

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2017

N°

**Données actuelles sur les défauts
d'éruption primaires : aspects génétiques**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

GUERRY Flavia

Née le 25/05/1992

Le 03/11/2017 devant le jury ci-dessous :

Président : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Assesseur : Monsieur le Docteur Jean-Philippe PERRIN

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Assesseur : Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME

Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr LABOUX Olivier
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr GIUMELLI Bernard
Assesseurs	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
Professeurs Emérites	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
Praticiens Hospitaliers	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame HYON Isabelle Madame GOEMAERE GALIERE Hélène
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Monsieur ABBAS Amine Monsieur AUBEUX Davy Madame BERNARD Cécile Monsieur BOUCHET Xavier Madame BRAY Estelle Madame CLOITRE Alexandra Monsieur DRUGEAU Kévin Madame GOUGEON Béatrice Monsieur LE BOURHIS Antoine Monsieur LE GUENNEC Benoît Monsieur LOCHON Damien Madame MAÇON Claire Madame MAIRE-FROMENT Claire-Hélène Madame MERCUSOT Marie-Caroline Monsieur OUVRARD Pierre Monsieur PRUD'HOMME Tony Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel
Maître de Conférences	
Madame VINATIER Claire	
Enseignants Associés	A.T.E.R.
Monsieur KOUADIO Ayepa (Assistant Associé) Madame LOLAH Aoula (MC Associé) Madame RAKIC Mia (PU Associé)	Madame BON Nina

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

À Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Professeur des Universités.

Praticien hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire.

Docteur de l'Université de Nantes.

Habilitée à diriger des recherches.

Chef du département de Sciences biologiques.

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

Vous avez su me guider dans mon travail et me conseiller dans sa réalisation.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre investissement tout au long de ce projet.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance à votre égard.

Remerciements

À Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD,

Maitre de Conférences des Universités,
Praticien hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaire,
Docteur de l'Université de Nantes Département de Pédiodontie, Nantes.

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

*Je vous remercie pour l'intérêt et la curiosité que vous avez porté à mon travail et
pour votre grande réactivité.*

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements.

Remerciements

À Monsieur le Docteur Jean-Philippe PERRIN,

Praticien hospitalier du Centre hospitalier de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale, Nantes.
Spécialiste en orthopédie Dento-Maxillo-Faciale et Stomatologie.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour le partage de cas cliniques qui ont apporté à ma thèse d'intéressants éléments de recherche.

Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce projet et je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'examiner cette thèse.

Remerciements

À Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME,

Docteur de l'Université de Nantes.

Assistant hospitalier universitaire des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaire,
Département de Pédiodontie, Nantes.

Praticien hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaire.

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury, pour votre investissement et
votre bienveillance dans ma formation ainsi que la clarté de votre enseignement.*

Je vous prie de trouver à travers ces pages ma profonde gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
<u>PREMIÈRE PARTIE</u> : LES MÉCANISMES DE L'ÉRUPTION DENTAIRE.....	11
I-Définition.....	12
II- Les étapes successives de l'éruption physiologique.....	12
II-1 Phase pré-éruptive.....	13
II-1-1 Les mouvements pré-éruptifs des dents temporaires.....	13
II-1-2 Les mouvements pré-éruptifs des dents permanentes.....	13
II-1-2-1 Dents successionnelles.....	13
II-1-2-2 Dents accessionnelles.....	14
II-2 Phase éruptive pré-fonctionnelle.....	15
II-2-1 L'éruption intra-osseuse.....	15
II-2-1-1 La théorie multifactorielle.....	17
II-2-1-1-1 Le rôle du follicule dentaire.....	18
II-2-1-1-2 Mécanisme biologique : le remodelage osseux.....	19
II-2-1-1-3 Biologie cellulaire et moléculaire de l'éruption dentaire.....	21
II-2-1-1-3-1 Acteurs cellulaires et moléculaires de l'éruption dentaire.....	21
II-2-1-1-3-2 Rôle des ostéoblastes dans l'éruption dentaire.....	28
II-2-2 L'éruption trans-muqueuse.....	29
II-2-3 Période pré-occlusale.....	31
II-3 Phase fonctionnelle post-occlusale.....	31
III- Chronologie normale de l'éruption.....	31
III-1 Facteurs généraux influençant l'âge d'éruption.....	33
III-2 Facteurs buccaux ou oraux influençant l'âge d'éruption.....	33

DEUXIÈME PARTIE : DONNÉES ACTUELLES SUR LES DÉFAUTS D'ÉRUPTION PRIMAIRES : ASPECTS GÉNÉTIQUES.....34

I- Prévalence.....35

II-Démarche diagnostique.....36

II-1 Anamnèse générale.....36

II-2 Diagnostic clinique.....37

II-2-1 Caractéristiques cliniques.....37

II-3 Analyse systématique de l'examen radiologique.....41

II-4 Conséquences cliniques des défauts d'éruption primaires.....44

II-5 Diagnostic différentiel.....46

III- Diagnostic étiologique génétique.....48

III-1 Pathologies connues associées au gène *PTHR-1*.....49

III-2 Conséquences cellulaires et moléculaires d'une mutation de *PTHR-1* sur l'éruption.....50

IV- Aspects génétiques..... 51

IV-1 Analyse génétique clinique.....51

IV-2 Analyse génétique moléculaire.....52

V- Autres hypothèses pour expliquer les DPE.....54

VI- Attitudes thérapeutiques.....55

V-1 Abstention thérapeutique en orthodontie.....56

V-2 Réhabilitation restauratrice et prothétique fixe.....57

V-3 Approche chirurgicale.....57

V-4 De nouvelles perspectives de traitement en orthodontie.....61

TROISIÈME PARTIE : CAS CLINIQUE.....64

DISCUSSION.....79

CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....82

BIBLIOGRAPHIE 83

INTRODUCTION

L'éruption dentaire est un phénomène complexe. Si les étapes physiologiques sont parfaitement décrites, les mécanismes cellulaires, moléculaires et génétiques permettant de faire évoluer la dent initialement incluse dans l'os alvéolaire où elle a débuté sa formation jusqu'à sa position fonctionnelle dans la cavité buccale, ne sont encore pas totalement élucidés.

Les recherches s'orientent vers une approche multifactorielle dans laquelle l'éruption serait basée sur une cascade de signalisation. Ce dialogue cellulaire et moléculaire est génétiquement déterminé par le follicule dentaire, médiateur central, et par le réticulum étoilé puis par l'épithélium réduit de l'émail qui recouvre l'émail de la couronne dentaire.

L'éruption dentaire peut présenter des anomalies. La description et la compréhension des phénomènes normaux et de leurs mécanismes permettent de mieux comprendre les phénomènes pathologiques. En effet, différents facteurs génétiques, systémiques et locaux peuvent interférer sur le processus d'éruption à l'origine d'un retard ou d'une absence d'évolution de la dent sur l'arcade. Les récentes avancées scientifiques moléculaires et génétiques ont mis en évidence certains gènes responsables d'anomalies de l'éruption et ont permis de concevoir de nouveaux tests diagnostiques mais aussi de s'orienter vers des solutions thérapeutiques plus adaptées.

Nous définirons dans un premier temps le terme d'éruption dentaire, ses étapes successives ainsi que l'ensemble des hypothèses permettant d'expliquer ce mécanisme et, parmi ces hypothèses, celle qui a été retenue aujourd'hui.

Nous aborderons ensuite le défaut d'éruption primaire, défaut génétique peu fréquent qui se traduit par un échec de l'éruption d'une dent temporaire ou permanente postérieure non ankylosée, en relation avec la mutation du gène *PTHR-1* codant pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne.

PREMIÈRE PARTIE :

LES MÉCANISMES DE L'ÉRUPTION DENTAIRE

I- Définition

Le terme éruption dentaire vient du latin *erupere* qui signifie « pousser hors de ». Il s'agit d'un processus biologique par lequel une dent en développement fait à un moment précis son transfert de la crypte osseuse à travers l'os et la muqueuse orale pour apparaître au sein de la cavité buccale. Elle entre ensuite en contact avec son antagoniste afin de permettre la fonction occlusale sur l'arcade dentaire. C'est un événement post-natal. Dans les mois ou années après la naissance, la dent émerge de sa crypte osseuse pour devenir fonctionnelle (13) (40) (67).

La croissance du système dentaire est indissociable de celle du maxillaire et de la mandibule, elles-mêmes étroitement liées à celles de la face et de la base du crâne. Au cours de l'éruption, plusieurs phénomènes se mettent en place simultanément : le développement en hauteur des procès alvéolaires et le déplacement de la dent au sein de l'os. Les deux systèmes dentaires (maxillaire et mandibulaire) sont en cours de croissance et doivent, dans les trois plans de l'espace, conserver des relations anatomiques normales au sein d'un appareil masticateur en cours de maturation. L'éruption dentaire fait partie intégrante de la croissance cranio-faciale de l'enfant.

L'éruption est un événement génétiquement programmé, localisé et symétrique, sous la dépendance de facteurs héréditaires et endocriniens. Des gènes codant lors de l'éruption sont exprimés dans le follicule dentaire et dans l'épithélium réduit de l'émail (ERE), et agissent en cascade de signaux pour initier l'éruption.

II- Les étapes successives de l'éruption physiologique

Tout au long de son développement, le germe dentaire exécute une succession de mouvements qui modifie constamment ses rapports avec son environnement tissulaire. L'éruption dentaire correspond à 3 stades : le stade pré-éruptif, le stade éruptif pré-fonctionnel et le stade fonctionnel. Pour Marks et Schroeder, ces trois stades peuvent être divisés en cinq phases : la phase pré-éruptive, l'éruption intra-osseuse, l'éruption trans-muqueuse, l'éruption pré-occlusale et enfin la phase post occlusale (40).

II-1 Phase pré-éruptive

Cette phase correspond à la période pendant laquelle la couronne dentaire se forme. Le germe dentaire, encore dans l'os alvéolaire, se développe conjointement à la croissance en hauteur, en longueur et en épaisseur des maxillaires. Il réalise des micro-mouvements à l'intérieur de sa crypte osseuse qui présente en regard de la face occlusale un canal en communication avec la corticale externe débouchant sous la muqueuse orale. Il s'agit de l'Iter Dentis (ou canal gubernaculaire). Les mouvements pré-éruptifs déterminent l'orientation de l'éruption proprement dite de la dent.

Il faut alors distinguer les mouvements pré-éruptifs des dents temporaires des mouvements pré-éruptifs des dents permanentes.

II-1-1 Les mouvements pré-éruptifs des dents temporaires

Afin de maintenir leur distance constante avec la muqueuse lors de la croissance en hauteur des maxillaires, les germes des dents temporaires se déplacent en direction occlusale. Il s'agit d'un mouvement vers le haut pour les germes mandibulaires et d'un mouvement vers le bas pour les germes maxillaires.

La croissance en longueur des maxillaires engendre, quant à elle, la migration mésiale des germes des incisives temporaires et la migration distale des molaires temporaires. La canine reste stable.

Enfin, la croissance en largeur des maxillaires induit un déplacement des germes des dents temporaires en direction vestibulaire (45).

II-1-2 Les mouvements pré-éruptifs des dents permanentes

Il faut distinguer les mouvements pré-éruptifs des dents successives des mouvements pré-éruptifs des dents accessives (qui ne sont pas précédées par des dents temporaires).

II-1-2-1 Dents successives

Les dents permanentes successives se forment à partir de la lame dentaire secondaire. Elles se trouvent entre la muqueuse buccale et le germe de la dent temporaire. Puis les dents temporaires font leurs éruptions accompagnées par la croissance des maxillaires. Le germe de la dent définitive débute alors son mouvement dans sa propre crypte pour aboutir à sa position finale (45).

Ainsi :

- **Les prémolaires** se placent entre les racines des molaires temporaires.
- **Les canines permanentes** se positionnent au niveau de l'apex des canines temporaires.
- **Les incisives permanentes** se placent en position linguale ou palatine par rapport aux racines des incisives temporaires.

II-1-2-2 Dents accessionsnelles

Contrairement aux dents successives, les dents accessionsnelles ne sont pas précédées de dents temporaires. Elles regroupent l'ensemble des molaires définitives. Lors de sa formation, le germe présente sa face occlusale inclinée distalement pour les molaires maxillaires et mésialement pour les molaires mandibulaires.

En utilisant des implants métalliques dans l'os des maxillaires pour servir de point de repère fixe, Bjork et Skieller (66), par un suivi séquentiel radiographique, ont montré qu'il y a une rotation et une compensation par le rebord mandibulaire des germes dentaires.

Ainsi, durant la phase pré-éruptive, les dents accessionsnelles réalisent un mouvement de rotation afin de placer leur surface occlusale parallèle au plan d'occlusion. Ces mouvements sont associés à la croissance volumétrique des maxillaires (45).

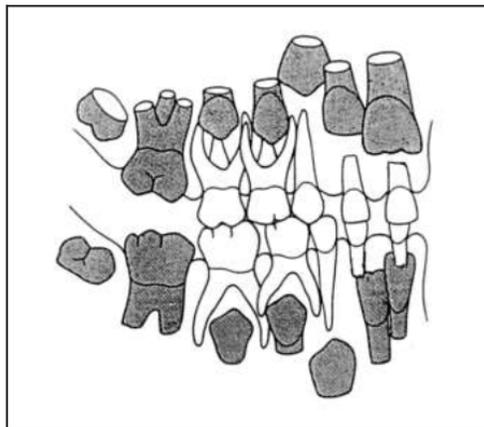


Fig.1. : Schéma de la denture d'un enfant de 6 ans montrant la position des différents germes des dents permanentes à la fin du mouvement pré-éruptif. D'après Pr Licht.

Des anomalies survenant pendant cette phase auront pour conséquences des accidents d'éruption dentaire.

II-2 Phase éruptive pré-fonctionnelle

Une fois la couronne formée, l'éruption à proprement dit commence. Cette phase débute avec la croissance radiculaire. Durant ce stade, le ligament parodontal et la jonction dento-gingivale se mettent également en place (45).

Résultant d'un trajet intra-osseux puis intra-muqueux et intra-buccal, ce mouvement majoritairement axial, conduit la dent de sa position à l'intérieur de l'os (position définie à la fin de la phase pré-éruptive) à sa position fonctionnelle sur l'arcade (45). Cette phase se termine avec la mise en occlusion de la dent.

II-2-1 L'éruption intra-osseuse

Il s'agit du premier stade d'éruption active. Le trajet intra osseux est majoritairement axial à travers l'os alvéolaire.

Le déplacement du germe au sein de l'os alvéolaire s'opère par l'élargissement par résorption osseuse de l'Iter Dentis (ou canal gubernaculaire). Le trajet éruptif se fait le long de ce chemin qui est un canal reliant la crypte osseuse à la muqueuse buccale. Il aurait donc un rôle de guide au cours de l'éruption (45). Durant cette phase la vitesse d'éruption serait de 1 à 10 $\mu\text{m}/\text{jour}$.

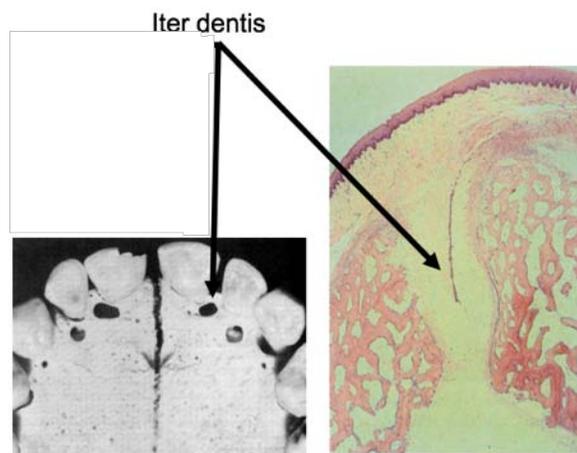


Fig.2. (40) : Coupe histologique longitudinale au niveau de l'Iter dentis (d'après Pr Licht) ; Iter dentis maxillaire sur crâne d'un enfant (d'après Marks et Schroeder, 1996).

Pour les dents permanentes dites successionales, à ce stade intra osseux, l'éruption se fait à travers le tissu osseux présent dans l'espace situé entre les racines de la dent temporaire et la dent permanente.

Mécanismes de l'éruption intra-osseuse : les anciennes théories

De nombreuses théories existent concernant le processus qui serait à l'origine de l'éruption intra-osseuse de la dent. Elles ont fait intervenir presque tous les tissus à l'intérieur ou aux environs de la dent en éruption. Cependant aucun de ces éléments n'est suffisant, à lui seul, pour expliquer ce phénomène.

D'après KREIBORG et al. (1995), quatre théories sont les plus fréquemment citées.

L'édification radiculaire

L'édification radiculaire est un phénomène concomitant à l'éruption dentaire. On a longtemps cru que l'éruption était la conséquence de la croissance radiculaire. En effet, les racines se forment au même moment que l'éruption, elles pouvaient donc représenter une force éruptive capable de déplacer le germe au sein de l'os alvéolaire.

Cependant, il a été démontré qu'une dent sans racine pouvait faire son éruption. Ainsi selon Mark et Schroeder (1996), la formation radiculaire n'est pas nécessaire à l'éruption (40).



Fig. 3. (63) : Radiographie panoramique d'un enfant de 12 ans mettant en évidence l'éruption d'une canine mandibulaire gauche malgré l'absence de racine.

De plus, en 1984, Marks et Cahill ont remplacé une prémolaire de chien par un objet artificiel inerte en conservant le follicule dentaire. L'éruption n'a pas été perturbée. Ils ont pu montrer que l'absence de la dent elle-même n'empêchait pas l'éruption de se produire (37).

Les phénomènes de pression intra-pulpaire

Une autre théorie concernant des changements dans la pression vasculaire a été évoquée. La pression hydrostatique exercée par les fluides tissulaires ou vasculaires, en particulier au niveau péri apical, serait responsable d'une force de traction de la dent. Cette théorie a été abandonnée car il a été démontré qu'en sectionnant une racine d'incisive de rat, pour supprimer la pression vasculaire dans la racine, le phénomène d'éruption a tout de même lieu (15).

Le ligament parodontal

Une théorie a mis en évidence que l'activité des fibroblastes, par le biais de leur motilité et de leur contractilité, serait transmise à la dent sous forme de traction par l'intermédiaire des fibres de collagène.

Cependant ces théories se sont basées sur des études sur les rongeurs. Chez l'homme, le ligament parodontal ne se forme qu'à la fin de la phase intra osseuse. Il n'est pas attaché à l'os pendant cette phase, contrairement aux rongeurs. De ce fait, les fibres de collagène ne peuvent pas entraîner des phénomènes de déplacement lors de cette phase (40) (76). Le rôle du ligament a été impliqué par la déduction inappropriée de l'éruption chez le rongeur.

Contrairement aux anciennes hypothèses, la dent ne participe pas activement à sa propre éruption, elle ne joue aucun rôle dans la « force éruptive ». Des interactions ont été mises en évidence entre les ostéoblastes, ostéoclastes et le follicule dentaire. On s'oriente aujourd'hui vers une théorie multifactorielle. C'est le follicule dentaire qui joue un rôle primordial dans l'éruption. Il s'agit d'un phénomène bien contrôlé génétiquement et non pas mécaniquement.

II-2-1-1 La théorie multifactorielle

L'éruption dentaire requiert un remodelage osseux coordonné par le follicule dentaire qui est une structure polarisée.

II-2-1-1-1 Le rôle du follicule dentaire

Il s'agit d'un sac de tissu conjonctif d'origine ectomésenchymateuse qui entoure l'organe de l'émail de chaque germe dentaire en formation. Il est à l'origine l'élaboration du ligament parodontal, du ciment et de l'os alvéolaire.

Le follicule dentaire joue un rôle primordial dans la phase intra-osseuse de l'éruption. En effet, plusieurs expérimentations chirurgicales chez le chien ont permis de conclure que l'intégrité du follicule est indispensable à l'éruption de la dent.

En 1980, Cahill et Marks ont montré que l'éviction du follicule dentaire de prémolaire de chien inhibait la formation du chemin d'éruption et le déplacement du germe le long de ce chemin. A contrario, si l'on procède à l'exérèse du germe dentaire en laissant en place un follicule dentaire intact, et que l'on implante ensuite une dent artificielle dans le follicule, celle-ci fera son éruption (3).

En 1987, Cahill et Marks (38) examinent l'effet du follicule dentaire sur l'éruption, après exérèse sélective d'une partie de celui-ci. Ils concluent que si l'on retire la moitié coronaire du sac folliculaire, la résorption osseuse indispensable à la formation du chemin d'éruption n'apparaît pas. Enfin, lorsqu'on élimine la moitié basale du sac folliculaire en regard de la gaine épithéliale de Hertwig, la résorption se produit mais il y a absence de rhyzagénèse et on ne voit pas d'apposition osseuse dans la portion de la crypte osseuse en regard du foramen apical provisoire.

