

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2008

Thèse N°: 20

Retards d'éruption multiples : Hypothèses étiologiques à propos de trois cas

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

Présentée et soutenue publiquement par :

Monsieur **Christophe MARGOTTIN**

Né le 20/07/1981

Le 24 Juin 2008

devant le jury ci-dessous :

Président : Madame le Professeur Christine FRAYSSE

Assesseur : Monsieur le Professeur Olivier LABOUX

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Brigitte LICHT

Monsieur le Docteur Jean-Philippe PERRIN

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

SOMMAIRE

1	Introduction :	10
2	Rappels :	12
2.1	Eruption:	12
2.1.1	Mouvements pré-éruptifs:	12
2.1.1.1	Pour les dents temporaires:	13
2.1.1.2	Pour les dents permanentes:	15
2.1.1.2.1	Dents successionales:	16
2.1.1.2.2	Dents accessionnelles:	17
2.1.2	Mouvement éruptif proprement dit:	19
2.1.2.1	Eruption intra osseuse:	19
2.1.2.1.1	Physiologie osseuse au cours du trajet intra osseux:	22
2.1.2.2	Eruption trans-muqueuse:	24
2.1.2.3	Eruption pré occlusale:	26
2.1.3	Mouvements post éruptifs :	27
2.2	L'éruption dans le temps:	28
2.2.1	Chronologie de l'éruption normale:	28
2.2.1.1	Chronologie de la dentition temporaire:	28
2.2.1.2	Chronologie de la dentition définitive:	30
2.2.2	Retards d'éruption:	31
3	Bases biologiques de l'éruption:	34
3.1	Rappels embryologiques :	34
3.2	Les différentes théories de l'éruption :	35
3.2.1	Rôle de la couronne dentaire:	35
3.2.2	Rôle de la formation radulaire:	36
3.2.3	Rôle de la pression hydrostatique :	38
3.2.4	Rôle de l'organe de l'émail :	39
3.2.4.1	Les cellules de l'organe de l'émail:	39
3.2.4.1.1	L'épithélium améloblastique externe: EAE	40
3.2.4.1.2	Le Réticulum stellaire ou Réticulum étoilé : RE	40
3.2.4.1.3	Le stratum intermedium : SI	41
3.2.4.1.4	L'épithélium améloblastique interne : EAI	41
3.2.4.1.5	La zone de réflexion :	41
3.2.4.1.6	L'épithélium réduit de l'émail : ERE	42
3.2.4.2	Les acteurs moléculaires de l'organe de l'émail :	42
3.2.4.2.1	DF 95: Dental Follicle 95:	42
3.2.5	Rôle du desmodonte:	44
3.2.5.1	Les cellules ligamentaires:	44
3.2.5.1.1	Les fibroblastes :	45
3.2.5.1.2	Autres cellules :	45
3.2.5.2	Hypothèse de la contraction du collagène :	47
3.2.5.3	La traction fibroblastique :	48
3.2.5.4	Les acteurs moléculaires desmodontaux :	51
3.2.5.4.1	Intégrine $\alpha 11/\beta 1$:	51
3.2.6	Rôle du follicule:	53

3.2.6.1	Les cellules folliculaires:	53
3.2.6.2	Le rôle clef du follicule :	55
3.2.6.3	Les acteurs moléculaires du follicule :	57
3.2.6.3.1	La protéine Kinase A : PKA.....	57
3.2.6.3.2	Autres protéines :	58
3.2.7	Rôle du remodelage osseux :	59
3.2.7.1	L'apposition osseuse :	60
3.2.7.1.1	Les cellules de la formation osseuse : Les ostéoblastes :	60
3.2.7.1.2	Les ostéocytes:	63
3.2.7.1.3	Ostéogénèse et éruption dentaire:	63
3.2.7.2	La résorption osseuse :	65
3.2.7.2.1	Les cellules de la résorption osseuse : Les ostéoclastes :	65
3.2.7.2.2	Résorption osseuse et éruption dentaire:	69
3.2.7.3	Régulation du remodelage osseux au cours de l'éruption : A l'échelle moléculaire	71
3.2.7.3.1	EGF: Epidermal Growth Factor:	71
3.2.7.3.2	TGF α : Tumoral Growth Factor alpha:	74
3.2.7.3.3	TGF β 1: Tumoral Growth Factor β 1:	75
3.2.7.3.4	IL1 α : Interleukine 1 α :	78
3.2.7.3.5	CSF1: Colony stimulating factor 1:	81
3.2.7.3.6	MCP1: Monocyte Chemotactic Protein 1:	82
3.2.7.3.7	PTHrP: Para Thyroid related Peptid 1:	84
3.2.7.3.8	NF-KB: Nuclear Factor KB:	86
3.2.7.3.9	OPG : Ostéoprotégérine:	88
3.2.7.3.10	RANK / RANKL:	91
3.2.7.3.11	Runx2/Cbfa:	93
3.2.7.3.12	C-fos:	94
3.2.7.3.13	Membrane Type-1 Matrix Metalloprotéinase : MT1-MMP	96
3.2.8	Vers une théorie multifactorielle :	99
4	Les retards d'éruptions, étiologies admises:	101
4.1	Etiologies locales:	101
4.1.1	Anomalies du germe.....	101
4.1.1.1	Anomalie de position :	101
4.1.1.2	Anomalie de taille, de forme...:	103
4.1.2	Obstacles sur le trajet d'éruption:	103
4.1.2.1	Origine tumorale:	103
4.1.2.2	Origine dentaire:	106
4.1.2.3	Origine gingivo-muqueuse:	109
4.2	Etiologies générales:	110
4.2.1	Retard lié à un trouble endocrinien:	110
4.2.1.1	Hypothyroïdisme :	110
4.2.1.1.1	Hypothyroïdisme acquis:	111
4.2.1.1.2	Hypothyroïdisme congénital; Crétinisme:	111
4.2.1.2	Hypopituitarisme.....	112
4.2.1.3	Hypoparathyroïdie :	112
4.2.1.4	Hypogonadisme :	112
4.2.1.5	Diabète :	113
4.2.2	Retard lié à un trouble carenciel:	113
4.2.2.1	Carence en Vitamine D:	113
4.2.2.2	Carence en Vitamine A:	114

4.2.3	Retard lié à une cardiopathie:.....	114
4.2.4	Retard lié à un trouble infectieux:.....	114
4.2.4.1	Infection virale: Le V.I.H :	114
4.2.5	Retard d'origine toxique:.....	115
4.2.5.1	Intoxication à l'Uranium:.....	115
4.2.5.2	Chimio et Radiothérapies:.....	115
4.2.5.3	Saturnisme infantile:.....	115
4.2.5.4	Intoxication à la fumée de tabac:.....	116
4.2.5.5	Intoxication à la dioxine :	116
4.2.5.6	Retard chez l'enfant prématuré:.....	116
4.2.6	Paralysie :.....	117
4.2.7	Variations d'altitude :.....	117
4.2.8	Insuffisance rénale :	117
4.2.9	Maladie cœliaque :	117
4.2.10	Retard lié à un trouble génétique:.....	118
4.2.10.1	Syndrome de Pierre Marie Sainton ; Dysostose cleïdo-crânienne (CCD):.....	118
4.2.10.2	Syndrome de Rieger:.....	118
4.2.10.3	Syndrome Tricho dento osseux:.....	119
4.2.10.4	Syndrome de Poland:.....	119
4.2.10.5	Syndrome d'Albright:.....	120
4.2.10.6	Syndrome de Lowry Mac Lean:.....	120
4.2.10.7	Dysplasie hémi maxillo faciale:.....	120
4.2.10.8	Syndrome Oro Facio Digital :.....	120
4.2.10.9	Odontodysplasie :.....	121
4.2.10.10	Syndrome de Down ; Trisomie 21:.....	121
4.2.10.11	Syndrome de Gardner:.....	122
4.2.10.12	Progeria :.....	122
4.2.10.13	Syndrome d'Apert: Acro-céphalo-syndactylie type 1 (ACPS 1).....	123
4.2.10.14	Rachitisme vitamino-resistant:.....	123
4.2.10.15	Syndrome de Christ Siemens Touraine:.....	124
4.2.10.16	Syndrome de Bloch Sulzberger; Incontinentia pigmenti:.....	124
4.2.10.17	Syndrome d'Andersen-Pindborg: GAPO.....	125
4.2.10.18	Syndrome d'Albers Shonberg: ostéopétrose:.....	125
4.2.10.19	Syndrome de Gorlin:.....	125
4.2.10.20	Syndrome de Romberg:.....	126
4.2.10.21	Syndrome d'Opitz:.....	126
4.2.10.22	Syndrome de Dubowitz:.....	126
4.2.10.23	Syndrome de Rothmund Thompson:.....	126
4.2.10.24	Mucopolissacharidose: MPS.....	127
4.2.10.24.1	Syndrome de Hurler:.....	127
4.2.10.24.2	Syndrome de Hunter:.....	127
4.2.10.24.3	Syndrome de Maroteaux-Lamy:.....	128
4.2.10.25	Mannosidose :.....	128
4.2.10.26	Aspartilglycosaminosidurie:.....	128
4.2.10.27	Syndrome de Rutherford:.....	129
4.2.10.28	Syndrome de Muray Puretic Dresher:.....	129
4.2.10.29	Syndrome de Cross:.....	129
4.2.10.30	Syndrome de Laband:.....	129
4.2.10.31	Syndrome de Lobstein: ostéogénèse imparfaite.....	130
4.2.10.32	Syndrome de Gaucher:.....	130

4.2.10.33	Cystinose :	131
4.2.10.34	Syndrome de Lowe:	131
4.2.10.35	Syndrome de Pyle:	132
4.2.10.36	Syndrome de Seckel (SCKL):	132
4.2.10.37	Syndrome de Giedion:	132
4.2.10.38	Syndrome de Lange Cornelia:	133
4.2.10.39	Syndrome d'Aarskog:	133
4.2.10.40	Syndrome de Hallermann-Streiff:	133
4.2.10.41	Syndrome de Fairbanks:	134
4.2.10.42	Syndrome de Prader Willie:	134
4.2.10.43	Ichtyose vulgaire:	134
4.2.10.44	Epidermolyse bulleuse:	134
4.2.10.45	Syndrome oculo-dento-digital:	135
4.2.10.46	Syndrome de Singleton Merten:	135
4.2.10.47	Hyperimmunoglobuline E:	135
4.2.10.48	Syndrome de De Barsy:	136
4.2.10.49	Leontiasis ossea: DysplasieCranio-diaphysaire	136
4.2.10.50	Hypophosphatasie:	137
4.2.10.51	Amélogénèse imparfaite	138
4.2.10.52	Dentinogénèse imparfaite: DI	139
4.2.10.53	Syndrome de Coffin:	140
4.2.10.54	Syndrome de Ramon:	140
4.2.10.55	Syndrome de Carpenter :	141
4.2.10.56	Hypertrichose lanugineuse congénitale :	141
4.2.10.57	Syndrome d'Ekman-Westborg-Julin :	141
4.2.10.58	Neurofibromatose de Recklinghausen :	142
4.2.10.59	Syndrome de la délétion 22q11 : Syndrome de DiGeorge.	142
4.2.10.60	Syndrome de Menkes :	143
4.2.10.61	Dysplasie Oto-dentaire :	143
4.2.10.62	Syndrome de Williams	144
4.2.11	PFE: Primary Failure of Eruption:	145
4.2.11.1	Aspects cliniques :	145
4.2.11.1.1	Le type I:	146
4.2.11.1.2	Le type II:	146
4.2.11.2	Localisation :	146
4.2.11.3	Dysmorphose associée :	147
4.2.11.4	Sexe :	147
4.2.11.5	Mode de transmission :	147
4.2.11.6	Mécanisme :	148
4.2.11.7	Aspect histologique :	149
4.3	Démarche diagnostique:	151
5	Retards d'éruption: A propos de trois cas:	152
5.1	Cas de Mathieu B né le 09.07.1993 : 14 ans.	152
5.1.1	Interrogatoire :	152
5.1.1.1	Motif de consultation :	152
5.1.1.2	Antécédents:	152
5.1.1.2.1	Antécédents généraux:	152
5.1.1.2.2	Antécédents chirurgicaux:	153
5.1.2	Première consultation 26/04/2004 : 9 ans et neuf mois.	153
5.1.2.1	Examen exo-buccal :	153

5.1.2.2	Examen endo-buccal :	153
5.1.2.3	Examens complémentaires :	154
5.1.3	Conseil génétique :	154
5.1.3.1	Examen clinique :	155
5.1.3.2	Exploration radiographique :	155
5.1.3.3	Conclusions du conseil :	156
5.1.4	Traitement :	156
5.1.4.1	Blocs incisifs :	156
5.1.4.1.1	Dégagement et collage des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire.	156
5.1.4.1.2	Traction des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire.	157
5.1.4.2	Secteurs molaires :	159
5.1.4.2.1	Dégagement, collage, poses d'ancrages: 08/12/05.	159
5.1.4.2.2	Traction des premières molaires définitives (6).	160
5.2	Cas d'Alexis B né le 11.11.1997 : 10 ans	163
5.2.1	Interrogatoire :	163
5.2.1.1	Motif de consultation :	163
5.2.1.2	Antécédents:	163
5.2.1.2.1	Antécédents généraux:	163
5.2.1.2.2	Antécédents chirurgicaux:	163
5.2.2	Première consultation: 8 ans et 5 mois	163
5.2.2.1	Examen exo-buccal :	163
5.2.2.2	Examen endo-buccal :	164
5.2.2.3	Examens complémentaires :	164
5.2.3	Conseil génétique :	165
5.2.3.1	Arbre génétique :	166
5.2.3.2	Modes de transmission envisageables :	166
5.2.3.2.1	Transmission Autosomique dominante:	166
5.2.3.2.2	Transmission Autosomique récessive:	166
5.2.3.2.3	Transmission liée à l' X ou à l'Y :	167
5.2.3.3	Nouvelles conclusions :	167
5.2.4	Traitement :	167
5.2.4.1	Traitement interceptif :	167
5.2.4.2	Suivi et évolution :	167
5.3	Cas de Jérémie A né le 06.09.1993 : 14 ans	170
5.3.1	Interrogatoire :	170
5.3.1.1	Motif de consultation :	170
5.3.1.2	Antécédents:	170
5.3.1.2.1	Antécédents généraux:	170
5.3.1.2.2	Antécédents chirurgicaux:	170
5.3.2	Première consultation 26/07/2004 : 10 ans et 10 mois	171
5.3.2.1	Examen exo-buccal :	171
5.3.2.2	Examen endo-buccal :	171
5.3.2.3	Examens complémentaires :	172
5.3.3	Conseil génétique :	173
5.3.3.1	Arbre génétique :	174
5.3.3.2	Modes de transmission envisageables :	174
5.3.3.2.1	Transmission Autosomique dominante:	174
5.3.3.2.2	Transmission Autosomique récessive:	175
5.3.3.2.3	Transmission liée à l'Y :	175
5.3.3.2.4	Transmission liée à l' X :	175

5.3.3.3	Examen clinique :	175
5.3.3.4	Exploration radiographique :	176
5.3.3.5	Conclusions du conseil :	176
5.3.4	Traitement :	177
5.3.4.1	Blocs incisifs :	177
5.3.4.1.1	Dégagement et collage:	177
5.3.4.1.2	Traction du 05/11/04 au 10/01/07 : 2 ans et 2 mois	177
5.3.4.2	Secteurs molaires :	183
5.3.4.2.1	Dégagement, collage de 17, 27, 47 et 37.....	183
5.3.4.2.2	Traction des deuxièmes molaires définitives mandibulaires et maxillaires.	183
6	Traitements actuels :	186
6.1.1	Le temps chirurgical :	186
6.1.1.1	Dégagement dentaire et collage :	186
6.1.1.1.1	Dégagement dentaire:	186
6.1.1.1.2	Le collage:	187
6.1.1.2	Pose d'ancrages osseux :	188
6.1.2	Le temps orthodontique :	189
6.1.3	Particularité du traitement de Mathieu et Jérémie :	190
6.1.3.1	Lors du temps chirurgical :	190
6.1.3.1.1	Le dégagement:	190
6.1.3.1.2	Le collage:	191
6.1.3.2	Lors du temps orthodontique :	191
7	Hypothèses étiologiques et apports de la biologie au diagnostic et au traitement des retards d'éruption des ces trois cas.....	192
7.1	Exclusion des retards d'éruption d'étiologie connue :	192
7.1.1	Exclusion d'un retard d'éruption d'origine locale :	192
7.1.1.1	Au niveau dentaire :	192
7.1.1.2	Au niveau muqueux :	192
7.1.1.3	Au niveau osseux :	192
7.1.2	Exclusion d'un retard d'éruption d'origine général :	193
7.1.2.1	Au niveau endocrinien :	193
7.1.2.2	Au niveau carenciel :	193
7.1.2.3	Au niveau cardiaque :	193
7.1.2.4	Au niveau Viral :	194
7.1.2.5	Au niveau Toxiques :	194
7.1.2.6	Autres :	194
7.1.3	Exclusion d'un retard d'éruption associé à un syndrome :	194
7.2	Diagnostic :	195
7.2.1	Signes communs :	195
7.2.2	Signes distinctifs :	196
7.2.3	Hypothèse diagnostique :	196
7.2.3.1	Diagnostic positif :	196
7.2.3.2	Diagnostic différentiel :	198
7.3	Hypothèses étiologiques proprement dites :	198
7.3.1	Hypothèse d'une anomalie de la régulation temporelle du processus éruptif..	199
7.3.1.1	La protéine DF 95 :	199
7.3.1.2	Autres protéines :	200
7.3.2	Hypothèse d'une anomalie du métabolisme osseux:	200
7.3.3	Hypothèse d'une anomalie ligamentaire:	202

7.3.3.1	Intégrine fibroblastique :	202
7.3.3.2	L' α -SMA:	203
7.3.4	Hypothèse d'une anomalie de l'éruption trans-muqueuse:	203
7.3.5	Hypothèse des voies de transduction des signaux:	204
7.4	Axes de recherches :	205
7.4.1	Recherche clinique :	205
7.4.1.1	Dosages systémiques :	205
7.4.1.2	Analyse de cas :	205
7.4.2	Recherche histologique :	206
7.4.2.1	Au niveau folliculaire :	206
7.4.2.2	Au niveau osseux :	206
7.4.3	Recherche fondamentale :	207
7.4.3.1	Etat des lieux :	207
7.4.3.2	Stratégie expérimentale :	207
7.4.3.2.1	De la clinique à l'expérimental:	207
7.4.3.2.2	Démarche expérimentale:	208
7.4.3.2.3	De l'expérimental à la clinique:	211
8	Conclusion :	212

1 Introduction :

Alexis, Mathieu et Jérémy, appartenant à deux familles distinctes, présentent tous trois une pathologie vraisemblablement identique et d'expression clinique similaire atteignant phénotypiquement strictement leur dentition. En effet tous présentent des retards d'éruption multiples inexplicables au jour de leur première consultation malgré une composante génétique et familiale évidente.

Les étapes physiologiques de l'éruption dentaire sont parfaitement décrites et connues. Cependant les mécanismes moléculaires et biologiques qui concourent à déplacer la dent hors de son site intra-osseux restent encore mal compris.

Ce travail est réalisé dans l'optique d'expliquer une situation clinique particulière sans étiologie apparente concernant un processus physiologique plus ou moins encore énigmatique : l'éruption dentaire.

Après avoir redéfini l'éruption dentaire, l'ensemble des théories qui se sont succédées et celle qui préside aujourd'hui à l'explication du processus éruptif et après une mise au point des différents éléments (gènes, enzymes, protéines...) ayant un rôle dans l'éruption dentaire, l'ensemble des étiologies des retards d'éruption connues et admises seront exposées. Celles d'origine strictement locales puis celles d'origine systémique (d'ordre général) et enfin les formes syndromiques d'origine génétique seront décrites.

Les cas cliniques d'Alexis, de Mathieu et de Jérémy seront alors exposés ainsi que leur traitement.

Enfin, différentes hypothèses étiologiques seront émises ainsi que des voies de recherche faisant le lien entre ces situations cliniques et les bases fondamentales connues.

Le rappel de ces fondamentaux et de ces connaissances a pour finalité de servir la clinique dans une démarche diagnostique et thérapeutique.

L'objet de ce travail est d'un point de vu diagnostic de répondre :

- Au diagnostic clinique par le rappel d'une définition des retards d'éruption dentaire
- Au diagnostic positif en mettant un nom sur cette pathologie.
- Au diagnostic différentiel par le recensement des étiologies locales, générales et syndromiques connues.
- Au diagnostic étiologique par l'exposé des différents acteurs biologiques cellulaires et moléculaires présidant les théories de l'éruption dentaire.

D'un point de vu thérapeutique :

Une meilleure connaissance de la biologie moléculaire locale au moment de l'éruption devrait permettre de trouver des solutions innovantes pour le traitement des dents incluses ou ayant un retard d'évolution.

A ce jour le traitement de ces inclusions dentaires multiples se limitant aux tractions orthodontiques, notre démarche est d'ouvrir de nouvelles perspectives expérimentales sur des traitements étiologiques plutôt que symptomatiques.

2 Rappels :

2.1 Eruption:

L'éruption dentaire est définie comme le mouvement du germe dentaire puis de la dent depuis son site de développement dans les procès alvéolaires jusqu'à sa position fonctionnelle dans la cavité orale (Massler and Schour, 1941) (97). Ce phénomène se poursuit pendant toute la vie et dans les trois dimensions de l'espace. L'éruption dentaire est classiquement divisée en trois stades, le stade pré éruptif, le stade pré fonctionnel, le stade fonctionnel (Weinmann JP., 1941) (149), elle correspond en fait à cinq phases : pré-éruptive, éruption intra-osseuse, éruption trans-muqueuse, éruption pré-occlusale et éruption post-occlusale (Sandy et coll. 1996) (138). Ce phénomène d'éruption concerne tant les dents temporaires que les dents définitives.

2.1.1 Mouvements pré-éruptifs:

Ces mouvements correspondent à des micros mouvements réalisés par le germe dentaire au sein de l'os alvéolaire et ce avant la formation complète de la couronne (Carlson, 1944) (29). Ces mouvements consistent en des mouvements qui ne suivent pas la direction de l'éruption. Ils conduisent le germe de son site initial à la position requise afin d'amorcer le mouvement éruptif proprement dit (Orban, 1991; Ten Cate, 2003) (112, 147). Ils précèdent donc le processus d'éruption proprement dit qui est opéré dès la fin de la formation de la couronne. Ces mouvements sont totalement intra osseux, le germe se déplace avec sa crypte osseuse. Ils sont concomitants et consécutifs à la croissance des maxillaires en hauteur, en largeur et en hauteur (Ten Cate, 2003) (147). Un défaut de croissance des maxillaires peut perturber ces mouvements.

Les germes dentaires à ce stade, se développent au sein de cryptes osseuses incomplètes qui ménagent en regard de leur face occlusale un orifice débouchant sous la muqueuse orale. Ce chenal osseux appelé Iter Dentis (ou Gubernaculum) contient des îlots épithéliaux au sein d'un tissu conjonctif issus de la lame dentaire.

2.1.1.1 Pour les dents temporaires:

Les germes des dents lactéales débutent leur mise en place in utero. Ils sont issus de la lame dentaire primaire, issue elle même de la lame primitive. Au sein de leur crypte, la croissance des germes est supérieure à celle du maxillaire. Aussi assiste-t-on dans un premier temps à un entassement des germes au sein des bases osseuses voire parfois un chevauchement.

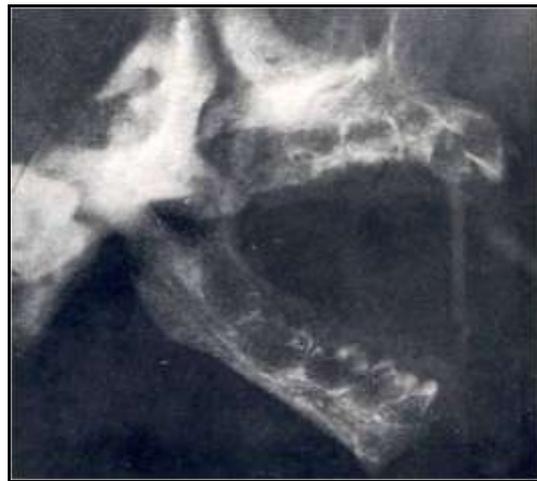


Figure 1 : Radiographie mettant en évidence la croissance des germes dentaires associée à la croissance des maxillaires.



Figure 2 : Répartition des germes mandibulaires (d'après Ten Cate, 2003) (147).

Décalé par rapport à la croissance des germes, la croissance des maxillaires (plus tardive) autorise un mouvement des germes dentaires.

- L'allongement mandibulaire autorise (Orban, 1991; Ten Cate, 2003) (112, 147):

- un déplacement des germes les plus antérieurs vers l'avant.
- un déplacement des germes les plus postérieurs vers l'arrière.
- le germe de la canine reste stable.

- La croissance des maxillaires en hauteur autorise:

Un déplacement des germes vers la muqueuse de la crête, permettant le maintien d'une distance constante entre le germe et le sommet de la crête osseuse.

Ceci consiste en un mouvement vers le haut pour les germes mandibulaires et vers le bas pour les germes maxillaires.

Un défaut de migration du germe à ce stade peut expliquer un retard d'éruption, à l'inverse un excès peut lui, provoquer la présence de dents néo natales.

- La croissance des maxillaires en largeur autorise:

Un déplacement des germes en direction vestibulaire.

Ces mouvements pré éruptifs sont simples et on notera rarement d'anomalie de position des dents déciduales.

Les mouvements pré éruptifs dépendent de phénomènes de remodelage osseux au niveau de la crypte osseuse qui entoure chaque germe dentaire. Ainsi pour un mouvement du germe en direction mésiale, une résorption osseuse s'opère à sa partie mésiale alors qu'à contrario une apposition osseuse s'effectue à sa partie distale.

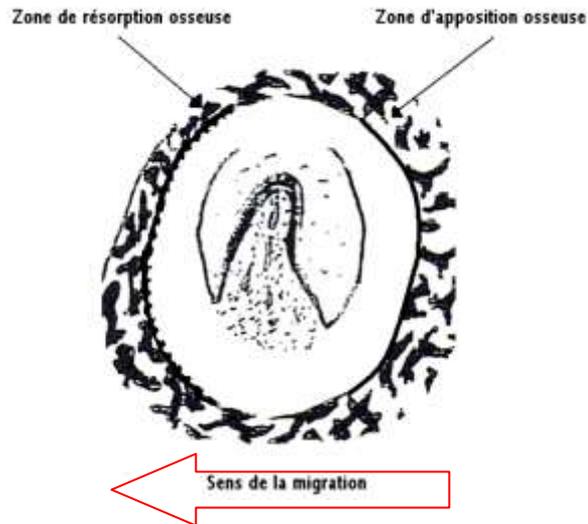


Figure 3 : Apposition et résorption au sein de la crypte osseuse, responsable de la migration pré-éruptive.

2.1.1.2 Pour les dents permanentes:

Les trajets pré éruptifs des dents permanentes seront plus complexes que ceux des dents déciduales.

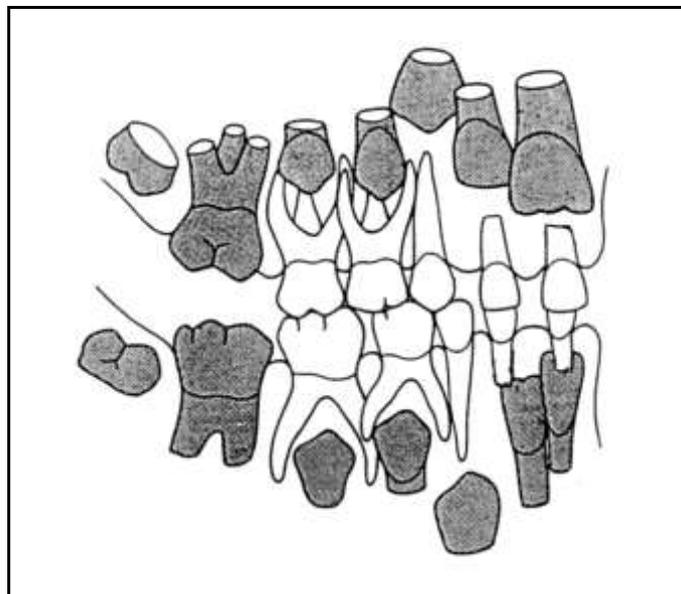


Figure 4 : Représentation schématique de la denture d'un enfant de 6 ans montrant la position des germes des dents permanentes en formation par rapport aux dents temporaires (d'après Massler et Schour 1941, (97), revu par Licht).

2.1.1.2.1 Dents successives:

Les dents successives sont au nombre de vingt et remplacent la première denture. Elles comprennent les huit incisives définitives, les quatre canines définitives et les huit prémolaires définitives.

Les dents permanentes se forment à partir de la lame dentaire primaire des dents temporaires, c'est-à-dire entre la muqueuse buccale du fœtus et le germe de la dent temporaire. Les deux germes en formation sont alors dans la même crypte osseuse. Puis les dents temporaires font leur éruption accompagnées par la croissance des maxillaires. Le germe de la dent définitive amorce alors son mouvement pré éruptif dans sa propre crypte (Orban, 1991) (112).

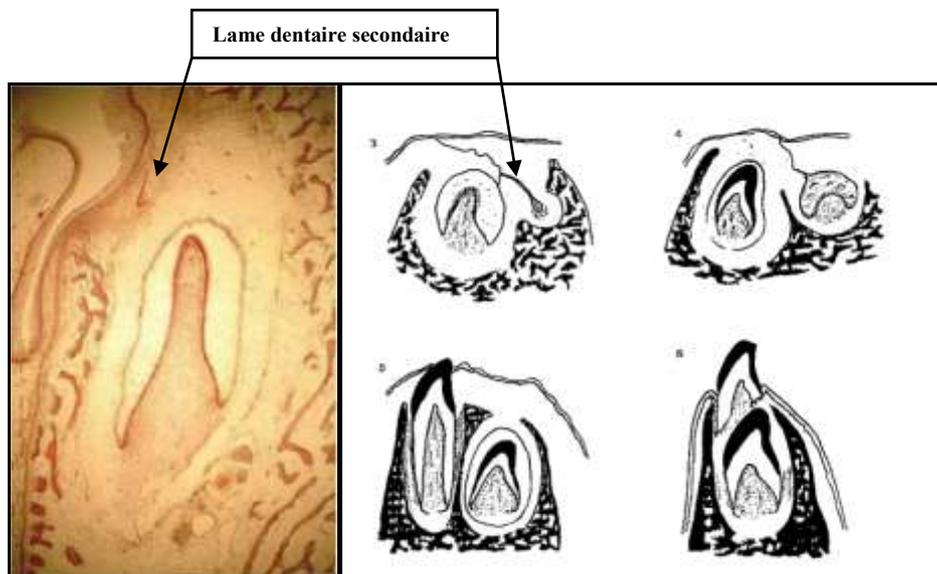


Figure 5 : Germe de la dent temporaire et lame dentaire secondaire ; Coupe histologique et schémas représentatifs par Licht.

Pour les dents successives, le trajet pré éruptif est donc compliqué par la présence des dents déciduales.

Les germes se déplacent en distal de la dent temporaire puis terminent leurs mouvements (Ten Cate, 2003) (147):

- En position apicale et : - linguale des incisives temporaires pour les incisives mandibulaires définitives.
- palatine des incisives temporaires pour les incisives maxillaires définitives.
- En position apicale et vestibulaire des canines temporaires pour les canines définitives.
- Entre les racines des molaires temporaires pour les prémolaires.

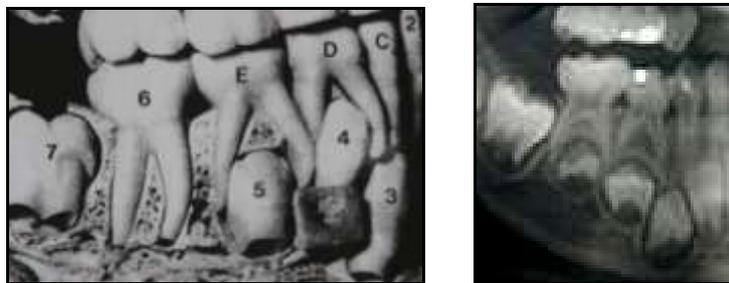


Figure 6 : Rapports des germes des prémolaires avec les molaires temporaires. Illustration sur mandibule sèche (par Marks et Schroeder, 1996) (96) et radiographique.

2.1.1.2.2 Dents accessionnelles:

Les dents accessionnelles regroupent l'ensemble des molaires définitives, elles ne sont pas précédées de dents temporaires.

Les mouvements sont associés à la croissance des maxillaires en longueur, c'est un mouvement de rotation de la couronne sur son axe. A sa formation, le germe présente une face occlusale orientée distalement pour les molaires maxillaires et mésialement pour les molaires mandibulaires. Les mouvements pré-éruptifs placeront les faces occlusales parallèlement au plan d'occlusion (Orban, 1991) (112).

Les couronnes n'étant pas rondes, ces mouvements nécessitent de la place et donc la croissance en longueur des bases osseuses doit être suffisante pour permettre ce mouvement.

Ce mouvement pour les dents de sagesse est l'amorce de la courbe dite de Capedepon (Peron, 2003) (116).

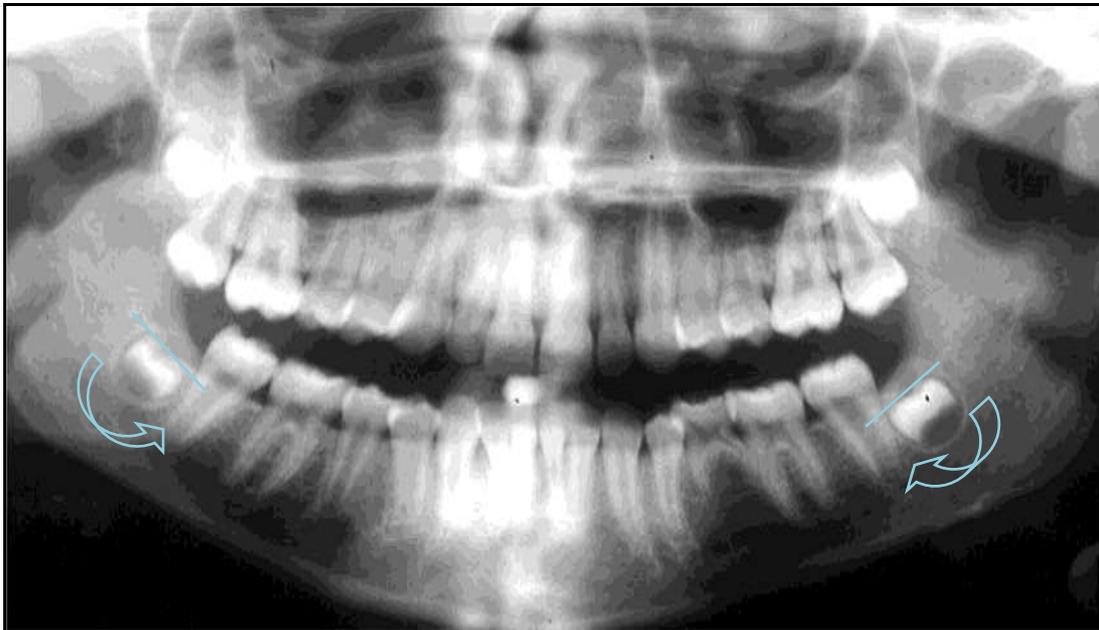


Figure 7 : Courbe de Capedepon, illustration radiologique (Photo Licht).

En conclusion, cette phase pré-éruptive est essentielle tant au niveau des dents lactéales que définitives, successionnelles et accessionnelles, pour permettre l'éruption proprement dite du germe sur l'arcade. Des anomalies survenant pendant cette phase auront pour conséquences des accidents d'évolution dentaire.

Chaque dent évoluant dans sa propre alvéole, ces mouvements sont accompagnés de phénomènes d'ostéoclasie et d'ostéogenèse pour que la dent, se déplace au sein des bases osseuses. Ces phénomènes sont associés à la croissance volumétrique des maxillaires et à la croissance excentrique des germes.

Pour Ten cate en 2003 (147), peu de choses sont connues sur les mécanismes déterminant les mouvements pré-éruptifs. Si le remodelage s'avère essentiel pour positionner la crypte osseuse, est-il le mécanisme causal ou une réponse adaptative?

2.1.2 Mouvement éruptif proprement dit:

De nombreux évènements capitaux du développement dentaire sont concomitants de ce déplacement. Ils incluent la formation radiculaire, la formation du ligament parodontal, la mise en place de la jonction dento-gingivale (Orban, 1991) (112) mais aussi de la paroi alvéolaire. Pour les dents successionnelles la résorption des dents temporaires est associée à l'éruption proprement dite.

Résultant de mouvements à majorité axiaux (Berkovitz 1990, Orban, 1991; Ten Cate, 2003) (16, 112, 147), ce mouvement conduit la dent de sa position à l'intérieur de l'os (définie à la fin de la phase pré éruptive) à sa position fonctionnelle sur l'arcade (Orban ,1991; Ten Cate, 2003) (112, 147).

Ce mouvement axial des germes coïncide avec le début de la formation de la racine. Il se termine lorsque la dent arrive en occlusion. Cette phase est initiée lorsque tous les améloblastes et odontoblastes de la couronne dentaire sont totalement différenciés et que la couronne dentaire est achevée. La partie externe de la couronne est recouverte de l'épithélium réduit d'émail (ERE). Cervicalement, la gaine épithéliale de Hertwig se forme et initie la rhizogénèse. Le stade éruptif proprement dit de l'éruption se divise en une phase intra osseuse, se poursuit par une phase trans-muqueuse et se termine par une phase intra-buccale pré-occlusale (Sandy et coll. 1996) (138).

2.1.2.1 Eruption intra osseuse:

Il s'agit du trajet intra osseux, qui conduira le germe dentaire et donc la dent en formation au travers de l'os alvéolaire. Il s'agit du premier stade d'éruption active. Ce trajet est à majorité axial, exception faite des incisives et des canines, il dégagera la dent du tissu osseux qui la sépare de la muqueuse buccale avant que ne débute l'éruption trans-muqueuse (Sandy et coll. 1996) (138).

Le mouvement des incisives définitives est un mouvement axial et vestibulaire pour venir placer la dent dans l'axe de la dent temporaire.

Pour les prémolaires, ce mouvement est associé à la croissance des maxillaires, le germe initialement dans la zone inter radiculaire des molaires temporaires vient se positionner à la partie apicale des racines en résorption.

Ce déplacement du germe au sein de l'os alvéolaire s'opère par l'élargissement du Gubernaculum Dentis, sorte de "chemin" osseux situé en face de la couronne et débouchant sous la muqueuse buccale. Il est occupé par un tissu conjonctif mêlé à des îlots épithéiaux issus de la lame dentaire primaire, invagination de l'épithélium stomodéal. Pour Orban en 1991 (112) ce Gubernaculum aurait un rôle de guide au cours de l'éruption. La vitesse d'éruption serait de 1 à 10 μm par jour durant cette phase.

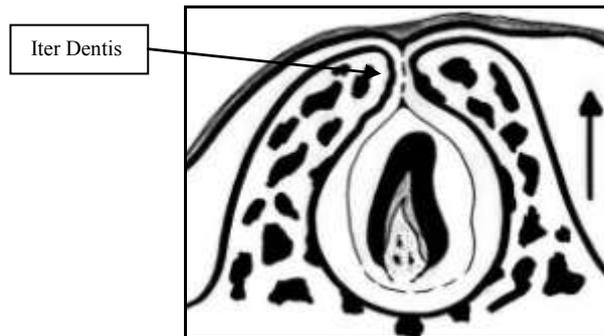


Figure 8 : Eruption intra osseuse et Iter-Dentis.

Cependant, l'Iter Dentis constitue un canal trop étroit pour autoriser le passage de la dent en éruption. Aussi y a t il une nécessité de résorber le tissu osseux présent entre la couronne dentaire et la muqueuse buccale afin d'élargir cet Iter Dentis.

Ceci est valable pour toutes les dents, ce canal est absent pour les canines permanentes et les prémolaires (Sandy et coll. 1996) (138).

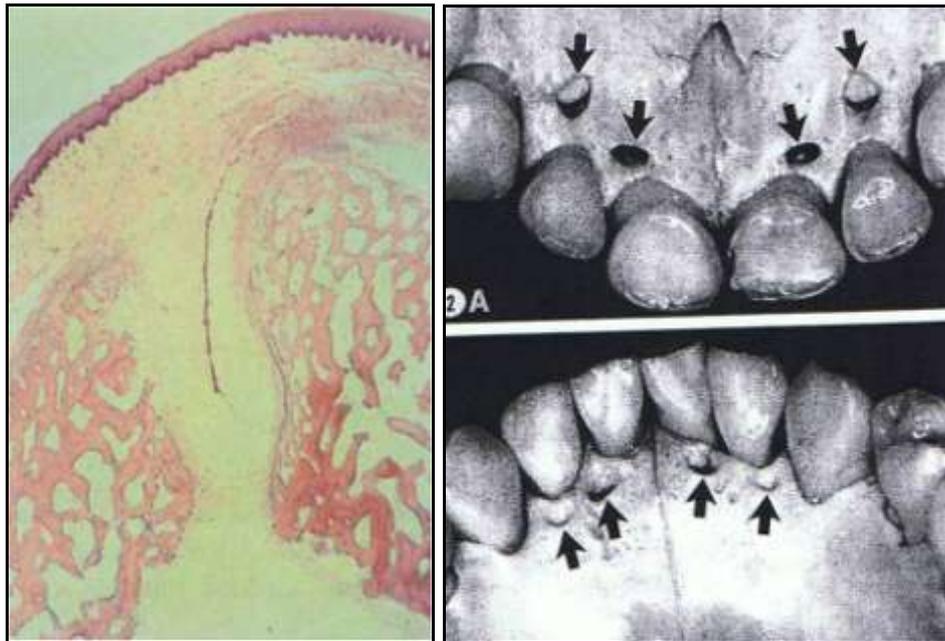


Figure 9 : Coupe histologique longitudinale au niveau du Gubernaculum (d'après Licht) ; Gubernaculum maxillaires et mandibulaires sur crane sec d'un enfant de 5 ans (d'après Marks et Schroeder, 1996) (96).

