

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

Année 2009

Thèse n° 5

<p>ETIOLOGIE DES AGENESIES DENTAIRES D'ORIGINE GENETIQUE</p>
--

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

*Présentée
et soutenue publiquement par :*

Monsieur **BISSERET François**

Né le 4 janvier 1982

Le 22 Janvier 2009, devant le jury ci-dessous :

<i>Président :</i>	Monsieur le Professeur Olivier LABOUX
<i>Assesseeurs :</i>	Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LIGHT
	Monsieur le Docteur Yves AMOURIQ
	Monsieur le Docteur Stéphane CARBONNELLE

Directeur de thèse : Madame le professeur Brigitte ALLIOT-LIGHT

SOMMAIRE

Introduction *(page 6)*

1^{ère} partie : Embryogenèse de la face *(page 7)*

1. Rappels embryologiques *(page 8)*
2. Développement embryologique de la face *(page 11)*
 - 2.1. Modelage externe de la face *(page 11)*
 - 2.1.1. Apparition des bourgeons
 - 2.2. Evolution des bourgeons faciaux *(page 13)*
3. Rappel sur les interactions épithélio-mésenchymateuses au cours du développement des dents *(page 14)*
 - 3.1. Généralités *(page 14)*
 - 3.2. Les facteurs déterminants du développement dentaire *(page 15)*
 - 3.2.1. Les différents signaux
 - 3.2.2. Les homéo-gènes
 - 3.2.2.1. Les gènes hox
 - 3.2.2.2. Les gènes à homéobox divergents
 - 3.2.3. Les facteurs de croissance
 - 3.2.4. La matrice extracellulaire
 - 3.2.5. Schéma des voies de signalisations régulant la communication cellulaire durant le développement dentaire.
4. Les différentes étapes de la formation d'une dent *(page 17)*
 - 4.1 Interactions épithélio-mésenchymateuses pendant la formation de la lame dentaire et de la placode dentaire. *(page 20)*
 - 4.1.1 Histogenèse de la lame dentaire
 - 4.1.2 Interactions épithélio-mésenchymateuses
 - 4.1.2.1 Le développement dentaire est initié par l'épithélium oral entre E9.0 et E11.5 chez la souris
 - 4.1.2.2 Acquisition du potentiel odontogène par le mésenchyme
 - 4.1.2.3 La formation de la placode dentaire
 - 4.1.2.4 La régionalisation des incisives et molaires
 - 4.2 Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade du bourgeon *(page 27)*

- 4.2.1 Histogenèse du bourgeon
- 4.2.2 Interactions épithélio-mésenchymateuses
 - 4.2.2.1 Le bourgeon
 - 4.2.2.2 La naissance du nœud d'émail
 - 4.2.2.3 Equilibre entre apoptose et prolifération
 - 4.2.2.4 Msx1, Pax9, Runx2 au stade du bourgeon
 - 4.2.2.5 Atteinte différentielle des dents maxillaires et mandibulaires
- 4.3 Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade de la cupule *(page 33)*
 - 4.3.1 Histogenèse du capuchon
 - 4.3.2 Les interactions épithélio-mésenchymateuses
- 4.4 Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade de la cloche *(page 345)*
 - 4.4.1 Histogenèse
 - 4.4.2 Les interactions épithélio-mésenchymateuses
- 5 Différenciation des odontoblastes *(page35)*
- 6 Différenciation des améloblastes *(page35)*
- 7 Rhizagenèse *(page 35)*
- 8 Eruption dentaire *(page35)*
- 9 Synthèse *(page36)*

2^{ème} partie : L'origine génétique des agénésies dentaires *(page 38)*

- 1. Généralités sur les agénésies *(page 39)*
 - 1.1. Prévalence des agénésies *(page 40)*
 - 1.1.1. Prévalence des agénésies isolées de dents définitives
 - 1.1.1.1. Introduction
 - 1.1.1.2. Les prévalences d'agénésies dans la population générale
 - 1.1.1.3. Les prévalences d'agénésies par type de dent en fonction de la population
 - 1.1.1.4. Les prévalences d'agénésies par type de dent parmi des patients présentant des agénésies
 - 1.1.1.5. Classement par fréquence d'agénésies
 - 1.1.1.6. Les prévalences d'agénésies unilatérales et bilatérales pour les quatre dents les plus atteintes
 - 1.1.1.7. Répartition en pourcentage des personnes présentant des agénésies

selon le nombre de dents manquantes

- 1.2. Anomalies associées (*page 46*)
 - 1.2.1. Les retards de développement et d'éruption
 - 1.2.2. Réduction de la taille et de la forme
 - 1.2.3. Anomalies de position
 - 1.2.4. Infra-occlusion des molaires primaires
 - 1.2.5. Rotation des prémolaires et/ou des incisives maxillaires
 - 1.2.6. Hypoplasie amélaire
2. Qu'est-ce-qu'une mutation génétique (*page 49*)
 - 2.1. Mutations sans changement du cadre de lecture (*page 49*)
 - 2.2. Mutations avec changement du cadre de lecture (*page 49*)
3. Etiologie génétique d'origine syndromique (*page 52*)
 - 3.1. Les fentes oro-faciales (*page 53*)
 - 3.1.1. Définitions
 - 3.1.2. Prévalences des fentes oro-faciales
 - 3.1.3. Origine génétique des fentes labio-palatines
 - 3.1.3.1 Role de Msx1
 - 3.1.3.2 Role de Pax9
 - 3.1.3.3 Influence d'autres gènes
 - 3.1.4. Les fentes oro-faciales et anomalies dentaires
 - 3.1.5. Les interactions épithélio-mésenchymateuses
 - 3.2. La syndrome de Pierre Robin (*page 59*)
 - 3.3. Le syndrome de Van der Woude (*page 59*)
 - 3.4. La dysplasie ectodermique (*page 60*)
 - 3.4.1. Le syndrome de Christ-Siemens-Touraine
 - 3.4.2. Le syndrome d'EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-clearing syndrome)
 - 3.4.3. Le syndrome CLPED1 (Cleft Lip/Palate Ectodermal Dysplasia syndrome)
 - 3.4.4. Incontinentia pigmenti (IP) ou syndrome de Bloch-Sulzberger
 - 3.4.5. Le syndrome oro-digito-facial de type 1 ou syndrome de Papillon-Léage et Psaume
 - 3.4.6. Le syndrome de Wiktop
 - 3.4.7. Le syndrome de Fried

- 3.4.8. Le syndrome de Book ou PHC
- 3.5. Le syndrome de Rieger (*page 68*)
- 3.6. Le syndrome de l'holoprosencéphalie (*page 69*)
- 3.7. Le syndrome de Down ou trisomie 21 (*page 70*)
- 3.8. Le syndrome de Wolf (*page 70*)
- 3.9. Le syndrome d'Ellis Van Creveld (*page 71*)
- 3.10. Le syndrome RIH (Recessive Incisor Hypodontia) (*page 72*)
- 4. Les origines génétiques non syndromiques (*page 72*)
 - 4.1. Introduction (*page 72*)
 - 4.2. Mutation de Msx1 (*page 73*)
 - 4.2.1. Mutation faux sens dans l'homéo-domaine de Msx1 : G587 C
 - 4.2.2. Mutation faux-sens en dehors de l'homéo-domaine de Msx1 : T182 A
 - 4.2.3. Mutation faux sens dans l'homéo-domaine de Msx1 : C 662 G
 - 4.2.4. Mutation faux-sens dans l'homéo-domaine de Msx1 : A 219 T
 - 4.2.5. Mutation faux sens dans l'homéo-domaine de Msx1 : 62dupG
 - 4.3. Mutations de Pax9 (*page 76*)
 - 4.3.1. Mutation non-sens dans le paired-domaine
 - 4.3.2. Mutation faux-sens dans le paired-domaine : A 340 T
 - 4.3.3. Mutation non-sens en dehors du paired-domaine
 - 4.3.4. Mutation faux-sens dans l'homéo-domaine : T 62 C, A 271 G et mutation non-sens : 288bp ins.
 - 4.3.5. Mutation faux-sens : G 151 A
 - 4.3.6. Mutation faux-sens en dehors du paired-domaine : A 1 G
 - 4.3.7. Mutation faux-sens dans le paired-domaine : C 139 T
 - 4.3.8. Mutation non-sens dans l'homéo-domaine : C 175 T
 - 4.4. Conclusion sur Msx1 et Pax9 (*page 82*)
 - 4.5. Mutation du gène Eda dans des cas d'hypodontie non syndromique (*page 83*)
 - 4.5.1. Mutation faux sens C 1013 T
 - 4.6 Les gènes krox-26 et ZnF22 (*page 84*)
- 5 Agénésies et pathologies générales (*page 85*)
 - 5.1 Mutation de AXIN2 (*page 85*)
 - 5.1.2 Mutation non sens : C1966 T
 - 5.1.3 Mutation non sens : 1bpins

Conclusion (*page 88*)

Annexe 1

Annexe 2

Annexe 3

Annexe 4

Table des illustrations

Bibliographie

Introduction

L'agénésie est une anomalie dentaire de nombre par défaut correspondant à l'arrêt du développement des germes dentaires. Cette anomalie dentaire est la plus fréquente dans notre pratique courante. Elle augmente souvent la complexité du traitement et incite à des compromis thérapeutiques. En effet, les agénésies dentaires entraînent des problèmes esthétiques, des problèmes de phonation qui peuvent lors de l'adolescence freiner l'insertion sociale. La santé peut aussi être touchée par défaut de mastication.

Les agénésies sont le plus souvent isolées touchant principalement l'incisive latérale supérieure ainsi que la seconde prémolaire mandibulaire mais peuvent aussi être associées à d'autres anomalies appartenant ou non à des syndromes.

Pour mieux comprendre l'origine des agénésies, nous avons tout d'abord étudié les interactions épithélio-mésenchymateuses guidant le développement dentaire. Ensuite, nous avons essayé d'estimer leur prévalence.

En effet, de très larges différences concernant les prévalences d'agénésies sont rapportées variant, selon les études, de 0,3% à 36,5% de la population générale, dents de sagesse exclues. Cet écart provient de biais statistiques. Ces biais statistiques sont dus à des études portant sur des échantillons limités, une patientèle orthodontique ou sur des examens radiologiques incomplets tout ceux-ci n'étant pas représentatif de la population. En nous basant sur des méta-analyses rigoureuses, nous observerons la prévalence des agénésies dentaires en fonction de la population.

Enfin nous nous sommes demandés si les agénésies étaient des signes isolés ou étaient le plus souvent accompagnées d'autres anomalies et quelles étaient leurs étiologies. Nous observerons à travers de nombreuses études l'implication des gènes à morphogénèse dentaire. Ces dernières années de nombreuses recherches ont été menées afin de localiser des mutations génétiques à l'origine d'un type particulier d'agénésie dentaire.

1ère partie

Embryogenèse de la face

1. Rappels embryologiques

Le développement embryonnaire est marqué par quatre grandes étapes :

- période pré-morphogénétique
- la morphogenèse primordiale
- la morphogenèse secondaire
- la morphogenèse définitive

La période pré-morphogénétique correspondant à la vie libre de l'embryon est marquée par la fécondation et la segmentation.

La fécondation correspond à la rencontre puis à la fusion entre un gamète mâle et un gamète femelle conduisant à l'élaboration du zygote.

Cette fécondation a lieu dans les trompes, et a pour but le retour à un nombre diploïde de chromosomes, l'obtention de cellules totipotentes, la détermination du sexe et le déclenchement de la segmentation (23).

La segmentation correspond au passage d'un œuf fécondé unicellulaire à un embryon multicellulaire. Durant cette période, l'œuf reste libre et va migrer le long du canal tubaire, se diviser et modifier son enveloppe ovulaire (23).

La morphogenèse primordiale est caractérisée par la nidation suivie de la pré-gastrulation durant la 2^{ème} semaine intra-utérine et de la gastrulation pendant la 3^{ème} semaine intra-utérine.

Au cours de la *nidation*, l'embryon s'implante dans l'épaisseur de la muqueuse. L'embryon est alors appelé germe didermique. Il est constitué d'ectoblaste et d'entoblaste.

La *gastrulation* apparaît à la 3^{ème} semaine. Elle correspond à la transformation du germe didermique en germe tridermique par la mise en place du mésoblaste intra embryonnaire entre l'ectoblaste et l'entoblaste (23)..

La morphogenèse secondaire (4^{ème} semaine, 7^{ème} semaine) est caractérisée par la neurulation.

La neurulation est marquée par l'épaississement de l'ectoblaste entraînant l'apparition de la

plaque neurale. Cette plaque neurale s'épaissit, se plisse et forme la gouttière neurale qui va se fermer à partir du 4^{ème} somite dans le sens cranio-caudal (23).

Le tube neural se dilate dans la région céphalique et donne trois vésicules : le prosencéphale (prosencephale, télencéphale), le mésencéphale, le rombencéphale antérieur et postérieur.

La formation des cellules des crêtes neurales.

Au cours de l'évolution, les capacités squelettogènes et odontogènes des cellules des crêtes neurales ont été mises en évidence chez les vertébrés, puis chez les mammifères et l'Homme (2).

Ces cellules ectomésenchymateuses odontogènes sont à l'origine d'une modification morphologique du bord neural : les crêtes neurales.

Ces cellules vont ensuite se détacher lors de la formation du tube neural à J22 (2).

La migration des cellules des crêtes neurales.

Au cours de la troisième semaine, on assiste à la migration des cellules des crêtes neurales par amas diencephalique. Les cellules des crêtes neurales vont migrer suivant l'axe du corps antéro-postérieur, déterminées sur le plan génétique par les gènes HOX positifs (45).

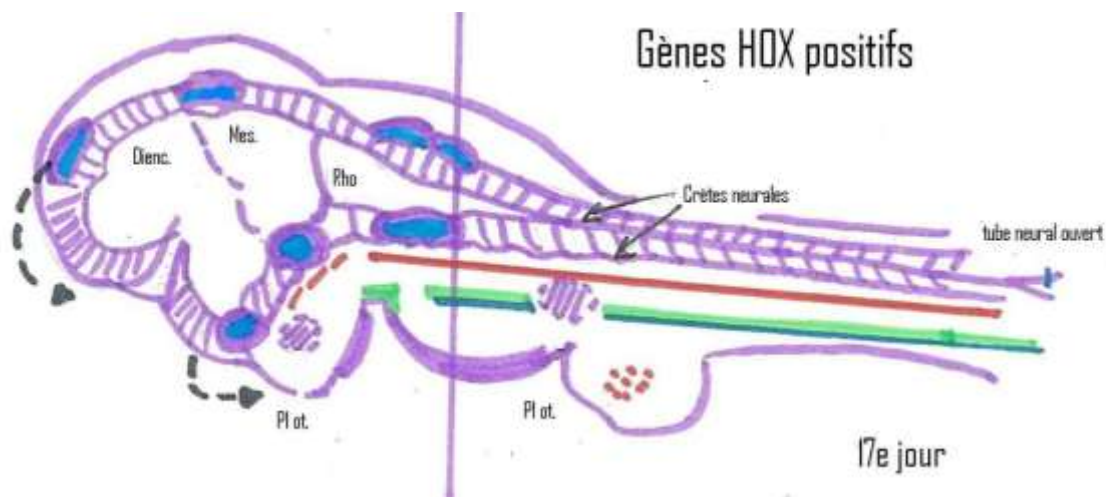


Figure 1 : Formation de cellules des crêtes neurales à destinée odontogène
D'après la Croissance Cranio-Faciale (Aknin JJ, 2007) (2)

Les cellules diencephaliques se détachent, suivies des cellules mésencéphaliques puis rhombencéphaliques (2).

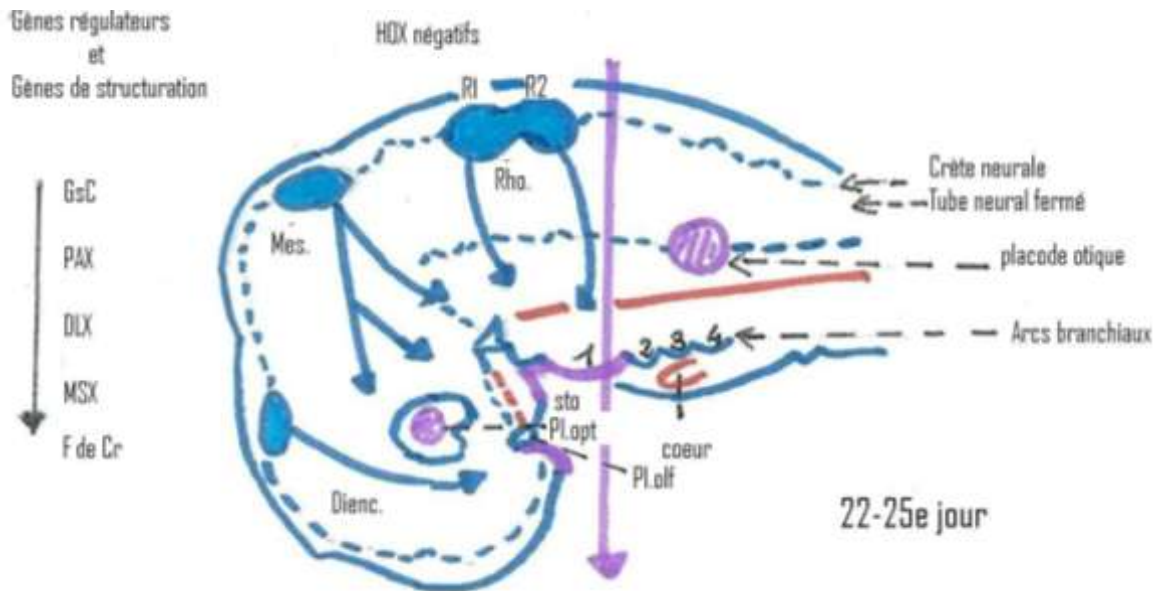


Figure 2 : Migration de cellules des crêtes neurales vers les bourgeons faciaux.

D'après la Croissance Cranio-Faciale (Aknin JJ, 2007) (2)

La migration s'effectue de chaque côté du tube neural en direction du premier arc branchial constitué des bourgeons maxillaires, mandibulaires et naso-frontaux (les cellules odontogènes proviennent principalement du rhombomère) (33).

Les cellules des crêtes neurales vont cheminer à travers le mésenchyme facial. Ainsi, les cellules des crêtes neurales participent à l'établissement de l'ectomésenchyme des bourgeons faciaux.

Il existe un effet réciproque entre les signaux instructifs du neuroectoderme du tube neural et les signaux permissifs du mésenchyme des bourgeons. Cette interaction maintient l'identité antéro-postérieure et régule le chemin de migration des cellules des crêtes neurales (2).

2. Développement embryologique de la face

2.1. Modelage externe de la face

2.1.1. Apparition des bourgeons

Chez l'homme, il apparaît cinq paires d'arcs branchiaux de chaque côté de l'intestin pharyngien à partir de J22. Ces formations correspondent aux arcs branchiaux 1, 2, 3, 4 et 6 des vertébrés primitifs (23). Chaque arc possède un revêtement extérieur ectoblastique ; intérieur endoblastique, un axe mésenchymateux ainsi que les dérivés des somites et des crêtes neurales (23).

La morphologie de la base de la face est mise en place entre la quatrième et la dixième semaine par le développement et la fusion de cinq bourgeons : le bourgeon fronto-nasal, les deux bourgeons maxillaires et les deux bourgeons mandibulaires. Les bourgeons mandibulaires correspondent aux premiers arcs branchiaux dont émanent les bourgeons maxillaires.

Ces cinq bourgeons faciaux apparaissent à la fin de la quatrième semaine (23).

Au cours de la cinquième semaine, on assiste à une augmentation de volume des bourgeons maxillaires en direction ventrale et médiale.

Simultanément on observe un développement ectoblastique qui forme **les placodes nasales** situées sur le processus fronto-nasal (23).

En vue frontale, on observe donc les placodes olfactives au dessus du prosencéphale et les arcs branchiaux en position ventrale. Au fond du stomodéum, on remarque les restes de la membrane pharyngée laissant place à la cavité buccale (23).

Au cours de la sixième semaine, l'ectoblaste situé au centre de chaque placode nasale s'invagine et donne une dépression nasale, qui va diviser le bord surélevé de la placode en processus nasaux latéral et médian. L'espace situé entre le processus nasal latéral et le bourgeon maxillaire est appelé : **gouttière naso-lacrymale** (2).

La fente buccale est raccourcie caudalement des deux côtés par le processus maxillaire supérieur (23).

Les bourgeons nasaux médians vont migrer pour se rejoindre au centre afin de former l'ébauche du dos du nez (2).

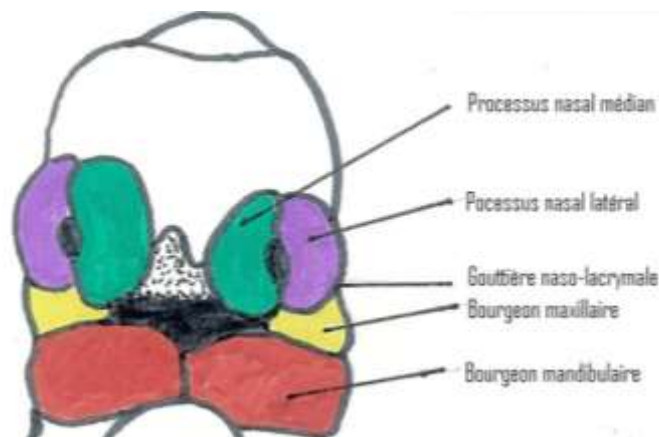


Figure 3 : Début de la sixième semaine
D'après Embryologie Humaine (Larsen WJ, 2000) (23)

A la fin de la septième semaine, les extrémités inférieures des bourgeons nasaux médians s'étendent latéralement et vers le bas pour fusionner et créer **le processus intermaxillaire** (2).

Les extrémités des bourgeons maxillaires se développent et viennent fusionner avec le processus intermaxillaire donnant **le philtrum** (23).

De plus, l'ectoblaste du plancher de la gouttière naso-lacrymale (espace entre le bourgeon latéral et le bourgeon maxillaire) s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent pour former le conduit lacrymo-nasal (2).

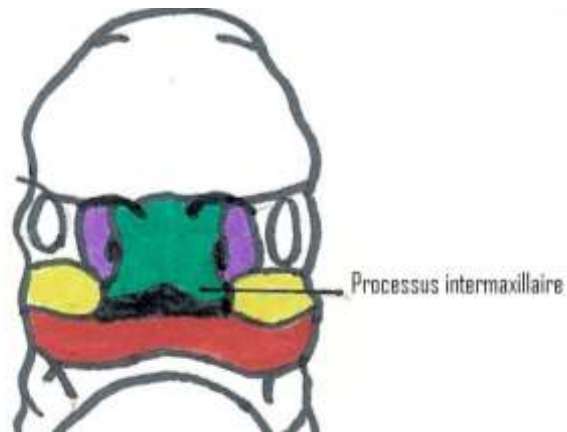


Figure 4 : Fin de la septième semaine.

D'après Embryologie Humaine (Larsen WJ 2000)

2.2. Evolution des bourgeons faciaux

Le bourgeon nasal interne est à l'origine de l'essentiel du palais primaire, du tubercule labial de la lèvre supérieure constitué du philtrum, de la columelle et de la pointe du nez (2).

Le bourgeon nasal externe forme l'aile du nez (2).

Le bourgeon maxillaire supérieur forme la portion externe de la lèvre supérieure (2).

La migration médiane des yeux résulte essentiellement du développement des portions latérales de la tête. Par ailleurs, les commissures labiales très larges au début vont diminuer par comblement des sillons entre les bourgeons maxillaires et mandibulaires.

Au jour 45, l'ensemble du palais primaire est formé.

A la fin du deuxième mois, le palais secondaire est terminé par fusion des processus palatins. Le septum nasal est allé à la rencontre des processus palatins latéraux (provenant des bourgeons maxillaires supérieurs). La jonction de ces trois éléments constitue la papille rétro-incisive et le canal incisif (2)

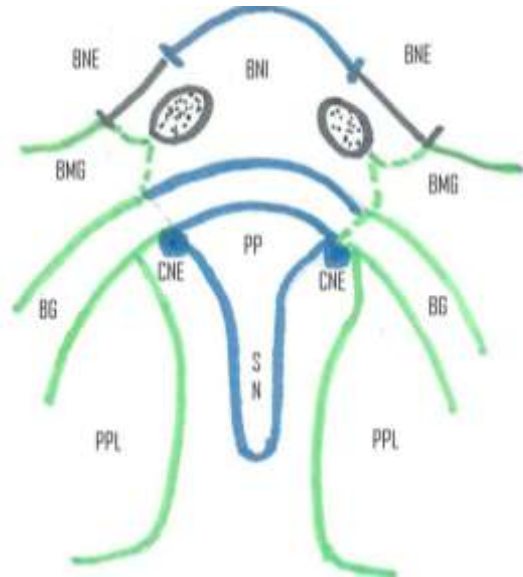


Figure 5 : Formation du palais primaire et secondaire, PPL : processus palatin latéral, SN : septum nasal, CNE : choane primaire, BG : bourrelet gingival, BMS : bourgeon Maxillaire supérieur
D'après la Croissance Cranio-Faciale (Aknin JJ, 2007)

A J 24, la membrane bucco-pharyngienne se rompt pour former une grande bouche embryonnaire qui va se réduire en largeur au cours du deuxième mois avec l'apparition des joues (provenant de la portion latérale des bourgeons maxillaires et mandibulaires) (2).

Le palais primaire donnera la partie antérieure du palais où se formeront les incisives (23).

La fusion du palais primaire avec les processus palatins, au cours de la sixième et septième semaine, permet la continuité de l'arcade dentaire.

3. Rappel sur les interactions épithélio-mésenchymateuses au cours du développement dentaire.

3.1. Généralités

La dent est une structure spécifique des vertébrés (32) et son développement ressemble morphologiquement et moléculairement à d'autres organes comme les cheveux et les glandes (32). Les interactions entre l'ectoderme et le mésenchyme sous-jacent constituent un mécanisme central de régulation de la morphologie pour tous ces organes (46).

L'agénésie dentaire correspond à l'arrêt du développement dentaire avant le stade de la couronne. Les agénésies dentaires d'origine génétique sont dues à des mutations génétiques empêchant les interactions entre l'ectoderme et le mésenchyme.

L'avancée de la recherche technologique en génétique a permis ces dix dernières années une révolution dans le domaine biomédical. Aujourd'hui, nous pouvons manipuler le potentiel génétique des cellules et des tissus *in vivo* et de tous les animaux *in vitro* (45).

Toutes ces études sur les souris *in vivo* et *in vitro* nous ont permis de comprendre les mécanismes moléculaires du développement dentaire (45).

3.2. Les facteurs déterminants du développement dentaire

3.2.1. Les différents signaux

Lors de la formation des dents qui dépend de la morphogenèse de la tête, des études ont été menées sur l'activité mitotique ainsi que sur la différenciation cellulaire. La dent a besoin pour se développer de signaux instructifs et permissifs (33).

Les signaux instructifs induisent la cellule dans une voie de différenciation.

Les signaux permissifs permettent eux l'expression de la différenciation cellulaire.

3.2.2. Les homéogènes

Ces gènes homéotiques définissent la localisation et les caractéristiques de chaque organe. Ces gènes ont d'abord été étudiés chez la drosophile, puis chez la souris et enfin chez l'Homme. Ils apparaissent hautement conservés durant l'évolution (plus de 500 millions d'années), et comme ayant des fonctions similaires chez tous les animaux (46). Les gènes de régulation assurent le développement de l'embryon. Ainsi, les mutations au niveau de ces gènes entraînent de graves malformations congénitales (48).

