

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2019

N° 3576

**DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES
ENFANTS ET DES ADOLESCENTS ATTEINTS
D'OLIGODONTIE ISOLEE, PORTEURS D'UNE
MUTATION DU GENE *Wnt10a***

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Juliette WEYDERT

Née le 27 Avril 1993

Le Mardi 26 Novembre 2019, devant le jury ci-dessous :

Président Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Assesseur Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Assesseur Madame le Docteur Serena LOPEZ-CAZAUX

Assesseur Monsieur le Docteur Stéphane RENAUDIN

Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr LABOUX Olivier	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard <u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
M. BADRAN Zahi	M. SOUEIDAN Assem
M. GIUMELLI Bernard	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. BOHNE Wolf	M. JEAN Alain
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
	M. KOUAME Alexandre Koffi (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	M. AUBEUX Davy
Mme BLERY Pauline	Mme BARON Charlotte
M. BODIC François	Mme BEURAIN-ASQUIER Mathilde
Mme CLOITRE Alexandra	M. BOUCHET Xavier
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	Mme BRAY Estelle
M. DENIS Frédéric	M. FREUCHET Erwan
Mme ENKEL Bénédicte	M. GUIAS Charles
M. GAUDIN Alexis	M. HUGUET Grégoire
M. HOORNAERT Alain	M. KERIBIN Pierre
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	Mme LEMOINE Sarah
Mme JORDANA Fabienne	M. NEMIROVSKY Hervé
M. KIMAKHE Saïd	M. OUVRARD Pierre
M. LE BARS Pierre	M. RETHORE Gildas
Mme LOPEZ-CAZAUX Serena	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
M. NIVET Marc-Henri	Mme WOJTIUK Fabienne
M. PRUD'HOMME Tony	
Mme RENARD Emmanuelle	
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLLOU Xavier	
M. VERNER Christian	
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché)
	Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur
donner aucune approbation, ni improbation.**

REMERCIEMENTS

Au **Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT**,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à diriger les recherches

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de diriger cette thèse

Pour votre accompagnement lors de mes recherches et lors de la rédaction de ce travail

Pour vos conseils avisés, votre disponibilité et votre enseignement

Veillez trouver ici l'expression de toute mon estime et de ma reconnaissance

REMERCIEMENTS

Au **Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD**,

Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Nantes

Chef du Département d'Odontologie Pédiatrique

- NANTES -

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse

Pour votre pédagogie et la qualité de vos enseignements tout au long de mon cursus

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères

REMERCIEMENTS

Au **Docteur Serena LOPEZ-CAZAUX**

Maître de Conférences des Universités

Praticien hospitalier des Centres d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département d'Odontologie Pédiatrique

- NANTES -

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse

Pour vos compétences et pour les connaissances que vous nous avez transmises

Veillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères

REMERCIEMENTS

Au **Docteur Stéphane RENAUDIN**,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Chef du Département d'Orthopédie Dento-Faciale

- NANTES -

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse

Pour votre implication au sein de la faculté et pour vos enseignements durant ces années d'études

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	10
1 LA FAMILLE DES GENES <i>WNT</i>.....	11
1.1 Les gènes <i>Wnt</i> (Wingless-type MMTV integration site family).....	11
1.1.1 Historique	11
1.1.2 Gènes <i>Wnt</i> chez l'homme.....	11
1.1.3 Les protéines Wnt et leurs récepteurs	12
1.2 Les voies de signalisation Wnt	13
1.2.1 Généralités.....	13
1.2.2 Fixation d'une protéine Wnt sur son récepteur Fz et activation de la voie canonique	13
1.3 Le gène <i>Wnt 10a</i>, la voie canonique et l'odontogénèse.....	15
2 LE GENE <i>Wnt10a</i> DANS LES PATHOLOGIES HUMAINES	17
2.1 <i>Wnt10a</i> dans les pathologies isolées	18
2.1.1 Généralités sur les agénésies dentaires	18
2.1.2 Agénésies dentaires multiples isolées: hypodontie ou oligodontie (ORPHA ; 99798)	
(OMIM# 150400) liée au <i>Wnt10a</i> (OMIM* 606268)	18
2.2 <i>Wnt10a</i> dans les pathologies syndromiques	23
2.2.1 La dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomique récessive liée au <i>Wnt10a</i>	
(ORPHA; 248)	23
2.2.2 La dysplasie odonto-onychodermique (ORPHA ; 2721) (OMIM# 257980)	25
2.2.3 Le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (ORPHA; 50944) (OMIM# 224750)	28
3 DIAGNOSTIC DE L'OLIGODONTIE ISOLEE CHEZ LES ENFANTS ET LES	
ADOLESCENTS	29
3.1 Diagnostic clinique.....	29
3.1.1 Anamnèse	29
3.1.2 Examen clinique.....	30
3.1.3 Examen radiologique	33
3.2 Diagnostic génétique	34

4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'OLIGODONTIE ISOLEE	34
4.1 Création de l'équipe pluridisciplinaire	35
4.2 Prise en charge en fonction de l'âge du patient	36
4.2.1 Avant 6 ans : avant l'apparition des dents définitives	37
4.2.2 Entre 6 et 12 ans.....	38
4.2.3 Entre 12 et 16 ans.....	42
4.2.4 A partir de 16 ans.....	42
 CONCLUSION	 44
BIBLIOGRAPHIE.....	45
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	51

INTRODUCTION

Le diagnostic d'une anomalie de nombre de dents par défaut est posé lorsque le nombre de dents en bouche ou en cours de formation est inférieur au nombre de dents qui devraient être en bouche ou en cours de formation en fonction de l'âge de l'enfant plus un an. L'oligodontie correspond à l'absence d'au moins 6 dents en bouche à l'exception des dents de sagesse. Elle peut concerner aussi bien les dents temporaires que les dents définitives.

L'oligodontie peut être associée à de grands syndromes mais elle peut aussi être retrouvée dans sa forme isolée ou non syndromique. (1)

De nombreux gènes sont à l'origine de cette anomalie, mais depuis quelques années l'intérêt est porté sur le gène *Wnt10a* qui semblerait être impliqué dans certaines pathologies dentaires notamment dans l'oligodontie isolée.

Les phénotypes de l'oligodontie isolée liée au *Wnt10a* peuvent être assez variables. En effet, le nombre de dents manquantes et le type de dents touchées peuvent varier en fonction du type de mutation. (2)

Face à l'hétérogénéité de ces phénotypes, une question s'est alors posée : Quels sont les moyens à la disposition du chirurgien-dentiste pour diagnostiquer et prendre en charge au mieux les patients atteints ?

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux gènes *Wnt*, à leur voie de signalisation ainsi qu'à leur implication dans le processus d'odontogénèse. Puis nous nous pencherons sur les pathologies liées à des mutations concernant le gène *Wnt10a* et plus particulièrement à l'oligodontie isolée qui est le sujet de notre travail. Dans une troisième partie, nous verrons les méthodes de diagnostic et nous terminerons par la présentation des différentes thérapeutiques à mettre en œuvre pour prendre en charge nos patients porteurs d'une mutation.

1 LA FAMILLE DES GENES *WNT*

1.1 Les gènes *Wnt* (Wingless-type MMTV integration site family)

1.1.1 Historique

Dans les années 80, le premier gène de la famille *Wnt* est découvert. A cette époque, les gènes *Wnt* étaient notamment étudiés pour leur implication dans les processus cancéreux et le gène *Wnt1*, décrit comme un protooncogène, a été découvert lors d'étude sur la souris. (3)

En 1987, un gène orthologue du gène *Wnt1* a été mis en évidence dans le processus de polarité cellulaire. C'est à partir de ce moment que les chercheurs en ont déduit que les gènes *Wnt* étaient impliqués dans de nombreux processus de développement et que des anomalies de ces gènes pouvaient être délétères. Les gènes *Wnt* apparaissent alors comme des médiateurs des interactions intercellulaires indispensables aux processus de développement. (4)

1.1.2 Gènes *Wnt* chez l'homme

Chez l'homme, l'analyse génétique révèle qu'il existe 19 gènes appartenant à la famille *Wnt*. Certains peuvent être très proches dans le génome comme les gènes *Wnt6* et *Wnt10a*, situés tous les deux sur la paire de chromosome 2. Dans la grande majorité des cas, les gènes *Wnt* sont constitués de 4 exons. (5)

Gène	Locus
<i>Wnt1</i>	12q13
<i>Wnt2</i>	7q31
<i>Wnt2b/13</i>	1p13
<i>Wnt3</i>	17q21
<i>Wnt3a</i>	1q42.13
<i>Wnt4</i>	1p35
<i>Wnt5a</i>	3p14-p21
<i>Wnt5b</i>	12p13.3
<i>Wnt6</i>	2q35
<i>Wnt7a</i>	3p25
<i>Wnt7b</i>	22q13.3
<i>Wnt8a/d</i>	5q31
<i>Wnt8b</i>	10q24

<i>Wnt10a</i>	2q35
<i>Wnt10b/12</i>	12q13.1
<i>Wnt11</i>	11q13.5
<i>Wnt14</i>	1q42
<i>Wnt15</i>	17q21
<i>Wnt16</i>	7q31

Tableau 1: Tableau des 19 gènes Wnt présents chez l'homme et leur position d'après l'article de Miller et al. 2001 (5)

Ces gènes codent pour un grand nombre de protéines impliquées dans la régulation du développement embryonnaire, la prolifération, la différenciation ainsi que la migration cellulaire. (6)

1.1.3 Les protéines Wnt et leurs récepteurs

Les gènes *Wnt* codent pour des glycoprotéines Wnt dont la taille moyenne est de 40kDa. Ces protéines peuvent partager la même séquence d'acides aminés, le pourcentage de correspondance peut varier mais celui-ci est plus important dans les protéines issues d'un même sous-groupe comme les protéines Wnt3 et 3a par exemple. De plus, les protéines Wnt possèdent entre 23 et 24 cystéines dans leurs séquences permettant la création de ponts disulfures. La formation de ces ponts leur donne une configuration spatiale particulière. (5)

La nature des récepteurs des protéines Wnt a longtemps été une source de questionnement. Après plusieurs études chez différentes espèces, deux familles de protéines ont été mises en évidence comme étant impliquées dans les voies de signalisation Wnt : la première est la famille des protéines Frizzled (Fz), la seconde est celle des LDL receptor-related protein avec notamment les protéines LRP-5 et LRP-6. (5)

Le récepteur Fz est caractérisé par la présence de deux chaînes d'une centaine d'acides aminés dont une possède une zone riche en cystéines (CRD) qui semble être le lieu d'attache du ligand en position N-terminale. Suite aux chaînes d'acides aminés, on retrouve 7 domaines trans-membranaires puis une extrémité cytoplasmique. (4) (Figure 1)

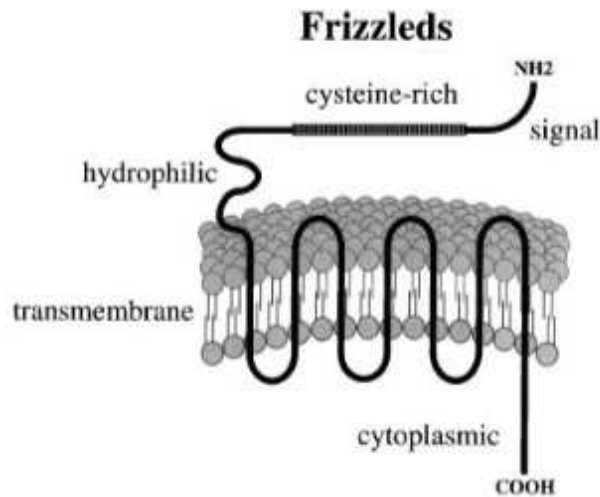


Figure 1 : Schéma de la protéine Frizzled (Fz) d'après l'article de Wodarz et Nusse 1998 (4)

1.2 Les voies de signalisation Wnt

1.2.1 Généralités

La fixation des protéines Wnt à leurs récepteurs entraîne l'activation de différentes voies de signalisation. La plus connue et la plus étudiée est la **voie Wnt/ β -caténine** encore appelée **voie canonique**, activée par l'adhésion d'un ligand Wnt à son récepteur Fz et aux co-récepteurs LRP-5 ou LRP-6. (Figure 2)

Les autres voies sont des voies non canoniques : la voie Wnt/ Ca^{2+} impliquant la protéine kinase A, la voie impliquant la protéine kinase C ainsi que la voie de la polarité cellulaire. (6) (7)

Les ligands impliqués dans la voie canonique lors de l'odontogénèse sont les protéines Wnt3, Wnt3a, Wnt4, Wnt6, Wnt7a, Wnt7b, Wnt10a et Wnt10b. (6)

1.2.2 Fixation d'une protéine Wnt sur son récepteur Fz et activation de la voie canonique

1.2.2.1 Fonctionnement

La β -caténine est une protéine qui joue un rôle très important dans l'adhésion cellulaire. En l'absence de ligand, la β -caténine va former un complexe avec les protéines APC et axin appelé complexe de dégradation. Cette association va entraîner la phosphorylation de la β -caténine par la glycogène synthase kinase 3 (GSK3) puis sa dégradation dans le protéasome.