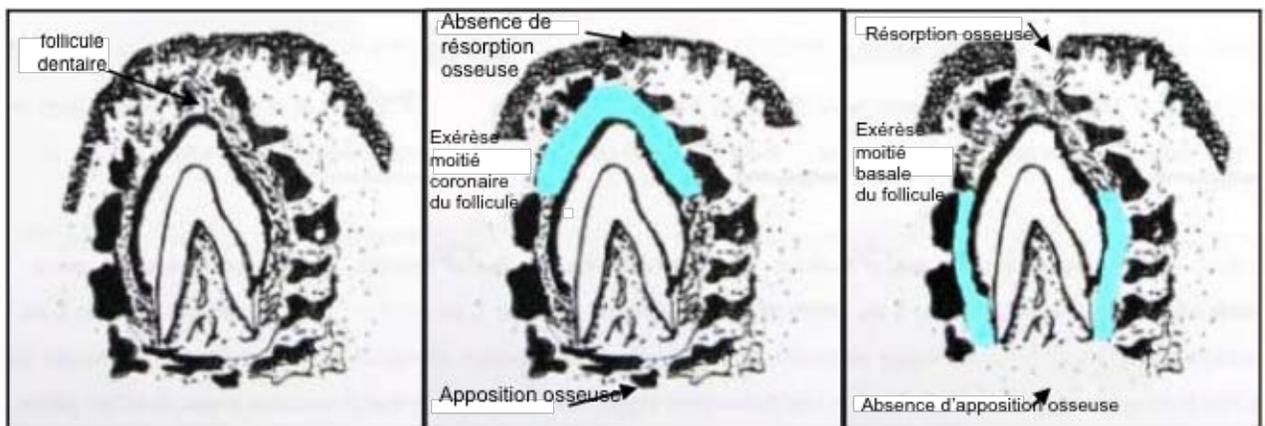


Fig.4. (38) : Illustration schématique de l'expérience de Marks et Cahill de 1987 : Rôle du follicule.

Le follicule joue donc un rôle indispensable dans l'éruption. Il permet de contrôler de façon locale le métabolisme osseux en induisant l'ostéoclastogénèse d'un côté, en résorbant l'os supracoronaire, et de l'autre côté en permettant la formation de la racine dentaire et du ligament

parodontal. Le processus Ostéolyse-Ostéoformation est polarisé et subit une régulation bilatérale, symétrique et localisée par le follicule.

Certaines pathologies confirment également l'importance du follicule. La MCHDF (Multiple Calcifying Hyperplastic Dental Follicles) se caractérise par la présence de follicules anormaux hypertrophiés. Ils contiennent des dépôts de tissus calcifiés, des restes d'épithélium odontogène et des fibres denses hyperplasiques. La conséquence est une absence d'éruption de plusieurs dents (16) (74).

II-2-1-1-2 Mécanisme biologique : le remodelage osseux

Le remodelage osseux comprend 4 phases : résorption-inversion-formation-quiescence. Ces mécanismes sont universels au remodelage osseux. Or au cours de l'éruption dentaire, ces phases ne sont plus couplées. La croissance osseuse, le développement dentaire et l'éruption sont des phénomènes concomitants et interdépendants ; la résorption osseuse a lieu au pôle coronaire de la crypte osseuse, en même temps que la formation osseuse a lieu à la base de la crypte osseuse.

Le rôle de la résorption osseuse

En 1987, Marks et Coll. (38), à travers leur expérience avec la réplique métallique, ont mis en évidence que, pour que la dent émerge, l'os doit impérativement se résorber. C'est le rôle indispensable de la résorption osseuse durant l'éruption dentaire. Pour chaque dent, le patron d'éruption suit le chemin de l'Iter Dentis par résorption par les ostéoclastes du tissu osseux au-dessus de la dent. La résorption de l'os alvéolaire entraîne l'élargissement de ce chemin afin de permettre à la couronne de se mouvoir. C'est le follicule dentaire qui initie et régule localement l'activité des ostéoclastes. La direction et la vitesse d'éruption sont fonction de la résorption osseuse.

En 1969, Cahill transfixe des germes de prémolaires de chien. Il observe que cela n'empêche pas la formation d'un chemin d'éruption. Lorsqu'il enlève la fixation, l'éruption du germe se fait rapidement. Cette expérience révèle une activité des ostéoclastes indépendante de la position du germe (2).

Un autre exemple a été développé sur un patient atteint d'une fracture mandibulaire. Lors du traitement, une canine a été ligaturée par erreur. On remarque un an plus tard la formation d'un chemin éruptif visible malgré l'incapacité de la dent à réaliser son éruption (52). Cette expérience montre que le chemin éruptif est génétiquement localisé et indépendant de la position de la dent.

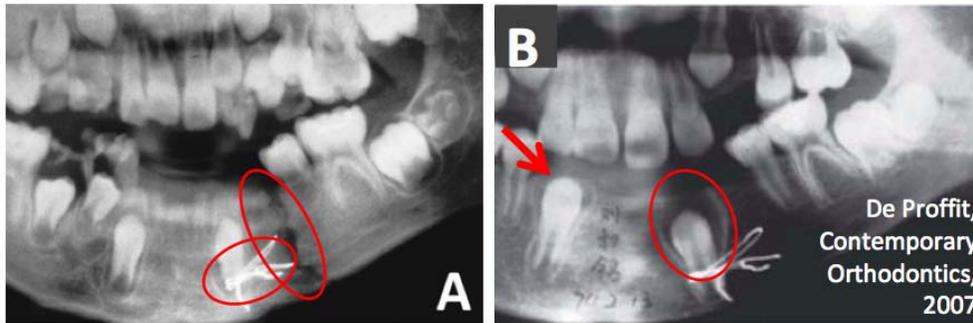


Fig.5. (52) : Radiographie panoramique mettant en évidence un chemin d'éruption bien visible

A) Le jour de la ligature accidentelle du germe de la canine mandibulaire gauche lors d'un traitement de fracture mandibulaire.

B) Un an après, visualisation du chemin éruptif au-dessus de cette canine et ce malgré l'incapacité de cette dent à réaliser son éruption.

Un autre cas mettant en évidence le rôle de l'ostéoclastogénèse est la maladie appelée ostéopétrose. Il s'agit d'une maladie congénitale caractérisée par la réduction de la résorption osseuse, mais sans atteinte de la formation de l'os. Elle est souvent caractérisée par un échec de l'émergence des dents dans la cavité buccale.

En 1984, Marks et Coll. ont travaillé sur des rats ostéopérotiques sans dents en bouche. Les dents sont correctement formées, mais restent bloquées dans leur crypte osseuse. La particularité de ces rats est qu'ils possèdent un nombre réduit d'ostéoclastes fonctionnels (37). Ainsi l'absence d'ostéoclastose implique l'impossibilité de création du chemin d'éruption.

Le rôle de l'apposition osseuse

Nous avons vu qu'un chemin d'éruption est créé au niveau de la partie coronaire du germe grâce à une ostéolyse induite par le follicule. Il existe en parallèle une apposition d'os alvéolaire à la base de la crypte. Marks et Cahill ont été les premiers à décrire cette apposition osseuse et à montrer qu'elle était induite par la base du follicule (38). Comme cité dans les expériences précédentes, en supprimant la moitié apicale du follicule d'une prémolaire de chien juste avant l'éruption, celle-ci n'avait pas lieu, malgré la formation du chemin d'éruption.

Wise et al. (2011) ont démontré que la force éruptive de la dent avait pour origine l'apposition osseuse qui était influencée par la production de Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2) par le

follicule dentaire (75).

Ces expériences montrent bien la polarisation du follicule avec l'induction de l'ostéoclasie au niveau de sa partie coronaire et l'induction de l'ostéogénèse au niveau de sa partie basale.

L'équilibre entre destruction et formation osseuse dans les pôles opposés de la crypte est régulé par un réseau complexe d'interactions entre les cellules osseuses, les hormones systémiques, les facteurs de croissance et les cytokines du microenvironnement local. Le follicule dentaire reçoit tous les signaux qui proviennent en partie de l'épithélium réduit de l'émail et régule ainsi tous les événements cellulaires intervenant dans le remodelage osseux nécessaire à l'éruption.

II-2-1-1-3 Biologie cellulaire et moléculaire de l'éruption dentaire

Trois types de cellules interviennent lors de l'éruption dentaire. Ce sont les cellules mononuclées, les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Sur le plan biochimique, le follicule dentaire sécrète une quantité de facteurs de croissance, de cytokines et exprime des facteurs de transcription qui peuvent être identifiés.

Toutes ces molécules agissent avec une localisation et une chronologie particulière. Leur action peut être redondante, assurant l'éruption même en l'absence de certains facteurs (74).

Nous allons étudier leur rôle et expliquer par quels mécanismes elles conduisent au recrutement des cellules mononuclées, à la différenciation ostéoclastique et à la régulation de l'ostéoclastogénèse et de l'ostéogénèse (74).

II-2-1-1-3-1 Acteurs cellulaires et moléculaires de l'éruption dentaire

La résorption osseuse, indispensable à la réalisation du chemin d'éruption, nécessite un afflux de précurseurs monocytaires dans le follicule qui fusionnent en ostéoclastes. Plusieurs molécules présentes dans la portion coronaire du follicule, juste avant l'éruption, ont été identifiées comme jouant un rôle dans le recrutement des pré-ostéoclastes et donc dans la régulation de l'ostéoclasie.

Avant que les monocytes n'arrivent dans le follicule, certains facteurs sont sécrétés en cascade au sein de l'épithélium réduit de l'émail (réticulum étoilé au stade de la couronne).

Au sommet de cette cascade, le Transforming Growth Factor-bêta1 (TGF- β 1) est sécrété en quantité importante. Associé à l'Epithelial Growth Factor (EGF), il permet l'expression de l'Interleukine-1alpha (IL-1 α).

➤ Transforming Growth Factor- bêta1 (TGF- β 1)

Le TGF- β 1 est un membre polypeptidique de la famille des cytokines.

Le TGF- β 1 est un facteur chimiotactique qui participe au recrutement des précurseurs ostéoblastiques. Il a, par ailleurs, une action inhibitrice sur la prolifération et sur la différenciation des ostéoclastes.

Des études immunocytochimiques ont montré que le TGF- β 1 était présent dans le réticulum étoilé pendant les deux premiers jours post natal chez le rat.

La présence de TGF- β 1 juste avant l'afflux monocytaire fait suspecter qu'il pourrait favoriser l'afflux de monocytes du sang périphérique vers le follicule (73) et ainsi agir sur l'ostéoclastogénèse nécessaire à l'éruption :

- Soit par voie directe : par chimiotactisme sur les monocytes eux-mêmes.
- Soit par voie indirecte : par stimulation de l'IL-1 α .

➤ Interleukine – 1alpha (IL-1 α)

L'IL-1 α est une cytokine de la famille des Interleukines 1 localisée dans le réticulum étoilé.

Elle stimule la transcription du gène Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1) et l'afflux des monocytes. L'IL-1 α intervient dans le signal initial de l'éruption.

L'importance d'IL-1 α a été confirmée par l'éruption retardée observée chez les souris n'exprimant pas le récepteur de l'IL-1 α . Les gènes de CSF-1 sont toujours exprimés mais c'est une autre molécule qui initie leur expression. Par conséquent, en son absence l'éruption est retardée mais peut avoir lieu (23).

➤ Epithelial Growth Factor (EGF)

L'EGF est un facteur de croissance qui a des propriétés mitogéniques. Il intervient dans la différenciation de nombreux tissus et organes (5).

Lors de l'éruption l'EGF pourrait provenir d'une source endogène (le follicule et l'organe de l'émail). L'EGF est la première molécule à avoir été déterminée comme accélératrice de l'éruption (5). En effet, en 1965, Cohen montre que l'injection d'EGF à des souriceaux nouveaux entraîne une accélération de l'émergence clinique des dents sur ce modèle animal, notamment s'il est injecté 3 jours après la naissance (5).

L'expression de l'EGF et de son récepteur (EGFr) augmentent dans le follicule juste avant l'éruption et permettraient la prolifération et l'afflux des monocytes dans le follicule.

➤ Transforming Growth Factor- alpha (TGF- α)

Une autre molécule accélératrice de l'éruption est le TGF- α . Il est présent dans le réticulum étoilé juste avant l'afflux de monocytes. Il y a redondance de fonction. L'EGF et le TGF utilisent en effet le même récepteur, ainsi il est normal que leurs effets soient identiques. Cependant, chez les souris qui présentent une absence du gène TGF- α , l'éruption se produit quand même, ce qui signifie que l'EGF seul peut initier l'éruption (74).

L'évènement cellulaire clé dans l'éruption dentaire est donc l'afflux précoce de précurseurs monocytaires dans la portion coronaire du follicule.

Des études sur des chiens et des rats ont montré qu'au niveau coronaire, ces cellules mononuclées étaient recrutées par le follicule (J3), par le biais de signaux moléculaires à fort chimiotactisme (Colony Stimulating Factor-1 et Monocyte Chemotactic Protein One).

➤ Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1)

Le CSF-1 est une protéine membranaire indispensable à l'éruption : il s'agit du signal initial de l'éruption.

On observe une expression maximale de CSF-1 et un afflux des monocytes concomitants. Il serait donc nécessaire au recrutement des cellules mononuclées en induisant un chimiotactisme vis à vis de ces cellules (76). Il est nécessaire à la maturation et à la différenciation des monocytes en ostéoclastes. Le CSF-1 augmente le nombre d'ostéoclastes dans la crypte osseuse ; donc il crée le chemin éruptif en déclenchant la résorption osseuse (17).

Une étude a révélé qu'il permettrait l'éruption dentaire suite à son injection dans l'os chez des rats atteints d'ostéopétrose qui présentent une ostéoclasie réduite et une absence totale d'éruption des dents. L'absence de CSF-1 entraîne une baisse des ostéoclastes et conduit donc à un tableau ostéopétrotique, et par la même à des défauts d'éruption dentaire (25).

Toutes ces molécules agissent avec une localisation et une chronologie particulière. En effet CSF-1 doit être présent avant la fin du 1er jour post natal pour induire l'éruption des incisives de rat et avant le 3ème jour post natal pour les premières molaires mandibulaires (74).

Ceci met en évidence l'importance de la « fenêtre temporelle » dans le phénomène de l'éruption dentaire.

Le CSF-1 régule donc l'éruption en contrôlant l'ostéoclasie. Il est produit dans le follicule dentaire juste avant l'éruption, puis sa transcription décroît (56).

➤ Monocyte Chemotactic Protein One (MCP-1)

Le MCP-1 est une cytokine qui régule l'activité des monocytes/ macrophages.

Que et Wise en 1997 ont montré que les cellules du follicule dentaire transcrivent le gène de MPC-1 et que le pic d'expression correspond à l'afflux de monocytes par chimiotactisme (comme pour CSF-1) mais son rôle dans l'éruption reste encore imprécis. Toutes les molécules favorisant l'éruption (EGF, IL-1 α et CSF-1) augmentent l'expression du gène MCP-1 dans le follicule (56).

➤ Nuclear Factor - kappa B (NF-kB).

NF-kB est facteur de transcription nucléaire qui pourrait participer à la séquence des signaux moléculaires de l'éruption (55).

Que et coll. montrent que NF-kB est exprimé et synthétisé par les cellules du follicule dentaire en culture. L'activation de NF-kB est améliorée par IL-1 α . NF-kB serait indispensable à la différenciation ostéoclastique mais son rôle exact dans l'éruption n'est pas entièrement élucidé (55).

Beaucoup de molécules stimulent l'expression des gènes de CSF-1 et de MCP-1 comme l'IL-1 et la Parathyroid Hormone related Peptide (PTHrP) (71).

L'EGF et le CSF-1 augmentent l'expression de C-fos. C-fos est exprimé dans le follicule (42). Il intervient dans la régulation de la différenciation des monocytes en ostéoclastes.

Toujours sous l'induction du follicule, ces cellules mononuclées prolifèrent puis fusionnent entre elles pour former les ostéoclastes multinucléés, assurant la résorption osseuse. On observe alors une augmentation concomitante du nombre d'ostéoclastes dans le tiers coronaire des cryptes osseuses alvéolaires (39).

La mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en pré ostéoclastes, puis en ostéoclastes, est principalement sous la dépendance de RANKL (Receptor Activator of NF-kB Liguant), OPG (Ostéoprotégérine), et RANK (Receptor Activator of NF-kB).

➤ La triade RANK-L/OPG/RANK

En 2003, Odgren et coll. (44) ont étudié des souris knock-out pour le gène codant la protéine RANK-L et ont mis en évidence *in vivo* un défaut d'éruption.

Les interactions entre RANK-L, exprimées par les ostéoblastes, et son récepteur membranaire RANK exprimé par les monocytes précurseurs, ont un rôle essentiel (68). En effet, le couple RANK-L/RANK conduit à la différenciation ostéoclastique, et intervient également dans l'activation de l'ostéoclaste (77).

Cette interaction est inhibée par l'OPG, facteur inhibiteur de la résorption osseuse, produit entre autres par les ostéoblastes. L'OPG agit comme un récepteur qui lie RANK-L et empêche ainsi les interactions entre RANK-L et RANK et donc la différenciation des précurseurs et l'activation des ostéoclastes. L'expression de RANK-L, marqueur de l'ostéoclastogénèse est plus élevée dans la partie coronaire du follicule et permet ainsi de créer le chemin d'éruption (34).

L'expression du gène de RANK-L et du récepteur RANK des précurseurs des ostéoclastes est régulée entre autres par CSF-1 lors de l'ostéoclastogénèse.

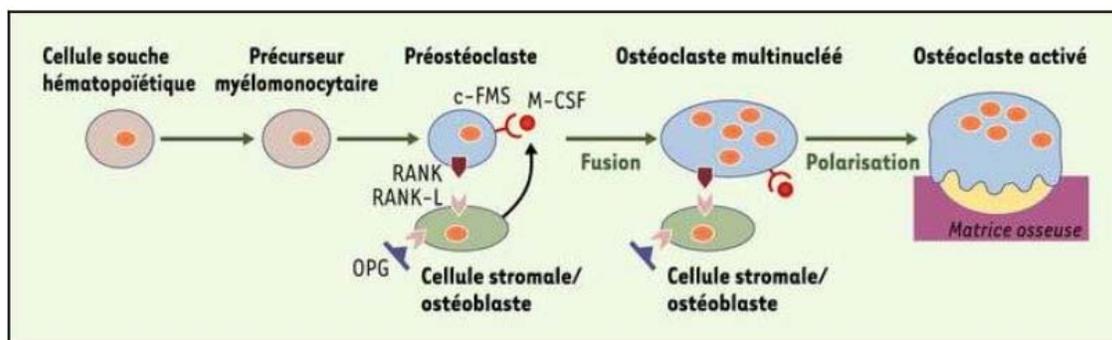


Fig.6. (87) : Différenciation de l'ostéoclaste.

Chez la souris, l'inactivation génique d'OPG entraîne une réduction de la masse osseuse (ostéoporose par hyperostéoclastose), alors que son hyper expression chez des souris transgéniques entraîne une augmentation de la masse osseuse (ostéopétrose par absence d'ostéoclastes). A l'inverse, toujours chez la souris, l'inactivation du gène *RANK* ou du gène *RANK-L* entraîne une ostéopétrose sévère due à l'absence d'ostéoclastes.

Ainsi RANK-L apparaît comme le facteur essentiel de l'ostéoclastogénèse, processus dans lequel les ostéoblastes sont indispensables (28).

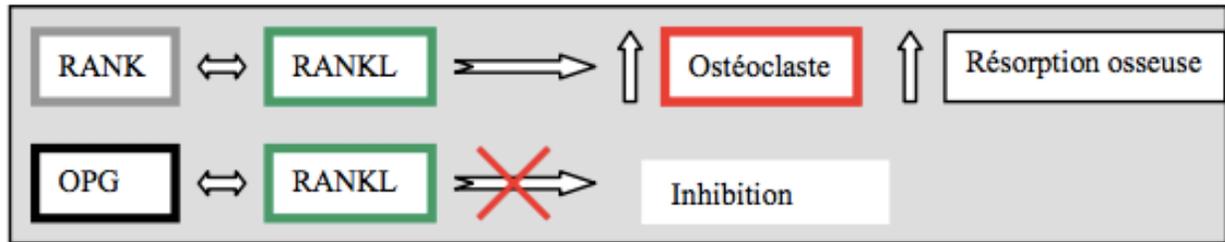


Fig.7. : Schéma synthétique du système OPG / RANK / RANKL. D'après Pr LICHT.

Selon Wise et coll. (82), l'ostéoclastogénèse nécessaire à l'éruption, serait le résultat de la baisse du niveau d'OPG constatée dans le follicule de la première molaire mandibulaire de rat, au troisième jour post natal. Dans leur étude en 2005, ils soutiennent l'hypothèse selon laquelle la régulation négative de l'OPG nécessaire à l'éruption des dents est médiée par le CSF-1 (80).

L'OPG et le RANK-L sont contrôlés par de nombreux facteurs, induisant la stimulation ou l'inhibition de l'ostéoclastogénèse. Parmi eux, on retrouve le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF α) qui améliore l'expression du gène RANKL in vitro et qui serait responsable de la régulation de RANKL in vivo (85).

De même, Liu et coll. dans leur étude en 2006 suggèrent que l'interleukine-10 (l'IL-10) inhibe la résorption osseuse en régulant l'expression OPG tout en limitant l'expression de RANKL et de CSF-1 (35).