Ces gènes à homéo-box possèdent une séquence de 180 paires de bases appelée homéo-boîte. Cette séquence code pour une protéine de 60 acides aminés appelée homéo-domaine. Cet homéo-domaine a une haute affinité pour l'ADN et se lie à d'autres gènes déclenchant leur transcription.

Il existe deux types de gènes à homéobox:-les homéogènes ex : les gènes hox
-les gènes à homéobox divergents

3.2.2.1. Les gènes hox

Ces gènes dirigent l'identité segmentaire et l'information de position sur l'axe antéro-postérieur. Ils ne sont pas exprimés dans le premier arc branchial (33).

3.2.2.2. Les gènes non-hox ou homéo-gènes divergents

Ces derniers s'expriment dans le système cranio-facial.

Les homéo-boîtes sont constantes mais la séquence du reste du gène diffère. On y retrouve les gènes Msx, Pax, Pitx, Barx, Lef-1, Eda et Dlx pour les plus connus. Ce sont des gènes de régulation car ils régulent l'expression d'autres gènes comme les gènes de structure par exemple (33).

3.2.3. Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance ou molécules signales ont été conservés au cours de l'évolution (46). Ils agissent selon un mode autocrine ou paracrine.

Ces signaux régulent les interactions entre le mésenchyme et l'ectoderme mais aussi entre les cellules d'une même couche. La plupart des facteurs de croissance appartiennent à la super famille des Tgfb β s (Tgfb β s, Bmps, Activines, Follistatines), des Fgf, des Hedgehog et à la famille des Wnts (47).

3.2.4. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est constituée de différentes protéines impliquées dans la migration, la division, l'adhésion cellulaire et dans les processus de différenciation. Les protéines matricielles agissent sur les cellules en se fixant sur leur récepteur membranaire (33).

Le regroupement de ces protéines crée la membrane basale, essentielle dans la différenciation terminale de certaines molécules (33).

3.2.5 Schéma des voies de signalisation régulant la communication cellulaire durant le développement dentaire.

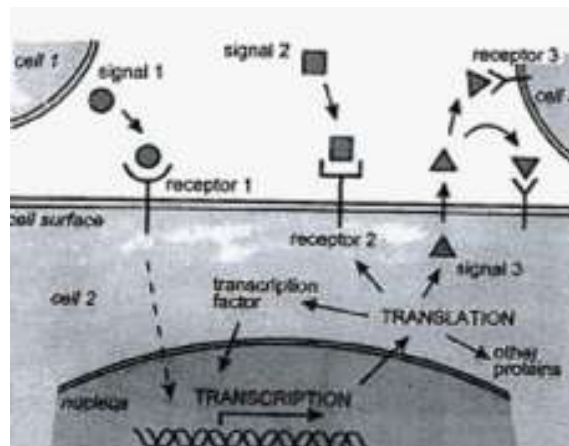


Figure 6 : Schéma des voies de signalisation régulant la communication cellulaire durant le développement dentaire. Thesleff Irma, 1998 (45)

Ce schéma résume les différents réseaux de signalisation mettant en jeu les récepteurs, les facteurs de transcription, les molécules signales dans la communication cellulaire. Ce schéma montre comment la cellule 1 exprime une molécule signal 1 laquelle va se lier à son récepteur 1 spécifique à la surface de la cellule 2. Cette liaison entraîne à l'intérieur de la cellule une cascade de réaction moléculaire entraînant la transcription d'un gène cible dans le noyau. Il en résulte l'apparition d'un récepteur 2, d'une molécule signale 3, de facteur de transcription et d'autres molécules qui affectent le développement de la cellule 2 et par interaction les cellules avoisinante (45).

4. Les différentes étapes de la formation d'une dent.

La morphogénèse dentaire est constituée de différentes étapes :

- La lame dentaire contenant la placode. La placode correspond au premier centre de signalisation situé dans l'épaississement épithélial. Elle regroupe une dizaine de molécules et permet le passage au stade du bourgeon. (1^{er} rond rouge sur la figure 7)
- Le bourgeon dentaire contenant le nœud d'émail primaire. Celui-ci correspond au deuxième centre de signalisation permettant le passage au stade de la cupule. (2^{ème} rond rouge sur la figure 7)
- La cupule.
- La cloche marquée par l'apparition du deuxième nœud d'émail.

-La rhizogénèse et l'éruption dentaire (47).

Ces différentes étapes sont sous le contrôle d'interactions épithélio-mésenchymateuses séquencées et réciproques. Cette communication intercellulaire met en jeu plus de 300 gènes essentiels pour le développement dentaire (48).

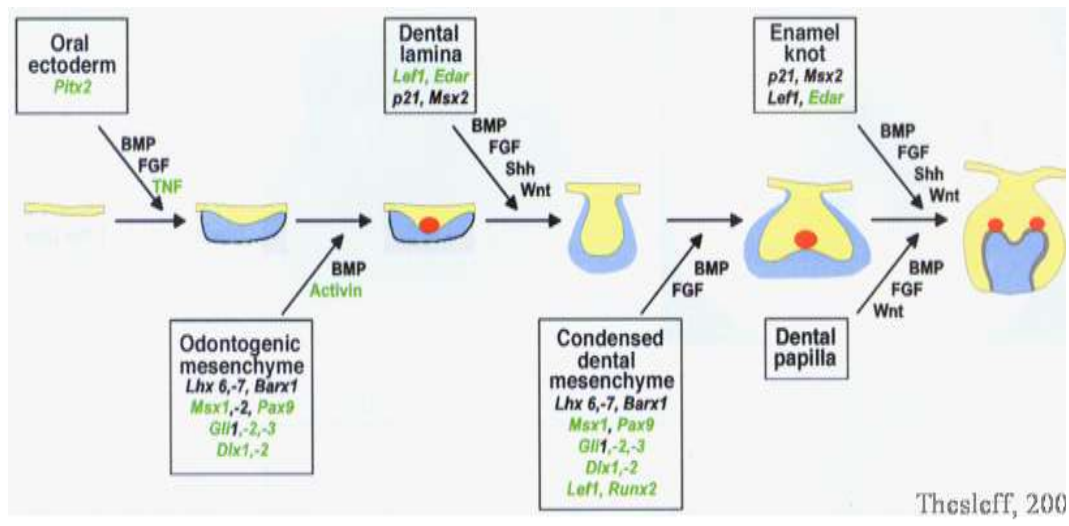


Figure 7: Schéma illustrant les nombreux facteurs de transcription, facteurs de croissance, voie de signalisation qui interviennent dans la formation d'une dent. D'après Thesleff I, 2003 (47)

Les plus connus étant Msx1, Pax9.

Le gène Msx1 est un gène à homéo-box divergent. L'homéo-domaine est constitué de soixante acides aminés situés à l'extrémité C-terminale des protéines. Sa structure est de type hélice-tour-hélice comportant quatre hélices- α . C'est cette partie de la molécule protéique et plus précisément une de ces quatre hélices qui va se lier à une séquence spécifique de l'ADN au niveau de gènes cibles (45).

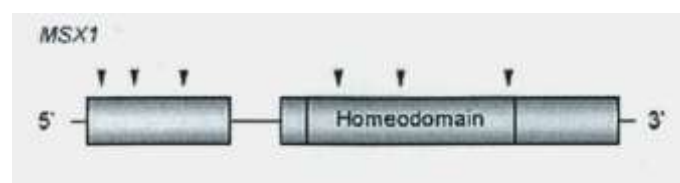


Figure 8: Schéma représentant l'homéodomaine de Msx1 (.Kapadia H et al , 2007) (19)

Msx1 est un gène homéo-box impliqué dans de nombreuses interactions épithélio-mésenchymateuses au cours de l'embryogénèse des vertébrés, principalement dans le développement dentaire.

D'après diverses expériences, les souris homozygotes pour Msx1^{-/-} (les deux allèles du gène sont absents) présentent des phénotypes de fentes palatines secondaires, des déficiences au niveau des processus alvéolaires, un manque de développement des incisives et un arrêt du développement des molaires au stade du bourgeon. On observe également des anomalies au niveau des processus frontaux, nasaux et pariétaux (28). En revanche, les souris hétérozygotes pour la mutation ne présentent pas d'anomalie dentaire (7).

Chez l'Homme, une seule mutation du gène entraîne des agénésies des dents postérieures associées ou non à des syndromes.

Exemple : un manque d'expression pour Msx1 réduit l'expression des molécules signales en aval telles que la BMP4 et agit négativement sur le développement dentaire.

La protéine produite à partir de Msx1 interagit avec la TATA-box, d'autres complexes de transcription mais aussi avec des homéo-protéines incluant les gènes de la famille DLX (Dlx2, Dlx5), Pax9 et Pax3 (28).

La TATA box est présente dans la zone promotrice de presque tous les gènes. Elle est constituée de six nucléotides riches en bases A et T. Une séquence consensus TATAAA a été déduite par séquençage. Les mutations sur celle-ci empêchent la transcription (12).

L'homéo-domaine présente un rôle d'inhibition des gènes transcrits (19).

Le gène Pax9 est aussi un gène à homéobox divergent. Il fait partie d'une famille comprenant neuf gènes. Ce sont des facteurs de transcription. Ils possèdent une séquence hautement conservée au cours de l'évolution appelée paired-domaine codant pour une protéine regroupant cent vingt-huit acides aminés appelée paired domain. Ce paired-domaine joue un rôle important dans la régulation du développement dentaire (19).

Ce paired-domaine est constitué de deux motifs hélice-tour-hélice qui se lient avec des séquences d'ADN spécifiques et particulièrement avec les gènes cibles contenant la séquence GTTC. Pax9 possède un autre domaine distinct : le domaine de transactivation (19).

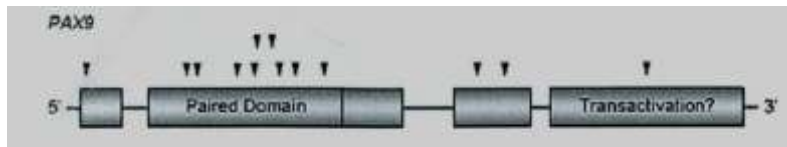


Figure 9 : Schéma représentant le paired-domaine de Pax9 (Kapadia H et al, 2007) (19)

Pax9 joue un rôle important dans le développement dentaire comme le montre le phénotype des souris mutantes Pax9^{-/-}. Les souris présentent de nombreuses excroissances au niveau craniofacial incluant des fentes palatines secondaires, mais aussi des anomalies des membres, des os et du cartilage craniofacial (28). Toutes les dents sont absentes et les souris meurent à la naissance.

Les souris hétérozygotes ne présentent pas d'anomalies visibles comme pour Msx1.

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

Toutes les études menées sur les souris et les humains ont permis de mettre en évidence le rôle direct ou indirect de Pax9 dans la morphogenèse dentaire, et spécialement dans la transition du bourgeon vers la cupule.

Son rôle inclut :

- les interactions complexes avec d'autres facteurs de transcription co-exprimés dans le mésenchyme dentaire,
- son action de régulation directe sur certaines molécules comme le montre la diminution de ces molécules dans les organes où Pax9 est déficient,
- la régulation d'un gène cible, Bmp4, à travers son interaction avec Msx1. (le paired-domaine de Pax9 va interagir avec l'homéo-domaine de Msx1 formant un hétéro-dimère qui va réguler Bmp4 et permettre le passage au stade de la cupule) (28).

4.1. Interactions épithélio-mésenchymateuses pendant la formation de la lame dentaire et de la placode dentaire.

Durant la phase d'initiation du développement dentaire de nombreux gènes sont impliqués (*annexe 1*).

4.1.1. Histogenèse de la lame dentaire

Le premier signe morphologique dans le développement dentaire est l'apparition de la lame dentaire. La lame dentaire correspond à un épaississement de l'épithélium oral par prolifération cellulaire épithéliale entre E9.0 et E11.5 chez la souris (19).

4.1.2. Interactions épithélio-mésenchymateuses

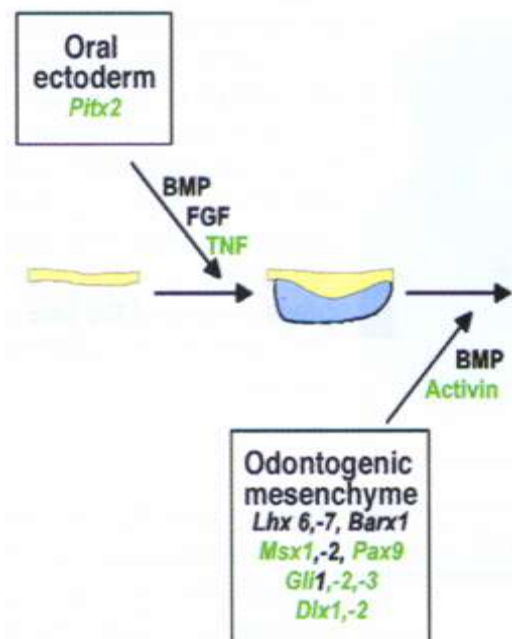


Figure 10: Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade de la lame dentaire. D'après Thesleff I, 2003 (47)

4.1.2.1. Le développement dentaire est initié par l'épithélium oral entre E9.0 et E11.5 chez la souris.

Les premières étapes du développement dentaire sont similaires quelque soit la dent formée. L'induction épithéliale est limitée dans l'espace aux endroits où s'expriment les gènes

de régulation du mésenchyme (32).

L'épithélium guide les toutes premières étapes du développement dentaire et envoie les premiers signaux (Bmp, Fgf, Shh, Wnt) qui vont induire le potentiel odontogène du mésenchyme sous jacent (32).

Les expériences menées il y a une dizaine d'années par *Mina et Kollar* confirment cela. Ils ont prouvé qu'un épithélium isolé provenant de l'arc mandibulaire d'un embryon de souris entre E9.0 et E11.5, était capable en association avec du mésenchyme non dentaire d'induire la formation d'une dent (32).

Les premiers signaux épithéliaux correspondent à l'envoi de facteurs de croissance tels que bmps, fgfs et tnfs. Ces facteurs de croissance présentent de nombreux gènes cibles dans le mésenchyme, et donc induisent l'expression de nombreux facteurs de transcription mésenchymateux. Une fois activés, ces facteurs vont libérer à leurs tours des signaux vers l'épithélium, permettant la prolifération épithéliale. On y retrouve les Msx, les Dlx, les Hlx et les Pax (cf. figure 7 sur les interactions).

Les mutations au niveau de ces gènes entraînent donc un arrêt du développement dentaire au stade initial car la communication cellulaire est rompue (48).

4.1.2.2. Acquisition du potentiel odontogène par le mésenchyme

A E11.5, le mésenchyme acquiert un potentiel odontogène. Comme le montrent les expériences menées par *Lumsden*, le mésenchyme est capable à ce stade d'entraîner la formation dentaire lorsqu'il est associé à un épithélium non dentaire alors que l'épithélium oral a perdu cette fonction. Le transfert du potentiel odontogène de l'épithélium vers le mésenchyme correspond à une modification de la hiérarchie entre Bmp4 et Pax9. Pax9 est capable à ce stade d'induire Bmp4 (32).

Le mésenchyme odontogène envoie alors vers l'épithélium des molécules signales incluant l'Activine, les Fgf, les Bmp4. Ces molécules vont agir sur l'épithélium et réguler la formation de la placode dentaire.

Exemple d'interactions au niveau mésenchymateux :

Lorsque le mésenchyme acquiert son potentiel odontogène pax9 et msx1 ne sont plus sous la dépendance de bmp4. Au contraire, ils vont agir ensemble dans une réaction en boucle pour réguler bmp4 (19).

A E12.5, Pax9 n'est pas capable d'induire msx1 dans le mésenchyme. A E13.5, il acquiert le potentiel d'activation de Msx1, entraînant par interaction avec celui-ci l'augmentation de bmp4 mésenchymateux (19).

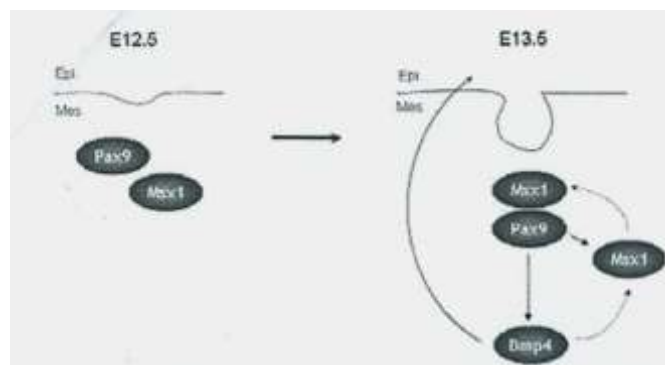


Figure 11 : Interaction entre Pax9, Msx1 et Bmp4 (Kapadia H et al ,2007) (19)

4.1.2.3. La formation de la placode dentaire

La placode dentaire est le premier centre de signalisation situé dans l'épithélium oral (47).

La placode constitue une clé du développement pour les dents mais aussi pour de nombreux autres organes d'origine ectodermique comme les cheveux, les narines, les glandes mammaires, salivaires ou sébacées (48).

Ces centres de signalisation expriment plus de 10 molécules signales différentes incluant les Shh (Sonic HedgeHog), quelques bmps, fgfs et wnts.

Le développement de la placode est assuré par les wnts (Les wnts sont des molécules signales qui vont induire l'expression de la prolifération ectodermique), l'ectodysplasine (appartient à la grande famille des TNFs) et les fgfs sécrétés par l'ectoderme. Ces facteurs sont des activateurs de la placode tandis que les bmps sont des inhibiteurs de cette dernière (47).

Sa fonction est d'assurer le bourgeonnement de l'épithélium ainsi que la

condensation du mésenchyme par l'envoi de signaux pour parvenir au stade du bourgeon.

Des études sur la placode ont montré que l'apparition des bourgeons est sous la dépendance de nombreux gènes comme par exemple le gène *tabby* codant pour l'ectodysplasine et le gène *downless* codant pour le récepteur Edar (49).

Dans les régions où n'apparaissent pas les bourgeons dentaires, les wnts vont réguler l'expression de l'ectodysplasine (l'ectodysplasine est exprimé en dehors de la placode) par l'intermédiaire de Lef1 (49). L'ectodysplasine présente alors un rôle d'activation de shh permettant la prolifération cellulaire et un rôle inhibiteur de Bmps. En effet, elle induit l'expression de deux facteurs inhibiteurs de bmp, *Ccn2/Ctgf* et la follistatine (37).

Dans les régions où les bourgeons vont naître, l'activine mésenchymateuse va activer l'expression des récepteurs Edar situés à l'intérieur de la placode lesquels vont se lier à l'ectodysplasine, provenant des régions adjacentes dépourvues de bourgeons, entraînant la synthèse de shh et donc la prolifération épithéliale amenant au bourgeon (49).

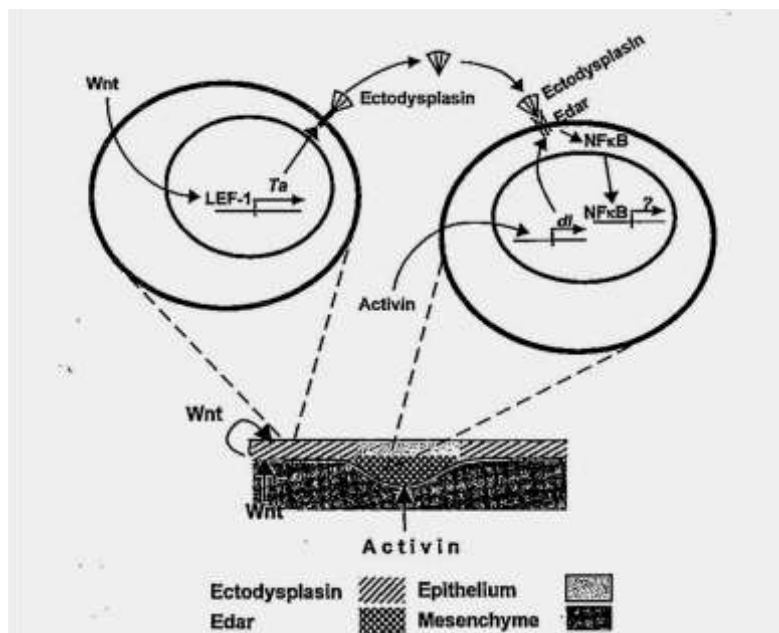


Figure 12 : Interactions entre la région de la placode et la région adjacente (Mikkola M et al, 2002) (49).

4.1.2.4. Régionalisation des incisives et des molaires (Chez la souris, il n'y a pas de prémolaire)

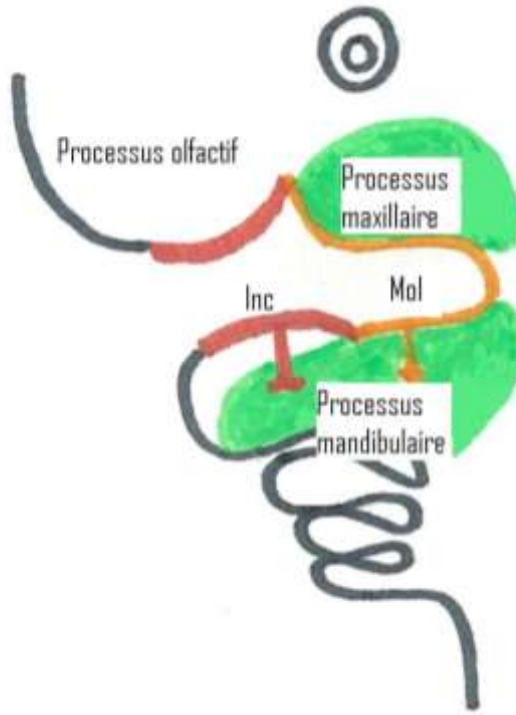


Figure 13 : Régionalisation des incisives et des molaires. D'après *La Dent Normale et Pathologique* (Piette E et Golberg M 2001).(33)

Au cours du développement dentaire, les nombreux signaux émis par l'épithélium et le mésenchyme déterminent la répartition des incisives et des molaires dans les arcs mandibulaires.

L'expression de certains gènes du développement apparaît spécifique d'un site.

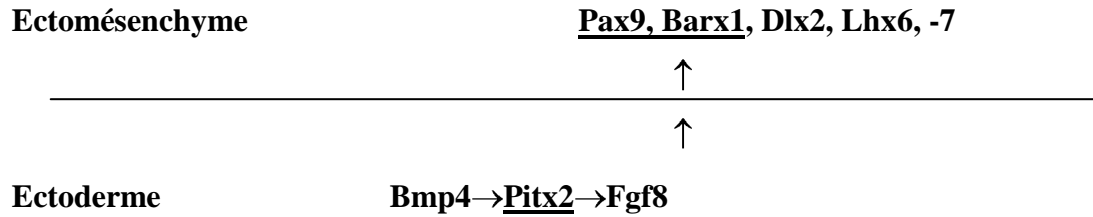
La régionalisation à travers barx1.

Les interactions entre Fgf, Bmp vont positionner les structures incisiformes et molariformes en lien avec Barx. Le couple Fgf/Bmp a une action antagoniste sur Barx, Fgf8 activant Barx et Bmp4 inhibant ce dernier, comme pour Pax9. Barx1 apparaît exprimé dans le mésenchyme de la région molaire et pas au niveau incisif (49).

La régionalisation à travers pxt2.

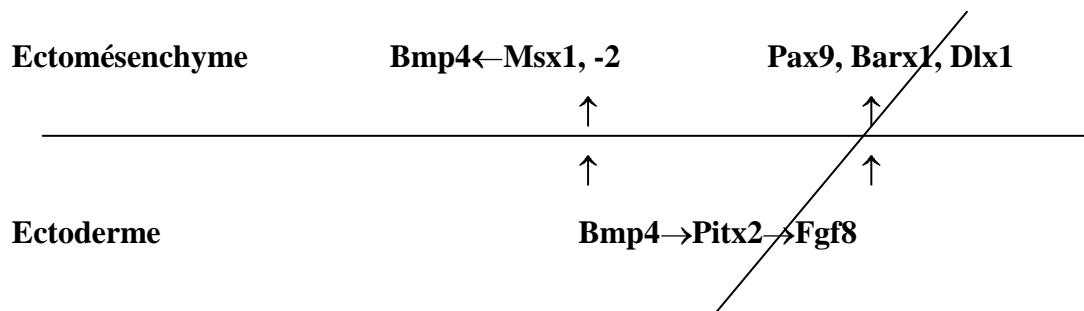
Le couple Bmp4/Fgf8 participe comme pour barx1 à la régionalisation des dents.

Schéma du champ molaire :



Au niveau molaire pitx2 va inhiber Bmp4 et activer fgf8 qui va stimuler pax9 et barx1 permettant la formation des molaires (49).

Schéma du champ incisif :



Au niveau des incisives, Pitx2 n'est pas exprimé dans l'ectoderme. Ainsi Bmp4 s'exprime dans l'ectoderme, inhibe Pax9 et Barx1 mésenchymateux et stimule Msx1, 2 qui induit Bmp4 permettant la formation des incisives (49).

4.2. Interactions épithélio-mésenchymateuses pendant le stade du bourgeon

De nombreux gènes sont exprimés au stade du bourgeon (*annexe 2*).

4.2.1. Histogenèse du bourgeon

L'épithélium continue à présenter des proliférations et s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent formant les **bourgeons dentaires**. On assiste à ce stade à une condensation du mésenchyme (33).

Les bourgeons dentaires sont le point de départ de chaque dent individuelle.

4.2.2. Interactions épithélio-mésenchymateuses

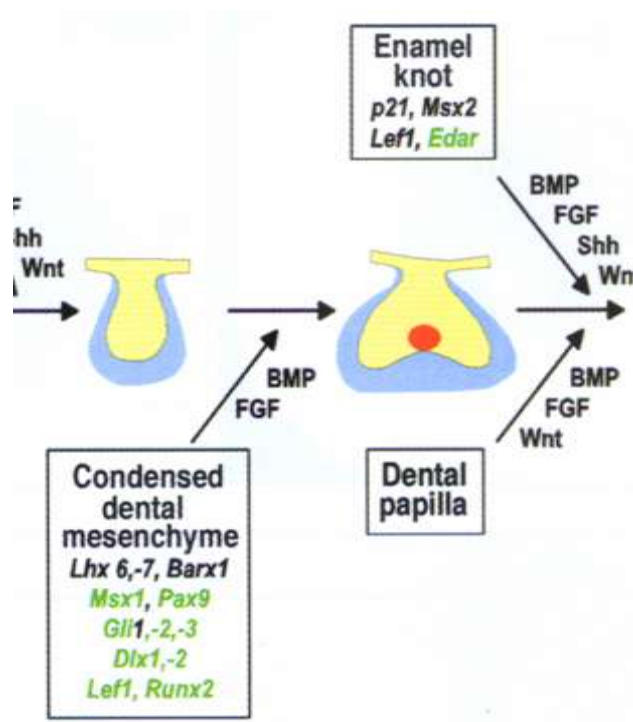


Figure 14: Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade du bourgeon. D'après Thesleff I, 2003 (47)

4.2.2.1 Le bourgeon.

Les signaux provenant de la placode ectodermique vont maintenir l'expression des

facteurs de transcription mésenchymateux apparus très tôt dans le développement (msx, pax, lhx) et vont induire l'expression de nouveaux gènes comme les facteurs de transcription Runx2 et les signaux Fgf3 (47).

Dès lors, Bmp4 est exigé pour la formation du nœud d'email au sommet du bourgeon dentaire (48). L'apparition du nœud d'email permet le passage du stade du bourgeon au stade de la cupule.