En revanche, lorsqu'une protéine Wnt se fixe à son récepteur Fz ainsi qu'à son corécepteur LRP-5 ou 6, il y a alors une association entre le récepteur Fz et la protéine intracellulaire Dishevelled (dsh). Cette interaction entraîne une modification de la dsh puis la fixation de GSK3. Cette fixation empêche la phosphorylation de la β -caténine par GSK3 et donc l'activation du complexe de dégradation. La β -caténine s'accumule alors dans le cytoplasme de la cellule puis est ensuite transloquée dans le noyau. Une fois dans le noyau de la cellule, la β -caténine interagit avec des facteurs de transcription nucléaire tels que Lef et TCF permettant l'activation de gènes cibles.

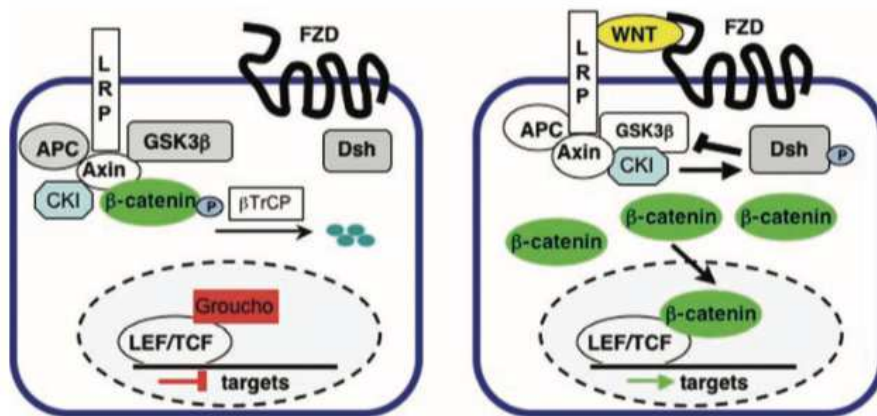


Figure 2 : Schéma de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine d'après l'article de Liu et Millar 2010 (7)

1.2.2.2 Activateurs-inhibiteurs

Certaines protéines Wnt peuvent être classées en deux catégories :

- Les protéines Wnt 1, Wnt 3, Wnt 3A, Wnt7a, Wnt7b et Wnt 8a considérées comme étant activatrices de la voie canonique.
- Les protéines Wnt4, Wnt5a et Wnt11 sont de faibles activateurs ou peuvent même avoir une action inhibitrice sur la voie canonique.

Il existe aussi d'autres types de molécules inhibitrices de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Tout d'abord, certaines molécules empêchent la fixation de la protéine Wnt au récepteur Fz comme la protéine SFRP ou la protéine Wif1.

La protéine Dkk, est considérée comme un inhibiteur intracellulaire en empêchant le fonctionnement du complexe formé par la protéine Wnt et le corécepteur LRP5/6.

Au sein du noyau de la cellule, les protéines NKD et NLF empêchent l'interaction entre la β -caténine et les facteurs de transcription nucléaire Lef et TCF. (7)

1.2.2.3 Rôles

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine est une voie de signalisation et d'adhésion intercellulaire impliquée dans les mécanismes de prolifération, de différenciation, de régénération des cellules et des tissus. (7) En effet, elle est activée lors de la morphogénèse des structures orales. Cette voie joue un rôle dans la formation du crâne, des muscles de la face, lors de l'odontogénèse, lors du développement des papilles et des bourgeons du goût ou encore dans la croissance des lèvres et du palais.

Des altérations dans la voie de signalisation Wnt/ β -caténine sont à l'origine de plusieurs pathologies allant des fentes labio-palatines à des syndromes dus à des mutations du gène *Wnt10a* ou encore à des cancers de la sphère orale. (7)

1.3 Le gène *Wnt 10a*, la voie canonique et l'odontogénèse

La formation de la dent est un processus complexe issu d'interactions entre l'épithélium dentaire et l'ectomésenchyme sous-jacent. Différents stades sont à distinguer dans l'odontogénèse : la placode dentaire, le stade du bourgeon, de la cupule et de la cloche.

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine joue un rôle important à tous les stades de la formation de l'organe dentaire.

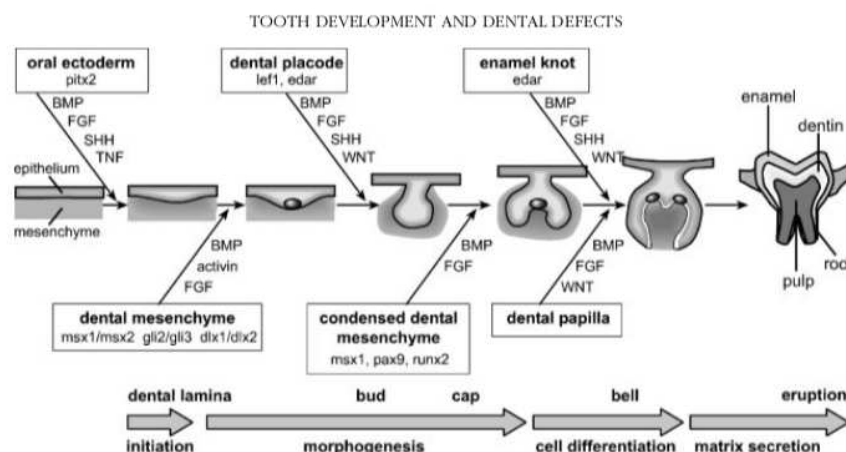


Figure 3 : Schéma des différents stades de formation de l'organe dentaire (8)

Au tout début de l'odontogénèse, l'activité de la voie canonique est mise en évidence au niveau de la lame dentaire ainsi qu'au niveau des premiers centres de signalisation que sont les placodes en formation.

Cette voie est ensuite retrouvée pendant le stade du bourgeon dans les cellules épithéliales et les cellules mésenchymateuses sous-jacentes.

A partir du stade du bourgeon et jusqu'au stade de la cupule, un nouveau centre de signalisation se crée c'est le nœud d'email primaire.

La voie de signalisation est efficace dans les cellules épithéliales du nœud d'email primaire au stade de la cupule. De plus, à ce stade, la β -caténine nucléaire est présente dans les cellules mésenchymateuses.

Au stade suivant, celui de la cloche, il y a une disparition du nœud d'email primaire pour laisser place au nœud d'email secondaire pour les dents cuspidées. C'est ce nœud d'email qui permettra la création des cuspides dentaires et c'est au sein de ce centre de signalisation que la voie canonique sera active. (7)

Le gène *Wnt10a* fait partie de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine.

Durant l'odontogénèse, on retrouve l'expression de ce gène dès les premiers stades. En effet, il est présent dans les cellules épithéliales du bourgeon dentaire.

Par la suite, son activité devient importante au niveau des nœuds d'email primaire et secondaire.

Au stade de la cloche, l'expression de *Wnt10a* passe du nœud d'email secondaire à la couche de cellules mésenchymateuses sous-jacentes et notamment au niveau de la couche d'odontoblastes, les cellules responsables de la formation de la dentine.

Les odontoblastes synthétisent une protéine chimère sous forme inactive, qui après clivage donne trois protéines aux fonctions différentes : la DSP, la DPP et la DGP. Ces protéines sont impliquées dans le processus de minéralisation de la dentine. Plusieurs études ont montré un lien existant entre l'expression de *Wnt10a* et du gène *Dspp*. En effet, *Wnt10a* semble être un régulateur positif de l'expression du gène *Dspp*. (9)

De plus, Liu *et al* en 2013 (9) prouvent que des anomalies de *Wnt10a* entraînent un développement anormal de certains tissus dentaires chez la souris. Dans cette étude, il a été démontré qu'une inactivation du gène *Wnt10a* entraînait une diminution de la prolifération des cellules mésenchymateuses.

2 LE GENE *Wnt10a* DANS LES PATHOLOGIES HUMAINES

Dans ce travail, les abréviations ORPHA, OMIM et MIM seront utilisées. Le numéro ORPHA correspond à l'identifiant unique d'une maladie rare répertoriée dans la base de données Orphanet (10). Le MIM (Mendelian Inheritance in Man) est un ouvrage créé dans les années 60, mis à jour régulièrement, qui répertorie les maladies génétiques connues, l'ensemble des gènes du génome humain et leurs liens. Chaque maladie et chaque gène sont associés à un numéro. L'OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) est la version en ligne du MIM. (11)

De nombreuses études ont démontré que le gène *Wnt10a* (OMIM* 606268) était impliqué dans des pathologies allant de l'oligodontie isolée à des formes beaucoup plus rares de dysplasies ectodermiques. Dans cette partie, les pathologies les plus courantes causées par une mutation de ce gène seront abordées. (12)

Source orphanet : Liste des 4 maladies impliquant le gène *Wnt10a*

ORPHA:248 [Dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomique récessive](#)

[Plus d'informations](#)

Mots-clés: Anomalie associée à WNT10A

ORPHA:2721 [Dysplasie odonto-onychodermique](#)

[Plus d'informations](#)

Mots-clés: Anomalie associée à WNT10A

ORPHA:99798 [Oligodontie](#)

[Plus d'informations](#)

Mots-clés: Anomalie associée à WNT10A

ORPHA:50944 [Syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge](#)

[Plus d'informations](#)

Mots-clés: Anomalie associée à WNT10A

Figure 4 : Principales anomalies liées au *Wnt10a* d'après le site orphanet (12)

2.1 *Wnt10a* dans les pathologies isolées

2.1.1 Généralités sur les agénésies dentaires

L'agénésie dentaire correspond à l'absence congénitale d'une ou plusieurs dents dans la cavité buccale. C'est l'anomalie dentaire la plus connue, c'est une anomalie de nombre par diminution. Il existe différentes terminologies autour de l'agénésie en fonction du nombre de dents manquantes. En effet, on parle d'**hypodontie** quand le nombre de dents manquantes est compris entre 2 et 6 en excluant les troisièmes molaires. Le terme d'**oligodontie** est utilisé quand au moins 6 dents sont absentes de la cavité buccale à l'exception des dents de sagesse. L'**anodontie** correspond à une absence totale de dent. (1)

L'agénésie dentaire peut être **isolée** (ou **non syndromique**) c'est à dire que le patient ne présente pas d'autres symptômes. Elle peut être aussi associée à d'autres symptômes dans des syndromes comme les dysplasies ectodermiques. D'un point de vue génétique, les gènes concernés sont les gènes *PAX9* (OMIM* 167416), *MSX1* (OMIM* 142983) *AXIN2* (OMIM* 604025) *EDA* (OMIM* 300451), *EDARADD* (OMIM* 606603). (2)

Dans notre travail, nous nous intéresserons essentiellement aux agénésies dentaires multiples isolées aussi appelées hypodonties ou oligodonties isolées impliquant le gène *Wnt10a* (OMIM* 606268).