Pour les prémolaires il est nécessaire d'éliminer le tissu osseux situé entre la dent permanente en éruption et les racines de la dent temporaire.

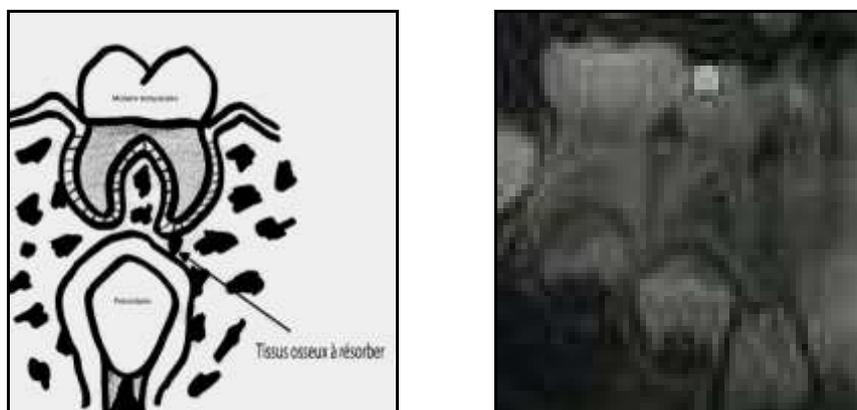


Figure 10 : Résorption de l'os inter-radulaire nécessaire à l'éruption des prémolaires.

2.1.2.1.1 *Physiologie osseuse au cours du trajet intra osseux:*

Le mécanisme de résorption osseuse nécessaire à la migration de la dent durant la phase intra osseuse se fait par un phénomène d'ostéoclasie. Les cellules impliquées sont les ostéoclastes, cellules multinucléées, formées par la fusion de cellules dérivées de précurseurs de la lignée myélomonocytaire communs aux macrophages, aux cellules dendritiques et aux ostéoclastes. Sous l'influence de facteurs sécrétés par les ostéoblastes (cellules de la formation osseuse) ou les cellules mésenchymateuses et épithéliales environnantes (follicule dentaire et ERE), ces précurseurs se différencient en ostéoclastes, différenciation que nous développerons par la suite.

Les examens par microscopie photonique et électronique du follicule et de la crypte durant l'éruption (Marks et coll., 1983; Marks et Cahill, 1986, 1987; Wise et coll., 1985) (93, 91, 92,167) ont montré qu'il y avait des ostéoclastes à la partie coronaire de la crypte et au contraire des ostéoblastes à sa partie opposée. A ceci s'ajoute le constat d'un afflux de cellules mononucléées à la partie coronaire du follicule quelques jours avant que ne débutent les mouvements éruptifs proprement dits. Ces cellules ont les caractéristiques morphologiques et cytochimiques des pré-ostéoclastes (présence de : granules denses, phosphatase acide tartrate résistante, sensibilité aux hormones calciotropes et présence de vitronectine à la surface cellulaire (Orcel et Taxi, 1990) (113)) et fusionnent ou induisent l'activation des ostéoclastes présents à la surface de la crypte.

L'examen en microscopie électronique de la surface alvéolaire d'une dent en éruption fait donc apparaître trois zones distinctes (Gorski et Marks, 1992) (60) :

- Une surface dentelée dans sa partie supérieure qui indique une zone d'activité ostéoclastique.
- Une partie moyenne où l'activité semble nulle.
- La partie la plus apicale où apparaît une zone trabéculée témoignant d'un os nouvellement formé (Cahill, 1970) (25). Pour Marks et Schroöder en 1996 (96) ceci n'est vrai que dans le cas où la vitesse d'éruption est supérieure à la vitesse de formation radiculaire.

Ainsi, la dent élabore un chemin d'éruption par une activité ostéoclastique dans la partie coronaire de sa crypte. A ce niveau les ostéoclastes sont majoritaires à la surface osseuse notamment sur les parois de l'Iter Dentis. De ceci découle le chemin d'éruption.

Si la résorption osseuse s'opère même en l'absence d'éruption, il apparaît néanmoins que l'éruption ne peut se faire sans résorption de l'os alvéolaire, résorption osseuse que nous exposerons au paragraphe « 3.2.7.2 » traitant des cellules osseuses.

Une apposition osseuse (compensatrice du mouvement d'éruption) au niveau apical de la crypte a été associée à l'éruption et à l'ostéoclasie coronaire (Cahill, 1970) (25).

Lors de ce trajet intra-osseux une rétention dentaire peut être la conséquence d'une absence d'ostéoclasie d'une part et/ou d'un défaut de résorption de la dent temporaire.

2.1.2.2 Eruption trans-muqueuse:

Durant la phase qui suit l'éruption intra osseuse, les événements tissulaires tels que: mise en place du parodonte, résorption des dents temporaires, édification radiculaire et apposition osseuse apicale, si nécessaire, se poursuivent.

Ainsi ce stade est associé à :

- la chute proche de la dent déciduale.
- la poursuite de l'édification radiculaire.
- la mise en place des septa inter-radiculaires synchronisée avec la rhizagénèse.
- la mise en place des septa inter-dentaires par apposition osseuse au niveau des futures crêtes alvéolaires.

Il est reconnu que l'éruption supra osseuse (trans-muqueuse et pré occlusale) implique des remodelages rapides des tissus mous, mais les mécanismes les contrôlant restent largement inconnus (Marks et coll., 1988 cités par Verma et coll. en 2005) (152).

L'éruption trans-muqueuse est le processus par lequel la dent émerge dans la cavité buccale. Il s'opère l'élimination du tissu conjonctif de la muqueuse buccale et du follicule dentaire entourant le germe puis la percée de la muqueuse buccale par la formation d'un canal épithélial (Toto et Sicher, 1966) (151). Ce phénomène implique une activité enzymatique permettant la dégradation du collagène et de la matrice extracellulaire non collagénique ainsi que des éléments cellulaires du conjonctif gingival. Ceci est dû à l'activité des Matrix-Métalloprotéinases (MMP) produites par l'épithélium réduit d'email (ERE), ainsi qu'une activité lysosomale au sein de l'ERE lui-même.

Cet épithélium réduit d'email est constitué de deux couches:

- la plus interne est constituée d'améloblastes de protection qui, leur fonction sécrétrice achevée, développent des héli-desmosomes au contact de la surface amélaire.
- la plus externe est constituée par les autres couches de l'organe de l'email, restant présentes à ce stade (Epithélium améloblastique externe et Stratum intermedium)

De plus une baisse brutale des fibroblastes et des fibres collagéniques dans les tissus environnants a été décrite (Ten Cate, 1971) (146).

A la fin de l'élimination du tissu conjonctif avec la montée de la dent vers son plan d'occlusion, un contact entre l'ERE et l'épithélium de la muqueuse buccale se produit. Une prolifération épithéliale au niveau de l'épithélium réduit d'émail ainsi que de l'épithélium gingival sus jacent à la dent conduit à la formation d'un nœud épithélial par accolement et disparition des lames basales.



Figure 11 : Coupe histologique illustrant l'éruption trans-muqueuse (d'après Licht).

Se forme ensuite le canal épithélial, grâce à des phénomènes d'apoptose d'une part et/ou de nécrose des cellules centrales du nœud épithélial du fait d'un défaut d'apport nutritionnel. Ce phénomène s'opère en l'absence de toute inflammation et sans saignement. L'absence de saignement est expliquée par l'absence de vascularisation au sein de tout épithélium et donc a fortiori du nœud épithélial (Orban, 1991) (112). La dent émerge alors en bouche. La percée de la muqueuse n'est donc qu'une étape de l'éruption et ne la constitue pas à elle seule (Orban, 1991) (112).

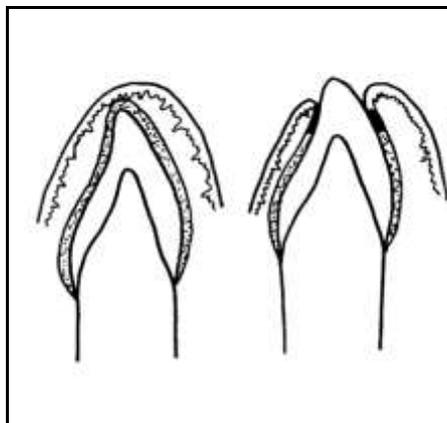


Figure 12 : Schéma représentatif de l'éruption trans-muqueuse (d'après Licht).

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

Ce sulcus est bordé par l'épithélium oral-sulculaire, d'aspect spécifique car issu du nœud épithélial. Puis une attache épithéliale à un tissu minéralisé se forme, unique du fait de son origine ; l'épithélium réduit de l'émail (Schroeder et Listgarten, 1977) (139). Elle est en effet issue des cellules les plus internes de l'ERE, les améloblastes de protection.

La dent est alors sertie à son collet d'un épithélium de jonction adhérent à la surface amélaire par des héli-desmosomes. Cette attache isole les éléments du parodonte encore en formation.

La prolifération des cellules de la couche la plus externe de l'épithélium réduit d'émail, constitue une couche germinative de l'épithélium de jonction dont les cellules filles s'organisent en strates (environ vingt) et migrent vers le fond du sulcus, à la surface de l'épithélium de jonction pour y desquamer et éliminer les bactéries.

Trois ans sont nécessaires à la mise en place de l'épithélium de jonction. (Ten Cate, 2003) (147).

Une prolifération collagénique sous jacente renforce cette attache épithéliale et correspond à la mise en place de l'attache conjonctive, l'ensemble réalise une sertissure coronaire préservant le ligament parodontal.

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

2.1.2.3 Eruption pré occlusale:

Elle comprend les mouvements conduisant de l'émergence gingivale au plan occlusal, et donc a un contact dento-dentaire. La vitesse d'éruption est de 75 μm par jour avec un ralentissement très important juste avant la mise en occlusion (Proffit et coll., 1991) (124).

Cette position fonctionnelle est atteinte lorsque les deux tiers de la racine sont formés.

Durant cette période, la couronne clinique est de taille inférieure à la couronne anatomique, la mise en place des procès alvéolaires se poursuit, si bien que l'on note une apposition osseuse crestale dans les zones de tension, une résorption dans les zones de pression. Une apposition osseuse s'effectue au niveau des septa inter-radiculaires pour les dents pluriradiculées ainsi qu'au fond de l'alvéole.

L'attache épithéliale se rapproche progressivement du collet et la cuticule qui recouvrait l'émail est progressivement détruite (la cuticule primaire est constituée de reliquats épithéliaux issus de l'ERE).

Deux ans sont nécessaires après la percée de la muqueuse pour la mise en fonction de la dent. Le temps que met la dent pour arriver au plan occlusal à partir du moment où elle perce la muqueuse est en moyenne de 9 semaines pour les incisives, de 12 semaines pour les prémolaires et de 10 à 14 semaines pour les molaires (Piette et Reychler, 1991) (120).

La dent en occlusion, les mouvements éruptifs se poursuivent durant toute la vie, ce sont les mouvements post occlusaux ou post éruptifs.

2.1.3 Mouvements post éruptifs :

Ils sont aussi appelés mouvements post occlusaux par opposition aux mouvements pré occlusaux. Ces mouvements concernent toutes les dents et perdurent toute la vie. De 14 à 18 ans ils permettent d'adapter l'occlusion à la croissance des maxillaires (Héritier, 1989) (65) puis, leur direction, dans l'axe de la dent, compense l'usure occlusale. La composante mésiale des mouvements compense elle l'usure proximale (Orban, 1991) (112). L'usure occlusale pourrait être en partie compensée par une apposition cémentaire, la position osseuse par rapport à la dent reste constante hors d'un contexte parodontal pathologique.

La perte d'un antagoniste accroît le taux d'éruption dentaire et cela semble largement résulter d'une apposition de ciment apical.

L'ensemble des dents par ces phénomènes post-occlusaux est soumis à une dérive mésiale.

Comme nous l'avons vu l'éruption dans son ensemble n'est pas un phénomène limité dans le temps; Néanmoins si l'on fait abstraction des phénomènes post-occlusaux, chacune des phases précédentes doit s'opérer dans une "fenêtre temporelle" donnée. Aussi peut-on alors élaborer une chronologie d'éruption normale et définir alors une éruption retardée.

2.2 L'éruption dans le temps:

L'éruption dentaire est un phénomène variable tant dans le temps que dans l'espace. Il concerne les dents temporaires et les dents définitives. Pour parler de retard d'éruption il est nécessaire de connaître les chronologies de l'éruption normale de chacune des dentitions.

2.2.1 Chronologie de l'éruption normale :

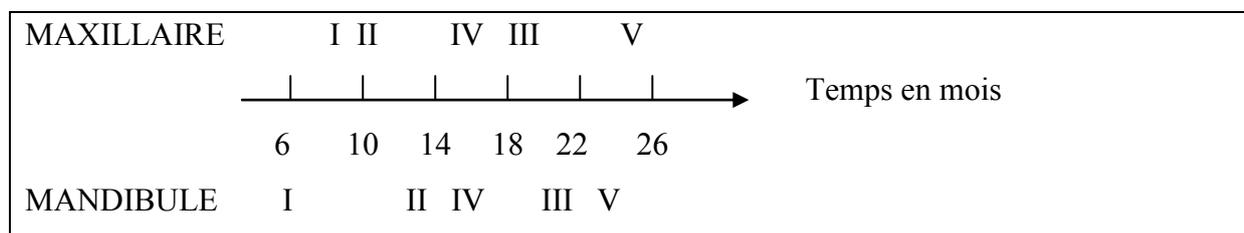
De façon générale, la chronologie d'éruption ne pourra être reportée précisément d'un individu à l'autre. Ceci peut être expliqué par une grande variabilité inter individuelle au point de vue génétique, ethnique, environnemental, l'éruption étant un phénomène multifactoriel. Sont donc admises des "fourchettes" dans la chronologie éruptive plutôt qu'une date précise pour chacune des dents. Des études ont été menées afin d'établir ces "fenêtres" temporelles de l'éruption en prenant au sein de populations cibles des individus de différents âges. Ces populations pouvant être de sexe différent, d'éthnie différente, ainsi une classification ne peut être retenue que pour une population donnée. L'âge d'éruption correspond à l'âge de l'individu au moment de la percée de la muqueuse buccale par la dent en cours d'éruption.

2.2.1.1 Chronologie de la dentition temporaire:

Cette chronologie est différente entre les filles et les garçons, cependant l'ordre d'éruption est relativement constant d'un individu à l'autre.

Pour Piette et Reyhler en 1991, 95% de la population des enfants commence sa dentition temporaire par l'éruption des incisives centrales inférieures (120).

L'ordre d'éruption est le suivant:



(I=incisive centrale, II=incisive latérale, III=canine, IV=première molaire, V=deuxième molaire)

Les chronologies des éruptions proposées par Magnusson et coll. en 1988 (85) sont les suivantes pour les filles et les garçons:

Maxillaire:

	Garçons	Filles
I	10 mois	10 mois
II	11 mois	12 mois
III	19 mois	19 mois
IV	16 mois	16 mois
V	29 mois	29 mois

Mandibule:

	Garçons	Filles
I	8 mois	8 mois
II	13 mois	13 mois
III	20 mois	19 mois
IV	16 mois	16 mois
V	27 mois	27 mois

L'éruption des dents lactéales peut être résumée schématiquement en disant qu'elle s'étend de 6 à 30 mois à raison d'un groupe de dents tous les deux mois.

Une variation de 2 mois en plus ou en moins dans la date d'apparition des dents caduques peut être considérée comme normale (Piette et Reyckler, 1991) (120).

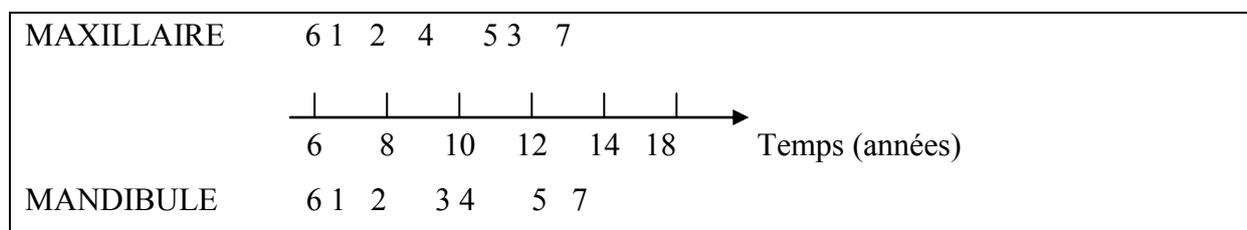
2.2.1.2 Chronologie de la dentition définitive:

De la même façon que pour les dents déciduales, il ne peut être établi un âge exact d'éruption pour chacune des dents, néanmoins on peut établir un intervalle dans lequel les dents doivent faire leur éruption, et ce pour les dents définitives maxillaires, mandibulaires, des garçons comme des filles. En denture permanente cependant, la variabilité des dates d'éruption est plus importante qu'en denture temporaire. En particulier, une plus grande variabilité est observée pour les canines, les prémolaires et secondes molaires, tandis qu'elle est moindre pour les incisives et les premières molaires. Ainsi, il est généralement fait abstraction des dents de sagesse du fait de leur emplacement et de leur susceptibilité à faire des accidents d'évolution.

La séquence d'éruption des dents permanentes est la même pour les deux sexes. Cependant, l'éruption chez les filles est significativement plus précoce que chez les garçons d'environ 6 mois, ce phénomène s'accroissant lors de la puberté. Il existe également une différence entre le maxillaire et la mandibule, celle-ci présentant une légère avance d'éruption (Moulis et coll., 2002) (101).

L'ordre d'éruption est le suivant:

(Baume, 1985) (7)



(1=incisive centrale, 2=incisive latérale, 3=canine, 4=première prémolaire, 5=deuxième prémolaire, 6=première molaire, 7=deuxième molaire)

On peut observer des variations entre les filles et les garçons (Bigéard et coll. 1997) (18).

La chronologie des éruptions :

Nous présenterons ici le diagramme proposé par Hurme en 1949 (69) résumant les âges d'éruption moyens, précoces, tardifs, pour les garçons, pour les filles, tant à la mandibule qu'au maxillaire.

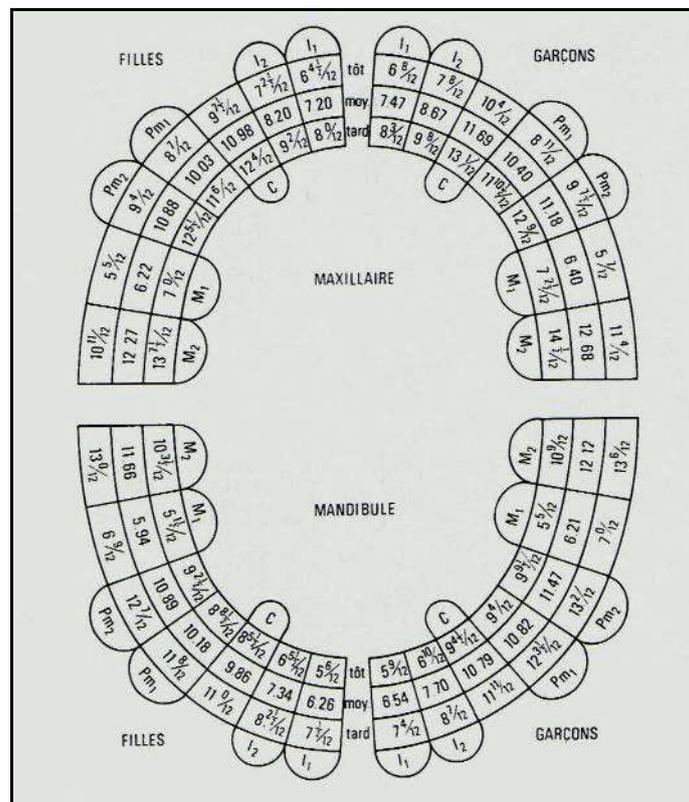


Figure 13 : Diagramme de Hurme en 1949 (EMC : 23-400-A-10).

2.2.2 Retards d'éruption:

Les accidents de dentition d'ordre chronologique sont les éruptions précoces ou les éruptions retardées. Ces éruptions peuvent intéresser une seule ou les deux dentures. On parle de retard d'éruption pour la dentition temporaire lorsqu'elle débute après 10 mois, et pour la dentition permanente lorsqu'elle débute après 7 ou 8 ans. L'éruption retardée peut atteindre une dent, un groupe de dents ou toutes les dents, de même qu'une et/ou deux dentures.

Devant un retard d'éruption, un examen radiographique s'impose pour éliminer le diagnostic d'agénésie. L'inclusion dentaire constitue l'évolution ultime de l'éruption retardée.

Deux types de retards d'éruption sont possibles:

- Late eruption: il y a un retard de formation dentaire associé au retard d'éruption, dans ce cas, la coordination entre le développement dentaire et l'éruption est normale.

Les anglo-saxons parlent alors de "late eruption".

- Retarded eruption: il n'y a pas de retard de formation dentaire. Le degré d'édification radiculaire est normal par rapport à l'âge civil mais la dent est retenue et ne peut poursuivre son évolution normale. Cette situation aboutit à l'enclavement ou à l'inclusion.

Les anglo-saxons parlent alors de "retarded eruption".

On parle de retard d'éruption lorsque l'éruption survient très au delà des âges limites d'éruption admis habituellement (Ajacques, 1993) (3).

Ceci correspond à un retard de plus d'un an par rapport à la date normale d'éruption pour les dents définitives et de six mois pour les dents temporaires.

La majorité des retards n'ont pas de signification clinique notable. Les éruptions retardées sont beaucoup plus rares en dentition temporaire qu'en définitive (Piette et Reyhler, 1991) (120).

Si on considère la dentition dans son ensemble, pour Le Breton en 1997(77), on parle de retard pour la première dentition lorsqu'elle débute après dix mois et, pour la deuxième, après sept et même huit ans.

Sans que l'on parle de retard comme défini précédemment certains facteurs peuvent expliquer des variations (Piette et Reyhler, 1991) (120):

La population : L'éruption serait plus tardive pour les populations européennes.

Le climat : un climat froid rendrait l'éruption plus tardive.

Les conditions socio-économiques: les enfants appartenant à un milieu social défavorisé présentent des développements et des dates d'éruption plus tardifs.

Le degré d'urbanisation: l'éruption est plus tardive chez les enfants de la campagne.

L'évolution phylogénétique: les retards de dentition sont de plus en plus fréquents à l'heure actuelle.

La place au sein de la fratrie: les derniers nés d'une fratrie ont des éruptions plus tardives.

Le sexe: les dents permanentes des garçons font en moyenne leur éruption plus tardivement que celles des filles.

La typologie: les longitipes ont une éruption plus tardive que les types moyens.

La taille: Il y aurait concordance entre une taille réduite et une éruption tardive.

Le maxillaire aurait une éruption plus tardive que la mandibule.

La dent: les dernières dents de chaque série sont les plus fréquemment affectées par des éruptions tardives.

3 Bases biologiques de l'éruption:

Si les chronologies d'éruption sont relativement bien établies, le mécanisme biologique du phénomène d'éruption caractérisé par sa complexité et ses interactions, est encore mal défini.

Deux explications peuvent être fournies : la première attribue au mouvement éruptif un seul facteur, la seconde opposée à la première serait multifactorielle.

Pour permettre une bonne compréhension de ces théories, il est important de se remémorer quelques notions embryologiques :

3.1 Rappels embryologiques :

La dent et son parodonte ont des origines diverses. En effet, l'émail est d'origine épithéliale, le reste des structures dentaires sont d'origine ectomésenchymateuse. Elles dérivent, d'une part du mésoderme et d'autre part des cellules dérivées des crêtes neurales céphaliques.

L'ensemble des cellules épithéliales et ectomésenchymateuses s'arrange pour former la lame dentaire, puis le bourgeon dentaire suivi de la cupule dentaire de la cloche et enfin de la couronne dentaire (Ten Cate, 2003) (147).

L'éruption dentaire proprement dite comme évoquée précédemment est un processus qui ne s'opère que lorsque la couronne a achevé sa formation. Néanmoins, par souci de clarté nous décrirons l'agencement des différentes structures au stade de la cloche. Ces éléments constituant le germe dentaire à ce stade étant impliqués dans le mouvement éruptif proprement dit.

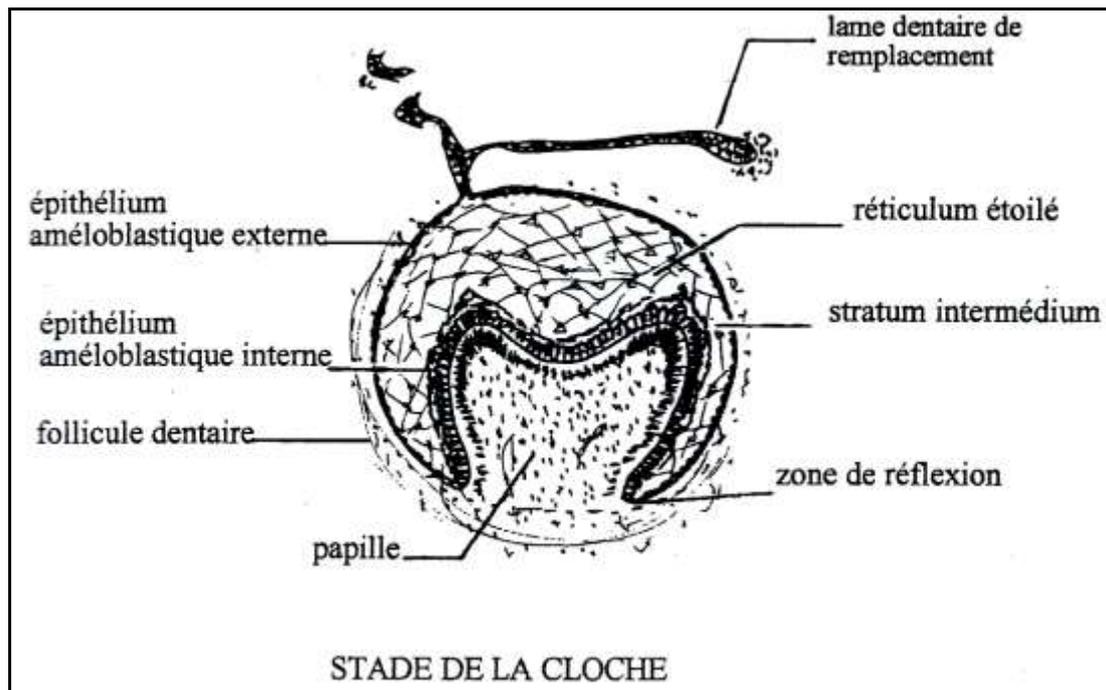


Figure 14 : Le germe dentaire au stade de la cloche (par Licht).

3.2 Les différentes théories de l'éruption :

3.2.1 Rôle de la couronne dentaire:

Dans la première hypothèse l'éruption dentaire tient à la dent elle même. Cependant, il a été démontré que si une dent est remplacée par une réplique en métal ou en silicone avec préservation du follicule dentaire, la réplique fait son éruption normalement (Marks et Cahill, 1984) (90).

En 1980 Cahill et Marks (27), alors qu'ils cherchent à mettre en évidence le rôle central du follicule dentaire dans l'initiation de l'éruption, dissocient le follicule dentaire de la couronne dentaire. Ils replacent d'une part le follicule dentaire seul, d'autre part la couronne dépourvue de son follicule. Il s'en suit, la formation d'un chemin d'éruption dans le premier cas, une ankylose et une absence totale de mouvement de la couronne exempt de follicule dans le second cas.

Le follicule supprimé, la dent reste retenue dans l'os alvéolaire et aucun mouvement ne se produit.

En outre, le retrait de la couronne sans perturbation majeure du follicule dentaire n'a pas d'effet sur la résorption alvéolaire qui s'opère malgré tout pour créer le chemin d'éruption et sur la formation d'os alvéolaire trabéculé apposé à la base de la crypte osseuse déshabillée.

Cette expérience menée chez le chien (premières prémolaires) a permis de constater que, malgré le retrait de la dent, une résorption osseuse dans la direction du mouvement éruptif et à l'opposé une apposition osseuse au niveau basal de la crypte osseuse s'opérait. Ce métabolisme osseux correspond à celui retrouvé lors d'une éruption physiologique (Marks et Cahill, 1987) (92).

Deux conclusions majeures découlent de cette expérience:

- Rôle clef du follicule dentaire.
- La dent par elle-même ne contribue pas à son éruption.

3.2.2 Rôle de la formation radiculaire :

Parce que les racines se forment au moment de l'éruption, elles ont longtemps été considérées comme responsables de la force éruptive. Cependant, cette formation radiculaire ne peut être responsable du mouvement d'éruption du germe.

En effet, Cahill et Marks en 1980 (27) ont testé le lien existant entre le mécanisme éruptif et la croissance radiculaire. Ceci a été exploré en évaluant les effets de la destruction d'une ou des deux racines de troisièmes prémolaires permanentes de chien (16 semaines post-natal).

L'examen histologique de ces dents, ayant fait leur éruption sans racine, a montré qu'à l'emplacement où auraient dû se trouver les racines, de l'os trabéculé parallèlement à la direction d'éruption était en place.

Ces données indiquent que l'éruption n'est pas affectée par l'absence de la racine et du ligament parodontal qui y est associé. De plus, l'os alvéolaire prolifère et comble l'espace laissé vacant par l'absence d'une ou des racines réséquées de la dent en éruption.

Le processus éruptif peut s'opérer malgré l'ablation chirurgicale de la partie apicale de la dent, de la gaine épithéliale de Hertwig et des tissus péri-apicaux (résection de l'extrémité radiculaire).

Dans ce cadre, il est intéressant de constater que, non seulement, la distance parcourue par la dent en éruption est nettement supérieure à la longueur radiculaire totale de ces dents, mais aussi que la dent continue son éruption même après édification complète de sa racine (Ten Cate, 2003) (147).

Par ailleurs l'irradiation de germes dentaires entraîne des dents aux racines courtes.

Ceci a également été observé sur les dents de personnes atteintes de dentinogénèse imparfaite de type I, qui présentent des racines courtes (Sandy et coll., 1996) (138).

L'expérience de Marks et Cahill en 1984 (90) citée au paragraphe précédent confirme cette absence de lien entre la rhizagénèse et l'éruption dentaire.

En effet une réplique dentaire en silicone, dépourvue de toute racine fait malgré tout son éruption.

Cahill toujours, en 1974 (26), bloque le mouvement éruptif par la mise en place de tiges d'acier trans-osseuses maintenant les prémolaires mandibulaires en position intra osseuse et prévenant donc le mouvement éruptif. Il a été constaté en l'absence de tout mouvement dentaire, une résorption de l'os sus jacent à la dent et une édification radiculaire.

La libération des prémolaires, racines édifiées, par retrait des tiges métalliques a été suivie d'une éruption de ces prémolaires.

Ainsi selon Marks et Schroeder en 1996 (96), la formation radiculaire n'est pas nécessaire à l'éruption, mais elle en accélère le processus.

La formation radiculaire est une conséquence et non une cause de l'éruption dentaire (Ten Cate, 2003) (147).

3.2.3 Rôle de la pression hydrostatique :

Il s'agit de la pression vasculaire. Constant a été le premier, en 1900 (41), à penser que la force éruptive pouvait être reliée à la pression sanguine.

Les dents se déplacent dans leurs alvéoles de façon synchronisée au pouls artériel, ainsi les changements des volumes vasculaires locaux entraînent des modifications du volume des fluides interstitiels qui pourraient produire des mouvements dentaires limités (Ten Cate, 2003) (147).

En outre, des changements spontanés de la tension artérielle influencent le processus éruptif. Des modifications de la perméabilité vasculaire des tissus conjonctifs périapicaux des dents en cours de développement entraînent des variations de pression hydrostatique des fluides vasculaires ou tissulaires créant une force d'éruption (Berkovitz, 1990) (16).

La modification de cette perméabilité vasculaire, associée à une augmentation de la tension artérielle pourrait faire varier le volume de la matrice extracellulaire de 30% à 50% de son volume initial par absorption d'eau, ainsi ceci pourrait créer une poussée éruptive.

La section du nerf sympathique (ou nerf alvéolaire inférieur) a été réalisée afin d'inhiber le tonus vasomoteur sympathique, dans le but d'entraîner une augmentation de la pression intracapillaire et par conséquent du fluide interstitiel. Des résultats contradictoires ont été signalés concernant les effets provoqués sur la vitesse d'éruption. Cependant par des techniques de mesure plus sensibles, il semble que la section de la chaîne sympathique cervicale entraîne une augmentation du mouvement éruptif dans la première heure suivant la sympathectomie (Berkovitz en 1990) (16).

L'administration de produits vasotenseurs provoque immédiatement des mouvements éruptifs dentaires chez l'animal (Moxham, 1979) (102).

A l'opposé de tout ceci :

L'administration d'hypotenseurs pendant huit jours chez le rat n'a entraîné aucune modification de la vitesse d'éruption pour une tension diminuée de 20% (Main et Adams, 1966) (87).

Magnusson a, en 1968 puis en 1973 (84), démontré la présence de fortes accumulations de fluide interstitiel appelés « épanchements » sous les racines de molaires en cours de croissance chez le rat et le singe.

Aladdin et Burn-Murdoch en 1985 cités par Berkovitz en 1990 (16) drainent l'alvéole en dessous des incisives de rat dont l'extrémité radiculaire a été réséquée, pour prévenir l'augmentation de la pression des fluides dans cette zone. Une diminution significative de la vitesse d'éruption est signalée, mais le processus d'éruption n'est pas empêché.

Depuis l'expérience d'excision chirurgicale de la racine en développement (et des tissus associés) menée par Cahill et Marks en 1980 (27), il apparaît que l'élimination de la vascularisation péri-apicale n'arrête pas l'éruption.

Tout ceci signifie que la vascularisation par les phénomènes de pression hydrostatique qu'elle induit n'est pas absolument nécessaire à l'éruption dentaire. La vascularisation locale influence peut-être mais n'est ni nécessaire, ni suffisante à l'éruption dentaire (Orban, 1991; Ten Cate, 2003) (112, 147).

3.2.4 Rôle de l'organe de l'email :

3.2.4.1 Les cellules de l'organe de l'email:

L'organe de l'email, au stade de la cloche est composé de (Thriller, 1987) (149) :

- L'épithélium améloblastique externe : EAE.
- Le réticulum étoilé : RE.
- Le stratum intermedium : SI.
- L'épithélium améloblastique interne : EAI.

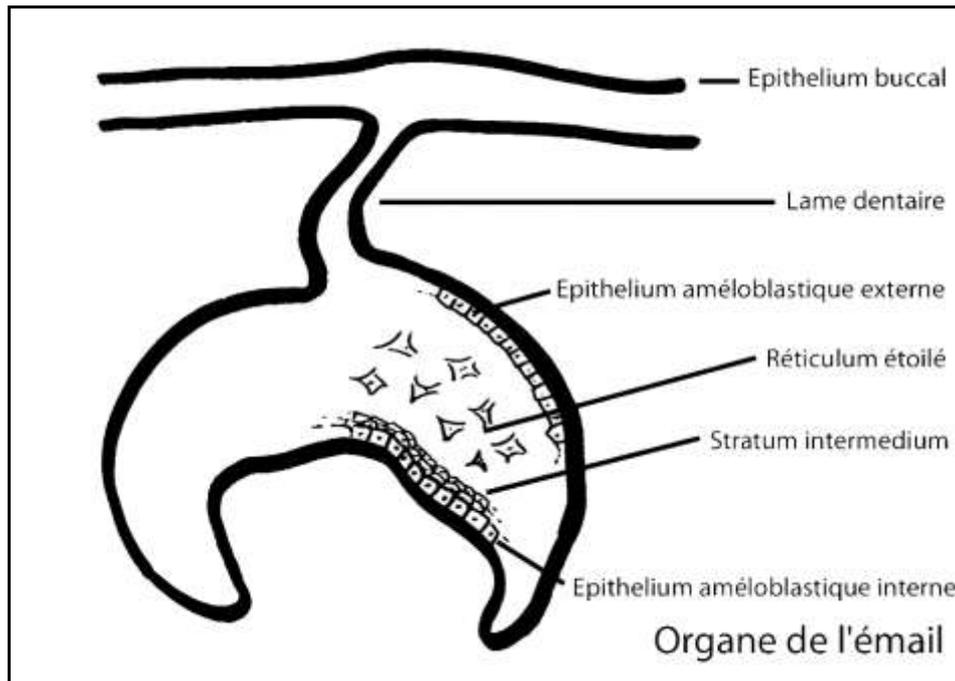


Figure 15 : Les différentes assises de l'organe de l'émail (par Licht).

3.2.4.1.1 L'épithélium améloblastique externe: EAE (Thriller, 1987) (149).

En périphérie de l'organe de l'émail, on observe une continuité entre l'épithélium améloblastique externe et la lame dentaire. L'EAE est constitué d'une assise de cellules cuboïdes puis pavimenteuses. Le noyau est volumineux, arrondi et occupe le centre de la cellule. Les organites intra cytoplasmiques sont répartis autour du noyau.

L'EAE est flexueux et dans les invaginations de l'épithélium améloblastique externe, des capillaires sanguins issus de la vascularisation du sac folliculaire sont observées. Cette voie sanguine assure l'apport nutritionnel nécessaire au métabolisme de l'organe de l'émail. Ces échanges sont contrôlés par la membrane basale séparant l'épithélium améloblastique externe du sac folliculaire. Cette dernière est le « front » des interactions épithélio-ectomésenchymateuses.

3.2.4.1.2 Le Réticulum stellaire ou Réticulum étoilé : RE (Thriller, 1987) (149).

Ce réticulum occupe la partie centrale de l'organe de l'émail. Il doit son nom à l'aspect de ses cellules : leur cytoplasme subit une compression due à la présence d'un gel, dans les espaces intercellulaires, riche, en glycosaminoglycane hydrophiles. Ces espaces sont

considérablement élargis alors que les extrémités cytoplasmiques sont étirées du fait de la présence de desmosomes unissant les cellules entre elles.

Le noyau occupe la partie centrale de ces cellules, le cytoplasme péri-nucléaire est peu abondant. Le réticulum endoplasmique est réduit, mais l'appareil de Golgi est très développé. Ce réticulum étoilé participe à la croissance de l'organe de l'émail et au transit des métabolites apportés par les capillaires qui entourent l'épithélium améloblastique externe.

3.2.4.1.3 *Le stratum intermedium : SI (Thriller, 1987) (149).*

Le stratum intermedium se situe entre le réticulum étoilé et l'épithélium améloblastique interne. Il est constitué de trois à cinq assises cellulaires contiguës, reliées entre elles par de nombreux desmosomes. Les cellules ont une forme très aplatie et sont parallèles à la membrane basale située au delà des cellules de l'EAI. Une forte activité phosphatase alcaline est observée au niveau du SI.

3.2.4.1.4 *L'épithélium améloblastique interne : EAI (Thriller, 1987) (149).*

L'assise cellulaire de l'épithélium améloblastique interne repose sur la membrane basale qui le sépare de la papille mésenchymateuse. Il présente des cellules analogues à celles de l'EAE avec lesquelles elles sont en continuité, mais leur forme est prismatique. Des signes de différenciation cellulaire vont apparaître pour aboutir, après une différenciation palissadique partant de la zone en regard du futur bord incisif, aux améloblastes. La différenciation des cellules de l'EAI en préaméloblastes puis en améloblastes suit les pentes cuspidiennes, en direction apicale. Lorsque l'amélogénèse atteint la jonction couronne racine, l'édification radiculaire commence par la prolifération des cellules situées au niveau de la gaine épithéliale de Hertwig.

3.2.4.1.5 *La zone de réflexion : (Orban, 1991) (112).*

Cette zone de réflexion constitue la jonction entre l'épithélium améloblastique interne et l'épithélium améloblastique externe. A son niveau, les cellules poursuivent activement leur prolifération au delà de l'amélogénèse. Cette prolifération constituera la gaine épithéliale de Hertwig et sera indispensable à l'édification radiculaire.

3.2.4.1.6 *L'épithélium réduit de l'émail : ERE (Thriller, 1987) (149).*

Peu à peu lors de la formation de l'émail, l'ensemble des couches EAE et SI vont fusionner par collapsus et disparition du réticulum étoilé pour former l'épithélium réduit d'émail (ERE). Au moment de l'éruption, cet épithélium réduit d'émail jouera un rôle très important.

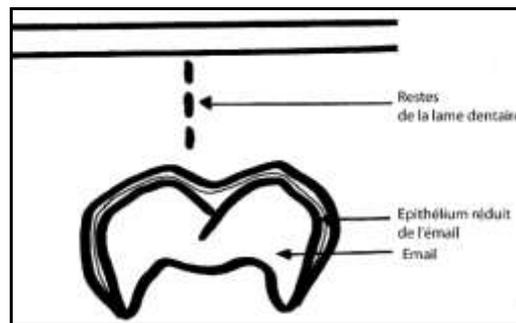


Figure 16 : L'épithélium réduit de l'émail (par Licht).

