Pile. Le visage était un peu long, présentant un hypotélorisme, un léger strabisme convergent et **une incisive maxillaire unique au niveau de la ligne médiane**. Des analyses de laboratoire ont prouvé un déficit en hormone de croissance (GH). **Le scanner cérébral a témoigné la présence d'un défaut de clivage du prosencéphale**. L'échographie pelvienne a démontré un vagin court et partiellement agénésique. La cytogénétique moléculaire a montré un caryotype féminin normal. La recherche d'une mutation au niveau du gène *SHH*, décrit par la littérature comme étant un gène de susceptibilité, était négative. À l'âge de 14 ans, alors qu'aucun signe de puberté n'apparaissait, la patiente a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif. À cet âge (18 ans) sa taille est de 144,1 cm et son poids est de 37,9 kg. L'âge osseux est de 12 ans, la patiente a réussi son brevet et gère bien ses tâches quotidiennes.

**En guise de conclusion de cette partie, les manifestations cliniques de tous les syndromes étudiés sont très variables et inconstantes, d'où la diversité des circonstances de découverte. Il faut donc insister sur le dépistage des signes majeurs en réalisant une étude clinique et radiographique minutieuse avant de poser le diagnostic d'un syndrome ou d'une maladie rare tout en recommandant une étude génétique en cas de doute.**

# *Conclusion*



## **Conclusion :**

La part de l'hérédité dans le développement des dysmorphoses cranio-faciales et des anomalies dento-alvéolaires n'est plus à démontrer (notamment dans les syndromes et maladies rares) ; en effet, l'origine « génétique » devrait être prise en considération d'une façon systématique lors du diagnostic en orthopédie dento-faciale.

A long terme, un test de dépistage familial pourrait être proposé par l'orthodontiste chez les personnes ayant des membres de leur famille 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 insertion basse du frein médian.

*Les caractères cranio-faciaux possèdent une composante génétique qui interagit de façon complexe avec des facteurs environnementaux, rendant ainsi la différenciation de la part de la génétique et de l'épigénétique difficile.*

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 fentes labio-palatines, les résorptions radiculaires externes apicales, etc...

**En ce qui concerne la prise en charge des syndromes et des maladies rares ; le rôle de l'orthodontiste est primordial dans le diagnostic, l'orientation et le traitement du volet dentaire des patients atteints des syndromes les plus complexes ayant des manifestations bucco-dentaires précoces. L'approche multidisciplinaire demeure donc la règle et la collaboration entre les différentes spécialités s'impose, pour atteindre le succès thérapeutique et améliorer la qualité de vie de nos patients.**

# *Bibliographie*



- [1]. **KAWALA B, ANTOSZEWSKA J, NECKA A.** Genetics or environment? A twin method study of malocclusions. *World Journal of Orthodontics* 2007; **8**(4): 405- 410.
- [2]. **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.
- [3]. **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.
- [4]. **BASDRA EK, KIOKPASOGLU MN, KOMPOSCH G.** Congenital tooth anomalies and malocclusions: a genetic link? *European Journal of Orthodontics* 2001; **23**: 145-151.
- [5]. **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.
- [6]. **LACOMBE D.** Génétique, génomique et médecine. *La Presse Médicale* 2012 ; **41**(1) : 1-2.
- [7]. **LAMORIL J, AMEZIANE N, DEYBACH J-C, BOUIZEGARENE P, BOGARD M.** Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* 2008 ; **23** : 331-352.
- [8]. **DE JAEGER C.** Gènes, génétique, polymorphisme génétique, épigénétique et physiologie. *Médecine et Longévité* 2010; **2**: 109-111.
- [9]. **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; **54S**: S45- S51.
- [10]. **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.
- [11]. **JEAN-MICHEL DUPONT:** *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* 2008; Source internet consultée en Mars 2017:  
<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/StrucChromID30063FS.html>
- [12]. **NCBI :** page de présentation du génome humain ; Source internet consultée en Mars 2017 :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&chr=1&maps=ideogr%2Cg3%2Cgb4>

- [13]. **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.
- [14]. **ROMAIN LAZOR, LOREDNA D'AMATO SIZONENKO** Maladies rares et médicaments orphelins : un enjeu de santé publique. *Bulletin des médecins suisses* 2011;92: 28/29: 1083-1086.
- [15]. **PATEL D, GUPTA B, SHARMA T.** Twin studies: revealing the genetic basis of malocclusion. *Journal of Orofacial Research* 2012; **2**(1): 48-51.
- [16]. **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.
- [17]. **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.
- [18]. **CORBY PM, BRETZ WA, HART TC, SCHORK NJ, WESSEL J, LYONSWEILER J** et al. Heritability of oral microbial species in caries-active and cariesfree twins. *Twin Research and Human Genetics* 2007 ; **10**(6) : 821-828.
- [19]. **ALAIN LAUTROU** Croissance faciale : théories explicatives et clinique orthodontique. *Revue d'Orthopédie Dento Faciale* 1994 ; **28**. 433-453.
- [20]. **FRAPIER L, MASSIF L, GONZALES J, CANAL P.** Classe II division 2. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine buccale*, 2010 (28-822-C-10) :1-15.
- [21]. **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.
- [22]. **XUE F, WONG R, RABIE ABM.** Genes, genetics and class III malocclusion. *Orthodontics & Craniofacial Research* 2010; **13**(2): 69-74.
- [23]. **EL-GHERIANI AA, MAHER BS, EL-GHERIANI AS, SCIOTE JJ, ABUSHAHBA FA, AL-AZEMI R, et al.** Segregation analysis of mandibular prognathism in Libya. *Journal of Dental Research* 2003; **82**(7): 523-527.
- [24]. **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.
- [25]. **VESSE M.** Classes III squelettiques. *EMC, Odontologie/Orthopédie dento-faciale*, 23-472-G-10, 2007, *Médecine buccale*, 28-625-V-10, 2008.