2.1.2 Agénésies dentaires multiples isolées: hypodontie ou oligodontie (ORPHA ; 99798) (OMIM# 150400) liée au *Wnt10a* (OMIM* 606268)

2.1.2.1 Etiologie

La prévalence de l'oligodontie isolée dans la population est de 0,1%. (2)

Des études récentes ont démontré que le gène *Wnt10a* était à l'origine de 50% des cas d'hypodontie isolée. (13)

Ce gène peut subir des mutations de différents types: faux-sens, non-sens ou silencieuses.

Ces mutations peuvent être bi-alléliques, c'est-à-dire que les deux allèles du gène sont mutés. Les patients sont alors homozygotes ou hétérozygotes composites pour la mutation. Chez le patient hétérozygote composite, les deux mutations sont différentes et peuvent avoir été transmises par les parents. Il est aussi possible que ces mutations soient d'apparition plus tardive, on parle de mutations « de novo ». (2)

Les mutations peuvent aussi être mono-alléliques, dans ce cas, un seul allèle du gène est muté et le patient est dit hétérozygote. Elles peuvent toutes être retrouvées dans les cas d'hypodontie ou d'oligodontie isolées liées au *Wnt10a*. (13)

Une vingtaine de mutations ont été découvertes concernant le *Wnt10a*. Les plus fréquentes rapportées dans la littérature sont la mutation faux-sens entraînant le changement de la thymine en adénine au niveau du codon 682 (c.682T>A), ce qui entraînera par la suite le remplacement de la phénylalanine par l'isoleucine en position 228 (Phe228Ile). Cette mutation entraîne une modification de la protéine et de sa fonction. L'autre mutation est une mutation non-sens entraînant la création d'un codon stop prématuré et donc une protéine tronquée et non fonctionnelle (p.C107X). (14)

Ces deux mutations sont à l'origine des phénotypes les plus sévères. (2)

Les 4 exons du gène peuvent être mutés mais on a remarqué la présence d'un « hotspot » au niveau de l'exon 3. (2)

En fonction, des différentes mutations, le phénotype peut beaucoup varier. Cette grande variabilité des phénotypes peut sûrement être expliquée par l'implication de facteurs externes environnementaux ou épigénétiques. (13)(14)(15)

Une mutation n'est donc pas associée spécifiquement à un phénotype mais les patients porteurs de mutations bi-alléliques, qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes composites sont plus sévèrement atteints que les patients hétérozygotes. (2)

2.1.2.2 Signes cliniques

D'un point de vue dentaire, les patients porteurs de ces mutations touchant le gène *Wnt10a* ne présentent pas ou très peu d'anomalies de la denture temporaire mais la denture permanente se trouve affectée de manière très importante. Les conséquences fonctionnelles et esthétiques deviennent alors majeures et la nécessité d'une prise en charge précoce et adaptée est indispensable.

Nous décrirons les principaux articles présentant les signes cliniques de l'oligodontie isolée liée au *Wnt10a*.

- En 2009, Bohring *et al.* (16) ont réalisé une étude sur des patients avec des tableaux cliniques proches de la dysplasie odonto-onychodermique, du syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge ou avec des formes de dysplasies ectodermiques non répertoriées.

Parmi eux, 2 patients étaient atteints d'oligodontie isolée avec des signes mineurs de dysplasies ectodermiques.

En effet, ces patients âgés respectivement de 15 et 10 ans, présentaient un grand nombre de dents manquantes : 18 et 14. La denture temporaire en revanche était normale, mais un des deux patients présentait des anomalies de formes avec des incisives centrales et latérales maxillaires coniques. Concernant les autres structures ectodermiques, les patients ne présentaient aucun signe particulier à part une pilosité peu importante au niveau du corps.

Les deux patients sont hétérozygotes composites et sont porteurs des mêmes mutations.(16)

- En 2012, Van den Boogard *et al.* (13) ont réalisé une nouvelle étude sur un plus grand nombre de patients. 34 patients présentant une hypodontie isolée ont été intégrés à l'étude pour réaliser le séquençage des 5 gènes principaux (*Wnt10a*, *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2* et *LRP6*). Dix-neuf d'entre eux présentaient une mutation du gène *Wnt10a* (8 étaient homozygotes, 4 étaient hétérozygotes composites et 7 étaient hétérozygotes).

D'après ce qu'ont rapporté les auteurs, le nombre de dents manquantes chez les 19 patients porteurs d'une mutation de *Wnt10a* variait entre 10 et 28 dents. Certains patients présentaient, en plus de l'oligodontie, des anomalies de formes des dents permanentes mais aucun autre signe ectodermique n'était présent ou les signes étaient très légers et considérés alors comme non pathologiques. (13)

- En 2013, Plaisancié *et al.* (17) ont montré que les oligodonties isolées liées au *Wnt10a* pouvaient parfois être accompagnées de signes mineurs de dysplasies ectodermiques.

- Arzoo *et al.* , en 2014, (18) ont démontré que les dents les plus souvent absentes sont les prémolaires maxillaire et mandibulaire que la mutation soit mono ou bi allélique. Dans le cas où la mutation est bi-allélique, il a été montré que l'absence des molaires et des incisives centrales mandibulaires était plus fréquente que pour les mutations mono alléliques.

De plus, les patients hétérozygotes pour la mutation présentent un nombre de dents absentes moins important que ceux porteurs d'une mutation bi-allélique concernant le gène *Wnt10a*.

- En 2015, il a été démontré que dans la population polonaise, le gène *Wnt10a* pouvait aussi être impliqué dans les agénésies des incisives latérales maxillaires qui sont les agénésies dentaires les plus communes. (19)

- D'après Tardieu *et al.* en 2017, des anomalies de taille et de forme peuvent être observées chez les patients porteurs de mutation du gène *Wnt10a* surtout au niveau de la denture permanente des patients. En effet, chez les patients atteints d'oligodontie isolée, on peut

retrouver des incisives et des canines de forme conique ou de formes anormales, une microdontie, une hypoplasie amélaire ou encore un taurodontisme. Les mutations non sens (p.C107*) et faux sens (Phe228Ile) sont à l'origine des phénotypes les plus sévères et sont retrouvées au niveau des exons 2 et 3 du gène *Wnt10a*. (2)

En résumé, dans l'oligodontie isolée liée au *Wnt10a*, la denture temporaire est très rarement touchée. Les dents les plus souvent absentes sont les premières et deuxième prémolaires, les incisives latérales ainsi que les deuxième molaires. Dans certains cas, il est possible de retrouver aussi des anomalies de forme au niveau des dents permanentes existantes.

En revanche, il a été remarqué que les incisives centrales maxillaires étaient toujours présentes : ont-elles un développement différents des autres organes dentaires ?

*2.1.2.3 Présentation de cas cliniques du CSD de Nantes présentant une oligodontie isolée liée au *Wnt10a**

Cas clinique n°1 : Patiente de 11 ans, atteinte d'oligodontie isolée, avec une agénésie de 9 dents permanentes



Figure 5 : Panoramique dentaire de la patiente

Cas clinique n°2 : Enfant de 10 ans et demi, atteint d'oligodontie isolée liée au *Wnt10a*, avec des agénésies de 16 dents permanentes.

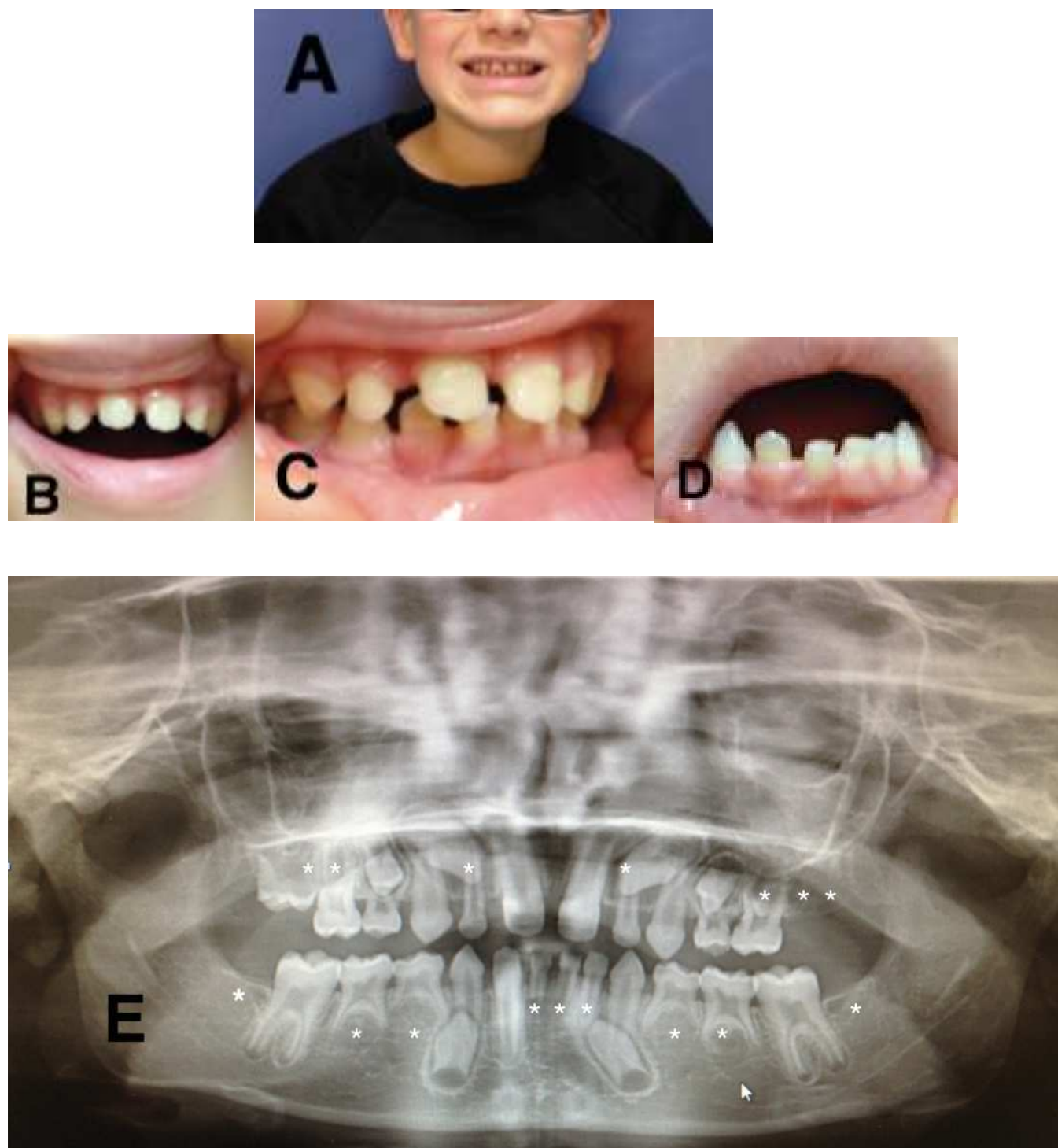


Figure 6 : A) Photographie extrabuccale du patient. B, C, D) Photographies intrabuccales, on notera l'anomalie de forme des incisives centrales. E) Panoramique dentaire de l'enfant

2.2 *Wnt10a* dans les pathologies syndromiques

Trois pathologies syndromiques sont liées à une mutation du gène *Wnt10a* : la dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomique récessive, la dysplasie odonto-onychodermique et le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge. D'après l'article de La Dure-Molla *et al.*, en 2019, seules la dysplasie odonto-onycho-dermique et le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge font partie des dysplasies ectodermiques « classiques », elles-mêmes appartenant aux anomalies de la peau. En revanche, la dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomique récessive liée au *Wnt10a* n'est pas répertoriée. (20)

2.2.1 La dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomique récessive liée au *Wnt10a* (ORPHA; 248)

ORPHA:248 [Dysplasie ectodermique hypohidrotique autosomique récessive](#)

Plus d'informations

Synonyme(s): AR-HED ; Dysplasie ectodermique anhidrotique autosomique récessive

Mots-clés: Anomalie associée à WNT10A

2.2.1.1 Etiologie

Récemment, l'intérêt a été porté sur l'implication du gène *Wnt10a* dans certaines formes de dysplasies ectodermiques autosomiques récessives.