Enfin, le PTHrP (Parathyroid Hormone related Peptide), serait capable d'augmenter la résorption osseuse en augmentant RANK-L et en diminuant l'OPG au niveau des ostéoblastes (84).

➤ Parathyroid Hormone related Peptide (PTHrP)

PTHR-1 fait partie du groupe des récepteurs couplés aux protéines G de Classe B (secretine-like). Le PTHR-1 a deux ligands : l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le peptide apparenté à la prathormone (PTHrP).

Nous détaillons davantage cette molécule car c'est elle qui est mutée dans les défauts d'éruption primaires.

L'hormone parathyroïdienne (PTH)

La parathormone est synthétisée par les glandes parathyroïdes à partir d'une chaîne polypeptidique de 115 acides aminés qui, par hydrolyses successives, conduit à la PTH active formée de 84 acides aminés. La PTH agit essentiellement au niveau de l'os et du rein en activant des récepteurs spécifiques de type PTHR-1 liés aux protéines G.

→ **Effets osseux :**

La PTH augmente la résorption osseuse avec libération de calcium et de phosphate à partir de l'os, ce qui tend à augmenter leur concentration dans le plasma. Elle augmente la résorption osseuse par stimulation de la différenciation des ostéoclastes et de leur prolifération. On retrouve ainsi des effets anaboliques sur la croissance osseuse et la formation osseuse par une action de la PTH sur les ostéoblastes (19).

→ **Effets rénaux :**

La PTH augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium dont la concentration tend à s'élever dans le plasma et diminue la réabsorption du phosphate dont la concentration tend à baisser dans le plasma. Elle réduit l'excrétion de magnésium et favorise son élévation dans le plasma (22).

→ **Effet intestinal :**

La PTH, en favorisant la transformation du calcifédiol en calcitriol au niveau du rein, augmente par l'intermédiaire du calcitriol l'absorption intestinale du calcium et du phosphate (22).

Mise en évidence du rôle du récepteur lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHR-1) dans l'éruption dentaire physiologique

Une étude a démontré que les souris manipulées génétiquement qui présentent un déficit en PTHR-1 ou en PTHrP meurent autour de la naissance, alors que le sauvetage transgénique des souris knock-out en PTHrP, par l'expression ciblée de PTHrP sur les chondrocytes ou par l'expression constitutive de PTHR-1, donne des souris viables, avec des caractères dysmorphiques comme le défaut d'éruption primaire ou l'absence de glandes mammaires (83).

Ces études suggèrent que le complexe PTHR-1/PTHrP est important pendant le développement de la dent.

Des études supplémentaires chez la souris confirment également le rôle important joué par PTHrP et PTHR-1 dans le développement du squelette et leur association avec l'arthrose (11).

Dans leur étude en 2003 puis 2004, Wise et coll montrent que le PTHrP est exprimé in vivo dans le réticulum étoilé de sorte qu'il pourrait inhiber l'expression OPG par un effet paracrine sur le follicule (72) (78).

De plus, la PTHrP stimule la production de la Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2) nécessaire pour l'apposition osseuse.

Le PTHrP joue donc un rôle clé dans l'éruption dentaire, notamment dans la régulation spatio-temporelle de l'ostéoclastogénèse (84).

II-2-1-1-3-2 Rôle des ostéoblastes dans l'éruption dentaire

Le rôle de l'ostéoblaste mature est de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse. L'ostéoblaste secrète d'abord la matrice organique, puis contrôle sa minéralisation en régulant le dépôt des cristaux d'hydroxyapatite. Les ostéoblastes secrètent aussi des cytokines (M-CSF, TNF, IL-1, IL-6 et IL-11) et des molécules régulatrices (OPG, RANK-L), qui vont agir sur les ostéoclastes.

La différenciation ostéoblastique est régulée par de multiples facteurs : des facteurs de transcription (Runx2), des facteurs hormonaux (glucocorticoïdes, hormone parathyroïde, œstrogènes), des facteurs de croissance (protéine osseuse morphogénique, facteur de croissance apparenté à l'insuline).

L'apposition osseuse nécessaire à l'éruption de la dent se déroule à la base de la crypte (28). Elle est influencée par la production de Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2) par le follicule dentaire (79).

Le lien entre les BMP et l'apposition osseuse est confirmé par une étude en 2011. En effet, Wise et coll. ont étudié l'expression des gènes BMP sur une première molaire mandibulaire de rat (75). L'expérience cible le gène BMP-6 et consiste à inactiver la transcription de celui-ci. Ils ont alors mis en évidence un retard d'éruption ou un arrêt complet de l'éruption dentaire, alors qu'un chemin d'éruption était bien créé.

Cette étude a mis en évidence le fait qu'une apposition osseuse contrôlée par les BMP est indispensable pour que l'éruption se produise (75).

De plus, il est possible qu'il y ait une communication entre la partie apicale et la partie coronaire du follicule qui s'influenceraient mutuellement pour contrôler la quantité de résorption ou d'apposition osseuse (74).

➤ Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2)

La BMP-2 est une protéine morphogénique osseuse qui joue un rôle important dans le développement de l'os et du cartilage.

La BMP-2 est produite par le follicule et participe également à l'activation de l'ostéogénèse à la base du follicule. Son expression est maximale au 9ème jour après la naissance et elle est stimulée par la PTHrP présente de manière concomitante dans l'épithélium réduit de l'émail (84) (79).

En résumé

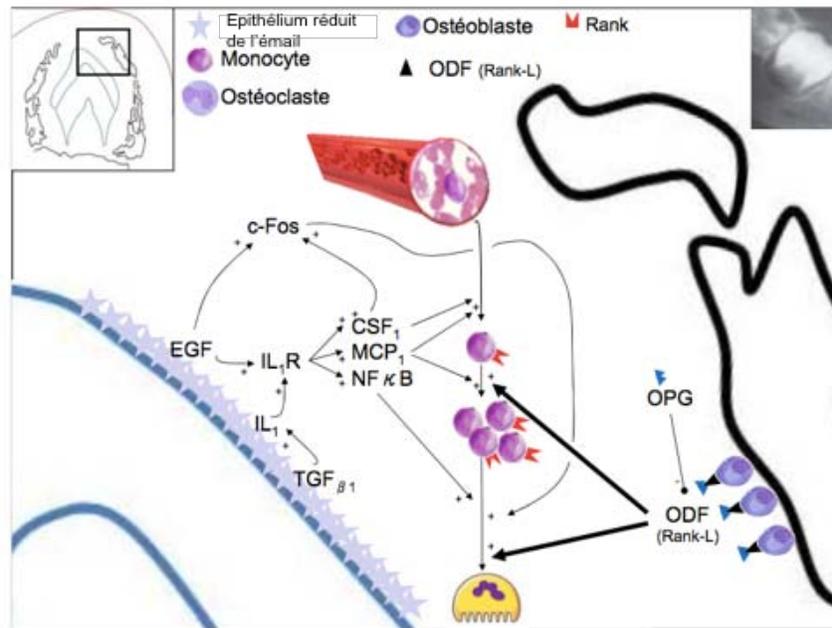


Fig.8. (88) : Schéma synthétique de la phase éruptive. Toutes ces voies entraînent la différenciation et maturation des ostéoclastes afin de résorber l'os alvéolaire.

II-2-2 L'éruption trans-muqueuse

Cette étape correspond au processus par lequel la dent émerge dans la cavité buccale par la percée de la muqueuse buccale via la formation d'un canal épithélial (69). Lorsque la dent approche la surface de l'épithélium, la vitesse de l'éruption s'accélère. Durant ce stade on

assiste, pour les dents successives, à la résorption des racines des dents temporaires précédant leur chute. Durant cette même phase le parodonte se met en place.

Le trajet intra-muqueux se fait par digestion enzymatique permettant la dégradation du collagène et de la matrice extracellulaire non collagénique ainsi que des éléments cellulaires du conjonctif gingival et du follicule dentaire. Cette dégradation enzymatique est déclenchée par les cellules de l'ERE qui libèrent des métalloprotéases (MMPs) afin d'éliminer le tissu conjonctif (69).

A la fin de l'élimination du tissu conjonctif, le germe dentaire se déplace jusqu'au point de jonction de l'épithélium réduit de l'émail et de l'épithélium buccal. Une prolifération épithéliale au niveau de l'épithélium réduit d'émail ainsi que de l'épithélium gingival entraîne la formation d'un nœud épithélial. Le canal épithélial se forme ensuite par phénomène d'apoptose et par baisse des apports nutritionnels. Ce phénomène se produit en l'absence de toute inflammation et sans saignement dû à la continuité des épithélia (programmation génétique) (69) (32).

Au contact des fluides buccaux, la surface amélaire de la couronne est colonisée par la flore orale. Ceci a pour conséquence l'instauration d'une inflammation légère au collet dentaire et donc au niveau de la jonction gingivo-dentaire, c'est la mise en place du sulcus.

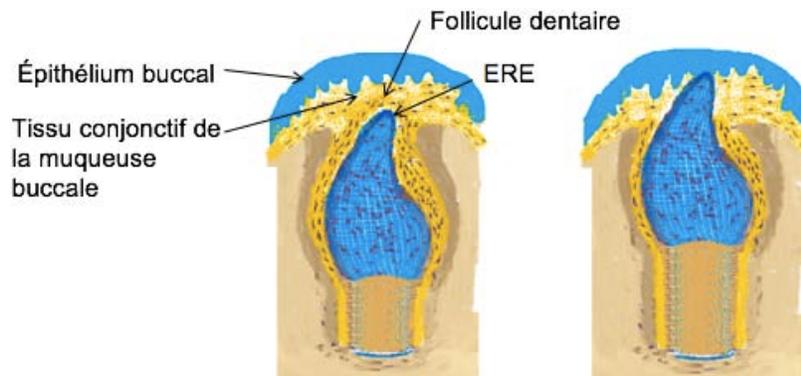


Fig.9 : Schéma représentatif de l'éruption trans-muqueuse (d'après Pr Licht).

Comme lors de la phase intra-osseuse de l'éruption, une anomalie lors de l'éruption trans-muqueuse peut entraîner des inclusions dentaires et des retards d'éruption.

II-2-3 Période pré-occlusale

Ce mouvement d'éruption commence quand la pointe de la cuspside de la dent affleure la cavité buccale. Des mouvements verticaux vont permettre l'établissement du contact avec la dent antagoniste. Dès l'apparition de ses contacts, c'est la fin de la période pré-occlusale.

Proffit et coll. en 1991 (53) ont utilisé un vidéomicroscope de haute résolution pour montrer que les prémolaires humaines, se déplacent à partir de l'émergence gingivale, vers le plan occlusal, à une vitesse de 75 μm / jour. La majeure partie de ce mouvement se produit la nuit.

II-3 Phase fonctionnelle post-occlusale

Cette phase débute dès l'apparition des premiers contacts avec les dents antagonistes. A partir de là, des mouvements d'adaptation entre les faces occlusales antagonistes s'établissent. Au même moment, on a une maturation du parodonte.

Après la mise en occlusion fonctionnelle, des mouvements axiaux peuvent se produire tout au long de la vie. On peut y ajouter l'usure inter-proximale et la dérive mésiale.

III- Chronologie normale de l'éruption

Plusieurs travaux ont établi la chronologie normale de l'éruption des dents temporaires et permanentes. Des tables ont été élaborées grâce à des études transversales. Hurme en 1949, Logan et Kronfield en 1969, Demirdjan en 1973, ont été les pionniers. Elles servent encore de références à l'heure actuelle (24).

Dents temporaires	Âge moyen d'éruption
Incisives centrales mandibulaires	6-8 mois
Incisives centrales maxillaires	10 mois
Incisives latérales maxillaires	12 mois
Incisives latérales mandibulaires	14 mois
Canines	18 mois
Premières molaires	16 mois
Secondes molaires	20-30 mois

Fig.10. (41) : Chronologie de la dentition temporaire.

Dents permanentes Maxillaires	Âge moyen d'éruption Filles	Âge moyen d'éruption Garçons
Incisives centrales maxillaires	7,20 ans	7,47 ans
Incisives latérales maxillaires	8,20 ans	8,67 ans
Canines maxillaires	10,98 ans	11,69 ans
Premières prémolaires maxillaires	10,03 ans	10,40 ans
Secondes prémolaires maxillaires	10,88 ans	11,18 ans
Premières molaires maxillaires	6,22 ans	6,40 ans
Secondes molaires maxillaires	12,27 ans	12,68 ans
Dents permanentes Mandibulaires	Âge moyen d'éruption Filles	Âge moyen d'éruption Garçons
Incisives centrales mandibulaires	6,26 ans	6,54 ans
Incisives latérales mandibulaires	7,34 ans	7,70 ans
Canines mandibulaires	9,86 ans	10,79 ans
Premières prémolaires mandibulaires	10,18 ans	10,82 ans
Secondes prémolaires mandibulaires	10,89 ans	11,47 ans
Premières molaires mandibulaires	5,94 ans	6,21 ans
Secondes molaires mandibulaires	11,66 ans	12,12 ans

Fig.11. (41) : Chronologie de la dentition définitive

Bien que la notion de date normale d'éruption d'une dent soit peu précise, certaines études (20) (4) ont permis d'établir des moyennes d'âges et des écarts types pour l'éruption de chaque dent, qu'elle soit temporaire ou permanente. La période ou l'âge auquel apparaissent les dents temporaires et permanentes peuvent présenter une variation relativement importante, qui peut être reliée à plusieurs facteurs.

III-1 Facteurs généraux influençant l'âge d'éruption (47)

- **Le sexe** : les filles sont en avance sur les garçons et cet écart s'accroît au fur et à mesure que la séquence se déroule.
- **La taille** : la littérature rapporte une relation entre la taille de l'enfant et l'âge dentaire. Plus un enfant est petit plus l'apparition des dents est retardée.
- **La population** : il existe des différences dans les dates d'éruption des dents entre populations. L'éruption serait plus tardive pour les populations caucasiennes.
- **Les facteurs environnementaux comme les conditions socio-économiques, la nutrition, le degré d'urbanisation ou le rang familial** : un grand nombre de facteurs influençant la croissance et la maturation explique les possibilités de variations considérables de l'âge dentaire, qui ne sont pas toujours pathologiques.
- **L'évolution phylogénétique** : les retards d'éruption sont de plus en plus fréquents à notre époque. Les chercheurs attribuent ce phénomène à l'évolution humaine et au manque de développement des mâchoires relié aux changements dans les habitudes alimentaires des populations occidentales.

III-2 Facteurs buccaux ou oraux influençant l'âge d'éruption

- **Les mâchoires** : l'éruption est plus tardive au maxillaire supérieur qu'à la mandibule (41).
- **La dentition** : les éruptions retardées sont plus rares en dentition temporaire qu'en denture permanente (47).
- **L'extraction de la dent temporaire** : l'avulsion des dents temporaires semble influencer l'éruption des dents successives, dans le sens d'une augmentation du délai de l'éruption dans le cas d'une dent extraite à un stade précoce.

DEUXIÈME PARTIE :

DONNÉES ACTUELLES SUR LES DÉFAUTS D'ÉRUPTION PRIMAIRES : ASPECTS GÉNÉTIQUES

De nombreux éléments peuvent être responsables d'un retard ou d'une absence d'évolution de la dent sur l'arcade.

Un retard d'éruption se définit comme une éruption ayant lieu à une date postérieure par rapport aux normes établies. Il s'agit d'un retard de six mois après les dates normales d'éruption pour les dents temporaires et d'un an après pour les dents permanentes (70).

On distingue plusieurs types de causes possibles à l'origine de ces dérèglements de l'éruption. Elles sont le plus généralement classées en deux grandes catégories :

- Les causes générales, ce sont tous les retards entrant dans le cadre d'un syndrome ou d'une maladie à retentissement systémique plus ou moins étendue.
- Les causes locales, responsables d'une absence partielle ou totale de l'éruption d'un germe pouvant être lié à des obstacles anatomiques qu'ils soient gingivaux, dentaires, tumoraux, osseux ou encore par une posture linguale défavorable.

En plus des anomalies d'éruption localisées et systémiques, il existe une troisième classe de pathologies : les défauts primaires d'éruption (DPE). Il s'agit d'une atteinte non syndromique. Le diagnostic doit, avant toute chose, établir si le défaut est lié à un obstacle sur le chemin d'éruption de la dent, ou si le mécanisme d'éruption lui-même est altéré.

En effet, décrit initialement par Proffit en 1981, le défaut primaire d'éruption (DPE), en anglais « Primary Failure of Eruption (PFE) » est caractérisé par l'échec d'éruption d'un ou plusieurs germes non ankylosés (un à quatre quadrants pouvant être atteints), en l'absence d'une obstruction d'origine mécanique (54). Une anomalie des processus biologiques de l'éruption dentaire, d'origine génétique, constitue le mécanisme étiologique. De récentes études ont réussi à identifier un des gènes responsables de ces défauts en confrontant le diagnostic à l'analyse moléculaire génétique. Ils sont la conséquence de la mutation hétérozygote du gène codant pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne PTHR-1 (14).

La perturbation se situant au niveau du mécanisme d'éruption, l'étude de ce défaut ainsi que du rôle de *PTHR-1* et des conséquences d'une mutation de ce gène, peut nous permettre d'une part de mieux comprendre les mécanismes physiologiques de l'éruption et d'autre part de concevoir de nouveaux traitements plus efficaces.

I- Prévalence

Bien que la prévalence réelle des défauts d'éruption primaire soit inconnue, on sait que les impactions de dents permanentes pour toutes causes confondues se produisent dans environ 0,06 % des cas, avec un sex ratio homme / femme de 1 / 2,25 (18) (51).

Plus récemment, des prévalences sensiblement plus élevées ont été rapportées (études rétrospectives dans des consultations orthodontiques) : 2,3% pour l'ensemble des anomalies d'éruption des deuxièmes molaires parmi lesquelles 1,5% d'ectopies, 0,2% d'inclusions et 0,6% de défauts primaires d'éruption (18).

Le DPE touche dans 90% des cas la première molaire, suivie des deuxièmes molaires et prémolaires par ordre d'importance, la région antérieure de l'arcade est très rarement atteinte (1) (12).

- Les dents postérieures sont celles qui sont le plus souvent atteintes ; les premières et les secondes molaires plus fréquemment que les prémolaires et les canines.
- Les dents temporaires peuvent être atteintes comme les dents définitives.
- Il n'y a pas de différence significative entre le maxillaire et la mandibule ou entre le côté droit ou gauche.

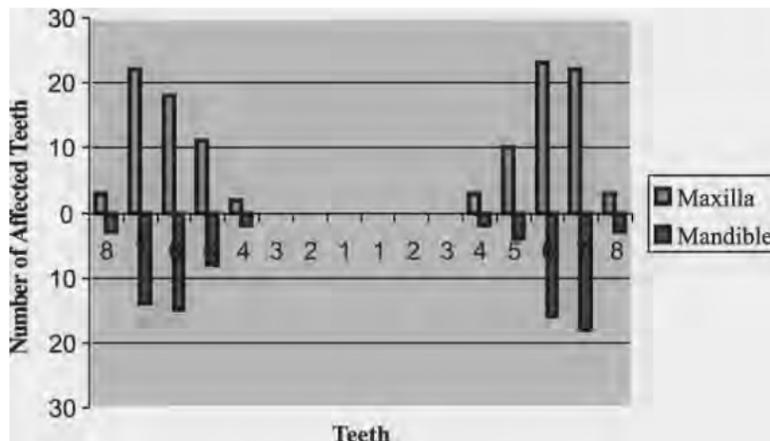


Fig.12 (12) : Distribution du type de dent affectée dans le DPE

II-Démarche diagnostique

II-1 Anamnèse générale

Pour rappel, le défaut d'éruption primaire est non syndromique et sans obstacle. L'anamnèse est donc primordiale pour faire le diagnostic. En effet, les anomalies de l'éruption peuvent être associées à d'autres troubles.

Pour faire le diagnostic différentiel du DPE, il faut donc, lors de l'interrogatoire, rechercher la présence d'un syndrome, d'une pathologie générale (affection endocrinienne, trouble du

métabolisme phosphocalcique) ou d'un antécédent de chirurgie traumatique qui peuvent s'accompagner de retards d'évolution dentaire généralisés.

Le dépistage du retard d'éruption relevant de causes générales (syndromes et étiologies systémiques), peut donc théoriquement se faire dès que le diagnostic de la maladie responsable est posé. Mais le plus souvent, ce sont des maladies rares voire orphelines et leur diagnostic est souvent tardif.

Comme lors de toute première consultation médicale, le praticien doit s'informer sur l'histoire médicale de son patient, sur le plan général et plus particulièrement sur sa santé bucco-dentaire. L'anamnèse doit nous éclairer sur les antécédents de traumatismes, caries, infections parodontales, perte prématurée de dent temporaire ainsi que les traitements médicamenteux suivis (chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie, biphosphonates). Cela constitue une étape déterminante dans la bonne réalisation du plan de traitement (62).