4.2.2.2 La naissance du nœud d'email

Le nœud d'email correspond au deuxième centre de signalisation. Il est essentiel pour la transition du bourgeon à la cupule et marque le début du développement de la couronne dentaire (48).

Le nœud d'email exprime une dizaine de molécules signales comme les bmp, les Fgf, Shh, Wnt ainsi que les facteurs de transcription, p21, Msx2, Lef1 ainsi que le récepteur Edar. L'ensemble de ces signaux va interagir avec les signaux de la papille dentaire (voir figure 14) permettant ainsi la différenciation, la prolifération cellulaire, le développement des cuspides (49).

Au stade du bourgeon, le mésenchyme domine le développement dentaire. Une des clés de Pax9 et de Msx1 est de maintenir l'expression mésenchymateuse de Bmp4. Ce dernier quitte le mésenchyme condensé pour gagner l'épithélium et induire l'expression de p21 et de Msx2. Ces deux gènes sont des inhibiteurs de la prolifération cellulaire, provoquant l'apoptose des cellules du nœud d'email (32).

4.2.2.2 Equilibre entre apoptose et prolifération

A ce stade, le nœud d'email formé sécrète des facteurs apoptotiques comme Bmp2, Msx2, p21 agissant sur le nœud lui-même. Simultanément, le nœud produit des Fgfs stimulant la prolifération cellulaire adjacente (32).

1) Comment interviennent Bmp et Fgf dans les interactions entre le nœud d'email et le mésenchyme ?

L'expression de Msx2 et de p21 nécessite l'envoi de signaux Bmp4 par le mésenchyme. L'action de Bmp4 va être contrée par l'activité antagoniste de Fgf4. Ce couple

d'action a déjà été rencontré au stade initial du développement dentaire prouvant que non seulement l'induction de la dent mais aussi la morphologie dentaire nécessite les signaux antagonistes Bmps et Fgfs (32).

La combinaison de ces signaux antagonistes va réguler l'équilibre entre la prolifération cellulaire et l'apoptose au sein du nœud (32).

Ce couple est modulé par le facteur de transcription Lef1 présent à ce stade dans le mésenchyme et l'épithélium.

2) Comment la voie de signalisation Tnf (ectodysplasine-récepteur Edar) intervient dans la formation du nœud d'email ?

Nous avons vu que la voie de signalisation Tnf (tumoral necrosis factor) régulaient la formation de la placode dentaire. Il apparaît de même pour le nœud d'email.

Le récepteur Edar est exprimé dans le nœud rendant les cellules épithéliales sensibles à l'ectodysplasine.

Comme au niveau de la placode, la fixation de l'ectodysplasine (activée par les Wnts) sur Edar (activé par l'Activine) provoque l'expression de la voie de signalisation NF- κ B et de Shh engendrant la prolifération cellulaire en dehors du nœud.

Le signal ectodysplasine-Edar régule donc la formation et l'activité du nœud email. Les mutations de la voie de signalisation Tnf provoqueront dès lors l'ectodysplasie ectodermique (49)

3) Comment le nœud d'email induit la prolifération épithéliale ?

Le développement du bourgeon ainsi que le nœud nécessite de nombreuses cascades génétiques dont celle impliquant Runx2.

Wnt active dans le nœud Lef1 qui est nécessaire pour l'expression de Fgf épithélial. Ensuite, FGF induit Runx2 mésenchymateux par l'intermédiaire de Msx1. L'expression de Fgf3 nécessite Runx2. Finalement, Fgf3 retourne dans le bourgeon et active Shh essentiel à la prolifération cellulaire épithéliale en dehors du nœud d'email (1).

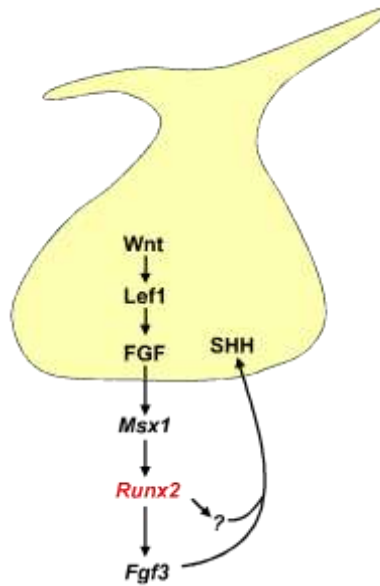


Figure 15 : Représentation schématique de la voie génétique empruntée par Runx2 au stade du bourgeon
(Alberg T et al. 2004) (1)

4.2.2.3 Msx1, Pax9, Runx2 au stade du bourgeon



Figure 16 : Expression de Msx1 (A), Pax9 (B), et Runx2 (C) dans le mésenchyme dentaire au stade du bourgeon
chez des embryons de souris (Thesleff I, 2006) (48)

Ils sont tous les trois présents dans le mésenchyme condensé. Msx1 est régulé par les Fgfs et les Bmps. Pax9 ainsi que Runx2 sont induits par les Fgfs. Ces trois facteurs de transcription ainsi que leurs gènes cibles ont fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières années. Il apparaît évident que ces gènes, entre autres, génèrent des signaux réciproques en direction de l'épithélium et régulent la formation du nœud d'émail (48)

Les mutations au niveau de ces gènes altèrent le développement dentaire.

On observe chez les souris mutantes homozygotes Msx1^{-/-}, Pax9^{-/-}, Runx2^{-/-} des arrêts du développement dentaire au stade du bourgeon. Il n'y a pas de passage au stade de la cupule

(48). Chez les souris hétérozygotes, on observe aucune anomalie (28).

Interaction et mutation à travers msx1 et runx2 :

Msx1 exprimé au niveau du mésenchyme permet l'expression de Bmp4 et de Fgf3 mésenchymateux. Les souris mutantes msx1^{-/-} présentent donc une inhibition de ces deux facteurs. Bmp4 étant indispensable pour la formation du nœud d'émail, cela nous explique l'arrêt du développement dentaire. Des expériences ont montré que l'ajout de Bmp4 à des cultures de Msx1^{-/-} entraîne la reprise du développement dentaire (46).

Par conséquent, la connaissance de la hiérarchie impliquée dans le réseau de signalisation offre la possibilité de sauver le développement dentaire (46).

Des études récentes montrent le lien entre runx2 et les signaux fgfs et shh.

Runx2 apparaît indispensable à ce stade. En effet, chez les souris mutantes runx^{-/-}, comme pour les runx^{-/+}, on observe une diminution de fgf3 dans le mésenchyme et de Fgf4 au niveau du nœud d'émail, responsable de l'absence de prolifération cellulaire et donc l'arrêt du développement au stade du bourgeon (55).

4.2.2.4 Atteinte différentielle des dents maxillaires et mandibulaires.

Les agénésies dentaires touchent différemment le maxillaire et la mandibule les rendant plus complexe.

En effet les mutations sur l'Activine β entraînent le développement normal des molaires maxillaires mais des agénésies au niveau des molaires et incisives mandibulaires. Les souris mutantes pour Pxt2 présentent également des agénésies des molaires, avec arrêt du développement au stade de la lame dentaire pour les molaires maxillaires et arrêt au stade du bourgeon pour les molaires mandibulaires (55).

Enfin chez les souris mutantes homozygotes runx2^{-/-} on observe une différence entre les phénotypes des molaires mandibulaires et les molaires maxillaires. Les molaires mandibulaires sont plus atteintes que les molaires maxillaires présentant un bourgeon bien établi. Il apparaît que la sécrétion de Shh est diminuée dans les molaires mandibulaires et non dans les molaires maxillaires. Il n'y a pas de lien d'interaction entre Shh et Runx2 au niveau des molaires maxillaires (55)

Figure 17 : Tableau représentant les principaux changements dans la denture causés par l'invalidation de gènes chez la souris.

Gènes	Incisives maxillaires	Incisives mandibulaires	Molaires maxillaires	Molaires mandibulaires	Stade d'arrêt
Msx1-/-	-	-	-	-	bourgeon
Msx2-/-	+	+	+	+	
Msx1+/- Msx2- /-	+	+	+	+	
Msx1-/- Msx2- /+	-	-	-	-	bourgeon
Msx1-/- Msx2- /-	-	-	-	-	Lame dentaire
Dlx1-/-	+	+	+	+	
Dlx2-/-	+	+	+	+	
Dlx1+/- Dlx2+/-	+	+	+	+	
Dlx1-/- Dlx2-/-	+	+	-	+ (-)	Lame dentaire
Pax9-/-	-	-	-	-	bourgeon
Activin β A-/-	-	-	+	-	bourgeon
Tabby	+ S (-)	+ S (-)	+ S (-)	+ S (-)	bourgeon
Lef1-/-	-	-	-	-	bourgeon
Pixt2-/-		-	-	-	Lame dentaire = maxillaire Bourgeon = mandibule
Shh+/-	+ S	+ S	+ S	+ S	bourgeon

+, présence ; -, absence ; S petite dent ; F, dent fusionnée ; ++, dent surnuméraire ; (+)
rencontré dans certains cas.

D'après Arte S, 2001

4.3 Interactions épithélio-mésenchymateuses pendant la formation de la cupule

De nombreux gènes sont exprimés au stade de la cupule.

4.3.1 Histogenèse du capuchon

Cet épithélium envoie des signaux au mésenchyme qui va se condenser. Les bourgeons dentaires augmentent de volume et forment les **cupules dentaires**.

La papille dentaire devient visible, le mésenchyme continue à se condenser. Au niveau épithélial, les cellules situées au niveau du nœud d'émail arrêtent leur prolifération tandis que les cellules adjacentes continuent de proliférer et de s'invaginer dans le mésenchyme sous-jacent (48).

Par un processus d'histogenèse, la cupule dentaire donne naissance à **l'organe de l'émail** (33).

Ce processus entraîne la différenciation de l'épithélium en épithélium dentaire interne (cellules en palissade séparés de la future pulpe dentaire qui dérive de la condensation du mésenchyme par la membrane basale) et en épithélium dentaire externe (33).

La jonction entre l'épithélium dentaire interne et externe donne naissance à la lèvre épithéliale.

Le reste des cellules épithéliales donne le réticulum stellaire. Ultérieurement, les cellules épithéliales au contact de l'épithélium interne donneront le stratum intermedium (49).

Le mésenchyme apparaît séparé en deux compartiments : la papille dentaire au contact de l'épithélium dentaire interne et le follicule dentaire autour de l'organe de l'émail et de la papille dentaire (49).

4.3.2 Interactions épithelio-mésenchymateuses

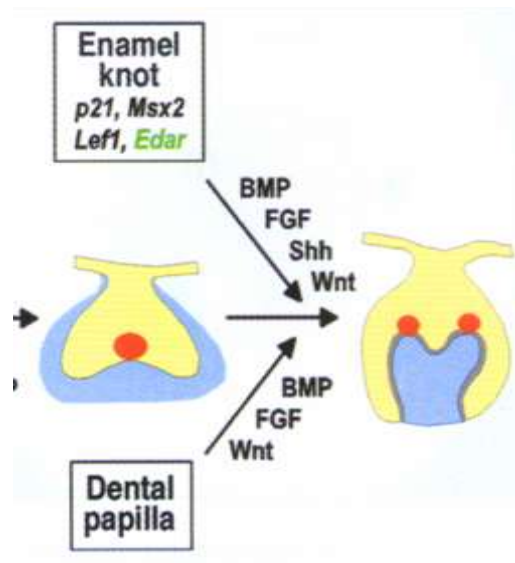


Figure 18: Interactions épithelio-mésenchymateuses au stade de la cupule. D'après Thesleff I, 2003 (47)

Durant le stade de la cupule, le nœud d'émail ainsi que la papille dentaire vont envoyer de nombreux signaux qui vont interagir et permettre la formation du nœud d'émail secondaire.

4.4 Interactions épithelio-mésenchymateuses pendant la formation de la cloche

De nombreux gènes interviennent (*annexe 3*)

4.4.1 Histogenèse

La croissance s'amplifie et on passe au stade de la **cloche dentaire**.

Au cours de cette phase, les odontoblastes mésenchymateux ainsi que les améloblastes épithéliaux entrent dans la phase de différenciation terminale (33).

4.4.2 Les interactions épithelio-mésenchymateuses

Le passage au stade de la cloche est marqué par l'apparition des nœuds d'émail secondaires (uniquement au niveau des molaires). Leur formation est influencée par le nœud d'émail primaire qui interagit avec le mésenchyme papillaire (47).

Le nœud d'émail secondaire apparaît simultanément à la plicature de l'épithélium et

de la formation des cuspides. La morphologie de la dent est régulée à ce stade par les nœuds d'émail secondaires grâce aux signaux issus du mésenchyme. Les signaux exprimés sont à peu près similaires aux signaux du nœud d'émail primaire (47).

La dent entre ensuite dans les phases de différenciation et de minéralisation.

5 Différenciation des odontoblastes

Cette différenciation commence au sommet des cuspides en direction apicale.

Les odontoblastes passent par différent états : les pré-odontoblastes vont se diviser et donner naissance aux odontoblastes post-mitotiques qui vont s'allonger, se polariser et engendrer les odontoblastes fonctionnels (33). Runx est à l'origine de la différenciation des odontoblastes (1).

Les odontoblastes sécrètent les constituants organiques de la pré-dentine puis de la dentine (33).

6 Différenciation des améloblastes

Les pré-améloblastes se différencient juste avant les odontoblastes du sommet de la cuspide. On observe lors de cette phase de différenciation, une réorganisation et une redistribution à l'intérieur de la cellule. Les améloblastes sécrètent de nombreux constituants organiques comme les amélogénines, les énamélines, améloblastines, tufteline, etc... (33).

7 Rhizagenèse

Lors de la fin du développement coronaire, la racine se forme par l'intermédiaire de la gaine de Hertwig (33). A ce stade, il n'y a pas de risque d'agénésie.

8 Eruption dentaire

Les dents se développent dans l'os, migrent et finissent par entrer en contact avec les

dents antagonistes (33). A ce stade, il n'y a pas de risque d'agénésie

9 Synthèse.

Figure 19 : Les gènes du développement dentaire

Gènes	localisation	Fonction/phénotype mutant
Gènes homéobox		
Dlx1/Dlx2	Epithelium dentaire	Absence des molaires maxillaires chez les souris mutantes homozygotes. Pas d'anomalie dentaire chez les souris mutantes hétérozygotes. induit Fgf8, régulé par bmp4
Msx1	Mésenchyme dentaire	Nécessaire pour l'expression de Bmp4, Fgf, Dlx2, Syndecan et Ptc dans le mésenchyme dentaire. Oligodontie causée par mutation de Msx1.
Msx2	Mésenchyme dentaire, épithélium dentaire	Arrêt du développement dentaire au stade initial chez les mutants homozygotes Msx1/Msx2. Induit les bmps
Pixt2	Epithélium dentaire	Hypoplasie dentaire et syndrome de Rieger causés par mutation de Pixt2. Régule bmp4
Pax gènes		
Pax9	Mésenchyme dentaire	Maintien de l'expression de Bmp4 dans mésenchyme dentaire. Absence de toutes les dents chez les mutants homozygotes. Fonction nécessaire au mésenchyme dentaire.
HMG-Box gènes		
Lef1	Épithélium dentaire et mésenchyme dentaire.	Absence de toutes les dents chez les mutants. La fonction de Lef1 est nécessaire transitoirement dans l'épithélium dentaire.

TGFβ superfamily		
Bmp2	Épithélium dentaire	Inhibition de l'expression de Pax9 ; implication dans l'apoptose. Même effet <i>in vitro</i> que BMP4
Bmp4	Épithélium dentaire, mésenchyme dentaire.	Inducteur de Msx1/Msx2, Dlx2, Lef1 et Bmp4. Inhibition de Pax9 et Barx1 au stade d'initiation, des signaux BMP4 ; multiples interventions dans les interactions tissulaires.
Activin βA	Épithélium dentaire.	Fonction nécessaire dans le mésenchyme dentaire; absence de toutes les dents à l'exception des molaires maxillaires chez les mutants homozygotes.
FGF Family		
Fgf4	Épithélium dentaire	Stimulation de la croissance dans l'épithélium dentaire et le mésenchyme dentaire. Inducteur de l'expression des gènes Msx1 et Syndecan1.
Fgf8	Épithélium dentaire, mésenchyme dentaire.	Inducteur de l'expression des gènes Msx1, Dlx1, Dlx2, Pax9, Lhx6, Lhx7, Barx1, Activin βA dans le mésenchyme dentaire.
Autres		
Shh	Épithélium dentaire	Inducteur de Gli1 et Ptc dans le mésenchyme dentaire. Stimulation de la prolifération dans l'épithélium dentaire.
edar eda	Épithélium dentaire Épithélium dentaire	Dysplasies ectodermiques induites chez l'homme (dents anormales ou absentes). Eda est induit par les wnts, edar par l'activine. Eda et edar régule la formation du bourgeon
runx2	Mésenchyme dentaire	Dysplasie cleidocranienne induit chez l'homme. Runx2 régule la sécrétion de shh.

D'après Peters H et Balling R, 1999 (32)

2^{ème} partie

L'origine génétique des agénésies dentaires

1. Généralités sur les agénésies

Les agénésies dentaires correspondent à l'absence d'une ou plusieurs dents. Ces agénésies ont diverses origines : traumatiques, congénitales, kystiques...

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons aux agénésies d'origine congénitale. Celles-ci sont dues à des perturbations au cours des premières étapes du développement dentaire, entraînant un arrêt de l'odontogénèse comme nous avons vu dans la première partie. (3).

L'utilisation de la radiographie panoramique dentaire est essentielle, elle doit se joindre à l'examen clinique pour détecter ou confirmer le développement dentaire (3).

De nombreuses définitions sont utilisées pour décrire les agénésies : l'hypodontie, l'oligodontie et l'anodontie.

- Hypodontie : 1 à 6 dents manquantes (excepté la 3^{ème} molaire)
- Oligodontie : plus de 6 dents absentes (excepté la 3^{ème} molaire)
- Anodontie : absence de toutes les dents



Figure 20 : Patient atteint d'oligodontie (Photos du Dr Perrin CHU de Nantes service de maxillo-facial).

Les agénésies des dents temporaires sont nettement moins étudiées que les agénésies des dents définitives car leur prévalence est moins élevée. Cependant, il est conseillé de réaliser un diagnostic le plus tôt possible pour éviter les problèmes d'occlusion (8).

Les mêmes termes d'hypodontie, oligodontie, anodontie s'appliquent aux dents temporaires et définitives.

1.1. Prévalence des agénésies.

L'hypodontie affecte normalement les dents définitives. Selon *Ooshima et al*, l'hypodontie des dents permanentes est tellement commune qu'elle peut être considérée comme une variante du modèle normal. Les incisives latérales maxillaires et les secondes prémolaires sont les plus touchées (8).

Contrairement aux dents définitives, l'absence des dents temporaires est rare ; sa fréquence oscille entre 0.1 et 0.9%. Les dents les plus affectées sont les incisives mandibulaires et maxillaires (8).

Quelques études ont été menées:

**Jarvinen et Lehtinen* en 1981 ont étudié un échantillon de 1141 enfants âgés de 3 à 4 ans, révélant une prévalence d'agénésie de 0.9% et aucune différence entre les deux sexes (8).

**Jorgenson* en 1980 a observé une fréquence d'agénésie inférieure à 1% avec une implication plus importante des incisives inférieures et aucune distinction entre les sexes (8).

**Magnusson* en 1984 a étudié un échantillon de 927 enfants, 498 garçons et 429 filles. L'hypodontie fut observée chez 0,3% des garçons et 0,8% des filles ; l'incisive latérale était atteinte dans tous les cas (8).

Les agénésies isolées des dents temporaires ne sont donc pas très fréquentes, cependant leur nombre augmente dans les cas de fentes labiales et palatines. L'incidence des agénésies est en relation avec la complexité de la fente (8).

De rares cas d'anodontie ont été rencontrés dans la dysplasie ectodermique.

Des études épidémiologiques sur les relations entre les agénésies des dents

temporaires et les agénésies des dents définitives ont démontré que si les dents temporaires étaient absentes (origine congénitale), il y avait une forte probabilité pour que les dents successionales soient également absentes. Selon *Grahnén et Granath*, les personnes atteintes d'hypodontie des dents temporaires montrent les mêmes problèmes pour les dents successionales dans 75% des cas (8).

1.1.1 Prévalence des agénésies isolées de dents définitives

1.1.1.1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, l'agénésie dentaire est une anomalie de nombre par défaut. Ces agénésies sont soit isolées, soit liées à des syndromes craniofaciaux. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux agénésies isolées.

Le nombre actuel d'agénésies dentaires dans une communauté intéresse non seulement les chirurgiens-dentistes mais aussi l'assurance maladie (13).

Il existe de très grandes différences concernant les prévalences d'agénésie, variant de 0.3% à 36.5% de la population générale, selon les études, dents de sagesse exclues (50).

Ces écarts proviennent du fait que de nombreuses études présentent des biais statistiques.

Un exemple de biais courant consiste à donner des fréquences d'agénésies pour la population générale à partir d'échantillons de 30 patients seulement, ou de se baser sur une patientèle d'orthodontie - donc non représentative - ou encore de poser un diagnostic d'agénésie sans examen radiographique complet (50).

Afin d'évaluer au mieux les fréquences d'agénésies, nous nous sommes appuyé sur les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2004 par *POLDER et VAN DER LINDEN* (35).

Cette méta-analyse passe en revue les articles de la littérature, sélectionne les plus pertinents sur le plan statistique et crée ainsi une analyse rigoureuse. Les méta-analyses constituent le niveau de preuve maximal en *evidence-based médecine* (35).

Les premières étapes de cette méta-analyse consistent à définir les critères d'inclusion et d'exclusion afin de limiter au maximum les biais statistiques.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Résumé en anglais	Échantillon limité à une patientèle d'orthodontie ou lorsque la population étudiée ne semble pas représentative
Utilisation d'un échantillon représentatif de la population générale	Patient présentant des syndromes malformatifs
Diagnostic d'agénésie basé sur un examen radiographique	Examen radiographique incomplet
Information sur le contexte ethnique	Démarche statistique incorrecte
Estimation de la prévalence, troisièmes molaires exclues	

Figure 21 : Tableau des critères d'inclusion et des critères d'exclusion. D'après Polder BJ, 2004 (35)

Ensuite, une recherche est établie dans la littérature, mettant en évidence 125 articles. Deux observateurs indépendants étudient les résumés en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Cela aboutit à la conservation de 51 articles. Enfin, une lecture approfondie de ces articles par ces mêmes observateurs sélectionne 31 articles (35).

Au total, 28 études, correspondant à 120000 personnes, concernant les cocasiens d'Amérique du nord, d'Australie, et d'Europe sont jugées significatives et sont incorporées dans la méta-analyse (35) (voir annexe 4).

Certaines études, concernant des populations trop limitées ont été exclues alors que d'autres ont été dédoublées (études concernant deux populations distinctes).

Les résultats de cette méta-analyse sont présentés sous forme de tableaux récapitulatifs

1.1.1.2. Les prévalences d'agénésie dans la population générale

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

Figure 22 : Tableau regroupant les prévalences d'agénésie dans la population générale, en pourcentage, par continent, avec un intervalle de confiance de 95%. D'après Polber BJ, 2004 (35)

Ce tableau réunissant diverses études montre que la prévalence des agénésies est plus faible chez les Américains que chez les Européens et les Australiens. Les agénésies concernent plus les femmes que les hommes (35).

1.1.1.3. Les prévalences d'agénésie par type de dent en fonction de la population

	Maxillaire	Mandibule
	Prévalence	Prévalence
I1	0.00-0.01	0.25-0.35
I2	1.55-1.78	0.17-0.25
C	0.07-0.13	0.01-0.03
P1	0.17-0.25	0.10-0.17
P2	1.39-1.61	2.91-3.22
M1	0.02-0.05	0.00-0.02

Figure 23 : Tableau des prévalence d'agénésie par type de dent en fonction de la population, réalisé à partir de 10 études, soit 48274 personnes, avec un intervalle de confiance de 95%. D'après Polber BJ, 2004 (35).

Les résultats de ce tableau mettent en évidence que la mandibule et le maxillaire sont autant concernés par les agénésies, avec toutefois une différence marquée dans la répartition des dents absentes. On observe également que les agénésies des dents dites de fin de série sont les plus fréquentes, à l'exception de l'incisive centrale qui est plus souvent absente que l'incisive latérale (35)

1.1.1.4. Les prévalences par type de dent parmi des patients présentant des agénésies

	Maxillaire		Mandibule	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%
I1	18	0.2	403	3.5
I2	2620	22.9	282	2.5
C	149	1.3	39	0.3
P1	320	2.8	161	1.4
P2	2423	21.2	4687	41.0
M1	81	0.7	31	0.3
M2	67	0.6	141	1.2
Total	5703	49.7	5761	50.3

Figure 24 : Tableau représentant les prévalences par type de dent parmi des patients présentant des agénésies, réalisé à partir de 24 études sur la distribution de 11422 agénésies par type de dents sur un échantillon de 112334 personnes. D'après Polber BJ, 2004 (35)

1.1.1.5. Classement par fréquence d'agénésie

	Prévalence (en %)	Séquence
Fréquent	1.5-3.1	P2i>i2s>P2s
Moins fréquent	0.1-0.3	I1i >I2i & P1s>Cs&M2i
Rare	0.01-0.04	M2s&M1s>C1>M1&I1s

Figure 25 : Tableau basé sur 24 études montrant la fréquence des agénésies divisées en trois catégories.

i=mandibulaire, s=maxillaire

Les dents les plus souvent atteintes sont les P2i (2^{ème} prémolaire mandibulaire) suivies des I2s (incisive latérale maxillaire) et P2s (2^{ème} prémolaire maxillaire) (35).

1.1.1.6. Prévalences d'agénésies unilatérales et bilatérales pour les quatre dents les plus atteintes

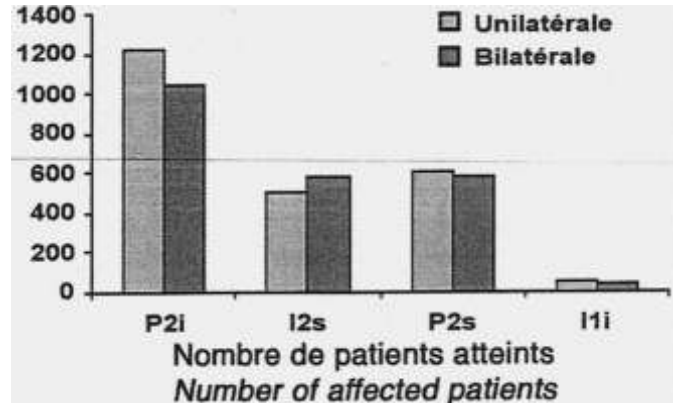


Figure 26 : Tableau représentant les prévalences d'agénésies unilatérales et bilatérales pour les quatre dents les plus atteintes, basé sur 10 études réunissant 4626 patients affectés. D'après Polber BJ, 2004 (50)

D'après les résultats, les agénésies sont le plus souvent asymétriques, sauf pour les incisives latérales supérieures (50).