3.2.4.2 Les acteurs moléculaires de l'organe de l'émail :

3.2.4.2.1 *DF 95: Dental Follicle 95:*

3.2.4.2.1.1 DF 95: rappels généraux:

La plupart des molécules qui ont un rôle clef dans l'éruption dentaire, présentent un caractère ubiquitaire non spécifique à l'organe dentaire et au phénomène d'éruption qui le caractérise. Aussi n'est-il pas surprenant de rencontrer dans la régulation, certaines protéines spécifiques tant le phénomène d'éruption est caractéristique. La protéine DF 95 en est un exemple (Gorski et coll., 1988) (62).

Cette protéine est caractérisée par un poids moléculaire de 95 kDa, les lettres DF lui ont été attribuées du fait de sa provenance initialement supposée dans le follicule dentaire (Dental Follicle). Cette protéine a été isolée chez le chien en 1988 par Gorski et coll. (62). En 1994, Gorski (59) a localisé par immuno-marquage cette protéine au niveau du réticulum étoilé et non dans le follicule dentaire.

3.2.4.2.1.2 DF 95 et éruption dentaire :

La matrice extracellulaire du follicule dentaire a été analysée à différents stades de l'éruption. De nombreux changements ont pu être constatés. Ils pourraient correspondre à des événements spécifiques du processus éruptif.

Pour Gorski et Marks en 1992 (60), la quantité de DF95 dans l'organe de l'émail passe chez le chien du maximum entre 12 et 14 semaines post-natal au minimum entre 16 et 20 semaines post-natal. De la 12^{ème} à la 20^{ème} semaine de vie du chien, ont lieu les phases pré éruptive, préfonctionnelle et fonctionnelle de l'éruption des prémolaires.

Cette chute du taux de la protéine DF95 correspond à sa fragmentation au début de l'allongement radiculaire et au début des mouvements éruptifs proprement dits.

Cette fragmentation coïncide avec le déclenchement de la croissance radiculaire et du mouvement éruptif des troisième et quatrième molaires du chien.

Trois sialoprotéines de poids moléculaire de 25 kDa, 23 et 21 kDa apparaissent à la 16^{ème} semaine de vie du chien (Gorski et coll., 1988) (61).

L'apparition de ces trois protéines concomitante avec la disparition de DF95, suggère fortement une relation produits/précurseur.

Ce morcellement pourrait être considéré comme un repère biochimique annonçant le début de l'éruption dentaire.

On peut alors s'interroger sur le rôle que peut jouer cette protéine ou les produits de sa fragmentation dans la régulation du processus éruptif dans le temps.

Ici encore réapparaît cette notion d'horloge biologique soutenue par Cahill et coll. en 1988 (28).

Par extension, ceci peut étayer la thèse du rôle régulateur de l'organe de l'émail dans le processus éruptif, l'agent, sans doute localisé au niveau du réticulum étoilé (Wise et coll., 2002) (161) pouvant s'incarner en DF95.

3.2.5 Rôle du desmodonte.

3.2.5.1 Les cellules ligamentaires:

La mise en place du ligament alvéolo-dentaire est concomitante au mouvement éruptif proprement dit.

La formation des fibres ligamentaires qui unissent la crête alvéolaire en formation au ciment cervical est le fait des fibroblastes du ligament alvéolo-dentaire

La formation des fibres ligamentaires progresse en direction apicale au cours du processus éruptif (Ten Cate, 2003) (147).

A la surface du ciment et de la paroi alvéolaire, on peut observer de courtes fibres dites en « poils de brosse ». La portion de ces fibres qui est insérée dans le ciment et la paroi alvéolaire constitueront les fibres extrinsèques, dites fibres de « sharpey », de la paroi alvéolaire et du ciment radiculaire (Orban, 1991) (112).

Ces fibres s'allongent pour s'unir au centre de l'espace ligamentaire. Leur organisation générale se fait au cours de l'éruption, cependant, leur mise en place n'est pas terminée lorsque la dent arrive en occlusion.

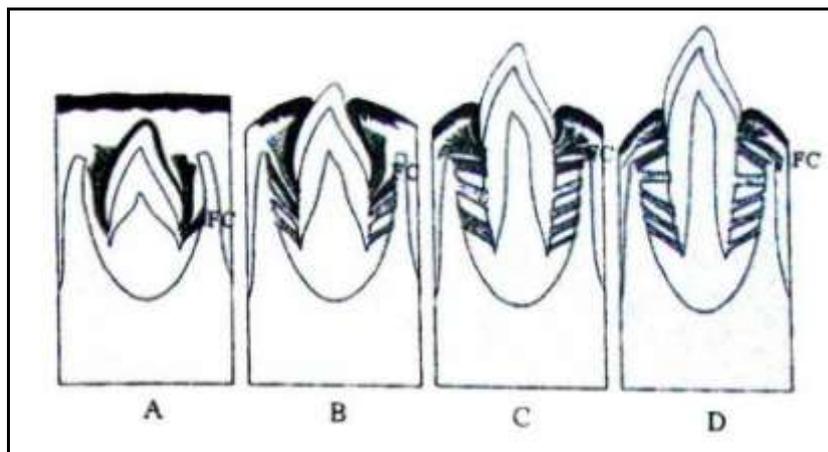


Figure 17 : Développement des fibres principales du ligament parodontal : Le groupe des fibres crestales (FC), qui se forment en A, sont initialement obliques (B), puis horizontales (C), et enfin de nouveau obliques (D) (par Licht).

3.2.5.1.1 Les fibroblastes :

Les fibroblastes sont des cellules ubiquitaires fusiformes ou étoilées qui sont responsables de la sécrétion de la matrice extra-cellulaire (Ten Cate, 2003) (147).

Au niveau du ligament leur densité est très importante, associés aux trousseaux de collagène qu'ils produisent et dont ils suivent les ondulations.

Au sein du ligament alvéolo-dentaire ces fibroblastes prennent un caractère hautement spécifique.

Ils sont responsables du Turn-over permanent des fibres ligamentaires.

En effet, ils synthétisent du collagène (80% de type I et 20% de type III), le dégradent par sécrétion de métallo-protéinases et sont également capables de phagocytose (Ten Cate, 2003) (147).

Ces fibroblastes peuvent présenter des propriétés contractiles (Orban, 1991) (112), par la présence d'alpha-actinine du muscle lisse (α -SMA) et de myosine intra-cytoplasmiques. Ils ont donc une motilité associée à un pouvoir contractile.

Ainsi les fibroblastes desmodontaux contribuent à l'hypothèse de la contraction du collagène comme moteur primaire du mouvement éruptif.

Au sein des fibroblastes il existe des sous populations ayant chacune un rôle spécifique. Aussi trouve-t-on au sein du ligament des progéniteurs capables de se différencier en ostéoblaste ou cémentoblaste. Hosoya et ses collaborateurs (66) ont pu superposer également la répartition de l' α -SMA à la répartition des marqueurs des précurseurs ostéoblastiques en regard de l'os au sein du follicule dentaire.

3.2.5.1.2 Autres cellules :

Par la composition du parodonte profond, (cément, ligament, paroi alvéolaire) il n'est pas surprenant de retrouver au sein du ligament parodontal la présence de cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes) du côté de la paroi alvéolaire, et la présence de cellules cémentaires du côté de la paroi radiculaire (cémentoblastes) (Orban, 1991) (112).

Le ligament alvéolo-dentaire est très richement vascularisé, nous retrouvons la présence de péricytes à proximité de ces vaisseaux, cellules peri-vasculaires constituant un pool de cellules indifférenciées pouvant se différencier en tous les types de cellules propres du ligament.

Un très grand nombre de cellules de défense, acheminées par ces vaisseaux, est également présent au sein du ligament.

Enfin des cellules épithéliales, regroupées en amas de dix à douze cellules constituent les « débris épithéliaux de Malassez ». Ce sont des reliquats embryonnaires issus de la dégradation de la gaine épithéliale de Hertwig pendant la rhizagénèse (Ten Cate, 2003) (147).

Selon certains auteurs cités par Marks et Schroöder en 1996 (96), l'éruption continue des incisives de rongeur est due à la formation et au renouvellement du ligament parodontal. Cependant pour les dents présentant une période de croissance limitée (celles de l'homme par exemple), la présence d'un ligament parodontal n'assure pas seul l'éruption. En effet chez les individus atteints d'ostéopétrose, un ligament desmodontal est bien présent, et les dents ne font malgré tout pas leur éruption (Marks, 1989) (121).

Par ailleurs pour des dents présentant pas ou peu de racine, comme les cas de dentinogénèse imparfaite de type I, l'éruption se fait normalement (Cahill et Marks, 1980) (27)

Le rôle du ligament a été largement exploré et des observations faites sur des incisives à croissance continue de rongeurs ont été extrapolées à l'homme (Sandy et coll., 1996) (138).

Ainsi le ligament parodontal ne peut assurer seul le processus d'éruption dentaire.

Incomplètement formé lors de l'éruption, son absence s'accompagne d'ankylose.

Les deux moteurs possibles de l'éruption dans le ligament qui ont été retenus sont :

- la contraction du collagène.
- la traction des fibroblastes parodontaux.

3.2.5.2 Hypothèse de la contraction du collagène :

Selon cette théorie, la force éruptive pourrait « naître » des forces de traction issues de la mise en place des liaisons croisées du collagène et de la maturation de celui-ci, au sein des fibres obliques du desmodonte (Thomas, 1967) (148).

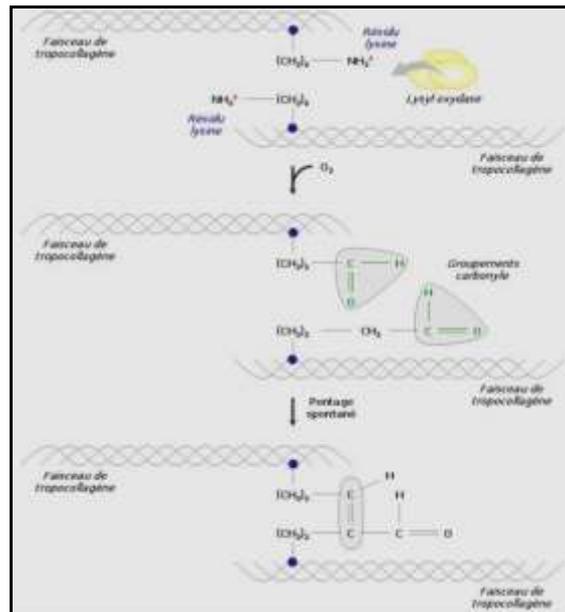


Figure 18 : Mise en place des liaisons croisées du collagène.

Berkovitz en 1990 (16) rapporte les travaux de nombreux auteurs selon lesquels, l'utilisation des substances inhibant spécifiquement la formation de ces liaisons croisées au sein du collagène, substances dites lathyrogènes (bêta-aminopropionitrile ou aminoacétonitrile), apporteraient des arguments contre l'hypothèse de la traction collagénique. En effet, bien qu'il se produise avec ces produits une dislocation du collagène desmodontal et que la vitesse d'éruption soit retardée, les dents continuent à faire leur éruption. Par ailleurs, il existe un grand nombre de travaux montrant que les fibres principales du desmodonte ne sont pas encore développées tant que la dent n'a pas atteint le plan occlusal.

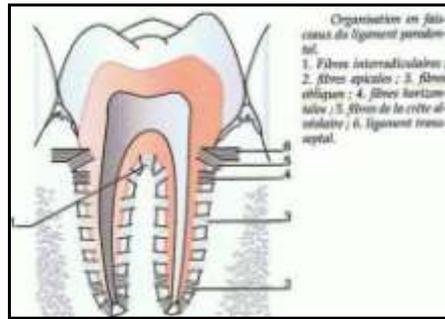


Figure 19 : Organisation des fibres du ligament parodontal (EMC : 22-007-C-10).

La mise en place du ligament joue probablement un rôle mineur dans l'ensemble des mécanismes expliquant l'éruption dentaire.

3.2.5.3 La traction fibroblastique :

L'hypothèse à la base de cette théorie est la suivante : la force permettant l'éruption dentaire pourrait être engendrée par les propriétés de contraction d'un type de fibroblastes desmodontaux (Beertsen et coll., 1974) (12) : les myofibroblastes.

Le terme myofibroblaste a été proposé en 1974 par Ryan et coll. (137) pour décrire un type particulier de fibroblastes, présentant des propriétés contractiles semblables à celles retrouvées dans les cellules musculaires lisses (Smooth Muscle). Ces cellules particulières ont été mises en évidence dans les tissus de granulation, elles sont impliquées dans le processus de cicatrisation.

Au niveau architectural, ces cellules présentent (Ryan et coll., 1974) (137) :

- D'importants faisceaux de microfilaments intra cytoplasmiques.
- Une immunofluorescence positive avec des anticorps circulants anti-cellules musculaires lisses.
- Le noyau présente des irrégularités de contour évoquant le caractère contractile de la cellule.
- Des jonctions cellule/cellule et cellule/tissu permettent la transmission de la contraction cellulaire au tissu dans son ensemble.
- Ces cellules au sein de tissus de granulation se contractent *in vitro* telles les cellules musculaires lisses.

Ces myofibroblastes interviennent dans les processus de cicatrisation tissulaire (Ryan et coll., 1974) (137).

La force éruptive serait probablement transmise à la dent sous forme de traction par l'intermédiaire des fibres collagéniques du ligament desmodontal.

Les composants du cytosquelette des myofibroblastes sont principalement des microtubules et des microfilaments :

- α -actine du muscle lisse (α SMA).
- Myosine – Tropomyosine.

Melcher et Beertsen en 1977 (99) ont émis l'hypothèse selon laquelle la présence de microtubules et de microfilaments dans les myofibroblastes parodontaux pourrait offrir une base structurale à un système motile par lequel les prolongements cellulaires, la liaison aux fibrilles de collagène (ou à d'autres cellules) et la rétraction consécutive de ces prolongements cellulaires pourrait tracter les fibrilles de collagène.

Dix ans plus tard, Beertsen associé à Hoeben (13) étudie le mouvement des fibroblastes dans le ligament parodontal de l'incisive inférieure à croissance continue de la souris. Ils ont pu observer un déplacement cellulaire en direction coronaire et ceci à une vitesse semblable à celle de l'éruption.

La suppression de l'antagoniste d'une dent entraîne l'augmentation de la vitesse d'éruption de cette dent associée à une augmentation concomitante du taux de migration du desmodonte lié à la dent. Beertsen et Everts (11), responsables de cette observation en 1977, ont alors conclu que la migration fibroblastique dans la partie moyenne du ligament parodontal était strictement liée à l'éruption.

Des expériences menées par Orban en 1991 (112), plaçant des myofibroblastes desmodontaux de singe dans un gel de collagène à trois dimensions, ont montré que ces myofibroblastes étaient capables de contracter ce gel, ce qui entraîna le mouvement d'un disque de dent attaché à ce gel. Les myofibroblastes ont donc la propriété de se contracter et de transmettre une force contractile à l'environnement extra-cellulaire.

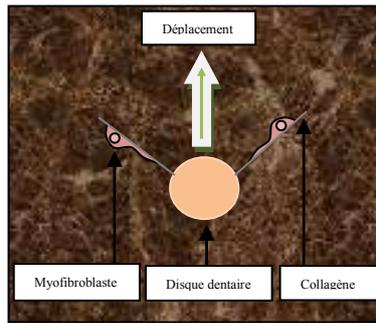


Figure 20 : Illustration schématique de l'expérience d'Orban en 1991 (112) (Par Licht).

Bien que ces travaux établissent la preuve d'un changement de position des fibroblastes desmodontaux lors de l'éruption et ceci en direction du mouvement éruptif, ils n'indiquent pas à eux seuls si les cellules se déplacent d'une façon dynamique en produisant la force éruptive ou si elles sont plutôt transportées passivement par le ligament, la force éruptive pouvant être produite par un autre mécanisme (Berkovitz, 1990) (16).

De plus, l'administration de drogues comme la colcémide, provoquant la destruction du cytosquelette fibroblastique, a eu pour effet d'inhiber le mouvement éruptif. Les fibroblastes sont donc capables de fournir une force suffisante pour déplacer une dent (Ten Cate, 2003) (147).

Par ailleurs et en opposition à cette thèse, si une quelconque force de traction générée par les myofibroblastes desmodontaux était transmise à la dent par l'intermédiaire des fibres collagènes principales, le fait que les fibres obliques soient incomplètes au cours de l'éruption a apporté des arguments contre l'hypothèse de la traction des fibroblastes (Grant et Bernik, 1972, cités par Berkovitz en 1990) (16).

Ainsi le rôle des myofibroblastes desmodontaux, leur mobilité, leur migration, apparaissent comme des phénomènes associés à l'éruption mais ils ne peuvent être considérés comme le seul moteur du mouvement éruptif et se présentent comme des acteurs de ce phénomène sans en être les uniques auteurs (Berkovitz en 1990) (16).

En 2006, Hosoya et ses collaborateurs (66) explorent par immunohistochimie la répartition temporo-spatiale de l' α -Smooth Muscle Actin (α -SMA).

Cet élément du cytosquelette retrouvé dans certaines cellules souches est également retrouvé dans les myofibroblastes. Par ce marquage immuno-histochimique, ils ont confirmé que cette protéine cytosquelettique est exprimée dans le follicule dentaire et en ont déterminé précisément la localisation. D'abord répartie de la partie péri-coronaire du follicule à sa partie apicale au début de la formation radiculaire, l' α -SMA est confinée à la partie strictement apicale à un stade plus tardif de la formation radiculaire. L' α -SMA pourrait constituer un marqueur pour déterminer le degré de différenciation des cellules folliculaires dans un premier temps puis des cellules des tissus parodontaux qui en découlent. Cette régionalisation de l' α -SMA montre que les myofibroblastes pourraient jouer un rôle dans l'éruption dentaire.

La force déplaçant la dent pourrait être générée par cette propriété contractile des myofibroblastes, mais d'autres facteurs sont indispensables pour transformer cette contraction en mouvement dentaire éruptif.

3.2.5.4 Les acteurs moléculaires desmodontaux :

3.2.5.4.1 Intégrine $\alpha11/\beta1$

3.2.5.4.1.1 Intégrine: Rappels généraux.

Les intégrines sont une famille de glycoprotéines trans-membranaires se composant d'hétérodimères non-covalents. Elles interagissent avec une grande variété de ligands comprenant les protéines de la matrice extracellulaires et d'autres cellules, alors que leurs domaines intracellulaires agissent avec le cytosquelette. Les intégrines se composent au moins de trois familles identifiées : les récepteurs aux cytoadhésines, les récepteurs d'adhérence des leucocytes et les récepteurs antigéniques.

Chaque famille contient une sous-unité bêta commune associée à une ou plusieurs sous-unités alpha distinctes. Ces récepteurs participent à l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire et aux interactions cellule-cellule. Elles interviennent dans de nombreux processus physiologiques importants, tels le développement embryologique, l'hémostase, la thrombose, la cicatrisation, les défenses immunitaires et les processus tumoraux (86).

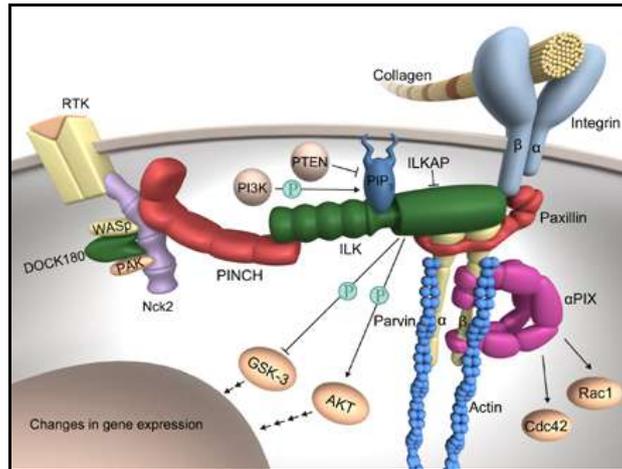


Figure 21 : Schéma et transduction du signal via une intégrine.

3.2.5.4.1.2 Intégrine $\alpha 11/\beta 1$ et éruption dentaire:

L'intégrine $\alpha 11/\beta 1$ des fibroblastes est un récepteur principal du collagène fibrillaire. Afin d'étudier la fonction de l'intégrine $\alpha 11/\beta 1$ *in vivo*, Popova et coll. ont produit en 2007 des souris Knock-Out (KO) pour l'intégrine $\alpha 11$ (-/-).

Les souris KO pour l'intégrine $\alpha 11$ (-/-) sont viables et fertiles mais présentent un nanisme avec un taux de mortalité accru. Les incisives de ces souris sont caractérisées par des ligaments parodontaux désorganisés, tandis que les ligaments des molaires semblent normaux. Au niveau des fibroblastes embryonnaires, ils présentent un défaut d'adhérence et une motilité réduite sur les fibres de collagène de type I. Chez ces souris mutantes, l'éruption des incisives est stoppée. La prolifération cellulaire est altérée.

Par cette expérience Popova et ses collaborateurs concluent que l'intégrine $\alpha 11/\beta 1$ est le récepteur principal du collagène I des fibroblastes embryonnaires de souris.

Ils supposent que la présence de l'intégrine $\alpha 11/\beta 1$ sur les fibroblastes desmodontaux est indispensable à la migration des cellules et la réorganisation du collagène, nécessaires pour générer le mouvement axial de l'éruption dentaire (122).

3.2.6 Rôle du follicule.

3.2.6.1 Les cellules folliculaires:

Le sac folliculaire est d'origine ectomésenchymateuse. Il enveloppe l'organe de l'émail et la papille mésenchymateuse (Thriller, 1987) (149).

Toutefois, il est interrompu par le passage de la lame dentaire, cellules épithéliales qui relient l'épithélium buccal à l'épithélium améloblastique externe (voir figure 21). Il est également interrompu à la base de la papille par des axes vasculaires.

Il est composé : (Thriller, 1987) (149).

- de cellules indifférenciées.
- de fibroblastes disposés dans l'axe des fibres de collagène.
- de fibrilles (collagènes et autres) disposées de façon concentrique par rapport à l'organe de l'émail.
- d'une abondante vascularisation.
- des précémentoblastes.
- des préostéoblastes.

Cette composition est variable dans le temps et dans l'espace.

Au stade de la cloche, les fibrilles de collagène s'épaississent peu à peu et forment des fibres qui entourent et isolent le germe dentaire de la crypte osseuse en formation.

Parallèlement, la vascularisation se développe. Les vaisseaux qui irriguent le sac folliculaire ont la même origine que ceux pénétrant dans le mésenchyme papillaire. En effet à partir d'un tronc vasculaire commun, des ramifications se distribuent sous forme d'anses papillaires à l'intérieur du follicule et à proximité immédiate de l'épithélium améloblastique externe (Ten Cate, 2003) (147).

Dans un premier temps le sac folliculaire va avoir pour rôle :

- la protection du germe au cours des étapes ultérieures du développement.
- d'assurer la nutrition de l'organe de l'émail au cours de l'amélogenèse grâce à sa vascularisation.

Ultérieurement, au cours de l'édification radiculaire, le follicule assurera et contrôlera le processus de cytodifférenciation puis d'histodifférenciation aboutissant à la mise en place du parodonte profond (cément, ligament alvéolo-dentaire, paroi alvéolaire).

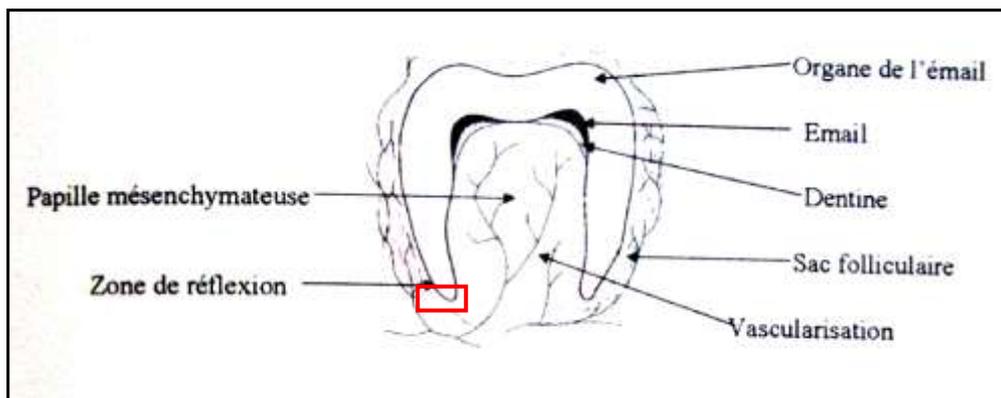


Figure 22 : Schéma du follicule dentaire (Thriller, 1987 revu par Licht) (149).

Ce follicule, au cœur de la régulation du processus éruptif, est le lieu d'interactions nombreuses tant à l'échelle cellulaire que moléculaire. Il est le siège de l'afflux monocytaire préalable à l'éruption, et serait le siège de l'induction de ce processus (Voir paragraphe suivant).

Il serait en « dialogue » avec l'organe de l'émail dont il n'est séparé que par une membrane basale.

3.2.6.2 Le rôle clef du follicule :

C'est en 1980 que Cahill et Marks (27) voient en cette entité embryologique qu'est le follicule, la clef de l'éruption.

Pour explorer leur hypothèse, ils réalisent des expérimentations sur la troisième molaire de chien.

L'ablation chirurgicale du follicule dentaire prive la dent de tout mouvement d'éruption tandis que le follicule seul, après exérèse chirurgicale de la couronne, induit une résorption osseuse et la constitution d'un chemin éruptif (Cahill et Marks, 1980) (27).

Ainsi cette étude a constitué une avancée majeure dans la compréhension du processus éruptif et de sa régulation. Cependant cette expérience démontre le rôle central de ce follicule mais ne préjuge pas des événements et des interactions moléculaires qui s'y déroulent.

Un peu plus tard en 1985 Wise et coll. (167) étudient, chez le chien, les changements cellulaires spécifiques qui se produisent dans le follicule au début de l'éruption. Ils observent, en particulier, dans la région coronaire du follicule en regard des zones de résorption osseuses, une augmentation du nombre de cellules mononuclées présentant l'aspect ultra-structural des monocytes et contenant les granules spécifiques, caractéristiques des pré-ostéoclastes. Cette augmentation du nombre de monocytes est directement proportionnelle à l'augmentation du nombre des ostéoclastes qui forment le chemin d'éruption. Ce nombre diminue dès que la résorption osseuse, nécessaire au chemin d'éruption, est accomplie.

L'exérèse de la moitié coronaire du follicule empêche l'éruption en empêchant la formation du chemin d'éruption et l'ablation de la moitié apicale du follicule dentaire prévient l'éruption en bloquant la formation osseuse au niveau basal (Marks et Cahill, 1987) (92). Ceci démontré par Marks et Cahill en 1987 (92) précise le rôle clef du follicule tant dans la régulation du processus éruptif.

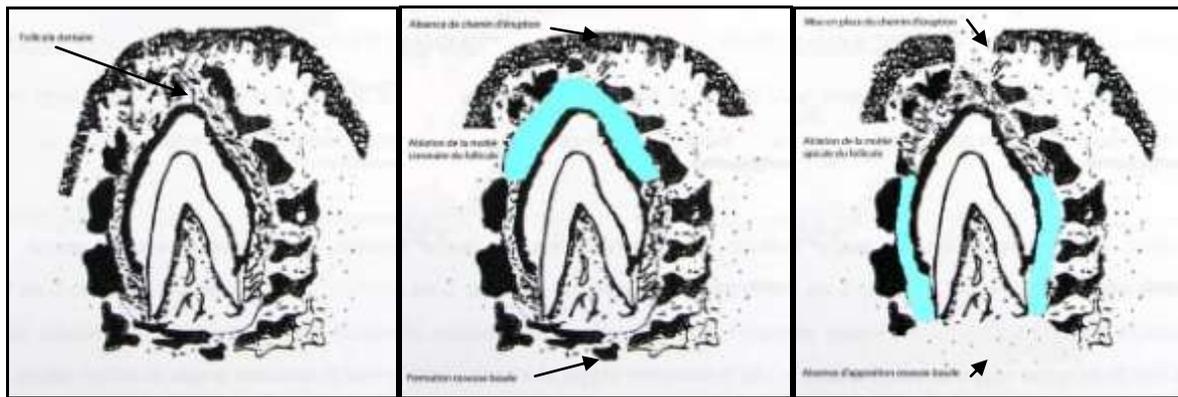


Figure 23 : Illustration schématique de l'expérience de Marks et Cahill de 1987 : Rôle du follicule (Par Licht).

Le follicule dentaire contrôle de façon locale le métabolisme osseux, mais peu de choses sont connues sur les propriétés et le rôle de chacune des régions du follicule dentaire (Sandy et coll. 1996) (138).

Dans toutes les études, l'épithélium réduit de l'émail a été éliminé en même temps que le follicule. Les résultats attribués au follicule sont peut être dus en fait à l'épithélium qui recouvre directement la couronne dentaire.

Il a fallu attendre 1994 et Larson et coll. (75) pour parvenir à séparer grâce à l' EDTA (acide éthylène-diamine-tétra acétique) le follicule de l'épithélium réduit de l'émail (E.R.E) que seule une membrane basale sépare. Ceci fait, ils ont pu replacer une couronne avec le follicule seul et une autre avec l'émail recouvert de l'E.R.E. Seule la couronne pourvue de son follicule fait alors son éruption.

Cette étude suggère que les cellules épithéliales seules ne peuvent induire le processus éruptif et conforte le rôle central du follicule.

Ce follicule est donc au cœur de la régulation et de l'initiation du processus éruptif proprement-dit.

L'ensemble des études qui ont suivi ont porté sur les interactions moléculaires dont le follicule est le siège.

Ce rôle est illustré dans le paragraphe suivant.

3.2.6.3 Les acteurs moléculaires du follicule :

3.2.6.3.1 *La protéine Kinase A: PKA.*

3.2.6.3.1.1 PKA : Rappels généraux.

L'AMP cyclique (AMPC) est un important second messenger cellulaire impliqué dans la régulation transcriptionnelle de nombreux gènes. Son action est couplée à une protéine-kinase, AMPC-dépendante, la PKA (Maillet, 2006) (86).

La PKA est constituée de deux sous unités catalytiques (C) et de deux sous unités régulatrices (R). Les sous-unités régulatrices sont liées au site actif des sous unités catalytiques pour former une holoenzyme inactive. Lorsque l'AMPC intracellulaire se lie aux sous-unités régulatrices R, les deux sous unités catalytiques C se dissocient et s'activent. On distingue deux types de PKA, le type I et le type II. Chaque type est spécifié par sa sous-unité, RI et RII. Chaque sous-unité R possède une isoforme α et une isoforme β . De même, différentes isoformes des sous-unités C ont été découvertes, les isoformes $C\alpha$ et $C\beta$ étant les plus fréquemment retrouvées.

Cette kinase phosphoryle d'autres molécules telles des facteurs de transcription.

La PKA activée permet la phosphorylation d'enzymes par l'ATP. Une autre enzyme, la phosphoprotéine phosphatase détache le phosphate des enzymes. Certaines enzymes sont actives sous forme phosphorylée, d'autres sous forme déphosphorylée.

L'expression sélective des différentes sous-unités R est importante pour réguler l'activité de la protéine kinase A qui en réponse module de nombreux évènements cellulaires (Maillet, 2006) (86).

3.2.6.3.1.2 PKA et éruption dentaire:

L'éruption dentaire exige l'expression d'une série de gènes au sein du follicule dentaire (FD). La protéine kinase A (PKA) est une voie importante de phosphorylation dans les cellules, et peut réguler l'expression des gènes impliqués dans la régulation de l'éruption. Yao et Wise en 2003 (175) étudient *in vivo* l'expression des sous-unités R et C de PKA dans le follicule dentaire de rats nouveau-nés.

In vitro les cellules du follicule dentaire ont été traitées avec un inhibiteur spécifique de PKA. L'expression des gènes codants le MCP-1, le CSF-1 et la PTHrP-R, dont les rôles de régulation lors du processus éruptif sont connus, a ensuite été évaluée.

Yao et Wise ont pu alors observer une prédominance de l'isoforme alpha de RI de PKA est dans le follicule dentaire du premier au onzième jour post-natal (correspondants à la période des mouvements pré-éruptifs de 1 à 3 jours puis éruptifs proprement dits).

En revanche, l'expression de l'isoforme bêta de RI, alpha et bêtas de RII déclinent progressivement au-delà de cette période. L'isoforme bêta de RI chute brutalement à trois jours post-natals (début des mouvements éruptifs proprement dits). L'expression des sous-unités de C diminue légèrement au troisième et cinquième jour avec une diminution plus marquée au septième jour post-natal.

L'expression des gènes codants pour les isoformes alpha et bêta de RI, alpha et bêta de RII de PKA a été examinée.

L'utilisation d'un inhibiteur spécifique de PKA a réduit l'expression et la traduction du gène codant pour le MCP-1 et plus modérément l'expression de celui codant le CSF-1 et le PTHrP-R.

Ainsi Yao et Wise en concluent que la réduction de l'isoforme bêta de RI au troisième jour, dans le follicule dentaire de rat, pourrait avoir comme conséquence une activation de la protéine kinase A déclenchant l'expression massive des gènes de MCP-1 et de CSF-1, impliqués dans le recrutement ostéoclastique, nécessaire à l'éruption dentaire (Yao et Wise, 2003) (175).

3.2.6.3.2 Autres protéines :

Elles sont essentiellement localisées au niveau folliculaire. Des granules denses au microscope électronique ont été localisées par Lin et coll. en 1992 (81) dans les cellules du follicule dentaire et du réticulum étoilé d'une molaire mandibulaire de rat.

Ces granules sont en majorité composées de deux protéines de poids moléculaire de 167 et 200 kDa. L'injection de ces granules chez des rats nouveau-nés a pour conséquence un retard d'éruption dentaire des incisives. Ces effets négatifs sont plus prononcés en présence de la protéine de 167 kDa qui retarde l'éruption des incisives de trois jours et dont l'action

s'oppose aux effets stimulants de l'EGF. Bien que le mécanisme de leur action ne soit pas encore défini, il semble donc que ces protéines jouent un rôle inhibiteur dans le processus éruptif. Cette régulation pourrait passer par un équilibre entre des protéines activant l'éruption, telle l'EGF et des protéines l'inhibant, les protéines de 167 et 200 kDa pouvant être candidates.

Selon ces mêmes auteurs, ces protéines pourraient inhiber l'expression de l'ARNm codant pour le récepteur à l'EGF, ainsi que la synthèse du récepteur lui-même, ce qui aurait pour conséquence l'inhibition ou du moins la réduction des effets de l'EGF sur les cellules du follicule dentaire.

3.2.7 Rôle du remodelage osseux :

La croissance osseuse et l'éruption dentaire sont interdépendantes et concomitantes.

La formation des procès alvéolaires s'opère pendant le développement de la dent.

Classiquement il est dit que « l'os alvéolaire, naît, vit et meurt avec la dent » (Piette et Reyhler, 1991) (120).

L'observation en microscopie électronique (réalisée en 1992 par Gorski et Marks (60)) de la surface de la crypte osseuse d'une prémolaire mandibulaire en cours d'éruption chez le chien a permis d'observer trois aspects distincts :

- La surface supérieure de l'os en regard de la face occlusale du germe présente un aspect dentelé caractéristique de la résorption osseuse (présence de lacunes de résorption osseuse).
- La partie basale de la crypte, en regard de la racine en formation, montre des surfaces osseuses couvertes de « bosses » et de trabécules osseuses caractéristiques de l'os nouvellement formé.
- Les parties latérales bordant la racine nouvellement formée présente un aspect lisse, celui des surfaces osseuses en développement (remodelage ostéocytaire).

On a longtemps considéré que l'apposition osseuse dans la partie apicale de l'alvéole de la dent en éruption pouvait constituer un des mécanismes de l'éruption dentaire (Brash 1928 cité par Marks et Schroöder (96)).

Les phénomènes d'apposition et de résorption rencontrés lors de l'éruption dentaire sont semblables à ceux rencontrés au niveau de toute structure osseuse néanmoins ce remodelage localisé ne participe pas à l'homéostasie phosphocalcique.

3.2.7.1 L'apposition osseuse :

3.2.7.1.1 Les cellules de la formation osseuse : Les ostéoblastes :

3.2.7.1.1.1 Nature et physiologie de l'ostéoblaste :

Les ostéoblastes sont des cellules mononucléées d'environ 25 µm de diamètre qui synthétisent les protéines collagéniques et non collagéniques de la matrice osseuse organique, l'ostéoïde. Elles sont aussi responsables de la minéralisation de cette matrice.

Ces cellules présentent les caractéristiques ultra-structurales des cellules sécrétrices : mitochondries nombreuses, réticulum endoplasmique rugueux développé, un appareil de Golgi important et d'abondantes vésicules de sécrétion.

Ces cellules se rangent en couches plus ou moins palissadiques, leur grand axe parallèle à la surface osseuse. Ces couches cellulaires contrôlent les flux ioniques entre l'os et son environnement. Selon Ten Cate en 2003 (147) les ostéoblastes établissent des jonctions communicantes intercellulaires de type GAP qui couplent de manière fonctionnelle les cellules du périoste :

- préostéoblastes/ostéoblastes.
- ostéoblastes/ostéoblastes.
- ostéoblastes/ ostéocytes.
- ostéocytes/ ostéocytes.

Les ostéoblastes de la surface osseuse après leur phase de sécrétion deviennent inactifs ; ils semblent conserver leurs jonctions avec les ostéocytes, créant un complexe qui contrôle l'homéostasie et la vitalité osseuse.

Les préostéoblastes et les ostéoblastes matures montrent une forte activité phosphatase alcaline à leur surface ; c'est une caractéristique enzymatique des cellules formatrices des tissus durs. Elle permet de différencier les ostéoblastes de leurs précurseurs. La phosphatase alcaline est une enzyme qui clive les résidus phosphates au niveau de leur substrat environnant. Ce phosphate libéré pourrait, toujours selon Ten Cate (147), initier et maintenir la croissance des cristaux d'hydroxyapatite d'une part, stimuler la production et la maturation de la matrice osseuse d'autre part, ou encore pénétrer dans la cellule pour participer à la production des phosphoprotéines de l'ostéoïde.

Lorsque les ostéoblastes se retrouvent « emprisonnés » dans l'ostéoïde qu'ils secrètent, ils se différencient en ostéocytes.

3.2.7.1.1.2 Mécanismes de formation osseuse par l'ostéoblaste :

La formation de l'os est caractérisée par la synthèse d'une matrice organique riche en collagène de type I, puis par sa minéralisation. 90 % de la matrice organique de l'os sont constitués de fibres de collagène de type I, les 10 % restants sont représentés par les protéines non collagéniques (Chenu et Delmas, 1994) (37).

3.2.7.1.1.2.1 *Le collagène :*

Le tissu osseux contient essentiellement du collagène de type I, et une faible quantité de collagène de type V.

3.2.7.1.1.2.2 *Synthèse des protéines non collagéniques :*

Les protéines non collagéniques sont synthétisées par les ostéoblastes, certaines étant spécifiques du tissu osseux comme l'ostéocalcine, d'autres retrouvées dans différents tissus conjonctifs mais toujours plus abondantes dans l'os que dans aucun autre tissu. Enfin, certaines protéines, telles que l' α_2 HS-glycoprotéine, sont apportées par la circulation sanguine et se lient à la phase minérale osseuse (Chenu et Delmas, 1994) (37).

En dehors des protéines osseuses, les cellules ostéoblastiques synthétisent et sécrètent dans la matrice osseuse un certain nombre de facteurs de croissance qui jouent un rôle fondamental dans la régulation du métabolisme osseux. Ce sont le TGF- β , les IGF-1 et 2 (« insulin growth factors»), les FGF (« fibroblast growth factors ») acide et basique, le PDGF (« platelet-derived growth factor ») et les BMP (« bone morphogenetic proteins »).

3.2.7.1.1.2.3 Synthèse de protéases :

Les ostéoblastes produisent un certain nombre de protéases, capables de réguler le remodelage osseux par leur action sur le métabolisme des protéines de la matrice osseuse. Ils produisent des métalloprotéinases matricielles (MMP) dont la collagénase (MMP1) et des sérine-protéases de type plasmine ainsi que leurs inhibiteurs spécifiques. La collagénase est une enzyme qui agit à pH neutre et en présence d'ions Zn^{2+} pour dénaturer la molécule de collagène (Chenu et Delmas, 1994) (37).

3.2.7.1.1.2.4 Maturation de la matrice ostéoïde et minéralisation :

La synthèse de la matrice extracellulaire est suivie d'une phase de maturation de l'ostéoïde nécessaire à la phase finale de minéralisation. (Chenu et Delmas, 1994) (37).

COMPOSITION DU TISSU OSSEUX (d'après Kaplan et coll. 1990) (71)	
FRACTION ORGANIQUE = 35 %	
-	<u>Protéines collagéniques</u> : 85% (Collagène de type I majoritaire)
-	<u>Protéines non collagéniques</u> : 1% (fibronectine, ostéopontine, ostéocalcine, ostéonectine, collagénases, sialoprotéines osseuses)
-	<u>Cellules osseuses</u> : 2% (ostéoblastes, ostéoclastes, ostéocytes, précurseurs)
-	<u>Eau</u> : 2%
FRACTION MINERALE = 65 %	
-	<u>Hydroxyapatite</u> : majoritaire
-	<u>Carbonates, Citrates, Sels de Magnésium, Sels de Sodium...</u>

3.2.7.1.2 Les ostéocytes:

Répartis de façon homogène dans l'os, les ostéocytes sont d'anciens ostéoblastes. En effet après une phase de sécrétion, l'ostéoblaste se différencie en ostéocyte ostéoïde puis en ostéocyte.