L'interrogatoire doit par la suite faire ressortir la présence d'antécédent d'anomalies de l'éruption des dents postérieures dans la fratrie et dans la famille au sens large. Ahmad, et al. (1), dans une méta-analyse portant sur 40 cas de DPE, ont retrouvé dans 50% des cas, des antécédents familiaux avec soit une hypodontie, soit un DPE ou une ankylose d'au moins une dent. L'histoire familiale va nous orienter sur une cause génétique non syndromique.

II-2 Diagnostic clinique

II-2-1 Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques suivantes ont été utilisées pour décrire le DPE (14). Elles ont été exposées par Frazier Bower en 2010.

- Toutes les dents distales à la dent concernée la plus mésiale sont affectées.
- Le chemin d'éruption de la dent affectée est créé, mais son éruption est totalement ou partiellement avortée.
- La dent présente une bonne orientation, elle ne présente pas d'obstacle mécanique sur le trajet d'éruption.
- L'atteinte est le plus souvent asymétrique.
- L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale.

- Un seul ou plusieurs quadrants sont atteints.
- Il y a une réponse inadaptée ou une absence de réponse au traitement orthodontique qui entraîne l'ankylose de la dent atteinte par le défaut d'éruption.

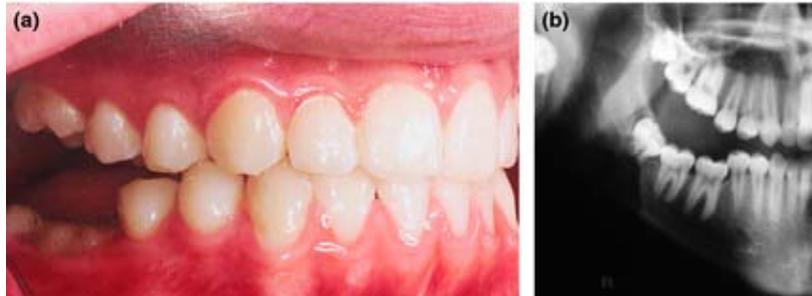


Fig. 13. (64) : (a) Présentation clinique d'un patient avec DPE de la première et de la deuxième molaire mandibulaire, donnant lieu à une béance postérieure.
 (b) Présentation radiographique d'un sujet avec DPE postérieur dans le quadrant inférieur droit

Ces caractéristiques cliniques ont permis d'établir des classifications.

Classifications des défauts d'éruption primaires

La classification de Fraziers Bowers et al. (2010) est la classification de référence, la plus couramment citée (12) (14).

→ **Le type I ou forme indifférenciée** : toutes les dents atteintes présentent une déficience similaire, c'est à dire un stade d'interruption d'éruption identique. Cela entraîne une béance qui progresse d'avant en arrière.

→ **Le type II ou forme différenciée** : les dents distales présentent un potentiel d'éruption plus élevé, ou un potentiel d'évolution différent de la dent située en mésial, sans pour autant atteindre une position fonctionnelle sur le plan de l'occlusion. C'est ce dernier cas de figure qui peut induire en erreur le praticien au moment du diagnostic, lui faisant espérer une « réponse » aux forces orthodontiques.

→ **Le type III** : combinaison des types I et II.

Il arrive cependant que l'on retrouve ces deux formes différentes chez un même patient au niveau de deux cadrans distincts. Il faudra attendre l'âge de quatorze ans, quand les secondes molaires définitives sont normalement en occlusion, pour faire la différence entre les types I et II en fonction du défaut d'éruption, partiel ou total ou bien s'il s'agit d'une combinaison des deux types (Frazier-Bowers et coll., 2007) (12).

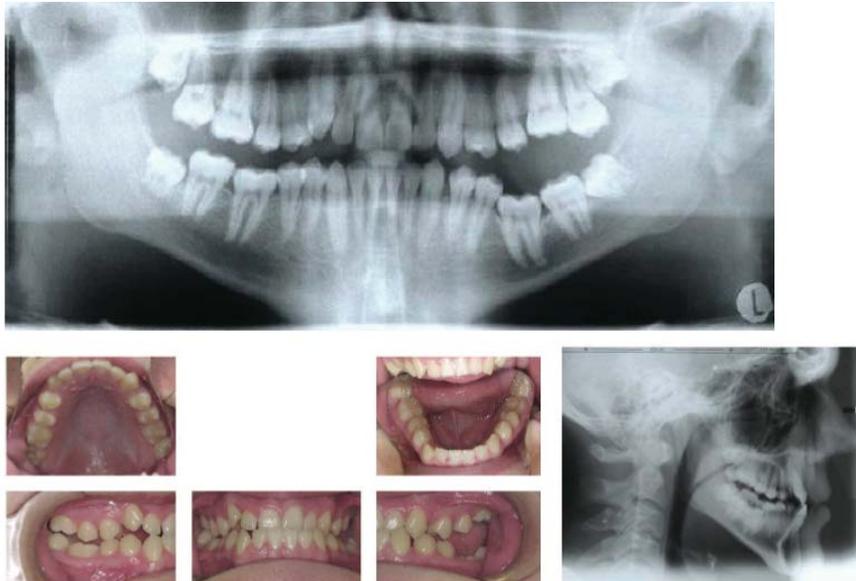


Fig. 14 (12) : Cas d'un patient atteint de DPE de type II.

Autres particularités cliniques des DPE

Il n'y a pas d'ankylose initiale, les dents présentent une mobilité desmodontale. En effet, les chirurgiens qui ont extrait des dents diagnostiquées comme DPE ont noté une mobilité de la dent dans son alvéole (60).

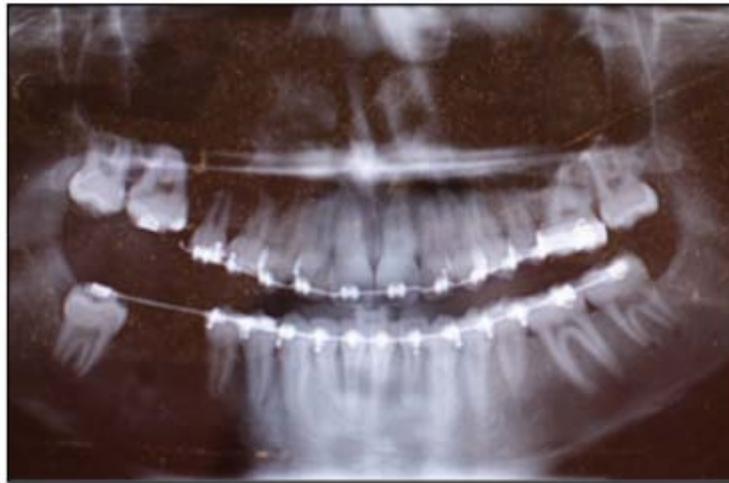
Cependant, une force orthodontique active entraînera une ankylose localisée et l'impossibilité de positionner la dent affectée en occlusion.

Cette ankylose surviendra donc secondairement après tentative de traction (54). Bien que ces dents puissent avoir une certaine réponse aux forces orthodontiques (au mieux 1-2 mm), la réponse est anormale et les dents s'ankylosent inévitablement avant d'atteindre l'occlusion.



a

b



c

Fig.15 (58) : Patiente atteinte de DPE lors de la tentative de désinclusions des molaires des secteurs droits : (a, b) Effets iatrogènes des tractions sur les premières molaires ankylosées : décentrage des milieux et bascule des plans d'occlusion. (c) Cliché panoramique montrant le blocage des tractions des secondes molaires à l'origine de la béance postérieure et du décentrage des lignes médianes.

Des degrés de sévérité existent. Certaines dents atteintes font leur éruption normalement jusqu'à atteindre la cavité buccale puis l'éruption s'interrompt et elles se retrouvent en sous-occlusion (rétention secondaire). Dans ce cas, l'anomalie est précédée d'une période d'éruption normale. Au contraire, d'autres dents atteintes ne font pas du tout leur éruption et restent incluses dans l'os (rétention primaire). Il y aurait donc deux mécanismes différents dans cette anomalie (59).

Le phénotype de DPE a également été caractérisé en fonction de l'étendue de l'éruption, c'est-à-dire si les dents en infraclusion sont intra-osseuses (complètement enfouies dans l'os) ou supra-osseuses (partiellement enfouies dans l'os) et si l'affection était bilatérale ou unilatérale (12).

Critères cliniques	1 ^{ère} molaire atteinte Absence d'ankylose en présence d'une infraclusion Dent déciduale atteinte Unilatérale le plus souvent Présence d'un ligament alvéolo-dentaire Tendance à l'ankylose lors de traction ODF Pas de syndrome ou autre pathologie Tendance classe III Anomalie dentaire associée Maxillaire et mandibule touchés Croissance verticale normale
Critères radiologiques	Voie d'éruption osseuse libre Pas de signe d'ankylose

Fig.16 (57) : Résumé de l'ensemble des critères cliniques et radiologiques.

II-3 Analyse systématique de l'examen radiologique

Face à une situation clinique où certaines dents manquent sur l'arcade, il faut écarter différents diagnostics comme, un retard général d'âge dentaire, un retard localisé d'éruption (imputable à un obstacle ou non), voir une ou plusieurs agénésies...

L'exploration radiographique, par cliché panoramique et souvent imagerie sectionnelle (scanner RX ou tomographie par faisceau conique CBCT), constitue une aide précieuse en complément de l'examen clinique. La téléradiographie de profil est aussi fréquemment utilisée, elle donne des renseignements sur le sens vertical et le sens antéro-postérieur.

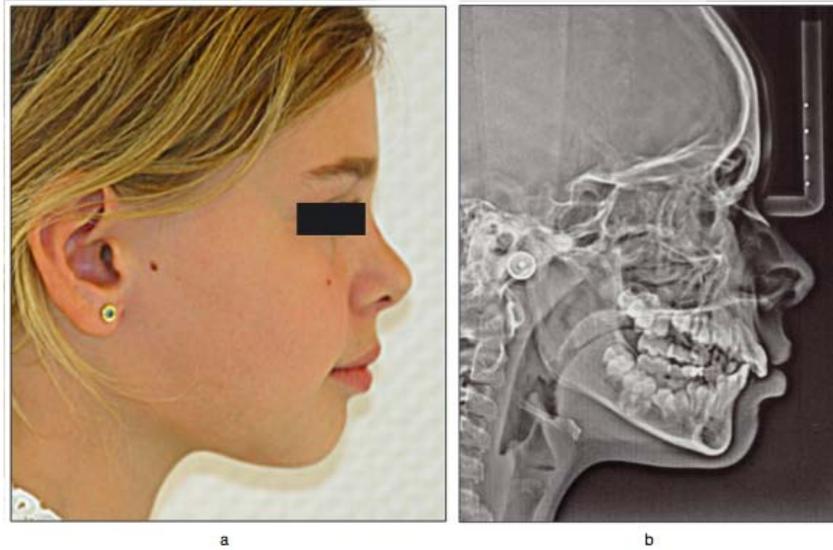


Fig. 17 (58) : Patiente de 8 ans présentant des édentations dans les secteurs 1 et 4. (a) Vue de profil, (b) téléradiographie, (c) Contrôle panoramique confirmant la rétention des premières molaires droites.

Examen essentiel pour une exploration maxillo-mandibulo-dentaire élargie, tout en évitant les doses cumulatives, le cliché panoramique est l'examen de départ incontournable. C'est à partir des informations obtenues, que seront définis les examens complémentaires à réaliser. Il est le plus approprié pour étudier ces défauts, et permet une vision d'ensemble afin de mettre en évidence :

- Âge dentaire, formule dentaire, maturation des germes (fermeture des apex).
- Dénombrement des dents (agénésies, dents surnuméraires) et leur rapport les unes par rapport aux autres.
- Anomalies dentaires (anomalies de forme, de position, de structure) : évaluer l'orientation des germes en imaginant le trajet d'éruption, pour déterminer la présence ou non d'obstacle. Un DPE doit être suspecté sur une dent dont l'éruption est arrêtée alors que son axe est droit et qu'il n'existe pas d'obstacle.
- Appréciation de la topographie verticale (retard d'évolution).
- Morphologie coronaire et radiculaire : l'amorce de coudure radiculaire (dilacération) peut être de mauvais pronostic et être responsable d'un arrêt du processus d'éruption.
- Situation de la crête alvéolaire, état et régularité de l'espace desmondontal, de la lamina dura et du sac folliculaire.
- Suivre le plan d'occlusion, car une béance latérale est systématiquement retrouvée dans les cas de DPE.



Fig.18 (12) : Cas de DPE de type I, atteinte des quatre quadrants, A: panoramique montrant le chemin d'éruption dégagé et B: photos cliniques.

Le bilan d'imagerie de DPE met en évidence une résorption normale de l'os avec présence d'un chemin d'éruption bien défini sans présence d'obstacle anatomique. Lycez et Antoszezwska (36), reprenant la description initiale de Profitt *et al.* (54), ont décrit au niveau radiographique des « résorptions en cheminée », qui seraient caractéristiques des défauts d'éruption primaires.

Radiologiquement, la perte du ligament desmodontal entraînant une limite floue entre la dent et l'os alvéolaire est un signe d'ankylose dentaire. Le diagnostic radiographique d'ankylose sur dents multiradiculées est très difficile du fait de la superposition des structures. Les surfaces ankylosées des zones vestibulaires et linguales (ou palatines) ne peuvent pas être mises en évidence. Enfin, les zones d'ankylose peuvent être réduites à quelques millimètres et être indétectables à la radiographie, même rétroalvéolaires ou sectionnelles.

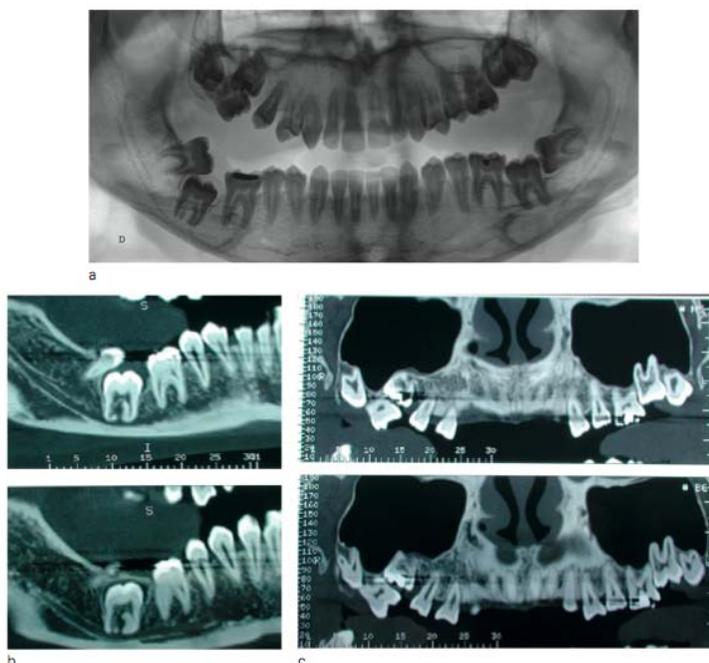


Fig.19 (7) : a. DPE de type indifférencié touchant les quatre quadrants ; cliché panoramique passé en mode « négatif », pour mettre en évidence les zones d'ankylose de remplacement au niveau de la furcation de 47 ; b. Reconstructions curvilignes panoramiques (DentascanTM) permettant de mettre en évidence l'ankylose de 47. Présence du sac folliculaire, intact, démontrant un processus de résorption osseuse apparemment inaltéré ; c. Reconstructions curvilignes « panoramiques » équivalentes au maxillaire, montrant l'ankylose de 16 et 27.

II-4 Conséquences cliniques des défauts d'éruption primaires

La conséquence clinique de ces défauts d'éruption primaire est souvent très sévère. La croissance du procès alvéolaire est affectée du côté atteint. Il en résulte une béance postérieure uni ou bilatérale importante (54).

Dans les cas les plus sévères de DPE, les troubles de l'occlusion due à l'infraclusion peuvent aboutir à des déformations squelettiques au niveau de la face, telles que la diminution de la hauteur de l'étage inférieur du visage, un relatif prognathisme, ou encore des altérations au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire. On a fréquemment pu associer les DPE à des malocclusions de classe III. Néanmoins, cette pathologie est si rare qu'il apparaît difficile d'obtenir des résultats significatifs sur ce critère (Frazier-Bowers et coll., 2007) (12).

L'ankylose d'une dent atteinte, provoquée par la traction orthodontique, peut entraîner une version des dents adjacentes avec un raccourcissement de la longueur d'arcade. On peut aussi constater une égression de la dent antagoniste si l'ankylose est ancienne.

Les problèmes occasionnés indirectement par les DPE peuvent être nombreux. Ils peuvent apparaître rapidement ou à plus long terme et devenir handicapants pour le patient.

C'est pourquoi, les répercussions de ces défauts sur la dentition nécessitent un contrôle accru. On peut mettre en évidence des atteintes liées à la fonction :

- Mastication : une diminution importante du coefficient masticatoire liée à l'absence de fonction des molaires affectées pouvant entraîner un déséquilibre alimentaire et un retard de croissance staturo-pondérale de l'enfant.
- Déglutition : chez les patients atteints d'infraclusions sévères, la langue, n'étant pas bloquée par la barrière dentaire, va naturellement s'étaler et occuper les espaces vides, puis s'interposer entre les arcades maxillaire et mandibulaire favorisant la persistance d'une déglutition atypique.
- Phonétique : des infraclusions sévères peuvent nuire à la bonne prononciation et affecter le langage.
- Problèmes articulaires : un déséquilibre occlusal peut contribuer à l'apparition de problèmes au niveau des articulations temporo-mandibulaires.

Les répercussions esthétiques et psychologiques sont également à prendre en compte car, souvent gênantes et handicapantes, elles peuvent affecter la confiance des enfants et leur estime de soi.

Enfin, chez ces patients, il est nécessaire d'effectuer un contrôle régulier. En effet, les dents en occlusion (bloc antérieur), constamment sollicitées, peuvent s'user prématurément, causant des usures occlusales et autres problèmes de fonction.

De même, l'hygiène bucco-dentaire requiert une attention assidue, les dents postérieures en infraclusion sont plus difficiles à nettoyer et peuvent favoriser l'accumulation de plaque dentaire, ce qui peut causer des caries dentaires et des atteintes parodontales.

II-5 Diagnostic différentiel

L'objectif premier d'un traitement, quel qu'il soit, découle d'un diagnostic qui est l'aboutissement de l'observation clinique. L'établissement d'un diagnostic est cependant parfois l'occasion d'une décision difficile. C'est pourquoi, il s'accompagne toujours d'un diagnostic différentiel (50).

Les problèmes d'éruption peuvent être provoqués par des facteurs systémiques. Comme il a été dit précédemment, c'est l'interrogatoire qui permet de différencier un DPE d'un retard causé par un syndrome ou une chirurgie traumatique.

Les facteurs systémiques sont le plus souvent observés chez les patients présentant :

- **certains syndromes à composante cranio-facial** (comme la dysostose cleïdo-crânienne, la dysplasie ectodermique, le syndrome de Gardner, le syndrome de Down et le syndrome d'Apert),
- **les déséquilibres hormonaux affectant le métabolisme osseux** (insuffisance thyroïdienne, parathyroïdienne ou hypophysaire)
- **et les troubles du métabolisme phosphocalcique** (rachitisme, maladie d'Albright).

Pour ces patients présentant des maladies complexes, de nombreuses dents sont concernées par des défauts d'éruption.

A contrario, chez les patients présentant des anomalies d'éruption localisées, une seule dent est affectée ; le plus souvent il s'agit d'une dent de sagesse mandibulaire ou d'une canine maxillaire. Ces problèmes d'éruption sont extrêmement rares au niveau des premières et des secondes molaires (10). Dans la plupart des cas, les facteurs suivants peuvent être mis en cause pour ces patients :

- obstacles sur le chemin d'éruption (dent surnuméraire, odontome, kyste, fracture osseuse, prolifération tumorale),
- position anormale du germe dentaire, des anomalies d'inclinaison des germes des deuxième molaires, en mésioversion, signe associé à l'encombrement dentaire postérieur,
- anomalie morphologique du germe dentaire : constitutionnelle ou acquise (dilacération)
- défaut osseux chez les patients présentant une fente palatine,
- manque de place,
- le défaut mécanique d'éruption (DME) : On retrouve une ankylose dentaire isolée chez les

patients atteints de DME. La fusion entre l'os alvéolaire et le cément empêche l'éruption de la dent, alors que le mécanisme d'éruption lui-même n'est pas altéré (pas d'anomalie du follicule). La caractéristique principale du DME est un caractère normal des dents adjacentes et notamment des dents postérieures.

La différence entre DME et le DPE est très difficile à faire mais est importante car elle conditionne le traitement. En effet, elle permet de savoir si seule la dent atteinte ne répondra pas au traitement orthodontique (cas de DME) ou si cela concernera également toutes les dents distales (cas de DPE). Les thérapeutiques en sont diamétralement opposées. La distinction entre DME et DPE est parfois impossible à un stade précoce (dans le cas où la deuxième molaire n'a pas encore fait son éruption) ; on parle alors de défaut de type « indéterminé ».