1.1.1.7. Répartition en pourcentage des personnes présentant des agénésies selon le nombre de dents manquantes

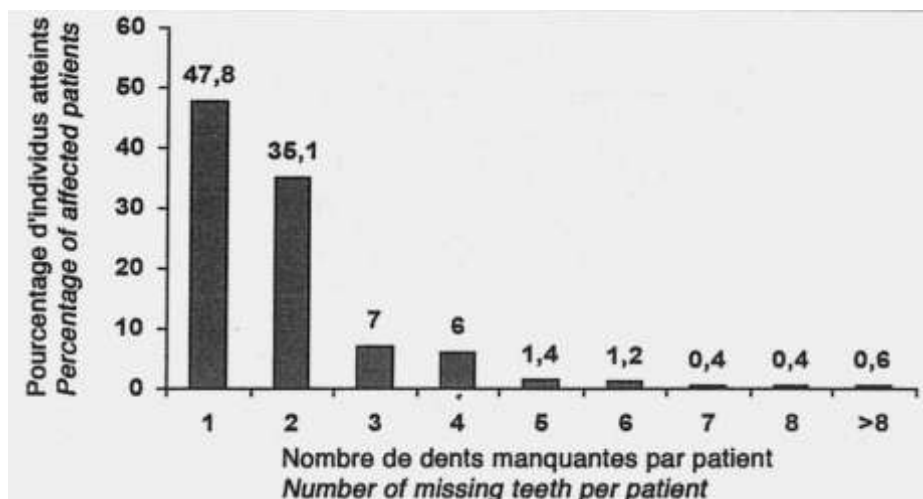


Figure 27 : Tableau représentant la répartition en pourcentage des personnes présentant des agénésies selon le nombre de dents manquantes. D'après Polber BJ, 2004 (50)

L'hypodontie d'une ou deux dents est retrouvée dans 83% des patients.

L'oligodontie est observée dans 2,6% des cas et l'anodontie totale dans 0,14% des cas.

Dans la littérature peu d'informations sont disponibles sur les agénésies des dents de sagesse. Les âges de minéralisation étant très variables, leur dépistage radiologique demande d'avantage de suivi et est plus difficile à mettre en œuvre. On estime qu'il manque au moins une dent de sagesse pour environ 20% de la population (50)

1.2. Anomalies associées.

Les agénésies dentaires sont le plus souvent isolées. Cependant, il est fréquemment observé d'autres anomalies dentaires associées, qui vont le plus souvent compliquer le traitement orthodontique.

1.2.1 Les retards de développement et d'éruption.

Les agénésies sont fréquemment associées à des retards d'éruption. Des études ont montré des retards d'évolution au niveau des prémolaires et molaires chez les enfants présentant des agénésies des troisièmes molaires mandibulaires ou bien des troisièmes molaires mandibulaires associées à d'autres agénésies (3).

Lorsqu'il manque six ou sept dents, dents de sagesse comprises, est constaté un retard de développement moyen de 2 ans pour les autres dents.

Lorsqu'il manque une dent dans un cadran, il est fréquent d'observer un retard d'éruption de la dent controlatérale (50).

1.2.2 Réduction de la taille et de la forme.

Les études de *Grahnén* (1956) ont mis en évidence une réduction fréquente des dimensions mésiodistales des couronnes chez les patients atteints d'agénésies (50). Ainsi, plus le nombre de dents manquantes augmente, plus les dimensions des couronnes des dents restantes se trouvent réduites. L'exemple le plus marquant est l'agénésie d'une incisive latérale maxillaire associée à une incisive latérale maxillaire controlatérale conique (50). *Bacetti* (1998) a montré une relation significative entre les agénésies des secondes prémolaires et la taille réduite des incisives maxillaires. Le groupe présentant des agénésies des secondes prémolaires montre une prévalence importante de petites incisives maxillaires

par rapport au groupe contrôle. De même, le groupe avec des incisives latérales de petite taille présente plus d'agénésies des secondes prémolaires que le groupe contrôle. Les incisives en grain de riz sont retrouvées dans 5,5% des individus atteints d'hypodontie alors que dans la population générale le pourcentage est de 1,7% (4).

Il existe également une association entre agénésie et morphologie coronaire : les agénésies de troisièmes molaires sont fréquemment associées à une diminution du nombre de cuspides des premières et deuxièmes molaires. Quant aux racines, celles des prémolaires et des incisives sont plus fréquemment courtes. 46% des personnes atteintes d'agénésie présentent des racines plus courtes au niveau des dents permanentes (3) (50).

De même, la prévalence du taraudontisme est plus importante chez les patients atteints d'agénésies. *Seow et Lai* (1989) rapportent que le taraudontisme est présent dans 35% des molaires mandibulaires pour les patients affectés (50, 3).

1.2.3. Anomalies de position.

Les inclusions de canine en position vestibulaire ou palatine sont plus fréquentes dans les groupes présentant des agénésies que dans les populations témoins (50). La fréquence des canines ectopiques dans la population caucasienne est de 2%. Les études de *Shal et Al* (1978) décrivent que les canines ectopiques, les dents manquantes et les incisives coniques apparaissent simultanément.

D'autres études menées sur des populations suivant un traitement orthodontique, affectées de canines ectopiques présentent un pourcentage accru d'agénésies des incisives latérales adjacentes (3).

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

Les études de *Pirinen et Al* (1996) ont montré que sur 106 patients traités pour des canines ectopiques, 36% présentaient des agénésies (3).

D'autres dents ectopiques sont associées aux agénésies. *Bacetti* met en évidence l'association des premières molaires permanentes ectopiques avec les incisives latérales en grain de riz ainsi que les agénésies des secondes prémolaires.

1.2.4. Infra-occlusion des molaires primaires.

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

Chez une fillette de 11 ans une étude a révélé l'association de l'infra-occlusion des quatre secondes molaires temporaires avec les agénésies des secondes prémolaires et des incisives en grain de riz. Les études de *Bacetti* confirment ces associations (42).

1.2.5. Rotation des prémolaires et/ou des incisives maxillaires.

Bacetti a étudié les rotations et les agénésies dans une population de 1620 sujets et un groupe contrôle de 1000 sujets. La prévalence des rotations dentaires en association avec des agénésies non adjacentes paraît plus élevée que dans le groupe contrôle. Cette étude conclut que les rotations des prémolaires sont associées avec les agénésies des incisives latérales mais aussi que les rotations des incisives latérales maxillaires sont associées aux agénésies des incisives latérales de l'arcade opposée. Il en est de même pour les prémolaires (4).

1.2.6. Hypoplasie amélaire

L'émail est un tissu contenant 98% de minéral. Les améloblastes sécrètent quatre protéines majeures de la matrice protéique amélaire et des protéases : amélogénine, améloblastine, énaméline, énamélysine. Ensuite, ils contribuent à la maturation de l'émail (5).

Les mutations au niveau des gènes codants pour les protéines de l'émail engendrent des malformations amélares sans atteinte des autres organes (5).

Le phénotype d'amélogénèse imparfaite varie de l'hypoplasie à l'aplasie amélaire.

La prévalence est de 1/400 à 1/7000. Le mode de transmission est soit autosomique dominant ou récessif, soit lié à l'X.

Les études de *Bacetti* ont montré des cas d'hypoplasie amélaire dans une population non traitée orthodontiquement. Ce groupe atteint d'amélogénèse imparfaite présente des associations significatives entre les agénésies des secondes prémolaires, les incisives en grain de riz, l'infra-occlusion des molaires temporaires et les canines ectopiques (4).

2) Qu'est-ce qu'une mutation génétique.

Le génome humain est constitué de 23 paires de chromosomes. L'ADN présent dans chaque paire de chromosomes constitue le support de l'information génétique. Une molécule d'ADN est constituée de deux chaînes de nucléotides dites antiparallèles, complémentaires, et hélicoïdales (12).

L'ADN est constitué d'exons et d'introns. Lors du processus de transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm), les exons vont être conservés tandis que les introns vont être éliminés par le mécanisme d'épissage-excision (12).

Ensuite, l'ARNm est traduit en protéines.

Néanmoins, des accidents de copies des bases puriques ou pyrimidiques appelés mutations peuvent se produire lors de la réplication de l'ADN.

Cette mutation peut concerner une base mal copiée (mutation par substitution), une base oubliée (mutation par délétion) ou bien une base ajoutée (mutation par insertion) (12).

Il existe un autre classement des différents types de mutations :

2.1. Mutation sans changement du cadre de lecture

- *Mutation silencieuse* : cette mutation n'a aucune conséquence, la substitution de nucléotide est sans effet, le codon code pour le même acide aminé.
- *Mutation conservatrice* : un codon codant un acide aminé est remplacé par un codon donnant un acide aminé du même groupe.
- *Mutation faux sens* : un codon est remplacé par un codon donnant un acide aminé chimiquement très différent. La protéine est souvent anormale.
- *Mutation faisant apparaître un codon stop* : la mutation transforme un codon codant pour un acide aminé en un codon stop. Il en résultera une protéine tronquée. La gravité de cette erreur dépend donc de la localisation de la mutation. Inversement, un codon stop peut être remplacé en un codon codant pour un acide aminé. Il en résultera une protéine plus longue.
- *Mutation au niveau des introns* : elle est le plus souvent silencieuse (12).

2.2. Mutations avec changement du cadre de lecture

Elles sont dues à l'insertion ou à la délétion d'une ou plusieurs bases qui entraîne un

décalage du cadre de lecture. Ces mutations sont graves si le déphasage se produit dès le début du gène. On obtient dans ce cas une protéine complètement différente de la protéine normale, ou l'absence de protéine s'il y a apparition de codons stop (12).

Dans le cadre des agénésies dentaires d'origines génétiques, les mutations sont la principale cause d'agénésies. Les mutations se transmettent de façon autosomique dominante dans l'immense majorité des cas

Le phénotype mutant apparaît selon deux possibilités :

le mode de l'haplo-insuffisance (la protéine sauvage ne peut pas compenser à elle seule l'inactivité de l'autre copie),
soit le mode dominant négatif (la protéine mutée interagit avec la protéine sauvage et empêche sa fonction normale), la protéine mutée a une activité nouvelle qui entraîne l'anomalie (19).

1) Msx1

Depuis de nombreuses années, des études ont porté sur l'implication de Msx1 dans certaines formes d'agénésies. L'implication ou non de Msx1 dans la pathologie dépend du phénotype étudié.

Le gène Msx1 est situé en 4p16.3-p16.1. De nombreuses mutations ont été décrites à ce jour. Elles engendrent des agénésies des dents postérieures associées ou non à des syndromes et sont situées dans la plupart des cas dans l'homéo-domaine de Msx1. La transmission la plus rencontrée est autosomique dominante (19).

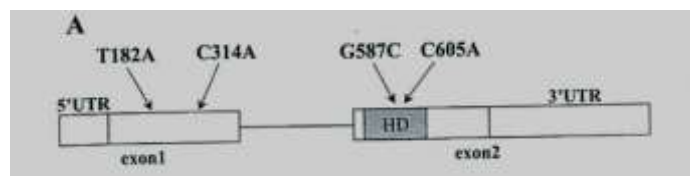


Figure 28 : Mutations localisées sur l'exon 1 et 2 du gène Msx1. D'après Mostowska A et al, 2003 (28)

2) Pax9

De même Pax9 a été très étudié ces dernières années. Le gène Pax9 se situe en 14q12-q13.

Onze mutations de Pax9 ont été décrites, produisant des agénésies dentaires associées ou non à des syndromes

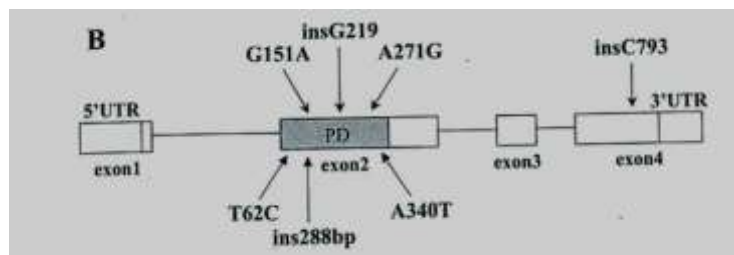


Figure 29 : Mutations localisées sur l'exon 2 et 4 du gène Pax9. D'après Mostowska A et al, 2003 (28)

3. Etiologie génétique d'origine syndromique

Diverses manifestations dentaires sont rencontrées dans de nombreux syndromes en association avec d'autres organes. Il existe environ 150 syndromes. Nous allons présenter les plus connus, les plus étudiés (3). De nombreux gènes de régulation impliqués dans le développement dentaire peuvent causer par mutation des altérations de différents organes et tissus.

Syndromes	Anomalies	Gènes	Type de molécule
Oligodontie	fente	Msx1	Facteur de transcription
oligodontie	fente	Pax9	Facteur de transcription
Syndrome de Rieger	Yeux et anomalies ombilicales	Pitx2	Facteur de transcrption
Dysplasie ectodermique anhydrotique	Atteinte des cheveux et des glandes	Eda	TNF signal
Dysplasie ectodermique anhydrotique	Atteinte des cheveux et des glandes	Edar	TNF signal
EEC	Fente palatine et dysplasie ectodermique	p63	Facteur de transcription
CLPED1	fente labiale ou palatine et dysplasie ectodermique	Pvr11	Molécule d'adhésion cellulaire

Figure 30 : Tableau représentant les principaux gènes impliqués dans l'apparition des syndromes et anomalies. D'après Thesleff I, 2000 (46)

3.1. Les fentes oro-faciales

3.1.1. Définitions

Les fentes peuvent être labiales, palatines ou labio-palatines. La fusion incomplète des bourgeons naso-interne et maxillaire donne naissance aux fentes labiales. Les processus palatins lorsqu'ils ne fusionnent pas et ne s'abaissent pas entraînent des fentes palatines. (Rappel 1^{ère} partie)

L'association de fentes labiales et palatines engendre les fentes labio-palatines.

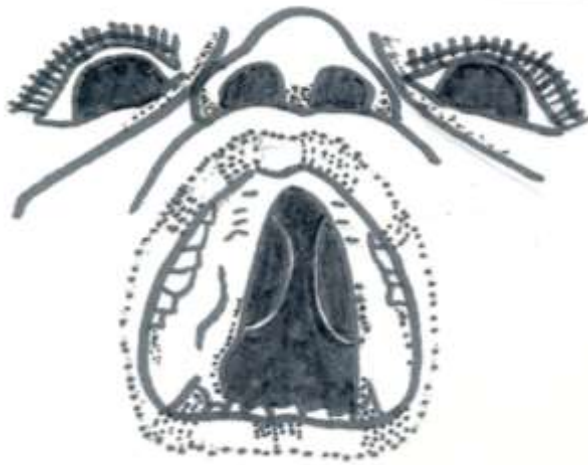


Figure 31 : Fente palatine totale : absence de fermeture du palais secondaire.

D'après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ, 2007) (2)



Figure 32 : Fente labiale et palatine unilatérale avec déplacement des fragments latéraux

D'après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ, 2007) (2)

3.1.2. Prévalence des fentes oro-faciales

La prévalence des fentes labiales avec ou sans fentes palatines varie en fonction de la race, de l'ethnie, de l'origine géographique et du statut socio-économique. Dans certaines populations, la prévalence est de 1/500 naissances et dans d'autre moins de 1/2500 naissances (40). Environ 70% des fentes labiales et/ou palatines sont non syndromiques.

L'étiologie des fentes est complexe et implique des facteurs génétiques et environnementaux. A l'évidence, les interactions gène-environnement contribuent aux risques de fentes labio-palatines (41).



Figure 33 : Fente palatine (Prattichizzo C et al, 2008) (36)

3.1.3. Origine génétique des fentes labio-palatines

3.1.3.1 Rôle de Msx1

- Mutation non-sens en dehors de l'homéo-domaine de Msx1: C 314 A

Une étude réalisée en 2000 sur des familles finlandaises met en évidence cette mutation par substitution remplaçant la cytosine par l'adénine au niveau du nucléotide 314. La mutation est autosomique dominante. Cette mutation est présente de façon hétérozygote chez les personnes atteintes et absente du groupe contrôle (membre de la famille non atteinte) (51).

La transversion entraîne le remplacement du codon sérine par le codon stop au niveau de l'acide aminé 104 (Ser104stop) situé dans l'exon 1.

L'apparition du codon stop provoque l'arrêt de la transduction. La protéine tronquée paraît incapable de bloquer l'activité de la protéine normale. Le mode d'action de la mutation

semble l'haplo-insuffisance (51).

Les agénésies touchent principalement les deuxièmes prémolaires maxillaires et mandibulaires ainsi que les troisièmes molaires. Les incisives et les premières prémolaires maxillaires peuvent être concernées.

La mutation de Msx1 entraîne des agénésies associées à différents phénotypes de fentes.

Les phénotypes mutants des familles sont similaires aux phénotypes rencontrés chez les souris KO pour Msx1 (les souris présentent de nombreuses anomalies craniofaciales incluant les fentes du palais secondaire et des anomalies des os de la face).

Le phénotype rencontré ici est plus sévère que celui rencontré dans les familles atteintes de la mutation Arg239Pro. Trois hypothèses sont avancées :

- l'étude de la mutation Arg239Pro est réalisée à partir d'un échantillon trop restreint,
- la mutation Ser104stop entraîne une perte de fonction plus importante de la protéine
- l'auteur avance le fait que la différence au niveau génétique et environnemental dans les deux familles crée une variabilité dans l'expression de la protéine mutée (51).

Msx1 est donc responsable de phénotypes mutants associant fentes orofaciales et agénésies.

Cette étude associe Msx1 aux fentes et aux agénésies dentaires mais ne prouve pas l'association spécifique d'un type de fente avec un type d'agénésie particulier pour une mutation donnée (51).

- Mutation non- sens : C 559 T

Une mutation par substitution a été découverte en 2004 au niveau du nucléotide 559 entraînant la transversion de la cytosine par la thymine.

Cette mutation provoque l'apparition d'un codon stop en 187 à la place de la thymine. On assiste dès lors à une mutation non-sens à transmission autosomique dominante. Les individus atteints sont hétérozygotes. Dans cette étude, les mutations observées sur Msx1 associent chez de nombreux individus les phénotypes de fentes et d'agénésies dentaires.

Cependant, aucune mutation spécifique associant les agénésies à un type de fente

spécifique n'a été mise en évidence (10).

- Le lien génétique a aussi été confirmé par des études menées par Modesto (2006) sur les différentes fentes associées ou non aux agénésies et Msx1. Cependant, aucune mutation spécifique sur Msx1 pour tel phénotype de fentes en association à tel type d'agénésies n'a été répertoriée comme pour les autres études (27).

3.1.3.2 Rôle de Pax9.

- Mutation non-sens dans le paired-domaine de Pax9: 288bpins.

Les études réalisées par *Das et al.* (2003) sur trois familles ont permis de découvrir trois nouvelles mutations de Pax9 associées à des hypodonties. Les premières molaires sont les plus atteintes.

L'étude de la troisième famille met en évidence, chez deux jumeaux affectés par une hypodontie, une insertion de 288bp à l'intérieur de l'exon 2 entraînant une frameshift mutation. Le décalage du cadre de lecture va provoquer l'insertion d'un codon stop. L'insertion est caractérisée par la perte de 7bp dans l'exon 2. Un block de 256bp présent dans la séquence d'insertion est identique à la séquence du second intron de Pax9 (9).

On remarque que deux des membres de la famille où il a été décrit la mutation Leu21Pro présentent des fentes labiales et palatines. L'échantillon étant trop restreint, il est difficile d'établir un lien entre cette mutation et le phénotype de fentes.

Cette étude étend le spectre des mutations de Pax9 associé aux hypodonties (9)

- Pour *Slayton (2003)*, les agénésies et les fentes ont une origine commune. Les études sur les souris ont montré que les mutations sur Msx1 et Pax9 entraînaient des phénotypes combinant agénésies et fentes palatines (41).

- Le lien génétique est confirmé par les études de *Eerens et al (2000)* qui ont étudié trois groupes de patients : personnes avec fente oro-faciale, leurs frères et sœurs non atteints et un groupe contrôle. Le pourcentage d'agénésie est de 27,7% pour les patients avec fentes, 11,1% pour les frères et sœurs et 3,6% pour le groupe contrôle. Un retard de développement dentaire est noté selon la sévérité de la fente (11).

3.1.3.3 Influence d'autres gènes

D'autres gènes apparaissent impliqués dans les fentes oro-faciales comme TGF β . Les souris TGF β -déficientes ont un phénotype de fente palatine (51). De plus, les mutations touchant l'Activine β A et le récepteur 2B entraînent également des fentes palatines (52).

3.1.4. Fentes oro-faciales et anomalies dentaires

La prévalence des hypodonties est nettement plus marquée dans la population atteinte de fentes oro-faciales que dans la population normale. Ce pourcentage d'agénésie est variable. Il dépend du type de fente et de sa sévérité.

Le pourcentage d'hypodontie est compris entre 10% et 68% en fonction de la fente rencontrée : 10% pour les fentes labiales, 33% pour les fentes palatines, 49% pour les fentes labiales et palatines unilatérales et 68% pour les fentes labiales et palatines bilatérales (3).

D'après l'étude de *Mullerova* et de *Jiroutova* (1994), la fréquence d'hypodontie est plus élevée pour les fentes labio-palatines (17).

Les filles semblent plus affectées que les garçons par les hypodonties dans les fentes oro-faciales (17).

La fréquence d'hypodontie est différente entre le maxillaire et la mandibule. Le maxillaire semble plus atteint (17).

La dent qui apparaît la plus touchée dans les fentes labiales et labio-palatines est l'incisive latérale maxillaire tandis que dans les fentes palatines la dent la plus souvent atteinte est la deuxième prémolaire mandibulaire (17).

Certaines études récentes ont démontré le lien génétique entre les anomalies dentaires et les fentes :

- D'après l'étude de *A.R Vieira (2007)* en concordance avec les études précédentes, les individus avec des fentes (en particulier les fentes labio-palatines complètes unilatérales) présentent plus d'anomalies dentaires que les individus normaux. Ces anomalies sont plus fréquentes du côté opposé à la fente (53).

Par exemple, le taux d'agénésie semble être de 26% pour les individus atteints de fente contre 7% pour le groupe contrôle. Ces chiffres sont inférieurs par rapport à d'autres.

On dénombre un grand nombre d'anomalie comme des agénésies, des dents surnuméraires, des microdonties, des malpositions, des impactions, des transpositions (53).

Ces anomalies sont associées à un type de fente particulier sauf pour la microdontie. Cette étude associe le développement dentaire et les fentes afin de définir de nouveaux sous-phénotypes de fentes. Elle insiste sur le fait que les anomalies dentaires sont des marqueurs cliniques évidents pour les fentes et confirme le lien génétique entre les deux (53).

- Slayton (2003) obtient les mêmes résultats que l'étude précédente sur l'association des fentes et des anomalies en dehors de la région de fente. Par exemple, le taux d'agénésie en dehors de la fente atteint 30%, nombre comparable à d'autres études menées sur le sujet (52).

Type de fente	Fréquence (%)	Hypodontie en dehors de la fente
Fente L/P	75	32
Fente labiale	24	1
Fente palatine	21	3
total	120	36

Figure 34 : Tableau sur la fréquence des fentes et l'occurrence des hypodonties en dehors des fentes (Slayton et al 2003) (41)

3.1.5. Les interactions épithélio-mésenchymateuses

Des études réalisées en 2004 ont montré que le développement du palais était sous la dépendance d'interactions épithélio-mésenchymateuses. Ces études vont mettre en évidence les signaux qui vont réguler ce processus par l'intermédiaire d'expérience mettant en jeu des souris mutante pour Fgf10 (Fgf10^{-/-}), Fgf récepteur 2b (2b^{-/-}) et pour Shh. Toutes les souris présentent des fentes palatines (38).

D'après ces études, Shh paraît régulé par Fgf10. En effet Fgf10 mésenchymateux va stimuler shh épithéliaux lequel va retourner dans le mésenchyme pour agir.

Tout ceci montre que les interactions épithélio-mésenchymateuses sont essentielles

pour initier le développement du palais et nécessite l'intervention du réseau de signalisation Fgf-Shh (38).

3.2. Le syndrome de Pierre Robin

Le syndrome de Pierre Robin, ou séquence Pierre Robin, est caractérisé par une triade morphologique oro-faciale : un rétrognatisme, une glossoptose et une fente vélo-palatine médiane postérieure. On parle de séquence car il est logique de penser que la fente palatine postérieure est un défaut de fermeture secondaire, lié à la persistance de la langue en position haute et à un manque de développement de la mandibule. Cette anomalie mandibulaire est due à un défaut de fonctionnement du rhombencéphale. Ceci explique la gravité et la fréquence des signes fonctionnels néonataux, à savoir les troubles de la succion-déglutition-ventilation, avec tétées difficiles, fausses routes, troubles de la motricité de l'œsophage et malaises vagues (41).

La prévalence est de 1 cas pour 10000 habitants. Aucun gène n'a été isolé à ce jour (41).

De plus, une hypodontie est retrouvée chez 50% des patients atteints de ce syndrome. La prévalence d'agénésie est plus importante chez ces patients que chez les patients atteints de fentes (3).

3.3. Le syndrome de Van Der Woude

Le syndrome de Van Der Woude est caractérisé par la présence de petites dépressions (ou fistules) de la lèvre inférieure de profondeur variable associées ou non à des fentes labiales, palatines, ou labio-palatines.

C'est le plus fréquent des syndromes avec fente oro-faciale.

Sa prévalence est de 1 cas pour 60000 habitants. Ce syndrome est souvent associé à des agénésies : on retrouve 69% d'hypodontie (3).

Ce syndrome se transmet de façon autosomique dominante avec une forte pénétrance (70 à 80%). Des mutations du gène IRF6 (gène codant pour le facteur de transcription IRF6) au niveau du locus 1q32-q41 ont récemment été mises en cause dans le syndrome de Van Der Woude. Plus de soixante-dix mutations touchent le facteur de transcription IRF6 (31).

3.4. La dysplasie ectodermique

La dysplasie ectodermique rassemble un groupe d'entités hétérogènes cliniquement et génétiquement (plus de 150 maladies). La plupart de ces syndromes sont rares et se manifestent par des défauts dans certaines structures ectodermiques comme les cheveux, la peau, les narines, les dents et les glandes (25).

Une affection caractérisée uniquement par des signes ectodermiques est appelée : dysplasie ectodermique pure. Si elle combine des signes ectodermiques et des malformations, elle est connue sous le nom de syndrome dysplasique ectodermique ou syndrome malformatif avec dysplasie ectodermique (6).

La plus connue des dysplasies ectodermiques est le syndrome de Christ-Siemens-Touraine.

3.4.1. Le syndrome de Christ-Siemens-Touraine

Ce syndrome est responsable d'au moins 80% des cas de dysplasie ectodermique. L'incidence de ce syndrome chez l'homme est de 1 cas pour 100000 naissances. L'incidence de l'anomalie génétique chez la femme est de 17,3 cas pour 100000 (31).

Les hommes sont donc atteints plus sévèrement et plus fréquemment que les femmes.

Les hommes atteints présentent une intelligence et une espérance de vie normales. Ils présentent une hypotrichose, leurs cheveux sont fins et rares, une hypohidrose due à une altération des glandes sudoripares qui empêche la sudation, une hypodontie, leurs dents présentent souvent des formes anormales (6).

De plus, les individus atteints présentent une pigmentation et une sécheresse de la peau autour des yeux, un front proéminent, un nez en forme de selle, une voix rauque et des lèvres saillantes (6).

Le manque de dent et l'altération de l'apparence physique sont rapportées comme étant les manifestations les plus gênantes.



Figure 35 : Jeune homme atteint de dysplasie ectodermique anhydrotique (photos du dr Perrin CHU de Nantes service de maxillo-facial)

Ce syndrome peut se transmettre selon le mode récessif lié à l’X. Il affecte les individus de sexe masculin et est transmis par les femmes porteuses de l’anomalie génétique (31).