En 2011, Cluzeau *et al.* ont réalisé une étude sur 65 patients présentant des anomalies concernant au moins deux structures ectodermiques. Après analyse génétique, 10 patients étaient atteints de dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à une mutation du gène *Wnt10a*. La mutation non-sens Phe228Ile était la plus fréquemment retrouvée chez des patients homozygotes ou hétérozygotes composites. (21)

2.2.1.2 Signes cliniques

En général, la dysplasie ectodermique hypohidrotique entraîne des anomalies des dents, des cheveux et des glandes sudoripares. Chez les patients atteints de ce type de dysplasie ectodermique et porteurs d'une mutation de *Wnt10a*, les symptômes retrouvés étaient :

- des anomalies dentaires comme une microdontie et surtout des agénésies dentaires
- des cheveux fins et fragiles et dans certains cas, les sourcils peuvent être touchés.

- une hypohidrose ou anhidrose qui est la diminution ou l'absence de la capacité de sudation

Chez les porteurs d'une mutation du gène *Wnt10a*, il n'est pas retrouvé de dysmorphisme facial et les signes ectodermiques sont en général peu sévères. Contrairement aux autres formes de dysplasies ectodermiques hypohidrotiques, les patients avec des mutations du *Wnt10a* peuvent présenter une denture temporaire quasi complète avec des anomalies de forme alors que la denture permanente pourra présenter une hypodontie sévère ou une oligodontie (21)(22)

La différence avec les patients atteints d'oligodontie isolée liée au *Wnt10a* reposera alors sur la présence d'anomalies d'autres structures ectodermiques.

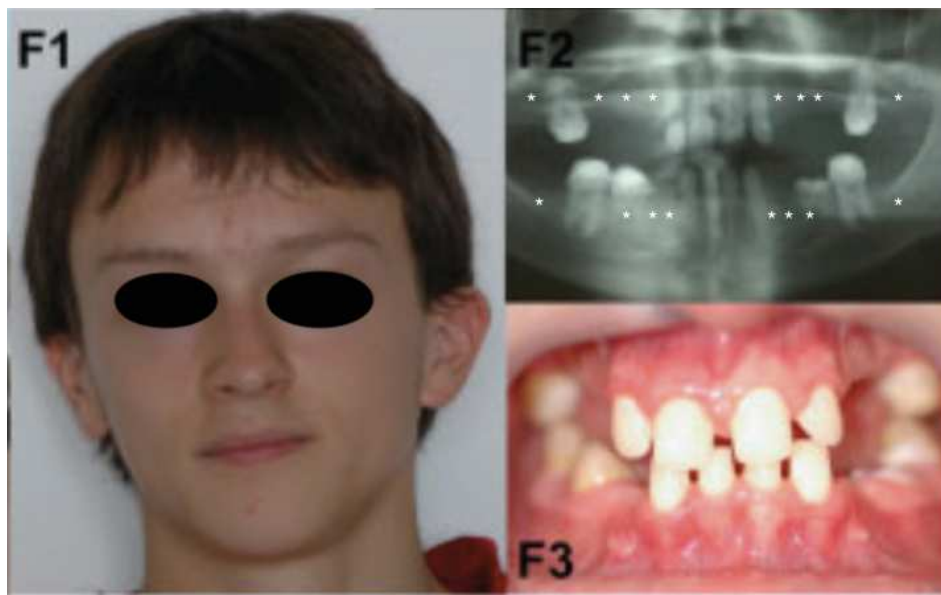


Figure 7 : Patient de 16 ans atteint d'HED liée au Wnt10a. On notera la présence de nombreuses agénésies dentaire d'après l'article de Cluzeau et al. (21)



Figure 8 : patient de 5 ans atteint d'HED liée au Wnt10a d'après l'article de Cluzeau et al. (21)

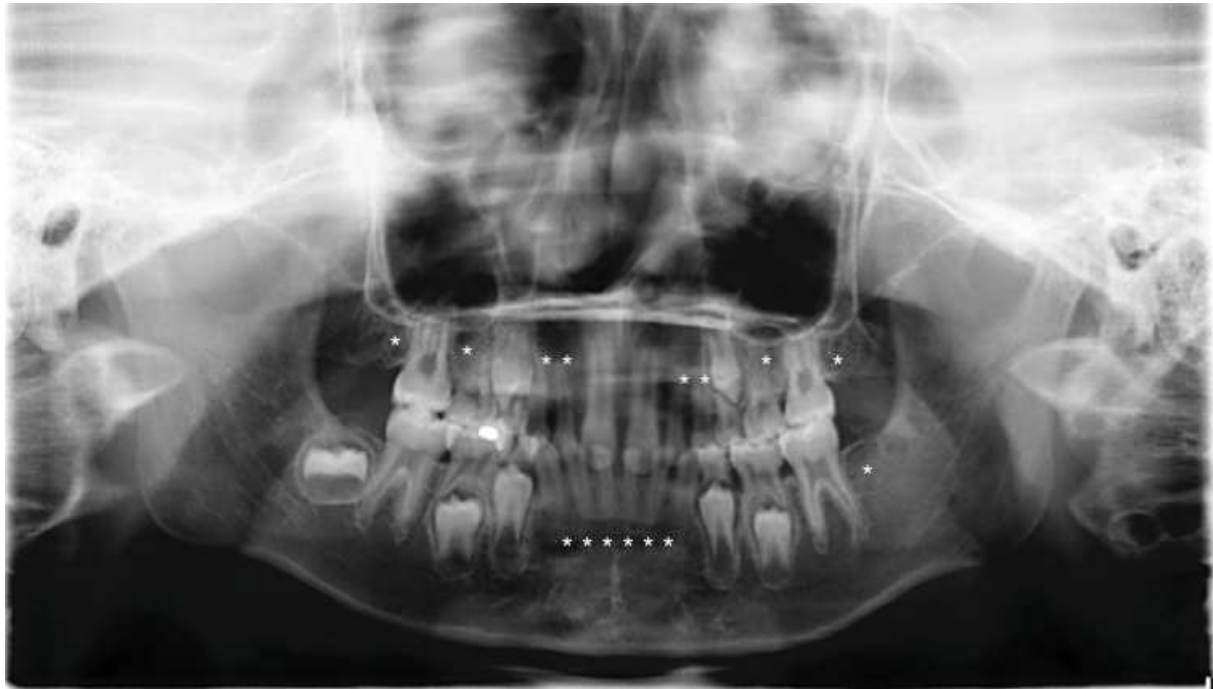


Figure 9 : Radiographie panoramique d'un patient de 11ans atteint de dysplasie ectodermique liée au *Wnt10a*. Toutes les dents lactéales étaient présentes, on remarque une agénésie de 15 dents permanentes d'après l'article de Zeng et al. (23)

Remarque : pour les figures 7 et 9, les astérisques ont été rajoutés par nos soins aux panoramiques des articles cités.

2.2.2 La dysplasie odonto-onychodermique (ORPHA ; 2721) (OMIM# 257980)

2.2.2.1 Description

ORPHA:2721		
Synonyme(s):	Hérédité: Autosomique récessive	UMLS: C0796093 C1275074
DOOD	Âge d'apparition: Enfance	MeSH: C537742
OODD	CIM-10: Q82.4	GARD: 4054
Prévalence: <1/1 000 000	OMIM: 257980	MedDRA: -

La dysplasie odonto-onychodermique (OODD) est une forme rare de dysplasie ectodermique. La prévalence de cette pathologie est de moins de 1 cas sur 1 000 000. (24)

2.2.2.2 Etiologie

Le gène mis en cause dans cette forme de dysplasie est le gène *Wnt10a*. La transmission de cette maladie est autosomique récessive. (24)

Des mutations faux sens ou non sens homozygotes ont été mises en évidence dans les cas d'OODD (25) (26)

2.2.2.3 Signes cliniques

Le tableau clinique de la dysplasie odonto-onychodermique regroupe des anomalies de toutes les structures ectodermiques telles que :

- une oligodontie
- une dysplasie des ongles des mains et des pieds
- une hyperkératose palmoplantaire qui est une augmentation significative de la couche cornée de l'épiderme
- une peau sèche
- une hypotrichose c'est-à-dire que les patients présentent une chevelure plus ou moins clairsemée
- une hyperhidrose de la paume des mains et de la plante des pieds (transpiration excessive)
- une langue lisse avec des papilles fungiformes et filiformes peu marquées (25)

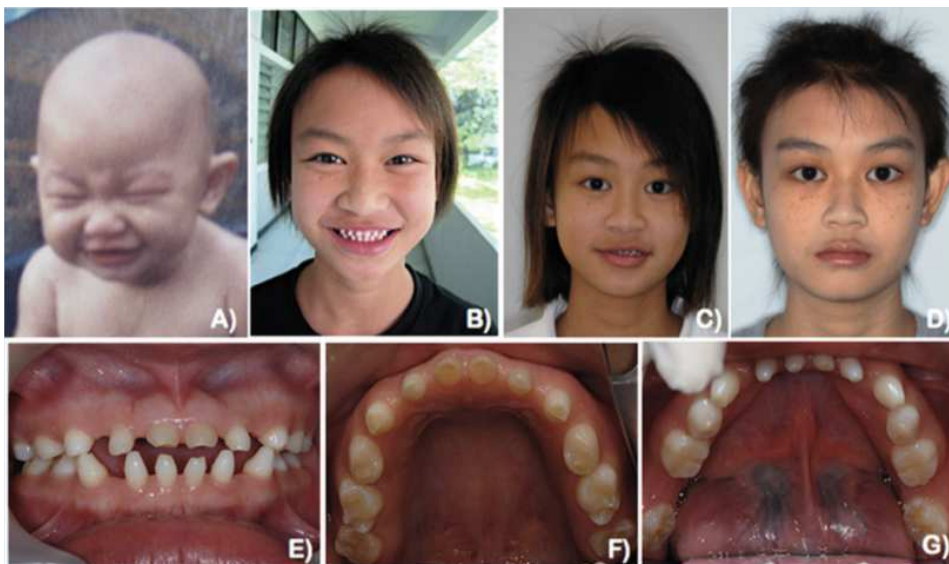


Figure 10 : Patiente de 19 ans atteinte de OODD, d'après l'article de Kantaputra, (27)

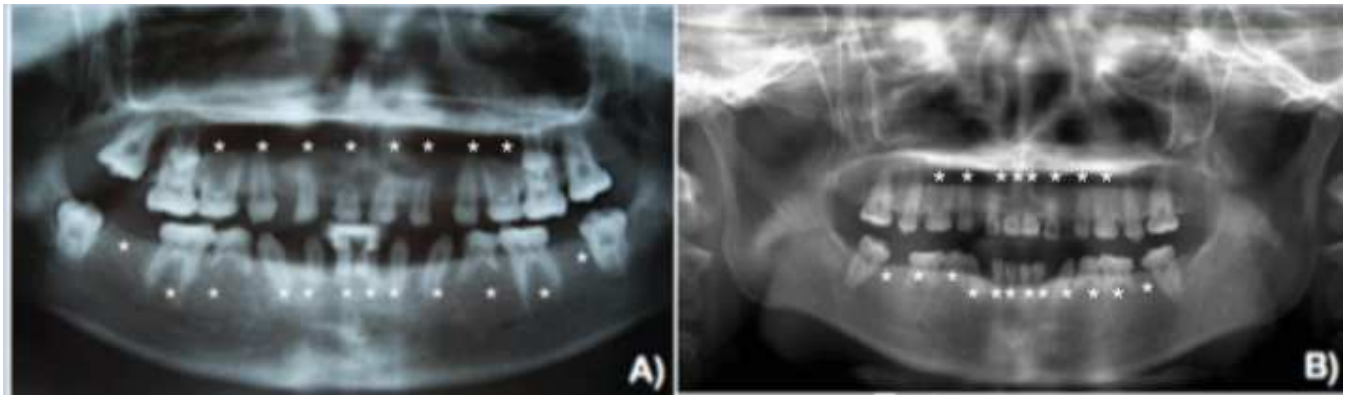


Figure 11: Radiographies panoramiques de la patiente à 12 ans (A) et 19 ans (B) d'après l'article de Kantaputra (27)