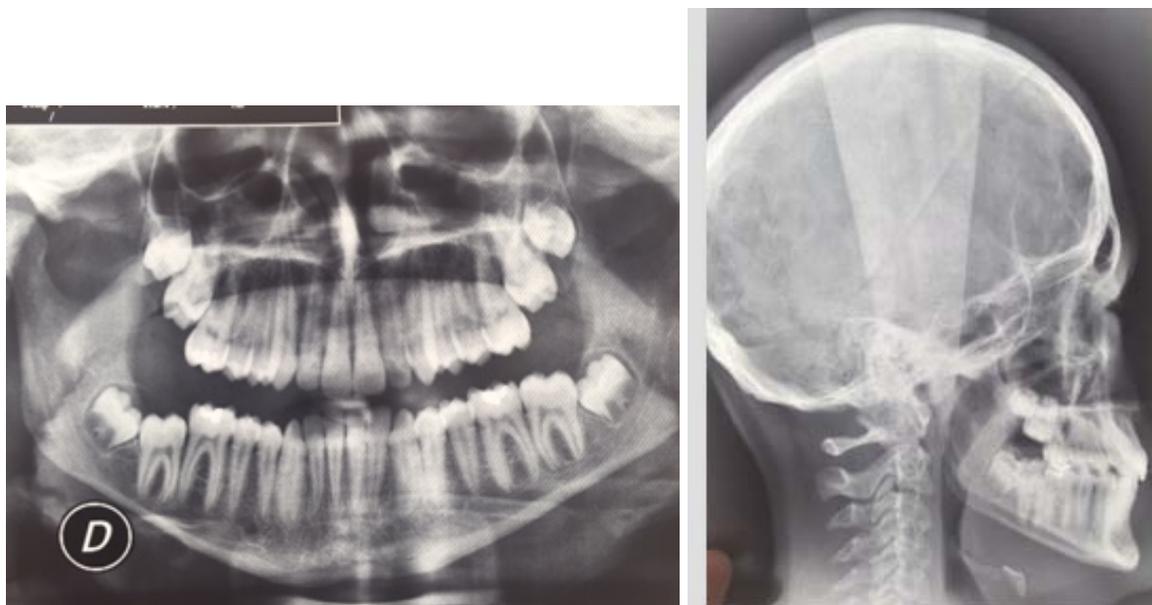


Fig.20 : Patient de 13 ans. Radiographies mettant en évidence un retard d'éruption de la 47 impactée par la 48.
Cas personnel

Le diagnostic différentiel entre DME, DPE, ou obstacle sur le chemin d'éruption nécessite un regard aiguisé, une connaissance des anomalies associées et de l'historique personnel (antécédents familiaux, notion de traumatisme, dysfonction linguale...).

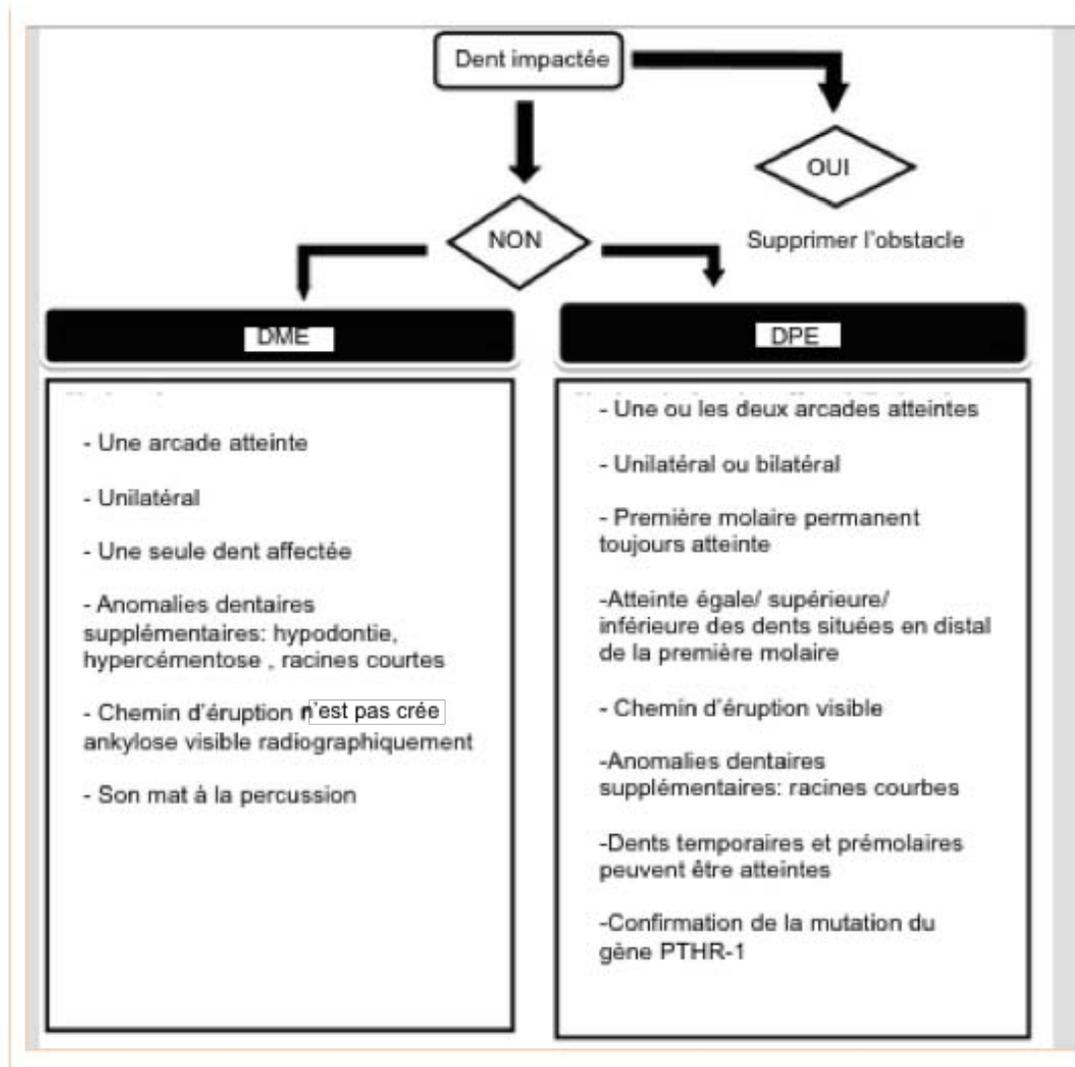


Fig.21 (64) : Arbre de diagnostic décisionnel entre DPE et DME.

III- Diagnostic étiologique génétique

Ces dernières années, une attention croissante a été accordée aux fonctions de la protéine apparenté à la parathormone (PTHrP) et de son récepteur pendant le développement. Des expériences utilisant une variété de souris génétiquement modifiées ont mis en évidence le rôle principal de la signalisation de PTHrP / PTHR-1 dans le développement dentaire de mammifères.

Suite à ces études, plusieurs gènes candidats ont été choisi sur la base d'un certain nombre de critères, tels que leur expression dans les tissus osseux, les considérations fonctionnelles de la protéine codée et leur rôle connu dans les processus pathologiques.

Selon cette approche, l'un des gènes codant pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne (*PTHR-1*) semblait être un bon candidat positionnel pour le DPE.

III-1 Pathologies connues associées au gène *PTHR-1*

Les mutations inactivatrices autosomiques du gène codant pour le *PTHR-1* sont responsables de trois pathologies connues à métabolisme osseux. Toutes comprennent une dysplasie cartilagineuse ou osseuse causée par des mutations autosomiques récessives ou dominantes du *PTHR-1* (9). Elles sont caractérisées par une ossification précoce de tous les éléments du squelette et de graves défauts dans la formation osseuse enchondrale, accompagnés d'anomalies dentaires (83) (21).

Chondroplasie de Blomstrand

Les mutations inactivatrices du *PTHR-1* sont également responsables de la chondrodysplasie de Blomstrand (27). Cette dysplasie, de transmission récessive, est létale et caractérisée par un syndrome dysmorphique marqué par une extrême brièveté des membres, une avance majeure de l'ossification enchondrale avec hyperdensité osseuse.

Maladie d'Eiken

Une seule mutation homozygote de *PTHR-1* a été mise en évidence, associée à la maladie d'Eiken. Cette pathologie se caractérise par une dysplasie épiphysaire multiple et un retard majeur de l'ossification endochondrale avec anomalies du modelage et persistance de cartilage dans certains os, sans anomalie du métabolisme phosphocalcique.

Maladie d'Ollier

Enfin, la dernière pathologie associée à une mutation inactivatrice du gène *PTHR-1* est la maladie d'Ollier. La maladie d'Ollier, ou enchondromatose, est définie par la présence de tumeurs cartilagineuses bénignes qui se développent dans l'os. Il s'agit d'une affection le plus souvent sporadique, cependant des formes familiales ont été rapportées.

Nous savons aujourd'hui que le défaut d'éruption primaire est causé par une perturbation du processus moléculaire impliqué dans le mécanisme physiologique de l'éruption.

L'implication du gène *PTHR-1* a été révélé en 2001 dans un article de l'équipe d'endocrinologues de Wysolmerski qui concluait que le défaut de la voie PTHrP/*PTHR-1* était associé à des anomalies de développement du sein ainsi qu'à de sévères impactions dentaires (83). Depuis, plusieurs équipes (Decker en 2008 (6), Frazier- Bowers en 2010 (14), Risom en 2013 (61) et Roth en 2014 (62)) ont identifié différents types de mutations impliquées dans les DPE.

Ces études ont évoqué la possibilité d'un diagnostic moléculaire consistant en la recherche de mutations sur le gène *PTHR-1* situé le chromosome 3, en complément de la clinique (Rhoads 2013). Il s'agit d'une mutation hétérozygote du gène codant pour le récepteur couplé aux protéines G (RCPG de type 2) de l'hormone parathyroïdienne transmise selon un mode autosomique dominant (61) (11).

Nous avons vu précédemment que le récepteur PTH se trouve dans les tissus osseux à la surface des ostéoblastes.

Quel est à présent l'impact d'une mutation du gène *PTHR-1* au niveau des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'éruption dentaire lors des DPE ?

III-2 Conséquences cellulaires et moléculaires d'une mutation de *PTHR-1* sur l'éruption

Le lien entre PTHR-1/PTHrP et l'induction de RANK-L dans les DPE a été mis évidence récemment par Frazier- Bowers (13).

D'une part, au niveau osseux, la PTH via PTHR-1 agit sur le remodelage osseux en stimulant l'activation des ostéoclastes. Cette interaction stimule la formation de RANK-L au niveau du follicule. Ainsi un manque de PTH entraîne une réduction de la résorption osseuse par défaut de liaison RANK-L/RANK (45)

D'autre part, la PTHrP est sécrétée par le réticulum étoilé et joue un rôle dans le recrutement et la différenciation d'ostéoclastes dans le milieu environnant du germe. En absence de PTHrP, le germe est envahi par l'os alvéolaire (84) (33).

Une analyse plus poussée effectuée sur quatre familles atteintes de DPE a permis, en 2008, d'établir que la perte de fonction de *PTHR-1* n'a pas de répercussion directe sur l'activité des ostéoclastes. En effet, elle induit en réalité une perturbation des interactions épithélio-mésenchymateuses à proximité immédiate du chemin d'éruption, ce qui modifierait la balance entre résorption et formation osseuse (6). Il s'agirait d'un phénomène plus antérieure à l'éruption des dents, mais avec des répercussions sur celle-ci (30).

En cas de DPE, les ostéoclastes ne semblent pas exprimer de récepteurs PTHR-1 fonctionnels à leur surface. Il pourrait à la place, exister dans le follicule dentaire, une voie de signalisation paracrine ou juxtacrine représentée par des cellules positives PTHR-1 à leur surface. De plus, le fait que seules les régions postérieures soient touchées reste inexplicé. Les produits du gène *PTHR-1* pourraient agir de manière temporo-spécifique et spatio-spécifique (14) (30).

Cependant, une question demeure : comment un défaut génétique dans *PTHR-1* agit pour causer l'échec d'éruption puisque le chemin d'éruption pour la dent semble être dégagée par la résorption osseuse ?

Nous avons vu précédemment que l'éruption dentaire nécessite une formation osseuse à la base de la crypte osseuse alvéolaire (81). Les études montrent qu'un des rôles physiologiques de PTHrP peut être de favoriser cette formation osseuse.

En effet, au niveau moléculaire les résultats d'une étude in vitro ont montré que PTHrP (dont l'expression augment aux 7^{ème} et 9^{ème} jours post natal chez le rat) régule de manière positive l'expression du gène *BMP-2* dans les cellules du follicule dentaire, permettant ainsi l'ostéogénèse (84).

Cette étude laisse ainsi supposer qu'un défaut génétique de *PTHR-1* pourrait agir sur la formation osseuse en l'inhibant (régulation négative de *BMP-2*) empêchant ainsi l'éruption dentaire malgré un chemin d'éruption dégagé. Ce défaut de formation osseuse serait alors responsable des DPE.

IV- Aspects génétiques

L'objectif est d'étudier comment l'analyse génétique peut être utilisée avec des informations de diagnostic clinique pour une meilleure gestion thérapeutique du DPE.

Le diagnostic de DPE peut être confirmé par l'identification d'une mutation du gène de *PTHR-1*. Le diagnostic différentiel entre ankylose et DPE, s'appuyant sur des caractéristiques biologiques et génétiques, serait donc ainsi facilité.

IV-1 Analyse génétique clinique

Mode de transmission

L'analyse génétique comprend une analyse de liens pangénomiques suivie d'un séquençage direct de l'ADN. Le pedigree de la famille, sans troubles systémiques, étudiée par Frazier-Bowers en 2010, suggère un mode de transmission autosomique dominant du DPE avec des degrés variables d'expressivité.

Six familles, où au moins deux membres sont touchés par un DPE, ont été étudiées par Risom et al. (2013). La transmission du DPE suit également un modèle autosomique dominant. Chaque famille possède une mutation dans *PTHR-1*.

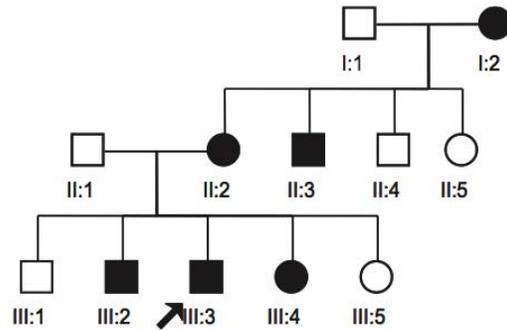


Fig. 22 (12) : Pedigree d'un patient atteint de DPE. L'analyse génétique montre une transmission autosomique dominante.

Bien que des mutations dominantes de *PTHR-1* aient déjà été signalées, des mutations récessives de *PTHR-1* responsables des DPE ont également été mis en évidence.

Une étude a identifié un variant récessif de *PTHR-1* homozygote provoquant un phénotype de DPE qui semble être unique à une famille saoudienne (26). L'altération récessive identifiée réside dans un domaine transmembranaire de *PTHR-1* et provoque un phénotype plus sévère par rapport à la mutation de DPE à transmission autosomique dominante. Les patients présentent, en plus des caractéristiques propres au DPE, des caractéristiques telles que des déformations congénitales de la main et du septum nasal.

La variabilité phénotypique intra-familiale dans ce cas élargit encore le spectre de la corrélation génotype-phénotype (26).

IV-2 Analyse génétique moléculaire

Une analyse moléculaire du gène *PTHR-1* a été réalisée. L'ADN a été isolé à partir d'un prélèvement salivaire. A partir de l'ADN obtenu, face à un phénotype classique et caractéristique, des gènes connus sont proposés comme "candidats" et peuvent être validés par une technique de séquençage Sanger.

Il a été mis en évidence une nouvelle mutation par substitution nucléotidique du gène *PTHR-1* (c.1353A>G, p.Q451R). Il s'agit d'une substitution sur le cDNA de la base A par la base G en position 1353 induisant un changement d'acide aminé en position 451 au niveau de la protéine (glutamine remplacée par arginine).

Le séquençage de *PTHR-1* évoque une altération hétérozygote, c.1353-1 G>A, qui provoque la perte de la fonction de la protéine PTHR-1 (on désigne par perte de fonction un effet délétère du à la diminution ou l'abolition de production de la protéine active, sur le plan quantitatif et/ou qualitatif).

Les résultats génétiques ont confirmé la présence d'un DPE (12).

Mécanisme génétique

La transmission autosomique dominante de la mutation *PTHR-1* observée dans les familles atteintes de DPE non syndromique sont toutes prédites à conduire une dégradation protéolytique prématurée de la protéine précurseur ou à altérer la maturation / traduction correcte de l'ARNm.

La survenue d'une mutation monoallélique de *PTHR-1* induit probablement une haploinsuffisance du récepteur qui provoque un phénotype non-syndromique empêchant le développement dentaire avec une pénétrance complète, mais une expressivité variable.

Dans une même famille, des personnes ayant hérité de la même mutation peuvent présenter des symptômes cliniques différents, touchant éventuellement des organes ou des tissus différents. On dit alors que la maladie a une expressivité variable. La pénétrance incomplète est une des formes possibles de l'expressivité variable, correspondant à un génotype à risque où la maladie serait sans signes cliniques observables.

Au total, 29 mutations du *PTHR-1* responsables du DPE sont référencées dans la littérature en 2016 (Fig. 24).

	Étude	Changement de nucléotide	Effet
1	Decker 2008	c.1050-3C > G	Cys351SerfsX133
2	Decker 2008 + Roth 2014	c.543+1G > A	Glu182Valfs*20
3	Decker 2008 + Roth 2014	c.463G > T	Glu155X
4	Roth 2014	c.322delT	Cys108Valfs*82
5		c.813dupT	Ala272Cysfs*127
6		c.1036delC	Leu346Trpfs*9
7		c.1093delG	Val195Cysfs*141
8		c.310C>T	Arg104*
9		c.331G>T	Glu111X
10		c.436C>T	Arg146X
11		c.636dupT	Arg213X
12		c.1016G>A	Trp339X
13		c.543+1G>A	Glu182ValfsX20
14		c.639-2A>C	Intron
15		c.639-2A>G	Intron
16	Frazier-Bowers 2010 + Roth 2014	c.1354-1G>A	Gly452_Glu465del
17	Yamaguchi 2011 + Roth 2014	C.356C>T	Pro119Leu
18		c.395C>T	Pro132Leu
19		c.439C>T	Arg147Cys
20		c.1148G>A	Arg383Gln
21	Risom 2013	c.1082G>A	Trp361
22		c.947C>A	Ser316
23		c.544-26_544-23del	Glu182Aalafs*38
24		c.989G>T	Gly330Val/altèred splicing
25		c.1348_1350del	Phe450del
26		c.892T>G	Trp298Gly
27	Frazier-Bowers 2014	c.996_997insC	A333fsX397
28		c.572delA	Y191fsX203
29	Notre étude 2015	c.1352A>G,	Q451R

Fig.23 (57) : Résumé des études mettant en évidence le gène *PTHR-1*.

Aucunes mutations n'ont été trouvées sur les personnes non-affectées. La possibilité que ces changements viennent d'une variante polymorphique rare de la population générale a été écartée.

Bien que les mutations du gène *PTHR-1* semblent clairement identifiées dans l'étiologie des DPE, il ne faut pas perdre de vue que d'autres gènes pourraient être impliqués.

En effet, l'analyse d'une cohorte de DPE révèle qu'il existe plusieurs familles et individus atteints de DPE qui ne portent pas de mutations fonctionnelles dans le gène *PTHR-1*, ce qui suggère soit que des gènes supplémentaires sont responsables de DPE, soit que des régions non codantes régulatrices peuvent être altérées (11) (49).

A ce jour, l'analyse d'autres gènes candidats n'ont pas révélé de polymorphismes fonctionnels ou de mutations pathogènes (Frazier-Bowers, 2009).

V- Autres hypothèses pour expliquer les DPE

Pour la plupart des auteurs, la cible du défaut génétique dans le DPE est l'os alvéolaire. Pourtant, la formation d'un chemin d'éruption normal dans certaines formes de DPE reste inexplicée.

De plus, dans certains cas, l'éruption est normalement initiée puis s'interrompt, tandis que dans d'autres cas, on assiste à un défaut total d'éruption. La possibilité de deux phénomènes distincts expliquant ce mécanisme, ou au contraire que ces deux observations constituent deux expressions distinctes d'un même phénomène.

Il peut être ainsi supposé que des gènes responsables de la digestion enzymatique permettant la dégradation du collagène, de la matrice extracellulaire non collagénique ainsi que du tissu conjonctif (métalloprotéases), lors de la phase éruptive trans-muqueuse de l'éruption soient impliqués. Ce défaut conduisant à une non-émergence de la dent dans la cavité buccale.

VI- Attitudes thérapeutiques

Des préjudices esthétiques et fonctionnels importants sont causés par l'infraclusion générée par les DPE et nous avons vu que l'application de forces orthodontiques au niveau des dents atteintes conduit à un échec. Une fois le diagnostic de DPE posé, que pouvons-nous donc proposer aux patients atteints de cette pathologie ? Ces anomalies génèrent un véritable challenge thérapeutique (54).

La prise en charge des défauts d'éruption primaires implique un suivi régulier sur le long terme, avec des traitements la plupart du temps pluridisciplinaires, souvent lourds et longs, particulièrement pour des jeunes patients.