Ces cellules dont l'activité métabolique est moindre que celle des ostéoblastes sont incluses dans l'os formé au sein d'une loge appelée ostéoplaste ou lacune ostéocytaire. Elles sont réparties sur les lignes de croissance. Les ostéocytes émettent des prolongements cellulaires au sein de canalicules intra-osseux et viennent en contact avec les ostéocytes voisins par des jonctions serrées ou intermédiaires ainsi qu'avec les ostéoblastes de la surface osseuse. Les complexes ainsi formés empêchent l'hyper minéralisation osseuse captant continuellement le calcium de l'os vers la circulation sanguine, participant, associés aux ostéoclastes, à l'équilibre phosphocalcique. Avec l'âge les ostéocytes perdent progressivement leurs organites de sécrétion et leur taille se réduit (Chavassieux et Meunier, 2003) (35).

Environ 10 à 20 % des ostéoblastes deviennent des ostéocytes. Bien que les ostéocytes soient métaboliquement moins actifs que les ostéoblastes, ils sont capables de synthétiser une nouvelle matrice osseuse à la surface des lacunes ostéocytaires et peuvent également contribuer au transport du minéral. Ils sont bien situés pour percevoir et répondre aux contraintes mécaniques exercées sur l'os, en transmettant des informations aux cellules de la surface osseuse qui seront alors susceptibles d'initier la formation ou la résorption osseuse (Chenu et Delmas, 1994) (37).

3.2.7.1.3 Ostéogénèse et éruption dentaire:

Une balance osseuse positive notée lors du processus éruptif a été démontrée par Marks et coll. en 1987 (92) au niveau apical, elle apparaît cependant inconstante en fonction du type de dent examiné.

Il n'y a aucun doute que de l'os se forme à la partie apicale de la crypte, mais la formation d'os seule n'est pas suffisante pour provoquer l'éruption dentaire.

Un bon exemple pour illustrer ceci est la présence d'inclusions dentaires multiples dans le syndrome de l'ostéopétrose. La formation d'os y est presque normale voire élevée et sa

résorption considérablement réduite. En effet, l'origine de cette pathologie est un défaut d'activation des ostéoclastes entraînant un défaut de résorption osseuse. Les différentes manifestations de la maladie sont : des fractures à traumatisme minime, des paralysies de paires crâniennes, une ostéomyélite mandibulaire, des douleurs osseuses chroniques. La radiologie suffit au diagnostic : ostéocondensation généralisée

Certains auteurs comme Darling et Levers en 1975 (42), ont décrit chez l'homme au cours des phases intra-osseuses et supra-osseuses de l'éruption dentaire l'absence d'apposition au fond de l'alvéole de la dent en éruption.

Marks et Schroöder en 1996 (96) justifient cette observation en expliquant qu'il n'y a apposition osseuse uniquement dans le cas où la vitesse d'éruption est supérieure à la vitesse de formation radiculaire. Lors du mouvement de la dent dans son chemin d'éruption une synchronisation entre la croissance radiculaire et l'apposition osseuse se produit. Lorsque la croissance radiculaire est égale au rythme de l'éruption, aucun os n'est formé dans le fond de l'alvéole. Lorsque par contre la croissance radiculaire est plus rapide que la formation du chemin éruptif, l'os basal est résorbé. Enfin, si la formation de la racine est moins rapide que celle du chemin éruptif, alors de l'os se forme à la partie basale de la crypte osseuse.

Une observation clinique peut être faite, confortant ces propos. On peut fréquemment observer que tout obstacle à l'éruption, quel qu'en soit la nature, entraîne l'édification de sa ou ses racines au dépend de l'os basal.

Ainsi l'apposition osseuse n'est que le comblement d'un espace péri-apical trop important, mais qui contrôle ce phénomène ? Le follicule dentaire ou la gaine épithéliale de Hertwig ?

3.2.7.2 La résorption osseuse :

3.2.7.2.1 Les cellules de la résorption osseuse : Les ostéoclastes :

3.2.7.2.1.1 Nature et physiologie des ostéoclastes :

L'ostéoclaste est une cellule multi nucléée, formée par la fusion de cellules dérivées de précurseurs de la lignée myélomonocytaire (voir figure 23) communs aux macrophages et aux cellules dendritiques. Sous l'influence de facteurs sécrétés par les ostéoblastes ou les cellules stromales du microenvironnement osseux, ces précurseurs se différencient en ostéoclaste (voir figure 24) (145).

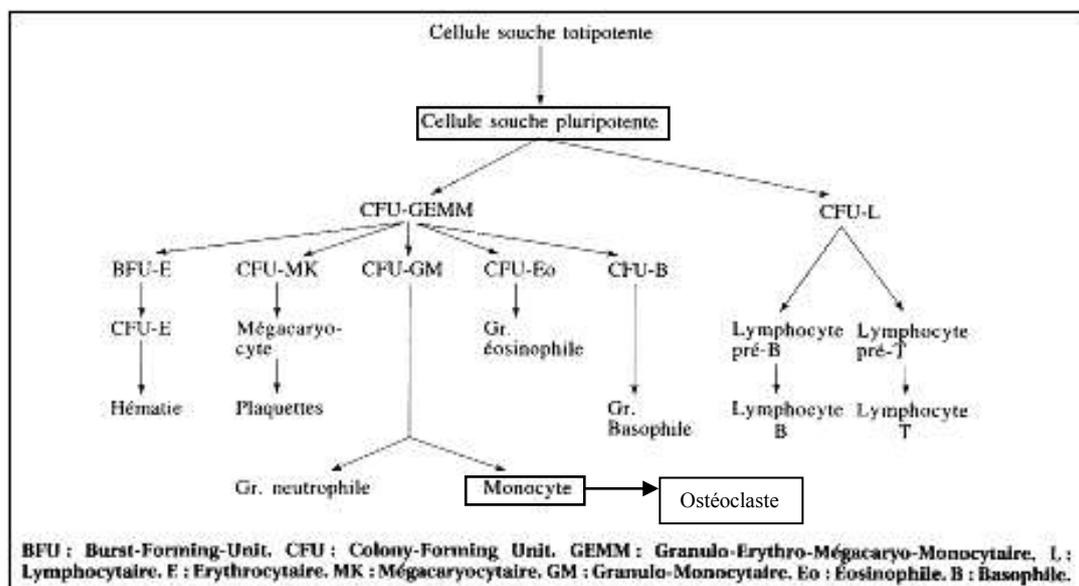


Figure 24 : Les lignées cellulaires.

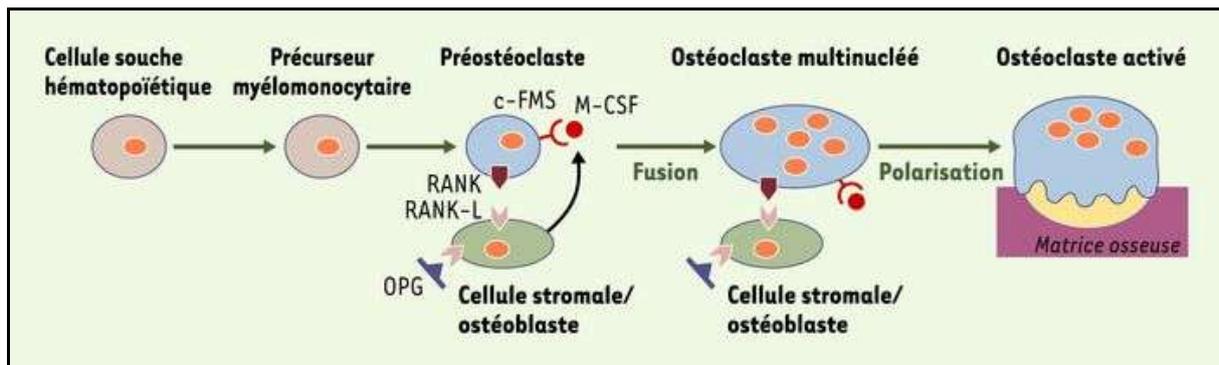


Figure 25: Différenciation de l'ostéoclaste.

L'ostéoclaste est la cellule de la résorption osseuse, c'est une cellule dite « géante », ovale, elle est multi nucléé. Le nombre de ses noyaux peut aller jusqu'à cent mais la moyenne est de dix à vingt (Teitelbaum, 2000) (145).

Ces noyaux ne synthétisent pas d'ADN et ces cellules ne peuvent pas se diviser. Leur prolifération se fait par prolifération des précurseurs et fusion de ceux-ci.

L'ostéoclaste contient une phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) qui apparaît être un bon critère d'identification des ostéoclastes *in vivo* bien que cette enzyme ne soit pas un marqueur spécifique des ostéoclastes (Teitelbaum, 2000) (145). En dehors de l'activité de résorption osseuse, il existe à ce jour un marqueur spécifique des cellules de la lignée ostéoclastique qui est la présence de récepteurs à la calcitonine (Chenu et Delmas, 1994) (37).

Les déterminants biologiques principaux de l'ostéoclaste sont d'une part son adhérence, par son anneau d'actine à la matrice osseuse minéralisée, conduisant à la formation d'un compartiment de résorption lors de leur activation sous l'effet de certaines protéines (M-CSF, RANKL...) et d'autre part l'acidification polarisée de ce compartiment et la sécrétion d'enzymes.

L'étude ultra structurale a permis de mettre en évidence que la résorption osseuse a lieu dans un espace limité de la membrane de l'ostéoclaste en contact avec la surface osseuse calcifiée, appelé bordure plissée (ou bordure en brosse) car la membrane plasmique à ce niveau présente de nombreux replis .

Ce compartiment de résorption est scellé de chaque côté par l'anneau d'actine.

La synthèse et la sécrétion de la sialoprotéine osseuse (BSP) et de l'ostéopontine (OP) par les ostéoclastes ont été mises en évidence, suggérant la possibilité que les ostéoclastes déposent eux-mêmes les protéines nécessaires à leur adhérence à la surface osseuse. D'autres intégrines sont présentes à la surface des ostéoclastes et reconnaissent spécifiquement d'autres protéines d'adhésion de la matrice osseuse telles que la fibronectine et le collagène. Elles pourraient donc jouer un rôle dans l'attache des ostéoclastes à la matrice osseuse (Chenu et Delmas, 1994) (37).

L'ostéoclaste synthétise un certain nombre d'enzymes lysosomiaux qu'il sécrète dans le compartiment de résorption. Le pH dans ce compartiment est très acide, autour de 4, par la présence d'une pompe à protons ATPase dépendante localisée dans la bordure plissée (Chenu et Delmas, 1994) (37).

Ces protons (H^+) sont générés dans la cellule grâce à de l'anhydrase carbonique de type II et sont donc responsables de la dissolution de la phase minérale du tissu osseux. Les ostéoclastes dégradent alors la phase organique de la matrice osseuse grâce à deux classes d'enzymes, des cystéine-protéinases, enzymes lysosomiaux qui sont actifs à pH acide, et des métalloprotéinases telle la collagénase (MMP1) qui agissent à un pH plus neutre. Les autres constituants sont dépolymérisés puis éliminés (Chenu et Delmas, 1994) (37).

Les éléments matriciels dégradés sont alors phagocytés par l'ostéoclaste puis éliminés.

L'équilibre acido-basique de la cellule est maintenu par une pompe, située sur la membrane baso-latérale, permettant d'échanger les ions HCO_3^- accumulés dans la cellule avec les ions Cl^- .

La membrane baso-latérale de l'ostéoclaste est également enrichie en pompes à sodium ATPase dépendantes, servant à libérer l'excès de calcium intracellulaire recapté par l'ostéoclaste lors de la dissolution de l'hydroxyapatite (Chenu et Delmas, 1994) (37).

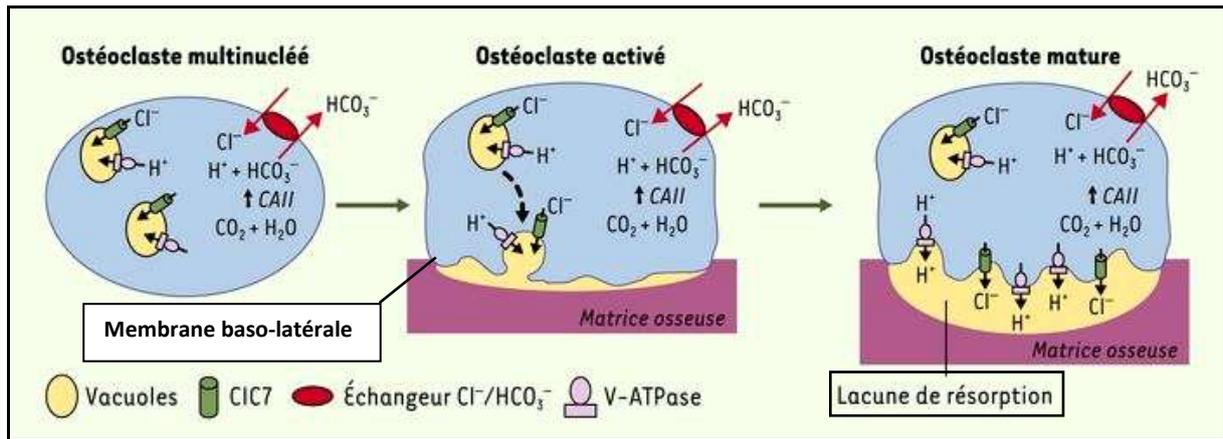


Figure 26 : Schéma et fonctionnement d'un ostéoclaste activé.

3.2.7.2.1.2 Régulation de l'activité ostéoclastique :

Beaucoup d'hormones et de facteurs locaux agissent sur la résorption osseuse en agissant soit sur la formation soit sur la différenciation des ostéoclastes. Les mécanismes d'action sur la résorption osseuse de tous ces facteurs diffèrent également selon qu'ils agissent directement sur les ostéoclastes ou sur les cellules médiatrices. En effet, il est maintenant admis que l'activation des ostéoclastes serait médiée par les cellules ostéoblastiques qui répondent aux facteurs hormonaux locaux en envoyant un second signal (facteur soluble ou contact cellulaire) à l'ostéoclaste. La présence de récepteurs, pour un grand nombre d'hormones et de cytokines activant la résorption osseuse, a en effet été observé sur les ostéoblastes (Chenu et Delmas, 1994) (37).

La découverte récente de nouveaux membres de la famille des récepteurs et ligands Tumor Necrosis Factor (TNF) a permis de mettre en évidence le rôle crucial de RANKL, molécule membranaire exprimée par les cellules stromales et les ostéoblastes, et de son récepteur RANK, exprimé par les ostéoclastes, dans la physiologie du tissu osseux. Les interactions RANKL-RANK permettent, en présence de M-CSF, d'induire la différenciation ostéoclastique, et interviennent également dans l'activation de l'ostéoclaste (Roux et Orcel, 2007) (136).

Ce système est régulé par l'ostéoprotégérine (OPG), facteur inhibiteur de la résorption osseuse produit par les cellules stromales et les ostéoblastes. L'OPG est l'équivalent d'un récepteur soluble et agit comme un récepteur "piège" qui lie RANKL et bloque ainsi les interactions entre RANKL et RANK, et donc la différenciation et l'activation des ostéoclastes.

Dans le tissu osseux, le rapport d'expression respective OPG et RANKL peut donc moduler la différenciation et l'activité ostéoclastique, et donc le niveau de résorption osseuse (Roux et Orcel, 2007) (136).

3.2.7.2.2 Résorption osseuse et éruption dentaire:

La résorption osseuse est au premier plan du processus éruptif et apparaît, quelque soit l'hypothèse soutenue, indispensable à la création du chemin d'éruption et donc *in fine* à l'éruption.

La majorité des hypothèses explorées tant à l'échelle cellulaire que moléculaire porte sur le métabolisme osseux et les interactions qu'il implique lors de l'éruption.

C'est en grande partie dans la régulation du processus de résorption osseuse que s'explique par extension celle de l'éruption.

Cahill a démontré en 1969 (24), chez le chien, que la résorption osseuse est coordonnée mais non dépendante de l'éruption. L'éruption a été empêchée par la mise en place de tiges en acier trans-mandibulaires au niveau des prémolaires mandibulaires, celles ci retenues n'ont pas empêché la résorption de l'os alvéolaire sus jacent. Une fois libérées les dents ont pu faire leur éruption normalement; une intense activité ostéoblastique a été mise en évidence à la partie apicale de l'alvéole en formation avec apparition de longues trabécules d'os alvéolaire nouvellement formé, orientées selon le grand axe de l'éruption.

En 1983, Marks et coll. (93) notent la présence de cellules mononuclées au début de l'éruption en position juxta vasculaire, dans la région coronaire du follicule dentaire. Leur nombre augmente juste avant l'éruption et pendant celle-ci, de façon directement proportionnelle à l'augmentation des ostéoclastes dans les zones de la crypte adjacentes au follicule dentaire.

En utilisant la microscopie électronique et des marqueurs spécifiques des ostéoclastes, Marks et Cahill en 1986 (91) ont pu montrer que le déplacement de la crypte osseuse était bien dû à un phénomène ostéoclasique et non à une simple croissance des maxillaires ou à une pression exercée par la dent. Ils ont même pu l'année suivante démontrer que le processus

ostéolyse-ostéoformation est polarisé (ostéoclasie coronaire et ostéogenèse apicale), et qu'il subit une régulation bilatérale, symétrique et locale de la part du follicule (Marks et Cahill, 1987) (92).

On se souvient des observations faites par Marks et ses collaborateurs en 1994 (90) où, chez les rats ostéopétrotiques, présentant donc une déficience en ostéoclastes, les dents formées n'ont pu faire leur éruption.

En effet, l'absence d'ostéoclasie implique l'impossibilité de création du chemin d'éruption. Le processus éruptif se trouve alors compromis et l'ankylose survient malgré la présence du follicule. L'anomalie du processus éruptif se situe en aval de l'action folliculaire, au niveau du recrutement ostéoclastique.

Les biphosphonates constituent un groupe de médicaments destinés à lutter contre l'ostéoporose (processus qui entraîne une perte graduelle de masse osseuse du fait d'un déséquilibre de la balance osseuse, apposition/résorption, en faveur de la résorption) d'une part et certains processus tumoraux d'autre part. Les biphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils bloquent l'activité des ostéoclastes et limitent ainsi la destruction de l'os. L'utilisation du Pamidronate, molécule appartenant à cette famille des biphosphonates a permis à Grier et Wise en 1998 (63) de confirmer la nécessité de la résorption osseuse pour que l'éruption dentaire survienne. L'injection de cette molécule (inhibant l'ostéoclasie) chez des rats nouveau-nés, juste avant l'éruption, a interrompu la formation du chemin d'éruption.

Par ailleurs une autre molécule capable elle aussi d'inhiber l'ostéoclasie : la bafilomycine (antibiotique de la famille des macrolides, toxique et largement employé en biologie cellulaire).

Elle a été utilisée par Sundquist et Marks en 1994 (144). L'injection de cette substance au sein même d'un germe dentaire de prémolaire pendant deux semaines en a stoppé l'éruption pendant ce laps de temps.

Ainsi, si on peut comprendre facilement et pressentir l'importance de la résorption osseuse dans le déroulement du processus éruptif, ces études prouvent cette hypothèse.

La résorption osseuse est indispensable à l'éruption mais est-ce un élément suffisant, toutes les dents font-elles leur éruption en présence d'un chemin d'éruption ?

3.2.7.3 Régulation du remodelage osseux au cours de l'éruption : A l'échelle moléculaire

3.2.7.3.1 EGF: Epidermal Growth Factor:

3.2.7.3.1.1 EGF: rappels généraux:

Le facteur de croissance épidermique ou EGF est un facteur de croissance qui joue un rôle important dans la régulation de la croissance, de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales. L'EGF humain est une protéine de 6045 Daltons avec 53 résidus d'acide-aminés et trois ponts disulfures intramoléculaires. L'EGF agit en se liant à son récepteur de très haute affinité, EGFR, situé à la surface des cellules cibles. Par cette interaction, il active la protéine kinase de son récepteur. Cette kinase induit une cascade de signaux ayant pour conséquences, des changements biochimiques intracellulaires, une augmentation de l'expression de certains gènes (comprenant le gène pour EGFR). Ceci mène finalement à la synthèse d'ADN et à la prolifération cellulaire (Carpenter et Cohen, 1990) (30). L'EGF est un facteur de croissance ubiquitaire.

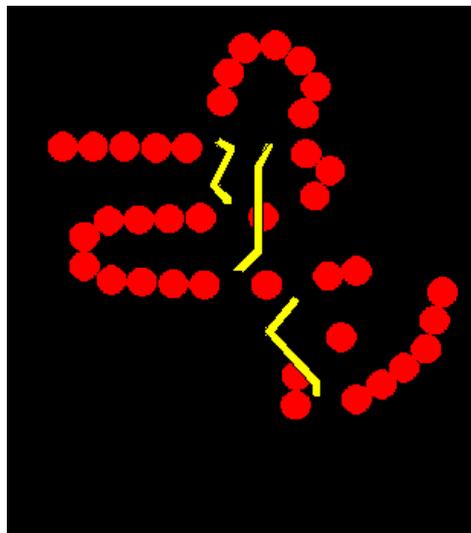


Figure 27 : Représentation schématique de l'EGF humain.

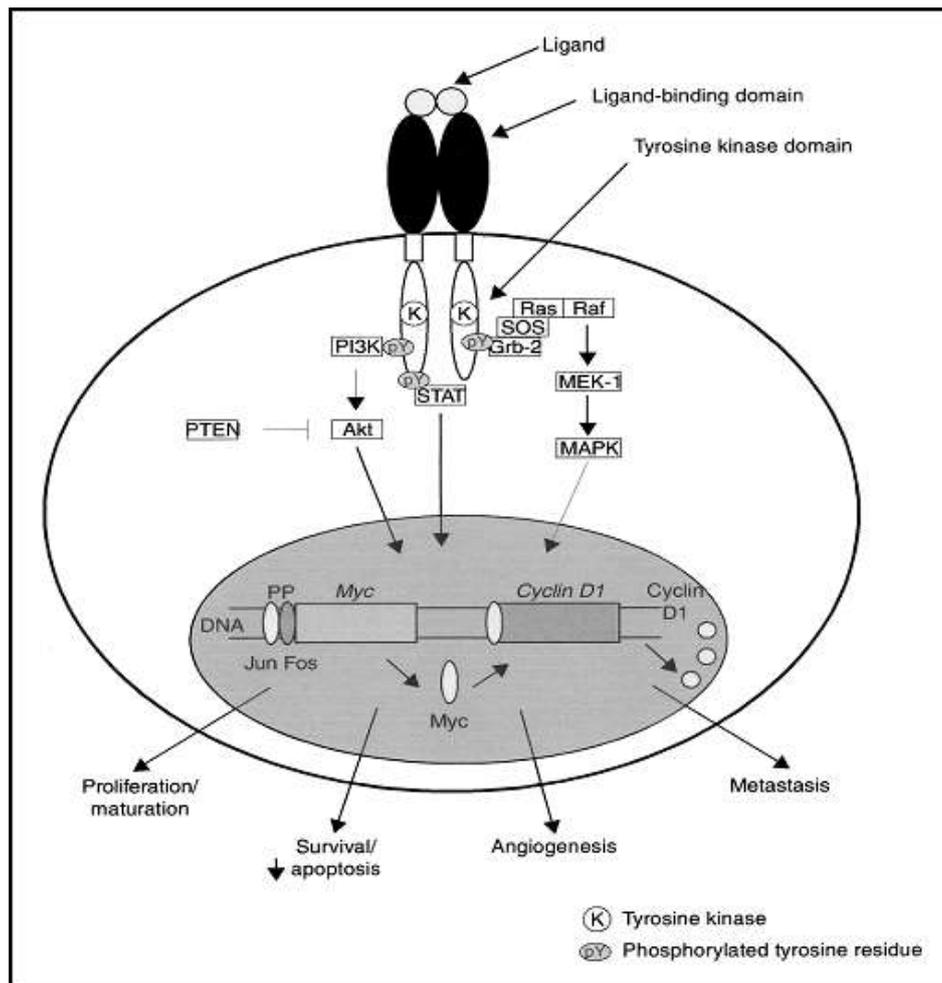


Figure 28 : Voie de transduction de l'IL6 et EGFR.

3.2.7.3.1.2 EGF et éruption dentaire :

Cohen (40) est le premier à suggérer, en 1962, le rôle de l'EGF dans l'éruption dentaire et sa régulation. En effet l'injection de ce facteur chez des souriceaux nouveau-nés en accélère l'éruption des incisives.

Trente ans plus tard, Wise, Lin et Fan (163), confortent cette hypothèse et localisent l'EGF et son récepteur au niveau du follicule dentaire.

En effet, en ce qui concerne EGF, la localisation, chez le rat, de ce facteur de croissance et de son récepteur par immuno-peroxydase est positive au niveau folliculaire jusqu'au 12ème jour post natal. De plus, puisque les injections d'EGF causent l'éruption prématurée des dents et parce que la présence du follicule dentaire est nécessaire à l'éruption, cette étude conforte le

rôle que pourrait avoir EGF sur le follicule (présence d'EGFR) et plus généralement sur le processus éruptif.

Les parties apicales respectives, du follicule dentaire et de la crypte, sont caractérisées par une prolifération de cellules folliculaires capables de lier l'EGF.

D'autre part la production d'EGF de J0 à J+3, au sein du follicule, est à corrélérer à l'afflux monocytaire initié à cette période. Cette constatation suggère le rôle direct ou non que peut avoir cette protéine sur l'induction de l'ostéoclastogénèse.

L'année suivante en 1993, Lin et Wise (82) mettent en évidence, toujours sur des molaires mandibulaires de rat, l'influence de l'EGF, issu du follicule dentaire, sur la production de TGF-Bêta1 au sein de l'organe de l'émail (réticulum étoilé). L'EGF augmente la production d'ARNm du TGF-Bêta1 au stade pré-éruptif, avant la mise en place du ligament parodontal et le début de la rhizogénèse (6 à 7 jours post-natals chez le rat).

Wise et coll. en 1995, cités par Wise et Lin cette même année (162), démontrent l'effet d'EGF sur la production d'IL-1 alpha. L'EGF augmente le taux de cette interleukine au sein du réticulum étoilé, et, *in vitro*, promeut la transcription du gène responsable de cette production. Par ailleurs au cours de cette étude, il est démontré que les effets de l'EGF sur IL-1alpha ne sont pas transposables au CSF-1. En effet, l'injection d'EGF n'augmente pas la production d'ARNm du CSF-1.

Néanmoins forts des recherches menées sur les liens unissant l'IL-1alpha et le CSF-1 nous comprendrons aisément le rôle régulateur indirect que peut avoir l'EGF, via l'IL-1alpha et/ou le TGF bêta1, sur le CSF-1 et donc sur l'ostéoclastogénèse.

Wise et lin en 1995 (162) proposent un schéma synthétique illustrant l'hypothèse de la cascade de signalisation initiée par l'EGF et initiant la fusion des cellules monocytaires responsables de l'ostéoclasie indispensable à une éruption dentaire normale.

L'ensemble des protagonistes évoqués ci-dessus y sont représentés :

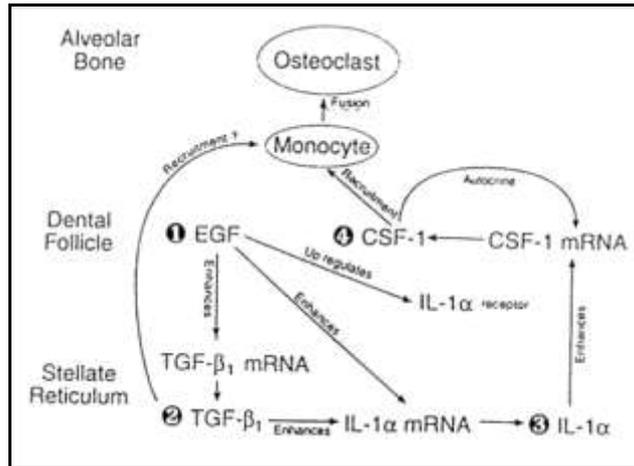


Figure 29 : Interactions entre les acteurs moléculaires de l'éruption. (Wise et lin, 1995) (162)

3.2.7.3.2 TGF α : Tumoral Growth Factor alpha:

3.2.7.3.2.1 TGF α : rappels généraux:

Le TGF alpha est une protéine de 50 acide-aminés, sécrétée par les monocytes, les kératinocytes ainsi que presque toutes les cellules de l'organisme et il a pour cellules cibles presque toutes les cellules de l'organisme. Son action principale est d'induire la prolifération et la différenciation de nombreuses cellules (23).

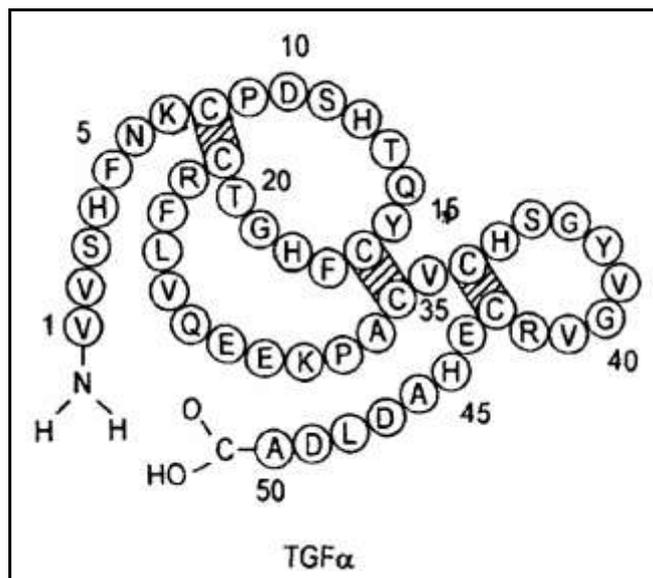


Figure 30 : Schéma du TGF alpha.

3.2.7.3.2.2 TGF α et éruption dentaire :

A la faveur de l'étude menée par Wong et coll. en 1989 (173), le TGF alpha et l'EGF peuvent se fixer au même récepteur. Aussi peut-on s'attendre à ce que ces deux molécules aient le même effet.

Mann et coll. en 1993 (88) rapportent que l'éruption dentaire s'opère même en l'absence de TGF alpha. En effet l'éruption a lieu chez des souris knock-out (KO) pour le gène codant le TGF alpha.

Ces deux observations sont citées ici, car, associées, elles permettent d'introduire la notion de redondance fonctionnelle.

Cette notion est telle que plusieurs acteurs au sein d'un même processus ont des rôles identiques, ceci de sorte qu'en l'absence de l'un ou l'autre des acteurs, ce processus se déroule malgré tout.

Cette notion pourrait justifier la multiplicité des interactions mises en œuvre lors de l'initiation de l'ostéoclastogénèse indispensable à l'éruption.

3.2.7.3.3 ***TGF β 1: Tumoral Growth Factor β 1:***

3.2.7.3.3.1 TGF-bêta1: rappels généraux:

TGF-Bêta a un rôle potentiel dans le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, la sécrétion d'hormone, et la fonction immunitaire.

TGF- β est trouvé la plupart du temps sous forme d'homodimère, des produits séparés de gène TGF- β 1, TGF- β 2 ou TGF- β 3. Des hétérodimères composés de TGF- β 1 et de 2 (TGF- β 1.2) ou de TGF- β 2 et de 3 (TGF- β 2.3) ont été isolés. Les protéines TGF- β s sont synthétisées comme protéines précurseurs par presque toutes les cellules nucléées de l'organisme et un grand nombre de tumeurs.

A l'état actif, tous les TGF- β sont constitués de 112 acide-aminés avec un poids moléculaire de 25 kDa.

La transduction de leur signal peut s'opérer par le biais de trois récepteurs aux activités différentes. (39 ; 24)

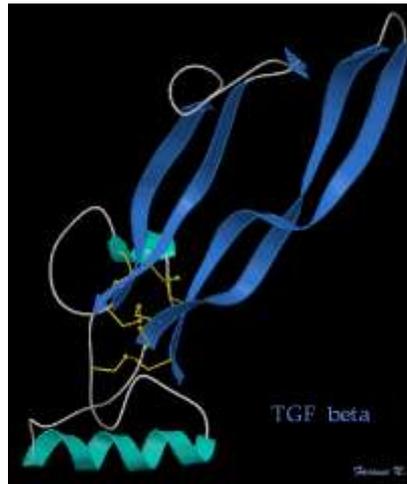


Figure 31 : Représentation tridimensionnelle du TGF-Bêta.

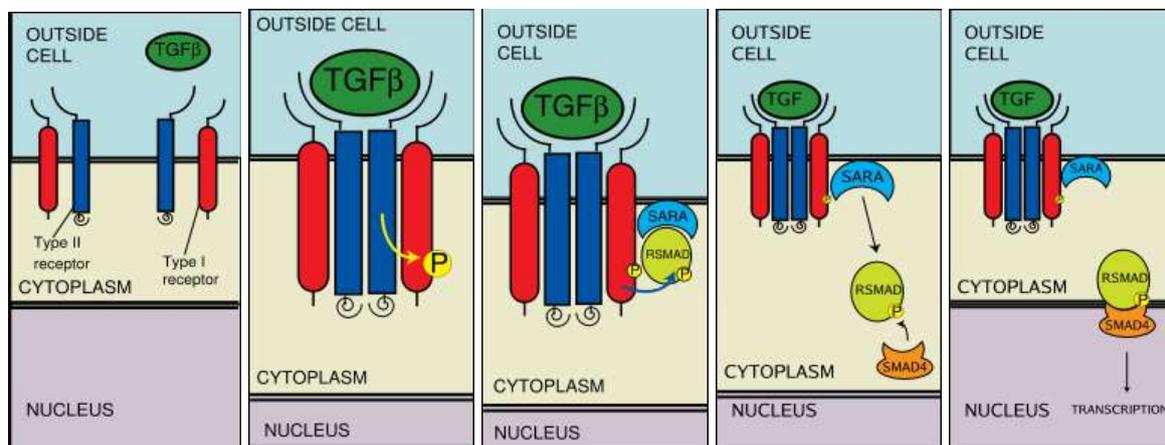


Figure 32 : Récepteur au TGF Bêta et voie de signalisation.

3.2.7.3.3.2 TGF-bêta1 et éruption dentaire :

Selon plusieurs auteurs cités par Wise et Lin en 1995 (162), TGF-beta1 pourrait être impliqué dans la cascade de signalisation conduisant à l'éruption dentaire.

Comme l'IL-1 alpha, cette molécule a été immuno-localisée dans le réticulum étoilé et, *in vitro*, l'expression de son ARNm est augmentée en présence d'EGF, à la fin du stade pré-éruptif, juste avant le début du mouvement éruptif proprement dit (2 jours post natal chez le rat) (Wise et Fan, 1991) (160).

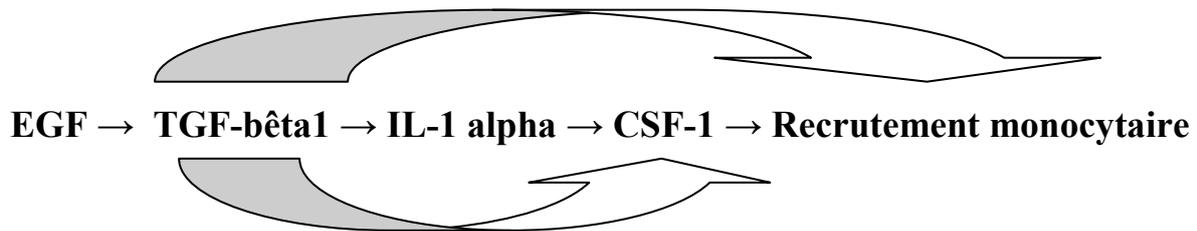
Parce que le TGF-beta1 a un puissant pouvoir chimiotactique sur les monocytes et parce que de nombreux capillaires fenestrés sont présents dans le follicule dentaire à proximité du

réticulum étoilé, il est possible que le TGF-beta1 pénètre ces capillaires (du réticulum étoilé au follicule) afin d'attirer les monocytes au sein du follicule.

Par un autre biais, le TGF-beta1 peut, initier l'éruption. En effet, il a été démontré *in vitro* que le TGF-beta1 augmentait l'expression de l'ARNm de l'IL-1 alpha dans une culture de cellules du réticulum étoilé. En outre, lors de cette même étude publiée par Wise et coll. en 1995 (cités par Wise et Lin 1995) (162), aucun effet de TGF-beta1 sur la production d'ARNm de CSF-1 n'a pu être mis en évidence au sein d'une culture de cellules issues du follicule dentaire, le TGF-bêta 1 n'augmente pas l'expression de l'ARNm de CSF-1.

Ainsi, le TGF-beta1 agit par deux voies distinctes sur l'ostéoclastogénèse nécessaire à l'éruption dentaire :

- L'une directe : par chimiotactisme sur les monocytes eux-mêmes.
- L'autre indirecte : par stimulation de l'IL-1 alpha, lui-même inducteur du CSF-1 permettant le recrutement monocytaire.



3.2.7.3.4 *IL1α: Interleukine 1 α:*

3.2.7.3.4.1 Interleukine-1 alpha: rappels généraux:

La famille des Interleukines 1 est constituée de facteurs solubles produits par les monocytes/macrophages et d'autres cellules mononuclées.

On distingue deux protéines différentes, l'Interleukine-1 alpha et l'Interleukine-1bêta avec une faible homologie.

L'interleukine 1 (IL-1) joue un rôle important dans l'inflammation par ses effets systémiques, ses effets sur l'endothélium, les fibroblastes, les leucocytes (activation des lymphocytes T et B) mais aussi les macrophages.

L'IL-1 est produite par les macrophages activés et par de nombreuses autres cellules (endothéliales, épithéliales, Polynucléaires neutrophiles). Cette sécrétion est stimulée par des produits bactériens (LPS) et des toxines, des complexes immuns, des agressions physiques et d'autres cytokines (Rousselet et coll.) (135).

L'IL-1 a de multiples effets:

- Elle induit les effets systémiques de la phase aiguë de l'inflammation: la fièvre qui a un effet inhibiteur sur la prolifération de la plupart des micro-organismes et augmente l'intensité des réponses immunes, le sommeil, la perte d'appétit, la libération sanguine de polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse, la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (dont la protéine C-réactive qui joue un rôle d'opsonine et d'activation du Complément).
- Elle stimule l'adhérence des leucocytes à l'endothélium en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (en particulier E-sélectine et ICAM1). Elle stimule également la thrombose ou encore la synthèse de l'IL8, IL6, PDGF par les cellules endothéliales.
- Elle stimule enfin la prolifération des fibroblastes, la synthèse du collagène et celle d'enzymes dégradant la matrice extra-cellulaire (collagénase).
- Les organes cibles sont le foie, les os et tous les tissus inflammatoires.

L'interleukine-1 alpha qui nous intéresse est constituée de 271 acide-aminés. (39 ; 23)

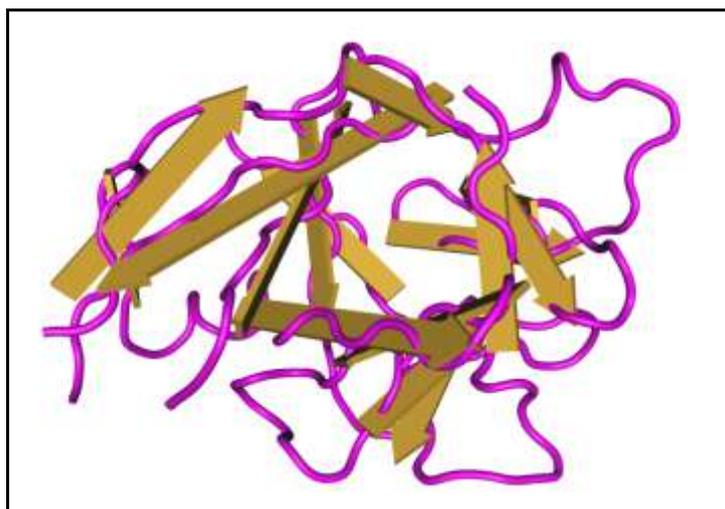


Figure 33 : Représentation tridimensionnelle de l'IL1 alpha.

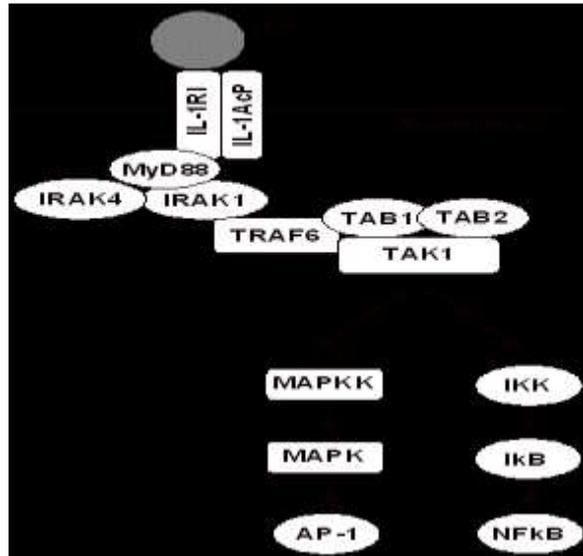


Figure 34 : Transduction du signal IL-1.

3.2.7.3.4.2 Interleukine-1 alpha et éruption dentaire :

L'identification du récepteur d'une molécule en un site donné suggère la présence et l'action de cette molécule proprement dite au niveau de ce site.

C'est cela qui a conduit Wise et ses collaborateurs en 1995 (165) à s'intéresser à l'IL-1alpha. En effet ils ont mis en évidence l'expression de son récepteur IL-1R au sein du follicule dentaire et cette expression est augmentée par EGF et TGF bêta 1, respectivement issus du réticulum étoilé et du follicule.

In Vivo Wise en 1998 (159) a mis en évidence le rôle promoteur de l'IL-1alpha à l'encontre du gène du CSF-1.