- [26]. **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.
- [27]. **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.
- [28]. **CARELS C.** Genetics and the dento-facial complex. *L'Orthodontie Française* 2006 ; **77**(1) : 79-84.
- [29]. **SFAR S, CHOUCANE L.** Le projet génome humain : programme fédérateur de la médecine génomique. *Science Direct. Pathologie Biologie* 2008, **56**: 170-175.
- [30]. **WANG S, FENG XS, GUO X, WANG XR.** Heritability analysis on skeletal angle III malocclusion. *Shanghai Journal of Stomatology* 2006; **15**(3): 269-272.
- [31]. **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.
- [32]. **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.
- [33]. **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.
- [34]. **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.
- [35]. **OMIM** (Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>) An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders; 'Syndrome de Stickler'.  
<https://www.omim.org/entry/108300?search=stickler&highlight=stickler>
- [36]. **VAN EERSEL.** Du pithécantrophe au karatéka. Paris : Grasset ; 2010.
- [37]. **RAYMOND J-L, BACON W.** Prognathie mandibulaire et pathologies apparentées. *Science Direct. Archives de pédiatrie* 2010 ; **17** : 980-981.
- [38]. **GROLLEMUND B, BARRIERE M, GUEDENEY A, DANION-GRILLIAT A.** Fentes labiopalatines : une transmission difficile. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 60 (2012) 297–301.
- [39]. **RIVAL JM, DAVID A.** Génétique des fentes labio-palatines. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 2001 ;102, 3-4, 171-181.

- [40]. **FUNATO N, NAKAMURA M.** Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. *International Journal of Oral Science* 2017; 1–6.
- [41]. **CLARK WD.** Preventing dentofacial abnormalities with the proper correction of pediatric upper airway obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:916–924.
- [42]. **VALERA FC, TRAVITZKI LV, MATTAR SE, MATSUMOTO MA, ELIAS AM, ANSELMO-LIMA WT.** Muscular, functional, and orthodontic changes in preschool children with enlarged adenoids and tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67:761–70.
- [43]. **LESSA FCR, ENOKI C, FERES MFN, VALERA FCP, LIMA WTA, MATSUMOTO MAN.** Breathing mode influence in craniofacial development. *Braz J Otorhinolaryngol* 71: 156–160, 2005.
- [44]. **BAKOR SF, ENLOW DH, PONTES P, DE BIASE NG.** Craniofacial growth variations in nasal-breathing, oral-breathing, and tracheotomized children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 140 : 486–492, 2011.
- [45]. **EL AOUMME A, DAOUI A, EL QUARS F.** Ventilation nasale et dimension verticale : étude céphalométrique. *International Orthodontics* 2016; X: 1-12
- [46]. **ANDRADE LP, MAJOLO MS.** A influencia da respiracao bucal no crescimento facial. *Rev Goiana Ortod* 2000; 5:34–45.
- [47]. **FRASSON JM, MAGNANI MB, NOUER DF, DE SIQUEIRA VC, LUNRDI N.** Comparative cephalometric study between nasal and predominantly mouth-breathers. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72:72–81.
- [48]. **BOUZIGNON E, CORDA E, ASCHARD H et al.** Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early onset asthma. *The new England journal of medicine* 2008; 359:1985-94.
- [49]. **HERNANDEZ-ALFARO F, GUIJARRO-MARTINEZ R, MAREQUE-BUENO J.** Effect of mono- and bimaxillary advancement on pharyngeal airway volume: cone-beam computed tomography evaluation. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(11): e395–400.
- [50]. **VIZZOTTO MB, LIEDKE GS, DELAMARE EL, SILVEIRA HD, DUTRA V, SILVEIRA HE.** A comparative study of lateral cephalograms and cone-beam computed tomographic images in upper airway assessment. *Eur J Orthod* 2012;34(3):390–3.
- [51]. **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.