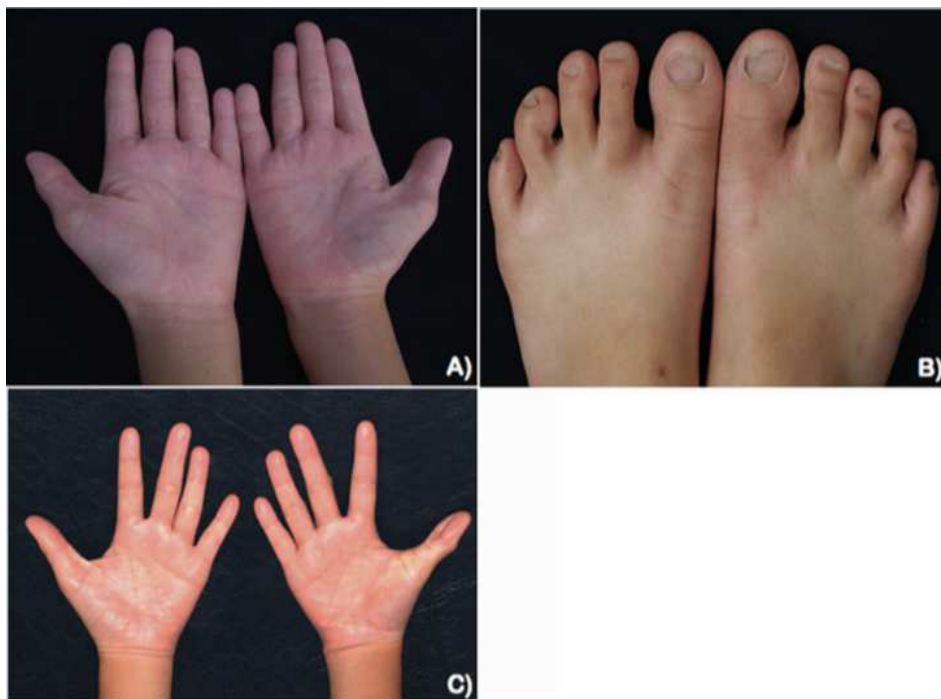


Figure 12: Caractéristiques ectodermiques de la patiente, d'après l'article de Kantaputra (27)

2.2.3 Le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (ORPHA; 50944) (OMIM# 224750)

2.2.3.1 Description

ORPHA:50944		
<i>Synonyme(s):</i>	paupières-hypodontie-hypotrichose	<i>CIM-10:</i> Q82.8
SSPS	Tumeurs eccrines-dysplasie ectodermique	<i>OMIM:</i> 224750
SSSP		<i>UMLS:</i> C1857069
Syndrome d'hyperkératose palmoplantaire-kystes des paupières-hypodontie-hypotrichose	<i>Prévalence:</i> <1 / 1 000 000	<i>MeSH:</i> -
	<i>Hérédité:</i> Autosomique dominante ou Autosomique récessive	<i>GARD:</i> -
Syndrome de kératodermie palmoplantaire-kystes des	<i>Âge d'apparition:</i> Enfance, Adolescence	<i>MedDRA:</i> -

Le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (SSPS) est une maladie rare appartenant au groupe des dysplasies ectodermiques. (28)

2.2.3.2 Etiologie

Comme la dysplasie odonto-onychodermique, le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge est causé par une mutation dans le gène *Wnt10a*. La transmission de cette pathologie est considérée comme récessive mais cela est difficile à déterminer car comme pour l'OODD, les patients hétérozygotes pour la mutation peuvent tout de même présenter certains signes cliniques. (16)

Le SSPS peut être causé par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites. (29)

Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont la mutation non sens p.107X et la mutation faux sens Phe228Ile. (16)(29)

2.2.3.3 Signes cliniques

Les signes cliniques de ce syndrome sont identiques à ceux de la dysplasie odonto-onychodermique c'est-à-dire que l'on retrouve chez les patients :

- une oligodontie surtout de la denture permanente
- une hyperkeratose palmoplantaire
- une peau sèche
- une hypotrichose
- une hyperhidrose des mains et pieds
- une langue lisse avec des papilles peu marquées

Cependant, un signe permet de faire la distinction entre une OODD et le SSPS, c'est la présence de plusieurs kystes apocrines le long des paupières.



Figure 13 : Cas clinique d'après l'article de Petrof (30)

3 DIAGNOSTIC DE L'OLIGODONTIE ISOLEE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS

3.1 Diagnostic clinique

Dans les formes syndromiques, le diagnostic est souvent posé lorsqu'une anomalie des structures ectodermiques telles que les cheveux ou les ongles est repérée. Mais dans les formes isolées, différents motifs de consultation peuvent pousser le chirurgien-dentiste à considérer le diagnostic de l'oligodontie des dents permanentes : une perte tardive des dents lactéales, l'absence en bouche de la dent permanente après sa date d'éruption, une demande esthétique suite à des anomalies de forme des incisives centrales maxillaires notamment.

Avant 6 ans, la découverte sera le plus souvent fortuite suite à un examen radiologique.

3.1.1 Anamnèse

Le but de la première consultation sera de connaître l'historique médical de l'enfant. Une analyse rigoureuse des antécédents médicaux et chirurgicaux sera faite à l'aide d'un questionnaire médical classique.

En cas de suspicion d'oligodontie, il faudra chercher des cas similaires dans la famille du patient (31). Il sera aussi nécessaire de s'intéresser à son historique dentaire pour éliminer certains diagnostic différentiels de l'oligodontie tels que : les extractions précoces, les traumatismes dentaires dans la petite enfance.

De plus, il faudra chercher si d'autres anomalies de structures ectodermiques sont présentes pour éviter de passer à côté d'un syndrome plus important.

3.1.2 Examen clinique

L'examen clinique exo-buccal reposera notamment sur la recherche d'asymétries faciales, d'anomalies des tissus mous, sur l'examen du profil et l'évaluation de la hauteur des différents étages de la face.

Concernant l'examen endo-buccal, le dentiste réalisera un comptage des dents de manière rigoureuse quadrants par quadrants pour mettre en évidence la présence de dents temporaires après leur date normale d'exfoliation ou l'absence de dents permanentes après la date d'éruption.

Dents \ Ages	avant la naissance	naissance	3-4 mois	4-5 mois	6-7 mois	7-8 mois	8-9 mois	9-12 mois	12-15 mois	16-20 mois	20-24 mois	2-3 ans	3-4 ans	6-7 ans	7-8 ans	8-9 ans	9-10 ans	10-11 ans	11-12 ans
incisive centrale maxillaire	début formation couronne		fin formation couronne			début éruption				fin formation racine				chute	chute				
incisive centrale mandibulaire	début formation couronne		fin formation couronne		début éruption					fin formation racine				chute	chute				
incisive latérale maxillaire	début formation couronne			fin formation couronne			début éruption			fin formation racine				chute	chute				
incisive latérale mandibulaire	début formation couronne			fin formation couronne		début éruption				fin formation racine					chute				
canine maxillaire	début formation couronne						fin formation couronne			début éruption		fin formation racine						chute	
canine mandibulaire	début formation couronne						fin formation couronne			début éruption		fin formation racine						chute	
première molaire maxillaire	début formation couronne				fin formation couronne				début éruption			fin formation racine					chute		
première molaire mandibulaire	début formation couronne				fin formation couronne				début éruption			fin formation racine					chute		
deuxième molaire maxillaire	début formation couronne							fin formation couronne			début éruption		fin formation racine					chute	
deuxième molaire mandibulaire	début formation couronne							fin formation couronne			début éruption		fin formation racine					chute	

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des grandes étapes d'évolution des dents temporaires en fonction de l'âge de l'enfant d'après l'ouvrage de Thivichon-Prince et Alliot-Licht (32)

Dents - Ages	avant la naissance	naissance	première année	1-2 ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans	5-6 ans	6-7 ans	7-8 ans	8-9 ans	9-10 ans	10-11 ans	11-12 ans	12-13 ans	13-14 ans	14-15 ans	>15 ans
incisive centrale maxillaire			début formation couronne				fin formation couronne			début éruption		fin formation racine						
incisive centrale mandibulaire			début formation couronne				fin formation couronne		début éruption		fin formation racine							
incisive latérale maxillaire			début formation couronne				fin formation couronne				début éruption		fin formation racine					
incisive latérale mandibulaire			début formation couronne				fin formation couronne		début éruption			fin formation racine						
canine maxillaire			début formation couronne						fin formation couronne					début éruption		fin formation racine		
canine mandibulaire			début formation couronne						fin formation couronne			début éruption			fin formation racine			
première prémolaire maxillaire				début formation couronne				fin formation couronne					début éruption		fin formation racine			
première prémolaire mandibulaire				début formation couronne				fin formation couronne					début éruption		fin formation racine			
deuxième prémolaire maxillaire					début formation couronne				fin formation couronne				début éruption		fin formation racine			
deuxième prémolaire mandibulaire					début formation couronne				fin formation couronne				début éruption		fin formation racine			
première molaire maxillaire		début formation couronne							début éruption			fin de la formation de la racine						
première molaire mandibulaire		début formation couronne							début éruption			fin de la formation de la racine						
deuxième molaire maxillaire					début formation couronne					fin formation couronne				début éruption		fin formation racine		
deuxième molaire mandibulaire					début formation couronne					fin formation couronne				début éruption		fin formation racine		
troisième molaire maxillaire										début formation couronne	début formation couronne					fin de formation couronne		début éruption
troisième molaire mandibulaire										début formation couronne	début formation couronne					fin de formation couronne		début éruption

Tableau 3: Tableau récapitulatif des grandes étapes d'évolution des dents définitives en fonction de l'âge de l'enfant d'après l'ouvrage de Thivichon-Prince et Alliot-Licht (32)

L'oligodontie est souvent associée à des anomalies morphologiques au niveau du bloc incisif maxillaire permanent, les incisives se trouvent être de forme conique. Certains patients peuvent aussi présenter des signes de microdontie. (2)

La présence de facettes d'usure plus ou moins importantes sur les dents temporaires persistantes est une autre piste qui rapprochera le praticien du diagnostic de l'oligodontie.

L'examen des fonctions primaires telles que la mastication, la phonation, la déglutition ou la respiration sera effectué pour rechercher d'éventuelles anomalies.

3.1.3 Examen radiologique

L'examen clinique permet d'orienter le praticien vers le diagnostic de l'oligodontie mais l'examen radiologique reste le seul permettant d'établir un diagnostic positif en mettant en évidence l'absence de germes dentaires des dents permanentes et éliminer alors le diagnostic différentiel du défaut d'éruption primaire.

La radiographie panoramique ou orthopantomogramme est une radiographie extra-buccale permettant de diagnostiquer les agénésies dentaires.

L'âge idéal pour sa réalisation est aux alentours de 6 ans, en effet normalement à cet âge, l'ensemble des germes des dents permanentes est détectable radiographiquement excepté ceux des dents de sagesse.

Si une oligodontie est suspectée chez un enfant de moins de 3 ans, une panoramique peut être faite mais il sera juste possible d'indiquer les dents présentes car de nombreuses dents n'auront pas encore commencé leur minéralisation. (Tableau 3)

En cas de doute, des clichés endo-buccaux rétro-alvéolaires pourront apporter plus de précision.