D'autre part en cette même année, associé à Que (130), il a pu démontrer l'influence positive cette interleukine sur l'expression du gène de MCP-1, et l'année suivante sur la synthèse et la sécrétion de cette protéine (168) dans le follicule dentaire.

Enfin en 2000, Huang et Wise (67) ont démontré chez la souris des retards d'éruption des incisives et des molaires, en l'absence du gène codant pour le récepteur à l'IL 1, IL 1R, cependant les anomalies d'éruption dentaire ne sont pas isolées et ces souris présentent d'autres anomalies au niveau de la croissance.

L'Il-1 alpha a donc un rôle inducteur de la résorption osseuse par le biais du CSF-1 et du MCP-1.

3.2.7.3.5 CSF1: Colony stimulating factor 1:

3.2.7.3.5.1 CSF 1: rappels généraux:

Le CSF-1 est un facteur stimulant les colonies de phagocytes mononucléaires. Il est donc aussi appelé M-CSF.

Synthétisé par les fibroblastes, les cellules épithéliales, les lymphocytes et les macrophages, ce facteur de croissance stimule la prolifération, la différenciation et la survie des cellules hématopoïétiques de la lignée monocyte/macrophage.

CSF-1 est un dimère homodimérique allant de 224 à 522 acide-aminés, pour un poids moléculaire de 45 à 90 kDa.

Son récepteur est un récepteur spécifique de haute affinité (Récepteur M-CSF). (39 ; 23)

3.2.7.3.5.2 CSF 1 et éruption dentaire :

Au vu des rappels généraux, le rôle de CSF 1 apparaît essentiel dans la différenciation des cellules mononuclées aux quelles appartiennent les précurseurs des ostéoclastes et des dérivés macrophagiques, cellules clef du métabolisme et de la résorption osseuse.

Le rôle du CSF 1 dans l'ostéoclastogénèse nécessaire à l'éruption dentaire a été mis en évidence chez les souris ostéopérotiques présentant des anomalies de recrutement ostéoclastique. L'absence de CSF 1 entraîne une baisse des ostéoclastes et conduit à un tableau ostéopérotique, et par la même à des défauts d'éruption dentaire (Yoshida et coll. 1990 ; Wiktor-Jedrzejczak et coll. 1990) (177 ; 156).

Par ailleurs l'injection de CSF 1 restaure une éruption normale, suggérant le caractère indispensable de ce facteur de croissance. Ceci fut démontré en 1992 par Iizuka et coll. (70).

Il est important de souligner que ces injections doivent être pratiquées précocement en post natal afin que l'éruption ait lieu. En effet ce facteur ne doit pas être injecté au-delà du premier jour pour que l'éruption des incisives survienne, et au-delà du troisième jour pour les premières molaires mandibulaires.

Ceci rappelle une notion importante, celle de « Fenêtre temporelle » ou « d'horloge biologique » dans le phénomène de l'éruption dentaire.

Wise et coll. en 1995 (164), ont mis en évidence l'expression normale de CSF-1 au cours du processus d'éruption sur des mandibules de rat.

En effet, une augmentation tant de la protéine que de l'ARNm de CSF-1 a été montrée.

Ceci s'opère à 3 jours post natal (correspondant au début des mouvements éruptifs proprement dits chez le rat) puis décroît pour devenir indétectable au 9^{em} jour.

L'expression majoritaire de CSF-1 est retrouvée au niveau du follicule à trois jours, pic corrélé à l'afflux monocytaire au sein du follicule et à une activité ostéoclastique à la surface de l'os en regard de la partie occlusale.

Si le lien démontré ci-après entre CSF-1 et MCP-1 apparaît important dans l'induction du phénomène d'ostéoclastogénèse lors de l'éruption dentaire, le lien de CSF-1 et du couple Ostéoprotégérine/RANKL l'est tout autant.

3.2.7.3.6 MCP1: Monocyte Chemotactic Protein 1:

3.2.7.3.6.1 MCP-1: rappels généraux:

Les protéines MCP ou Protéines Chémo-attractives des Monocytes sont au nombre de quatre. Le MCP-1 est une cytokine produite par les cellules épithéliales dont les cibles sont les monocytes, les cellules T, les polynucléaires basophiles et éosinophiles. Le MCP-1 est sécrété par de nombreuses cellules tumorales comme celles des gliomes, celles des fibrosarcomes.

Cette protéine active les monocytes et les polynucléaires basophiles et a un effet chimiotactique sur les monocytes. Ce pouvoir chémo-attractant est aussi important dans d'autres cellules telles les ostéoblastes, les cellules mésengiales, les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les fibroblastes, monocytes, macrophages alvéolaires et tissus gingivaux (Shyy et coll., 1993) (142).

Yoshimura et coll. en 1991, cités par Que et Wise en 1997 (129), ont démontré le pouvoir chimiotactique de MCP-1 à l'encontre des monocytes.

Selon de nombreux auteurs cités par Que et Wise en 1997 (129), d'un point de vue structural, cette cytokine est constituée d'une simple chaîne polypeptidique de 148 acide-aminés avec un peptide signal de 23 acide-aminés. Sous forme mature elle est constituée de 125 acide-aminés.

3.2.7.3.6.2 MCP-1 et éruption dentaire :

Si le rôle de MCP-1 a bien été démontré dans un cadre général, son rôle lors de l'éruption a été clarifié en 1997 par Que et Wise (129).

Par une expérience sur des premières molaires mandibulaires de rat *in vitro*, ils ont cherché à démontrer la capacité chémo-attractante des monocytes tant pour CSF-1 que pour MCP-1. Ils ont de plus cherché à démontrer si, comme le CSF-1, le MCP-1 était secrété par les cellules folliculaires.

Ils ont pu mettre en évidence un pouvoir chémo-attractant du MCP-1 supérieur à celui de CSF-1 pour les monocytes. De plus, des cellules folliculaires de rat isolées présentent ce même pouvoir vis-à-vis des monocytes et des anticorps anti CSF-1 et MCP-1. Ceci confirme leur rôle, *in vitro* (Wise et coll., 1999) (168).

De plus, comme il a été démontré par Wise et coll. en 1995 (164), le pic du CSF-1 est maximal au troisième jour post natal au sein du follicule de rat. Le pouvoir chimiotactique de CSF-1, corrélé à celui de MCP-1 et leur rôle étroitement lié dans le mécanisme de l'éruption est conforté par la corrélation chronologique de leur pic de synthèse au sein du follicule avec l'afflux massif de cellules mononuclées au sein de ce même follicule au troisième jour post-natal.

Il existe un lien très étroit entre ces deux facteurs. On peut supposer que le pouvoir chimiotactique de CSF-1 vis-à-vis des monocytes au sein du follicule dentaire pour initier le processus éruptif passe par la stimulation de l'expression du MCP-1.

3.2.7.3.7 PTHrP: Para Thyroid related Peptid 1:

3.2.7.3.7.1 PTHrP: rappels généraux:

La PTHrP est une molécule possédant une grande homologie dans sa partie terminale avec l'hormone parathyroïdienne (PTH). Cette homologie lui confère des effets similaires, notamment au niveau de la physiologie osseuse.

Le gène qui code pour la PTHrP est complexe et peut générer au moins trois peptides matures contenant 139, 141 et 173 acides aminés.

Elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur commun avec la PTH, mais également par des récepteurs qui lui sont spécifiques.

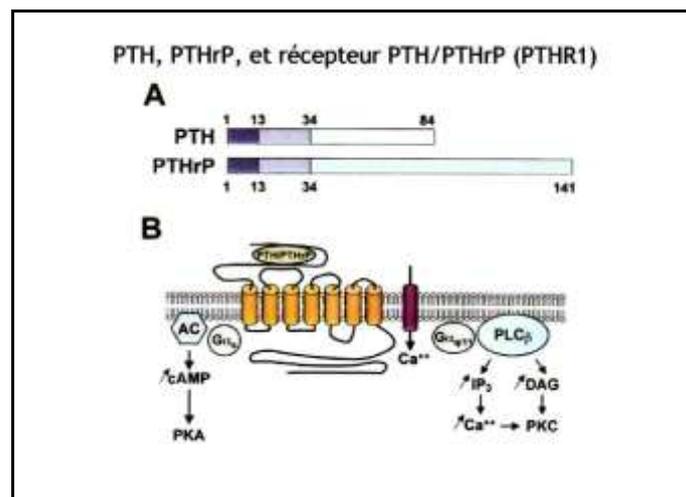


Figure 35 : A. Les protéines PTH et PTHrP ; B. Voie de signalisation et récepteur PTH/PTHrP.

Dans les circonstances physiologiques, la PTHrP est produite localement dans de nombreux tissus où elle est un effecteur autocrine/paracrine, en particulier dans le développement embryonnaire, la régulation de la croissance et la différenciation de nombreux types cellulaires.

Dans les cancers, où elle a initialement été mise en évidence, elle est connue pour son action endocrine sur l'os et le rein, à l'origine de certaines hypercalcémies humores malignes.

La PTHrP est un effecteur du TGF beta, elle a donc un effet hyper calcémiant et active la résorption osseuse en stimulant la lignée des cellules mononuclées.

La capacité de la PTH et de PTHrP à accroître l'activité ostéoclastique et à promouvoir la résorption osseuse est bien établie par Mundy et Roodman en 1987 (cités par Philbrick et coll. 1998) (117).

Une surexpression de ce peptide entraîne un retard de différenciation chondroblastique, une activation de la résorption osseuse et une hypercalcémie consécutive.

Cependant les ostéoclastes ne possèdent pas de récepteurs à la PTH/PTHrP et leur activation semble découler indirectement d'interactions paracrines et juxtacrines avec les ostéoblastes et autres cellules voisines possédant ces récepteurs (Roodman, 1996) (134). L'action de PTHrP ne peut se faire sans microenvironnement local favorable.

3.2.7.3.7.2 PTHrP et éruption dentaire :

Le processus d'éruption qui constitue un bon modèle physiologique pour analyser la résorption osseuse a conduit à la mise en évidence du rôle essentiel de la PTHrP comme promoteur de la résorption osseuse.

En 1998, Philbrick et coll. (117) démontrent la nécessité de ce peptide pour que surviennent l'éruption dentaire.

En effet, chez les murins adultes knock-out (KO) pour le gène codant pour la PTHrP, incisives et molaires sont absentes tant à la mandibule qu'au maxillaire et les surfaces osseuses recouvrant les dents sont intactes. La morphologie dentaire ne semble cependant pas affectée.

L'hybridation in situ à dix jours post-natal montre la présence d'ARNm codant pour la PTHrP dans l'épithélium réduit de l'émail (ERE) de la première molaire chez une souris normale. Un haut niveau d'ARNm de la PTHrP est donc constaté avant l'éruption.

Chez les murins KO pour le gène, la réinjection de PTHrP dans l'épithélium réduit de l'émail restaure l'éruption dentaire (Philbrick et coll., 1998) (117).

Ceci suggère la place importante que tient PTHrP dans le déroulement du processus éruptif.

Ce rôle clef a été conforté en 2002 par Kitahara et coll. (73) qui ont analysé les troubles éruptifs chez les souris knock-out (KO) pour le gène codant la PTHrP.

Au sein du germe dentaire, la PTHrP est exprimée au niveau de l'organe de l'émail au stade pré éruptif (composant épithélial), tandis que son récepteur principal, est exprimé par les cellules de l'os alvéolaire et du follicule dentaire (composants mésenchymateux). Pour clarifier le rôle de la PTHrP pendant le développement du germe, des souris KO pour le gène codant la PTHrP ont là encore été employées. Chez les souris témoins, des ostéoclastes ont été observés au sein de l'os alvéolaire entourant les germes. En revanche, des ostéoblastes étaient majoritaires autour du germe chez les souris knock-out pour le gène PTHrP avec seulement quelques ostéoclastes. Aucune anomalie morphologique n'a été notée au niveau du germe dentaire proprement dit. Au niveau de l'os distant du germe, il a été observé des ostéoclastes fonctionnels semblables à ceux retrouvés chez les souris témoins. Ces observations suggèrent la nécessité de la PTHrP pour assurer une régulation spatio-temporelle appropriée des cellules osseuses et de la fonction ostéoclastique nécessaire au développement normal du germe et de l'os alvéolaire l'entourant. Cette expérimentation démontre également que le défaut de PTHrP n'affecte la structure et la fonction que des seuls ostéoclastes situés à proximité du germe en développement (Kitahara et coll., 2002) (73).

De même, Boabaid et coll. en 2004 (21) démontrent l'influence de la PTHrP sur la balance OPG/RANKL produits par les ostéoblastes et indique de plus que ces effets, au sein d'un microenvironnement cellulaire, ont un impact significatif sur la résorption radiculaire et l'éruption dentaire. A la faveur de ces expérimentations, il apparaît un lien étroit entre l'ostéoprotégérine, RANKL et la PTHrP.

3.2.7.3.8 NF-KB: Nuclear Factor KB:

3.2.7.3.8.1 NF-KB: rappels généraux:

Un facteur de transcription est une protéine qui régule l'expression des gènes, soit qui en active, soit qui en inhibe la transcription.

Au cours du développement embryonnaire, les cellules vont se diversifier et se spécialiser en différents types cellulaires.

C'est le processus de différenciation cellulaire.

Bien que possédant toutes un génome identique, ces cellules n'en expriment qu'une partie et vont donc acquérir une identité par les gènes qu'elles expriment. Ce mécanisme de sélection

des gènes est la résultante de la régulation de l'expression génique à de nombreux niveaux. L'un des processus majeur de régulation est assuré par les facteurs de transcription qui se fixent directement sur l'ADN au niveau des séquences régulatrices auxquelles appartiennent les promoteurs. A ce niveau, ils ouvrent la double hélice de l'ADN pour permettre la transcription.

Il existe plusieurs familles de facteurs de transcription. Parmi celles-ci les facteurs de transcription à homéodomaine sont le produit de gènes à homéoboîte ou gènes homéotiques. Le NF-KB est un facteur de transcription (Lee et Buckart, 1998) (78).

Il est omniprésent au sein des cellules impliquées dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Il est également exprimé sur les cellules dendritiques où il en régule la survie. Il exerce son effet en induisant l'expression de cytokines, de chémokines, des facteurs de croissance ou encore d'immuno-récepteurs.

Ainsi des anomalies de NF-KB sont impliquées dans des maladies telles que le rejet de greffe ou le rhumatisme articulaire.

Le NF-KB est un hétérodimère composé de deux chaînes NF-kB1 et RelA.

Le NF-KB est présent à l'état inactif dans le cytoplasme, complexé à une protéine inhibitrice, Kappa B inhibitor (IKB).

Le NF-KB est activé par un certain nombre de signaux issus de la surface cellulaire.

Libéré de l'inhibition d'IKB, le NF-KB est transloqué au sein du noyau et s'associe au motif KB du gène de cible.

Parmi les gènes régulés par ce facteur de transcription nucléaire, on distingue :

- Ceux des cytokines TNF alpha/bêta et Il1 bêta.

- Ceux des chémokines MCP 1.

Les chémokines sont une famille de petites cytokines ou des protéines sécrétées par des cellules. Ces protéines sont caractérisées par une structure commune (petite taille et présence de quatre résidus de cystéine leur conférant leur conformation en trois dimensions). Ce sont des cytokines chimiotactiques (Chemotactic cytokines).

- Ceux de facteurs de croissance notamment CSF-1 (ou M-CSF).

Certaines de ces molécules sont aussi reconnues comme étant activatrices de NF-KB.

Sont cités parmi de nombreux autres agents, les cytokines TNF alpha et bêta ainsi que Il1 capables d'induire l'activation de NF-KB par un important feed-back positif (Lee et Buckart, 1998) (78).

3.2.7.3.8.2 NF-KB et éruption dentaire :

D'après les travaux de Que et coll. en 1999 (128), le NF-KB serait un facteur clef de la transcription nucléaire qui pourrait participer à la séquence des signaux moléculaires de l'éruption dentaire. Ces travaux montrent que le NF-KB est exprimé et synthétisé par les cellules du follicule dentaire en culture. De plus sa transcription, son activation, sa translocation, sont stimulées par l'IL-1alpha.

In Vivo, le NF-KB est exprimé de façon maximale au moment de l'afflux monocytaire au sein du follicule.

Quoiqu'il en soit, le rôle exact de NF-KB au cours de l'éruption demeure incomplètement élucidé, il pourrait cependant constituer un des facteurs clef du processus éruptif (128).

3.2.7.3.9 **OPG : Ostéoprotégérine:**

3.2.7.3.9.1 OPG: rappels généraux:

L'ostéoprotégérine (OPG) appartient à un système de molécules dérivées du Tumor Necrosis Factor (TNF) et de ses récepteurs.

L'identification et le clonage du gène d'un facteur d'inhibition de la résorption osseuse ont conduit à la caractérisation de l'ostéoprotégérine. L'OPG appartient à la superfamille des récepteurs du TNF, mais ce récepteur n'a pas de domaine transmembranaire et est sécrété sous forme soluble (Simonet et coll., 1997) (143).

L'OPG est constituée de 401 acides aminés. Sa structure renferme plusieurs domaines fonctionnels, analogues aux autres membres de la famille TNF-récepteur. Elle peut exister

sous forme de monomère ou de dimère par formation d'un pont disulfure, ces deux formes étant biologiquement actives.

Contrastant avec les effets stimulants du RANKL et de CSF-1 sur l'ostéoclastogénèse, l'ostéoprotégérine inhibe celle-ci, agissant comme un leurre agoniste du récepteur (RANK) de la protéine RANKL. Son rôle fut mis en évidence par Simonet et coll. en 1997 (143).

L'ostéoprotégérine est un récepteur soluble qui se lie à la protéine RANKL, molécule de différenciation des ostéoclastes sécrétée par les ostéoblastes et bloque ainsi l'interaction avec le récepteur RANK, interaction responsable de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes.

L'OPG est l'équivalent d'un récepteur soluble et agit comme un récepteur "piège" qui lie RANKL et bloque ainsi les interactions entre RANKL et RANK, et donc la différenciation et l'activation des ostéoclastes (Roux et Orcel, 2007) (136).

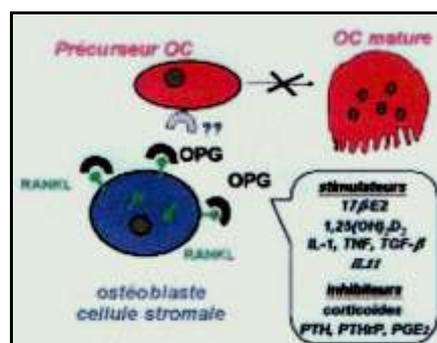


Figure 36 : Interactions OPG / RANK-L.

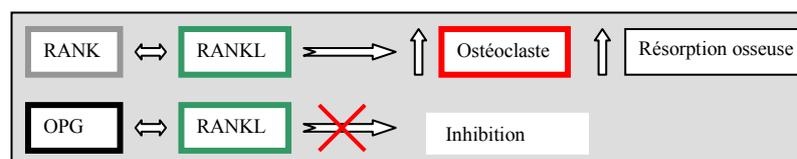


Figure 37 : Schéma synthétique du système OPG / RANK / RANKL.

La distribution tissulaire de l'OPG est ubiquitaire : poumon, cœur, foie, tube digestif, rein, peau, cerveau et moelle épinière, thyroïde, vaisseaux et tissu osseux. *In vitro*, l'OPG est exprimée par les fibroblastes, les cellules stromales médullaires et les ostéoblastes murins et humains, mais aussi par des lignées monocytaires, dendritiques ou lymphocytaires B, et par des lignées de cellules ovariennes ou de cancer du sein (Simonet et coll., 1997) (143).

L'OPG est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse. Ceci a été montré *in vivo* grâce à des modèles de souris transgéniques et *in vitro* dans des systèmes de cultures cellulaires, modèles d'étude de la différenciation des ostéoclastes.

L'OPG peut aussi être rencontrée sous le nom d'OCIF (osteoclastogenesis inhibitory factory).

3.2.7.3.9.2 OPG et éruption dentaire :

L'expression de l'ostéoprotégérine, tant de la protéine que de l'ARNm, a été démontrée chez le rongeur au sein des cellules du follicule dentaire. Le niveau de l'OPG commence à diminuer alors que l'activité ostéoclastique a atteint son maximum dans la partie occlusale de l'os alvéolaire (Wise et coll. 2000) (166).

Pour Wise et coll. en 2002 (170), l'ostéoclastogénèse nécessaire à l'éruption, serait le résultat de la baisse du niveau d'ostéoprotégérine constatée dans le follicule de la première molaire mandibulaire de rat, évoquée précédemment, au troisième jour post natal.

En 2005, Wise émet avec ses collaborateurs (169) l'hypothèse qu'*in vivo*, la réduction de l'expression de l'OPG serait corrélée, toujours au troisième jour post natal chez le rat, à la hausse d'expression de CSF-1 autorisant l'éruption.

Pour explorer cette hypothèse, cette équipe a comparé à J+3 post natal, le taux d'OPG chez un rat ostéopérotique (donc dépourvu de CSF-1), à celui constaté chez un rat sain.

L'expression du gène de l'OPG est apparue supérieure dans le follicule du rat ostéopérotique que dans celui du rat témoin. D'autre part, l'injection d'un ARN interférant avec l'ARNm de CSF-1 au sein des cellules folliculaire du rat témoin a eu pour conséquence une élévation de l'expression de l'OPG.

Ainsi, cela supporte l'hypothèse que la régulation négative de l'OPG au sein du follicule, autorisant l'éruption, est médiée par le CSF-1.

3.2.7.3.10 RANK / RANKL:

3.2.7.3.10.1 RANKL: rappels généraux:

RANKL (Receptor Activator of NF-KB Ligant) est une molécule exprimée par les cellules stromales et les ostéoblastes.

RANKL (humain) est un peptide de 317 acide-aminés. Il peut exister sous deux formes : une forme cellulaire de 40 à 45-kDa et une forme soluble de 31-kDa. RANKL est exprimé tant au niveau du tissu osseux et de la moelle, qu'au niveau des tissus lymphoïdes. Son rôle principal dans le tissu osseux est de stimuler la différenciation et d'inhiber l'apoptose des ostéoclastes. En effet, en présence de M-CSF, RANKL semble être nécessaire et suffisant pour induire la différenciation complète des précurseurs d'ostéoclastes en ostéoclastes matures. D'autre part RANKL a des effets sur les cellules immunitaires.

RANKL peut aussi être rencontré sous le nom de TRANCE (TNF-related activation cytokine), OPGL, ou encore ODF (osteoclast differentiation factor).

Le récepteur de RANK-L, RANK (humain) est un peptide 616 acide-aminés, présentant un peptide signal de 28 acide-aminés extra-cellulaire, un domaine court transmembranaire de 21 acides aminés, et un domaine cytoplasmique. Cette protéine est exprimée principalement sur des cellules de la lignée monocytes/macrophages (comprenant les préostéoclastes), les cellules T et B, les cellules dendritiques, et les fibroblastes.

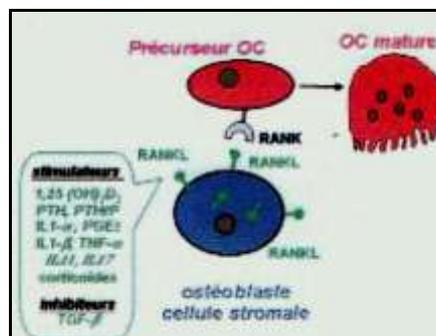


Figure 38 : Interaction RANK / RANKL.

3.2.7.3.10.2 RANKL et éruption dentaire :

RANKL constitue, associé à son récepteur, une protéine clef du métabolisme osseux et donc du processus éruptif.

En 2003, Odgren et coll. (107) ont pu mettre en évidence *in vivo* un défaut d'éruption chez les souris knock-out pour le gène codant la protéine RANKL.

La présence de la protéine RANKL a été par ailleurs démontrée par immuno-marquage dans la lame dentaire mandibulaire des incisives et molaires de rat, de même que dans les ostéoblastes et les cellules stromales de l'os alvéolaire (Wise et coll., 2000) (166).

Si l'ARNm et la protéine elle-même de RANKL n'ont pu être montrés tant *in vitro* qu'*in vivo* dans des follicules dentaires murins, cela a pu être fait dans des follicules dentaires de rat (Yao et coll., 2004) (174).

Pour certains auteurs cités par Boabaid et coll. en 2004 (21), l'OPG et le RANKL peuvent être contrôlés par une grande variété de facteurs, résultant en la stimulation ou l'inhibition de l'ostéoclastogénèse. Parmi ceux-ci, on recense le PTHrP, capable d'augmenter la résorption osseuse en élevant le niveau de RANKL et en diminuant celui de l'OPG au sein des cellules stromales et des ostéoblastes.

Cependant, le PTHrP seul ne peut induire l'activation des ostéoclastes, aussi, un troisième acteur est nécessaire pour induire la production de RANKL sous l'effet de PTHrP. Les cémentoblastes ont été évoqués. Ils diminueraient la production de l'OPG tout en augmentant celle de RANKL (Boabaid et coll., 2004) (21).

Le CSF-1 aurait également un pouvoir régulateur positif sur les précurseurs ostéoclastiques afin d'induire chez eux l'expression de la protéine RANK, récepteur de RANKL. Ceci a été suggéré par Arai et coll. en 1999 (5).

3.2.7.3.11 *Runx2/Cbfa*:

3.2.7.3.11.1 Runx2/Cbfa1: Rappels généraux.

Durant la dernière décennie, des études réalisées chez la souris et l'homme ont permis d'identifier un facteur de transcription qui s'est avéré être un régulateur très précoce de la différenciation ostéoblastique : *Runx2/Cbfa1* (Ducy, 2000) (47).

La dysostose cléido-crânienne est une maladie héréditaire de l'homme à transmission autosomique dominante due à une mutation hétérozygote de ce facteur.

Ce facteur appelé *Cbfa1* (Core binding factor-A1), appartient à une famille qui comprend deux autres membres (*Cbfa2* et *Cbfa3*) et qui est caractérisée par la présence dans sa séquence d'un domaine homologue au gène *Runt* de la drosophile. Le domaine commun responsable de la liaison à l'ADN est composé de 128 acides aminés très conservés au cours de l'évolution entre la drosophile et l'homme. Actuellement le terme *Runx2* est surtout utilisé. Le gène *Runx2* comprend 9 exons (Ducy, 2000) (47).

3.2.7.3.11.2 Runx2/Cbfa1 et éruption dentaire:

La dysostose cléido-crânienne (CCD) comporte fréquemment dans son tableau clinique, des dents surnuméraires, l'impaction ou l'éruption retardée de certaines dents. Les causes de ces anomalies dentaires sont toujours inconnues.

Pour clarifier les mécanismes cellulaires des éruptions dentaires retardées de la CCD, Yoda et ses collaborateurs ont examiné, en 2004 (176), l'éruption dentaire chez les souris hétérozygotes (+/-), ou knock-out (KO) (-/-) pour le gène *Runx2/Cbfa1*.

L'éruption des dents maxillaires et mandibulaires dans la cavité orale des souris hétérozygotes KO a été sensiblement retardée par rapport à celle des souris homozygotes témoins.

Du huitième au dixième jour post-natal, une résorption active de l'os alvéolaire et un accroissement notable des plages ostéoclastiques ont été observées sur le chemin d'éruption, et ceci quelque soit le génotype. Cependant, cette augmentation est sensiblement inférieure chez les souris KO (Yoda et coll., 2004) (176).

Par ailleurs aucune différence significative d'un groupe de souris à l'autre n'a pu être rapportée concernant le recrutement ostéoclastique au niveau des corticales fémorales.

Ces résultats suggèrent que l'haplo-insuffisance de *Runx2/Cbfa1* n'affecte pas l'os fémoral, mais entrave la résorption alvéolaire essentielle à l'éruption dentaire.

De plus, ce défaut de recrutement ostéoclastique pourrait être l'un des mécanismes cellulaires expliquant les retards d'éruption dentaire des patients atteints de CCD (Yoda et coll., 2004) (176).

3.2.7.3.12 *C-fos*:

3.2.7.3.12.1 C-fos: rappels généraux:

Il s'agit d'une protéine impliquée dans le processus mitogénique des facteurs de croissance et nécessaire à la différenciation de certaines cellules comme les ostéoclastes.

C-fos est une protéine se liant à l'ADN cellulaire, codée par le proto-oncogène *c-fos* (Gène impliqué dans le contrôle de la division cellulaire (stimulation) et dont la mutation est à l'origine de tumeurs). Cette protéine constitue un facteur de transcription ; elle est associée à la protéine *c-jun* (protéine issue de la transcription du proto oncogène du même nom) pour former un hétérodimère *c-fos/c-jun* (ou facteur de transcription AP-1). Ce complexe est capable de se fixer à l'ADN au niveau de promoteurs de certains gènes.

La surexpression du gène *c-fos* peut aboutir à certaines tumeurs ainsi s'agit-il d'un proto-oncogène.

3.2.7.3.12.2 C-fos et éruption dentaire :

Selon Norman de la Tranchade et Javotte en 2003 (105), le *c-fos*, retrouvé dans le follicule, est susceptible d'intervenir dans le processus d'éruption.

Le follicule constituerait une source endogène de *c-fos*, ce qui apparaît normal puisque cette protéine est présente dans les cultures de fibroblastes dérivant d'autres organes. *C-fos* jouerait un rôle dans l'éruption, probablement en régulant la différenciation des monocytes en ostéoclastes.

Cette hypothèse est basée sur les faits suivants :

– La présence de c-fos dans les tissus nécessaires à l'éruption est maximale au moment de l'afflux des cellules monocytaires dans le follicule.

– D'après Grigoriadis et coll. en 1994 (64) c-fos est nécessaire à la production des ostéoclastes. Ceci a pu être mis en évidence chez la souris ostéopérotique mais non spécifiquement dans le cadre de l'éruption dentaire.

– l'EGF et le CSF-1 qui accélèrent l'éruption, augmentent l'expression du gène c-fos selon Wise en 1996 et 1998 (171, 158).

_ Les souris mutantes pour c-fos qui n'expriment pas cette protéine, n'ont pas d'ostéoclastes ni d'éruption dentaire ; la différenciation des ostéoclastes peut être rétablie par transplantation de moelle osseuse normale (cette moelle osseuse contenant les précurseurs capables de se différencier en ostéoclastes).

Wise et ses collaborateurs, en 1996 (171), ont remarqué que les mutants c-fos avaient des cellules mononuclées mais aucun ostéoclaste. Le rôle de c-fos est donc de diriger la différenciation des cellules mononuclées du follicule en ostéoclastes pour la formation d'un chemin d'éruption.

Enfin, des expériences de « clivage génique » ont montré que la rupture de c-fos contribue à un phénotype d'ostéopétrose caractérisé par une absence complète d'ostéoclastes.

Le défaut est intrinsèque aux précurseurs hématopoïétiques, incapables d'évoluer à un stade précoce de différenciation en ostéoclastes (Félix et coll., 1996) (51).

3.2.7.3.13 Membrane Type-1 Matrix Metalloprotéinase : MT1-MMP

3.2.7.3.13.1 MT1-MMP : Rappels généraux.

Les métalloprotéinases de matrice (MMP) sont des enzymes Zinc dépendantes impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire. Les membres de la famille des MMP ont en commun un domaine caractérisé par la présence d'un peptide signal, un propeptide, un domaine catalytique liant le zinc, et, excepté pour MMP-7 et MMP-26, en C-terminal un domaine hemopexine-like. Ces protéines sont solubles (Bartlett et coll., 2003) (6).

La plupart des MMP ne sont pas exprimées d'une manière constitutive par les cellules normales mais seulement après induction par des cytokines et des facteurs de croissance lors de cicatrisation ou d'inflammation.

De plus leur activité est inhibée par des antagonistes endogènes appelés TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases) et par d'autres protéines comme l' α 2-macroglobuline. Les TIMP sont des glycoprotéines sécrétées par les cellules dans l'espace extracellulaire où elles neutralisent les pro-MMP et les MMP.

Les Membrane Type Matrix-Metalloproteinase (MT- MMP) sont un sous ensemble de cette famille. Elles ne sont pas sécrétées, mais généralement intégrées à la membrane plasmique par leur extrémité C-terminale (Bartlett et coll., 2003) (6).

La MT1-MMP, protéine de 63 kDa dégrade les collagènes de types I, II et III, la fibronectine, les laminines 1 et 5, la vitronectine, la fibrine et l'aggrecan.

La MT1-MMP peut aussi dégrader d'autres protéines matricielles, ceci de façon indirecte en activant les progélatinases A et la procollagénase 3 (Bartlett et coll., 2003) (6).

3.2.7.3.13.2 MT1-MMP et éruption dentaire :

La MT1-MPP est fortement exprimée au sein des tissus minéralisés que sont les os et les dents.

Etant donné les anomalies du développement squelettique des souris knock-out (KO) pour le gène codant pour la MT1-MPP et compte tenu des anomalies cranio-faciales associées,

Bartlett et ses collaborateurs s'interrogent en 2003 (6) sur les conséquences dentaire de la délétion de ce gène.

La MT1-MMP est exprimée par les améloblastes et par les odontoblastes.

Ils ont observé la structure de l'émail et de la dentine. Aucune différence structurale, tant de l'émail que de la dentine n'a pu être montrée entre les souris KO et les souris témoins.

Cependant, l'analyse radiographique a démontré que l'éruption dentaire a été retardée d'environ 5 jours et que les racines des dents étaient anormalement courtes. Par ailleurs, les souris KO présentaient une augmentation généralisée de la résorption osseuse par rapport au groupe témoin tandis que l'apposition osseuse s'est avérée diminuée entraînant des défauts de croissance mandibulaire.

Bartlett et ses collaborateurs (6) concluent alors que MT1-MMP aurait un rôle dans la croissance osseuse et entourant les racines dentaires serait donc impliqué dans le processus éruptif.

Par des observations semblables en 2003, Beertsen et ses collaborateurs (14) aboutissent à des conclusions semblables, soulignant le rôle de cette enzyme au cours du processus de développement cranio-facial et dentaire.

On peut élaborer le tableau suivant récapitulant la régulation positive ou négative des différents facteurs intervenant lors de l'ostéoclastogénèse indispensable à l'éruption dentaire.

	Activateur	Inhibiteur
<u>Recrutement des précurseurs</u>	TGF Bêta 1, CSF 1 Indirectement par EGF	
<u>Prolifération des précurseurs</u>	M-CSF 1	
<u>Chimiotaxie des précurseurs</u>	MCP 1	
<u>Différenciation des précurseurs</u>	M-CSF 1, RANK, C-fos	
<u>Ostéoclasie</u>	RANK, RANK-L Indirectement PTHrP	OPG

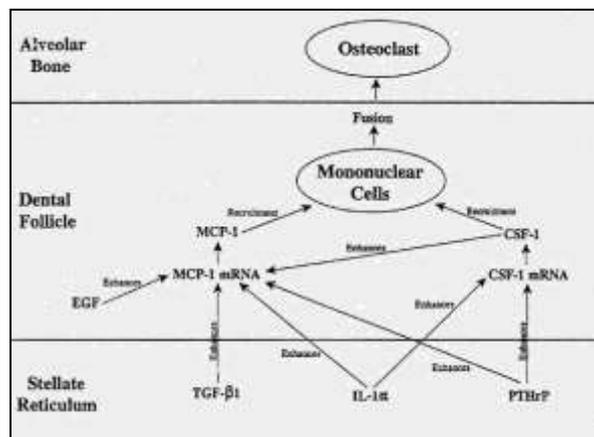


Figure 39 : Recrutement des cellules mononucléées du follicule dentaire; Voie de signalisation et acteurs moléculaires (Wise et coll. 2002) (161).

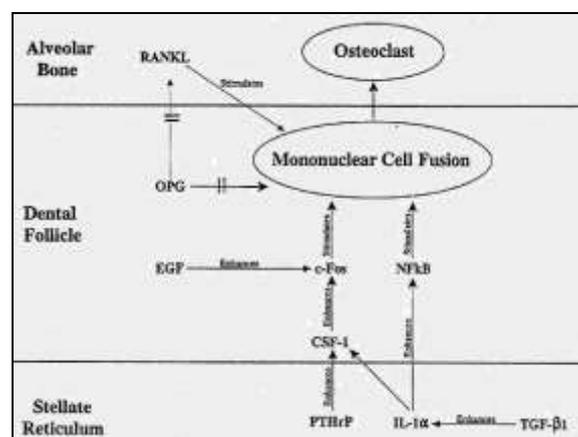


Figure 40 : Formation des ostéoclastes lors de l'éruption ; Voie de signalisation et acteurs moléculaires (Wise et coll. 2002) (161).

Au vu de toutes ces théories, le rôle du follicule apparaît essentiel de même que celui du remodelage osseux. Ces hypothèses hier semblent des faits aujourd'hui. D'autres théories semblent plus contestables. Néanmoins si certaines apparaissent critiquables et d'autres admises lorsqu'on les considère indépendamment, qu'en est-il lorsqu'elles sont examinées ensemble ?

Toutes apparaissent complémentaires et chacune n'exclue pas l'autre ceci a donné naissance à une nouvelle théorie dite multifactorielle.

3.2.8 Vers une théorie multifactorielle :

L'éruption pourrait être considérée comme un processus multifactoriel. Cependant, la majorité des investigations ont porté sur l'une ou l'autre des théories unifactorielles et peu d'expérimentations ont été conçues dans le but de tester ensemble toutes ces hypothèses.

Quand l'éruption est décrite comme multifactorielle, il est habituel de réfléchir uniquement au mécanisme responsable du déclenchement de la force éruptive dans l'intention de mettre en cause le concept de « moteur primaire » (prime mover) (Berkovitz, 1990) (16). Cependant le concept multifactoriel peut être élargi en lui incorporant d'autres processus.

Ainsi cette conception doit inclure :

- Un processus capable de permettre la montée du germe.
- Un processus de résistance des tissus environnants au cours du mouvement ascensionnel.
- Un processus d'entretien, de sustentation : la dent est soutenue en même temps qu'elle fait son éruption.
- Un processus de remodelage des tissus parodontaux pour conserver l'intégrité fonctionnelle du système.

A ce stade nous constatons combien il est difficile d'interpréter toutes les expérimentations concernant l'éruption.

Multiplicité des théories, multiplicité des acteurs (cellules, facteurs de croissance...), multiplicité des interactions.

« Malgré les nombreuses recherches entreprises sur ce thème, le mécanisme précis, responsable de la genèse de la force éruptive reste encore inconnu » (Berkovitz, 1990) (16).

4 Les retards d'éruptions, étiologies admises:

4.1 Etiologies locales:

4.1.1 Anomalies du germe

4.1.1.1 Anomalie de position :

Eruption dystopique : la dent ectopique fait son éruption dans un site plus ou moins éloigné de la normale (Piette et Reyckler, 1991) (120).

Les plus souvent atteintes sont la canine et la première molaire maxillaire entraînant la résorption de la racine distale de la deuxième molaire temporaire.

Différentes anomalies peuvent être associées aux ectopies:

- *Rotation du germe* : de 45° à 180°.

Cette anomalie affecte surtout la deuxième prémolaire supérieure, parfois bilatéralement, les autres dents susceptibles de subir une rotation sont les incisives latérales puis les premières prémolaires maxillaires et enfin les deuxièmes prémolaires inférieures (Piette et Goldberg, 2001) (119).

- *Transposition* : permutation des positions de deux dents.

Ces transpositions peuvent être en relation avec une position anormale du germe voir parfois avec la pression d'un kyste odontogène. Elles sont occasionnellement associées à des hypodonties ou à des hyperodonties et pourraient donc être secondaires à une migration pré-éruptive (Piette et Goldberg, 2001) (119).

- *Anastrophie* : racine en direction buccale (concerne surtout les mésiodens).

L'éruption est généralement empêchée et la dent reste incluse. L'anastrophie des dents définitives a plus souvent été décrite aux maxillaires supérieurs qu'à la mandibule (Piette et Goldberg, 2001) (119).



Figure 41 : Canine incluse mandibulaire (Collection personnelle).



Figure 42 : Anomalies de position des molaires mandibulaires chez un adulte de 31 ans (Collection personnelle).

4.1.1.2 Anomalie de taille, de forme...:

Le germe dentaire peut présenter des anomalies de taille, de forme, de volume, qui vont retarder son éruption (Piette et Goldberg, 2001) (120):

- La dilacération (coudure corono-radulaire, coudure apicale).

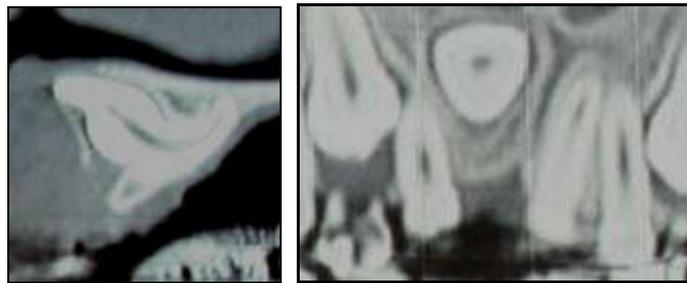


Figure 43 : Dilacération de 11 entraînant son inclusion, coupes tomодensitométriques axiales et frontales (Collection personnelle).

- La fusion (union de deux germes par leur dentine : synodontie).
- La concrescence (fusion de deux dents par leur cément radulaire).
- Une couronne et / ou une racine volumineuse (odontomégalie / rhizomégalie).

4.1.2 Obstacles sur le trajet d'éruption:

4.1.2.1 Origine tumorale:

Les tumeurs endo-buccales peuvent être d'origine très diverses, bénignes ou malignes, aussi peut on citer comme tumeur constituant un obstacle au processus éruptif :

- Le kyste péri-coronaire d'éruption est un kyste qui se développe à partir du sac folliculaire de la dent en cours d'éruption, et se traduit par une tuméfaction gingivale bleuâtre indolore. Il atteint le plus souvent les deuxièmes molaires ou les incisives centrales temporaires. Il disparaît généralement spontanément. Toutefois, la marsupialisation de ce kyste (incision d'un kyste pour permettre d'en diminuer le volume autorisant sa guérison spontanée ou facilitant

son énucléation) peut accélérer sa guérison dans les cas de surinfection. Le kyste péri coronaire d'éruption est moins fréquent en denture permanente qu'en denture temporaire.