Ce syndrome est dû à des mutations du gène *Eda* situé en q12-q13.1 et codant pour la protéine transmembranaire ectodysplasine-A, qui est membre de la famille TNF (Tumoral Necrosis Factor). Ce gène est normalement exprimé dans les tissus dérivés de l’ectoderme (30).

Les mutations au niveau de *Eda* conduisent à la dysplasie liée à l’X tandis que les mutations sur le gène *Edar* situé en 2q11-q13 codant pour le récepteur de l’ectodysplasine-A mènent à la forme autosomique dominante ou récessive du syndrome. De plus, il existe des mutations touchant le médiateur *Edaradd* (30).

Les rôles de l’ectodysplasine dans le développement dentaire ont fait l’objet de nombreuses études chez la souris *Tabby*. Le phénotype dentaire des souris *Tabby* est caractérisé par le manque des troisièmes molaires, quelques fois des incisives et par une malformation de la première molaire maxillaire, mandibulaire. La voie de signalisation *Eda* apparaît essentielle pour la formation et la croissance de la placode dentaire. Le récepteur

Edar est exprimé dans toutes les placodes et quand il est surexprimé, leur croissance augmente. Eda ne stimule pas la prolifération cellulaire mais provoque un changement dans la destinée des cellules ectodermiques de la voie épithéliale à la voie placodale (49).

Enfin, l'injection de la protéine Eda aux souris enceintes ramène le phénotype dent et cheveux à sa progéniture. La stimulation précoce des placodes peut sauver le développement des organes. Tout ceci permettrait dans l'avenir d'empêcher les formes de HED liée à l'X (49).

Généralement, les hommes atteints ont des agénésies de la plupart des dents temporaires et permanentes alors que les femmes hétérozygotes présentent un taux d'agénésie plus élevé pour les dents permanentes que pour les dents temporaires. Le taux d'agénésie pour les femmes reste inférieur à celui des hommes atteints (25).



Figure 36 : Oligodontie chez un patient atteint de dysplasie ectodermique (photo du dr Perrin CHU de Nantes service de maxillo-facial)

Les malformations comme les incisives et canines coniques, le taradontisme des molaires ainsi que l'aspect cunéiforme des racines sont des traits morphologiques communs des hommes atteints. De plus la dimension mésiodistale des dents est inférieure. Les dents mandibulaires semblent plus affectées (25).

Les femmes présentent également ce type de malformations mais à un degré moindre (25).



*Figure 37 : Canines coniques chez un patient atteint de dysplasie ectodermique (photo du dr Perrin
CHU de Nantes service de maxillo-facial)*

La prévalence d'asthme, d'eczéma, de peaux sèches est supérieure par rapport à la population normale. Le débit salivaire apparaît diminué (30).

3.4.2. Le syndrome d'EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-clearing syndrome)

Ce syndrome, dans sa forme la plus complète, associe une ectrodactylie des pieds et des mains (malformation de type pince de homard avec une absence du rayon médian des extrémités) à une dysplasie ectodermique associant des anomalies des canaux lacrymaux, des anomalies dentaires, des cheveux et des sourcils fins et épars, des ongles anormaux, une peau sèche et une fente labio-palatine (les fentes ont une fréquence de 68%)(31).

Bus et al ont étudié le phénotype de vingt-quatre patients. Tous les patients présentent des hypodonties ou des oligodonties des dents permanentes. On retrouve également des anomalies de la couronne comme le taradontisme (3).

En denture temporaire, le nombre de dent est normal. Néanmoins, des anomalies sont observées (3).

10% des individus atteints présentent des retards mentaux et une microcéphalie (3).

Le syndrome EEC est un syndrome de transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable parfois au sein d'une même famille (31).

Trois syndromes EEC sont rencontrés, chacun mettant en jeu des chromosomes

différents. EEC1 est situé sur le chromosome 7, EEC2 est situé sur le chromosome 19 et le troisième syndrome est dû à la mutation du facteur de transcription p63 situé sur le chromosome 3q27 (48).

Les souris KO pour p63 présentent une absence totale des organes ectodermiques et meurent à la naissance. Les analyses au niveau des cheveux et des dents de ces souris montrent un arrêt du développement avant l'apparition des placodes. La lame dentaire est présente, composée d'un épaissement épithélial, mais la placode ne se forme pas. De la même façon, les placodes au niveau des cheveux sont absentes (48).

3.4.3. Le syndrome CLPED1 (Cleft Lip/Palate Ectodermal-Dysplasia syndrome)

Ce syndrome correspond à l'association de fentes labio-palatines et de dysplasie ectodermique avec une atteinte des membres.

La prévalence est inconnue mais ce syndrome touche aussi bien les femmes que les hommes.

Il est caractérisé par l'association de malformations de sévérité variable : fente labio-palatine, dysplasie ectodermique (cheveux court et épars, sourcils et cils épars), et une syndactylie des doigts et/ou des orteils (malformation héréditaire transmise sur le mode dominant, consistant dans la soudure des doigts entre eux). Des oreilles malformées et proéminentes ainsi que des troubles rénaux ont été rapportés (31).

Deux tiers des patients présentent la forme dite de Margarita (du nom de l'île des caraïbes où ils ont été observés) de ce syndrome, caractérisée par l'absence de fente et par des agénésies des incisives latérales supérieures avec des anomalies de forme et de taille. De plus, on retrouve une onychodysplasie (affection congénitale rare caractérisée par une dysplasie unguéale bilatérale portant surtout sur les ongles des mains qui sont soit absents, soit hypoplasiques, fragiles, déformés) (31).

Un déficit intellectuel est remarqué dans la forme classique Zlotogora-Ogur du syndrome CLPED1 mais pas dans la forme de Margarita.

Toutes les formes de ce syndrome sont transmises de façon autosomique récessive. Un gène impliqué a été localisé en 11q24-q23.

Les manifestations de ce syndrome peuvent être attribuées à des mutations du gène PVRL1 codant pour une molécule d'adhésion cellulaire. Il a été prouvé que les personnes hétérozygotes pour cette mutation ont un risque génétique plus important de présenter des fentes labio-palatines non-syndromiques (en particulier pour les habitants de l'île de

Margarita) (31).

3.4.4. Incontinentia pigmenti (IP) ou syndrome de Bloch-Sulzberger

L'IP est un trouble de la pigmentation qui touche le système nerveux central, la vue et les dents. L'IP est caractérisée par des anomalies des organes et des tissus issus du mésoderme et de l'ectoderme. C'est une maladie rare (700 cas rapportés) avec une diffusion internationale, plus courante chez les patients caucasiens. Les lésions dermatologiques sont présentes à la naissance dans 90% des cas ou apparaissent dans la petite enfance. Des anomalies des ongles, des cheveux, des dents, de la peau, des troubles épileptiques, un retard du développement, un déficit intellectuel, une ataxie, des anomalies spastiques (contracture), une microcéphalie, une hypoplasie du corps calleux, un œdème cérébral péri-ventriculaire présents dans 50% des cas rapportés (31).

Dans 90% des cas, les patients souffrent d'hypodontie sévère (six dents ou plus), de microdonties (microdontie généralisée, dent en grain de riz), de macrodonties (cuspidés surnuméraires sur les dents postérieures), de retard d'éruption des dents permanentes et taradontisme. L'incidence des hypodonties est supérieure à 43% ; de plus, 30% des individus ont des dents coniques. Les agénésies touchent les dents temporaires ainsi que les dents définitives mais avec une prévalence plus importante (3).

Cette maladie est transmise de façon monogénique dominante liée à l'X.

Le locus de l'IP est génétiquement lié au facteur 8 sur la bande chromosomique Xq28. Les mutations du gène NEMO/IKK- γ , qui code pour un composant important du facteur nucléaire de signalisation NF κ B, sont responsables de l'IP (31).

Le traitement des lésions cutanées n'est généralement pas nécessaire. Un traitement standard devra être proposé en cas d'inflammation. Les soins dentaires sont indispensables tout comme les consultations auprès d'un ophtalmologiste. Les épilepsies devront être traitées par des anticonvulsivants (31).

3.4.5. Le syndrome Oro-digito-facial type 1 ou syndrome de Papillon-Léage et Psaume

Le syndrome oro-digito-facial de type 1 est caractérisé par une dysmorphie faciale (saillie des bosses frontales, asymétrie faciale, hypertélorisme, racine du nez et étage moyen de la face aplatis), des malformation de la cavité buccale (pseudo fissure de la lèvre

supérieure dans 45% des cas , fente palatine dans 80% des cas, anomalies dentaires comme l'agénésie de l'incisive latérale mandibulaire associées à des bandes fibreuses (3), une langue bifide, un palais ogival, une fixation de la langue sur le palais et des doigts (syndactylie, brachydactylie). Des malformations du cerveau et des reins sont souvent associées à ce syndrome (31).



Figure 38 : Patient atteint du syndrome de psaume (Prattichizzo C et al, 2008) (36)

Son incidence est rare de l'ordre de 1/250000 naissances vivantes par an.

Ce syndrome est lié à l'X et se transmet sur le mode dominant. Il est létal pour les personnes de sexe masculin. Les mutations au niveau du gène Cxorf5 (protéine inconnue) situé sur Xp22.3-22.2 sont à l'origine de ce syndrome. (31)



Figure 39 : Patient présentant des agénésies des incisives mandibulaires et une hypertrophie du frein (Romero M et al, 2007) (39)

3.4.6. Le syndrome de Witkop

Le syndrome hypodontie-dysplasie unguéale est une forme de dysplasie ectodermique.

Son incidence est d'une ou deux personnes pour 10000 (31).

Les études réalisées par *Jumlongras et al* (2001) ont mis en évidence une mutation non sens dans l'homéo-domaine de Msx1 entraînant le phénotype de Witkop à travers trois générations. Cette mutation est une mutation par substitution correspondant à la transversion d'une cytosine par une guanine au nucléotide 605. C'est une mutation autosomique dominante (18).

Cette transversion au niveau de l'ADN va entraîner le remplacement de la sérine par un codon stop à l'acide aminé 37.

Cette mutation est à l'origine du syndrome de Witkop caractérisé par des agénésies dentaires et une dysplasie des ongles. Les agénésies concernent les prémolaires ainsi que les premières et troisièmes molaires. Les incisives, les canines sont également fréquemment absentes. Les dents permanentes présentent une diminution du diamètre mésio-distal et leurs racines sont plus courtes que les dents normales. Toutes les dents temporaires apparaissent normales en nombre, taille et forme. Parfois, pour quelques individus, on observe une fusion des incisives mandibulaires centrales et latérales. La mandibule et le maxillaire apparaissent plus petits que la normale (18).

La mutation au niveau de l'exon 2 de l'homéo-domaine de Msx1 se traduit par l'ablation d'une partie de l'homéo-domaine et de toute la région C-terminale. La protéine tronquée est instable (lésion de l'hélice 2) et devient incapable de se plier correctement et de se lier à l'ADN (lésion de l'hélice 3) (18).

La mutation cause un phénotype dominant de Witkop par haplo-insuffisance car la protéine tronquée est inactive. Elle a perdu son activité biologique, elle n'affecte pas l'action du phénotype sauvage. Les individus atteints sont hétérozygotes pour la mutation (18).

La transmission est autosomique dominante.

Le diagnostic se fait au milieu de l'enfance lorsque la persistance des dents de lait devient évidente mais le diagnostic peut être difficile car les anomalies unguéales (ongles) sont peu visibles (18).

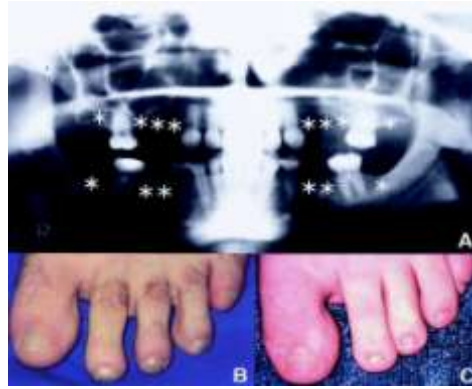


Figure 40 : Patient atteint du syndrome de Witkop (Jumlongras D et al, 2001) (18)

3.4.7. Le syndrome de Fried

Les enfants atteints de ce syndrome présentent des agénésies des dents temporaires ou des dents de formes coniques avec des cheveux fins et un nez étroit. Ces enfants naissent de parents consanguins ; ce qui suggère une hérédité autosomique récessive (3).

3.4.8. Le syndrome de Book ou PHC.

Le syndrome de Book se traduit par une agénésie des prémolaires, une hyperhidrose et un grisonnement prématuré des cheveux. Il a été décrit en Suède sur vingt-cinq patients de quatre générations différentes d'une même famille.

La transmission de ce syndrome est autosomique dominante avec une pénétrance complète. Le gène à l'origine de ce syndrome est inconnu (3).

3.5. Le syndrome de Rieger

Le syndrome de Rieger consiste en une malformation oculaire associée à des atteintes générales.

Son incidence est inférieure à 1 sur 200000.

On la découvre dès la naissance par ectopie irienne associée dans 50% des cas à un glaucome. On constate aussi des anomalies du squelette telles que des hypoplasies du maxillaire, une hernie ombilicale, un diverticule de Merckel, des anomalies des organes génitaux externes. Enfin, on retrouve des agénésies ou des hypoplasies dentaires. Les incisives permanentes et temporaires ainsi que les prémolaires sont les dents les plus souvent absentes. Des incisives en grain de riz ont été aussi observées (3).

C'est une affection génétique autosomique dominante.

Un premier gène a été récemment cloné : le gène RIEG localisé sur le chromosome 4 dans la région q25-q26. Il s'agit d'un facteur de transcription de la famille des bicoïdes pour lequel la plupart des mutations décrites (5/6) sont localisées dans l'homéodomaine de ce gène homéobox. Le gène RIEG code pour une protéine la solurshine impliquée dans la morphogenèse de structures antérieures telles que les yeux et la glande pituitaire antérieure. La transmission est dominante avec une pénétrance proche de 100% (31).

Un deuxième gène situé sur le chromosome 13 en q14 n'a pas encore été cloné ; il n'est pas certain qu'il s'agisse d'un gène de la même famille.

Le syndrome de Rieger a aussi été associé à des mutations du gène FKHL7 en 6p25 et une délétion au niveau du gène Pax6 situé sur le chromosome 11 (16).

Des études récentes (2006) ont mis en évidence une nouvelle mutation sur l'homéodomaine de Pitx2 (Arg5Trp) associée à des anomalies du cerveau. Dans cette étude, les familles présentaient des agénésies allant de vingt à vingt-sept dents. La première molaire semble absente dans la plupart des cas. Pour les autres dents, les résultats sont variables (16).

3.6. Le syndrome de l'holoprosencéphalie

L'holoprosencéphalie est une malformation cérébrale complexe résultant d'une division incomplète du prosencéphale survenant pendant le 18^{ème} jour et le 28^{ème} jour de la vie embryonnaire et affectant à la fois le cerveau et la face (31).

La prévalence est de 1/16000 naissances vivantes et de 1/250 embryons. On observe trois formes de sévérité croissante : la forme lobaire, semi-lobaire et alobaire. Dans la plupart des cas, des anomalies faciales sont associées à l'HPE telles que une cyclopie, une proboscis (narine unique), une fente labiale et/ou palatine médiane unilatérale ou bilatérale pour les formes sévères, un hypothélisme et une incisive médiane unique pour les formes modérées (31).

A ce jour, sept gènes ont été impliqués dans ce syndrome : SHH, ZIC2, SIX3, TGIF, PITH, GLI2 et TDGF1. Un diagnostic moléculaire peut être réalisé par séquençage et quantification allélique des quatre gènes principaux : TGIF, SHH, ZIC2, SIX3 (31).

Dans 70% des cas, les bases moléculaires de la maladie sont inconnues suggérant l'existence d'autres gènes. L'hypothèse d'une combinaison entre les facteurs génétiques et environnementaux a été proposée pour expliquer la variabilité clinique (31).

3.7. Les syndrome de Down ou trisomie 21

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique définie par la présence d'un troisième exemplaire du chromosome 21, en totalité ou en partie. La trisomie 21 n'est pas une maladie rare mais son incidence a tendance à baisser dans les pays Européens par le dépistage prénatal.

Son incidence est de 1/2000 naissances viables.

Un déficit intellectuel variable, peu sévère, une hypotonie et une laxité articulaire quasi-constante sont les conséquences habituelles, souvent accompagnées de plusieurs signes morphologiques. Dans les particularités morphologiques, on retrouve les fentes palpébrales en dehors et en avant, la nuque plate, le nez petit, le visage rond. Les principales malformations sont : des malformations cardiaques, des malformations digestives, la cataracte, une petite taille, des crises d'épilepsie, des leucémies, des apnées du sommeil, des pathologies auto-immunes, endocriniennes, un vieillissement plus précoce et la maladie d'Alzheimer (31)

Dans 95% des cas, la trisomie est libre et homogène ; dans 2 à 3% des cas, la trisomie est en mosaïque ; enfin, dans 2 à 3% des cas, elle est non libre, c'est-à-dire que le chromosome surnuméraire est lié à un autre (31)

D'un point de vue dentaire, la prévalence des dents absentes est de 23 à 47 %. L'incisive latérale supérieure, les incisives mandibulaires, les prémolaires et les troisièmes molaires sont les dents les plus fréquemment absentes. Une incisive latérale ou les deux sont absentes dans 10% des cas ; on retrouve de même 10% d'incisive latérale en grain de riz (3).

50% des patients auraient trois anomalies de forme dentaire associées comme les incisives en forme de pelle, du taradontisme et des fusions dentaires. Les retards d'éruption des dents temporaires et des dents définitives sont fréquents tout comme les encombrements, les diastèmes et les troubles de l'occlusion.

3.8. Le syndrome de Wolf

Le syndrome de Wolf est caractérisé par un phénotype craniofacial particulier. Il associe une microcéphalie, un hypertélorisme, un philtrum court, une micrognathie, un coin de la bouche tombant, des oreilles dysplasiques et un appendice pré auriculaire. Ce syndrome est marqué par un déficit intellectuel, des crises d'épilepsie, des cardiopathies congénitales, des troubles rénaux et génitaux.

Sa prévalence est de 1/50000 dans la population générale (31).

Ce syndrome est dû à une délétion sur 4p16-3. La taille de la délétion est estimée à cent soixante-cinq Kilobases. Cette séquence a fait l'objet de nombreuses études, associées à la recherche concernant la maladie d'Huntington, la dysplasie squelettique et l'achondroplasie (3).

Un tiers des patients ont des fentes palatines, un tiers présente des microdonties et un autre tiers des fentes labio-palatines. On observe aussi de nombreuses agénésies des dents permanentes (3).

3.9. Le syndrome d'Ellis Van Creveld

Le syndrome d'Ellis Van Creveld (EVC) est une dysplasie chondro-ectodermique caractérisée par des côtes courtes, une polydactylie, un retard de croissance, des anomalies ectodermiques et des malformations cardiaques (31).

Les dents apparaissent souvent petites et espacées, parfois de forme conique. (conoïde ou riziforme au niveau des incisives, des canines et prémolaires). Les sujets présentent aussi une bride au niveau vestibulaire qui encoche la lèvre. Il peut y avoir une hypoplasie de l'émail voire une hyperminéralisation.

Le développement psychomoteur est normal.

C'est une affection rare, avec environ cent cinquante cas rapportés dans le monde. Sa prévalence exacte est inconnue, mais le syndrome semble plus fréquent dans la communauté Amish.

Cette affection rare se transmet selon le mode autosomique récessif avec une expression variable. Des mutations des gènes EVC1 et EVC2, situés sur le chromosome 4p16 et de sens de lecture opposé, sont responsables du syndrome (3).

La prise en charge du syndrome d'EVC est pluridisciplinaire. En période néonatale, la prise en charge est principalement symptomatique, incluant le traitement des problèmes cardiaques et de la détresse respiratoire due à l'étroitesse de la cage thoracique. Un suivi orthopédique est nécessaire en raison des déformations osseuses. Les manifestations orales de la maladie doivent faire l'objet de soins dentaires. Le pronostic dépend des difficultés respiratoires rencontrées dans les premiers mois de vie et des éventuelles malformations cardiaques. Il est difficile d'estimer la taille définitive des personnes atteintes (3).

3.10. Le syndrome RIH (Recessive Incisor Hypodontia)

Ce syndrome correspond à une forme d'hypodontie transmise selon le mode autosomique récessif et caractérisée par les agénésies des incisives primaires et permanentes. On retrouve de même dans le RIH une accentuation de l'asthme, des allergies et des problèmes de peau (34).

Les patients atteints du RIH présentent généralement des agénésies des incisives mandibulaires et des incisives latérales maxillaires. D'autres dents peuvent manquer. Pour la moitié des patients, les dents temporaires sont aussi manquantes ou en grain de riz. On note aussi que les molaires sont atteintes de taradontisme chez la moitié des patients. Des anomalies dentaires mineures sont observées chez les parents et les frères des sujets atteints (agénésies et/ou petites tailles des incisives latérales et troisièmes molaires absentes) (34).

4. Les origines génétiques non syndromiques

4.1. Introduction.

Les études menées par *Grahnen* (1956) sur 685 individus dont 171 étaient atteints d'agénésies ont montré que l'hypodontie était primordialement déterminée par des facteurs génétiques (3)

Les agénésies congénitales d'une ou plusieurs dents sont les anomalies les plus communes au niveau dentaire. Elles surviennent en association avec des maladies génétiques ou de façon indépendante. Les hypodonties non syndromiques regroupent un grand nombre de phénotypes hétérogènes de forme familiale ou de forme sporadique (28).

Dans la majorité des familles atteintes d'hypodontie, la transmission se fait selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. On peut retrouver une hérédité autosomique récessive mais aussi une hérédité liée à l'X (28).

Le lien entre les agénésies et la génétique est aujourd'hui prouvé : les frères et sœurs d'individus atteints présentent des agénésies ; les jumeaux homozygotes ont un phénotype d'agénésie plus marqué que les jumeaux hétérozygotes.

Cependant, la preuve évidente du lien se fait par l'identification de mutations sur certains gènes entraînant des formes d'agénésies selon un mode autosomique dominant.

Ces gènes, dont les plus connus sont Pax9 et Msx1, sont responsables d'agénésies

syndromiques (voir partie sur les syndromes) et d'agénésies non syndromiques

4.2 Mutations de Msx1

4.2.1. Mutation faux-sens dans l'homéo-domaine de Msx1: G 587 C

La première mutation associée aux agénésies dentaires a été observée sur Msx1 dans une famille atteinte d'un phénotype sévère d'oligodontie.

Il s'agit d'une mutation par substitution et plus précisément de la transversion d'une guanine par une cytosine au nucléotide 587 (transversion = remplacement d'une base pyrimidique par une base purine ou inversement)

Cette substitution va entraîner le remplacement du codon arginine par le codon proline au niveau de l'acide aminé 196 de l'exon 2 de l'homéo-domaine.

Cette mutation G 587 C se transmet selon le mode autosomique dominant et entraîne pour la plupart des cas des agénésies spécifiques des secondes prémolaires et des troisièmes molaires.

La protéine produite par traduction présente une structure anormale et une thermostabilité réduite par rapport à la protéine normale (28).

Les analyses fonctionnelles ont montré que la capacité de la protéine mutante à se lier à l'ADN (par exemple dans le cas d'interactions avec les facteurs de transcription) était nettement réduite par rapport à la protéine normale. Dans ce cas, la protéine mutée n'interagit pas et donc n'empêche pas l'action de la protéine sauvage portée par l'autre chromosome. Le mécanisme d'action de la mutation est donc l'haplo-insuffisance.

Il ne s'agit pas dans ce cas du mode dominant négatif où la protéine mutée interagit avec la protéine sauvage empêchant sa fonction (28).

4.2.2. Mutation faux-sens en dehors de l'homéo-domaine de Msx1 : T 182 A

Cette mutation correspond à une transversion de la thymine par l'adénine au nucléotide 182. Cette substitution va entraîner le remplacement de la méthionine par la lysine au niveau de l'acide aminé 61. Elle touche une région hautement conservée au niveau de l'exon 1 qui interagit avec d'autres facteurs de transcription tel que DLX pour former un hétéro-dimère, responsable de la répression transcriptionnelle de gènes cibles (28).

La mutation se transmet de façon autosomique dominante entraînant des phénotypes

mutants par haplo-insuffisance. Les individus atteints sont hétérozygotes pour la mutation.

Les sujets sont atteints d'agénésies des secondes prémolaires et des troisièmes molaires en corrélation avec les autres études.

On observe que la mutation est associée à des variations de formes dentaires.

Tout ceci confirme que Msx1 mutant est responsable de la transmission d'un type d'agénésie particulier et que la plupart des cas d'agénésies simples ne sont pas expliqués par les mutations de Msx1 (26).

4.2.3 Mutation faux sens dans l'homéodomaine de Msx1 : C 662 G

Cette mutation observée dans des familles chinoises en 2008 correspond à la substitution de la cytosine au nucléotide 662 par la guanine. La mutation se transmet de façon autosomique dominante, les individus atteints sont hétérozygotes pour la mutation.

Les individus présentant la mutation sont atteints d'oligodontie sévère, on retrouve chez tous ces individus les agénésies des deuxièmes prémolaires et des troisièmes molaires.

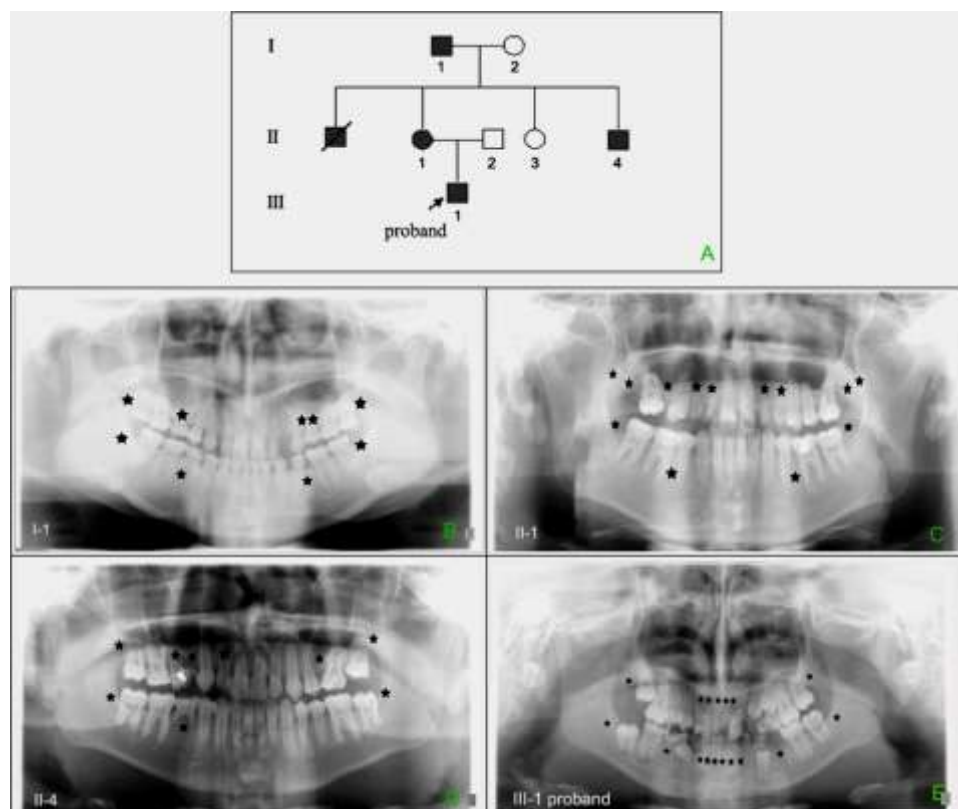


Figure 41 : Individus d'une même famille atteints d'oligodontie (Kun Xuan et al, 2008) (54)

Les étoiles représentent les dents manquantes

Cette mutation va entraîner la substitution de l'alanine par la glutamine au niveau de l'acide aminé 221 sur la troisième hélice de la molécule d'ADN formant une protéine tronquée.