Pour rappel, les dents permanentes les plus souvent absentes dans les cas d'oligodonties isolées liées au *Wnt10a* sont les premières et deuxième prémolaires, les incisives latérales ainsi que les deuxième molaires. (18)

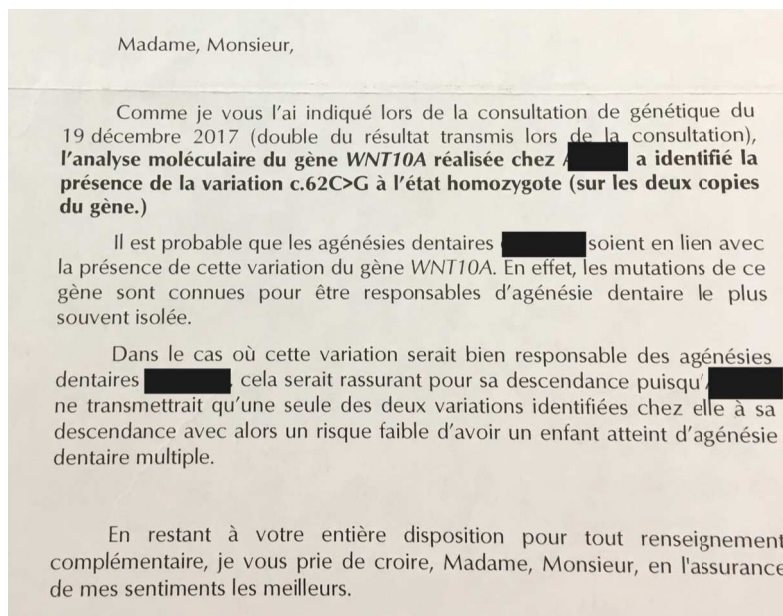
3.2 Diagnostic génétique

Pour préciser le diagnostic, un test génétique est réalisé. Celui-ci permet de déterminer les gènes en cause, le mode de transmission et les éventuelles pathologies associées.

Le test de diagnostic GenoDENT créé grâce à différentes équipes françaises de chercheurs, généticiens et praticiens permet à partir d'un échantillon salivaire d'analyser plus de 500 gènes pouvant être impliqués dans des pathologies bucco-dentaires. (33)

Ce test permet un séquençage très haut débit du génome et permet d'établir une analyse moléculaire. (34)

Quand une oligodontie isolée est suspectée, l'analyse génétique du gène *Wnt10a* peut être demandée en première intention.



Madame, Monsieur,

Comme je vous l'ai indiqué lors de la consultation de génétique du 19 décembre 2017 (double du résultat transmis lors de la consultation), l'analyse moléculaire du gène *WNT10A* réalisée chez [REDACTED] a identifié la présence de la variation c.62C>G à l'état homozygote (sur les deux copies du gène.)

Il est probable que les agénésies dentaires [REDACTED] soient en lien avec la présence de cette variation du gène *WNT10A*. En effet, les mutations de ce gène sont connues pour être responsables d'agénésie dentaire le plus souvent isolée.

Dans le cas où cette variation serait bien responsable des agénésies dentaires [REDACTED], cela serait rassurant pour sa descendance puisque [REDACTED] ne transmettrait qu'une seule des deux variations identifiées chez elle à sa descendance avec alors un risque faible d'avoir un enfant atteint d'agénésie dentaire multiple.

En restant à votre entière disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Figure 14 : Exemple d'un compte rendu de consultation dans un service de génétique médicale

4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'OLIGODONTIE ISOLEE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'oligodontie sera de rétablir les fonctions essentielles comme la mastication, la déglutition, la respiration ou encore la phonation mais aussi de permettre une croissance osseuse adaptée. L'impact psychologique des pathologies dentaires et notamment de l'oligodontie sera aussi à évaluer. En effet, il a été démontré que

ces pathologies dentaires étaient associées à une qualité de vie en lien avec la santé orale moins importante. (35)

De plus, le coût de ces soins, qui ne sont pas toujours bien remboursés et la durée du traitement peuvent parfois décourager la famille, l'écoute et l'accompagnement seront essentiels tout au long de la prise en charge. (35)

4.1 Création de l'équipe pluridisciplinaire

Comme pour tout type d'oligodontie, la création d'une équipe pluridisciplinaire est indispensable afin de préparer et de créer un projet thérapeutique solide,

Le chirurgien-dentiste doit prendre contact avec différents spécialistes comme : le généticien, l'orthodontiste, l'orthophoniste, le chirurgien-maxillo facial ainsi que le pédiatre de l'enfant pour mener une action commune pour la prise en charge.

Le praticien peut aussi adresser la famille vers différents centres de référence des maladies rares (CRMR) ou des centres de compétence des maladies rares (CCMR) en France qui prendra en charge le patient et sa famille grâce à une équipe pluridisciplinaire pour mener à bien le traitement.

Le réseau o-rares en France regroupe les différents centres existants. Le centre coordinateur de ce réseau étant celui situé à Strasbourg.

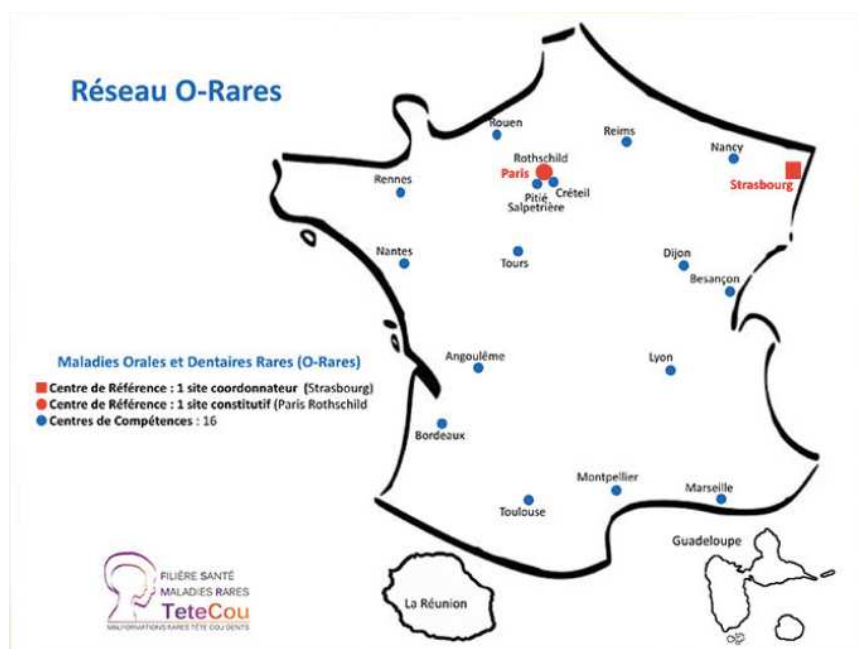


Figure 15 : Répartition des centres de référence et de compétence du réseau o-rares en France (36)

Ces centres proposent un suivi et une prise en charge complète et permet au patient, s'il le souhaite, l'inscription de ses données médicales et dentaires dans un registre de recherches comme le D4/Phenodent pour permettre de mieux connaître la maladie et d'alimenter la recherche sur ces anomalies rares. (37)

De plus, la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) a pour objectif d'améliorer la documentation sur les maladies rares, d'améliorer les réseaux de soins, et de faire avancer la recherche. (38)

Pour cela, un Set de Données Minimales Nationales Maladies Rares (SDM-MR) a été mis en place pour permettre le recueil d'informations sur les maladies rares lorsque les patients sont admis dans des centres de référence et de compétence sur l'ensemble du territoire grâce au dossier patient informatisé. (39)

Une application spécialisée, **BaMaRa**, a vu le jour pour permettre ce recueil d'informations lorsque le dossier patient n'est pas compatible et que le recueil du SDM n'est pas envisageable dans l'hôpital partenaire. Les informations recueillies par l'application seront pas la suite transmises à la BNDMR. (40)

Une fois le plan de traitement établi, une demande **d'Affection Longue Durée hors liste (ALD 31)** peut être demandée auprès de la sécurité sociale pour permettre un remboursement des soins.

4.2 Prise en charge en fonction de l'âge du patient

La prise en charge de l'oligodontie n'est pas une chose aisée et va reposer sur l'implication de tous les membres de l'équipe médicale.

L'objectif sera de rétablir les fonctions et l'esthétique en maintenant la dentition existante et en permettant l'éruption correcte des dents permanentes présentes, en évitant les lésions carieuses, en prévenant l'usure des dents lactéales restantes ou encore en évitant leurs infraclusions et d'éventuels troubles de l'occlusion.

Les traitements peuvent différer d'un patient à l'autre car beaucoup de critères varient : le nombre de dents permanentes manquantes, le nombre, la situation et l'état des dents lactéales restantes, le nombre et la position des dents définitives présentes, la qualité de l'os, l'hygiène ainsi que l'âge du diagnostic.

Dans la littérature, très peu d'articles correspondent à la prise en charge de l'oligodontie isolée liée au *Wnt10a*, je me suis donc basée sur des articles concernant la prise en charge des hypodonties en règle générale ou dans des formes syndromiques.

D'une manière générale, le traitement est constitué de différentes étapes : la prévention, puis une étape de restaurations intermédiaires avec des soins conservateurs, prothétiques, orthodontiques pour permettre de suivre la croissance jusqu'à la fin de l'adolescence puis une étape définitive lorsque la croissance est terminée où les soins seront définitifs et la solution implantaire pourra être envisagée. (41)

4.2.1 Avant 6 ans : avant l'apparition des dents définitives

Si le diagnostic de l'oligodontie isolée est posé très tôt dans l'enfance, l'objectif premier sera de maintenir l'état des dents lactéales le plus longtemps possible et de permettre aux futures dents définitives existantes de faire leur éruption dans les meilleures conditions.

4.2.1.1 La prévention carieuse

Alimentation

La prévention de l'apparition de caries commence par des rappels importants sur l'alimentation auprès de l'enfant et de sa famille. Les quelques règles sont :

- avoir une alimentation variée et équilibrée non sucrée
- respecter le rythme des repas (3x/j ± goûter)
- éviter le grignotage en dehors des repas
- limiter les boissons sucrées et sodas, favoriser l'eau pendant les repas
- faire attention au pouvoir sucrant des sirops pour enfant, rappeler de proposer un verre d'eau suite à la prise du médicament (42)

Hygiène bucco-dentaire

Le praticien doit porter son attention sur l'apprentissage des méthodes de brossage par l'enfant et vérifier le bon contrôle de plaque lors des rendez-vous suivants.

Puis quelques règles seront à rappeler :

- brossage au moins deux fois par jour (matin et soir) pendant 2 minutes
- le brossage doit se faire sous la surveillance et le contrôle d'un adulte jusqu'à 8 ans minimum
- utilisation d'une brosse à dent et d'un dentifrice adaptés en fonction de l'âge de l'enfant
- favoriser l'utilisation de la brosse à dent électrique

- utilisation de fil dentaire et de brossettes inter-dentaires lorsque l'enfant est plus âgé (42)

Soins conservateurs

Dans la littérature la technique de traitement des caries dans les cas d'oligodontie isolée n'est pas abordée. On suivra donc un protocole classique d'élimination du tissu carieux puis de mise en place d'un matériau de restauration adaptée.

4.2.2 Entre 6 et 12 ans

Entre 6 et 12 ans, les règles d'hygiène, les conseils alimentaires et la prévention des lésions carieuses restent les mêmes.

Avec l'apparition des dents définitives, de nouvelles problématiques de prise en charge se présentent à nous.

De plus, il semble intéressant de se rapprocher d'un orthophoniste pour permettre de corriger les interpositions linguales, les déglutitions atypiques quand celles-ci sont présentes.

4.2.2.1 Soins conservateurs

A l'apparition des premières et des deuxièmes molaires définitives, si elles sont présentes, il pourra être nécessaire de réaliser le scellement des sillons de celles-ci.

En présence de lésions carieuses, le traitement de la dent se fera selon les protocoles habituels.