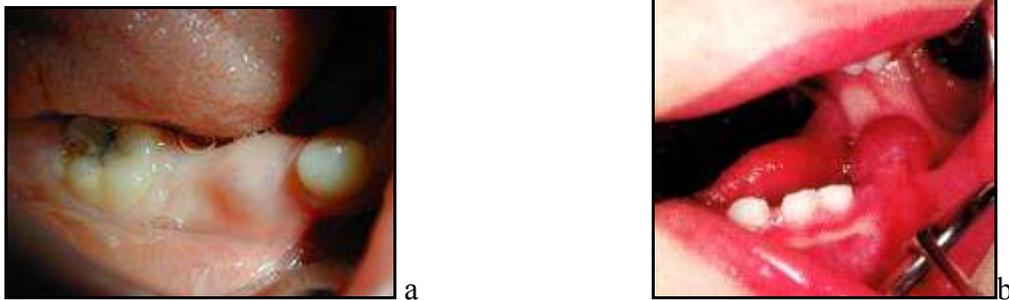


Figure 44 : Kystes d'éruptions a) d'après Vaysse, b) d'après Piette et Goldberg (119).

- Les améloblastomes sont des tumeurs épithéliales odontogènes bénignes ayant tendance à récidiver. L'améloblastome (ou adamantinome) se présente comme une tumeur ostéolytique pseudokystique dont l'aspect radiologique est caractéristique. La plupart des améloblastomes siègent sur le maxillaire inférieur au voisinage d'une dent de sagesse. Ils présentent une malignité locale et récidivent si leur exérèse chirurgicale est incomplète. Leur malignité régionale (ganglionnaire) et générale (métastatique) est exceptionnelle (2% des cas).



Figure 45 : Améloblastomes mandibulaire droit.

- L'épulis, granulome hyperplasique, peut se développer au cours de l'évolution d'une dent et gêner son éruption. Son traitement est l'excision.



Figure 46 : Epulis entravant l'éruption d'une 27 (D'après Vaysse).

- Le kyste radiculo-dentaire de la dent temporaire nécrosée et l'infection parodontale qui en découle peuvent entraîner des troubles de la rhizalyse et retarder l'éruption de la dent sous-jacente ou déplacer le germe de la dent successionnelle.

- Le kyste folliculaire (ou kyste dentigère) développé aux dépens du sac folliculaire de la dent permanente est le plus souvent d'origine infectieuse (piqûre septique lors d'un traitement endodontique de la dent temporaire). Les contraintes mécaniques par manque de place peuvent aussi être la cause de développement de kystes folliculaires sur les canines maxillaires. Pour les kystes de petit volume, l'avulsion de la dent temporaire est suffisante. En revanche, lorsque le kyste s'étend autour des germes voisins, l'exérèse chirurgicale de la membrane kystique est nécessaire.

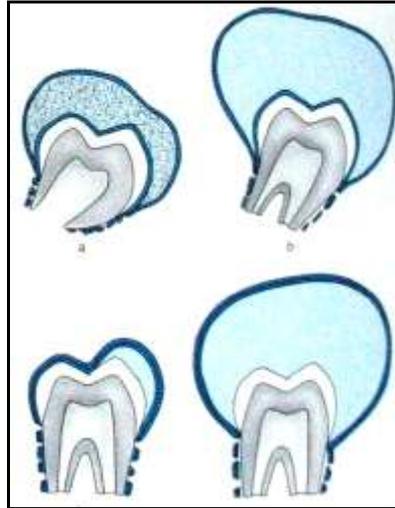


Figure 47 : Représentation schématique d'un kyste folliculaire (Piette et Reychler, 1991) (120).

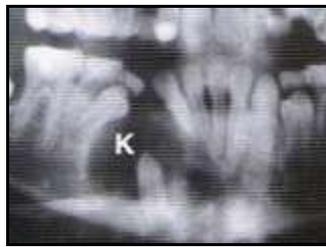


Figure 48 : Kyste péri coronaire en rapport avec 43 (Moulis et coll., 2002) (101).

4.1.2.2 Origine dentaire:

- Les dysmorphoses dento-maxillaires, en particulier la dysharmonie dento-maxillaire par macrodontie relative, peuvent être responsables de retards d'éruption des dents temporaires et/ou permanentes.
- Les dents surnuméraires sont de véritables obstacles sur le trajet d'éruption des dents temporaires et permanentes, en particulier les mésiodens du secteur incisif. Leyland et coll. en 2006 (80), confirment, par une étude rétrospective sur 120 patients, que la majorité des dents dont l'éruption est retardée par la présence de dents surnuméraires, font spontanément leur éruption après retrait de la dent en excès.



Figure 49 : Enfant de 8 ans. Eruption d'un odontome à 3ans à la place de 21, présence d'un odontome bloquant la 11 (D'après Vaysse).



Figure 50 : Dent surnuméraire ayant bloqué l'éruption de 75 chez un patient de 6ans (Collection personnelle).

- Les odontomes sont aussi des obstacles capables de gêner l'éruption des dents temporaires.



Figure 51: Odontome empêchant l'éruption de 11 (Moulis et coll., 2002) (101).

- L'avulsion précoce de la dent temporaire (traumatisme, pathologie carieuse), avant que l'édification radiculaire de la dent permanente n'ait atteint la moitié de sa longueur définitive, entraîne un retard d'éruption de cette dent permanente lié à la cicatrisation osseuse et fibromuqueuse de l'alvéole. Une alvéolectomie d'induction peut être nécessaire pour faciliter l'éruption de cette dent permanente.
- Une avulsion trop précoce des dents temporaires sans pose de mainteneur d'espace peut aussi entraîner des pertes d'espace, en particulier, l'avulsion précoce des deuxièmes molaires temporaires, entraînent la mésioversion des premières molaires permanentes et l'inclusion des deuxièmes prémolaires à la mandibule et des canines ou deuxièmes prémolaires au maxillaire.



Figure 52 : Rétention de 45 par perte prématurée de 85 chez un enfant de 12 ans (Collection personnelle).

- La persistance de la dent temporaire sur l'arcade au-delà de sa date physiologique de chute qui peut s'observer dans les cas d'ankylose ou de retard de rhizalyse constitue également un obstacle.



Figure 53 : Retard d'éruption de 11 avec persistance de 51 chez un enfant de 8 ans (D'après Vaysse).



Figure 54 : Ankylose de 75 entrainant une rétention de 35 (Moulis et coll., 2002) (101).

4.1.2.3 Origine gingivo-muqueuse:

- La fibromatose gingivale héréditaire (FGH) est une pathologie gingivale d'origine génétique caractérisée par une prolifération lente et progressive de la gencive kératinisée. Isolée ou associée à d'autres symptômes, généralisée ou localisée à une seule région du maxillaire, la FGH peut être à l'origine de complications diverses. Le traitement est le plus souvent chirurgical et consiste en l'excision du tissu excédentaire par gingivectomie et /ou gingivoplastie. Le taux de récurrence est malheureusement important, notamment dans les cas les plus sévères. La fibromatose peut entraîner des retards d'éruption (Chlyah et coll., 2004) (38).



Figure 55 : Fibromatose gingivale chez un enfant de 9 ans avant et après gingivectomie (D'après Chlyah et coll.) (38).

- Les hyperplasies gingivales médicamenteuses provoquées par les antiépileptiques (hydantoïnes) (Appleton et Leach, 1991) (4) ou les thérapeutiques anti-rejet de greffe (ciclosporine) peuvent retarder l'éruption des dents temporaires et permanentes (Moulis et coll. 2002) (101). Une gingivectomie peut faciliter l'éruption de ces dents.

4.2 Etiologies générales:

4.2.1 Retard lié à un trouble endocrinien:

Selon Ajacques en 2002 (3), les troubles endocriniens ont des répercussions plus sévères dans le sens du retard d'éruption dentaire, qu'ils n'en ont à l'inverse dans le sens de la précocité d'éruption. En outre, les dysendocrinies sont beaucoup plus fortement répercutées sur l'âge de maturation osseuse que sur l'âge dentaire et l'éruption. On y trouve :

4.2.1.1 Hypothyroïdisme :

La thyroïde est une glande endocrine dont la production est double : elle sécrète la calcitonine, par ses cellules parafolliculaires, et les hormones thyroïdiennes, par ses cellules folliculaires. La production de la thyroxine (hormone T4) et de la tri-iodo-thyronine (hormone T3) résultent de la mise en oeuvre de multiples étapes. Il en va de même pour leurs actions. La fonction thyroïdienne est finement régulée. Les actions physiologiques des hormones thyroïdiennes sont multiples et importantes. Elles sont essentielles au métabolisme cellulaire, ainsi qu'à la croissance et au développement. Les hormones thyroïdiennes ont également d'importants effets sur le système cardio vasculaire, le système reproducteur et le système nerveux central (Vlaeminck-Guillem, 2003) (154).

4.2.1.1.1 Hypothyroïdisme acquis:

L'hypothyroïdie acquise est aussi appelée myxœdème. Elle se définit comme une insuffisance de sécrétion des hormones thyroïdiennes acquise se traduisant par une diminution du pouls, un ralentissement des idées, une constipation, une crainte du froid (39).

Ce sont les investigations détaillées par Baume et ses collaborateurs en 1954 (8) qui ont confirmé le rôle supposé des hormones thyroïdiennes lors de l'éruption dentaire.

Il est maintenant bien établi que chez les enfants hypothyroïdiens l'éruption des dents temporaires et permanentes sont retardées et elles peuvent présenter un émail hypoplasique de type "émail fluorotique". A l'opposé, un enfant hyperthyroïdien présentera une éruption dentaire accélérée.

On peut donc supposer que la « thyroid stimulating hormone » (TSH) contrôle probablement les premiers stades de l'éruption, car chez les enfants hypothyroïdiens, l'organe dentaire reste profondément inclus dans l'os sans évoluer, alors que le stade d'élaboration du germe n'est pas altéré (Ajacques, 2002) (3).

4.2.1.1.2 Hypothyroïdisme congénital; Crétinisme:

L'hypothyroïdisme congénital est du au manque congénital d'hormone thyroïdienne, marqué par un arrêt du développement physique et mental, une dystrophie des os et des parties molles, et un métabolisme de base abaissé. C'est la forme congénitale de l'insuffisance thyroïdienne, alors que le myxœdème est la forme acquise (39).

Chez le nourrisson cette hypothyroïdie comporte dans sa symptomatologie radiologique une densification du squelette touchant électivement les os longs et le crâne. Au niveau du crâne, la densification et l'épaississement de la voûte contrastent avec l'élargissement des sutures du au retard de maturation. La densification est plus accentuée à la base du crâne. Cette hypercondensation osseuse pourrait expliquer des retards d'éruption de l'hypothyroïdie (Ajacques, 2002) (3).

4.2.1.2 Hypopituitarisme

L'hypopituitarisme est la diminution ou l'arrêt de la sécrétion d'une ou de plusieurs hormones de la glande hypophysaire (hormone lutéinisante, Fsh, Somatotropine et hormone corticotrope). Ceci peut résulter de l'ablation chirurgicale ou d'une irradiation, de tumeurs hypophysaires non sécrétantes, de métastases tumorales et autres étiologies (39)

C'est Baume et ses collaborateurs qui se sont penché en 1954 sur les effets de l'hypophysectomie sur l'éruption dentaire. (9, 10)

Pour Ajacques en 2002 (3), chez les patients atteints de cette pathologie, 25 % présentent un écart par rapport à la moyenne d'âge dentaire, 50 % présentent un écart par rapport à la moyenne d'âge squelettique, sans que soit clairement établi le rôle respectif de toutes les hormones concernées dans les dysfonctionnements hypothalamohypophysaires (adrenocorticotrophic hormone [ACTH], growth hormone [GH], thyroid stimulating hormone [TSH], luteinizing hormone-releasing hormone [LH-RH], etc.).

4.2.1.3 Hypoparathyroïdie :

Selon Moulis et coll. en 2002 (101), l'hypoparathyroïdie peut être responsable d'éruptions retardées confortant le rôle supposé de PTHrP lors du processus éruptif. (Cf. 3.2.7.3.7.2 PTHrP et éruption dentaire).

4.2.1.4 Hypogonadisme :

Dans les deux sexes, les gonades (testicules chez l'homme et ovaires chez la femme) ont une double fonction (Ganong, 2005) (55):

- La production de cellules germinales ou gamétogénèse (spermatogénèse chez l'homme, ovogénèse chez la femme).
- La sécrétion d'hormones sexuelles, les androgènes (testostérone) et les oestrogènes (oestradiol, progestérone).

L'hypogonadisme est une affection caractérisée par une insuffisance de fonctionnement des gonades. L'hypogonadisme peut être congénital ou acquis.

Il serait responsable d'un retard d'éruption des dents permanentes à éruption post-pubertaire (Moulis et coll. en 2002) (101).

4.2.1.5 Diabète :

Un diabète non diagnostiqué ou mal équilibré est caractérisé, sur le plan buccal, par des problèmes parodontaux avec une inflammation gingivale, une perte d'os et la formation de poches en rapport avec l'hyperglycémie, des problèmes carieux, une sécheresse buccale et une haleine aigrelette et des retards d'éruption dentaire, qui peuvent être liés à l'hyperplasie gingivale.

La croissance et le développement des maxillaires peuvent être affectés entraînant des retards d'âge osseux avec dysharmonie dento-maxillaire consécutive (Olivier et coll., 1988) (110).

4.2.2 Retard lié à un trouble carentiel:

Selon Moulis et coll. en 2002 (101), des étiologies carentielles, les carences en vitamines A et D (le rachitisme) comptent parmi les causes systémiques les plus fréquentes des retards d'éruption en denture permanente.

4.2.2.1 Carence en Vitamine D:

Le rachitisme est une maladie du squelette liée à un défaut de minéralisation osseuse (ostéomalacie), touchant surtout le nourrisson. Elle se manifeste principalement au niveau des os longs à croissance rapide. Le rachitisme est l'expression extrême d'une carence en vitamine D. Il n'est plus rencontré de nos jours dans les pays développés.

Dans le tableau de carence en vitamine D des retards d'apparition dentaire sont rapportés, associés à des anomalies amélaire et la présence de caries précoces.

4.2.2.2 Carence en Vitamine A:

Dès le début du XXe siècle, l'expérimentation animale et l'observation clinique a montré que la vitamine A joue un rôle important dans un grand nombre de fonctions : on avait ainsi constaté que les animaux ou les patients carencés en vitamine A avaient une croissance diminuée, des infections graves, et finissaient par connaître des troubles ophtalmologiques caractéristiques désignés sous le nom de "xérophtalmie".

Cette carence est reconnue par Bigeard et coll. en 1997 comme provoquant des retards d'éruption (18).

4.2.3 Retard lié à une cardiopathie:

Selon Olivier et coll. en 1988 (109), les cardiopathies congénitales ont une influence en odonto-stomatologie, plus marquée dans le cas des cardiopathies cyanogènes que dans celui des cardiopathies non cyanogènes. On peut rencontrer chez les patients atteints, une gingivite cyanotique, une stomatite, une glossite. L'éruption dentaire est retardée. Le risque carieux et les défauts d'émail sont augmentés.

4.2.4 Retard lié à un trouble infectieux:

4.2.4.1 Infection virale: Le V.I.H :

En 2003, Fine et coll. (52), alors qu'ils observaient les répercussions cliniques de l'infection H.I.V chez l'enfant, ont pu constater des retards d'éruption dentaire chez les patients atteints par rapport au groupe témoin. L'étude a porté sur une durée de trois ans avec des visites espacées de six mois. L'âge des patients s'étendait de deux à quinze ans.

4.2.5 Retard d'origine toxique:

4.2.5.1 Intoxication à l'Uranium:

Dans une étude de 2003 (126), Pujadas et ses collaborateurs ont observé, chez le rat, des retards d'éruptions sept jours après injection de nitrate d'uranyl. En 2007 (127), ils ont approfondi leurs investigations et ont cherché à mettre en évidence la persistance ou non de ces retards, d'éruption et de croissance mandibulaire, à vingt sept jours après injection. L'évaluation histomorphométrique sur coupes histologiques a été réalisée sur les racines mésiales des premières molaires mandibulaires. Les retards constatés chez les rats sacrifiés au septième jour n'ont pas été retrouvés chez ceux tués au vingt septième jour.

Pour les auteurs le retard initié par l'injection de dérivé d'Uranium a été totalement rattrapé.

4.2.5.2 Chimio et Radiothérapies:

Les traitements anti-cancéreux qu'il s'agisse de la radiothérapie et la chimiothérapie, plus fréquente chez l'enfant, ont des conséquences importantes sur le développement dentaire. Cetiner et Alpaslan (32) ont observé les effets à long terme d'un traitement anti-néoplasique chez l'enfant sur une période de huit ans. Ils rapportent en 2004 les observations radiographiques chez un enfant. Ont été constatées des anomalies radiculaires (racines courtes, coniques, en forme de « V »). Sont associés à ces anomalies morphologiques, des retards d'éruption des dents définitives et des dents ectopiques.

4.2.5.3 Saturnisme infantile:

Pearl et ses collaborateurs (115) rapportent le cas, en 1980, d'un enfant présentant un retard d'éruption de la dentition lactéale associé à une intoxication congénitale au plomb.

4.2.5.4 Intoxication à la fumée de tabac:

En 1996, Kieser et ses collaborateurs (72) ont étudié l'influence du tabagisme parental sur les enfants de sept à dix ans. Des retards de formation dentaire ont été rapportés ainsi qu'un décalage entre l'âge civil et l'âge dentaire traduit par des retards d'éruption.

4.2.5.5 Intoxication à la dioxine :

Si les conséquences de l'exposition aux dioxines sur l'organisme sont à ce jour relativement bien connues, aucune anomalie au niveau dentaire n'est mentionnée par les experts. Maurin et coll. en 2005 (98) font le point sur les données actuelles concernant les conséquences engendrées par une exposition aux dioxines au cours du développement dentaire. Le terme de dioxines désigne les composés aromatiques tricycliques chlorés qui sont des polluants rejetés dans l'atmosphère dont les effets toxiques s'exercent au cours du développement et de la croissance de l'embryon et du nouveau-né. Les études réalisées chez l'animal, ont montré une forte perturbation du développement dentaire et de nombreux défauts de minéralisation de l'émail. Chez l'humain on note un fort taux d'hypominéralisation de l'émail, d'hypodonties, de retards d'éruption chez les sujets exposés aux dioxines durant leur enfance.

4.2.5.6 Retard chez l'enfant prématuré:

Ces retards d'éruption concernent les dents lactéales. Les facteurs mis en évidence en 1994 par Viscardi et coll. (153) seraient le poids de naissance, le degré de prématurité, l'apnée à la naissance ou encore l'âge d'alimentation per-os. Il apparaît dans cette étude que le facteur le plus significatif est la durée d'intubation orale. En 1996 (140) et 1997 (141), Seow analyse les effets de la prématurité et d'un faible poids de naissance sur le développement de la denture de l'enfant. Outre des anomalies de structure dentaire (anomalies de l'émail) il confirme les retards d'éruption dentaire.

4.2.6 Paralysie :

Le handicap consécutif à une paralysie entraîne comme la plus part des handicaps une difficulté de soins, les dents sont, plus fréquemment, pas ou peu traitées. Pope et Curzon en 1991 (121), ont pu également associer à ce handicap de fréquents retards d'éruption dentaire dans le groupe d'enfants observé.

4.2.7 Variations d'altitude :

L'influence des variations d'altitude sur l'éruption dentaire a été observée chez le rat. Ces rats ont été soumis à des pressions atmosphériques différentes correspondant à des altitudes données. L'altitude entraîne une baisse de pression associée à une diminution de la pression partielle en oxygène. Cette exposition des rats à une atmosphère plus pauvre en oxygène a eu pour conséquences, outre des retards staturaux et pondéraux, des retards d'éruption dentaire (Giglio et coll., 1987) (57).

4.2.8 Insuffisance rénale :

L'étude menée par Giglio et coll. en 1994 (56), a montré, que l'éruption était significativement retardée chez les rats présentant des lésions du tubule rénal.

4.2.9 Maladie cœliaque :

Des retards d'éruption dentaire, des hypoplasies amélaire et un indice carieux élevé ont été rapportés par Prati et coll. en 1987 (123) chez des patients atteints de la maladie cœliaque. Il s'agit d'une maladie auto-immune, caractérisée par une atteinte de tout ou partie des villosités recouvrant l'intestin grêle. Cette maladie est due à une intolérance au gluten et aux protéines apparentées. Il en résulte une malabsorption et donc des carences alimentaires.

4.2.10 Retard lié à un trouble génétique:

4.2.10.1 Syndrome de Pierre Marie Sauton ; Dysostose cleïdo-crânienne (CCD):

Le syndrome de Pierre Marie Sauton est une atteinte osseuse héréditaire se caractérisant par une diminution de volume ou une absence de clavicule, associée à un retard ou à une absence de soudure des os du crâne avec malformations des dents. Cette maladie, observée sans doute depuis 1765, obéit à un mode de transmission dominant. Le gène défaillant est situé sur le chromosome n° 6 ou 14. Pour certains (Goodman en 1975) (58), la transmission se ferait sur le mode récessif. Ce gène code pour un facteur de transcription Runx2/Cbfa1, facteur clef du recrutement ostéoblastique.

Au niveau dentaire les symptômes sont très caractéristiques de la CCD avec l'éruption retardée des dents permanentes. Les dents permanentes présentent un retard de l'édification radiculaire et un potentiel éruptif diminué mais néanmoins présent. Les techniques chirurgicales pour favoriser l'éruption des dents successives incluent l'extraction de toutes les dents temporaires et l'ablation de l'os recouvrant les cryptes des dents impactées. La situation est compliquée par la présence des dents surnuméraires (jusqu'à 30 dans certains cas). Celles-ci s'apparentent à une troisième denture. (Omim ; Orphanet) (111, 114).

4.2.10.2 Syndrome de Rieger:

Décrit en 1935 par Rieger ce syndrome consiste en une malformation oculaire associée à des atteintes générales. C'est une affection génétique autosomique dominante hétérogène (au moins deux gènes connus). On la découvre dès la naissance par une ectopie irienne ou une polycorie (pupilles multiples) qui s'associe à un glaucome dans 50% des cas. Des agénésies ou des hypoplasies dentaires sont associées. Des anomalies du squelette, tels une hypoplasie maxillaire ou un hypertélorisme (augmentation de la distance inter-orbitaire) sont constatées. Enfin une hernie ombilicale, un diverticule de Meckel (diverticule au niveau du système digestif), des anomalies des organes génitaux externes ou une dystrophie myotonique peuvent être retrouvés. D'origine génétique, le premier gène cloné est le RIEG 1 situé sur le chromosome 4 en q25-q26 et code pour une protéine, la solurshine, dont le rôle est en cours d'étude. Un deuxième gène localisé en 13 q14 est également identifié.

Oligodontie et anodontie sont des signes très fréquents avec des retards d'éruption dentaire associés. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA782 / MIM : [180500 601499](#))

4.2.10.3 Syndrome Tricho dento osseux:

Le syndrome tricho-dento-osseux (TDO) est une forme de dysplasie ectodermique caractérisée par des cheveux bouclés à frisés à la naissance, une hypoplasie de l'émail avec décoloration et taurodontisme des molaires, une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) et de l'épaisseur de la corticale des os du crâne. La maladie a une grande variabilité clinique, l'hypoplasie de l'émail et le taurodontisme constituant les manifestations les plus caractéristiques. Les manifestations capillaires et osseuses sont plus variables et dépendent de l'âge. Les autres manifestations incluent des ongles plats et cassants, une susceptibilité accrue aux caries et aux abcès dentaires, un retard de l'éruption dentaire, une sclérose tubulaire des os longs, une dolichocéphalie (liée à une crâniosynostose) et l'absence de pneumatisation de la mastoïde, du sinus frontal et du diploé de la voûte crânienne. La maladie se transmet sur le mode autosomique dominant. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA3352 / MIM : [190320](#))

4.2.10.4 Syndrome de Poland:

Le syndrome de Poland est une malformation rare associant à des degrés divers des anomalies thoraciques et des anomalies du membre supérieur homolatéral. L'anomalie constante est l'agénésie des faisceaux sternocostaux du pectoralis major. Les anomalies thoraciques sont musculaires, ostéocartilagineuses et cutanéoglandulaires. Chez la femme, on retrouve une asymétrie mammaire par hypoplasie homolatérale, pouvant réaliser au maximum une aplasie mammaire unilatérale. Des inclusions dentaires sont retrouvées entraînant des retards, voir l'absence d'éruption des dents concernées (Farge et coll., 1992) (50). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA2911 / MIM : [173800](#))

4.2.10.5 Syndrome d'Albright:

L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (pseudo hypoparathyroïdie) est une maladie héréditaire caractérisée sur le plan clinique par une brachymétopie, un faciès lunaire, une obésité, un retard de croissance et des calcifications extra-squelettiques. Un retard mental modéré est parfois associé. Les signes biologiques résultent d'une résistance du rein à l'action de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante avec une pénétrance et une expressivité variable. Un mécanisme d'empreinte parentale est retrouvé dans ce syndrome. Au niveau dentaire des oligo/anodonties, des anomalies de l'émail, des canaux radiculaires larges et des éruptions tardives sont retrouvées dans plus de 30% des cas (Piette et Reyckler, 1991) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA665 / MIM : [103580](#) [103581](#) [600430](#))

4.2.10.6 Syndrome de Lowry Mac Lean:

Les Retards dentaires, crâniosynostose, retard mental, glaucome, fente palatine et anomalies cardiaques sont fréquents (Moulis et coll. en 2002) (101). C'est un syndrome sporadique. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA2409 / MIM : [600252](#))

4.2.10.7 Dysplasie hémi maxillo faciale:

Il s'agit d'un syndrome sporadique, associant une asymétrie faciale par augmentation unilatérale de la taille des procès alvéolaires maxillaires et des gencives, avec des hypoplasies et des agénésies dentaires. Une hypertrichose hémifaciale ipsilatérale complète la symptomatologie (Piette et Goldberg ; 2001) (119).

4.2.10.8 Syndrome Oro Facio Digital :

C'est une famille de syndromes se caractérisant par un ensemble de malformations touchant spécifiquement la bouche, la face et les mains. Ces syndromes liés à l'X se transmettent sur le mode dominant pour deux d'entre eux; ils sont létaux chez les personnes de sexe masculin. Pour les autres leur transmission est autosomique récessive. Ces maladies génétiques touchent donc souvent les filles et on peut distinguer dix formes :

Les types I (Syndrome de Papillon-Léage et Psaume) et VII sont à transmission dominante liée à l' X, le type VIII est à transmission récessive liée à l'X, les types II (Syndrome de Mohr), III, IV, V, IV, IX sont à transmission autosomique récessive.

Les symptômes communs sont les suivants : Retard psychomoteur, anomalies digitales, anomalies du visage associant une modification du volume des os malaires, des cartilages du nez, de l'os frontal, associée à un hypertélorisme, une micrognathie, un retard pondéral. Des anomalies dentaires anodontie/oligodontie et des retentions dentaires sont quasiment constantes. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA2750 / MIM : [311200](#))

4.2.10.9 Odontodysplasie :

Il s'agit d'une anomalie héréditaire ou acquise rare qui a reçu différentes appellations parmi lesquelles on relèvera « dents-fantômes » (ghost-teeth). Elle peut être localisée, régionale ou généralisée. L'émail et la dentine sont atteints. Il y a une prédominance de sexe (féminine) et de site (denture temporaire dans les régions antérieures, mais les deux dentures peuvent être affectées). L'atteinte peut être purement mandibulaire ou parfois maxillo-mandibulaire. Cliniquement c'est vers l'âge de trois ou quatre ans que l'anomalie se manifeste. L'éruption des dents est retardée voire totalement entravée. Ces dents plus petites ont des déformations marquées et apparaissent mates et rugueuses, fines, jaunâtres (Piette et Goldberg, 2001) (119). (Orphanet) (114). (N°Orphanet ORPHA83450)

4.2.10.10 Syndrome de Down ; Trisomie 21:

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique bien connue qui fait référence à la présence d'un chromosome supplémentaire sur la paire 21 ; elle est également appelée syndrome de Down, c'est la plus fréquente des trisomies (1/1.000 naissances). Les principaux critères diagnostiques regroupent une hypotonie, une brachycéphalie, un élargissement de la langue, un petit nez avec une ensellure nasale courte, des oreilles petites et mal ourlées, une nuque courte, élargie, la paume des mains avec un sillon médian unique, une clinodactylie du cinquième doigt avec une hypoplasie des phalanges médianes, des petits pieds, des anomalies ophtalmologiques. Des malformations cardiaques parfois sévères et une incidence élevée de leucémies sont rapportées. Les trisomies 21 peuvent présenter une microdontie locale ou

généralisée ainsi qu'une sensibilité aux maladies parodontales (Desai, 1997) (45). On note des agénésies fréquentes des incisives maxillaires latérales permanentes ainsi que des prémolaires et des racines courtes dans les régions antérieures. Qu'il s'agisse de la denture temporaire ou de la denture définitive, elles sont perturbées tant dans le temps que dans l'espace (Massler et Schour, 1941) (97). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA870 / MIM : [190685](#))

4.2.10.11 Syndrome de Gardner:

Découverte en 1953 par Gardner et ses collaborateurs, la polypose adénomateuse familiale est une affection héréditaire, responsable de 1% des cancers colorectaux, elle se transmet sur un mode autosomique dominant. Cependant dans 10% des cas environ, elle est due à une nouvelle mutation.

Le pronostic est dominé par le risque de dégénérescence des polypes coliques. Si bien qu'il est proposé, aux enfants nés d'un parent atteint, des coloscopies annuelles à partir de 11 ans jusqu'à environ quarante ans. Le gène de cette maladie (APC) est localisé sur le chromosome 5 en q21.

Au niveau de la denture des odontomes sont fréquemment associés à ce syndrome familial. A l'inverse des retards d'éruption et des dents surnuméraires sont des signes plus occasionnels. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA733 / MIM : [175100](#))

4.2.10.12 Progeria :

Le progeria de Hutchinson-Gilford est une affection caractérisée par un vieillissement prématuré. Les signes cliniques et radiologiques principaux comprennent une alopécie, une peau fine, une hypoplasie des ongles, une absence de graisse sous cutanée, et une ostéolyse. L'intelligence est normale. Les patients décèdent précocement dans un contexte d'athérosclérose, de maladie cérébrovasculaire ou de dénutrition. La plupart des observations sont sporadiques, dues à une mutation *de novo* tronquante dominante et récurrente du gène LMNA qui code pour la lamine A et qui a été retrouvée chez la majorité des patients atteints de progeria. Il existe de nombreux syndromes progéroïdes représentant des diagnostics différentiels.

Des retards d'éruption sont très fréquemment retrouvés, de même qu'une face étroite avec micrognathisme dans un contexte de retard pubertaire et de croissance (nanisme). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA740 / MIM : [176670](#))

4.2.10.13 Syndrome d'Apert: Acro-céphalo-syndactylie type 1 (ACPS 1)

Le syndrome d'Apert est une malformation majeure, associant une facio-craniosténose et des syndactylies osseuses et membranaires des quatre extrémités. Le maxillaire supérieur est très hypoplasique, avec inversion de l'articulé dentaire et des malocclusions associés ainsi que des éruptions dentaires retardées. La face est large avec un nez en bec, un hypertélorisme constant. L'atteinte mentale est extrêmement fréquente et souvent lourde. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant et a un caractère sporadique. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA87 / MIM : [101200](#))

4.2.10.14 Rachitisme vitamino-résistant:

Les rachitismes vitamino-résistants sont par définition des rachitismes non corrigés par le traitement par la vitamine D, alors que les rachitismes carenciels le sont. Ils associent un défaut de minéralisation visible sur les radiographies du squelette portant sur le cartilage de croissance (rachitisme) et sur l'os (ostéomalacie), ainsi que des anomalies de l'homéostasie phosphocalcique malgré un statut vitaminique D satisfaisant. Ils se traduisent cliniquement dès la petite enfance par des déformations du squelette, particulièrement des membres inférieurs, et par d'autres traits variables selon l'étiologie de la résistance. Les formes héréditaires des rachitismes vitamino-résistants entrent dans deux cadres nosologiques distincts:

- 1- les rachitismes hypophosphatémiques.
- 2- les rachitismes pseudo-carenciels ou hypocalcémiques.

Les dents de ces patients présentent un développement ralenti, l'émail apparaît moins minéralisé et de fait plus susceptible à la pathologie carieuse. Associé au développement ralenti, l'éruption dentaire est tardive. (Orphanet) (114).

(N°Orphanet ORPHA437 / MIM : [193100](#) [241520](#) [241530](#) [264700](#) [277440](#) [300554](#) [307800](#) [600081](#) [600785](#))

4.2.10.15 Syndrome de Christ Siemens Touraine:

Le syndrome de Christ-Siemens-Touraine est une dysplasie ectodermique (DE) caractérisée par une triade de signes comportant des cheveux clairsemés, des dents anormales ou absentes et l'incapacité de suer en raison du manque de glandes sudoripares. Les dysplasies ectodermiques sont un groupe hétérogène de désordres caractérisés par des anomalies de développement des structures d'origine ectodermiques. Ce syndrome est transmis sur le mode récessif lié à X (sur un mode autosomique plus rarement et exceptionnellement dominant). La plupart des patients présentant ce syndrome ont une espérance de vie normale et une intelligence normale. Au niveau dentaire les tableaux peuvent être hétérogènes mais les atteintes sont constantes. La microdontie peut être totale ou partielle caractérisant l'anomalie de taille ; l'hypodontie voir l'anodontie caractérisent l'anomalie de nombre, les dents sont coniques et quelque soit le tableau clinique les dents présentent des retards d'éruption. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA181 / MIM : [129490](#) [224900](#) [305100](#))

4.2.10.16 Syndrome de Bloch Sulzberger; Incontinentia pigmenti:

L'Incontinentia pigmenti (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 tissus et des organes issus de l'ectoderme et du mésoderme. Des anomalies de la peau, des cheveux, des ongles, des dents, une épilepsie, un retard du développement, un retard mental, une ataxie, des anomalies spastiques, une microcéphalie, une atrophie cérébrale, une hypoplasie du corps calleux, un œdème cérébral peuvent survenir. Cette maladie est transmise sur le mode dominant lié à l'X. Les mutations du gène NEMO/IKK- γ qui code un composant important du facteur nucléaire de signalisation Kappa-B (NF- κ B) sont responsables de l'IP. Les signes dentaires les plus courants sont l'hypodontie, une forme conique des dents avec des tubercules accessoires, dents pouvant être concernées par des inclusions et des éruptions tardives. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA464 / MIM : [308300](#))

4.2.10.17 Syndrome d'Andersen-Pindborg: GAPO

Décrit pour la première fois par Andersen et Pindborg en 1947, le syndrome GAPO est une maladie génétique très rare. GAPO est l'acronyme de : G pour Growth retardation (nanisme), A pour Alopecia, P pour Pseudoanodontia (pseudoanodontie par défaut d'éruption des germes dentaires temporaires et définitifs), O pour Optic atrophy (signe non constamment retrouvé). Les patients présentent une dysmorphie faciale typique avec des bosses frontales proéminentes, un front haut, un hypertélorisme, une dépression médiofaciale avec un pont nasal déprimé, des narines antéversées, une micrognathie et des lèvres épaisses (Tipton et Gorlin, 1984) (150).

L'étiologie du syndrome GAPO est inconnue, sa transmission probablement autosomique récessive. (Oimim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA2067 / MIM : 230740)

4.2.10.18 Syndrome d'Albers Shonberg: ostéopétrose:

Les ostéopétroses représentent un groupe hétérogène d'ostéopathies héréditaires autosomiques qui ont en commun une condensation squelettique anormale généralisée due à un trouble de la résorption osseuse. L'ostéopétrose d'Albers-Schonberg ou ostéopétrose autosomique dominante de type 2 est l'une des quatre formes d'ostéopétrose humaine. Les différentes manifestations de la maladie sont : des fractures à traumatisme minime, des paralysies de paires crâniennes, une ostéomyélite mandibulaire, des douleurs osseuses chroniques. La radiologie suffit au diagnostic : ostéocondensation généralisée.

Le développement de la dentition peut être sévèrement perturbé chez les enfants souffrant d'ostéopétrose. Ces troubles comprennent des éruptions retardées voir des impactions dentaires, des hypoplasies amélaire et des anomalies de forme (Dick et Simpson, 1972) (46). (Oimim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA53 / MIM : 166600)

4.2.10.19 Syndrome de Gorlin:

Ce syndrome autosomique dominant décrit par Gorlin en 1960, associe un retard psychomoteur, des anomalies squelettiques faciales (hypoplasie de l'étage moyen, crâniosynostose) et thoraciques ainsi que la présence de naevi basocellulaires sur la partie supérieure du corps. Des anomalies cardiaques et des organes génitaux sont également

retrouvées. Les kystes dentigères sont prédominants à la mandibule et rares au maxillaire. Ces kystes entraînent l'inclusion de plusieurs dents à laquelle s'associe un retard d'éruption (Farge et coll., 1992) (50). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA2095 / MIM : 233500)

4.2.10.20 Syndrome de Romberg:

C'est une atrophie hémifaciale accompagnée d'épilepsie contralatérale, de névralgie trigémينية et d'une anomalie des yeux et des cheveux ; les dents, du côté affecté, subissent des retards d'éruption et peuvent présenter des racines atrophiques (Piette et Reychler, 1991) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA1214 / MIM : 141300)

4.2.10.21 Syndrome d'Opitz:

Selon Farge et coll. en 1992, ce syndrome associe un hypertélorisme, une malformation de l'urètre chez l'homme et des anomalies du crâne. Des anomalies dentaires (dents fusionnées) ont été rapportées, des dents surnuméraires associées à une micrognathie avec encombrement peuvent être observées. Ces anomalies dentaires sont toujours accompagnées de retards d'éruption (50). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA2745 / MIM : 145410 300000)

4.2.10.22 Syndrome de Dubowitz:

Des retards dentaires occasionnels, une microcéphalie, un retard mental et une petite taille sont les principales caractéristiques de ce syndrome (Moulis et coll. en 2002) (106). Pouvant aussi être caractérisé par une voie anormalement aiguë, ce syndrome se transmet sur un mode autosomique récessif (Piette et Reychler, 1991) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA235 / MIM : 223370)

4.2.10.23 Syndrome de Rothmund Thompson:

Le syndrome de Rothmund-Thomson ou poïkilodermie congénitale ; ce syndrome associe des dents surnuméraires ou des agénésies, des retards d'éruption, ainsi qu'un hypogonadisme et une cataracte bilatérale (Moulis et coll., 2002) (101).

4.2.10.24 Mucopolissacharidose: MPS

Les MPS sont des affections transmissibles dues à un déficit des enzymes lysosomale nécessaires à la dégradation des glycosaminoglycanes (GAG) (Chales et Guggenbuhl, 2004) (33). Ces glycosaminoglycanes non ou partiellement dégradés sont stockés dans les lysosomes et/ou excrétés dans l'urine. Les MPS I à VII impliquent un déficit de 1 à 10 enzymes.

La transmission de ces affections héréditaires se fait de façon autosomique récessive, à l'exception de la maladie de Hunter liée au sexe.

Les patients atteints de MPS se caractérisent de trois façons : par un syndrome dysmorphique (MPS I, MPS II, MPS VII), par un retard mental (MPS III), par l'association d'une dysplasie osseuse sévère, d'un dysmorphisme modéré et d'une intelligence normale (MPS IV, MPS VI).

Voici détaillées, les trois mucopolysaccharidoses majeures associées à des retards d'éruption dentaire :

4.2.10.24.1 Syndrome de Hurler:

La mucopolysaccharidose de type I est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses. Il en existe trois variantes. La transmission est autosomique récessive. Les signes dentaires sont des anomalies de position dentaires, consistant en des dents très espacées, on note également des hyperplasies gingivales. Des retards d'éruption des dents définitives sont rapportés (Piette et Goldberg, 2001) (119). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA579 / MIM : [607014](#) [607015](#) [607016](#))

4.2.10.24.2 Syndrome de Hunter:

La mucopolysaccharidose de type II (MPS II) est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidose. Sa prévalence est estimée entre 1/72 000 à 1/132 000 naissances masculines. Il existe un éventail de formes cliniques allant de formes sévères (les plus fréquentes) caractérisées par une régression psychomotrice précoce à des

formes atténuées. Il s'agit de la seule mucopolysaccharidose transmise sur le mode récessif lié à l'X. Seuls les garçons sont en principe touchés. Les signes dentaires sont des anomalies de positions dentaires, consistant en des dents très espacées, et des éruptions retardées concernant plutôt la dentition définitive. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA580 / MIM : [309900](#))

4.2.10.24.3 Syndrome de Maroteaux-Lamy:

Le syndrome de Maroteaux-Lamy ou mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses caractérisée par une atteinte somatique sévère. Le développement intellectuel est habituellement normal ou quasi normal mais les atteintes auditives et ophtalmologiques peuvent engendrer des difficultés d'apprentissage. Les symptômes et la sévérité de la maladie varient considérablement d'un patient à l'autre. La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. Des cas de retards d'éruption dentaires de fréquence imprécisée ont été rapportés notamment des molaires définitives. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA583 / MIM : [253200](#))

4.2.10.25 Mannosidose :

C'est une maladie autosomique récessive due à un déficit de l' α -D-mannosidase. Il en résulte une accumulation intracellulaire et urinaire d'oligosaccharides contenant du mannose.