- [52]. **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.
- [53]. **FRAZIER-BOWERS S, SIMMONS D, WRIGHT JT, PROFFIT W, ACKERMAN J.** Primary failure of eruption and *PTH1R*: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2010 ; **137**(2) : e1-e7.
- [54]. **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.
- [55]. **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.
- [56]. **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.
- [57]. **POLDER BJ, VAN'T HOF MA, VAN DER LINDEN FPGM, KUIJPERS-JAGTMAN AM.** A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 2004 ; 32 (3) : 217-226.
- [58]. **THIERRY M, GRANAT J, VERMELIN L.** Les agénésies dentaires : origine, évolution et orientations thérapeutiques. *International Orthodontics* 2007 ; 5 : 163-182.
- [59]. **BERDAL A.** Relations gènes/environnement dans le développement et les anomalies dentaires. *Archives de pédiatrie* 10 Suppl. 1 (2003) 9s-18s.
- [60]. **LACOMBE D.** Gènes et dysmorphies cranio-faciales. *Arch Pédiatr* 2001; 8 Suppl 2: 385-7.
- [61]. **ANTHONAPPA RP, KING NM, RABIE AB.** Prevalence of supernumerary teeth based on panoramic radiographs revisited. *Pediatr Dent* 2013; 35:257–261.
- [62]. **MALLINENI SK, NUVVULA S, CHEUNG ACH.** A comprehensive review of the literature and data analysis on hypo-hyperdontia. *J Oral Sci* 2014; 56:295–302.
- [63]. **WIJN MA, KELLER JJ, GIARDIELLO FM, BRAND HS.** Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis* 2007; 13:360–365.
- [64]. **KANTAPUTRA P, MILETICH I, LUDECKE HJ, SUZUKI EY, PRAPHANPHOJ V, SHIVDASANI R, WUELLING M, VORTKAMP A, NAPIERALA D, SHARPE PT.** Tricho-rhino-phalangeal syndrome with supernumerary teeth. *J Dent Res* 2008; 87:1027–1031.

- [65]. **LUBINSKY M, KANTAPUTRA PN.** Syndromes with Supernumerary Teeth. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2016; 9999A:1–6.
- [66]. **AJACQUES JC.** Anomalies dentaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2002 ; 22-032-H-10.
- [67]. **BESLOT A, VILLETTE F.** Prise en charge précoce de l'amélogénèse imparfaite : Une prévention des complications à l'adolescence et à l'âge adulte. *Revue francophone d'odontologie pédiatrique* 2008; vol. 3, n°3, pp. 136-143.
- [68]. **Guideline on Dental Management of Heritable Dental Developmental Anomalies.** *American Academy of Pediatric Dentistry* 2013; Reference Manual V 37 / No 6 15/16: 266-271.
- [69]. **EL ALLOUSSI M, BLOCH-ZUPAN A, PRASAD MK, DOLLFUS H, LAOUINA S.** Amelogenesis Imperfecta: 1 Family, 2 Phenotypes, and 2 Mutated Genes. *J Dent Res* 2016 décembre ; 95 (13) : 1457-1463.
- [70]. **GASS JR, VALIATHAN M, TIWARI HK, HANS MG, ELSTON RC.** Familial correlations and heritability of maxillary midline diastema. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003 Jan;123(1):35-9.
- [71]. **OESTERLE LJ, SHELLHART WC.** Maxillary midline diastemas: a look at the causes. *J Am Dent Assoc* 1999 ;130(1) :85-94.
- [72]. **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.
- [73]. **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.
- [74]. **LOPATIENE K, DUMBRAVAITE A.** Risk factors of root resorption after orthodontic treatment. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal* 2008; 10(3): 89-95.
- [75]. **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.
- [76]. **LAGES EMB, DRUMMOND AF, PRETTI H, COSTA FO, LAGES EJP, GONTIJO AI et al.** Association of functional gene polymorphism IL-1 $\beta$  in patients with external apical root resorption. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2009; 136(4): 542-546.
- [77]. **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.

- [78]. **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.
- [79]. **IGLESIAS-LINARES A, YANEZ-VICO RM, BALLESTA-MUDARRA S, ORTIZ-ARIZA E, MENDOZA-MENDOZA A, PEREA-PEREZ E, MORENO-FERNANDEZ AM, SOLANO-REINA E.** 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.
- [80]. **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.
- [81]. **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.
- [82]. **CHUNG CJ, SOMA K, RITTLING SR, DENHARDT DT, HAYATA T, NAKASHIMA K, EZURA Y, NODA M.** *OPN* deficiency suppresses appearance of odontoclastic cells and resorption of the tooth root induced by experimental force application. *J Cell Physiol* 2008; 214(3):614-20.
- [83]. **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 Dis* 2014;20(7):659-67.
- [84]. **BLOCH-ZUPAN A, SEDANO H, SCULLY C,** Dento/Oro/Craniofacial Anomalies and Genetics. *Elsevier* 2012, 264 p.
- [85]. **MCKUSICK VA.** Mendelian Inheritance in Man. A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, *The John Hopkins University Press*, Baltimore, MA, USA, 2004.
- [86]. **OMIM,** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, in: McKusick–Nathans Institute for Genetic Medicine, John Hopkins University, National Center for Biotechnology Information *National Library of Medicine*, Baltimore, Bethesda, MA, USA, 2000.
- [87]. **Orphanet,** Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/index.php?lng=FR>.
- [88]. **ALLIOT-LICHT B, LUSSON C, Hyon I, DAJEAN-TRUTAUD S, LE CAIGNEC C, LOPEZ-CAZAUX S.** Signes extra-oraux à rechercher face à des signes bucco-dentaires d’alerte de maladies d’origine génétique, *Comptes Rendus Biologies* ; 338 (2015) 48–57.