Cette étude confirme le fait que l'haplo insuffisance de la protéine Msx1 provoque préférentiellement les agénésies des deuxièmes prémolaires et des troisièmes prémolaires. La présence d'agénésies des incisives latérales et des canines chez certains individus est expliquée comme étant due à l'expressivité variable de Msx1. La présence de canines incluses et d'incisives latérale en grain de riz est due à la pénétrance incomplète de Msx1 (54).

4.2.4 Mutation faux-sens dans l'homéo-domaine : A 219 T

Cette mutation par transversion de l'adénine en thymine au niveau du nucléotide 219 est la première mutation récessive observée sur Msx1 et entraîne la substitution de l'alanine par la thréonine.

La mutation touche la troisième hélice de l'ADN, le rendant instable et produisant une protéine incapable de se lier à l'ADN. Le mode d'action de la mutation est l'haplo-insuffisance (7).

La population étudiée est pakistanaise.

Les individus affectés présentent des oligodonties et des anomalies dentaires.

Selon d'autres études, l'implication de Msx1 dans des cas d'hypodontie impliquant les secondes prémolaires et les incisives latérales est exclue. Des études réalisées en 2000 montrent que le séquençage de Msx1 réalisé chez les individus atteints d'hypodontie ne révèle aucune mutation pour Msx1.

Tous ces résultats indiquent la participation d'autres gènes dans l'apparition des hypodonties (40).

4.2.5 Mutation faux- sens dans l'homéo-domaine : 62dupG

Cette mutation observée en 2006 correspond à la duplication de la guanine en position 62 de l'exon 1 de Msx1. Elle entraîne une frameshift mutation à l'origine de 146 nouveaux acides aminés à partir des 21 premiers acides aminés, provoquant la délétion de la séquence protéique normale à partir de la Glycine22 jusqu'à la Tyrosine197.

Cette nouvelle mutation entraîne des oligodonties chez les sujets atteints de façon

autosomique dominante avec cependant absence de fentes et de dysplasie des ongles. Les secondes prémolaires ainsi que les incisives centrales mandibulaires sont absentes chez les sujets affectés.

Le mode d'expression de la mutation est l'haplo-insuffisance.

Cette étude analyse la répartition des agénésies dentaires sur sept individus atteints pour Msx1 et dix individus atteints pour Pax9 et démontre que la probabilité d'avoir des agénésies est symétrique et bilatérale, avec une différence entre le maxillaire et la mandibule.

De plus, l'étude démontre que l'absence des premières prémolaires maxillaires constitue un indicateur de la participation de Msx1 dans l'oligodontie pour 75% des cas et que l'absence des deuxièmes molaires maxillaires et mandibulaires constitue un indicateur de la participation de Pax9 dans l'oligodontie pour 80% des cas.

Cela conduit à l'identification d'une corrélation entre génotype et phénotype permettant de donner la priorité à certains gènes en fonction du type d'agénésie (20).

4.3 Mutations de Pax9

4.3.1 Mutation non-sens dans le paired-domaine de Pax9

La première mutation de Pax9 décrite chez l'Homme en 2000, correspond à l'insertion d'une guanine dans le paired-domaine au niveau de l'exon 2 du nucléotide 219 dans une famille atteinte d'oligodontie. Cette insertion additionnelle entraîne une frameshift (décalage du cadre de lecture) à l'origine d'une terminaison prématurée de la protéine. La protéine apparaît plus courte de vingt-cinq acides aminés par délétion de deux cent quarante-trois codons en aval de l'insertion. La protéine tronquée par cette insertion est incapable de se lier à l'ADN. La mutation produit ce phénotype par haplo-insuffisance (28). Les individus atteints sont hétérozygotes pour la mutation. La mutation se transmet selon le mode autosomique dominant.

Les personnes affectées ont une dentition temporaire normale ; cependant, on observe des agénésies de la plupart des molaires (43).

4.3.2. Mutation faux-sens dans le paired-domaine : A 340 T

Cette mutation de Pax9 associée à l'oligodontie a été décrite en 2001 chez une famille présentant de sévères agénésies.

Cette mutation par substitution entraîne la transversion d'une adénine par une thymine au nucléotide 340. Cette mutation crée l'apparition au niveau protéique d'un codon stop à la lysine 114. Il en résulte une protéine tronquée dans la région C-terminale du pair-box. La mutation se transmet selon le mode autosomique dominant. Les sujets sont hétérozygotes pour la mutation, elle se transmet sur le mode de l'haplo-insuffisance.

Le phénotype observé chez ces familles est à peu près le même que celui observé précédemment : on retrouve une absence de toutes les premières et deuxième molaires permanentes ainsi que la réduction de taille de certaines dents.

La découverte d'une deuxième mutation au niveau de Pax9 conforte l'idée que Pax9 est important pour le développement des dents les plus postérieures (29)

4.3.3. Mutation non-sens en dehors du paired-domaine

Le séquençage direct de l'exon 2 et 4 met en évidence une nouvelle frameshift mutation dans l'exon 4 en dehors du paired-box, correspondant à l'insertion d'une cytosine au nucléotide 793 entraînant la traduction d'une protéine tronquée par terminaison prématurée au niveau de l'acide aminé 315. La protéine acquiert cinquante et un acides aminés non-sens et perd vingt-cinq résidus d'acides aminés.

Les familles atteintes par la mutation présentent le même phénotype d'agénésie que les familles décrites précédemment.

La mutation se transmet sur le mode autosomique dominant et touche la plupart des molaires.

Bien que le rôle de la région codant pour l'exon 4 soit inconnu, il est possible que l'addition de cinquante et un acides aminés absurdes incluant cinq résidus de cystéine affecte la structure de la protéine, entraînant une perte de sa fonction (13)

Les résultats de cette étude confirment le fait que les différentes mutations de Pax9 sont à l'origine du même phénotype, et que Pax9 est indispensable pour le développement des molaires (13).

4.3.4. Mutation faux-sens dans le paired-domaine : T 62 C, A 271 G et mutation non-sens : 288bpins.

Les études réalisées par *Das et al.* (2003) sur trois familles ont permis de découvrir trois nouvelles mutations de Pax9 associées à des hypodonties. Les premières molaires sont

les plus atteintes.

Deux mutations correspondent à des mutations par substitution à l'intérieur du paired-domaine à l'exon 2. Ces mutations correspondent à la transversion d'une thymine par une cytosine au nucléotide 62, et à la transversion d'une adénine par une guanine au nucléotide 271.

T 62 C entraîne l'échange d'une leucine par une proline à l'acide aminé 21.

A 271 G entraîne l'échange d'une charge positive, la lysine 91, par une charge négative, la glutamine.

Ces mutations agissent selon le mode de l'haplo-insuffisance à qui l'on doit la perte de capacité de la protéine à se lier à l'ADN (28).

L'étude d'une troisième famille met en évidence chez deux jumeaux affectés par une hypodontie une insertion de 288bp à l'intérieur de l'exon 2 entraînant une frameshift mutation. Cette mutation est à l'origine d'agénésies syndromique (voir partie syndromique) (9).

D'autres études de *Das et al.* ont décrit une mutation entraînant la délétion de la totalité du locus de Pax9 dans une famille réduite. Cette famille est affectée par une hypodontie sévère touchant les dentitions temporaires et permanentes. Cela confirme le fait que Pax9 est un gène dosage-sensitif (28).

Il est intéressant de remarquer que chez la souris hétérozygote pour la Pax9 délétion, il n'apparaît pas d'anomalie dans le développement dentaire. Pax9 n'est donc pas dosage-sensitif chez la souris. Cela prouve l'utilisation de différents facteurs d'expression et de différents marquages influençant le schéma de la dentition entre la souris et l'humain (28).

4.3.5. Mutation faux-sens : G 151 A

Récemment, il a été découvert une mutation touchant un individu de façon isolé. Sa famille ne présentait aucun phénotype d'agénésie. Cet individu présentait des agénésies des troisièmes molaires, des secondes prémolaires et des incisives. Ce phénotype d'agénésie ressemble aux mutations de Msx1. La mutation par substitution de la guanine par l'adénine entraîne le remplacement d'une glycine par une sérine à l'acide aminé 51. Elle est localisée dans la moitié N-terminale du paired-domaine responsable de la liaison à l'ADN (28)

4.3.6. Mutation faux-sens en dehors du paired-domaine : A 1 G

Lors d'études réalisées sur des familles atteintes d'oligodonties, le séquençage des gènes Msx1 et Pax9 a mis en évidence une mutation sur Pax9, et non sur Msx1. Cette mutation à l'origine de l'oligodontie correspond à la substitution d'une arginine par une guanine au niveau du codon d'initiation de Pax9 dans l'exon 1. C'est la première fois qu'une mutation est décelée dans le codon d'initiation (21).

Cette mutation se transmet selon le mode autosomique dominant.

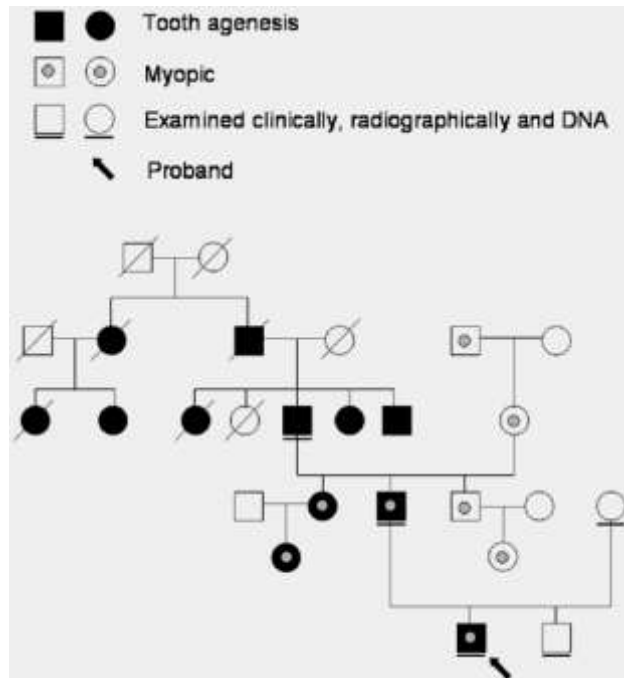


Figure 42 : Transmission autosomique dominante de la mutation (Klein ML et al, 2005) (21)

Le phénotype est plus sévère que celui décrit dans d'autres familles atteintes d'oligodontie. Les personnes affectées présentent des agénésies de toutes les molaires, des deuxième prémolaires et première prémolaires maxillaires en association avec une hypodontie des dents temporaires; ce qui est très rare (21).

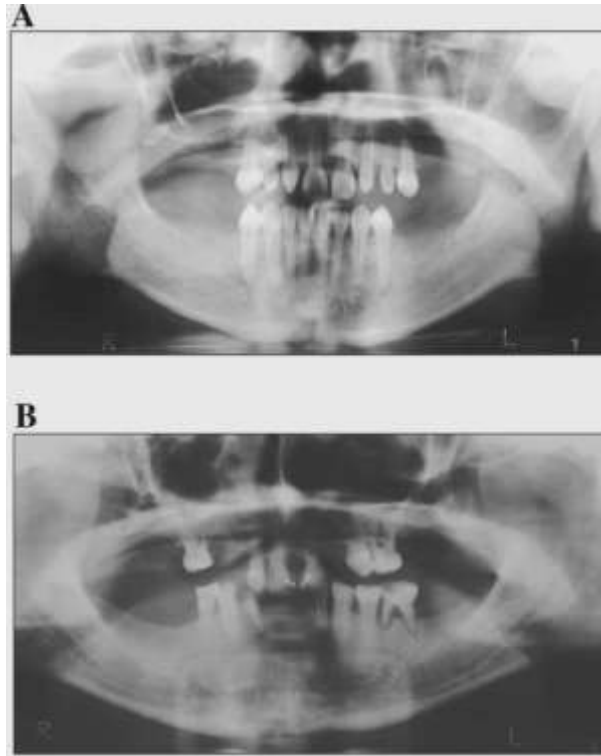


Figure 43 : A=individu atteint à l'âge de 13 ans, B=père de l'individu atteint (Klein ML et al, 2005) (21).

Le phénotype rencontré ressemble au phénotype décrit par *Das et al.* (2002) provoqué par délétion du paired-domaine au niveau de Pax9.

Le mode de transmission est l'haplo-insuffisance. La mutation entraîne l'inhibition d'une des allèles et donc la diminution de l'activité de Pax9 (21).

4.3.7. Mutation faux-sens dans le paired-domaine : C 139 T

Des études réalisées sur des familles chinoises atteintes d'oligodontie non syndromique ont montré par séquençage l'existence d'une mutation par substitution au niveau de Pax9. Aucune mutation n'a été trouvée sur Msx1.

La mutation correspond à la substitution d'une cytosine par une thymine au nucléotide 139. Cette transversion entraîne la substitution de l'arginine par le tryptophane à l'acide aminé 47 situé dans la partie N-terminale du paired-domaine, partie très importante pour la liaison à l'ADN.

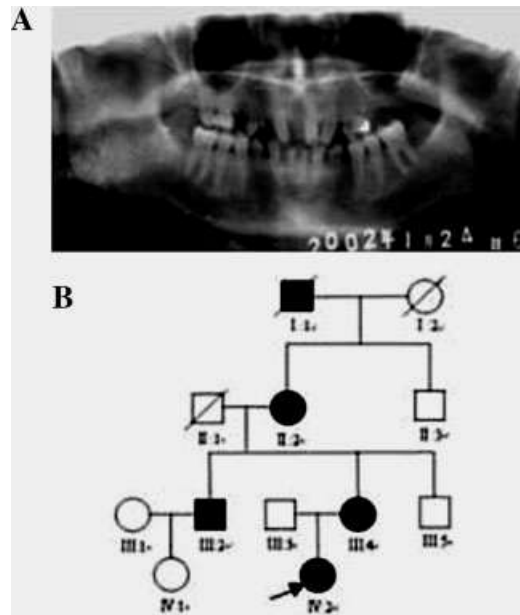


Figure 44: Transmission de la mutation autosomique dominante au sein d'une famille et radiographie panoramique du sujet atteint (Zhao J et al, 2007) (56).

Pour comprendre les mécanismes pathologiques à l'origine des oligodonties, cette étude a analysé la liaison de Pax9 sauvage et de Pax9 mutant avec une séquence d'ADN cible. Cela montre que la mutation R47W réduit considérablement la liaison de la protéine à l'ADN et provoque le phénotype mutant. L'haplo-insuffisance est le mode d'action (56).

4.3.8. Mutation non-sens dans l'homéo-domaine : C 175 T

La mutation correspond à la substitution de la cytosine par la thymine au nucléotide 175 provoquant l'apparition d'un codon stop à la place de l'arginine à l'acide aminé 59. Cette mutation est située au début du pair-domaine de Pax9 et a été repérée chez six sujets appartenant à trois générations différentes d'une même famille avec différents phénotypes systémiques et oraux. L'insertion d'un codon stop rend la protéine incapable de se lier à l'ADN. Le mode d'action est l'haplo-insuffisance. Les sujets atteints sont hétérozygotes pour la mutation.

Les individus atteints ont pour la plupart des agénésies des molaires, des secondes prémolaires. Les agénésies sont souvent associées à des anomalies comme le montre cette étude où des microdonties, des canines impactées, des réductions de la longueur radiculaire, des dents en grain de riz sont rapportées, chez les patients atteints d'oligodontie (44).

4.4. Conclusion sur Msx1 et Pax9

Les individus affectés sont hétérozygotes pour les mutations. Celles-ci agissent selon le mode de l'haplo-insuffisance.

Toutes ces études mettent en évidence l'importance des gènes Pax9 et Msx1 pour le développement dentaire et suggèrent que les mutations touchant ces deux gènes sont à l'origine d'un type d'agénésie particulier.

En effet, l'haplo-insuffisance de Msx1 atteint le développement de toutes les dents avec une préférence pour les troisièmes molaires et les secondes prémolaires tandis que l'haplo-insuffisance de Pax9 affecte le développement des molaires de façon spécifique.

Chez certains patients affectés par des agénésies des prémolaires et des molaires, la mutation de Pax9 n'a pas été trouvée. Ces résultats montrent l'importance d'autres gènes dans l'étiologie des agénésies dentaires (13).

En effet les variations observées dans les schémas d'agénésies dentaires suggèrent l'implication d'autres gènes mutés, appartenant au même réseau de signalisation que Msx1 et Pax9 et influençant le schéma de la dentition (28).

Les phénotypes engendrés par l'haplo-insuffisance de Msx1 dépendent de la localisation de la mutation, de son effet sur la structure protéique et la fonction.

Les mutations Arg196Pro et Met61Lys entraînent des agénésies non-syndromiques tandis que la mutation Ser202Stop provoquant une délétion au niveau de la partie C-terminale de l'homéo-domaine entraîne des agénésies dentaires et des défauts au niveau des ongles.

La mutation Ser105Stop est responsable du phénotype le plus sévère incluant les fentes oro-faciales et les agénésies par délétion complète de l'homéo-domaine (28).

Les mécanismes de développement par lesquels les mutations de Msx1 et de Pax9 exercent leurs effets sur le phénotype des patients restent inconnus à ce jour. Par analogie à la souris, on présume que les gènes Msx1 et Pax9 sont impliqués dans la transition du stade du bourgeon au stade du capuchon (28).

Des études menées en 2007 mettent clairement en évidence que les fonctions de Pax9 et de Msx1 sont essentielles pour l'établissement du potentiel odontogénique mésenchymateux par la maintenance de l'expression de Bmp4 mésenchymateux. Pax9 va interagir avec Msx1 pour former un complexe hétéro-dimère qui va réguler l'expression de Bmp4 (voir figure 11). Cependant, les relations entre les trois gènes au niveau moléculaire restent inconnues. Les futures études vont porter sur les interactions entre Pax9 et d'autres

homéo-domaines contenant des facteurs de transcription co-exprimés dans le mésenchyme lors du développement dentaire. De nombreux gènes candidats sont répertoriés tels que *Lef1*, *Dlx1*, *2*, *Barx1*, *Lhx6* et *Lhx7* pouvant expliquer les différences de phénotypes d'agénésies (19).

Msx1 et *Pax9* sont les gènes candidats les plus importants pour les formes spécifiques d'agénésies syndromiques et non syndromiques ; cependant, les mutations ne sont détectées que dans certains cas. Dans des études réalisées en 2007 sur seize familles, le séquençage des gènes *Msx1* et *Pax9* ne révéla aucune mutation caractéristique pour dix de ces familles mettant en évidence la participation d'autres gènes exprimés tôt dans l'épithélium dentaire comme *Bmp4*, *Bmp7*, *Dlx2*, *Dlx1*, *Fgf1*, *2*, *4*, *8*, *lef1*, *Gli2* et *3* (H.K, 2007).

Ainsi, les hypodonties et les oligodonties peuvent être dues à plusieurs gènes défectueux qui agissent seuls ou avec d'autres gènes et mènent à des phénotypes spécifiques.

Les études futures devront identifier de nouveaux gènes et mutations responsables d'agénésies des dents postérieures par cartographie génétique sur des familles atteintes (19).

Les études moléculaires sur les cas de fentes et l'identification de gènes défectueux sur au moins quarante-cinq syndromes associés aux agénésies faciliteront la recherche de gènes candidats pour les formes isolées d'agénésies (28).

Des études réalisées en 2007 sur deux gènes responsables de syndromes oro-faciaux, *Irf6* et *Fgfr1*, ont permis de découvrir de nouvelles mutations responsables d'agénésies.

De plus, cette étude suggère que les interactions entre *Irf6* et *Msx1* et entre *Irf6* et *TgfA* lorsqu'elles sont altérées mènent aux agénésies (53).

4.5) Mutation du gène *Eda* dans les cas d'hypodontie non-syndromique

Dans la plupart des cas l'oligodontie et l'hypodontie non syndromiques sont transmises de façon autosomique dominante. Des études récentes sur deux familles ont mis en évidence des cas d'hypodontie non syndromique lié à l'X du à des mutations sur le gène *Eda* (15).

Les études menées ultérieurement sur les mutations du gène *EDA* codant pour l'ectodysplasine amenaient à la dysplasie ectodermique notamment la dysplasie ectodermique liée à l'X qui associait syndrome et agénésies dentaires.

Une étude réalisée en 2008 sur des familles chinoises a mis en évidence une troisième mutation de *EDA* liée à l'X (15).

4.5.1) Mutation faux sens C 1013 T

Cette mutation correspond à la substitution de la cytosine au niveau du nucléotide 1013 par la thymine et entraîne le remplacement de la thréonine par la méthionine à l'acide aminé 338 sur l'exon 8 du gène Eda.

Dans cette famille, tous les individus atteints d'hypodontie non syndromique présentent cette mutation. Celle-ci est absente chez les sujets sains.

Cette mutation modifie partiellement la structure du gène EDA entraînant un phénotype modéré restreint aux agénésies alors que dans la dysplasie ectodermique la mutation est plus sévère et altère totalement la structure provoquant de nombreuses anomalies (15).

Comme pour Msx1 et Pax9 les mutations de EDA entraînent des hypodonties caractérisées par des types agénésies bilatérales avec une différence entre le maxillaire et la mandibule. Par exemple dans cette famille les individus affectés ont des agénésies des premières prémolaires maxillaires des deux côtés ainsi que les deuxièmes prémolaires mandibulaires. EDA contraste avec Msx1 et Pax9 car il apparaît spécifique des incisives latérales maxillaires et mandibulaires (92% des cas). En effet tous les individus atteints présentent des agénésies des incisives latérales maxillaires et mandibulaires (15).

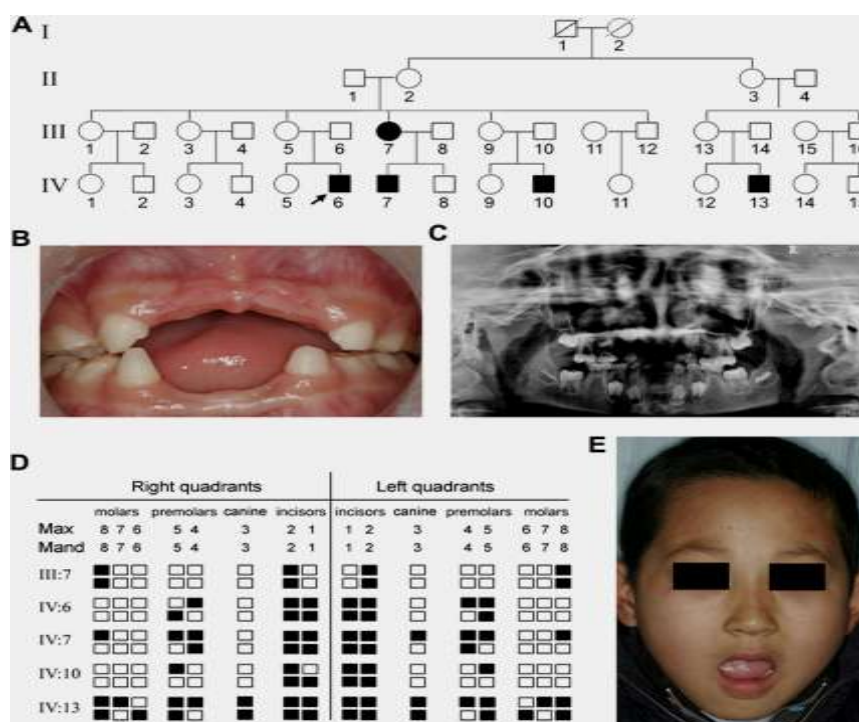


Figure 46 : Etude portant sur la transmission de l'hypodontie lié à l'X dans une famille chinoise (Dong Han et al, 2008) (15).

Cette étude montre que le gène *Eda* est un bon candidat pour les phénotypes spécifiques d'agénésie et confirme le fait que l'hypodontie non syndromique liée à l'X est causée par *Eda*.

4.6) Les gènes *Krox-26* et *Znf22*.

Dernièrement, un gène situé en 10q11.2 a été identifié dans des familles chinoises. Les personnes atteintes souffrent d'oligodontie ; les dents primaires ne sont pas atteintes tandis que la plupart des dents permanentes le sont à l'exception des premières molaires et/ou des deuxièmes molaires et des incisives centrales maxillaires (5).

La mutation se transmet de façon autosomique dominante, la pénétrance est incomplète.

Les gènes *KROX-26* et le *ZNF22* exprimés dans le développement dentaire semblent être des gènes candidats (5).

5) Agénésie et pathologie générale

5.1) Mutation de *AXIN2*

Les études de *Lammi* réalisées en 2004 ont répertorié un nouveau gène responsable d'agénésies dentaires : *AXIN2*.

AXIN2 et son homologue *AXIN1* présentent une structure similaire qui va se lier spécifiquement sur la caténine β , *GSK3 β* et l'*APC*.

Les études sur les souris ont montré que *AXIN1* était exprimé de façon uniforme dans toute la mâchoire tandis que *AXIN2* était exprimé préférentiellement dans le mésenchyme situé sous l'épithélium oral et dentaire. *AXIN2* apparaît à un stade plus avancé dans les odontoblastes et le nœud d'émail (22)

Sur quatre familles étudiées, onze individus sont atteints d'oligodontie touchant au moins huit dents ; deux individus présentent seulement trois dents. Des cancers colorectaux sont également retrouvés chez huit personnes atteintes d'oligodontie. Le phénotype

d'oligodontie apparaît donc plus sévère que celui rapporté lors des mutations de Pax9 et de Msx1.

Le séquençage du gène AXIN2 met en évidence deux mutations (22).

5.1.2) Mutation non-sens : C 1966 T

La mutation correspond à la substitution d'une cytosine par une thymine au niveau du nucléotide 1966. Cette mutation provoque le remplacement de l'arginine par un codon stop au niveau de l'acide aminé 656 entraînant une terminaison prématurée.

Une autre mutation a été répertoriée lors de cette étude (22).

5.1.3) Mutation non-sens : 1bpins

Cette mutation a été observée chez un jeune garçon atteint d'une sévère oligodontie. Le séquençage montre une insertion de 1bp après le nucléotide 1994 dans l'exon 7. Cette mutation multiplie un mono-nucléotide situé dans l'exon 7 de AXIN2 et provoque une modification de tous les acides aminés à partir de Asn666 incorporant un codon stop, quarante codons plus loin. Aucun lien entre les oligodonties et le cancer n'a pu être établi du fait du jeune âge du patient (22).

Les deux mutations produisent une protéine tronquée ne présentant pas de partie C-terminale.

L'oligodontie et la prédisposition au cancer du colon apparaissent toutes deux provoquées par la mutation non-sens Arg656Stop située sur AXIN2, régulateur du signal Wnt.

En effet, AXIN2 régule Wnt par une action feedback négatif. Les mutations diminuent cette action entraînant ainsi une stimulation du signal Wnt. Il s'en suit une augmentation de l'activine β qui va se lier aux facteurs de transcription TCF qui vont réguler en excès les cibles de Wnt.

Cet excès d'activine est retrouvé dans les cellules cancéreuses (22).

Les résultats de ces études révèlent l'existence d'un nouveau gène responsable d'agénésies dentaires et de cancer du colon et suggèrent que les agénésies peuvent être exploitées comme indicateur dans le cancer du colon (22).

De plus, ces études confirment l'importance de Wnt dans le développement dentaire et

mettent en évidence la complexité du signal Wnt, car non seulement l'inhibition de son activité mais également sa stimulation provoquent des agénésies dentaires (22).