Avant l'âge adulte, la thérapeutique devra le plus souvent se faire en plusieurs étapes, avec la mise en place d'une solution de transition en attendant la fin de la croissance (7).

Différents facteurs sont à évaluer afin de guider le praticien dans le choix du traitement le plus adapté.

- **L'âge du patient** : De manière générale, plus l'atteinte est précoce, plus les effets négatifs sur le développement occlusal seront importants. De même, le fait que la croissance soit terminée ou non oriente plutôt vers une solution prothétique fixe ou amovible et permet d'envisager ou non une solution implantaire après l'extraction.

- **Les DPE comprennent un spectre entendu de phénotypes d'éruption** dont la sévérité s'entend du simple retard d'éruption jusqu'à l'inclusion complète, ce qui nécessite une adaptation individualisée de l'approche thérapeutique, et ce, en fonction des besoins particuliers du patient (nombre de dent et de secteurs atteints, sévérité de l'infraclusion, volume osseux ...)

- **La motivation du patient** : Certaines thérapeutiques, notamment des actes chirurgicaux nécessitant des interventions relativement longues, un suivi très régulier, sur du long terme, ou des contraintes strictes pour le patient peuvent être difficiles, voire impossibles à mettre en œuvre chez un patient trop jeune ou réfractaire.

- **Le terrain individuel et l'hygiène du patient** : De nombreuses thérapeutiques, pour la plupart chirurgicales, peuvent être contre-indiquées en présence de maladies systémiques. La mauvaise santé parodontale ou l'hygiène insuffisante du patient sont également des éléments qui peuvent s'opposer à la mise en place de certains traitements.

Il n'y a pas de consensus sur les traitements des défauts d'éruption primaires.

Nous détaillerons dans les paragraphes suivants les différentes solutions thérapeutiques qui peuvent être envisagées.

V-1 Abstention thérapeutique en orthodontie

Le traitement orthodontique des dents atteintes de DPE est contre-indiqué car ces dents s'ankylosent systématiquement allant jusqu'à l'aggravation de l'inclusion. La tentative de mise en place de la molaire atteinte est illusoire, et se solde par la mobilisation de toutes les autres dents, qui s'ingressent et se versent.

Comme le dit Profitt en 1982 (54) et comme le rappellent Rhoads et Frazier-Bowers en 2013 (60), les dents atteintes de DPE pourraient, tout au plus, être déplacées d'un ou deux millimètres, encore très loin d'atteindre le plan d'occlusion, avant que ne s'installe le processus d'ankylose.

Afin d'aider au diagnostic, un examen histologique de dents résistantes à la traction orthodontique peut être réalisé sur les dents postérieures extraites pour confirmer l'ankylose. Raghoebar et coll. (59), suite à l'examen histologique de 26 molaires chez 20 patients, ont suggéré que le mécanisme en cause serait le remplacement de cémentoblastes par des ostéoblastes, en raison d'une perturbation locale au niveau du ligament alvéolo-dentaire. Cependant l'ankylose des dents atteintes ne survient qu'après application de forces orthodontiques.

Dans une étude en 2015, Raberin et coll. (58) réalisent une analyse histologique après extraction d'une dent atteinte de DPE, ankylosée suite à une traction orthodontique, et montrent une racine linguale recouverte par du ciment cellulaire sur toute sa longueur, ce ciment étant lui-même recouvert de tissu osseux formé par des cellules issues du ligament parodontal. La présence de ce tissu osseux soudé au ciment est particulièrement marquée à proximité de la zone de furcation.

Chez l'enfant et l'adolescent atteints de DPE, en phase active de croissance, il convient toutefois d'accompagner le développement facial et en particulier la fonction masticatrice. Les sujets peuvent voir se développer des infraclusions postérieures majeures. Elles seront d'autant plus importantes que l'atteinte concerne une dent située en position mésiale (car toutes les suivantes sont inexorablement touchées).

Le maintien de la situation en l'état, risque de voir se développer une mastication sur les dents antérieures, à l'origine d'usure précoce, alors que s'installe une interposition linguale latérale. Différentes publications (36) (46) préconisent le comblement de l'infraclusion latérale par prothèse amovible, ce qui permet de rétablir une occlusion postérieure et de maintenir la dimension verticale d'occlusion. Ces prothèses doivent être réajustées pour s'adapter à la croissance et ne pas contraindre l'expansion des maxillaires. Cette solution, temporaire, est préconisée jusqu'en fin de croissance, avant réhabilitation.

V-2 Réhabilitation restauratrice et prothétique fixe

L'une des options les plus simples pour le traitement d'une dent atteintes de DPE est de créer des points de contact proximaux avec les dents adjacentes, et occlusaux avec les dents antagonistes. La hauteur coronaire est augmentée artificiellement à l'aide de matériel de restauration : reconstitutions en résine composite, onlays ou overlays en composite ou en céramique, ou couronnes dentaires (7).

Il peut s'agir d'une solution restauratrice définitive, ou, dans certains cas, d'une solution esthétique et fonctionnelle transitoire en attendant la fin de la croissance du patient. Dans ce cas, la reconstitution, généralement en résine composite, doit être régulièrement réadaptée en fonction de la croissance de l'enfant. Le traitement final ne pourrait être réalisé avant que la croissance verticale ne soit terminée (86). Cette technique de surélévation ne peut être réalisable seulement si le défaut est inférieur à 2mm. Au-delà, le rapport couronne/ racine risque d'être défavorable pour le parodonte.

La reconstitution prothétique fixe n'est possible qu'en l'absence de version des dents adjacentes et si l'infraclusion est inférieure à 4 ou 5 mm (31). La mise en place d'une restauration prothétique nécessite également des conditions parodontales favorables, avec un volume osseux adéquat.

Le patient doit être informé de la récurrence possible d'une infraclusion et de la nécessité de réfection des prothèses avec le remodelage de l'os alvéolaire.

V-3 Approche chirurgicale

Dans les cas modérément sévères, le plan de traitement peut inclure l'extraction de la dent affectée et son remplacement par une couronne implanto-portée. Une greffe osseuse est alors souvent nécessaire (12).

La prothèse amovible peut être utilisée comme solution d'attente le temps que la croissance se termine et que la solution implantaire puisse être envisagée. La mise en place d'une prothèse provisoire est nécessaire pour la détermination et la validation de la nouvelle dimension verticale d'occlusion ainsi que pour la validation de l'esthétique, de la mastication, de la phonation et de l'harmonie de l'occlusion.

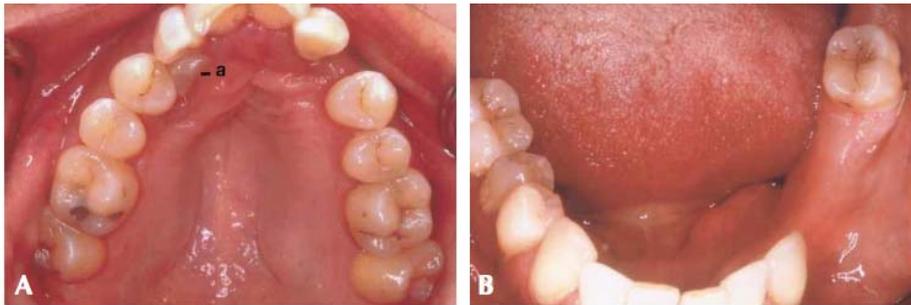
On souligne également la difficulté des extractions (racines dilacérées, risque de communication bucco-sinusienne ou de lésion du nerf alvéolaire inférieur). De plus, l'extraction de la dent ankylosée suite à une traction orthodontique, pourra, en raison de l'impossibilité de la luxation ou du risque de la fracture de la racine lors de la tentative d'extraction, nécessiter un dégagement chirurgical de la dent avec un fraisage parfois important de l'os alvéolaire. Le risque de fracture d'un fragment d'os alvéolaire solidaire à la racine est donc important (7).

Il est également important d'insister sur le caractère parfois aléatoire de l'intégration des greffes osseuses, compte tenu de l'amplitude du défaut alvéolaire. Le protocole thérapeutique exige dans un premier temps la correction du décalage des bases osseuses. Cette correction chirurgicale est souvent précédée d'une préparation orthodontique, qui ne doit pas prendre en charge les dents atteintes de DPE.

Il est aussi intéressant de considérer l'opportunité de placer une dent affectée en occlusion par une petite ostéotomie segmentaire si elle se trouve dans une zone accessible chirurgicalement (48) (54). Dans un cas de béance postérieure extrême, il est possible de réaliser une ostéotomie par section du bloc osseux entourant la dent ciblée et la traction progressive de l'ensemble en direction coronaire. Cette mise en mouvement lente et continue que l'on désigne par le terme de « distraction osseuse alvéolaire » permet la migration de la dent et de l'os adjacent. La distraction alvéolaire permet la néoformation osseuse entre les deux segments osseux de part et d'autre du trait de fracture (29).

Cependant si le défaut osseux est trop important et si une ostéotomie sub-apicale est impossible, la prothèse adjointe est souvent la seule solution raisonnable (65).

Voici le cas d'une patiente de 53 ans qui présentait un DPE généralisé avec infraclusion importante. Elle a été traitée par prothèse amovible de recouvrement (8).



C

Fig. 24 (8) : Vue occlusale du maxillaire (A) et de la mandibule (B) avant traitement. On peut visualiser la canine maxillaire droite en position ectopique (a). C) Vue endobuccale de face des dents antérieures en occlusion de classe III.

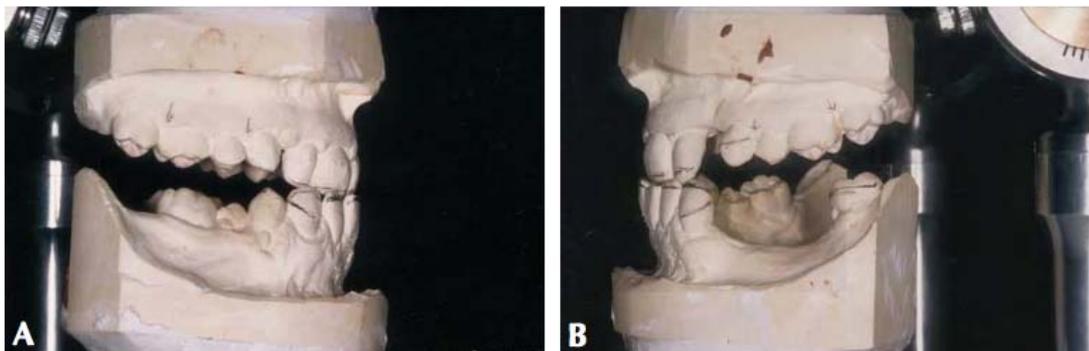


Fig. 25 (8) : modèles d'étude montés en articulateur



Fig.26 (8) : Vue de face de prothèses amovibles provisoires de recouvrement maxillaire et mandibulaires (après extraction des incisives maxillaire et mandibulaire et de la canine droite en position palatine).

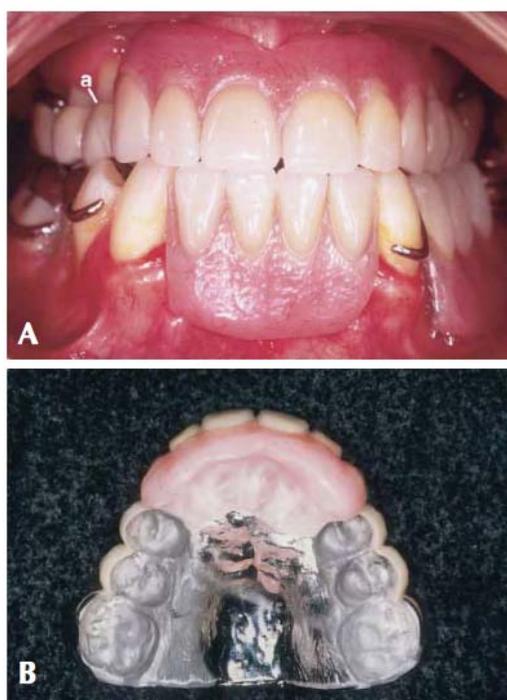


Fig 27 (8) : A) Vue de face des prothèses amovibles mandibulaire et maxillaire définitives ; B) Vue palatine de la prothèse amovible de recouvrement maxillaire définitive.

En présence d'un échec d'éruption dans un ou plusieurs secteurs postérieurs, sans relation avec un blocage physique, le clinicien doit suspecter un DPE. Les signes cliniques et radiographiques sont de plus en plus détaillés pour poser le diagnostic de cette pathologie. Cependant, un examen génétique complémentaire représente une aide précieuse car il confirme la mutation du gène *PTHR-1*.

Le diagnostic positif validé génétiquement du défaut primaire d'éruption peut libérer l'orthodontiste et son patient d'années de traitement inutile. Le protocole thérapeutique exige dans un premier temps la correction du décalage des bases osseuses.

Le traitement de ces anomalies est à la fois lourd pour le patient et complexe pour l'équipe soignante, comprenant une ou plusieurs phases chirurgicales avant prothèse, selon un protocole individualisé, réalisé en fin de croissance.

V-4 De nouvelles perspectives de traitement en orthodontie

Nous avons vu précédemment que le traitement orthodontique réalisé sur les dents atteintes de DPE est contre-indiqué car ces dents s'ankylosent systématiquement pouvant aller jusqu'à l'aggravation de l'inclusion.

Cependant de nouvelles perspectives de traitement en orthodontie ont permis d'obtenir un résultat positif.

Gestion de l'ancrage

Le déplacement optimal des dents en orthodontie doit se faire par l'utilisation de forces constantes, légères, exercées pendant une longue durée. Les dents se déplacent grâce à un phénomène d'apposition (au niveau de la zone de tension) et de résorption de l'os alvéolaire (au niveau de la zone de compression) entourant les racines. Tout traitement orthodontique nécessite un ancrage fiable, l'idéal est un ancrage absolu. L'ancrage osseux est celui qui répond le mieux à ce critère.

L'ensemble de ces conditions non pas été réunies dans les études suivantes ce qui a entraîné un échec du déplacement des dents atteintes de DPE sur l'arcade.

En effet, le traitement orthodontique décrit dans le chapitre précédent (voir partie II-2-1) était limité à un ancrage intra-arcade. Ce traitement multi-attaches avait entraîné des effets iatrogènes sur les

premières molaires, atteintes de DPE, qui s'étaient ankylosées. Cela avait également entraîné, par compensation, une aggravation de l'inclusion des dents non atteintes ainsi qu'un décentrage des milieux et bascule des plans d'occlusion.

Dans une autre étude en 2015 (7), l'orthodontiste tente une traction élastique par ancrage inter-arcade entre la 26 et la 36 à l'aide d'attaches orthodontiques collées sur les couronnes partiellement exposées. Cette méthode ne répond pas aux critères optimaux de l'orthodontie vu précédemment, en effet, dans un ancrage inter-arcade les forces ne sont pas constantes et varient en intensité et en direction. Cette approche n'obtiendra pas de résultats.

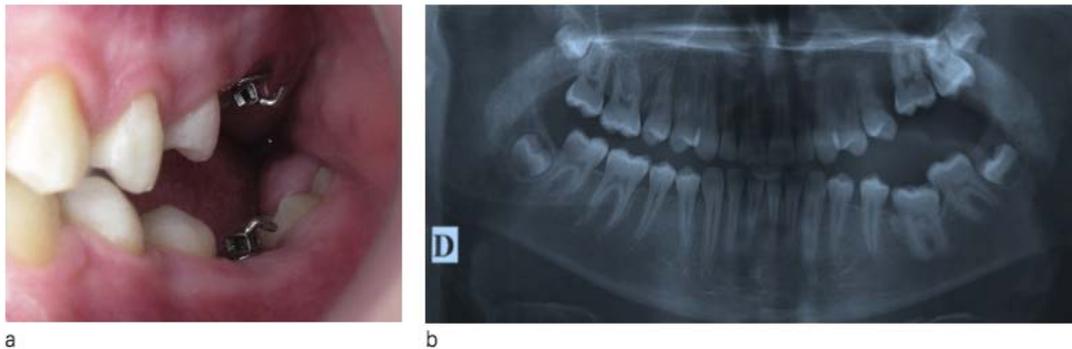


Fig. 28 (7) : a) Photo intra-buccal avec mise en place des tractions élastiques par l'intermédiaire de brackets entre 26 et 36.

b) Cliché panoramique de contrôle. Situation inchangée pour 26 et 36.

De nouvelles études et de nouvelles thérapeutiques ont permis d'éliminer les effets parasites de la traction des dents atteintes de DPE à l'aide de différents points d'ancrage osseux. En effet, la biomécanique des vis d'ancrage osseux, qui représente un ancrage fixe absolu, permet d'éviter les mouvements dentaires basés sur la biomécanique classique qui répondent « à toute action, une réaction » (58).

Nous détaillerons par la suite le traitement d'un cas clinique, effectué sur la base de ce principe, réalisé au service de chirurgie maxillo-faciale CHU de Nantes par le Docteur PERRIN J.P.

Cette approche a également été décrite dans une étude en 2015 (58), dans laquelle des vis d'ancrage dans les secteurs 1 et 4 ont servi d'ancrage direct, à l'aide de ressorts de compression, afin d'obtenir une amélioration de l'occlusion latérale et de la concordance des médianes incisives. Le système d'ancrage pour permettre une égression des secteurs postérieurs n'est en revanche pas décrit dans cette étude.

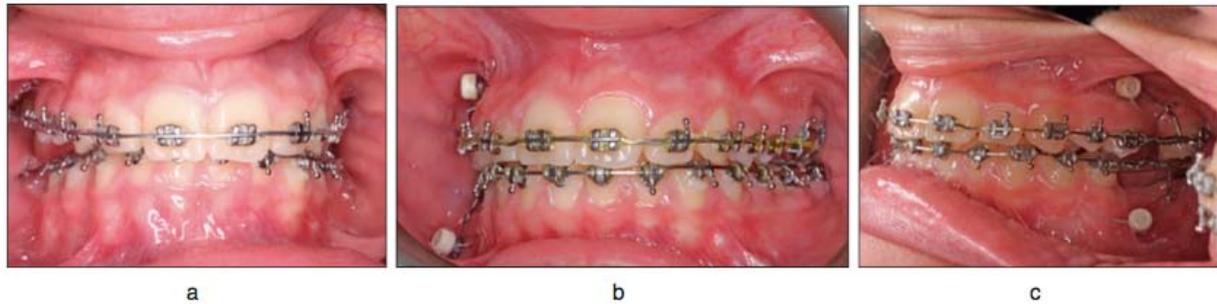


Fig.29 (58) : Ancrages osseux dans les sites des molaires ankylosées extraites et recentrage des lignes médianes à gauche à l'aide de ressorts en compression : (a) décentrage des milieux supérieur et inférieur à droite, (b) recentrage des milieux vers la gauche.

TROISIÈME PARTIE :

CAS CLINIQUE

Mathieu né le 09/07/1993 : 24 ans

Un jeune patient de 9 ans est adressé au service de chirurgie maxillo-faciale de Nantes en octobre 2004.

Motif de consultation : adressé par son dentiste pour des retards d'éruption dentaires multiples.

I- Antécédents

I-1 Antécédents généraux et chirurgicaux :

- Maladie de Willebrand modérée

I-2 Antécédents chirurgicaux :

- Aucun antécédent notable

I-3 Antécédents dentaires :

À l'âge de 9 ans, l'anamnèse initiale ne révélait aucun antécédent de traumatisme. L'interrogatoire et l'histoire dentaire du patient n'ont mis en évidence aucunes extractions de dents temporaires et définitives, aucunes caries, ni infections parodontales.

II- Première consultation : le 26/04/2004

II-1 Examen exo-buccal :

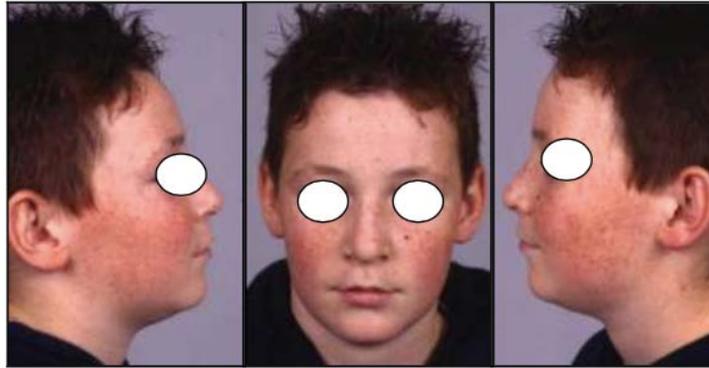


Fig.30 : Vues exo-buccales ; face, profils (Photos du Dr J.P. Perrin, service chirurgie maxillo-faciale du CHU de Nantes).

Aucune dysmorphie particulière n'a été retrouvée lors de l'examen clinique.

II-2 Examen endo-buccal :



Fig.31 : Vues endo-buccale de face et profil (Photos du Dr J.P. Perrin).