- [89]. **POLDER BJ, VAN'T HOF MA, VAN DER LINDEN FP, KUIJPERS-JAGTMAN AM.** A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth, *Community Dent. Oral Epidemiol.* 32 (2004) 217–226.
- [90]. **MOLLA M, BAILLEUL-FORESTIER I, ARTAUD C, VERLOES A, NAULIN-IFI C, ELION J, BERDAL A,** Odontogénétique, EMC Médecine buccale, Elsevier Masson SAS, Paris, 2008 (28-090-M-10), 44 p.
- [91]. **PEREIRA MN, DE ALMEIDA LE, MARTINS MT, DA SILVA CAMPOS MJ, FRAGA MR, VITRAL RW.** Multiple hyperdontia: report of an unusual case. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 140 (2011) 580–584.
- [92]. **KOSINSKI RW, CHAIYAWAT Y, ROSENBERG L.** Localized deficient root development associated with taurodontism: case report. *Pediatr. Dent.* 21 (1999) 213–215.
- [93]. **WILLIAM V, MESSER LB, BURROW MF.** Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr. Dent.* 28 (2006) 224–232.
- [94]. **AREN G, OZDEMIR D, FIRATLI S, UYGUR C, SEPET E, FIRATLI E.** Evaluation of oral and systemic manifestations in an amelogenesis imperfecta population. *J. Dent.* 31 (2003) 585–591.
- [95]. **CRAWFORD PJ, ALDRED M, BLOCH-ZUPAN A.** Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J. Rare Dis.* 2 (2007) 17.
- [96]. **BARRON MJ, MCDONNELL ST, MACKIE I, DIXON MJ.** Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 3 (2008) 31.
- [97]. **JAUREGUIBERRY G, DE LA DURE-MOLLA M, PARRY D, QUENTRIC M, HIMMERKUS N, KOIKE T et al.** Nephrocalcinosis (enamel renal syndrome) caused by autosomal recessive FAM20A mutations. *Nephron Physiol.* 122 (2012) 1–6.
- [98]. **MARTELLI-JUNIOR H, DOS SANTOS NETO PE, DE AQUINO SN, DE OLIVEIRA SANTOS CC, BORGES SP, OLIVEIRA EA, LOPES MA, COLETTA RD.** Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome: a case report and review of the literature. *Nephron Physiol.* 118 (2011) 62–65.
- [99]. **PAREKH S, KYRIAZIDOU A, BLOCH-ZUPAN A, ROBERTS G.** Multiple pulp stones and shortened roots of unknown etiology. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 101 (2006) e139–e142.
- [100]. **KHONSARI RH, CORRE P, BOUKERMA-VERNEX Z, SCHMIDT J, RENAUDIN K, FRAYSSE C, GAYET-DELACROIX M, KHAU VAN KIEN P, DAVID A.** Extreme oral manifestations in a Marfan-type syndrome. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 39 (2010) 622–625.
- [101]. **NAULIN-IFI C,** Odontologie pédiatrique clinique, 2011.

- [102]. VAYSSE F, NOIRRIT E, BAILLEUL-FORESTIER I, BAH A, BANDON D. Eruption and teething complications. *Arch. Pediatr.* 17 (2010) 756–757.
- [103]. MOULIS E, FAVRE DE THIERRENS C, GOLDSMITH M, TORRES J. Anomalies de l'éruption. EMC Stomatologie/Odontologie, Elsevier Masson SAS, Paris, 2002 (22-032-A-10), 12 p.
- [104]. REIBEL A, MANIERE MC, CLAUSS F, DROZ D, ALEMBIK Y, MORNET E, BLOCH-ZUPAN A. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 4 (2009) 6.
- [105]. SINGH AK, LOPEZ-ARAUJO A, KATABATHINA VS. Gorlin Syndrome. *J. Pediatr.* 164 (6) (2014), 1501–1501e1.
- [106]. ALLANSON JE, CUNNIFF C, HOYME HE, MCGAUGHRAN J, MUENKE M, NERI G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am. J. Med. Genet. A* 149A (2009) 6–28.
- [107]. CAREY JC, COHEN MM JR, CURRY CJ, DEVRIENDT K, HOLMES LB, VERLOES A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am. J. Med. Genet. A* 149A (2009) 77–92.
- [108]. DI DONATO N, ISIDOR B, LOPEZ CAZAUX S, LE CAIGNEC C, KLINK B, KRAUS C, SCHROCK E, HACKMANN K. Distinct phenotype of PHF6 deletions in females. *Eur. J. Med. Genet.* 57 (2–3) (2014) 85–89.
- [109]. HARDY A, THIONG'O MW, LEROY A, HARDY P, LAPORTE C. Dysplasie cléido-crânienne et luxation gléno-humérale postérieure bilatérale : à propos d'un cas. *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique* 101 (2015) 88–91.
- [110]. Trigui M, AYADI K, OULD ELHASSAN M, ZRIBI M, CHABCHOUB I, KESKES H. La dysplasie cléido-crânienne : rapport de 2 cas et revue de la littérature. *Archives de Pédiatrie* 2011 ;18 :672-677.
- [111]. CASTORI M, VALIANTE M, PASCOLINI G, LEUZZI V, PIZZUTI, GRAMMATICO P. Clinical and genetic study of two patients with Zimmermann-Laband syndrome and literature review. *European Journal of Medical Genetics* xxx (2013) 1-7.
- [112]. SALMON B, PRINC G, WIERZBA C, WIERZBA B. Kératokystes odontogènes dans le cadre d'un syndrome de Gorlin : à propos d'un cas clinique. *Archives de Pédiatrie* 2008 ;15 :406-409.
- [113]. SZAKSZON K, FELSZEZGHY E, CSÍZY I, JÓZSA T, KÁPOSZTA R, BALOGH E, OLÁH É, BALOGH I, BERÉNYI E, KNEGT AC, ILYÉS I. Endocrine and anatomical findings in a case of Solitary Median Maxillary Central Incisor Syndrome. *European Journal of Medical Genetics* 55 (2012) 109-111.