Dans certains cas d'oligodontie isolée liée au *Wnt10a*, les anomalies de formes des incisives définitives maxillaires peuvent poser des problèmes d'esthétique. En cas de demande de la part de l'enfant, il sera possible d'envisager dans un premier temps de modifier la forme des incisives en réalisant des restaurations au composite à partir de wax up et de mock up. (41)(43)

De plus, les incisives permanentes mandibulaires sont régulièrement absentes, un des signes cliniques de l'oligodontie isolée liée au *Wnt10a* est la persistance des incisives mandibulaires lactéales au-delà de 7-8 ans, sur lesquelles apparaissent des usures importantes. Il sera donc primordial de reconstituer la morphologie de ces dents le plus tôt possible pour prévenir au maximum l'aggravation de ces signes d'usure et d'essayer de maintenir une occlusion optimale.

Il semble judicieux de réaliser des contrôles régulièrement pour modifier les reconstitutions en fonction de la croissance si nécessaire.

4.2.2.2 Prévention de l'ankylose dentaire et de l'infraclusion

L'ankylose dentaire est caractérisée par la fusion entre l'os alvéolaire et la dent suite à la disparition du ligament alvéolo-dentaire. Les dents temporaires et notamment les molaires temporaires mandibulaires sont les dents les plus fréquemment touchées. (45)

Une des conséquences de l'ankylose est l'infraclusion de la dent concernée. En effet, il y a un arrêt de la croissance de l'os alvéolaire autour de la dent ankylosée mais les dents adjacentes, si elles sont présentes, continuent à suivre la croissance des maxillaires de manière normale, la dent ankylosée se retrouve alors sous le plan d'occlusion et peut donner l'impression d'être enfouie. (45)



Figure 16 : Radiographie d'une seconde molaire temporaire ankylosée sans dent succédanée chez un patient de 14 ans d'après l'article de Kurol (44)



Figure 17 : Photographie de la deuxième molaire temporaire ankylosée chez le même patient à l'âge de 16 ans d'après l'article de Kurol (44)

L'infraclusion de la dent temporaire a plusieurs conséquences: modification de la courbe occlusale, une égression des dents antagonistes, une bascule des dents adjacentes entraînant une diminution de la longueur d'arcade, des problèmes parodontaux au niveau des dents adjacentes. (45)

Plusieurs thérapeutiques sont possibles mais différents éléments sont à prendre en compte comme l'état de la dent ankylosée, la sévérité de l'infraclusion, le stade de résorption radiculaire, la position et l'état des dents adjacentes si elles existent. Dans le cas de l'oligodontie isolée, il faudra aussi considérer que de nombreuses dents définitives peuvent être absentes.

Si l'infraclusion est sévère :

L'extraction de la dent ankylosée sera envisagée. En présence, de dents adjacentes, une prise en charge orthodontique pourra être mise en place suite à l'extraction pour maintenir ou fermer les espaces. (45)

Si l'infraclusion est modérée, que les racines de la dent concernée sont peu résorbées et que la dent est saine :

La dent est gardée comme mainteneur d'espace, il faut la remettre dans le plan d'occlusion par adjonction de composites, par des inlay-onlay ou par des coiffes préformées (41). Ces modifications permettront de maintenir aussi un diamètre mésio-distal convenable pour éviter la bascule des dents voisines. (45)

Cette dent peut être utilisée comme support de prothèse si des dents adjacentes sont absentes. La remise en place de la dent dans le plan d'occlusion permet aussi d'éviter l'égression des dents antagonistes.

Si l'infraclusion est modérée mais que les racines sont résorbées au-delà des 2/3 :

L'extraction de la dent ankylosée sera envisagée.

Dans tous les cas, il sera primordial d'être en communication avec l'orthodontiste et de bien connaître son plan de traitement. En effet, une dent ankylosée ne réagit pas aux forces orthodontiques, il est indispensable de prendre cette notion en compte. (45)

Enfin, le meilleur moyen de prévenir l'ankylose est de maintenir les dents temporaires persistantes dans le plan d'occlusion en les modifiant si besoin.

4.2.2.3 Prise en charge prothétique précoce

En cas de perte de dents temporaires sans dents successionales, il sera indispensable de réfléchir à une solution prothétique permettant un développement optimal des structures osseuses tout en rétablissant les fonctions et l'esthétique pour envisager une prise en charge implantaire à l'âge adulte. Le choix de la restauration prothétique en phase intermédiaire dépendra du nombre de dents permanentes manquantes et de leur position ainsi que de l'état et de la position des dents lactéales restantes.

Différentes options sont envisageables :

- si un traitement orthodontique est en cours avec un système multi-attaches, il sera possible d'intégrer des dents en résine sur l'appareil fixe, le temps du traitement orthodontique, pour rétablir l'esthétique et maintenir l'espace. Cette solution sera plutôt indiquée en cas d'agénésies dans le secteur antérieur. (46)
- En cas d'agénésies dans le secteur postérieur, il sera possible de maintenir l'espace avec des appareils adaptés (mainteneurs d'espace) ou une prothèse amovible partielle qui pourra être faite et réadaptée au fur et à mesure de la croissance. La prothèse amovible reste la solution de choix dans l'enfance quand le nombre de dent manquante est important. (47)
- Quand les dents manquantes sont localisées dans un seul secteur, il semblerait possible d'envisager des restaurations fixes collées en phase intermédiaire. Le bridge collé semble être plus intéressant que le bridge conventionnel car il permet d'éviter la préparation trop importante des dents ainsi que des souffrances pulpaire. (48)

4.2.2.4 Prise en charge implantaire précoce

La Haute Autorité de Santé, en 2006, détermine dans un rapport que l'utilisation de deux (ou 4) implants dans la région symphysaire est possible chez un enfant de plus de 6 ans présentant des agénésies dentaires multiples liées à une dysplasie ectodermique ou à d'autres maladies rares. Cela peut être envisagé seulement après échec ou intolérance de la solution prothétique conventionnelle. (49)

4.2.3 Entre 12 et 16 ans

A l'adolescence, il sera important de réévaluer la qualité des restaurations qui auront été faites précédemment et les modifier si besoin pour s'adapter à la croissance des structures oro-faciales.

A partir de 12 ans, le traitement orthodontique pourra être envisagé de manière plus complète. Chez certains patients atteints d'oligodontie non syndromique, on retrouve des troubles de la croissance faciale avec notamment une diminution de la dimension verticale et de l'espace inter-occlusal, une supraclusion et un surplomb importants, un rétrognatisme bi-maxillaire avec une insuffisance de développement vertical et sagittal. L'objectif du traitement orthodontique sera alors de préparer à une potentielle chirurgie maxillo-faciale en fin de croissance, de maintenir l'espace, d'avoir des rapports inter-arcades satisfaisants en réduisant la supraclusion et en éliminant les inversés d'articulé. (43) (47)

En général, quand le patient ne présente pas de troubles squelettiques, l'orthodontie permettra de maintenir ou de réorganiser correctement les espaces pour conserver les longueurs d'arcade et permettre les restaurations prothétiques finales. (47)

Dans cette phase de traitement orthodontique, les dents temporaires en bon état peuvent être considérées dans le plan de traitement. Il faudra toutefois faire attention aux forces exercées sur ces dents pour éviter une résorption radiculaire trop importante.

Comme dit précédemment, pour optimiser les résultats, il semble intéressant de se rapprocher d'un orthophoniste pour permettre de corriger les interpositions linguales, les déglutitions atypiques quand celles-ci sont présentes.

4.2.4 A partir de 16 ans

A la fin de la croissance, chez les jeunes adultes, le traitement prothétique final reposant notamment sur la pose de prothèses supra-implantaires pourra être envisagé après des opérations de chirurgie maxillo-faciale si besoin et la fin du traitement orthodontique.

Chirurgie maxillo-faciale

Dans certains cas d'oligodontie sévère avec des conséquences squelettiques importantes, la chirurgie maxillo-faciale pourra être envisagée. Elle consistera en le plus souvent en des ostéotomies maxillaire et mandibulaire. (47)(50) (51)

Prothèse et implantologie

De plus, la chirurgie maxillo-faciale sera indispensable avant le traitement implantaire. En effet, chez les patients atteints d'oligodontie, les crêtes alvéolaires sont plus fines et la hauteur de l'os peut être insuffisante pour permettre une pose d'implants dans les conditions adéquates notamment dans les secteurs postérieurs. Le chirurgien pourra alors pratiquer des greffes osseuses, des sinus lifts ou encore des dérivations nerveuses dans les situations délicates. (47)(50)

La prothèse implantaire pourra être fixe ou amovible en fonction des cas et reposera sur la réalisation de couronnes unitaires, de bridge sur implant ou encore de prothèses amovibles stabilisées sur implants.

Chez les patients présentant une oligodontie sévère avec très peu de dents définitives présentes sur les deux arcades, il semble judicieux d'envisager la réalisation d'overdentures sur les dents restantes ou d'attachements axiaux sur implants pour stabiliser une prothèse amovible complète.

CONCLUSION

La famille des gènes *Wnt* est une famille de gène importante puisqu'elle joue un rôle essentiel dans différents processus de développement chez l'homme grâce à l'action des protéines Wnt et notamment de la protéine Wnt10a dans la voie de signalisation Wnt/ β -caténine.

Depuis plusieurs années, l'intérêt est porté sur le gène *Wnt10a* responsable, lors de mutation, de plusieurs pathologies. Certaines sont syndromiques comme la dysplasie ectodermique hypohidrotique, la dysplasie odonto-onychodermique ou encore le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge, qui ont comme signe clinique commun, une oligodontie des dents permanentes.

Le sujet de notre travail était centré sur une pathologie non syndromique liée à une mutation du gène *Wnt10a* : l'oligodontie isolée. Cette pathologie est le plus souvent diagnostiquée à partir de 7-8 ans puisque les signes cliniques sont peu visibles avant cet âge car la denture temporaire est très rarement touchée et que les anomalies de forme et de nombre concernent surtout la denture permanente. Les agénésies sont souvent nombreuses et peuvent entraîner des conséquences psychologiques et fonctionnelles importantes.

La réussite de la prise en charge de ces patients reposera sur le travail d'une équipe pluridisciplinaire organisée et sérieuse ou sur l'action des différents centres de référence et de compétence existant dans toute la France. Le plan de traitement sera propre à chaque cas et reposera sur des contrôles réguliers pour suivre au mieux l'évolution des dents temporaires et définitives présentes et la croissance du patient. A chaque âge de l'enfant, l'objectif thérapeutique sera réévalué.

BIBLIOGRAPHIE

1. Manière, MC. Houari, S. Strub, M. Les anomalies dentaires. In: Thivichon-Prince, B. Alliot-Licht, B, ed. La bouche de l'enfant et de l'adolescent. Collection Pedia. 1ère édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019: 151-2.
2. Tardieu C, Jung S, Niederreither K, Prasad M, Hadj-Rabia S, Philip N, et al. Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with WNT10A gene mutations: A multicentric genotype-phenotype study. Clin Genet. nov 2017;92(5):477-86.
3. Nusse R, Varmus HE. Wnt genes. Cell. juin 1992; 69(7):1073-87.
4. Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. Annu Rev Cell Dev Biol. 1998; 14(1):59-88.
5. Miller JR. The Wnts. Genome Biol. 2002;3(1):REVIEWS3001.
6. Tamura M, Nemoto E. Role of the Wnt signaling molecules in the tooth. Jpn Dent Sci Rev. nov 2016;52(4):75-83.
7. Liu F, Millar SE. Wnt/ β -catenin signaling in oral tissue development and disease. J Dent Res. avr 2010;89(4):318-30.
8. Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. Am J Med Genet A. déc 2006; 140(23):2530-5.
9. Liu Y, Han D, Wang L, Feng H. Down-regulation of Wnt10a affects odontogenesis and proliferation in mesenchymal cells. Biochem Biophys Res Commun. mai 2013;434(4):717-21.
10. Orphanet. Recherche de maladies [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR

11. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. Am J Hum Genet. avr 2007;80(4):588.
12. Orphanet. Recherche de maladies [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&type_list=disease&data_id=16428&Nom%20de%20g%E8ne=Wnt-family-member-10A---WNT10A&search=Disease_Search_Simple&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=WNT10A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Gen
13. Van den Boogaard M-J, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. J Med Genet. mai 2012; 49(5):327-31.
14. Abid MF, Simpson MA, Barbosa IA, Seppala M, Irving M, Sharpe PT, et al. WNT10A mutation results in severe tooth agenesis in a family of three sisters. Orthod Craniofac Res. juin 2018; [Epub ahead of print]
15. Ruiz-Heiland G, Lenz S, Bock N, Ruf S. Prevalence of WNT10A gene mutations in non-syndromic oligodontia. Clin Oral Investig. 2019; 23(7): 3103-3113.
16. Bohring A, Stamm T, Spaich C, Haase C, Spree K, Hehr U, et al. WNT10A Mutations Are a Frequent Cause of a broad spectrum of ectodermal dysplasias with sex-biased manifestation pattern in heterozygotes. Am J Hum Genet. juill 2009;85(1):97-105.
17. Plaisancié J, Bailleul-Forestier I, Gaston V, Vaysse F, Lacombe D, Holder-Espinasse M, et al. Mutations in WNT10A are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia. Am J Med Genet A. avr 2013; 161A(4):671-8.
18. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N. WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. Am J Med Genet A. févr 2014; 164A(2):353-9.

19. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Matuszewska-Trojan S, Jagodziński PP. WNT10A coding variants and maxillary lateral incisor agenesis with associated dental anomalies. *Eur J Oral Sci.* févr 2015;123(1):1-8.
20. de La Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A.* oct 2019; 179(10):1913-81.
21. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat.* janv 2011;32(1):70-2.
22. Wright JT, Grange DK, Fete M. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 29 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1112/>
23. Zeng B, Xiao X, Li S, Lu H, Lu J, Zhu L, et al. Eight mutations of three genes (EDA, EDAR, and WNT10A) identified in seven hypohidrotic ectodermal dysplasia patients. *Genes* [Internet]. sept 2016 [cité 29 mai 2018];7(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042395/>
24. Orphanet. Dysplasie odonto onychodermique [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2482&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2721&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Dysplasie-odonto-onychodermique&title=Dysplasie%20odonto-onychodermique&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2482&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2721&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Dysplasie-odonto-onychodermique&title=Dysplasie%20odonto-onychodermique&search=Disease_Search_Simple)
25. Adaimy L, Chouery E, Mégarbané H, Mroueh S, Delague V, Nicolas E, et al. Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: The Odonto-onycho-dermal Dysplasia. *Am J Hum Genet.* oct 2007;81(4):821-8.

26. Nawaz S, Klar J, Wajid M, Aslam M, Tariq M, Schuster J, et al. WNT10A missense mutation associated with a complete Odonto-Onycho-Dermal Dysplasia syndrome. *Eur J Hum Genet.* déc 2009;17(12):1600-5.
27. Kantaputra P, Kaewgahya M, Jotikasthira D, Kantaputra W. Tricho-odonto-onycho-dermal dysplasia and WNT10A mutations. *Am J Med Genet A.* avr 2014; 164A(4):1041-8.
28. Orphanet. Syndrome de Schöpf Schulz Passarge [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10664&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=224750&Disease_Disease_Search_diseaseType=OMIM&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Schopf-Schulz-Passarge&title=Syndrome%20de%20Sch%F6pf-Schulz-Passarge&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10664&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=224750&Disease_Disease_Search_diseaseType=OMIM&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Schopf-Schulz-Passarge&title=Syndrome%20de%20Sch%F6pf-Schulz-Passarge&search=Disease_Search_Simple)
29. Wedgeworth EK, Nagy N, White JML, Pembroke AC, McGrath JA. Intra-familial variability of ectodermal defects associated with WNT10A mutations. *Acta Derm Venereol.* mai 2011; 91(3):346-7.
30. Petrof G, Fong K, Lai-Cheong JE, Cockayne SE, McGrath JA. Schöpf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation, p.Cys107X, in WNT10A. *Australas J Dermatol.* août 2011; 52(3):224-6.
31. Hobson RS, Carter NE, Gillgrass TJ, Jepson NJA, Meechan JG, Nohl F, et al. The interdisciplinary management of hypodontia: the relationship between an interdisciplinary team and the general dental practitioner. *Br Dent J.* mai 2003; 194(9):479-82.
32. Thivichon-Prince B, Alliot-Licht B. La bouche de l'enfant et de l'adolescent. Collection Pedia. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
33. Association Dentaire Française. Quintessence du congrès de l'ADF, 2018, Paris, Palais des Congrès [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur:

<https://www.adfcongres.com/quintessence2018/84/>

34. O-rares. Consultation initiale [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.o-rares.com/consultation-initiale>

35. Friedlander L, Berdal A, Boizeau P, Licht BA, Manière M-C, Picard A, et al. Oral health related quality of life of children and adolescents affected by rare orofacial diseases: a questionnaire-based cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* juin 2019;14(1):124.

36. O-Rares. Manifestations orales et dentaires des maladies rares - Strasbourg [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.o-rares.com/>

37. Phenodent. D[4]/Phenodent [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.phenodent.org/travaux.php>

38. Banque Nationale de Données Maladies Rares. Objectifs [Internet]. 2014 [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.bndmr.fr/le-projet/presentation/objectifs/>

39. Banque Nationale de Données Maladies Rares. Le Set de Données Minimal National [Internet]. 2014 [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.bndmr.fr/le-set-de-donnees-minimal/>

40. Banque Nationale de Données Maladies Rares. Le mode autonome avec l'application BaMaRa [Internet]. 2017 [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.bndmr.fr/participer/mode-autonome/>

41. Nunn JH, Carter NE, Gillgrass TJ, Hobson RS, Jepson NJ, Meechan JG, et al. The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. *Br Dent J.* mars 2003; 194(5):245-51.

42. Union Francaise pour la Santé Bucco-Dentaire. Fiches patients [Internet]. UFSBD. [Cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/fiches-patients/>

43. Worsaae N, Jensen BN, Holm B, Holsko J. Treatment of severe hypodontia-oligodontia—an interdisciplinary concept. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2007;36(6):473-80.
44. Kurol J. Impacted and ankylosed teeth: why, when, and how to intervene. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* avr 2006;129(4 Suppl):S86-90.
45. Arhakis A, Boutiou E. Etiology, diagnosis, consequences and treatment of infraoccluded primary molars. *Open Dent J.* déc 2016;10:714-9.
46. Gonçalves TMSV, Gonçalves LM, Sabino-Bezerra JR, Santos-Silva AR, Silva WJ da, Garcia RCMR, et al. Multidisciplinary therapy of extensive oligodontia: A Case Report. *Braz Dent J.* avr 2013; 24(2):174-8.
47. Lauwers L, Wojcik T, Delbarre A, Movaghar R, Ferri J. [Hypodontia: therapeutic strategy elaborated from 30 cases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* nov 2009;110(5):263-8.
48. Jepson NJ, Nohl FS, Carter NE. The interdisciplinary management of hypodontia: restorative dentistry | *British Dental Journal* [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/4809940>
49. O-rare. Rapport de la HAS concernant l'oligodontie chez l'enfant. [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: https://www.o-rare.com/medias/fichiers/rapport_has_oligodontie_chez_l_enfant.pdf
50. Breeze J, Dover MS, Williams RW. Contemporary surgical management of hypodontia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* juin 2017; 55(5):454-60.
51. Van Sickels JE, Raybould TP, Hicks EP. Interdisciplinary management of patients with ectodermal dysplasia. *J Oral Implantol.* 2010; 36(3):239-45.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : tableau des 19 gènes *Wnt* présents chez l'homme et leur position d'après l'article de Miller et al 2001 (5)

Figure 1 : Schéma de la protéine Frizzled (Fz) d'après l'article de Wodarz et Nusse 1998 (4)

Figure 2 : Schéma de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine d'après l'article de Liu et Millar 2010 (7)

Figure 3 : Schéma des différents stades de formation de l'organe dentaire (8)

Figure 4 : Principales anomalies liées au *Wnt10A* d'après le site orphanet (12)

Figure 5 : Panoramique dentaire de la patiente.

Figure 6 : A) Photographie extrabuccale du patient. B, C, D) Photographies intrabuccales, on notera l'anomalie de forme des incisives centrales. E) Panoramique dentaire de l'enfant

Figure 7 : Patient de 16 ans atteint d'HED liée au *Wnt10a*. On notera la présence de nombreuses agénésies dentaires d'après l'article de Cluzeau et al. (21)

Figure 8 : Patient de 5 ans atteint d'HED liée au *Wnt10a* d'après l'article de Cluzeau et al. (21)

Figure 9 : Radiographie panoramique d'un patient de 11ans atteint de dysplasie ectodermique liée au *Wnt10a*. Toutes les dents lactéales étaient présentes, on remarque une agénésie de 15 dents permanentes, d'après l'article de Zeng et al. (23)

Figure 10 : Patiente de 19 ans atteinte de OODD, d'après l'article de Kantaputra. (27)

Figure 11 : Radiographies panoramiques de la patiente à 12 ans (A) et 19 ans (B), d'après l'article de Kantaputra, (27)

Figure 12 : Caractéristiques ectodermiques de la patiente, d'après l'article de Kantaputra. (27)

Figure 13 : Cas clinique issu de l'article de Petrof (30)

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des grandes étapes d'évolution des dents temporaires en fonction de l'âge de l'enfant d'après l'ouvrage de Thivichon-Prince et Alliot-Licht (32)

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des grandes étapes d'évolution des dents définitives en fonction de l'âge de l'enfant d'après l'ouvrage de Thivichon-Prince et Alliot-Licht (32)

Figure 14 : Exemple d'un compte rendu de consultation dans un service de génétique médicale.

Figure 15 : Répartition des centres de référence et de compétence du réseau o-rares en France (36)

Figure 16 : Radiographie d'une seconde molaire temporaire ankylosée sans dent successionnelle chez un patient de 14ans d'après l'article de Kurol (44)

Figure 17: Photographie de la deuxième molaire temporaire ankylosée chez le même patient à l'âge de 16 ans d'après l'article de Kurol (44)

WEYDERT (Juliette) – Diagnostic et prise en charge des enfants et des adolescents atteints d'oligodontie isolée, porteurs d'une mutation du gène *Wnt10a*.

52f; ill ; tabl ; 51ref ; 30cm (Thèse : Chir.Dent ; Nantes ; 2019)

RESUME : La famille des gènes *Wnt* joue un rôle essentiel chez l'homme notamment par l'action de la protéine Wnt dans la voie de signalisation Wnt/ β -caténine.

Des mutations du gène *Wnt10a* sont responsables soit de trois pathologies syndromiques qui présentent toutes parmi leurs signes cliniques, des agénésies des dents permanentes, soit d'une oligodontie isolée (non syndromique).

Cette pathologie est diagnostiquée à partir de 7-8 ans car la denture temporaire est le plus souvent non touchée et les patients présentent des agénésies d'un grand nombre de dents permanentes et des anomalies de forme des incisives permanentes. Ces oligodonties entraînent des conséquences psychologiques et fonctionnelles importantes.

Le chirurgien dentiste devra proposer d'établir un diagnostic génétique pour confirmer la présence d'une mutation du gène *Wnt10a*. De plus, la réussite de la prise en charge de ces patients reposera sur le travail d'une équipe pluridisciplinaire organisée et sérieuse en lien avec les centres de référence et de compétence. Le plan de traitement sera propre à chaque cas et devra être adapté à l'évolution des dents temporaires et définitives présentes et à la croissance du patient.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pédiodontie

MOTS CLES MESH :

Malformations dentaires – tooth abnormalities

Protéines de type wingless – Wnt proteins

Mutation – mutation

Prise en charge de la maladie – disease management

JURY :

Président : Professeur ALLIOT-LICHT B.

Directeur : Professeur ALLIOT-LICHT B.

Assesseur : Docteur DAJEAN-TRUTAUD S.

Assesseur : Docteur LOPEZ-CAZAUX S.

Assesseur : Docteur RENAUDIN S.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

5 rue d'Orléans 44000 NANTES

juliette_weydert@hotmail.fr