Conclusion

Dans les cas précédemment étudiés, l'étiologie des agénésies est clairement identifiée : il s'agit de la mutation génétique.

Les mutations de certains gènes du développement dentaire provoquent des agénésies, souvent multiples, associées ou non à des syndromes.

Cependant, pour l'immense majorité des agénésies familiales simples, on ne retrouve aucune étiologie génétique.

Chaque facteur, qu'il soit génétique ou environnemental, n'est pas suffisant à lui seul pour provoquer l'anomalie.

C'est plus probablement l'interaction de plusieurs facteurs prédisposant qui sont à l'origine d'une agénésie.

L'étiologie des agénésies est donc plurifactorielle et l'ensemble des mécanismes les provoquant est encore à découvrir.

La connaissance de ces mécanismes permettra à l'avenir de dépister plus tôt certains syndromes et d'envisager la prédisposition à certains cancers.

ANNEXE 1 (d'après Arte S, 2001)

Gènes exprimés durant le stade d'initiation dentaire

	Epithélium oral	Épithélium dentaire	Mésenchyme dentaire	Membrane basale
activin beta A (rat, mRNA)	-	-	+	
activin beta A (mouse, mRNA)	-	-	+	
Axin1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Axin2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Barx1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
BEN/DM-GRASP/SC1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Bmp2 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Bmp2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Bmp2 (vole, mRNA)	-	+	-	
Bmp2 (mouse, diastema bud, mRNA)	+	+	-	
Bmp3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Bmp4 (vole, mRNA)	-	-	+	
Bmp4 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	+	
Bmp4 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Bmp4 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Bmp5 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Bmp6 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Bmp7 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Bmp7 (mouse, rat, hamster, protein)	+	+	+	-
Bono1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Cd44 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Cdkn1a (vole, mRNA)	?	+	-	
Cdkn1a (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
CNR-cluster (mouse, mRNA)	-	+	-	
Ctgf/Fisp12 (mouse, protein, mRNA)	-	+	-	
Cyp26C1 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Dab1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Dll1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Dlx2 (mouse, mRNA)	-	+	+	

Dlx2 (mouse, protein)	+	+	+	
Dlx3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Dlx4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Dlx5 (mouse, mRNA)	-	-	-	
DLX5 (human, mRNA)	+	+	+	
Dlx6 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Ectodin (mouse, mRNA)	+	+	+	
Eda (mouse, mRNA)	+	-	-	
Edar (mouse, mRNA)	-	+	-	
Egr1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgf1 (mouse, protein)	+	+	+	
Fgf10 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgf2 (mouse, protein)	-	+	+	+
Fgf3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgf4 (vole, mRNA)	-	+	-	
Fgf4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgf4 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Fgf7 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgf8 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
Fgf8 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
Fgf8 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Fgf9 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Fgfr1(IIIb) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr1(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	+	
Fgfr2(IIIb) (mouse, mRNA)	+	+	-	
Fgfr2(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr3(IIIb) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr3(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
fibulin 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
fibulin 2 (mouse, mRNA)	-	-	-	
forkhead (mouse, mRNA)	?	?	?	
Gli1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Gli2 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Gli3 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Hand1 (mouse, mRNA)				
IKBA (mouse, mRNA)				
IKKA (mouse, mRNA)	+	+	-	
IKKB (mouse, mRNA)	-	-	-	
integrin beta 5 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Islet1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Islet1 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Jag2 (mouse, mRNA)	+			
laminin 5 alpha 3 (mouse, mRNA)	+	-	-	
laminin 5 alpha 3 (mouse, protein)	+	-	-	+
laminin 5 beta 3 (mouse, protein)	+	-	-	

laminin 5 beta 3 (mouse, protein)	+	-	-	+
laminin 5 gamma 2 (mouse, protein)	+	-	-	+
laminin 5 gamma 2 (mouse, mRNA)	+	-	-	
Lef1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Lef1 (vole, mRNA)	-	+	+	
Lef1 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Lef1 (mouse, diastema bud, mRNA)	+	+	+	
Lfng (mouse, mRNA)	-	-	-	
Lhx6 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Lhx8 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Mfng (mouse, mRNA)	-	-	-	
MFRp2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
MFRzb1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
MFz6 (mouse, mRNA)	+	+	-	
midkine (mouse, protein)	+	+	+	+
midkine (mouse, mRNA)	+	-	+	
Mmp2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Msx1 (vole, mRNA)	-	-	+	
Msx1 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Msx1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Msx1 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Msx2 (vole, diastema bud, mRNA)	+	+	+	
Msx2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Netrin1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Netrin3 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Neuropilin1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Neuropilin2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Ngf (rat, mRNA)	+	+	-	
Ngfr (rat, mRNA)	-	-	-	
Notch1 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Notch2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Notch3 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Ntf3 (rat, mRNA)	+	+	+	
Ntf5 (rat, mRNA)	+	+	-	
Ntrk1 (rat, mRNA)	-	-	-	
Ntrk1 (rat, mRNA)	-	-	-	
Ntrk3 (rat, mRNA)	-	-	-	
Oasis (mouse, mRNA)	-	-	-	
Pace4 (rat, mRNA)	-	+	+	
Patched 1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Pax9 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Pax9 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	-	+	
Pax9 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Pcdh-gamma (mouse, mRNA)	-	-	+	
pigpen (mouse, mRNA)	-	-	+	
Pitx2 (mouse, mRNA)	-	+	-	

Pitx2 (mouse,vole, diastema bud, mRNA)	+	+	-	
Pitx2 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Prrx1 (mouse, mRNA)				
Prrx2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Raf1 (mouse, protein)	-	+	-	-
Rara (mouse, mRNA)	+	+	+	
Rarb (mouse, mRNA)	-	+	-	
Rarg (mouse, mRNA)	+	+	+	
Rbp1 (rat, protein)	-			
Reelin (mouse, mRNA)	-	+	-	
Rfng (mouse, mRNA)	-	-	-	
Robo1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Robo2 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Runx2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Rxra (mouse, mRNA)	+	+	-	
Rxrb (mouse, mRNA)	+	+	+	
Rxrg (mouse, mRNA)	-	-	-	
Sema3a (mouse, mRNA)	+	+	+	
Sema3b (mouse, mRNA)	-	-	-	
Sema3c (mouse, mRNA)	+	+	+	
Sema3f (mouse, mRNA)	+	+	+	
Slit1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Slit2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Slit3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Smo (mouse, mRNA)	+	+	+	
Sonic hedgehog (vole, mRNA)	-	+	-	
Sonic hedgehog (mouse, diastema bud, mRNA)	+	+	-	
Sonic hedgehog (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
Sp6 (mouse, mRNA)				
syndecan 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
syndecan 1 (mouse, protein)	+	+	+	-
syndecan 2 (mouse, protein)	-	-	-	-
tenascin C (mouse, mRNA)	-	-	+	
Tfap2a (mouse, mRNA)	+	+	-	
Tfap2c (mouse, mRNA)	+	-	+	
Tgfb1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Timp1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Timp3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Tlx1 (mouse, mRNA)				
Tnfrsf19 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Traf1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Traf2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Traf3 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Traf4 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Traf6 (mouse, mRNA)	-	+	-	
trkB.FL (rat, mRNA)	-	-	-	

trkB.T1 (rat, mRNA)	-	-	-	
trkB.T2 (rat, mRNA)	-	-	-	
Trp63 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Wnt10a (mouse, mRNA)	-	+	-	
Wnt10b (mouse, mRNA)	-	+	-	
Wnt3 (mouse, mRNA)	+	-	-	
Wnt4 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Wnt5a (mouse, mRNA)	-	-	+	
Wnt6 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Wnt7b (mouse, mRNA)	+	-	-	
Wnt1 (mouse, mRNA)	-	-	-	

Annexe 2 (d'après Arte S, 2001)

Gènes exprimés pendant le stade du bourgeon dentaire

	Epithélium oral	Epithélium dentaire	Mésenchyme dentaire	Membrane basale
activin beta A (mouse, mRNA)	-	-	+	
activin beta A (mouse, protein)	+	+	-	-
Ahr (mouse, mRNA)	-	+	-	
Ahr (mouse, protein)	-	-	-	-
alkaline phosphatase (mouse, protein)	-	-	-	-
amelogenin (hamster, protein)	-	-	-	-
amelogenin (hamster, mRNA)	-	-	-	
antizyme 1 (mouse, protein, mRNA)	+	+	+	
Arnt (mouse, protein)	+	-	-	-
Axin1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Axin2 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Barx1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
BEN/DM-GRASP/SC1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Bmp2 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
Bmp2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Bmp2 (vole, mRNA)	-	+	-	
Bmp2 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Bmp3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Bmp4 (vole, mRNA)	-	-	+	
Bmp4 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	+	
Bmp4 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	-	+	
Bmp4 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Bmp5 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Bmp6 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Bmp7 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Bmp7 (mouse, rat, hamster, protein)	+	+	-	-
Bono1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Bpag1 (mouse, protein)	+	+	-	-
cadherin 1 (mouse, protein)	+	+	-	-
catenin beta (mouse, protein)	+	+	-	-
Cd44 (mouse, mRNA)	-	+	-	

Cdkn1a (vole, mRNA)	-	+	-	
Cdkn1a (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
CNR-cluster (mouse, mRNA)	-	+	-	
collagen type I (rat, protein)	-	+	+	?
collagen type III (rat, protein)	-	+	+	?
collagen type III (alpha1) (mouse, protein)				-
collagen type IV (mouse, protein)	+	-	-	+
Crabp1 (rat, protein)	-	-	-	-
Ctgf/Fisp12 (mouse, protein, mRNA)	+	+	+	
Dab1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
desmoglein (mouse, protein)	+	+	-	-
Dll1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Dlx1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Dlx2 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Dlx2 (mouse, protein)	-	+	+	
Dlx3 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Dlx4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Dlx5 (mouse, mRNA)	-	-	-	
DLX5 (human, mRNA)	-	+	-	
Dlx6 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Ectodin (mouse, mRNA)	-	+	+	
Eda (mouse, mRNA)	+	+	-	
Edar (mouse, mRNA)	-	+	-	
Egr1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
ErbB3 (rat, mRNA)	+	+	-	
ErbB4 (rat, mRNA)	-	-	-	
Fgf10 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Fgf3 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Fgf4 (vole, mRNA)	+	+	-	
Fgf4 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Fgf4 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Fgf7 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgf8 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Fgf8 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Fgf8 (mouse, mRNA)	+			
Fgf9 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Fgfr1(IIIb) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr1(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	+	
Fgfr2(IIIb) (mouse, mRNA)	+	+	-	
Fgfr2(IIIc) (mouse, mRNA)		-	+	
Fgfr3(IIIb) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr3(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	-	
Fgfr4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
fibulin 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
fibulin 2 (mouse, mRNA)	-	-	-	
follistatin (mouse, protein)	+	-	-	-

forkhead (mouse, mRNA)	?	?	?	
Gdnf (mouse, mRNA)	-	-	-	
Gfr alpha-1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Gfr alpha-2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Gli1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Gli2 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Gli3 (mouse, mRNA)	+	-	+	
Hand1 (mouse, mRNA)				
Hand2 (mouse, mRNA)	-	-	-	
heparan sulfate (mouse, protein)	-	+	+	+
Hes1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Hes5 (mouse, mRNA)	-	-	-	
IKBA (mouse, mRNA)		+		
IKKA (mouse, mRNA)	+	+	-	
IKKA (mouse, mRNA)	+	+	+	
IKKB (mouse, mRNA)	-	+	-	
integrin alpha 4 (mouse, mRNA)	+	-	+	
integrin alpha 6 (mouse, protein)	+	+	-	+
integrin alpha 6 (mouse, mRNA)	-	+	-	
integrin alpha v (mouse, mRNA)	-	+	-	
integrin alpha v (mouse, protein)	-	-	+	-
integrin beta 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
integrin beta 1 (mouse, protein)	-	-	+	+
integrin beta 4 (mouse, mRNA)	+	+	-	
integrin beta 4 (mouse, protein)	-	-	-	+
integrin beta 5 (mouse, mRNA)	+	+	+	
Irx1 (mouse, mRNA)	-	+	?	
Irx2 (mouse, mRNA)	+	-	?	
Irx3 (mouse, mRNA)	+	+	?	
Irx4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Irx5 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Irx6 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Islet1 (mouse, mRNA)	-	-		
Islet1 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Jag1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Jag2 (mouse, mRNA)	+	+	-	
laminin 5 alpha 3 (mouse, mRNA)	+	+	-	
laminin 5 alpha 3 (mouse, protein)	+	-	-	+
laminin 5 beta 3 (mouse, protein)	+	+	-	
laminin 5 beta 3 (mouse, protein)	+	+	-	+
laminin 5 gamma 2 (mouse, protein)	+	+	-	+
laminin 5 gamma 2 (mouse, mRNA)	+	+	-	
laminin alpha 1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
laminin alpha 2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
laminin alpha 3a (mouse, mRNA)	+	-	-	
laminin alpha 3b (mouse, mRNA)	-	-	-	

laminin alpha 5 (mouse, mRNA)	+	+	-	
laminin alpha 5 (mouse, protein)	-	-	-	+
Lef1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Lef1 (vole, mRNA)	-	+	+	
Lef1 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Lef1 (mouse, diastema bud, mRNA)	+	+	+	
Lfng (mouse, mRNA)	-	-	-	
Lhx6 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Lhx8 (mouse, mRNA)	-	-	+	
membrane metallo endopeptidase (mouse, mRNA)	+	+	-	
Mfng (mouse, mRNA)	-	-	-	
MFrp2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
MFrzb1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
MFz6 (mouse, mRNA)	+	+	-	
midkine (mouse, protein)	-	+	+	+
midkine (mouse, mRNA)	-	+	+	
Mmp13 (mouse, protein)	-	-	-	+
Mmp14 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Mmp2 (mouse, protein)	+	+	+	+
Mmp2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Mmp3 (mouse, protein)	-	-	-	+
Mmp9 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Mmp9 (mouse, protein)	+	+	+	+
Msx1 (vole, mRNA)	-	-	+	
Msx1 (mouse, diastema bud, mRNA)	-	-	+	
Msx1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Msx1 (vole, diastema bud, mRNA)	-	-	-	
Msx2 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
Msx2 (vole, mRNA)	-	+	+	
Msx2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Netrin1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Netrin3 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Neuropilin1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Neuropilin2 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Ngf (rat, protein)	+	+	+	-
Ngf (rat, mRNA)	-	-	-	
Ngfr (rat, protein)	-	-	-	+
Ngfr (rat, mRNA)	-	-	-	
Nlrr3 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Notch1 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Notch2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Notch3 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Nrg1 (rat, mRNA)	-	-	-	
Ntf3 (rat, mRNA)	-	-	+	
Ntf5 (rat, mRNA)	+	+	-	
Ntrk1 (rat, mRNA)	-	-	-	

Ntrk1 (rat, mRNA)	-	-	-	
Ntrk3 (rat, mRNA)	-	-	-	
Oasis (mouse, mRNA)	-	-	-	
Odc (mouse, protein, mRNA)	+	+	-	
Ofd1 (mouse, mRNA)				
P-cadherin (mouse, protein)	+	+	-	-
p21 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Pace4 (rat, mRNA)	+	+	+	
Patched 1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Patched 2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Pax9 (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	+	
Pax9 (mouse, diastema bud, mRNA)	+	+	+	
Pax9 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Pcdh-gamma (mouse, mRNA)	-	+	+	
pigpen (mouse, mRNA)	-	+	+	
Pitx2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Pitx2 (mouse,vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
plakoglobin (mouse, protein)	+	+	-	-
Prrx1 (mouse, mRNA)				
Prrx2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Raf1 (mouse, protein)	-	+	-	-
Rbp1 (rat, protein)	-	-	+	-
Reelin (mouse, mRNA)	-	+	+	
Ret (mouse, mRNA)	-	-	+	
Rfng (mouse, mRNA)	-	-	-	
Robo1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Robo2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Runx1 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Runx2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Runx3 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Rxrb (mouse, mRNA)	+	+	+	
Sema3a (mouse, mRNA)	+	+	+	
Sema3b (mouse, mRNA)	-	-	-	
Sema3c (mouse, mRNA)	+	+	-	
Sema3f (mouse, mRNA)	+	+	-	
Slit1 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Slit2 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Slit3 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Slitrk6 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Smo (mouse, mRNA)	+	+	+	
Snai1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Sonic hedgehog (vole, mRNA)	-	+	-	
Sonic hedgehog (mouse, diastema bud, mRNA)	+	+	-	
Sonic hedgehog (vole, diastema bud, mRNA)	-	+	-	
Sonic hedgehog (mouse, mRNA)	-	+	-	
Sox9 (mouse, mRNA)	+	+	+	

Sp6 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Spry1 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Spry4 (mouse, mRNA)	-	-	+	
syndecan 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	
syndecan 1 (mouse, protein)	+	+	+	-
syndecan 2 (mouse, protein)	-	-	-	-
Tac1 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Tbx1 (mouse, mRNA)				
Tcf1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
tenascin (mouse, protein)	-	-	+	+
tenascin C (mouse, mRNA)	-	-	-	
Tfap2a (mouse, mRNA)	+	+	-	
Tgfb1 (mouse, protein)	-	+	-	-
Tgfb1 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Tgfb2 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Tgfb3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Tgfb2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Timp1 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Timp1 (mouse, protein)	-	-	-	+
Timp2 (mouse, protein)	-	-	-	+
Timp2 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Timp3 (mouse, protein)	+	+	+	+
Timp3 (mouse, mRNA)	-	-	+	
Timp3 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Tjp1 (mouse, protein)	+	+	+	-
Tjp2 (mouse, protein)	+	+	-	-
Tjp3 (mouse, protein)	-	-	-	-
Tlx1 (mouse, mRNA)				
Tnfrsf19 (mouse, mRNA)	-	+	+	
Traf1 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Traf2 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Traf3 (mouse, mRNA)	-	+	-	
Traf4 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Traf6 (mouse, mRNA)	+	+	+	
trkB.FL (rat, mRNA)	-	-	-	
trkB.T1 (rat, mRNA)	-	+	+	
trkB.T2 (rat, mRNA)	-	-	-	
Wnt10a (mouse, mRNA)	-	+	-	
Wnt10b (mouse, mRNA)	-	+	-	
Wnt3 (mouse, mRNA)	-	-	-	
Wnt4 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Wnt5a (mouse, mRNA)	-	-	+	
Wnt6 (mouse, mRNA)	+	+	-	
Wnt7b (mouse, mRNA)	+	+	-	
Wt1 (mouse, mRNA)	-	-	-	

Annexe 3 (d'après Arte S, 2001)

Gènes exprimés durant le stade de la cloche dentaire

	Epithélium oral	Epithélium dentaire externe	Epithélium dentaire interne	Réticulum stellaire	stratum intermedium	Papille dentaire	Follicule dentaire	Membrane basale
activin beta A (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
activin beta A (mouse, protein)	-	-	-	-	-	+	-	-
activin beta A (mouse, mRNA)	+	+	+	-	-	+	+	
aggrecan 1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Ahr (mouse, protein)	-	-	-	-	-	+	-	-
alkaline phosphatase (mouse, protein)	-	-	-	+		+	-	-
amelogenin (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
amelogenin (hamster, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
amelogenin (hamster, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
antizyme 1 (mouse, protein, mRNA)	-	-	+	+	+	+	-	
appican (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Aquaporin1 (mouse, human, protein)								
Aquaporin2 (mouse, human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
Aquaporin3 (mouse, human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
Aquaporin4 (mouse, human, protein)		+	+	+	+			
Aquaporin5 (mouse, human, protein)		+	+	+	+			
Aquaporin9 (mouse, human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
Axin1 (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	+	+	
Axin2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Barx1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
BEN/DM-GRASP/SC1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	+	
Bmp2 (bovine, mRNA)	-	-	+	-	+	+	-	
Bmp2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Bmp2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Bmp3 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	+	
Bmp4 (vole, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	

Bmp4 (bovine, mRNA)	-	-	+	-	+	+	-	
Bmp4 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Bmp4 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Bmp5 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Bmp6 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Bmp7 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Bmp7 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Bmp7 (mouse, rat, hamster, protein)	+	-	+	+	+	+	-	-
Bono1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Bpag1 (mouse, protein)	+	+	+	+	-	-	-	-
brevican (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
C-Myc (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	-	-	
cadherin 1 (mouse, protein)	+	+	+	+	+	-	-	-
catenin beta (mouse, protein)	+	+	+	+	+	+	+	-
Cd44 (mouse, mRNA)	+	+	+	-	+	-	-	
cerebroglycan (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
collagen type I (rat, protein)	-	-	-	+	-	+	+	?
collagen type I (alpha1) (mouse, mRNA)	-	-	-	-		+	+	
collagen type II (rat, protein)				+				
collagen type III (rat, protein)	-	-	-	+	-	+	+	?
collagen type III (alpha1) (mouse, protein)	-	-	-	-		+	+	-
collagen type IV (rat, protein)								+
collagen type IV (mouse, protein)	-	-	-	-		+	+	+
collagen type VI (rat, protein)								+
collagen type VII (human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	+
connexin43 (rat, protein)	-	-	+	-	+	-	-	-
Crabp1 (rat, protein)	-	-	+	-	+	+	+	-
Cspg4 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Ctgf/Fisp12 (mouse, protein, mRNA)	-	+	+	-	-	-	+	
cyclin A (mouse, protein)			+	?	?			
Cyp26C1 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	?	-	-	
cytokeratin 1 (human, protein)		-	-	-	-	-	-	-
cytokeratin 10 (human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
cytokeratin 13 (human, protein)	+	+	-	-	-	-	-	-
cytokeratin 18 (human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
cytokeratin 19 (human, protein)	+	+	+	+	+	-	-	-
cytokeratin 4 (human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
cytokeratin 5 (human, protein)	+	+	+	+	+	-	-	-
cytokeratin 7 (human, protein)	+	+	-	+	-	-	-	-
cytokeratin 8 (human, protein)	+	+	-	+	-	-	-	-
decorin (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Dermo1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
desmoglein (mouse, protein)	+	-	-	+	+	-	-	-
Dlx2 (mouse, mRNA)	-	+	+	?	+		-	

Dlx2 (mouse, protein)	-	+	+	+	+	+	-	-
Dlx3 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	+	-	
Dlx4 (mouse, mRNA)	-	-	-	+	-	+	-	
Dlx5 (mouse, mRNA)	-	+	-	-	-	+	-	
Dlx6 (mouse, mRNA)	-	+	-	-	-	+		
Ectodin (mouse, mRNA)	-	+	+	-	-	-	+	
Eda (mouse, mRNA)		+	-	-	-	-		
Edar (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Egf (mouse, mRNA)	-	-	+	+	+	-	-	
EGFR (human, protein)	-	+	+	-	+	-	+	-
Egr1 (mouse, mRNA)	-	+	-	+	-	+	+	
endothelin (human, protein)	-	-	-	-	-	+	-	-
Fgf1 (mouse, protein)	+	-	+	+	+	+	-	-
Fgf10 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Fgf3 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Fgf4 (vole, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Fgf4 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Fgf7 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Fgf8 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Fgf9 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	?	-	-	
Fgfr1(IIIb) (mouse, mRNA)	-	+	+	?	?	?	-	
Fgfr1(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	+	-	?	+	-	
Fgfr2(IIIb) (mouse, mRNA)	+	+	-	+	+	-	-	
Fgfr2(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	+	
Fgfr3(IIIb) (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Fgfr3(IIIc) (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Fgfr4 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
fibronectin (mouse, protein)	-	-	-	+		+	+	+
fibronectin (oncofetal) (human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
fibronectin (seq A) (human, protein)	-	-	-	-	-	+	+	-
fibulin 1 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	+	+	
fibulin 2 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	+	-	
folliculin (mouse, protein)	-	-	+	-	-	-	-	-
folliculin (mouse, mRNA)	+	+	+	-	-	+	-	
folliculin (mouse, protein, mRNA)	+	+	-	-	-	-	-	
glypican (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Hand1 (mouse, mRNA)								
Hand2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
heparan sulfate (mouse, protein)	+	+	+	-	+	+	+	+
Hgf (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Hspg2 (mouse, protein)	-	-	-	-	-	-	-	+
integrin alpha 4 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
integrin alpha 6 (mouse, protein)	+	+	+	+	+	+	-	+
integrin alpha 6 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
integrin alpha v (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	

integrin alpha v (mouse, protein)	-	-	+	-	-	-	-	-
integrin beta 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	+	+	
integrin beta 1 (mouse, protein)	-	-	-	-	-	+	-	+
integrin beta 4 (mouse, mRNA)	+	+	+	-	-	-	-	
integrin beta 4 (mouse, protein)	-	-	+	-	-	-	-	-
integrin beta 5 (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	+	+	
Islet1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Islet1 (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	-	-	
K-glypican (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
laminin (mouse, protein)	-	-	-	-	-	-	-	+
laminin (human, protein)	-	-	-	-	-	-	-	+
laminin 5 alpha 3 (mouse, mRNA)	+	+	-	-	-	-	-	
laminin 5 alpha 3 (mouse, protein)	+	-	+	-	-	-	-	+
laminin 5 beta 3 (mouse, protein)	+	+	-	-	-	-	-	
laminin 5 beta 3 (mouse, protein)	+	-	+	-	-	-	-	+
laminin 5 gamma 2 (mouse, protein)	+	+	+	-	-	-	-	+
laminin 5 gamma 2 (mouse, mRNA)	+	+	-	-		-	-	
laminin alpha 1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
laminin alpha 2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
laminin alpha 2 (mouse, protein)	-	-	-	-	-	-	-	+
laminin alpha 3a (mouse, mRNA)	+	-	-	-	-	-	-	
laminin alpha 3b (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
laminin alpha 5 (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	-	-	
laminin alpha 5 (mouse, protein)	-	-	-	-	-	-	-	+
Lef1 (vole, mRNA)	-	-	+	-	-	+	+	
Lhx6 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+		
Lhx8 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+		
membrane metallo endopeptidase (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Met proto-oncogene (mouse, mRNA)	-	+	+	-	-	-	-	
MFRp2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	+	
MFRzb1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
MFz6 (mouse, mRNA)	+	-	+	+	+	-	-	
midkine (mouse, protein)	-	-	+	-	-	+	-	+
midkine (mouse, mRNA)	-	+	+	-	-	+	+	
Mmp14 (mouse, mRNA)	-	+	+	-	+	+	+	
Mmp2 (mouse, protein)	+	+	+	-	+	-	-	+
Mmp2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-		+	+	
Mmp9 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Mmp9 (mouse, protein)	+	+	+	-	+	-	-	+
Msx1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
Msx2 (vole, mRNA)	-	-	+	+	+	+	-	
Msx2 (mouse, mRNA)	-	+	+	+	+	+	-	
N-myc (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	