*Liste des illustrations*



### Liste des figures

Figure 1 : Chromosome.....	24
Figure 2 : Marquage du chromosome 1 .....	25
Figure 3 : Photos de vrais jumeaux ayant des malocclusions différentes .....	28
Figure 4 : Cas de classe II division 2 sévère .....	35
Figure 5 : Cas de classe III par prognathisme mandibulaire .....	38
Figure 6 : Cas de fente labio-palatine unilatérale avec une dent surnuméraire évoluant en palatin .....	46
Figure 7 : Arcades maxillaires étroites d'une famille de classe III squelettique.....	51
Figure 8 : Impact des allergies respiratoires sur le développement des anomalies du sens vertical et transversal (synthèse personnelle).....	53
Figure 9 : Cas de non éruption primaire et rétention de plusieurs dents permanentes (Primary failure of eruption) .....	56
Figure 10 : Oligodontie sévère dans le cadre du syndrome ectodermique hypodrotique. ....	62
Figure 11 : Dents surnuméraires dans le cadre du syndrome de dysplasie cléido-crânienne. .	64
Figure 12 : Cas de taurodontisme.....	68
Figure 13 : Cas d'amélogenèse imparfaite dans le cadre du syndrome de Jalili.....	72
Figure 14 : Diastèmes maxillaire médians .....	75
Figure 15 : Racines résorbées dans le cadre du syndrome Singleton-Merten.....	82
Figure 16 : Rétro-alvéolaires avant et après traitement orthodontique. ....	88
Figure 17 : Représentations schématiques des yeux .....	103
Figure 18 : Arbre généalogique de la famille atteinte de Dysplasie cléido-crânienne.....	108
Figure 19 : Vues endobuccales du fils n° 1 atteint de Dysplasie cléido crânienne .....	109
Figure 20 : Radio panoramique du fils n° 1 atteint de Dysplasie cléido crânienne. ....	109
Figure 21 : Vue de face du fils n° 1 atteint de Dysplasie cléido-crânienne .....	110
Figure 22 : Radiographies du crâne face et profil, du thorax concernant le fils n° 1 atteint de Dysplasie cléido-crânienne .....	110
Figure 23 : Vues endobuccales du père atteint de Dysplasie cléido-crânienne .....	110
Figure 24 : Radio panoramique du père atteint de Dysplasie cléido-crânienne.....	110

Figure 25 : Radiographies du crâne face et profil, des clavicules et des omoplates de face, du bassin concernant le père atteint de Dysplasie cléido-crânienne .....	112
Figure 26 : Vues endobuccales du fils n° 2 atteint de Dysplasie cléido-crânienne.....	113
Figure 27 : Radio panoramique du fils n° 2 atteint de Dysplasie cléido-crânienne.....	113
Figure 28 : Vue de face du fils n° 2 atteint de Dysplasie cléido-crânienne. ....	114
Figure 29 : Radiographies de crâne face et profil, des clavicules et des omoplates de face concernant le fils n° 2 atteint de Dysplasie cléido-crânienne.....	114
Figure 30 : Vues endobuccales et des dents extraites montrant les étapes du traitement chirurgico-orthodontique dont a bénéficié le fils n°1 atteint de Dysplasie cléido-crânienne.	115
Figure 31 : Vue endobuccale de la patiente atteinte du syndrome de Zimmerman Laband. .	119
Figure 32 : Panoramique dentaire de la patiente atteinte du syndrome de Zimmerman Laband. ....	119
Figure 33 : Vue de face, de profil, de l'oreille gauche, de la main droite et des pieds de la patiente atteinte du syndrome de Zimmerman Laband. ....	119
Figure 34 : Radiographie de crâne face, des pieds, des mains allongées et fléchies de la patiente atteinte du syndrome de Zimmerman Laband .....	119
Figure 35 : Vues endobuccales du patient atteint du syndrome de Gorlin.....	121
Figure 36 : Panoramique dentaire du patient atteint du syndrome de Gorlin .....	122
Figure 37 : Tomodensitométrie (TDM) du patient atteint du syndrome de Gorlin.....	122
Figure 38 : Vue de face du patient atteint du syndrome de Gorlin .....	122
Figure 39 : Vue du thorax, des 2 pieds et de la plante du pied droit du patient atteint du syndrome de Gorlin.....	123
Figure 40 : Radiographies du crâne face et des poumons du patient atteint du syndrome de Gorlin. ....	123
Figure 41 : Radios panoramiques avant et après la décompression du patient atteint du syndrome de Gorlin.....	123
Figure 42 : Vue endobuccale de la patiente atteinte du syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique .....	123
Figure 43 : Radio panoramique et cliché rétroalvéolaire centré sur l'incisive médiane concernant la patiente atteinte du syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique. ....	127