L'examen clinique met en évidence :

- Une atteinte de tous les quadrants
- Un retard d'éruption multiple touchant à la fois les dents définitives et une partie des dents temporaires
- A 9 ans, seules les 31 et 41 sont présentes en bouche

II-3 Examens complémentaires



Fig. 32 : Cliché panoramique initial le 19/04/03 : 9 ans et 10 mois (Photos Dr J.P. Perrin)

L'analyse radiographique panoramique révèle :

- Un retard d'éruption des dents temporaire 75 et 85 qui ne sont jamais arrivées en bouche.
- Le chemin d'éruption visible au niveau des secteurs postérieurs.
- Aucun obstacle sur les trajets d'éruption des molaires maxillaires et mandibulaires définitives (bonne orientation des germes)

Une analyse par imagerie 3D a permis de mettre en évidence l'absence de zones d'ankylose au niveau des dents définitives à tracter.

III-4 Analyse génétique

Dans ce contexte, une analyse moléculaire du gène *PTHR-1* a été demandée.

L'analyse génétique de notre patient n'a pas confirmé de mutation sur un allèle du gène *PTHR-1*.

L'interrogatoire familiale n'a pas mis en évidence des problèmes de l'éruption dentaire chez les parents.

Cependant, son frère Alexis de quatre ans plus jeune a présenté des retards d'éruption dentaire et des dents avec des défauts morphologiques (racines longues et effilées) remettant en question l'absence de contexte familial.

II-5 Hypothèse diagnostique

Bien que la mutation du gène *PTHR-1* ait donné un résultat négatif, la forme clinique ici présente, ainsi que l'analyse radiographique, nous oriente vers un cas de défaut d'éruption primaire.

En effet, il faut garder à l'esprit que certains individus atteints de DPE ne portent pas de mutations fonctionnelles dans le gène *PTHR-1*, ce qui suggère soit que des gènes supplémentaires peuvent être responsables, soit que des régions non codantes régulatrices peuvent être altérées (voir paragraphe IV-2 précédent).

III- Attitudes thérapeutiques

III-1 Secteur incisif

Dans un premier temps on réalise :

- Le dégagement et collage des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire puis,
- La traction des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire.

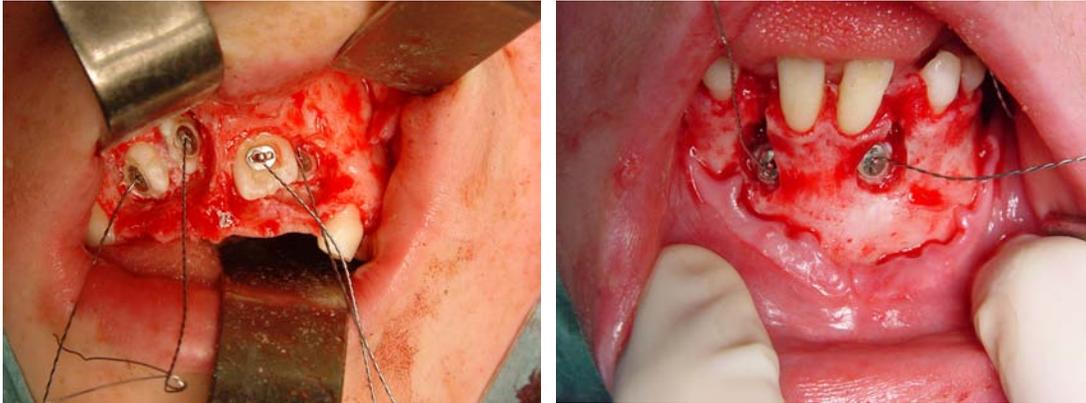


Fig.33 : Dégagements et collages de 12, 11, 21, 22, 32, 42 (Photos Dr J.P. Perrin).

Au maxillaire, on réalise une gouttière scellée sur 53, 54, 63, 64 (ancrage dentaire) afin d'augmenter la dimension verticale d'occlusion nécessaire à la mise sur arcade des dents incluses. La traction des incisives maxillaires se fait par l'intermédiaire d'un arc scellé sur les molaires et de chaînette élastique.

Au niveau mandibulaire, on réalise un ancrage dentaire sur 73, 31, 41, 83.



Fig. 34 : Début de traction des incisives le 25/05/05 (Photo Dr J.P. Perrin).



Fig. 35 : Cliché panoramique du 29/06/05, après 1 mois de traction des incisives mandibulaires et maxillaires (Photo Dr J.P. Perrin).

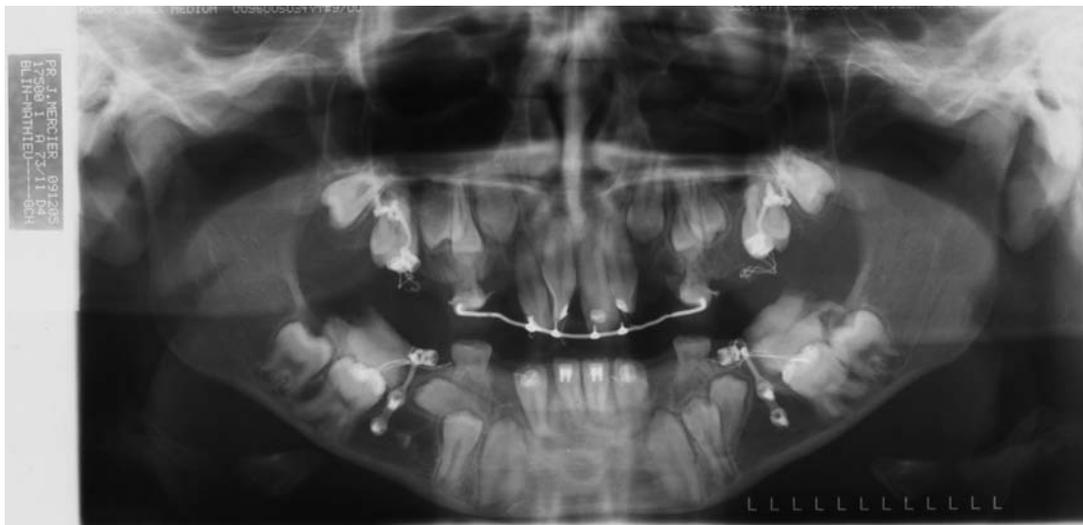


Fig. 36 : Cliché panoramique du 12/04/06, après 10 mois de traction des incisives (Photo Dr J.P. Perrin).



Fig. 37 : Traction au 06/09/06 après 1 an et 3 mois. Alignement et nivellement des blocs incisifs maxillaire et mandibulaire (Photo Dr J.P. Perrin).

III-2 Secteurs molaires

Dans un second temps on réalise :

- Le dégagement et collage des premières molaires mandibulaire et maxillaire.
- La pose d'ancrage osseux.
- La traction des premières molaires mandibulaire et maxillaire.

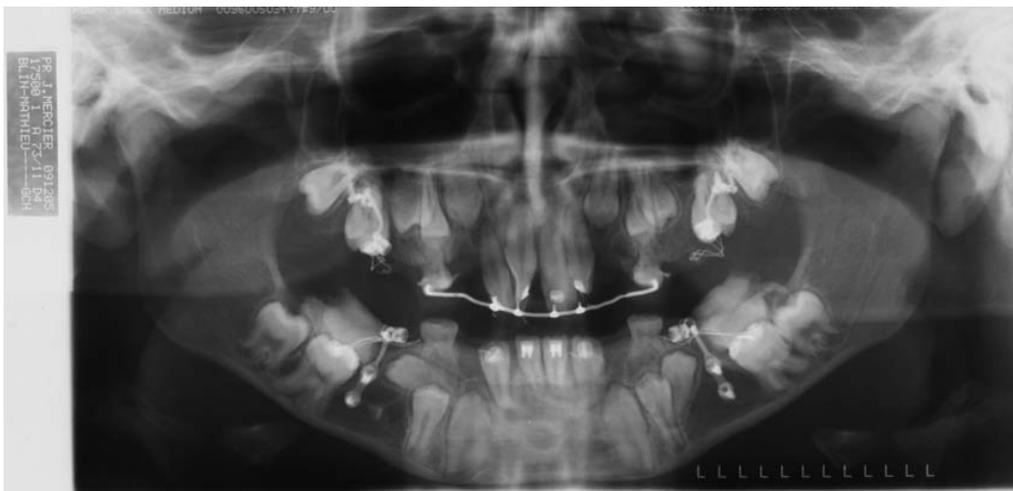


Fig.38 : Cliché panoramique au 09/12/2005, la traction des 1ères molaires a débuté le 1/01/2006 (Photo Dr J.P. Perrin).



Fig.40 : Photos endo-buccale et cliché panoramique le 06/09/06 après 8 mois de traction des 6 mandibulaires et maxillaires. Le retard de 36 persiste malgré la traction (Photos Dr J.P. Perrin).

III-3 Secteurs prémolaires

Dans un troisième temps on réalise :

- Le dégagement et collage des prémolaires mandibulaire et maxillaire.
- La traction des premières prémolaires mandibulaire et maxillaire toujours à l'aide d'ancrage osseux.



Fig.41 : Dégagement et collage de 14 le 22/06/2007 (Photos Dr J.P. Perrin).



Fig.42 : Cliché panoramique du 22/06/07, après 1 an et 5 mois de traction des 6. La 36 arrive sur arcade après dégagements multiples. Début de Traction de 35 et 45. Le dégagement et le collage de 14 et 24 ont été effectués (Photo Dr J.P. Perrin).

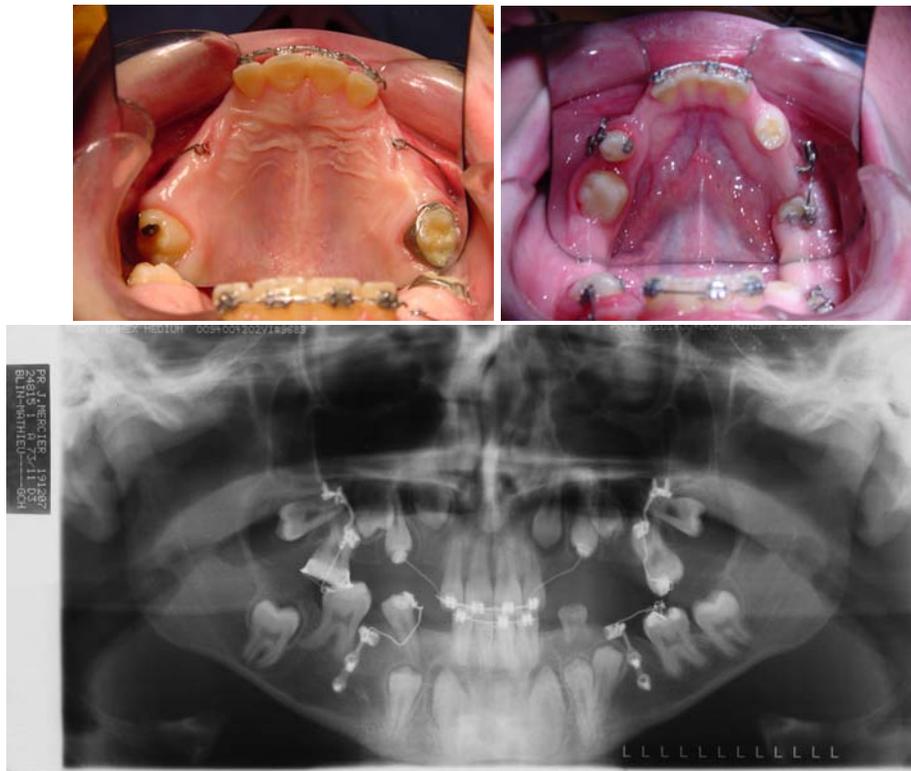


Fig. 43 : Photos endo-buccale et cliché panoramique le 19/12/07 après 6 mois de traction de 35 et 45 (Photo Dr J.P. Perrin).



Fig.44 : Photos endo-buccale le 11/03/2009 . On note la présence de 14 et 24 en bouche (Photo Dr J.P. Perrin).

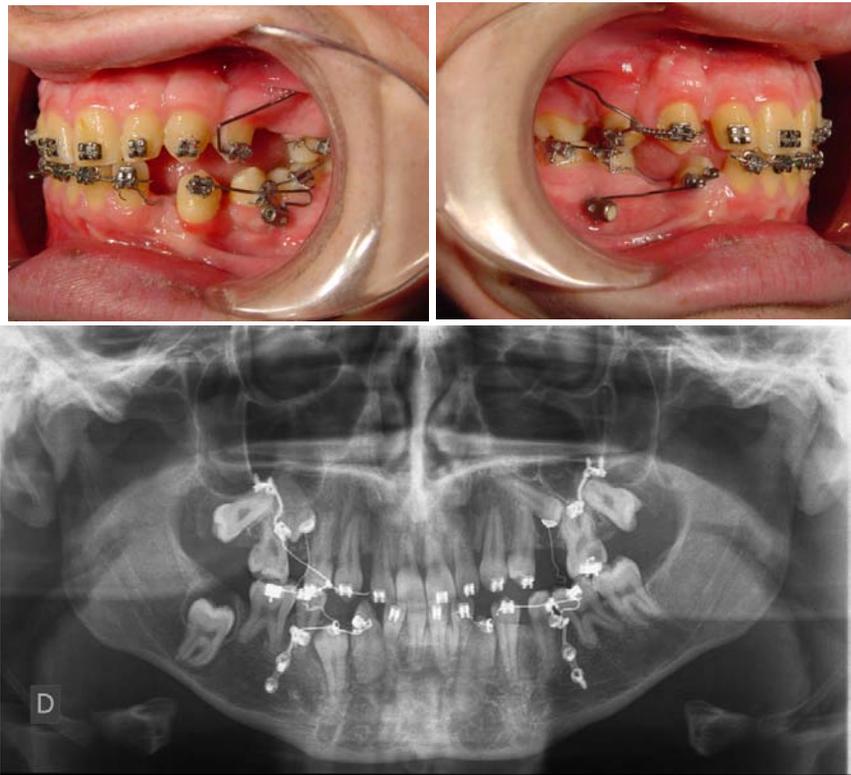


Fig.45 : Photos endo-buccale et cliché panoramique le 21/04/2010 (Photo Dr J.P. Perrin).

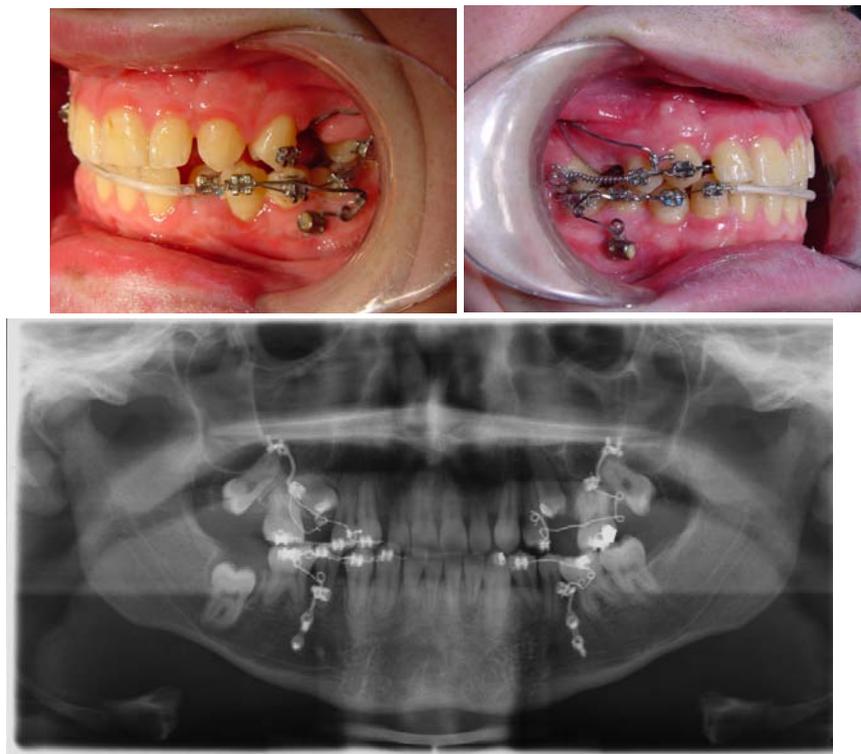


Fig.46 : Photos endo-buccale et cliché panoramique le 07/09/2011 (Photo Dr J.P. Perrin).



Fig.47 : Cliché panoramique le 03/10/2012 : traction des 7 maxillaires (Photo Dr J.P. Perrin).



Fig.48 : Photos endo-buccale de face et profil : résultats obtenus le 13/03/2013 (Photo Dr J.P. Perrin).

DISCUSSION

Le but de ce travail bibliographique est de fournir des informations essentielles aux communautés scientifiques et orthodontiques afin d'aider au diagnostic et à la caractérisation des défauts d'éruption primaires. Les objectifs spécifiques sont de définir les DPE à proprement dit à travers de nouveaux cas qui ont été recueillis, de distinguer les DPE des autres causes de retards d'éruption et d'examiner la nature héréditaire de cette affection.

L'étude des défauts d'éruption primaires offre une possibilité de mieux comprendre les étapes moléculaires de l'éruption et donc d'élargir les possibilités thérapeutiques des anomalies de l'éruption en général. On ne peut dissenter sur un tel thème sans connaître les bases fondamentales physiologiques de l'éruption dentaire. Ces stades bien définis constituent les repères indispensables pour évaluer son évolution normale ou pas.

Nous reconnaissons qu'il existe des limites à ce travail. En l'absence de tout facteur clinique, pathologique ou environnemental clairement responsable de ce défaut, un premier diagnostic clinique de DPE n'est en général fait que rétrospectivement, suite à l'échec du traitement orthodontique entraînant l'ankylose.

Quelle est l'incidence réelle de ce défaut ? L'incidence est certainement sous-estimée. On peut par exemple se poser la question du DPE dans le cas de certaines troisièmes molaires incluses sans obstacle puisqu'il est admis que la dent distale est la plus atteinte. De plus, la faible prévalence de l'impaction des premières et deuxième molaires permanentes et la difficulté de distinguer la rétention primaire et secondaire de l'impaction ont été des facteurs majeurs de l'absence d'uniformité dans la gestion de ces perturbations de l'éruption. Puisque le DPE est rare, il a été difficile de trouver une taille d'échantillon suffisamment grande pour étudier les caractéristiques de la maladie. Pratiquement toute la littérature actuelle se présente sous la forme d'études de cas isolés.

La première rencontre des patients atteints de défaut d'éruption primaire avec le chirurgien-dentiste survient souvent vers l'âge de 8 ou 9 ans lorsqu'une anomalie de retard d'éruption des premières molaires permanentes est remarquée. En cas de suspicion de DPE, la première approche consiste à prendre une radiographie panoramique afin d'avoir une vue d'ensemble et revoir le patient 6 à 12 mois plus tard pour déterminer le progrès de l'éruption. En cas de progression de l'éruption, le DPE et le DME peuvent être écartés. Malheureusement, DME et DPE ont des présentations très similaires dans les premiers stades et le diagnostic définitif ne peut pas être fait sans données longitudinales suffisantes.

En fin de compte, mis à part la génétique, évaluer la capacité d'éruption des dents voisines (distales) et le diagnostic thérapeutique (une tentative d'éruption orthodontique de la dent ou

des dents qui peuvent ou non être touchées) sont les seuls moyens de distinguer le DPE de DME.

Cependant le nombre de dents touchées, une histoire familiale positive et une relation squelettique de classe III peuvent fournir des indices précieux.

De nombreuses questions restent cependant sans réponse et nécessiteraient des recherches approfondies. Pourquoi certaines dents sont-elles plus atteintes que d'autres (molaires) ? Pourquoi certains patients ont-ils un seul quadrant affecté, alors que les autres sont normaux ? Pourquoi les dents s'ankylosent-elles dès que l'on y applique une force orthodontique ?

Puisque les molaires permanentes se développent à partir d'un prolongement distal de la même lame dentaire à partir de laquelle les dents primaires sont formées, un gradient d'éruption pourrait expliquer pourquoi les dents postérieures sont plus souvent affectées que les dents antérieures. Il a été supposé que le gène *PTHR-1* agirait de façon temporelle et spatiale spécifique, affectant les segments postérieur-antérieur de l'alvéole.

Les résultats d'une étude récente indiquent que les deux types distincts de DPE (type I et type II) peuvent être liés au moment de l'apparition de la maladie. Dans le type I, qui est la forme classique décrite initialement, la perte de potentiel d'éruption semble frapper à un certain temps chronologique conduisant à un manque similaire de potentiel d'éruption de toutes les dents touchées. Dans le type II, le moment de l'apparition peut être lié au stade de développement de la racine, conduisant à un potentiel d'éruption varié parmi les dents affectées. Dans un nombre significatif de cas, une combinaison des deux types a été trouvée et quelques cas ont montré un DPE dans un quadrant couplé avec une seule dent ankylosée dans un quadrant différent.

Par conséquent, le DPE et l'ankylose peuvent être étroitement liés, comme le montrent les études de Raghoebar (72). Les futures études qui exploreront les événements moléculaires et cellulaires du DME et du DPE aideront à élucider les voies qui contribuent à l'éruption normale.

On peut également se demander si le défaut d'éruption est le seul responsable de la béance, ou si la mutation *PTHR-1* affecte aussi la croissance verticale des procès alvéolaires. Nous ne pouvons pas évaluer pour l'instant le rôle de la pulsion linguale latérale du côté affecté dans la genèse de la béance.