Netrin1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	+	
Netrin3 (mouse, mRNA)	-	+	-	-	-	+	-	
neuroglycan (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Neuropilin1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
Neuropilin2 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	+	+	+	
Ngf (rat, protein)	+	+	+	-	+	-	+	-
Ngf (rat, mRNA)	-	-	-	-	+	-	+	
Ngfr (rat, mRNA)	-	-	+	-	-	+	+	
Notch1 (mouse, mRNA)	-	+	+	+	+	-	-	
Notch2 (mouse, mRNA)	-	+	+	+	+	+	-	
Notch3 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	+	+	-	
Ntf3 (rat, mRNA)	-	-	+	-	-	+	-	
Ntf5 (rat, mRNA)	+	+	+	-	-	-	-	
Ntrk1 (rat, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Ntrk1 (rat, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Ntrk3 (rat, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Oasis (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Occludin (mouse, protein)	+	+	-	+	+	+	-	-
Odc (mouse, protein, mRNA)	-	-	+	+	+	-	-	
P-cadherin (mouse, protein)	-	-	-	-	-	-	-	-
p21 (mouse, protein)	-	-	+	-	-	-	-	-
p21 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Pace4 (rat, mRNA)			+			+		
Patched 1 (mouse, mRNA)		-	-	-	-	+	+	
Patched 2 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	+	-	-	
Patched 2 (bovine, mRNA)	-	-	+	-	+	-	-	
Pax9 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
phosphacan (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
pigpen (mouse, mRNA)	-	+	+	-	-	+	-	
Pitx2 (mouse, mRNA)	-	+	+	+	+	-	-	
plakoglobin (mouse, protein)	+	+	+	+	+	-	-	-
Prrx2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
Pthlh (rat, mRNA)		+	+					
Pthr1 (rat, mRNA)						+		
Pvrl1 (mouse, mRNA)								
Rara (mouse, mRNA)	+	+	+	-	+	+	-	
Rarb (mouse, mRNA)	+	+	-	-	-	+	-	
Rarg (mouse, mRNA)	+	+	+	-	+	+	-	
Rbp1 (rat, protein)	-	-	-	-		+	-	-
Robo1 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	+	+	-	
Robo2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Runx1 (mouse, mRNA)	-	+	-	-	-	-	-	
Runx2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
Runx3 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Rxra (mouse, mRNA)	+	+	+	-	+	-	-	
Rxrb (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	+	+	

Rxrg (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Sema3a (mouse, mRNA)		+	-	-	-	+	+	
Sema3b (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Sema3c (mouse, mRNA)	-	-	-	-	+	-	-	
Sema3f (mouse, mRNA)	+	+	-	+	+	+	+	
Slit1 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Slit2 (mouse, mRNA)	-	-	+	+	+	+	+	
Slit3 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	+	
Sonic hedgehog (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Sonic hedgehog (bovine, mRNA)	-	-	+	-	+	-	-	
Sonic hedgehog (bovine, protein)	-	-	+	-	+	+	-	-
Sox9 (mouse, mRNA)	+	+	+	-	+	+	-	
Sp6 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Spock1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
syndecan 1 (mouse, mRNA)	+	+	+	+	+	+	+	
syndecan 1 (mouse, protein)	+	+	-	+	-	-	+	-
syndecan 2 (mouse, protein)	-	-	-	-	-	-	+	-
syndecan 2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
syndecan 3 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
syndecan 4 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Tac1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
tenascin (mouse, protein)	+	-	-	-	-	+	-	+
tenascin (human, protein)	-	-	-	-	-	+	+	+
tenascin C (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Tgfb1 (mouse, protein)	-	-	-	+	-	-	-	
Tgfb1 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	-	-	-	
Tgfb3 (mouse, mRNA)	-	-	-	+	-	-	-	
Tgfb2 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	?	
Timp (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	+	-	
Timp1 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Timp2 (mouse, mRNA)				-		+	+	
Timp3 (mouse, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
Timp3 (mouse, mRNA)	+	+	-	-	-	+	-	
Tjp1 (mouse, protein)		+	+	+	+	+	+	-
Tjp2 (mouse, protein)	+	+	+	+	+	-	-	-
Tjp3 (mouse, protein)	+	-	-	-	-	-	-	-
Tlx1 (mouse, mRNA)								
Tnfrsf19 (mouse, mRNA)	-	-	+	+	+	-	-	
Traf1 (mouse, mRNA)	-	+	+	-	+	+	-	
Traf2 (mouse, mRNA)	-	-	+	-	+	-	-	
Traf3 (mouse, mRNA)	-	+	+	+	+	-	-	
Traf4 (mouse, mRNA)	-	+	+	-	+	+	-	
Traf6 (mouse, mRNA)	-	+	+	+	+	+	-	
trkB.FL (rat, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	
trkB.T1 (rat, mRNA)	-	+	-	-	-	+	-	
trkB.T2 (rat, mRNA)	-	-	-	-	-	-	-	

tuftelin (mouse, protein)				+				+		
versican (mouse, mRNA)	-		+	-	-	-	-	+	-	
vimentin (human, protein)	-		+	+	+	+	+	-	-	-
Wnt10b (mouse, mRNA)	-		-	+	-	-	-	-	-	
Wnt3 (mouse, mRNA)	-			+	-	-	-	-	-	
Wnt4 (mouse, mRNA)	-		+	+	+	+	+	-	-	
Wnt5a (mouse, mRNA)	-		-	-	-	-	-	+	+	
Wnt6 (mouse, mRNA)	-		+	+	?	+	+	-	-	
Wnt7b (mouse, mRNA)	-		+	+	+	+	+	-	-	
Wt1 (mouse, mRNA)	-		-	-	-	-	-	-	-	

ANNEXE 4 (d'après Polber BJ, 2004)

Table 1. Included studies on prevalence of dental agenesis (% of persons with one or more agenetic teeth) by first author, country, sample composition, aim of the study, age range of observations, sample size, gender, distribution, number of affected teeth and percentages of prevalences. In addition the tables and figures of the present study that deal with the analysis of the material as indicated later on are specified

Year	Author	Country	Literature number	Population	Aim ^a	Population ^b	Age	Sample size	Males	Females	Affected	Prevalence (%)	Table	Figure
1936	Dolder	Switzerland	56	Schoolchildren	p	Eur. White	6-15	10 000	?	?	340	3.4	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
1956	Grahnen	Sweden	54	Schoolchildren	p	Eur. White	11-14	1006	531	475	61	6.1	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4
1956	Grahnen	Sweden	54	Schoolchildren	p	Eur. White	17-43	1064	547	517	53	5.0	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4
1961	Glenn	USA	53	Dental clinic	p	Am. White	3-16	777	405	372	40	5.1	1, 2, 4, 5	1, 2, 4
1963	Glenn	Norway	52	Schoolchildren	p	Eur. White	6-15	36 000	?	?	1626	4.5	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4
1963	Volk	Austria	51	Schoolchildren	p	Am. White	9-15	9533	4801	4732	911	9.6	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
1964	Glenn	USA	49	Dental clinic	p	Am. White	3-16	925	431	494	47	5.1	1, 2, 4, 5	1, 2, 4
1966	Castaldi	Canada	36	Dental clinic	p	Am. White	6-9	457	226	231	19	4.2	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
1967	Blayney	USA	48	Schoolchildren	p&o	Am. White	12-14	11 713	5825	5888	450	3.8	1, 2, 4, 5	1, 2
1968	Davies	Australia	47	Schoolchildren	p	Aust. White	12-14	2170	1220	950	136	6.3	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3
1970	Muller	USA	46	Students	p	Am. White	>18	13 459	6696	6763	467	3.5	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4
1971	Egermark-Erikson	Sweden	45	Schoolchildren	p	Eur. White	10-16	3327	1692	1635	209	6.3	1, 2	1, 2
1971	Haavikko	Finland	44	Schoolchildren	p	Eur. White	5-13	1041	527	514	83	8.0	1, 2, 4, 5	1, 2, 4
1973	Hunstadbraten	Norway	43	Schoolchildren	p	Eur. White	7-14	1295	645	650	131	10.1	1, 2, 4, 5	1, 3
1973	Thilander	Sweden	42	Schoolchildren	p&o	Eur. White	7-13	5459	2664	2795	332	6.1	1, 2	1, 2
1974	Bachmann	Switzerland	40	Schoolchildren	p	Eur. White	9-10	8694	4438	4256	670	7.7	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
1974	Brook	UK	32	Schoolchildren	p&o	Eur. White	11-14	1115	572	543	49	4.4	1, 2	1, 2
1974	Thompson	Canada	41	Schoolchildren	p	Am. White	6-12	1191	615	576	88	7.4	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
1974	Wisth	Norway	38	Schoolchildren	p	Eur. White	9	813	428	385	55	6.8	1, 2	1, 2, 4
1977	Bergstrom	Sweden	39	Schoolchildren	p&o	Eur. White	8-9	2589	1314	1275	192	7.4	1, 2, 4, 5	1, 2, 4
1977	Magnusson	Iceland	31	Schoolchildren	p	Eur. White	8-16	1116	521	595	88	7.9	1, 2, 4, 5	1, 2, 4
1980	Rolling	Denmark	26	Schoolchildren	p	Eur. White	9-10	3325	1668	1657	258	7.8	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4
1989	Lo Muzio	Italy	22	Dental clinic	p	Eur. White	7-14	1529	789	740	79	5.2	1, 2, 4, 5	1, 2
1990	Lynham	Australia	17	Recruits	p	Aust. White	16-26	662	335	327	42	6.3	1, 2, 4, 5	1, 2
1993	Polastri	Italy	37	Recruits	p	Eur. White	19-26	700	700	0	25	3.6	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3
1993	Aasheim	Norway	13	Schoolchildren	p	Eur. White	7-10	1953	993	960	127	6.5	1, 2, 4, 5	1, 2
1997	Johannsdottir	Iceland	10	Schoolchildren	p&o	Eur. White	6-7	396	204	192	17	4.3	1, 2, 4, 5	1, 2
2001	Backmann	Sweden	6	Schoolchildren	p	Eur. White	7	739	371	368	55	7.4	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
1967	Blayney	USA	48	Schoolchildren	p&o	Afr. Am.	12-14	1320	682	638	54	4.1	1, 2	1, 2
1970	Muller	USA	46	Students	p&o	Afr. Am.	>18	1481	777	704	54	3.6	1, 2	1, 2
1989	Salem	Saudi Arabia	20	Dental clinic	p&o	Arab	4-14	2393	1433	960	53	2.2	1, 2	1, 2
1990	Al Emran	Saudi Arabia	18	Schoolchildren	p	Arab	13-14	500	500	0	20	4.0	1, 2	1, 2
1987	Davis	Hong Kong	24	Schoolchildren	p	Chinese	12	1093	561	532	75	6.9	1, 2	1, 2

^aAim of the study; p, prevalence of dental agenesis as only aim of the study; p&o, prevalence and other aims.

^bAm., American; Aust., Australian; Afr., African; Eur., European.

Table des illustrations

Figure 1 : Formation de cellules des crêtes neurales à destinée odontogène. D’après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ 2007) (2)	9
Figure 2 : Migration de cellules des crêtes neurales vers les bourgeons faciaux. D’après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ 2007) (2)	10
Figure 3 : Début de la sixième semaine. D’après embryologie humaine (Larsen WJ, 2000) (23).....	12
Figure 4 : Fin de la septième semaine. D’après embryologie humaine (Larsen WJ, 2000) (23).....	13
Figure 5 : Formation du palais primaire et secondaire. D’après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ, 2007) (2).....	14
Figure 6 : Schéma des voies de signalisation régulant la communication cellulaire durant le développement dentaire. (45)	17
Figure 7 : Schéma illustrant les nombreux facteurs de transcription, facteurs de croissance, voie de signalisation qui interviennent dans la formation d’une dent. D’après Thesleff Irma, 2003. (47)	18
Figure 8 : Schéma représentant l’homéodomaine de Msx1 (19).....	18
Figure 9 : Schéma représentant le paired-domaine de Pax9 (19).....	19

Figure 10 : Interaction épithélio-mésenchymateuse au stade de la lame dentaire. D'après Thesleff Irma, 2003 (47)	21
Figure 11 : Interaction entre Pax9, Msx1 et Bmp4 (19).....	23
Figure 12 : Interaction entre la région de la placode et la région adjacente (49).....	24
Figure 13 : Régionalisation des incisives et des molaires. D'après La dent normale et pathologique (Piette E et Golberg M 2001) (33).....	25
Figure 14 : Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade du bourgeon. D'après Thesleff Irma, 2003 (47).....	27
Figure 15 : Représentation schématique de la voie génétique empruntée par Runx2 au stade du bourgeon (1).....	30
Figure 16 : Expression de Msx1, Pax9 et Runx2 dans le mésenchyme dentaire au stade du bourgeon chez des embryons de souris(48).....	30
Figure 17 : Tableau représentant les principaux Changements dans la denture causés par l'invalidation de gènes chez la souris. D'après Arte S 2001 (3).....	32
Figure 18 : Interactions épithélio-mésenchymateuses au stade de la cupule. D'après Thesleff Irma, 2003 (47).....	34
Figure 19 : Tableau des gènes du développement dentaire. D'après Peter H et Balling R, 1999 (32).....	36
Figure 20 : Patient atteint d'oligodontie (Photos du Dr Perrin CHU de Nantes service de maxillofacial).....	39
Figure 21 : Tableau des critères d'inclusion et des critères d'exclusion. D'après Polber BJ, 2004 (35).....	42

Figure 22 : Tableau regroupant les prévalences d'agénésie dans la population générale, en pourcentage, par continent, avec un intervalle de confiance de 95%. D'après Polber BJ, 2004 (35).....	43
Figure 23 : Tableau représentant les prévalences d'agénésie par type de dent en fonction de la population, réalisé à partir de 10 études, soit 48274 personnes, avec un intervalle de confiance de 95%. D'après Polber BJ, 2004 (35).....	43
Figure 24 : Tableau représentant les prévalences par type de dent parmi des patients présentant des agénésies, réalisé à partir de 24 études sur la distribution de 11422 agénésies par type de dents sur un échantillon de 112334 personnes. D'après Polber BJ, 2004 (35).....	44
Figure 25 : Tableau basé sur 24 études montrant la fréquence des agénésies divisées en trois catégories. D'après Polber, 2004 (35).....	44
Figure 26 : Tableau représentant les prévalences d'agénésies unilatérales et bilatérales pour les quatre dents les plus atteintes, basé sur 10 études réunissant 4626 patients affectés. D'après Thierry et al, 2007 (35).....	45
Figure 27 : Tableau représentant la répartition en pourcentage des personnes présentant des agénésies selon le nombre de dents manquantes. D'après Thierry et al, 2007 (50).....	45
Figure 28 : Mutations localisées sur l'exon 1 et 2 du gène Msx1. D'après Mostowska A et al, 2003 (28).....	50
Figure 29 : Mutations localisées sur l'exon 2 et 4 du gène Pax9. D'après Mostowska et al, 2003 (28).....	51
Figure 30 : Tableau représentant les principaux gènes impliqués dans l'apparition des syndromes et anomalies. D'après Thesleff I, 2000 (46).....	52
Figure 31 : Fente palatine totale : absence de fermeture du palais secondaire. D'après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ, 2007) (2).....	53

Figure 32 : Fente labiale et palatine unilatérale avec déplacement des fragments latéraux. D'après la croissance cranio-faciale (Aknin JJ, 2007) (2).....	53
Figure 33 : Fente palatine (36).....	54
Figure 34 : Tableau sur la fréquence des fentes et l'occurrence des hypodonties en dehors des fentes. D'après Slayton et al, 2003 (41).....	58
Figure 35 : Jeune homme atteint de dysplasie ectodermique anhydrotique (Photo du Dr Perrin, CHU de Nantes, service de maxillo-facial).....	61
Figure 36 : Oligodontie chez un patient atteint de dysplasie ectodermique (photo du Dr Perrin, CHU de Nantes, service de Maxillo-facial).....	62
Figure 37 : Canines coniques chez un patient atteint de dysplasie ectodermique (photo du Dr Perrin, CHU de Nantes, service de maxillo-facial).....	65
Figure 38 : Patient atteint du syndrome de psaume (36).....	66
Figure 39 : Patient présentant des agénésies des incisives mandibulaires et une hypertrophie du frein (39).....	66
Figure 40 : Patient atteint du syndrome de Witkop (18).....	68
Figure 41 : Individus d'une même famille atteints d'oligodontie (54).....	74
Figure 42 : Transmission autosomique dominante de la mutation (21).....	79
Figure 43 : A= individu atteint à l'âge de 13 ans, B= père de l'individu atteint (21).....	80
Figure 44: Transmission de la mutation autosomique dominante au sein d'une famille et radiographique panoramique du sujet atteint (56).....	81

Figure 45 : Etude portant sur la transmission de l'hypodontie lié à l'X dans une famille chinoise (15).....	84
---	----

Références Bibliographiques

1 ABERG T, WANG XP, KIM JH *et coll.*

Runx2 mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis.
Dev Biol 2004;**270**:76-93.

2 AKNIN JJ.

La croissance cranio-faciale
Paris : S.I.D, 2007.

3 ARTE S.

Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia.
<http://ethesis.helsinki.fi/julkaisu/laa/hamma/vk/arte/>

4 BACETTI T.

A controlled study of associated dental anomalies.
Angle Orthod 1998;**68**(3):267-274.

5 BAILLEUL-FORESTIER I, MOLLA M, VERLOES A *et coll.*

The genetic basis of inherited anomalies of the teeth : Part1 : Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders.
Eur J of Med Genet 2008;**20**:1-19.

6 BARBERIA E, SAAVEDRA D, ARENAS M et MAROTO M.

Multiple agenesis and anhidrotic ectodermal dysplasia:a comparative longitudinal study of dental similarities and genetic differences in two groups of children.
Eur J Paediatr Dent 2006; 113-121.

7 CHISHTI MS, MUHAMMAD D, HAIDER M et AHMAD W.

A novel missense mutation in MSX1 underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families.

J Hum Genet 2006;**51**:872-878.

8 CUNHA RF, DELBEM AC, HIRATA E et TOYOTA E.

Hypodontia in primary dentition : a case report.

J Clin Pediatr Dent 1999;**23**(4):361-363.

9 DAS P, HAI M, ELCOCK C et coll.

Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in Pax9 in families with autosomal dominant hypodontia.

Am J Med Genet 2003 ; **118A**:35-42.

10 DE MUYNCK S, SCHOLLEN E, MATTHIJS G et coll.

A novel MSX1 mutation in hypodontia.

Am J Med Genet 2004;**128A**:401-403.

11 EERENS K, VLIETINCK R, HEIDBUCHEL K et coll.

Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls.

Cleft Palate-Craniofacial Journal 2001;**38**:374-377.

12 ETIENNE J.

Biochimie génétique Biologie moléculaire

Paris : Masson, 1999.

13 FRAZIER-BOWERS SA, GUO DC , CAVENDER A et coll.

A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia.

J Dent Res 2002; **81**(2):129-133.

14 FRAZIER-BOWERS SA, SCOTT MR, CAVENDER A et coll.

Mutational analysis of families affected with molar oligodontia.

Connect Tissue Res 2002;**43**:296-300.

15 HAN D, GONG Y, WU H *et coll.*

Novel *EDA* mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of *EDA*-associated isolated tooth agenesis.

Eur J Med Genet 2008;**20**:1-11.

16 IDREES F, BLOCH-ZUPAN A, FREE SL *et coll.*

A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes.

Am J Med Genet Part B 2006;**141B**:184-191.

17 JIROUTOVA O et MULLEROVA Z.

The occurrence of hypodontia in patients with cleft lip and/or palate.

Acta Chir Plastic 1994;**36**: 53-56

18 JUMLONGRAS D, BEI M, STIMSON JM *et coll.*

A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome.

Am J Hum Genet 2001;**69**:67-74.

19 KAPADIA H, MUES G et D'SOUZA RN.

Genes affecting tooth morphogenesis.

Orthod Craniofacial Res 2007;**10**:105-113.

20 KIM JW, SIMMER JP, LIN BPJ et HU JCC.

Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia.

J Dent Res 2006;**85**(3):267-271.

21 KLEIN ML, NIEMINEN P, LAMMI L *et coll.*

Novel mutation of the initiation codon of PAX9 causes oligodontia.
J Dent Res 2005;**84**(1):43-47.

22 LAMMI L, ARTE S, SOMER M *et coll.*

Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer.
Am J Hum Genet 2004;**74**:1043-1050.

23 LARSEN WJ.

Embryologie humaine
Bruxelles : De Boeck & Larcier, 1996.

24 LETRA A, MENEZES R, GRANJEIRO JM et VIEIRA AR.

Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development.
J Dent Res 2007;**86**(10):986-991.

25 LEXNER MO, BARDOW A, HERTZ JM *et coll.*

Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia.
Int J Paediatr Dent 2007;**17**:10-18.

26 LIDRAL AC et REISING BC.

The Role of MSX1 in the human tooth agenesis.
J Dent Res 2002;**81**(4):274-278.

27 MODESTO AN MORENO LM, KRAHN K, KING S et LIDRAL AC.

MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis.
J Dent Res 2006;**85**(6):542-546.

28 MOSTOWSKA A, KOBIELAK A et TRZECIAK WH.

Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition.
Eur J Oral Sci 2003;**111**:365-370.

29 NIEMINEM P, ARTE S, TANNER D *et coll.*

Identification of a nonsens mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia.
Eur J Human Genet 2001;**9**:743-746.

30 NORDGARDEN H, JENSEN JL et STORHAUG K.

Oligodontia is associated with extra-oral ectodermal symptoms and low whole salivary flow rates.
Oral Diseases 2001;**7**:226-232.

31 ORPHANET

Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.
[Http://www.orphanet.com](http://www.orphanet.com)

32 PETERS H et BALLING R.

Teeth : where and how to make them.
Trends Genet 1999;**15**(2):59-65.

33 PIETTE E et GOLDBERG M.

La dent normale et pathologique.
Bruxelles : De Boeck & Larcier, 2001.

34 PIRINEN S, KENTALA A, NIEMINEN P *et coll.*

Recessively inherited lower incisor hypodontia.
J Med Genet 2001;**38**:551-556.

35 POLDER BJ, VAN'T HOF MA, VAN DER LINDEN FPGM et KUJIPERS-JAGTMAN AM.

A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis, of permanent teeth.
Community Dent Oral Epidemiol 2004;**32**:217-226.

36 PRATTICHIZZO C, MACCA M, NOVELLI V *et coll.*

Mutational spectrum of the oral-facial-digital type 1 Syndrome : a study on a large collection of patients.

Human Mutation 2008;**0**:1-10.

37 PUMMILA M, FLINIAUX I, JAATINEN R *et coll.*

Ectodysplasin has a dual role in ectodermal organogenesis: inhibition of Bmp activity and induction of Shh expression.

Development 2007;**134**:117-125.

38 RICE R, SPENCER-DENE B, CONNOR EC *et coll.*

Disruption of Fgf10/Fgfr2b-coordinated epithelial-mesenchymal interactions causes cleft palate.

J Clin Invest 2004;**113**(12):1692-1701.

39 ROMERO M, FRANCO B, SANCHEZ del POZO J et ROMANCE A.

Buccal anomalies, cephalometric analysis and genetic study of two sisters with orofaciodigital syndrome type 1.

Cleft Palate-Craniofac J 2007;**44**(6):660-666.

40 SCAREL RS, TREVILLATO PC, DI HIPOLITO OSWALDO JR *et coll.*

Absence of mutations in the homeodomain of the MSX1 gene in patients with hypodontia.

Am J Med Genet 2000;**92**:346-349.

41 SLAYTON RL, WILLIAMS L, MURRAY J C *et coll.*

Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region.

Cleft Palate-Craniofac J 2003;**40**:274-279.

42 STEINER-OLIVEIRA C, GAVIAO MBD et NOBRE DOS SANTOS M.

Congenital agenesis of premolars associated with submerged primary molars and a peg-shaped lateral incisor: A case report.

Quintessence Int 2007;**38**:435-438.

43 STOCKON DW, DAS P, GOLDENBERG M *et coll.*

Mutation of PAX9 is associated with oligodontia.

Nature Genet 2000;**24**:18,19.

44 TALLON-WALTON V, MANZANARES-CESPEDES MC, ARTE S *et coll.*

Identification of a novel mutation in the PAX9 gene in a family affected by oligodontia and other dental anomalies.

Eur J Oral Sci 2007;**115**:427-432.

45 THESLEFF I.

The genetic basis of normal and abnormal craniofacial development.

Acta Odontol Scand 1998;**56**:321-325.

46 THESLEFF I.

Genetic basis of tooth development and dental defects.

Acta Odontol Scand 2000;**58**:191-194.

47 THESLEFF I.

Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis.

J Cell Sci 2003;**116**:1647-1648.

48 THESLEFF I.

The genetic basis of development and dental defects.

Am J Med Genet Part A 2006;**140A**:2530-2535.

49 THESLEFF I et MIKKOLA M.

The role of growth factors in tooth development.

I Rev Cytol 2002;**217**:93-135.

50 THIERRY M, GRANAT J et VERMELIN L.

Les agénésies dentaires : origine, évolution et orientations thérapeutiques.

Int Orthod 2007;**5**:163-182.

51 VAN DEN BOOGAARD MJH, DORLAND M, BEEMER FA et VAN AMSTEL HKP.

Msx1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans.

Nature Genet 2000;**24**:342-344.

52 VIEIRA AR.

Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis.

J Dent Res 2003;**82**(3):162-165.

53 VIEIRA AR, MODESTO A, MEIRA R, BARBOSA A, LIDRAL AC et MURRAY JC.

Interferon regulatory factor 6 (IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis.

Am J Med Genet Part A 2007;**143A**:538-545.

54 XUAN K, JIN F, LIU YL, YUAN LT, WEN LW *et al.*

Identification of a novel missense mutation of MSX1 gene in Chinese family with autosomal-dominant oligodontia.

Arch Oral Biol 2008;**53**:773-779.

55 WANG XP, ABERG T, JAMES MJ, LEVANON D, GRONER Y et THESLEFF I.

Runx2 (Cbfa1) inhibits *Shh* signaling in the lower but not upper molars of mouse embryos and prevents the budding of putative successional teeth.

J Dent Res 2005;**84**(2):138-143.

56 ZHAO J, HU Q, CHEN Y *et coll.*

A novel missense mutation in the paired domain of human PAX9 causes oligodontia.

Am J of Med Genet Part A 2007;**143A**:2592-2597.

	THESE N°
Bisseret François.- Etiologie des agénésies dentaires d'origine génétique 121 f ; ill. 45 ; Tabl. ; 56 ref. ; 30 cm.-(Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2009).N°	
<u>Résumé de la thèse :</u> L'agénésie dentaire d'origine génétique est une anomalie liée à un arrêt du développement des germes dentaires. Les agénésies peuvent concerner un nombre variable de dents. Les hypodonties sont des agénésies de 1 à 6 dents alors que les anodonties sont des cas d'agénésies rares dans lesquels aucun germe dentaire ne se développe. Cette anomalie est fréquente chez l'homme, sa prévalence dans la population varie de 0,3% à 36,5%. Ces écarts proviennent du fait que de nombreuses études présentent des biais statistiques. Cette absence d'une ou plusieurs dents est due à des mutations génétiques entraînant une perturbation des interactions épithélio-mésenchymateuses essentielles à la formation de la dent. Parmi les nombreux gènes responsables de la formation d'une dent, il a été récemment montré que des mutations de certains gènes du développement comme Msx1, Pax9, ou dans le gène de l'ectodysplasine ou de son récepteur provoquent des agénésies , souvent multiples, associées ou non à des syndromes. Cependant dans la plupart des cas d'agénésie simple, aucune explication génétique n'est connue.	
<u>Rubrique de classement :</u> EMBRYOLOGIE	
<u>Mots clés :</u> agénésie, génétique étiologie	
<u>MeSH :</u> Génétique/ Genetics Etiologie/ Etiology Anodontie/ Anodontia	
<u>Jury :</u> Président : Professeur O. LABOUX Directeur : Professeur B. ALLIOT-LICHT Assesseurs : Docteur Y. AMOURIQ Docteur S.CARBONNELLE	
<u>Adresse de l'auteur :</u> 15 rue saint Joseph 49000 ANGERS francoisbisseret@hotmail.fr	