Figure 44 : Vue de face de la patiente atteinte du syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique ..... 128

Figure 45 : 2 coupes coronales du scanner cérébral de la patiente atteinte du syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique..... 128

---

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulation des gènes et loci associés au prognathisme mandibulaire. ....	45
Tableau 2 : Classification des gènes candidats associés aux phénotypes des fentes labio/palatines selon la famille des gènes .....	50
Tableau 3 : récapitulation des gènes et loci de susceptibilité des résorptions radiculaires externes apicales.....	90
Tableau 4 : Tableau simplifié des signes d’alerte bucco-dentaires .....	95
Tableau 5 : Liste des signes extra-oraux à examiner lorsque le patient présente un ou plusieurs signes d’alerte bucco-dentaires .....	100
Tableau 6 : Liste des questions à poser lorsque le patient présente un ou plusieurs signes d’alerte bucco-dentaires .....	105

## *Liste des abréviations*



## Liste des abréviations

**A** : adénine.

**ACACB** : *acetyl-CoA carboxylase beta*.

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**AI** : amélogénèse imparfaite.

**AIH** : amélogénèse imparfaite héréditaire.

**ALB**: *albumin*.

**AMBN**: *ameloblastin*.

**AMELX**: *amelogenin*.

**AMELY**: *amelogenin, y-chromosomal*.

**APECED**: *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy/dysplasia*.

**APOC2**: *apolipoprotein c-II*.

**ATP**: adénosine triphosphate.

**AXIN2**: *axis inhibition protein 2*.

**BCL3**: *b-cell leukemia/lymphoma 3*.

**BMP2**: *bone morphogenetic protein 2*.

**C**: cytosine.

**C4ORF26**: *chromosome 4 open reading frame 26*.

**CBC** : carcinome baso-cellulaire.

**CCTD** : centre de consultations et de traitements dentaires.

**CHRNA1**: *cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 1*.

**CHRND**: *cholinergic receptor, nicotinic, delta polypeptide*.

**CHRNA3**: *cholinergic receptor, nicotinic, gamma polypeptide*.

**CL/P**: cleft lip/palate.

**CLPED1**: cleft lip/palate-ectodermal dysplasia.

**COL17A1**: *collagen, type XVII, alpha 1*.

**COL2A1**: *collagène type II alpha 1*.

**CPX**: *cleft palate with or without ankyloglossia, x-linked*.

**CSF1**: *colony-stimulating factor 1*.

**DCC**: dysplasie cléido-crânienne.

**DISP1**: *dispatched, drosophila, homolog of 1*.

**DMM** : diastème maxillaire médian.

**DPE** : défaut primaire d'éruption.

**DS**: dents surnuméraires.

**DUSP6**: *dual-specificity phosphatase 6*.

**DZ**: dizygotes.

**EDA**: ectodysplasine.

**EDN1**: *endothelin 1*.

**EGFR**: *epidermal growth factor receptor*

**ENAM**: *enamelin*.

**EPB41**: *erythrocyte membrane protein band 4.1*.

**ET1** : *endothelin 1*.

**EVC** : *ellis van creveld syndrome*.

**EVC2**: *ellis van creveld syndrome 2*.

**FAM83H**: *family with sequence similarity 83, member h*.

**FGF (1,2,3,8,10,17,19)**: *fibroblast growth factor (1,2,3,8,10,17,19)*.

**FGFR (1,2,3)**: *fibroblast growth factor receptor (1,2,3)*.

**FGH** : fibromatose gingivale héréditaire.

**FLP** : fente labio-palatine.

**FMA**: frankfort mandibular angle.

**FOXP4**: *forkhead box N4*.

**FP** : fente palatine.

**G** : guanine.

**GABRB3**: *gamma-aminobutyric acid receptor, beta-3*.

**GH**: growth hormone.

**GLI (2,3)**: *gli-kruppel family member (2,3)*.

**HPE** : holoprosencéphalie.

**HSE** : hyperphosphatasie squelettique expansive.

**IFT (140,172)**: *intraflagellar transport (140,172), chlamydomonas, homolog of*.

**IGF-1**: *insulin-like growth factor 1*.

**IHH**: *indian hedgehog homolog*.

**IL1**: *interleukine 1*.

**IL1A** : *interleukine 1-alpha*.

**IL1B** : *interleukine 1-beta*.

**IL1RN** : *interleukine 1 receptor antagonist*.

- IL11RA11** : interleukine 11 récepteur alpha.