S'agissant du dépistage, on n'insistera jamais assez sur l'importance de l'examen clinique qui se doit d'être toujours systématique et minutieux pour à la fois repérer une anomalie et ne pas passer à côté d'une étiologie rare. D'où la nécessité d'avoir recours à l'avis de spécialistes. Cet examen clinique doit être soutenu par le recueil des données d'une anamnèse approfondie pour, par exemple, détecter des antécédents familiaux et éliminer l'existence de facteurs comme la survenue dans le passé d'un traumatisme dentaire ou d'autres problèmes dentaires particuliers.

Quel aurait été l'intérêt d'un diagnostic génétique plus précoce chez le patient atteint de DPE ?

Une approche génétique préclinique par l'identification de mutations du gène *PTHR-1* paraît nécessaire afin d'assurer un diagnostic précoce et, de ce fait, proposer une thérapeutique adéquate. Cela aurait sans doute permis des traitements moins longs sans avoir recours aux avulsions qui ne présentaient pas un réel bénéfice thérapeutique. Cependant la mise en place aujourd'hui d'un diagnostic génétique dans chaque cabinet dentaire n'est encore pas facilement réalisable. En effet, le coût élevé associé aux tests génétiques n'a pas permis une utilisation clinique de routine, par conséquent une recherche approfondie pour trouver des méthodes plus accessibles serait nécessaire à l'avenir.

Une fois le DPE diagnostiqué, les options de traitement sont souvent limitées mais de plus en plus audacieuses dans ce domaine allant de l'abstention thérapeutique pour certains cas à la désinclusion ortho-chirurgicale qui devient le traitement de pointe pour des praticiens spécifiquement formés.

Entre ces deux extrêmes, il existe toute une série d'interventions qui permet de faire un choix précis et individuel en fonction du type de DPE rencontré et de l'état de santé ponctuel du patient, sans oublier son tempérament. Il en découle que face à une même pathologie, la variété technique chirurgicale proposée peut être très large en fonction de l'expérience du praticien.

Pour terminer, il convient de rappeler que l'objectif majeur de tout chirurgien-dentiste est le respect de la continuité de l'arcade en place. C'est pourquoi il importe que le suivi tant diagnostique que thérapeutique de l'éruption dentaire soit garanti par une assiduité des consultations odontologiques dès le plus jeune âge, lorsqu'une cause locale ou générale de retard dentaire a été éliminée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Malgré de nombreuses années de recherche, les mécanismes précis qui régissent l'éruption ne sont pas encore bien définis, bien que des progrès aient été réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire. En raison des lacunes dans la connaissance dans le domaine de l'éruption, les décisions thérapeutiques sont souvent prises par le biais d'un diagnostic thérapeutique fondé sur le jugement et l'expérience clinique du praticien. Un diagnostic erroné peut entraîner des années de traitements orthodontiques infructueux, des effets délétères sur les dents adjacentes.

Des études génotypiques et phénotypiques supplémentaires sur les DPE aideront également à déterminer si les personnes affectées (porteurs de mutations dans *PTHR-1* ou d'autres gènes non encore identifiés) pourraient répondre aux forces orthodontiques.

À ce jour, seulement quelques cas anecdotiques d'extrusion réussie de dents atteintes de DPE ont été répertoriés.

Nous espérons qu'avec l'identification de gènes supplémentaires impliqués dans l'éruption dentaire anormale, nous allons un jour élucider la base génétique de plusieurs tableaux cliniques. Le diagnostic et la planification du traitement en orthodontie étant aujourd'hui principalement phénotypique ou clinique, le but ultime de la recherche génétique en orthodontie est de s'orienter vers une plus grande considération génotypique du patient.

L'annonce de futures thérapies géniques crée l'espoir d'une validation similaire prochaine des propositions de soins odontologiques spécifiques pour un certain nombre de maladies héréditaires dues à des lésions chromosomiques qui affectent la denture.

BIBLIOGRAPHIE

1. AHMAD S, BISTER D, COBOURNE MT.

The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure.
Eur J Orthod 2006;28(6):535-40.

2. CAHILL DR.

Eruption pathway formation in the presence of experimental tooth impaction in puppies.
Anat Rec. 1969;164(1):67-77.

3. CAHILL Dr et MARKS SC JR.

Tooth eruption evidence for the central role of the dental follicle.
J Oral Pathol 1980;9(4):189-200.

4. CHU FC, TK L, VK L et coll.

Prevalence of impacted teeth and associated pathologies : A radiographic study of the Hong Kong Chinese population Hong Kong.
Med. J 2003; 9(3):158-63.

5. COHEN S.

The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF).
Dev Biol 1965 ; 12(3):394-407.

6. DECKER E, STELLZIG-EISENHAUER A, FIEBIG BS et coll.

PTHR1 Loss of function mutations in familial, non-syndromic primary failure of tooth eruption.
Am J Hum Genet 2008;83(6):781-786.

7. DEFFRENNES J, COHEN-LEVY.

Primary Failure of Eruption (PFE) and ankylosis of permanent molars: the surgeon's experience.

Rev Orthop Dento Faciale 2015;49:261-276.

8. DEL CASTILLO R, LAMAR F Jr, ERCOLI C.

Maxillary and mandibular overlay removable partial dentures for the treatment of posterior open occlusal relationship: a clinical report.

J Prosthet Dent 2002;87(6):587-92.

9. DUCHATELET S, OSTERGAARD E, CORTES D et COLL.

Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes.

Hum Mol Genet 2005;14(1):1-5.

10. FARMAN AG, ELOFF J, NORJE CJ, JOUBERT JJV.

Clinical absence of the first and second permanent molars.

Br J Orthod 1978;5(2):93-97.

11. FRAZIER-BOWERS SA.

Novel mutations in PTH1R associated with primary failure of eruption and osteoarthritis.

J Dent Res 2014;93(2):134-139.

12. FRAZIER-BOWERS SA, KOEHLER KE, ACKERMAN JL, PROFFIT WR.

Primary failure of eruption : further characterization of a rare eruption disorder.
Am J Orthod Dentofac Orthop 2007;131(5):578.e1-11.

13. FRAZIER-BOWER SA, PURANIK CP, MAHANEY MC.

The etiology of eruption disorders – futur evidence of a « genetic paradigm ».
Semin Orthop 2004 ; 126(4):432-45.

14. FRAZIER-BOWERS SA, SIMMONS D, WRIGHT JT et coll.

Primary failure of eruption and PTH1R : The importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning.
Am J Orthod Dentofacial Orthop 2010;137(2):160-e1.

15. GOLDBERG M, GAUCHER C.

Embryologie de la dent.
Encycl Méd Chir (Paris), Médecine buccale, 28-085-U-50, 2011.

16. GOMEZ RS, SILVA EC, SILVA-FILHO EC, CASTRO WH.

Multiple calcifying hyperplastic dental follicles.
J Oral Pathol Med 1998;27(7):333-4.

17. GRIER RL, LIN.

Secretion of CSF-1 and its inhibition in rat dental follicle cells : implication for tooth eruption.
Eur J Oral Sci 1998;106(3):808-15.

18. GROVER PS, LORTON L.

The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;59(4):420-5.

19. GUERIS J.

Rôle physiologique et quantification de la parathormone humaine dans les liquides biologiques : difficultés méthodologiques et interprétation.
Immun Analyse Biol Spec 1993;8(6):339-47.

20. HOLTR, ROBERTSG, SCULLY C.

ABC of oral health: Oral health and disease.
Br Med J 2000;320(7250):652-5.

21. HOOGENDAM J, FARIH-SIPS H, WUNAENDTS LC et coll.

Novel mutations in the parathyroid hormone (PTH)/ PTH-related peptide receptor type 1 causing Blomstrand osteochondrodysplasia types I and II.
J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):1088-1095.

22. HOUILLIER P.

Physiologie des parathyroïdes.
Encycl Med Chir (Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-011-C-10, 2008.

23. HUANG H ,WISE GE.

Delay of tooth eruption in null mice devoid of the type I IL-1R gene.
Eur J Oral Sci 2000;108(4):297-302.

24. HURME VO.

Ranges of normalcy in the eruption of permanent teeth.
J Dent Child 1949;16(2):11-15.

25. IIZUKAT T, CIELINSKI M, AUKERMAN SL , MARKS SC .

The effects of CSF-1 on tooth eruption in the toothless (osteopetrotic) rat in relation to the critical periods for bone resorption during tooth eruption.
Arch Oral Biol 1992;37(8):629-36.

26. JELANI M., KANG C., MOHAMOUD HS et Coll.

A novel homozygous PTH1R variant identified through whole-exome sequencing further expands the clinical spectrum of primary failure of tooth eruption in a consanguineous Saudi family.

Arch Oral Biol 2016;67:28-33.

27. JUPPNER H, SCHIPANI E, SILVE C.

Jansen's metaphyseal chondrodysplasia and Blomstrand's lethal chondrodysplasia : two genetic disorders caused by PTH/PTHrP receptor mutations.

Bilezikian J, Raisz L, Rodan G, eds. Principles of bone biology. Volume 2.
San Diego : Academic Press, 2002 : 1117-35.

28. KANZAKI H, CHIBA M, SHIMIZU Y, MITANI H.

Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition.

J Dent Res 2001;80(3):887-91.

29. KATER WM, KAWA D, CHAFER D, TOLL D.

Treatment of posterior open bite using distraction osteogenesis.
J Clin Orthod 2004;38(9):501-504.

30. KITAHARA Y, SUDA N, KURODA T et coll.

Disturbed tooth development in parathyroid hormone-related protein (PTHrP)-gene knockout mice.

Bone 2002;30(1):48-56.

31. LIM WH, KIM HJ, CHUN YS.

Treatment of ankylosed mandibular first permanent molar.
Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008;133(1) : 95-101.

32. LINDHE J.

Clinical periodontology and implant dentistry 4th Edition
Scotland : Blackwell Publishers 2003.

33. LIU JG, TABATA MJ, YAMASHITA K et coll.

Developmental role of PTHrP in murine molars.
Eur J Oral Sci 1998;106 (Suppl 1):143-146.

34. LIU D, YAO S, PAN F, WISE GE

Chronology and regulation of gene expression of RANKL in the rat dental follicle.

Eur J Oral Sci 2005;113(5):404-9.

35. LIU D, YAO S, WISE GE

Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle.

Eur J Oral Sci 2006; 114 (1): 42-9.

36. LYCZEK J, ANTOSZEWKA J.

Primary failure of eruption. Etiology, diagnosis and treatment.
Dent Med Probl 2013;50(3):349-54.

37. MARKS SC Jr, CAHILL DR.

Experimental study in the dog of non-active rôle of the tooth in the eruptive process.
Arch Oral Biol 1984 ; 29(4):311-22.

38. MARKS SC Jr, CAHILL DR

Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption.
J Oral Pathol 1987;16(4):164-169.

39. MARKS SC Jr, CAHILL DR, WISE GE.

The cytology of the dental follicle and adjacent alveolar bone during tooth eruption in the dog.
Am J Anat 1983;168(3):277-289.

40. MARKS SC Jr, SHROEDER HE.

Tooth eruption : theories and facts.
Anat Record 1996 ; 245(2):374-393.

41. MOULIS E, FAVRE DE THIERRENS C, GOLDSMITH MC et TORRES JH.

Anomalies de l'éruption.
Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 22-032-A-10, 2002.

42. NORMAND DE LA TRACHADE I, NANCY J.

Biologie moléculaire de l'éruption dentaire: mise au point.
Med Buccale Chir Buccale. 2010; 9(2):95-103.

43. O'BRIEN CA, PLOTKIN ILI, GALLIC C et coll.

Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes.
PloS One 2008;3(8):e2942.

44. ODGREN PR, KIM N, MACKAY CA et coll.

The role of RANKL, a tumor necrosis factor family member, in skeletal development ; effect of knock out and transgenic rescue.
Connect Tissue Res 2003;44:264-271.

45. ORBAN BJ.

Orban's histology and embryology.
St Louis: Mosby, 1991.

46. PALMA C, COELHO A, GONZALEZ Y, CAHUANNA A.

Failure of eruption of first and second permanent molars.
J Clin Pediatr Dent 2003;27(3):239-245.

46. PIETTE E et REYCHLER H.

Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.
Bruxelles : De Boeck Université, 1991.

48. PIATELLI A, ELEUTERIO A.

Primary failure of eruption.
Acta Stomatol Belg 1991;88(3):127-130.

49. PILZ P, MEYER-MARCOTTY P, EIGENTHALER M et COLL.

Differential diagnosis of primary failure of eruption (PFE) with and without evidence of pathogenic mutations in the PTHR1 gene.
J Orofac Ortop 2014;75 (3): 226-39.

50. PONSFORD MW1, STELLA JP.

Algorithm for the differential diagnosis of posterior open bites : two illustrative cases.
J Oral Maxillofac Surg 2013;71(1):110-27.

51. PRECE JW.

The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases.
Oral Surg 1985;59(4):420-5.

52. PROFFIT WR, FRAZIER-BOWERS SA.

Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications.
Orthod Craniofac Res 2009;12(2):59–66.

53. PROFFIT WR, PREWIT JR, BAIK HS et LEE CF.

Video microscope observations of human premolar eruption.
J Dent Res 1991;70(1):15-18.

54. PROFFIT WR, VIG KWL.

Primary failure of eruption : a possible cause of posterior open bite.
Am J Orthod 1981;80(2):173-190.

55. QUE BG, LUMPKIN, WISE GE.

Implication for tooth eruption of the effect of IL-1alpha on Nuclea-Factor-KB gene expression in the rat dental follicle.
Arch Oral Biol 1999 ; 44(11):961.

56. QUE BG, WISE GE.

Colony stimulating factor 1 and monocyte chemotactic protein-1 chemotaxis for monocytes in the rat dental follicle.

Arch Oral Biol 1997 ; 42(12) : 855-86.

57. QUINQUE E, CLAUSS F, SIEBERT T et coll.

Un contexte familial de défaut primaire d'éruption (DPE) : identification d'une nouvelle mutation du gène PTHR-1. Cas clinique et revue de littérature

Med Buccale Chir Buccale 2016;22:35-42.

58. RABERIN M., DIISMUSCH C., CORDIER M.-P., FARJES J.-C.

Innovations dans le diagnostic et le traitement d'un cas de défaut primaire d'éruption lié à une mutation du gène PTHR1.

Orthod Fr 2015;86(3):221–231.

59. RAGHOEBAR GM, BOERING G, VISSINK A, STEGENGA B.

Eruption disturbances of permanent molars : a review.

J Oral Pathol Med 1991;20(4) : 159-166.

60. RHOADS SG, HENDRICKS HM, FRAZIER-BOWERS SA.

Establishing the diagnostic criteria for eruption disorders based on genetic and clinical data.

Am J Orthod Dentofac Orthop 2013;144(2): 194-202.

61. RISOM L.

Identification of six novel PTH1R mutations in families with a history of primary failure of tooth eruption.

PloS One 2013;8(9):e74601.

62. ROTH H ,FRITSCHÉ LG, MEIERC,PILZ P et coll.

Expanding the spectrum of PTH1R mutations in patients with primary failure of tooth eruption.

Clin Oral Investig 2014;18(2):377-384.

63. SHAPIRA Y, KUFTINEC MM.

Rootless eruption of a eruption mandibular permanent canine.
Am Orthod Dentofac Orthop 2011; 139(4):563-6.

64. SHARMA G, KNEAFSEY L, ASHLEY P, NOAR J.

Failure of eruption of permanent molars: a diagnostic dilemma.
Int J Paediatr Dent. 2016;26(2):91-9.

65. SIEGEL SC, O'CONNELL A.

Oral rehabilitation of a child with primary failure of tooth eruption.
J Prosthodont 1999;8(3):201-207.

66. SKIELLER, V, BJORK, A, LINDE-HANSEN, T.

Prediction of mandibular growth rotation evaluated from a longitudinal implant sample.
Am J Orthod 1984;86(5):359-370.

67. SURI L, GAGARI E, VASTARDIS H.

Delayed tooth eruption : Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A litterature review.
Am J Orthod Dentofac Orthop 2004; 126(4):432-45.

68. SUZUKI T, SUDA N, OHYAMA, K.

Osteoclastogenesis during mouse tooth germ development is mediated by receptor activator of
NFKappa-B ligand (RANKL).
J Bone Mine Metab 2004;22(3) : 185–91.

69. TOTO PD et SICHER H.

Eruption of teeth through the oral mucosa.
Periodontics 1966;4(1):29-32.

70. VAYSSE F, NOIRRIT E, BAILLEUL-FORESTIER I et coll.

Les anomalies de l'éruption dentaire.
Arch Pédiatr 2010;17(6):756-7.

71- WISE, GE.

Cellular and molecular basis of tooth eruption.
Orthod Craniofac Res 2009;12(2) : 67-73.

72. WISE GE, DING D, YAO S.

Regulation of secretion of osteoprotegerin in rat dental follicle cells.
Eur J Oral Sci 2004;112(5):439-44.

73. WISE GE, FAN W.

Immunolocalization of transforming growth factor β in rat molars.
J Oral Pathol Med 1991; 20(2): 74-80.

74. WISE GE, FRAZIER-BOWERS S, D'SOUZA RN.

Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption.
Crit Rev Oral Biol 2002;13(4):323- 34.

75. WISE GE, HE H, GUTIERREZ DL et COLL.

Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars.
Eur J Oral Sci 2011;119(5):333-8.

76. WISE GE, KING GJ.

Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement.
J Dent Res 2008; 87(5):414-34.

77. WISE GE, LUMPKIN SJ, HUANG H et coll.

Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption.
J Dent Res 2000 ;79(12):1937-42.

78. WISE GE, REN Y, YAO S.

Regulation of osteoprotegerin gene expression in dental follicle cells.
J Dent Res 2003;82(4):298-302.

79. WISE GE, YAO S

Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle.
Eur J Oral Sci 2006;114(6):512-6.

80. WISE GE, YAO S, ODGREN PR et PAN F.

CSF-1 regulation of osteoclastogenesis for tooth eruption.
J Dent Res 2005;84(9):837-841.

81. WISE GE, YAO S, HENK WG.

Bone formation as a potential motive force of tooth eruption in the rat molar.
Clin Anat 2007;20(6):632-9.

82 - WISE GE, YAO S, ZHANG Q et REN Y.

Inhibition of osteoclastogenesis by the secretion of osteoprotegerin in vitro by rat dental follicle cells and its implications for tooth eruption.
Arch Oral Biol 2002;47(3):247-254.

83. WYSOLMERSKI JJ, CORMIERS, PHILBRICK WM, DANN P et coll.

Absence of functional type 1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptors in humans is associated with abnormal breast development and tooth impaction.
J Clin Endocrinol Metab 2001;86(4):1788-1794.

84. YAO S, PAN F, WISE GE.

Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption.
Arch Oral Biol 2007;52(3):228-32.

85. YAO S, RING S, HENK WG, WISE GE

In vivo expression of RANKL in the rat dental follicle as determined by laser capture microdissection.
Arch Oral Biol 2004;49(6):451-6.

86. YATANI H, WATANABE EK, KANESHIMA T.

Etched- porcelain resin-bonded onlay technique for posterior teeth.
J Esthet Dent 1998;10(6):325-332.

87. <http://www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n1/007522ar.html>.

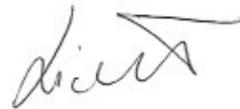
L'ostéopétrose, de la souris à l'homme.

88. <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=1764895>

L'éruption dentaire.

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,



Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,



Pr Bernard GIUMELLI

GUERRY (Flavia) – Données actuelles sur les défauts d'éruption primaires : aspects génétiques- 96f, 48ill, 88 ref, 30 cm. – (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2017)

RESUME

L'éruption dentaire est un phénomène physiologique programmé génétiquement qui permet à une dent de faire son chemin de la crypte osseuse jusqu'à la cavité buccale.

Le défaut d'éruption primaire (DPE) est caractérisé par l'échec de l'éruption d'au moins une dent postérieure, en l'absence d'une obstruction d'origine mécanique, pouvant être lié à une mutation du gène codant pour le récepteur 1 de l'hormone parathyroïdienne (*PTHr-I*). La recherche de cette mutation permet de diagnostiquer certaines formes de DPE dans lesquelles le traitement orthodontique ne permet pas de déplacer les dents atteintes vers l'arcade. Différentes options thérapeutiques sont alors disponibles et nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT

Pédodontie

MOTS CLES MESH

Eruption dentaire – Tooth eruption

Sac dentaire – Dental sac

Pathologie de l'éruption – Eruption disease

Maladies génétiques congénitales – genetic disease inborn

Orthodontie – Orthodontics

JURY

Président : Professeur ALLIOT-LICHT Brigitte.

Assesseur : Docteur DAJEAN-TRUTAUD Sylvie.

Assesseur : Docteur PERRIN Jean-Philippe.

Assesseur : Docteur PRUD'HOMME Tony.

Directeur : Professeur ALLIOT-LICHT Brigitte.

ADRESSE DE L'AUTEUR

64 Rue Georges Bizot – 44300 Nantes

flavia.guerry@hotmail.fr