La maladie est découverte habituellement vers la 2^e ou 3^e année de la vie devant l'apparition d'un retard mental, d'une atteinte de l'audition, d'une hépatosplénomégalie, d'une dysostose ressemblant au syndrome de Hurler et d'un déficit de l'immunité. Des retards dentaires sont rapportés probablement du fait d'une macroglossie (Chales et Guggenbuhl, 2004) (33). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA61 / ORPHA118 / MIM: [248500](#) [248510](#))

4.2.10.26 Aspartilglycosaminosidurie:

L'aspartylglucosaminurie est une pathologie lysosomale autosomique récessive due au déficit en aspartylglucosaminidase.

Les premiers signes apparaissent vers 2 ou 3 ans, sous la forme d'un retard mental d'évolution lente et progressive, d'instabilité psychomotrice avec hyperlaxité articulaire, d'infections récidivantes respiratoires et cutanées. Une polyarthrite chronique est fréquente. Radiographiquement, il existe un épaississement de la voûte du crâne. Des retards dentaires sont rapportés probablement du fait de la macroglossie (Chales et Guggenbuhl, 2004) (33).

4.2.10.27 Syndrome de Rutherford:

A transmission autosomique dominante, ce syndrome est associé à une fibromatose gingivale entraînant des retards d'éruption (Moulis et coll., 2002) (101). Il est par ailleurs caractérisé par des dystrophies cornéennes et un retard mental. L'absence d'éruption dentaire peut s'accompagner de résorptions radiculaires (Piette et Reychler, 1991) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA2709 / MIM : [180900](#))

4.2.10.28 Syndrome de Muray Puretic Dresher:

Une fibromatose gingivale est associée à ce syndrome entraînant des retards d'éruption (Moulis et coll. en 2002) (101).

4.2.10.29 Syndrome de Cross:

Ce syndrome est caractérisé par une microphthalmie, un retard mental, une athétose (l'athétose se caractérise par des mouvements involontaires, lents, irréguliers, de petites amplitudes, ininterrompus, affectant tout particulièrement la tête, les membres et le cou), une hypopigmentation cutanée. Il se transmet vraisemblablement sur un mode autosomique récessif. Une fibromatose gingivale est associée à ce syndrome entraînant des retards d'éruption (Piette et Reychler, 1991; Moulis et coll., 2002) (120) (101). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA1339 / MIM : [122850](#))

4.2.10.30 Syndrome de Laband:

Une fibromatose gingivale est associée à ce syndrome entraînant des retards d'éruption. Il se caractérise également par des anomalies auriculaires, nasales, osseuse, ingulaires et une hépto-splénomégalie. Il est à transmission autosomique récessive. (Piette et

Reychler, 1991 (120) ; Moulis et coll. en 2002(101)). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA3473 / MIM : [135500](#))

4.2.10.31 Ostéogénèse imparfaite (Syndrome de Lobstein) :

C'est l'ostéogénèse imparfaite dont la transmission est autosomique dominante et à expression variable.

Les gènes responsables des différentes formes de la maladie sont localisés sur les chromosomes 17q21.31-q22.05 et 7q21.3-9 22.1.

La maladie résulte de mutation des gènes qui codent l'une ou l'autre chaîne α du collagène de type 1. Cette maladie est subdivisée en quatre types, depuis le type II létal, jusqu'au type I peu sévère. Chacun des types est à son tour subdivisé, sur la base ou non d'une dentinogénèse imparfaite associée. Une diminution quantitative de collagène se traduit par le type I, alors que les ostéogénèses imparfaites de type II, III et IV résultent d'altérations à la fois quantitative et qualitative de la synthèse du collagène.

Schématiquement l'ostéogénèse imparfaite est caractérisée par une fragilité osseuse marquée (maladie des os de verre), des sclérotiques bleues, une laxité articulaire anormale et une surdité. L'éruption dentaire est tardive notamment pour les dents déciduales. Les associations à une dentinogénèse imparfaite de type I sont fréquentes.

(Piette et Goldberg, 2001) (119).

Le syndrome de Vrolik est une forme grave d'ostéogénèse imparfaite. En plus des fractures on observe des troubles de croissance des os longs et une dysmorphie faciale plus accentuée. Transmise sur un mode autosomique récessif, des retards d'éruption accompagnent cette maladie (Piette et Reychler, 1991) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA666 / MIM : [166200](#) [166210](#) [166220](#) [166230](#) [166240](#) [259420](#) [259440](#) [610682](#) [610854](#) [610915](#))

4.2.10.32 Syndrome de Gaucher:

La maladie de Gaucher, à transmission autosomique récessive, est une déficience de l'enzyme lysosomale, la glucocérébrosidase. Il en résulte une déposition lipidique au sein du système réticulo-endothélial.

Cette maladie se caractérise par une hépato splénomégalie et le remplacement de la moelle osseuse par des macrophages chargés de lipides, entraînant une insuffisance médullaire (leucopénie, thrombocytopénie).

Des lésions osseuses prédominent aux métaphyses des grands os. Au niveau des maxillaires, l'examen radiologique peut montrer une ostéoporose des maxillaires, des corticales et des rhizalyses dentaires notamment au niveau des molaires.

Carter et ses collaborateurs en 1998 ont observé un retard d'éruption des dents permanentes au niveau des deux arcades et distalement aux canines dans plus de 50% des cas (Carter et coll., 1998) (31).

4.2.10.33 Cystinose :

La cystinose est une affection liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes entraînant une accumulation lysosomale de cet acide aminé dans différents organes. La cystinose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Un retard de croissance fait partie du tableau clinique.

Une éruption retardée peut concerner les deux dentures et serait due à l'important retard de minéralisation des dents et à l'arrêt de la formation radiculaire. Des stomatites, l'absence de lamina dura et une perte osseuse inter dentaire peuvent compléter la symptomatologie au niveau buccal (Au niveau facial, la mandibule subit un épaissement et une densification osseuse pouvant expliquer les retards d'éruption dentaire. On peut observer la présence de dents hypoplasées avec la persistance des dents temporaires retardant l'éruption des dents définitives (Nazif et Osman, 1973; Piette et Reyhler, 1991) (104) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA213 / MIM : 219750 219800 219900)

4.2.10.34 Syndrome de Lowe:

Le syndrome de Lowe, ou syndrome oculo-cérébro-rénal, est une maladie multi systémique caractérisée par des anomalies des yeux, du système nerveux et des reins. C'est une maladie rare liée à l'X. Une association de kystes d'éruption a été remarquée avec ce syndrome. Ces kystes sont responsables de retards d'éruption dentaire (Piette et Goldberg ; 2001) (119). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N°Orphanet ORPHA534 / MIM : 309000)

4.2.10.35 Syndrome de Pyle:

La maladie de Pyle ou dysplasie métaphysaire familiale ou ostéodysplasie métaphysaire (Le Merrer, 2001) (79). Elle touche les deux sexes et se transmet selon un mode dominant à pénétrance variable. L'examen clinique est normal on constate des déformations modérées du crâne et des membres. Au niveau facial, la mandibule subit un épaissement et une densification osseuse pouvant expliquer les retards d'éruption dentaire. On peut observer la présence de dents hypoplasées avec la persistance des dents temporaires retardant l'éruption des dents définitives (Piette et Reychler, 1991) (120).

4.2.10.36 Syndrome de Seckel (SCKL):

Le syndrome de Seckel est un syndrome rare à transmission autosomique récessive. Il est caractérisé par un retard de croissance intra-utérin et post-natal grave. Un retard mental est associé à un aspect typique de l'étage moyen de la face (« bird-headed »), des anomalies des membres avec dislocation des têtes fémorales sont décrites, de même qu'une scoliose et des malformations gastro-intestinales. Une association avec des résultats dentaires peu communs est rapportée par De coster et coll. en 2006 (44). Un garçon de quatorze ans atteint de ce syndrome présente par ailleurs une hypoplasie amélaire, des dysplasies radiculaires lactéales, une microdontie et une oligodontie. La dentition définitive est tardive. Cet ensemble de symptômes pourrait représenter un nouveau phénotype. (Oimim) (111). (MIM : 210600)

4.2.10.37 Syndrome de Giedion:

La stature des patients atteints de ce syndrome est petite, ils présentent des déformations digitales, des sourcils épais contrastants avec des cheveux clairsemés. Associés à d'autres anomalies dentaires, des retards d'éruption peuvent caractériser ce syndrome. (Oimim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA798 / MIM : 269150)

4.2.10.38 Syndrome de Lange Cornelia:

Présentant un long philtrum, un sinophris (convergence des sourcils au niveau de la pyramide nasale), une teinte bleutée des yeux, de la bouche (en forme de « bouche de carpe ») et du nez (aux narines antéversées), les personnes atteintes de ce syndrome peuvent également présenter un retard de l'éruption dentaire. Ce syndrome est transmis selon le mode autosomique récessif. (Farge et coll. 1992) (50). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N°Orphanet ORPHA199 / MIM : [122470](#) [300590](#) [610759](#))

4.2.10.39 Syndrome d'Aarskog:

Les patients atteints par ce syndrome présentent un retard de croissance et un faciès caractéristique (face ronde, hypertélorisme, anomalies auriculaires). Piette et Reychler en 1991 (120) rapportent la présence de retards dans le développement dentaire et dans le processus éruptif. Des encombrements dentaires sont associés à une hypoplasie des maxillaires. (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N°Orphanet ORPHA915 / MIM : [100050](#) [227330](#) [305400](#))

4.2.10.40 Syndrome de Hallermann-Streiff:

Ce syndrome est caractérisé sur le plan général par un nanisme et un retard mental. Les patients présentent un nez crochu long et fin leur donnant un « faciès en tête d'oiseau », associé à une hypotrichose. La mandibule est hypoplasique. Des retards d'éruption des dents permanentes associés à la persistance des dents déciduales ont été notés (Piette et Reychler, 1991) (120) de même que la présence de dents néo-natales. (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N°Orphanet ORPHA2108 / MIM : [234100](#))

4.2.10.41 Syndrome de Fairbanks:

Ce syndrome associe une petite stature, une crâniosynostose avec prognathisme mandibulaire, des ostéolyses métaphysales et une platyspondylie. A transmission autosomique dominante, des absences multiples d'éruption existent dans ce syndrome aussi appelé dysplasie ostéoglyphonique (Piette et Reyhler, 1991) (120).

4.2.10.42 Syndrome de Prader Willie:

C'est un syndrome sporadique dont les signes cliniques sont une petite taille, une hypotonie musculaire, une obésité et un hypogonadisme. Les retards dentaires atteignent les dents lactéales et sont accompagnés de dents surnuméraires à l'émail hypoplasique (Piette et Reyhler, 1991 ; Piette et Goldberg, 2001) (120, 119).

4.2.10.43 Ichtyose vulgaire:

C'est la forme d'ichtyose la plus fréquente elle se transmet sur le mode autosomique dominant. Elle se caractérise par une sécheresse cutanée donnant à la peau un aspect écailleux. Des retards d'éruption ont été rapportés (Piette et Reyhler, 1991) (120). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA462 / MIM : [146700](#))

4.2.10.44 Epidermolyse bulleuse:

Cette pathologie est à transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par la formation de bulles cutanées post-traumatiques aux zones de frottement. Ces bulles peuvent se retrouver au niveau de la muqueuse buccale. Des retards d'éruption peuvent y être associés. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA304 / MIM : [131760](#) [131800](#) [131880](#) [131900](#) [131950](#) [131960](#) [226670](#) [601001](#) [609352](#))

4.2.10.45 Syndrome oculo-dento-digital:

C'est une dysostose crânio-faciale que des retards d'éruption peuvent caractériser associés à d'autres signes tels des anomalies oculaires, des anomalies des extrémités, et dentaires à type d'hypoplasies (Piette et Reychler, 1991) (120).

4.2.10.46 Syndrome de Singleton Merten:

Il s'agit d'un syndrome sporadique. Une calcification aortique, une ostéoporose précoce avec élargissement carpo/métacarpophalangien en sont les signes généraux. Au niveau buccal, ce syndrome peut-être accompagné d'hypodontie avec hypoplasie et retards d'éruption des dents temporaires (Piette et Goldberg, 2001) (119). (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA85191 / MIM : [182250](#))

4.2.10.47 Hyperimmunoglobuline E:

L'hyperimmunoglobulinémie E est un rare syndrome d'immunodéficience primaire, transmis sur le mode autosomique dominant. Initialement baptisé syndrome de Job, ce syndrome est caractérisé par un taux sérique très élevé d'immunoglobuline E et des infections cutanées et pulmonaires récurrentes. On rapporte une hyperlaxité ligamentaire et des perturbations occasionnant de fréquentes fractures et des scoliose en rapport avec une anomalie des cytokines régulant le métabolisme osseux. Un faciès particulier caractérise ce syndrome avec des craniosynostoses, une proéminence du front et supraorbitaire.

Un retard de résorption de la denture temporaire serait à la source de ces éruptions tardive plutôt qu'un retard de formation de la denture définitive. C'est la persistance de la gaine épithéliale de Hertwig qui pourrait être associée au manque de résorption des dents temporaires (O'Connell et coll., 2000) (106).

4.2.10.48 Syndrome de De Barys:

Le syndrome de De Barys est un désordre génétique autosomal récessif et rare, dont les caractéristiques principales sont un vieillissement prématuré du visage (progeria), des cornées nuageuses, une petite taille, un retard mental, une hypotonie et une hydrocéphalie. Au niveau bucco-dentaire, le palais est étroit et ogival avec un encombrement dentaire et des inclusions dentaires multiples au maxillaire et à la mandibule. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA2962 / MIM:219150)

4.2.10.49 Leontiasis ossea: DysplasieCranio-diaphysaire

La dysplasie cranio-diaphysaire est une sclérose osseuse rare, sporadique, d'expression phénotypique variable. Elle a été décrite chez moins de 20 cas dans la littérature. Une sclérose avec hyperostose massive généralisée du crâne et des os de la face conduit à des déformations sévères donnant à l'individu un « faciès léonin » (semblable à celui d'un lion). L'évolution clinique se caractérise par un épaissement de la voûte crânienne et une diminution du volume crânien par rétrécissement des forams de la face et du crâne, avec possible compression cérébrale par dépôts osseux illimités. La compression des nerfs crâniens, du foramen magnum, et de toutes les structures intracrâniennes peut conduire à la cécité, à la perte de l'audition, à une diplégie faciale, à une épilepsie et à un retard mental. Une compression mécanique des fibres nerveuses et/ou un défaut de vascularisation lié à l'hyperostose peuvent conduire à un dysfonctionnement des nerfs crâniens. De même, on a observé des cas d'obstruction naso-lacrymale.

L'hyperostose peut entraîner des retards d'éruption dentaire et des inclusions tant de la denture temporaire que définitive. On retrouve également une macroglossie.

(Omim ; Orphanet) (111, 114). (N°Orphanet ORPHA1513 / MIM : 218300)

4.2.10.50 Hypophosphatasie:

L'hypophosphatasie est une maladie héréditaire due au déficit ou à l'absence d'activité de la phosphatase alcaline, non tissu-spécifique, dont le rôle est la croissance du phosphate. La maladie affecte la minéralisation osseuse et dentaire et présente une variabilité clinique très importante. La maladie est transmise sur le mode autosomique dominant ou récessif. Le diagnostic positif bucco-dentaire de l'hypophosphatasie s'établit d'un point de vue général grâce à : l'anamnèse, les examens cliniques et radiologiques, les examens biologiques, microscopique et l'examen génétique.

Ce diagnostic positif peut aussi être le résultat d'une observation et d'une analyse précise des manifestations dentaires. A savoir :

- mobilités et avulsions spontanées des dents temporaires et permanentes.
- modifications des tissus dentaires (hypoplasie amélaire, résorptions dentinaires et cémentaires, élargissement de la chambre pulpaire...).
- modifications du parodonte (diminution du tissu osseux, récessions gingivales...).
- présence de plaque bactérienne.
- résorptions externes.
- indice carieux élevé.
- retard d'éruption au niveau des deux dentitions.
- et malformations dentaires.

Ces manifestations peuvent être les premiers signes décelables de la maladie. Elles permettent ainsi l'analyse biologique précoce des phosphatases alcalines et de leurs substrats ainsi que l'affirmation du diagnostic dès le plus jeune âge, notamment dans les formes les moins sévères (Bloch-Zupan et Mornet, 2005) (20). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA436 / MIM : [146300](#) [171760](#) [241500](#) [241510](#))



Figure 56 : Enfant de 9 ans atteinte d'une hypophosphatasie juvénile (Photos D. Pouch).

4.2.10.51 Amélogénèse imparfaite

L'amélogénèse imparfaite (AI) constitue un groupe d'anomalies du développement affectant la structure et l'apparence clinique de l'émail de toutes ou de quasiment toutes les dents, de façon plus ou moins identique. L'AI peut être associée à d'autres anomalies morphologiques ou biochimiques. La prévalence varie de 1/700 à 1/14 000, en fonction des populations étudiées. L'émail peut être hypoplasique, hypominéralisé ou les deux, et affecter les dents qui peuvent être décolorées, anormalement sensibles ou sujettes à la dégradation. L'AI peut exister de manière isolée ou être associée à d'autres syndromes. Elle peut être soit sporadique soit transmise sur le mode autosomique dominant, récessif ou lié au sexe. Au sein de familles atteintes d'une forme liée à l'X, il a été montré que la maladie est parfois liée à des mutations du gène de l'amélogénine (gène *AMELX*). Le gène de l'énaméline, *ENAM*, est impliqué dans la pathogénie des formes dominantes d'AI. Quant aux formes autosomiques récessives, elles ont été rapportées dans des familles consanguines. Le diagnostic est fondé sur l'histoire familiale, l'étude de l'arbre généalogique, et un examen clinique méticuleux. A ce jour, le diagnostic génétique n'est disponible que dans le cadre d'un protocole de recherche. L'affection est source de problèmes sociaux, fonctionnels et d'inconfort, mais elle peut être prise en charge précocement, à la fois de manière préventive et réparatrice, le traitement devant être mis en place dans l'enfance et poursuivi à l'âge adulte. Dans la petite enfance, les dents de lait doivent être protégées par des coiffes pédodontiques métalliques posées sur les dents postérieures. Les soins à long terme comprennent la pose de couronnes, ou plus fréquemment une reconstitution avec des matériaux plastiques adhésifs.

Witkop en 1988 (172) en a établi une classification comprenant quatre types

(Type I : hypoplasique ; Type II : hypomature ; Type III : hypominéralisée ; Type IV : hypomature/hypoplasique avec taurodontisme) eux même divisés en sous types.

Parmi les onze formes d'AI décrites par Witkop, seules un certain nombre d'entre elles sont associées à des anomalies de l'éruption dentaire. Le dénominateur commun à ces formes d'AI est l'exposition directe de la dentine, par absence d'émail, au contact des tissus entourant le germe dentaire. L'atteinte concerne les deux dentures, temporaire et permanente dans les AI de types I, II ou III (Piette et Goldberg, 2001) (119). L'exposition directe de la dentine au contact du mésenchyme a pour effet soit la résorption radiculaire de la dent, soit l'inclusion d'une formation osseuse résultant en une ankylose radiculaire. Les formes d'AI avec troubles de l'éruption sont les formes avec hypoplasie, où l'émail anormal est localisé et présente une insuffisance de développement (Farge et coll., 1992) (50).

En 2007, Elizabeth et coll. (49) rapportent les cas de deux enfants atteints d'amélogénèse imparfaite qui présentent associé à la pathologie dentaire, des pathologies rénales (calcifications : néphrocalcinoses). L'amélogénèse pourrait constituer à un stade précoce un signe d'appel d'une pathologie rénale. D'autres auteurs tels Hunter et coll. en 2007 (68) proposent de réaliser un examen rénal systématique chez tous les enfants présentant une amélogénèse imparfaite. (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA88661 / MIM : [104500](#) [104510](#) [104530](#) [204650](#) [204690](#) [204700](#) [301200](#) [301201](#))

4.2.10.52 Dentinogénèse imparfaite: DI

La dentinogénèse imparfaite de type II (dentine opalescente héréditaire) est l'atteinte dentinaire la plus fréquente. Elle touche 1/6 000 à 1/8 000 individus. De transmission autosomique dominante, cette pathologie affecte la denture temporaire et permanente à des degrés variables selon la sévérité de l'altération de la protéine qu'engendre la mutation. Cliniquement, la dentinogénèse imparfaite se caractérise par une teinte brun-bleuté et une opalescence des dents. L'émail a tendance à se détacher, exposant ainsi la dentine. Au sein d'une même famille, les pertes de substance par attrition varient de la simple facette d'usure à une perte coronaire subtotale. La denture temporaire présente une atteinte plus marquée que celle de la denture permanente (Richard et coll., 2007) (132). L'aspect radiologique est pathognomonique : les couronnes apparaissent globuleuses en raison de l'importante constriction cervicale (au niveau de la jonction amélocémentaire) et de la finesse des racines. La légère diminution de la taille des racines, parfois observée, est due à la diminution de

l'épaisseur de la dentine. Les chambres pulpaire sont souvent absentes et les canaux radiculaires partiellement, voire totalement oblitérés. Cette oblitération résulte d'une apposition dentinaire post éruptive. Des lésions périapicales, éventuellement dues à la pénétration de bactéries via les canalicules dentinaires en communication avec la cavité buccale ou à la nécrose pulpaire induite par l'oblitération, sont parfois retrouvées

A la DI de type I peut être ou non associée l'ostéogenèse imparfaite qui peut toucher uniquement l'os, sans altération dentaire associée, mais on retrouve également un continuum allant d'une dentine de structure apparemment normale à des formes sévères de DI. D'un point de vue terminologique, ces altérations dentinaires sont appelées DI pour certains et dents opalescentes pour d'autres. Il est recommandé aujourd'hui de parler de dents opalescentes quand les anomalies dentinaires sont associées à une ostéogenèse (DI de type I) et de réserver le terme de DI quand il n'y a pas d'ostéogenèse imparfaite associée (Type II) (Molla et coll., 2006) (100).

Les retards d'éruption sont à intégrer aux DI de type I, celles associées à l'ostéogenèse imparfaite (Piette et Goldberg, 2001) (119). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA49042 / MIM : [125490](#) [125500](#))

4.2.10.53 Syndrome de Coffin:

Ce syndrome associe arthrite, petite taille et surdité. Une oligodontie voir l'anodontie, des dyschromies dentaires et des retards d'éruption sont rapportés. (Orphanet) (114).

(N°Orphanet ORPHA1140)

4.2.10.54 Syndrome de Ramon:

Ce syndrome associe une fibromatose gingivale, une hypertrichose, un chérubisme. Les  pilepsies sont souvent retrouvées dans un contexte de retard mental et somatique.

Des retards d'éruption en rapport avec la fibromatose gingivale concernent la dentition définitive (Piette et Goldberg, 2001) (119). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA3019 / MIM : [266270](#))

4.2.10.55 Syndrome de Carpenter :

Le syndrome de Carpenter fait partie de la famille des acrocéphalopolysyndactylies (ACPS), syndromes d'origine génétique. Il s'agit du type 2.

Ce syndrome se caractérise par une acrocéphalie, un faciès particulier, une brachydactylie et une syndactylie des mains et des pieds. Des malformations cardiaques, une hernie ombilicale. Chez les enfants plus âgés, une obésité, un déficit intellectuel et un hypogonadisme ont également été décrits. Dans tous les cas, les parents étaient normaux. Une variabilité intra-familiale importante est possible. La transmission du syndrome de Carpenter est de type autosomique récessif.

Au niveau dentaire Blanckstein et coll. en 2001(19) rapportent, associés à ce syndrome, des couronnes dentaires de petite taille et des retards d'éruption dentaire dus aux anomalies osseuses plutôt qu'à un problème du processus éruptif proprement dit. (Omim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA65759 / MIM : 201000)

4.2.10.56 Hypertrichose lanugineuse congénitale :

L'hypertrichose lanugineuse congénitale est une affection congénitale rare, de transmission autosomique dominante, caractérisée par la présence de poils de type lanugo de 3 à 5 cm de long sur la totalité du corps, exceptées les paumes et les plantes. Des cas sporadiques sont signalés. Des anomalies dentaires de type hypodontie ou retard du développement dentaire doivent être recherchées (Franklin et Roberts, 1998) (53). Une surdité de transmission est possible par une croissance excessive de lanugo dans le conduit auditif externe. (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA2222 / MIM : 145700 145701 307150)

4.2.10.57 Syndrome d'Ekman-Westborg-Julin :

Ce syndrome a été décrit en 1947 par Ekman-Westborg et Julin. Il est caractérisé par de multiples anomalies de morphologie dentaire, incluant la macrodontie, des dents multituberculées, des évaginations et invaginations dentaires. Cette pathologie ne semble pas présenter de caractère familial évident. Les retards d'éruption sont fréquemment rapportés sur le faible nombre de cas recensés (Ritzau et coll., 1997) (133).

4.2.10.58 Neurofibromatose de Recklinghausen :

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de Recklinghausen, est une des maladies génétiques les plus fréquentes : elle touche de 1/3 000 à 1/4 000 individus. C'est une affection autosomique dominante et sa pénétrance est quasi-complète. La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Deux critères parmi les sept suivants sont nécessaires pour le diagnostic de la NF1 : 6 taches café au lait ou plus, des lentigines axillaires ou inguinales, deux neurofibromes cutanés ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme, deux nodules de Lisch ou plus (harmartomes iriens), une lésion squelettique, un gliome des voies optiques et un parent du premier degré atteint. La grande variabilité de l'expression clinique, les risques tumoraux et l'évolution totalement imprévisible de la maladie imposent un suivi régulier des sujets NF1.

Au niveau buccal, cette pathologie peut s'accompagner d'hyperplasies gingivales semblables à celles induites par la prise de phénytoïdes. Ces hyperplasies peuvent être responsables de retards d'éruptions dentaires (Bekisz et coll., 2000) (15). (Omim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA63 / MIM : [162200](#) [162210](#))

4.2.10.59 Syndrome de la délétion 22q11 : Syndrome de DiGeorge.

La monosomie 22q11 ou syndrome de DiGeorge se caractérise par l'association de plusieurs malformations : une hypoplasie du thymus et des parathyroïdes, une cardiopathie congénitale et une dysmorphie faciale discrète mais caractéristique. Le syndrome velocardiofacial associe dans sa forme complète une cardiopathie congénitale, une fente palatine ou une insuffisance vélaire, une dysmorphie faciale et des troubles de l'apprentissage. Il est actuellement admis que ces deux syndromes représentent deux formes d'expression clinique d'une même entité à différents âges de la vie. Leur définition se confond avec celle de la microdélétion 22q11. L'évolution du syndrome est en grande partie conditionnée par la nature des malformations congénitales. La microdélétion 22q11 se transmet selon un mode dominant et dans 10 à 20% des cas, l'un des deux parents est porteur de cette microdélétion. Cependant, dans la plupart des cas, l'accident chromosomique survient *de novo*.

Klingberg et ses collaborateurs en 2002 (74) rapportent les signes oraux de cette pathologie que sont : des anomalies amélaire, des anomalies morphologiques, des anomalies de nombre et enfin des retards d'éruption dentaire. (Oimim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA567 / MIM : [188400](#) [192430](#))

4.2.10.60 Syndrome de Menkes :

La maladie de Menkes est une maladie du métabolisme du cuivre. Elle se caractérise cliniquement par un retard de croissance ante et post natal, une détérioration neurologique progressive, une spasticité, une hypothermie, des difficultés d'alimentation, des convulsions partielles ou généralisées. Suivent une régression psychomotrice et l'installation d'une microcéphalie. La morphologie est marquée par un aspect caractéristique des cheveux et des sourcils, rares, cassants, ternes, hypo pigmentés. La peau est sèche, épaisse. Le visage est « joufflu ». Une hyperlaxité ligamentaire, une hyperélasticité de la peau, des diverticules de la vessie et des uretères peuvent être présents. Des hémorragies sous-durales, intracérébrales ou intestinales, du fait d'anévrismes sur des vaisseaux sanguins tortueux et allongés, peuvent également survenir. Radiologiquement, des anomalies osseuses réalisent un aspect de pseudo rachitisme. Les symptômes sont secondaires à une altération de fonction des enzymes cuivre dépendants. Le diagnostic est établi par le dosage du cuivre.

Au niveau oral, des hyperplasies gingivales associées à des retards d'éruption des dents temporaires sont rapportées par Brownstein et Primosch en 2001 (22). (Oimim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA565 / MIM : [309400](#))

4.2.10.61 Dysplasie Oto-dentaire :

Le syndrome oto-dentaire, également appelé dysplasie oto-dentaire, se caractérise par un phénotype dentaire particulier, la globodontie, associé à une surdité neurosensorielle aux hautes fréquences et à des anomalies oculaires. La globodontie apparaît sur les dentitions primaire et permanente, sur les canines et les prémolaires. Elle consiste en un élargissement bulbeux de la face postérieure de la dent avec un effacement des cuspidés et des sillons. C'est une maladie rare dont la prévalence est inconnue : seules quelques familles ont été décrites dans la littérature. Le syndrome oto-dentaire se transmet de manière autosomique dominante,

mais des cas sporadiques ont été rapportés. Chen et coll. en 1988 (36) rapportent la présence de retards d'éruption. (Oimim ; Orphanet) (111, 114).

(N° Orphanet ORPHA2791 / MIM: 166750)

4.2.10.62 Syndrome de Williams

Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique rare caractérisée par une anomalie du développement qui associe malformation cardiaque dans 75% des cas, retard psycho-moteur, dysmorphie du visage évocatrice (épicanthus, joues rebondies, face étroite/grossière, lèvres épaisses/éversées/tombantes, nez long/gros/en bulbe, nez plat) et profil cognitif et comportemental spécifique. La maladie est facile à identifier dans l'enfance. Le profil cognitif est dominé par un défaut des repères visuo-spatiaux contrastant avec un langage correct.

Ces enfants ont un comportement de type hypersociable, allant facilement vers les autres ; ils présentent une hypersensibilité au bruit et des dispositions pour la musique. La prévalence des caries est augmentée, parfois associées à une hypoplasie de l'émail et à des retards d'éruption dentaire. Sur le plan ophtalmologique, les enfants atteints peuvent présenter un strabisme et/ou des troubles de la réfraction. Des malformations vasculaires telles qu'une sténose aortique supra ventriculaire, une sténose des artères pulmonaires ou des artères rénales, à l'origine d'une HTA réno-vasculaire, peuvent être présentes dès la naissance. Une hypercalcémie peut évoluer vers une néphrocalcinose. Le syndrome de Williams est dû à une microdélétion chromosomique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7. (Oimim ; Orphanet) (111, 114). (N° Orphanet ORPHA904 /MIM: 194050 610443)

4.2.11 PFE: Primary Failure of Eruption:

Le terme PFE (pour Primary Failure of Eruption) a été la première fois utilisé en 1981 par Proffit et Vig (125) pour décrire des conditions particulières dans lesquelles une dysfonction du processus éruptif entraîne un défaut d'éruption de dents non ankylosées, sans notion de nombre.

Selon Wise et coll. en 2002 (161) et considérées comme les tableaux cliniques les plus intrigants dans les anomalies de l'éruption dentaire, les PFE constituent un groupe de troubles du processus éruptif, localisés, de plus ou moins grande étendue, caractérisés par l'absence totale de signe systémique et autre symptôme associé.

En 2006, Ahmad et ses collaborateurs (2) réalisent une analyse rétrospective de la littérature de 1966 à 2004. Dix huit publications ont été retenues comme décrivant au moins un cas de PFE avec suffisamment de critères correspondants à la description qu'ils ont faite de cette pathologie.

Ces publications dans leur ensemble représentent un total de 40 individus dont 24 femmes et 16 hommes.

Les dents les plus fréquemment impliquées furent les premières et secondes molaires dans les quatre quadrants. Les autres dents, successives, furent aussi affectés mais à une fréquence inférieure.

Seuls dix huit cas sur quarante présentaient une histoire familiale.

4.2.11.1 Aspects cliniques :

Selon Ahmad et coll. en 2006 (2), six critères peuvent être retenus pour diagnostiquer une PFE :

- Les dents postérieures sont plus souvent atteintes que les dents antérieures.
- Les dents impliquées présentent un défaut d'éruption partiel ou total.
- Les deux dentitions peuvent être affectées.
- Les dents permanentes impliquées tendent à l'ankylose.

- L'application de forces orthodontiques dans le but de tracter les dents retenues sur l'arcade aboutit plus fréquemment à une ankylose que sur des dents non concernées par la PFE.
- Possibilité d'une histoire familiale.

Cependant, malgré ces critères, le diagnostic est parfois difficile à poser cette pathologie étant méconnue.

Deux sous types ont pu être distingués (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54) :

4.2.11.1.1 Le type I:

C'est la forme classiquement décrite correspondant à une perte totale du potentiel éruptif, entraînant des défauts complets d'éruption.

4.2.11.1.2 Le type II:

L'arrêt du processus éruptif n'intervient pas dès le début de l'éruption, le potentiel éruptif est corrélé au stade de développement radiculaire. Le potentiel éruptif diminue progressivement aboutissant à des éruptions dentaires partielles.

Il arrive cependant que l'on retrouve ces deux types différents au niveau de deux cadrans distincts d'un même individu.

La différence entre ces deux formes de PFE ne peut être faite avant l'âge de quatorze ou quinze ans lorsque les secondes molaires définitives présentent une absence partielle ou totale d'éruption à l'âge où ces dents doivent être en occlusion (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54).

4.2.11.2 Localisation :

Concernant la localisation, il n'y a pas de différence entre les héli-arcades droite et gauche, les PFF pouvant survenir indifféremment à droite ou à gauche ou encore concerner l'arcade dans son ensemble. Il n'y a pas d'atteinte préférentielle d'un maxillaire ou de l'autre (Ahmad et coll., 2006) (2). Cependant, les PFE semblent affecter préférentiellement les dents postérieures.

Pour Frazier-Bowers et coll. en 2007 (54), les dents atteintes sont toutes les dents situées distalement à la plus mésiale des dents affectées, ceci rarement de façon symétrique, souvent unilatérale.

Exemple : Si la 25 est affectée par une PFE, alors 26, 27, 28 seront affectées également.

Les défauts d'éruption peuvent être précédés d'une période normale d'éruption, puis d'une cessation brutale du processus (Proffit et Vig, 1981) (125).

4.2.11.3 Dysmorphose associée :

Ces retards d'éruption touchant préférentiellement les secteurs postérieurs, cela conduit à la mise en place de béances postérieures uni ou bi latérales.

Un haut pourcentage de Classes III squelettiques est retrouvé dans les échantillons de patients atteints. Cependant, cette pathologie est si rare qu'il apparaît difficile d'obtenir un échantillon d'individus suffisamment important pour obtenir des résultats significatifs sur ce critère (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54).

4.2.11.4 Sexe :

Hommes et femmes semblent être atteints de façon équivalente (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54). Cependant, là encore, cette pathologie est si rare qu'il apparaît difficile d'obtenir un échantillon d'individus suffisamment important pour obtenir des résultats significatifs sur ce critère (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54).

4.2.11.5 Mode de transmission :

La composante familiale apparaît présente au vu de l'analyse de la littérature (Ahmad et coll., 2006) (2). Cependant le mode de transmission n'est pas clairement établi.

26% des cas observés par Frazier-Bowers et coll. en 2007 (54) présentaient un caractère familial. Lors de cette étude, le mode de transmission autosomique dominant, à pénétrance et

expression variable a été retenu. La possibilité d'une transmission dominante liée à l'X ne peut être écartée bien que ce mode de transmission soit extrêmement rare.

Winter et coll. en 1997 (157) évoque une transmission autosomique récessive.

Dans les cas de patients atteints sans histoire familiale connue, des mutations spontanées sont évoquées (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54).

Ainsi le mode autosomique dominant à pénétrance incomplète et expression variable semble le plus vraisemblable.

4.2.11.6 Mécanisme :

Les PFE touchent généralement les dents postérieures permanentes, totalement édifiées, mais incapables de rejoindre le plan occlusal, du fait d'un défaut « primitif » du processus éruptif lui-même.

Dans certains cas, l'éruption est normalement initiée puis s'interrompt, tandis que dans d'autres cas on assiste à un défaut total d'éruption, faisant supposer à Oliver et ses collaborateurs, en 1986 (108), la possibilité de deux phénomènes distincts expliquant ce mécanisme, ou au contraire que ces deux observations constituent deux expressions distinctes d'un même phénomène.

Les dents affectées par une PFE ne sont retenues par aucun obstacle mécanique, ne présentent aucune ankylose, autant d'éléments qui rendent le diagnostic et le traitement de ces affections difficiles.

La fermeture de l'Inter-Dentis consécutif à ce défaut d'éruption conduit inexorablement à l'ankylose des dents affectées par la PFE (Ahmad et coll., 2006) (2).

Raghoobar et ses collaborateurs ont examiné, en 1989 (131), 26 molaires de 20 patients atteints de PFE. L'analyse histologique suggère que le mécanisme réside dans le ligament parodontal. Les cémentoblastes seraient remplacés par des ostéoblastes conduisant à une ankylose. Cependant l'ankylose des dents atteintes ne survient qu'après application de forces orthodontiques.

Pour Frazier-Bowers et coll. en 2007 (54), l'anomalie la plus évidente, pouvant être responsable de ces retards, semble se situer au niveau de la résorption osseuse.

Bien qu'elle permette dans ces cas la formation d'un chemin d'éruption, aucun mouvement dentaire ne s'opère.

Après exposition chirurgicale, les dents atteintes de PFE sont facilement mobilisables dans leur crypte et non ankylosées. Malgré une faible réponse aux traitements orthodontiques ces dents s'ankylosent invariablement avant d'avoir rejoint le plan d'occlusion.

Une importante question demeure : Quelle peut être la cause de ce phénomène ?

4.2.11.7 Aspect histologique :

Lautenschläger et coll. en 2007 (76) évoquent une anomalie des tissus péri coronaires.

Ce phénomène rare d'anomalies d'éruption n'avait pas jusqu'alors été associé à des anomalies du follicule dentaire. Le cas rapporté est celui de la rétention d'une première molaire mandibulaire permanente droite répondant au tableau des PFE chez une femme de 44 ans.

Les éléments cliniques, radiographiques et microscopiques relevés sont compatibles avec les caractéristiques d'un kyste folliculaire.

En effet des éléments inflammatoires ont été retrouvés au niveau du follicule.

Aussi les auteurs évoquent la possibilité d'une transformation inflammatoire des tissus péri coronaires des dents soumises depuis longtemps à une inclusion en rapport avec les PFE. L'aspect histologique d'un kyste odontogène est évoqué.

Cependant la lésion présentée est à associer à une poche parodontale mésiale de la deuxième molaire adjacente mésialée suite à l'inclusion de la 46.

La structure histologique du follicule et son caractère inflammatoire correspond-t-elle à la structure initiale du follicule ? La nature de ce follicule pourrait-elle être la source de cette inclusion ou la conséquence de la pathologie parodontale adjacente ?

Lautenschläger et coll. (76) s'interrogent sur la nature exacte de ce kyste, sur l'évolution des dents impliquées dans les PFE et leurs modifications folliculaires.

Les traitements lourds, engagés par les chirurgiens, les orthodontistes, les parodontologistes et les prothésistes ont un impact financier et émotionnel important tant pour la personne atteinte que pour son entourage.

Les bases génétiques et moléculaires de ces pathologies ne sont à ce jour pas encore connues.

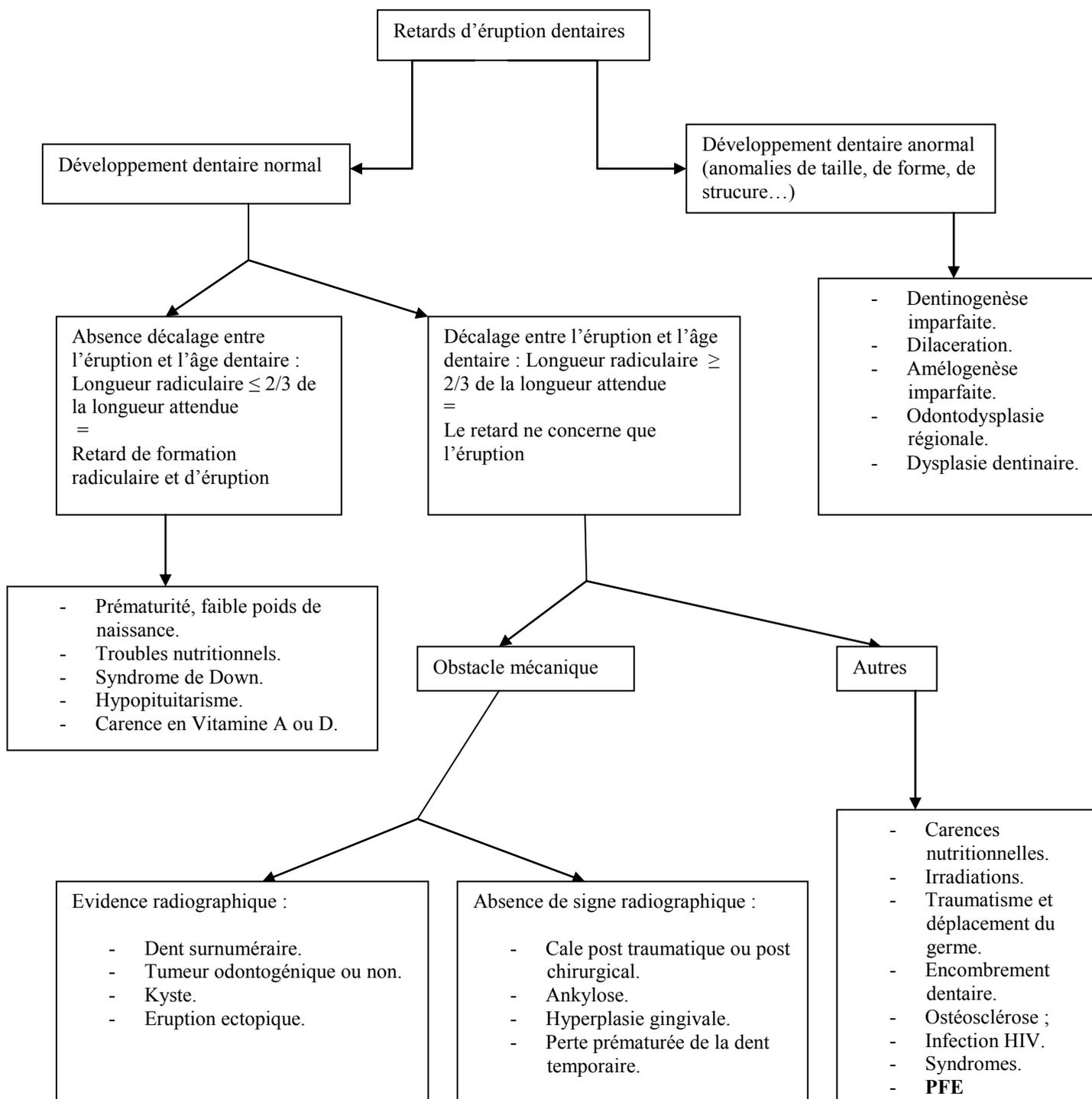
Cependant les voies de recherche qu'elles ouvrent sont considérables.