- KCTD10**: potassium channel tetramerisation domain containing 10.
- KLK4**: kallikrein-related peptidase 4.
- LTβ P2**: latent transforming growth factor beta binding protein 2.
- MATN1** : matrilin- 1.
- MIH** : hypominéralisation molaires incisives.
- MIM**: mendelian inheritance in man.
- MMP20**: matrix metalloproteinase 20.
- MSX1**: muscle segment homeobox 1.
- MTHFR**: methylenetetrahydrofolate reductase.
- MTR**: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine s-methyltransferase.
- MYH9**: myosin, heavy chain 9, nonmuscle.
- MYO1H**: myosin 1H.
- MZ**: monozygotes.
- NAT (1,2)** : n-acetyltransferase (1,2).
- OEF** : ostéolyse expansive familiale.
- OFC (1,2,3)**: orofacial cleft (1,2,3).
- OMIM**: online mendelian inheritance in man.
- OPN**: ostéopontine.
- ORL**: oto-rhino-laryngologiste.
- P2RX7**: purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7.
- PAX (7,9)** : paired box gene (7,9).
- PCR** : réaction en chaîne par polymérase.
- POMT (1,2)**: protein o-mannosyltransferase (1,2).
- PTCH (1,2)**: patched, drosophila, homolog of (1,2).
- PTH**: parathyroid hormone.
- PTH1R**: parathyroid hormone receptor 1.
- PTH1H**: parathyroid-hormone like hormone.
- PVR**: poliovirus receptor.
- PVRL (1,2)**: poliovirus receptor-like (1,2).
- RANK**: receptor activator of nuclear factor-kappa B.
- RANKL**: receptor activator of nuclear factor kappa B ligand.
- RARA**: retinoic acid receptor alpha.
- ROR2**: receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2.

**RREA** : résorption radiculaire externe apicale.

**RUNX2**: *runt-related transcription factor 2*.

**RYK**: *ryk receptor-like tyrosine kinase*.

**SICMMU** : syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique.

**SNP**: single nucleotide polymorphism.

**STH**: somathormone.

**T**: thymine.

**TDM**: tomodensitométrie.

**TGF  $\beta$ 3**: *transforming growth factor beta 3*.

**TGFA**: *transforming growth factor A*.

**TNF**: tumor necrosis factor.

**TNFRSF (1A,11A)**: *tumor necrosis factor receptor superfamily, member (1a,11a)*.

**TPM2** : *tropomyosin 2*.

**UBE3B** : *ubiquitin protein ligase E3B*.

**UV** : ultraviolet.

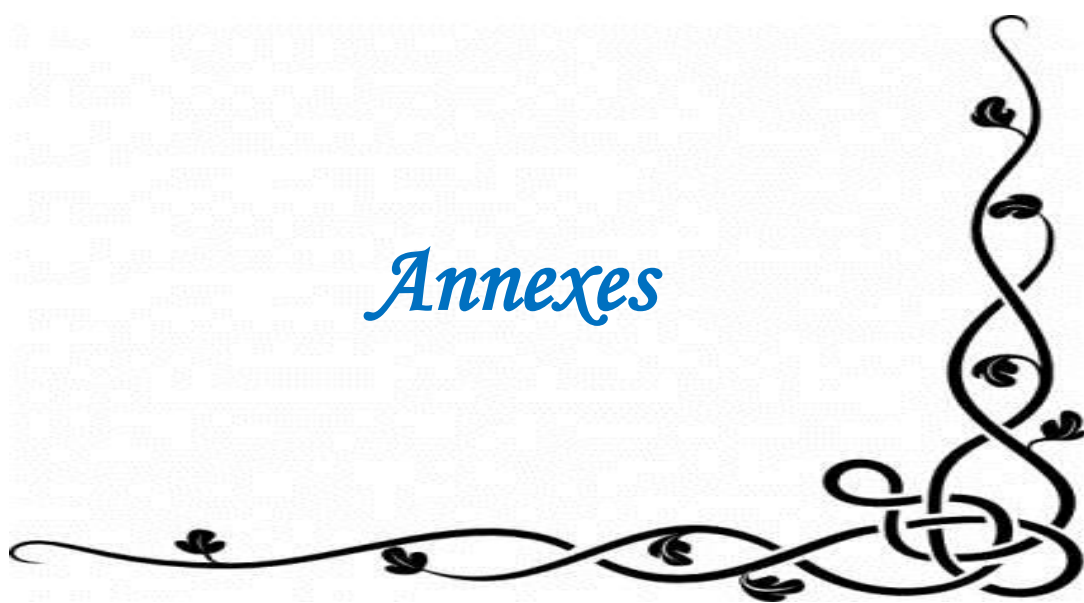
**VDR** : *récepteur de la vitamine D*.

**VEGF**: *vascular endothelial growth factor*.

**WNT (3,5A,7A)**: *wingless-type mmtv integration site family, member (3,5A,7A)*.

**ZIC2**: *zinc finger protein of cerebellum 2*.

# *Annexes*



## Lettre d'information

Vous êtes invité(e) à participer au projet de recherche intitulé :

### **« Maladies bucco-dentaires et maladies génétiques »**

Avant d'accepter d'y participer, il est important de lire, de comprendre les renseignements qui suivent. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet. S'il y a des mots que vous ne comprenez pas n'hésitez pas à poser des questions.

Ce projet de recherche est accrédité par l'université Mohamed V.

Afin d'éclairer votre décision concernant ce projet pour lequel nous souhaitons votre participation volontaire, vous devez avoir reçu et bien compris les informations suivantes :

Le projet vise à recueillir des données bucco-dentaires et médicales en rapport avec les anomalies dentaires. Ces informations sont obtenues après **un interrogatoire sur l'histoire familiale, médicale et dentaire, un examen clinique en bouche, un bilan radiographique s'il est utile au diagnostic et la prise de documents de référence comme des photos, des moulages**. Ces examens seront effectués chez des personnes présentant des anomalies dentaires ainsi que chez d'autres membres de la famille présentant ou non les mêmes défauts afin de poser un diagnostic différentiel.

Une étude génétique après un prélèvement sanguin pourra être réalisée par l'équipe des généticiens partenaires dans le projet.

Les options de traitement de ces anomalies dentaires qui font partie des associations syndromiques seront expliquées aux patients ou au tuteur légal, leurs réalisations ne font pas partie du projet de recherche.

Le but de la collecte de ces données est de constituer des groupes de patients plus importants pouvant participer à des projets de recherche, de faciliter le diagnostic et la compréhension de ces défauts dentaires et maladies rares et à terme d'améliorer la prise en charge de ces pathologies.

Les données recueillies restent anonymes et vont faire l'objet d'un traitement informatique par les membres de l'équipe.

La nature des études qui seront effectuées à partir de ces données, impliquent qu'elles peuvent s'étendre sur plusieurs années et que ces données seront conservées le temps nécessaire.

Les données nominatives ne seront connues que du praticien qui vous a invité à participer au projet et du coordinateur du projet le Pr. El Alloussi M.

L'ensemble des données médicales vous concernant peut également vous être communiqué, selon votre choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que vous désignerez à cet effet.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale.

Vous pouvez à tout moment demander des informations à votre praticien.

Votre participation à ce projet est volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous en retirer en tout temps. Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice et vous bénéficierez de la prise en charge adaptée à votre cas.

## **FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

Professeur / Docteur

(Nom) \_\_\_\_\_ (Prénom) \_\_\_\_\_, m'a proposé de participer au projet de recherche intitulé "Maladies bucco-dentaires et anomalies génétiques".

Après avoir reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de cette étude, ses contraintes et ses risques éventuels, ainsi que ce qui me sera demandé de faire dans le cadre de ma participation ;

Après avoir pu poser les questions que je souhaitais à propos de ce projet et de ses implications sur ma prise en charge et obtenu des réponses ;

Je sais que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à ce projet et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à ce projet ne portera pas atteinte à mes relations avec mon médecin dentiste qui me proposera, si besoin, une autre prise en charge.

**Les données me concernant à l'occasion de ce projet, font l'objet d'un traitement informatique, d'une publication et de communications scientifiques.**

Mon droit d'accès et de rectification prévu par la loi peut s'exercer à tout moment auprès des responsables du projet. Les données de santé à caractère personnel peuvent m'être communiquées, selon mon choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que je désignerai à cet effet.

Je peux à tout moment obtenir des informations complémentaires auprès de mon médecin dentiste traitant.

J'autorise l'utilisation des données non nominatives et des photos à des fins scientifiques, voire de publication.

J'autorise la diffusion éventuelle de tous les clichés.

**JE DONNE MON ACCORD POUR PARTICIPER À CETTE ÉTUDE.**

**Ma signature atteste que j'ai clairement compris les renseignements concernant ma participation à cette étude.**

**Signature du patient ou tuteur légal :**

**Signature du praticien :**

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي تيم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

○ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

أطروحة رقم:

4 0

أطروحة

سنة: 2017

لنيل

شهادة الدكتوراه في طب الأسنان

عرضت ونوقشت علانية

من قبل

السيد: عباس عادل

المزداد بتاريخ 8 فبراير 1993 بالرباط

العنوان:

## إضافة علم الوراثة في تشخيص تشوهات الوجه و الأسنان: مراجعة أدبية ودراسة لسلسلة من الحالات السريرية

الكلمات الأساسية: علم الوراثة - علم التخلق الوراثي - التشخيص - تقويم الوجه و الأسنان .  
الاختصاص: علم تقويم الأسنان و الوجه.

### لجنة المناقشة:

رئيسة	السيدة: شبيشب صليحة أستاذة التعليم العالي في جراحة الأسنان.
مشرفة	السيدة: بهيج لبنى أستاذة مبرزة في تقويم الأسنان و الوجه.
عضوة	السيدة: رتبي إلهام أستاذة مبرزة في الوراثة الطبية.
عضو	السيد: بن يحيى هشام أستاذ مبرز في تقويم الأسنان و الوجه.
عضو شرفي	السيد: الأوسى مصطفى أستاذ التعليم العالي في علاج أسنان الأطفال.