Identifier l'origine des PFE pourrait aider au diagnostic différentiel. Les PFE ont une origine génétique, mais le gène et donc la protéine, responsables de ces retards d'éruption n'ont à ce jour pas été identifiés. La mise en évidence de ces facteurs permettra d'entrevoir de nouveaux modes de traitement (Frazier-Bowers et coll., 2007) (54).

Etant donné que les PFE affectent le plus souvent les dents postérieures sans l'implication d'aucun désordre systémique, il peut être supposé que seuls des gènes, dont la fonction est impliquée dans la phase pré-éruptive de l'éruption et dont l'expression est mise en jeu dans le follicule dentaire et les tissus environnants, pourraient être impliqués.

Pour Wise et ses collaborateurs en 2002 (161), les gènes tels que ceux codants pour CSF-1, NF Kappa-B et C-fos seraient des gènes potentiellement impliqués et responsables des défauts d'éruption des PFE humaines.

4.3 Démarche diagnostique:



5 Retards d'éruption: A propos de trois cas:

5.1 Cas de Mathieu B. né le 09.07.1993 : 14 ans

5.1.1 Interrogatoire :

5.1.1.1 Motif de consultation :

Patient adressé au service de chirurgie maxillo-faciale en Octobre 2004 pour des retards d'éruption dentaire multiples intéressant toutes les dents définitives et une partie des dents lactéales.

5.1.1.2 Antécédents:

5.1.1.2.1 Antécédents généraux:

- Maladie de Willebrand modérée.

La maladie de Willebrand est une maladie hémorragique due à une anomalie d'un facteur de la coagulation, le facteur de Willebrand.

On définit trois formes de maladies de Willebrand: les maladies de Willebrand modérées de type I ou de type II, la maladie de Willebrand sévère ou de type III.

Environ 0.5 à 1% de la population française a une maladie de Willebrand. C'est la plus fréquente des maladies héréditaires hémorragiques. Dans 80% des cas, c'est une maladie de Willebrand modérée de type I, dans 15-20 % c'est une maladie de type II.

La forme la plus sévère (type III) est la plus rare (1-5%).

La maladie de Willebrand est une maladie héréditaire, à transmission autosomique dominante.

Explorée en 2005, les dosages des facteurs VIII et Willebrand étaient aux alentours de 50%. Ces résultats pourraient être considérés comme physiologiques étant donné le groupe sanguin (O+). L'évaluation de l'hémostase par l'automate PFA retrouvait des temps d'occlusion allongés avec les deux inducteurs. Le reste du bilan était sans particularité. La maladie de

Willebrand était difficile à affirmer, un traitement de précaution par Desmopressine avant toute intervention chirurgicale fut instauré.

5.1.1.2.2 Antécédents chirurgicaux:

- Aucun antécédent notable.

5.1.2 Première consultation 26/04/2004 : 9 ans et neuf mois.

5.1.2.1 Examen exo-buccal :



Figure 57 : Vues exo-buccales ; face, profils (Photos J.P. Perrin).

5.1.2.2 Examen endo-buccal :



Figure 58 : Seules 31 et 41 sont présentes à 9 ans et 10 mois (Photos J.P. Perrin).

5.1.2.3 Examens complémentaires :

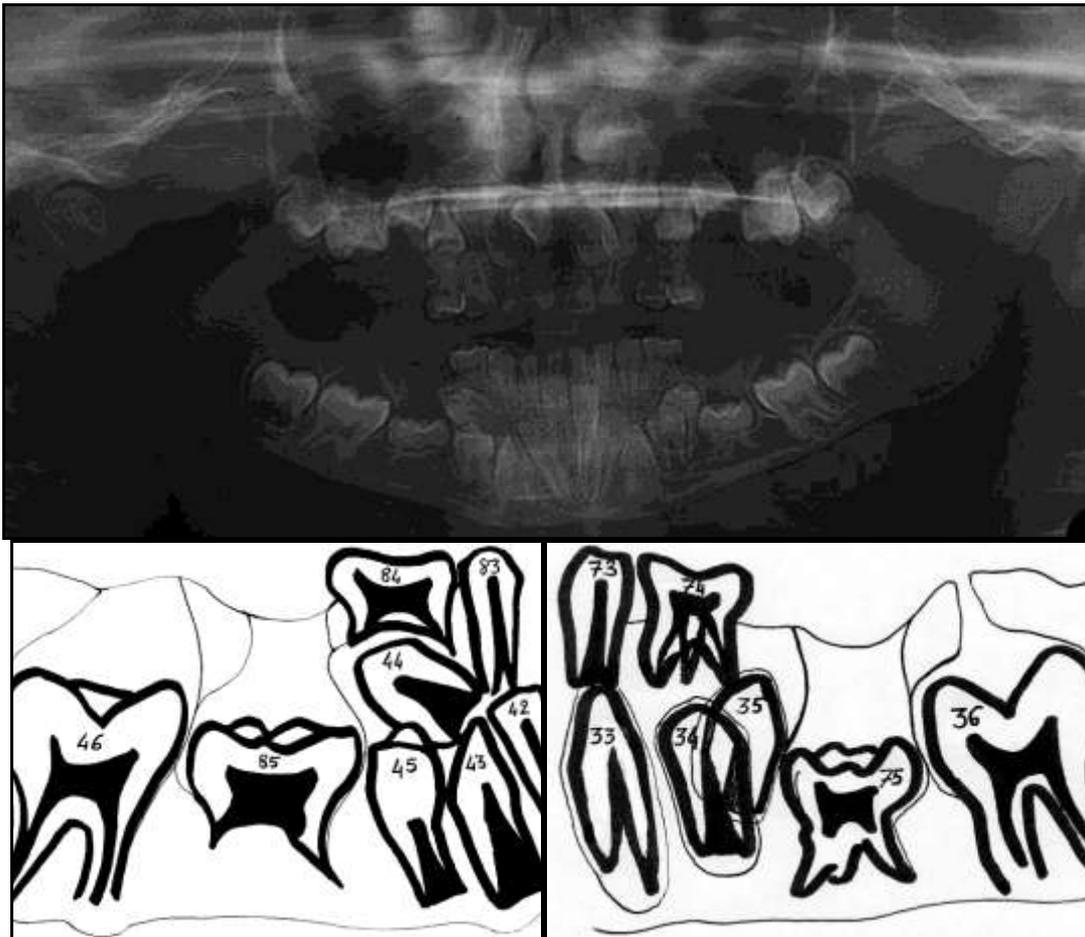


Figure 59 : Orthopanthomogramme initial le 19/04/03 : 9 ans et 10 mois (Photos J.P. Perrin)

5.1.3 Conseil génétique :

Devant la multiplicité des retards d'éruption, à l'évocation d'antécédents dentaires chez le grand-père paternel de Mathieu, le Dr Perrin a sollicité un conseil génétique, le tableau clinique sur le plan dentaire pouvant évoquer celui d'une dysostose cleïdo-crânienne.

Mathieu est l'aîné d'une famille de trois enfants avec un frère et une sœur plus jeunes, tous deux en bonne santé.

Les parents sont également en bonne santé, sans lien de parenté entre eux et il n'est pas retrouvé chez eux de problème au niveau de l'éruption dentaire.

Le père a trois frères et deux sœurs et beaucoup de neveux et nièces dont aucun n'a eu de problème dentaire. Cependant, le grand père paternel de Mathieu aurait eu une éruption dentaire assez tardive, mais spontanée, ne nécessitant aucune intervention.

Mathieu est né après une grossesse sans problème particulier avec des mensurations normales. Son développement psychomoteur s'est effectué normalement et la maman ne signale pas de retard particulier de fermeture des fontanelles.

5.1.3.1 Examen clinique :

Au jour de la consultation en génétique médicale, Mathieu présentait un développement staturo-pondéral normal, son périmètre crânien était mesuré à 54 cm. Aucune dysmorphie particulière n'a été retrouvée lors de l'examen clinique. Les deux clavicules sont présentes.

5.1.3.2 Exploration radiographique :

La radiographie du thorax montre la présence des deux clavicules d'aspect et de taille normale.

La radiographie du bassin ne montre aucune anomalie en faveur d'une dysostose cleïdo-crânienne.



Figure 60 : Exploration radiographique des ceintures pelvienne et scapulaire (Photos J.P. Perrin).

5.1.3.3 Conclusions du conseil :

Le conseil génétique conclue ainsi : Le problème de retard d'éruption dentaire présenté par Mathieu est isolé et ne rentre pas dans le cadre d'une dysostose cleïdo-crânienne. Le contexte familial n'est pas évident, il s'agirait plutôt chez Mathieu d'un cas sporadique.

Son frère Alexis de quatre ans plus jeune a présenté des retards d'éruption dentaire remettant en question l'absence de contexte familial et le caractère sporadique de la pathologie de Mathieu (Cf. § 5.2.3).

5.1.4 Traitement :

5.1.4.1 Blocs incisifs :

5.1.4.1.1 *Dégagement et collage des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire.*

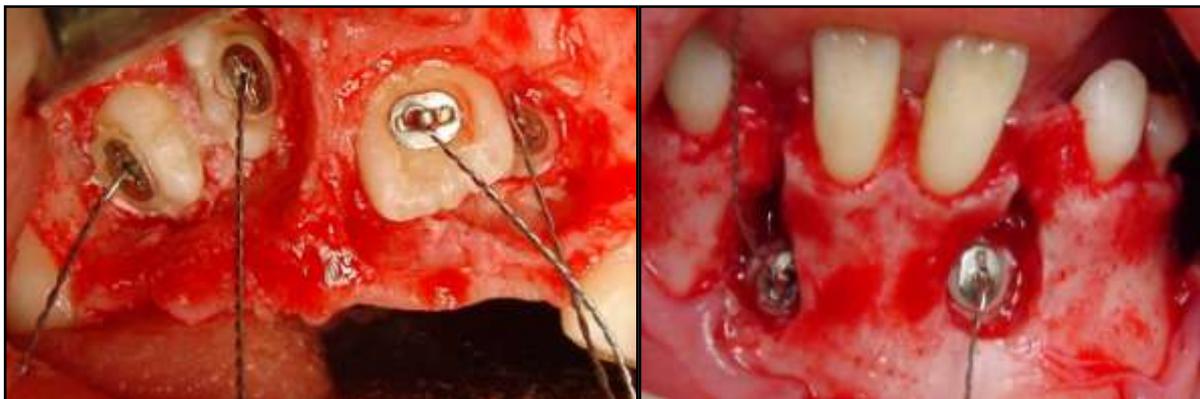


Figure 61 : Dégagements et collages de 12, 11, 21, 22, 32, 42, le 10/03/05 (Photos J.P. Perrin).

5.1.4.1.2 Traction des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire.



Figure 62 : Début de traction le 25/05/05 (Photo J.P. Perrin). Au maxillaire, gouttière scellée sur 53, 54, 63, 64 (ancrage dentaire) augmentant la dimension verticale d'occlusion nécessaire à la mise sur arcade des dents incluses. Tractions élastomériques.

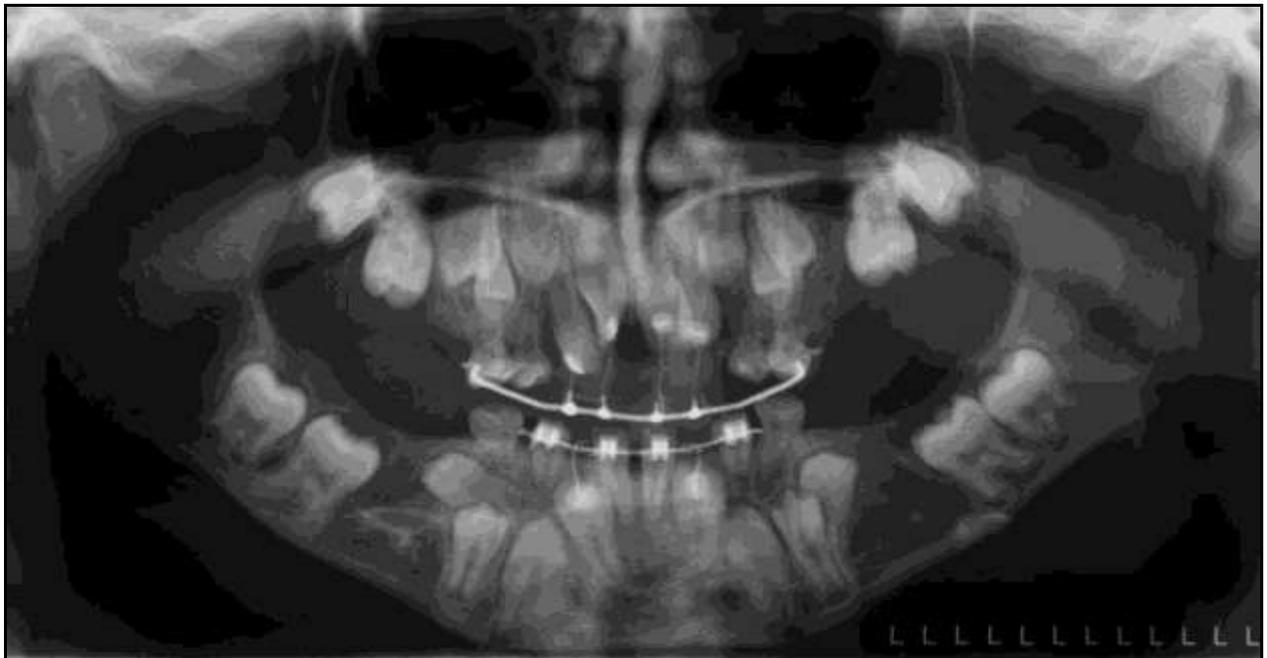


Figure 63 : Orthopantomogramme du 29/06/05, après 1 mois de traction des incisives mandibulaires et maxillaires (Photo J.P. Perrin). Au niveau mandibulaire, ancrage dentaire sur 73, 31, 41, 83. Tractions avec un arc NiTi. 0/6 inch (ORMCO®).



Figure 64 : Traction au 12/04/06 après 10 mois. Notez la rotation de 11. 53 et 63 ont été extraites. (Photo J.P. Perrin).

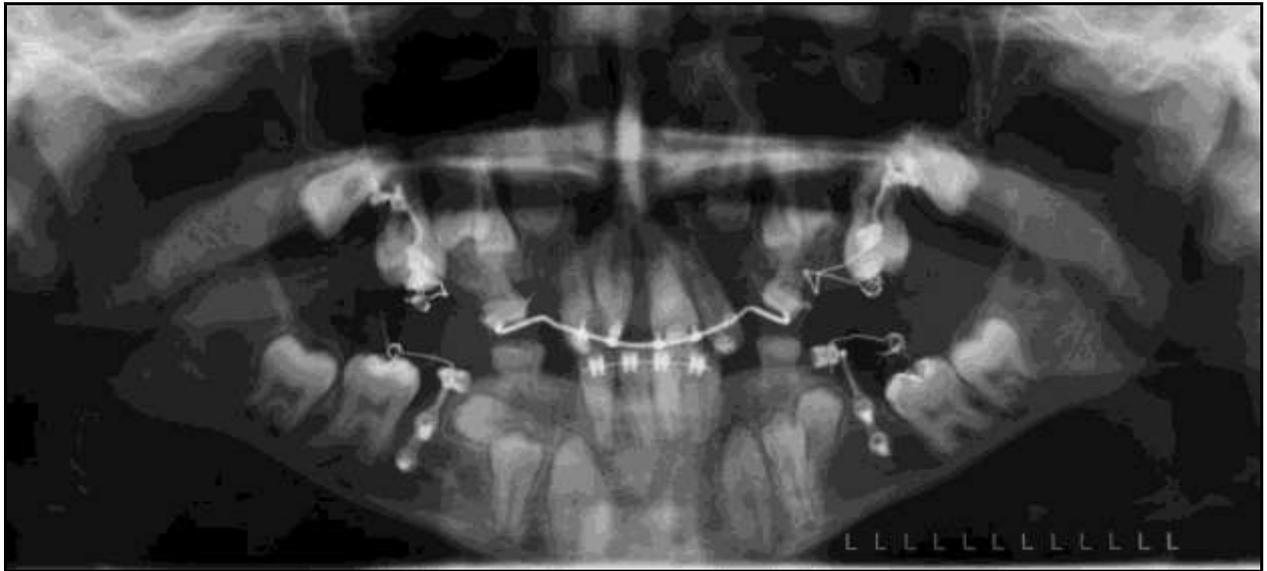


Figure 65 : Orthopanthomogramme du 12/04/06, après 10 mois de traction des incisives et 3 mois de traction des premières molaires définitives (6) sur ancrages osseux (posés le 08/12/05) (Photo J.P. Perrin).



Figure 66 : Traction au 06/09/06 après 1 an et 3 mois. Alignement et nivellement des blocs incisifs maxillaire et mandibulaire (Photo J.P. Perrin).



Figure 67 : Orthopanthomogramme du 06/09/06. Alignement des incisives et niveau des 6 après 8 mois de traction (Photo J.P. Perrin).

5.1.4.2 Secteurs molaires :

5.1.4.2.1 *Dégagement, collage, poses d'ancrages osseux: 08/12/05.*

Ancrage osseux : mini-plaques vissées d'ancrage osseux de type Bollard® (Pr De clerck, UCL, Belgique) (De clerck et Amat, 2006) (161).

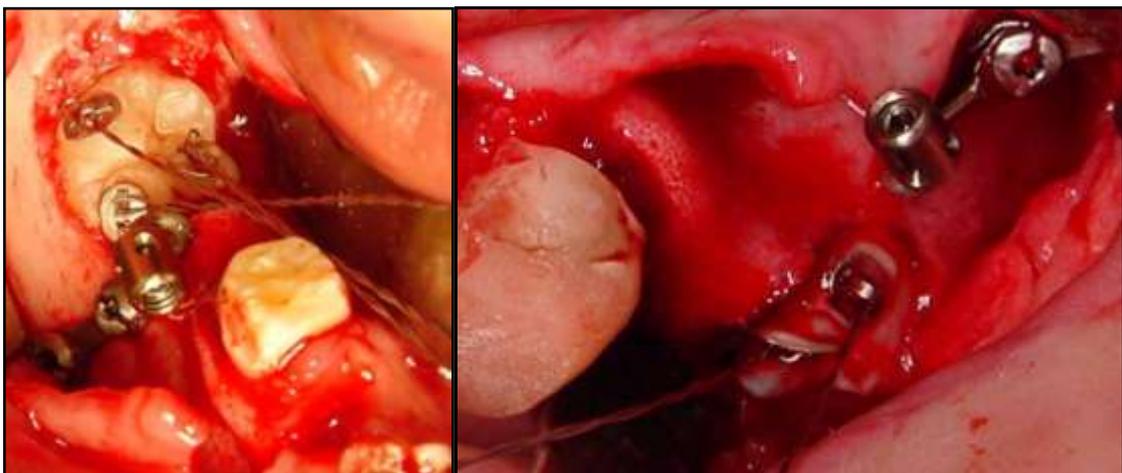


Figure 68 : Dégagement de 46 et de 26, le 08/12/05 : 12 ans 5 mois (Photos J.P. Perrin).

Les sacs péri coronaires lors des dégagements présentaient des aspects anormalement fibreux et épaissis.

5.1.4.2.2 *Traction des premières molaires définitives (6).*



Figure 69 : Contrôle post-opératoire le 04/01/06. Cales de surélévation en résine sur 54, 64 augmentant la dimension verticale d'occlusion nécessaire à la mise sur arcade des dents incluses. Présence d'un pansement COE-PACK® sur 36 et 46. La traction a débuté une semaine plus tard le 11/01/06 (Photos J.P. Perrin).



Figure 70 : Traction des 6 mandibulaires et maxillaires le 12/04/06, après 3 mois (Photos J.P. Perrin). Cales de surélévation en résine sur 54, 64 augmentant la dimension verticale d'occlusion nécessaire à la mise sur arcade des dents incluses. Tractions effectuées par des arcs TMA 0017 inch x 0025 inch (ORMCO®) fixés sur les ancrages osseux et réalisant des ressorts de type « fouets ».

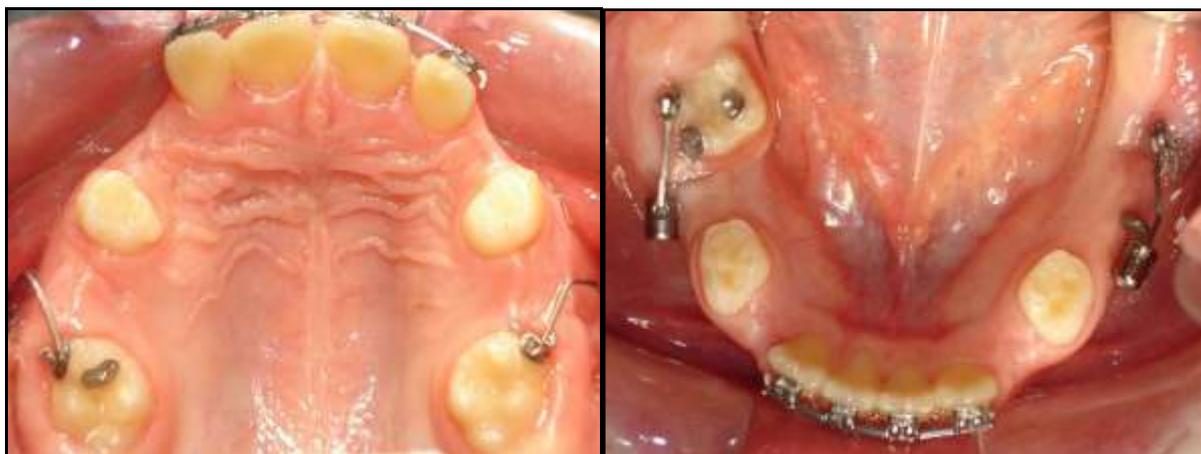


Figure 71 : Traction des 6 mandibulaires et maxillaires, le 06/09/06, après 8 mois. Le retard de 36 persiste malgré la traction (Photos J.P. Perrin).

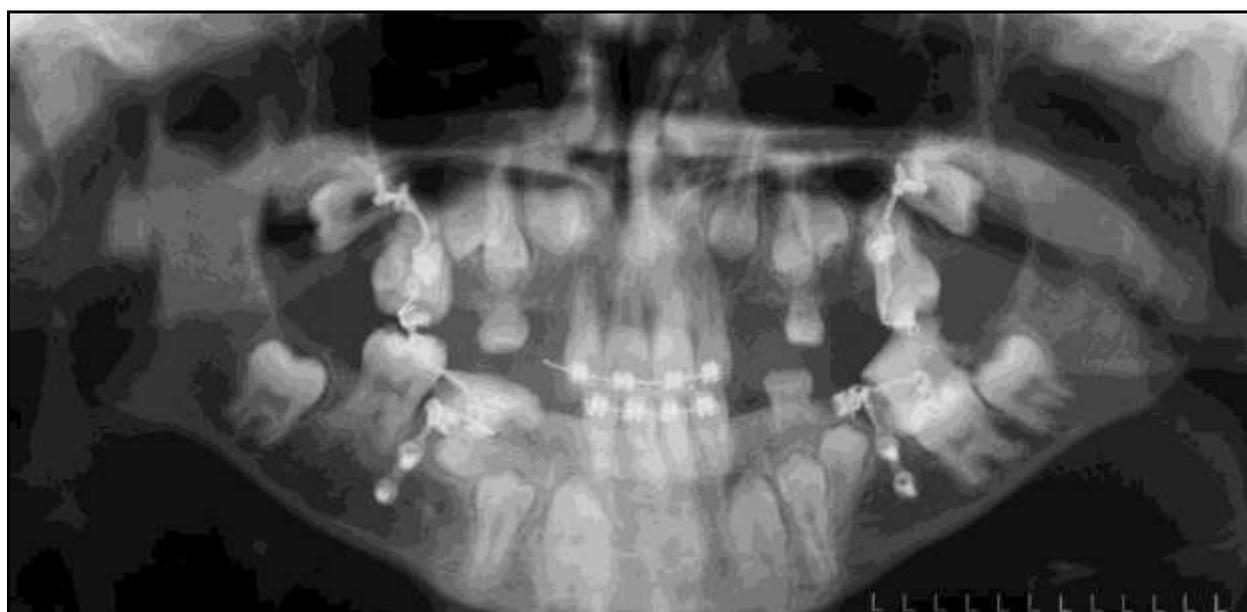


Figure 72 : Orthopantomogramme du 22/12/06, après 11 mois et demi de traction des 6. Réalisé en post-opératoire d'un nouveau dégagement de 35 (Présence d'un pansement de COE-PACK® au niveau de chacun des sites) (Photo J.P. Perrin).



Figure 73 : Traction des 6 mandibulaires et maxillaires le 31/01/07, après 1an et 1 mois. Le retard de 36 persiste malgré la traction, un nouveau dégagement muqueux a été réalisé. Début de traction de 45 (Photos J.P. Perrin).

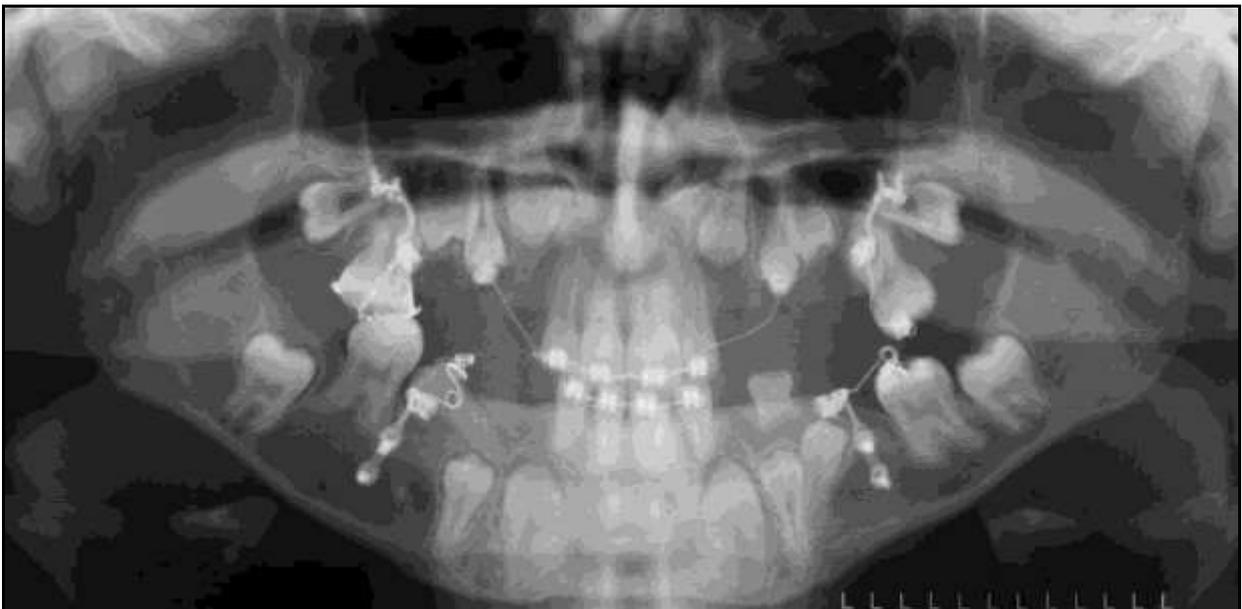


Figure 74 : Orthopantomogramme du 22/06/07, après 1 an et 5 mois de traction des 6, notez que la 36 arrive sur arcade après dégagements multiples. Le dégagement et le collage de 14 et 24 ont été effectués, les tractions n'ont pas débuté (Photo J.P. Perrin).

5.2 Cas d'Alexis B. né le 11.11.1997 : 10 ans

5.2.1 Interrogatoire :

5.2.1.1 Motif de consultation :

Ce patient est venu en consultation dans le service de chirurgie Maxillo-faciale pour des retards d'éruption dentaires multiples. Alexis est le petit frère de Mathieu.

5.2.1.2 Antécédents:

5.2.1.2.1 Antécédents généraux:

- Aucun antécédent notable.

5.2.1.2.2 Antécédents chirurgicaux:

- Aucun antécédent notable.

5.2.2 Première consultation: 8 ans et 5 mois.

5.2.2.1 Examen exo-buccal :

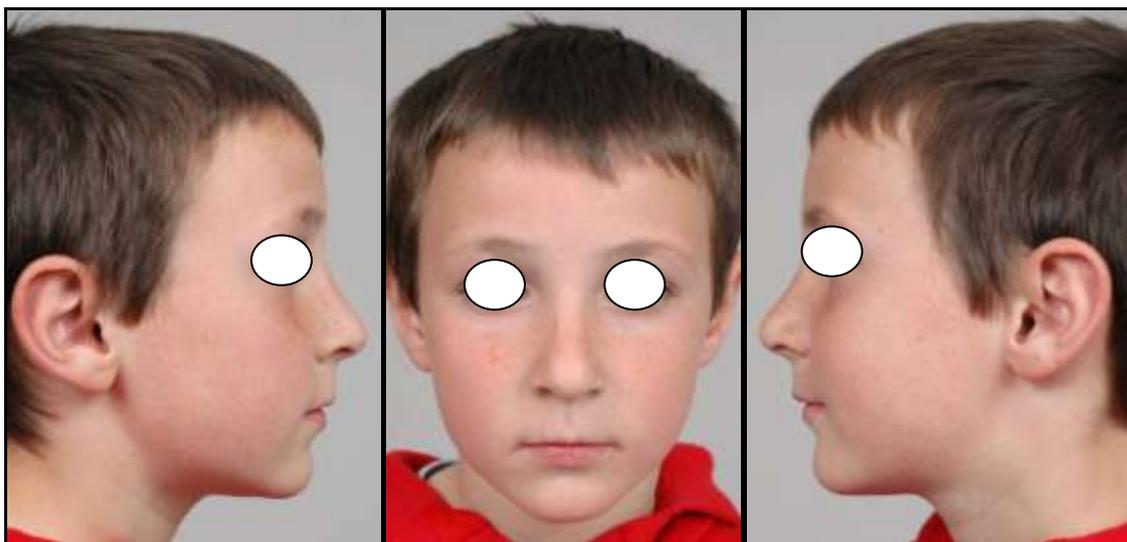


Figure 75 : Vues exo-buccales ; face, profils (Photos J.P. Perrin).

5.2.2.2 Examen endo-buccal :

- Tendence à la Classe II division 2.
- Seules 31 et 41 étaient sur arcade au jour de la première consultation



Figure 76 : Seules 31 et 41 sont présentes à 8 ans et 5 mois (Photos J.P. Perrin).

5.2.2.3 Examens complémentaires :



Figure 77 : Orthopanthomogramme de 2005. Notez l'absence de dent définitive en bouche à 8 ans (Photo J.P. Perrin).



Figure 78 : Orthopantomogramme à la première consultation le 12/04/06, 8 ans et 5 mois (Photo J.P. Perrin).

L'Orthopantomogramme révèle :

- Des retards importants de 36 et 46 avec début de courbures radiculaires au contact des bords basilaires.
- Des images en « Cheminée » caractéristiques ; Gubernaculum présent et largement ouvert en regard de 36 et 46. Il n'y a donc probablement pas de problème d'ostéoclasie.

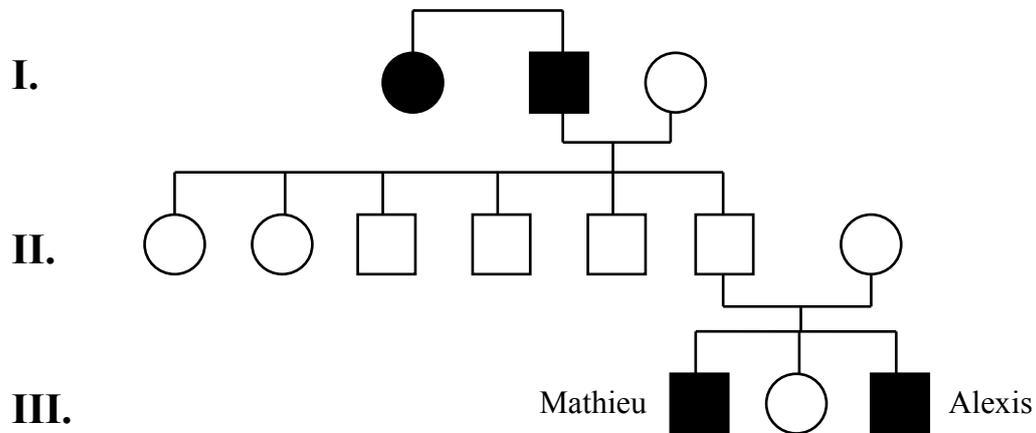
5.2.3 Conseil génétique :

Alexis n'est pas passé en conseil génétique, cependant, sa symptomatologie remet en cause les conclusions prononcées par le conseil génétique pour son grand frère Mathieu.

Le grand-père paternel de Mathieu et d'Alexis aurait eu une éruption dentaire assez tardive, mais spontanée, ne nécessitant aucune intervention. L'enquête familiale rapporte aussi des problèmes d'éruption chez la grand-tante paternelle de Mathieu et d'Alexis.

Les retards d'éruption dentaire que présente Alexis modifient les données génétiques recueillies pour Mathieu. Aussi peut-on élaborer un arbre génétique commun.

5.2.3.1 Arbre génétique :



5.2.3.2 Modes de transmission envisageables :

5.2.3.2.1 *Transmission Autosomique dominante:*

Ce mode de transmission supposerait que toutes les générations soient atteintes, et que la descendance des personnes atteintes soit elle-même atteinte à raison de 50% des individus de la fratrie.

Le père (II6) de Mathieu et Alexis (III1, III3), ou leur mère (II7) dans ce contexte devraient donc l'un ou l'autre être atteint, cependant aucun des deux n'a présenté de retard d'éruption.

Ceci n'exclue pas pour autant ce mode de transmission. En effet nous pourrions envisager une transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète, expliquant le saut de la génération II. L'expression, pourrait être variable.

Cette hypothèse apparaît la plus plausible.

5.2.3.2.2 *Transmission Autosomique récessive:*

Ce mode de transmission paraît peu vraisemblable. En effet pour le justifier, La grand-mère (I3) de Mathieu et Alexis (III1 et III3), leur maman (II7) devraient être « porteurs sains » hétérozygotes pour le gène d'une maladie apparemment très rare. Aucune

consanguinité n'est par ailleurs rapportée. De plus, on ne peut évaluer la probabilité de transmission ne connaissant pas la prévalence de cette pathologie ni son étiologie.

5.2.3.2.3 Transmission liée à l'X ou à l'Y :

Ces modes de transmission sont exclus par les l'atteinte des deux sexes retrouvée dans cet arbre.

La transmission Père/Fils exclu une liaison à l'X. La présence d'une femme atteinte (grand-tante paternelle : I1) exclu la liaison à l'Y.

5.2.3.3 Nouvelles conclusions :

Si le cas de Mathieu apparaissait comme un cas sporadique avec exclusion d'une éventuelle dysostose cleïdo-crânienne, l'apport du cas d'Alexis, modifie les données. En effet le cas de Mathieu n'apparaît plus isolé et il doit être réintégré au sein d'une fratrie, confortant l'hypothèse d'une composante familiale écartée lors du conseil génétique.

5.2.4 Traitement :

5.2.4.1 Traitement interceptif :

La pose d'un éclateur a été réalisée, afin d'obtenir l'expansion maxillaire nécessaire à l'éruption dentaire (prévention d'une dysharmonie dento-maxillaire).

Le dégagement des molaires mandibulaires était envisagé initialement avec collage et traction.

5.2.4.2 Suivi et évolution :

- Juin 2006 : Extractions de 82 et 72. Réalisation de slices mésiaux de 83 et 73 afin d'augmenter l'espace disponible pour l'éruption de 42 et 32.



Figure 79 : Extractions de 82 et 72 et slices mésiaux au 21/06/06 (Photos J.P. Perrin).

- Février 2007 : L'espace disponible pour l'éruption des incisives maxillaires définitives est inférieur à l'espace nécessaire ; L'expansion est poursuivie. 16 et 36 font spontanément leur éruption.
- Mai 2007 : Réalisation d'un nouvel éclateur maxillaire. Prévision des extractions de 52, 51, 61, 62.
- Octobre 2007 : 16, 26, 36 ont fait finalement spontanément leur éruption indiquant la poursuite des traitements interceptifs non invasifs. Le retard d'éruption de 46 persiste.



Figure 80 : Evolution des 1ères molaires définitives. La 36 présente un retard persistant et 55 constitue un obstacle mécanique à l'éruption de 16 (Photos J.P. Perrin).



Figure 81 : Le bloc incisif mandibulaire est sur arcade à 9 ans et 11 mois (Photos J.P. Perrin).

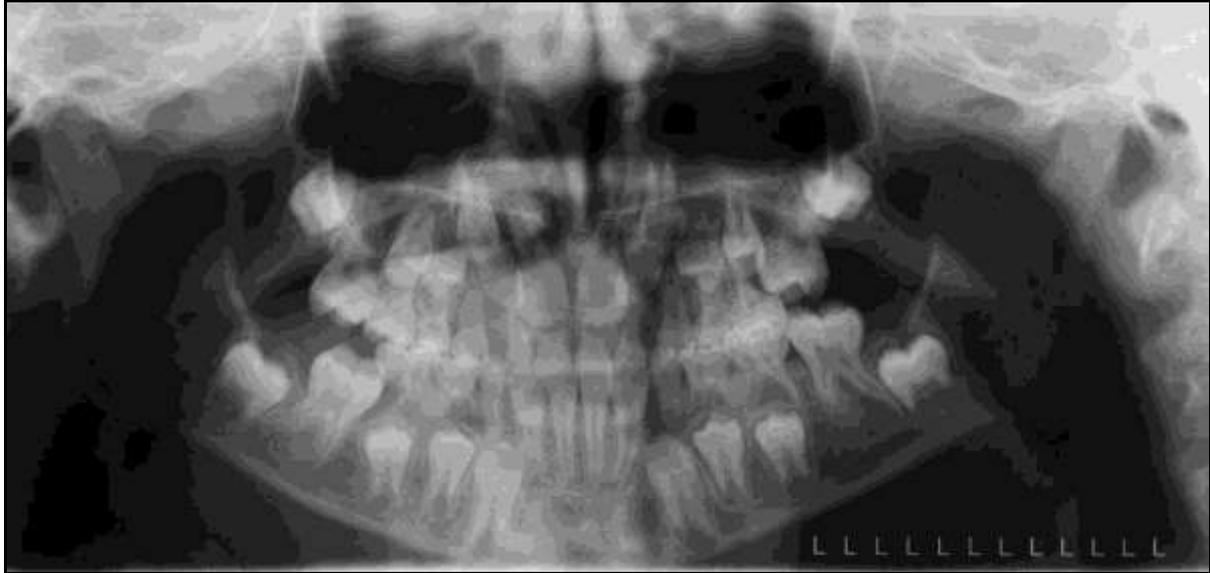


Figure 82 : Orthopantomogramme du 17/10/2007 confirmant le retard d'éruption de 46 et l'obstacle mécanique constitué par 65 pour 26 (D'après J.P. Perrin).

Devant la bonne réponse obtenue aux traitements interceptifs non invasifs, l'éventualité d'un dégagement chirurgical des dents associé à leur collage suivi de leur traction envisagée initialement n'a finalement pas été retenue.

5.3 Cas de Jérémy A. né le 06.09.1993 : 14 ans

5.3.1 Interrogatoire :

5.3.1.1 Motif de consultation :

Ce patient a été adressé en juillet 2004 au Dr Perrin, service de chirurgie Maxillo-faciale, pour d'importants et multiples retards d'éruption dentaire, sans cause apparente.

5.3.1.2 Antécédents:

5.3.1.2.1 Antécédents généraux:

- Allergie aux Anti-inflammatoires (Acide tiaprofénique : SURGAM®).

5.3.1.2.2 Antécédents chirurgicaux:

- 12 dents extraites en 2002 dont 16, 26, 36 et 46 alors jugées impossibles à tracter par le praticien précédent du fait de la courbure de leur apex dans le bord basilaire de la mandibule.
- Adénoïdectomie.

5.3.2 Première consultation 26/07/2004 : 10 ans et 10 mois.

5.3.2.1 Examen exo-buccal :

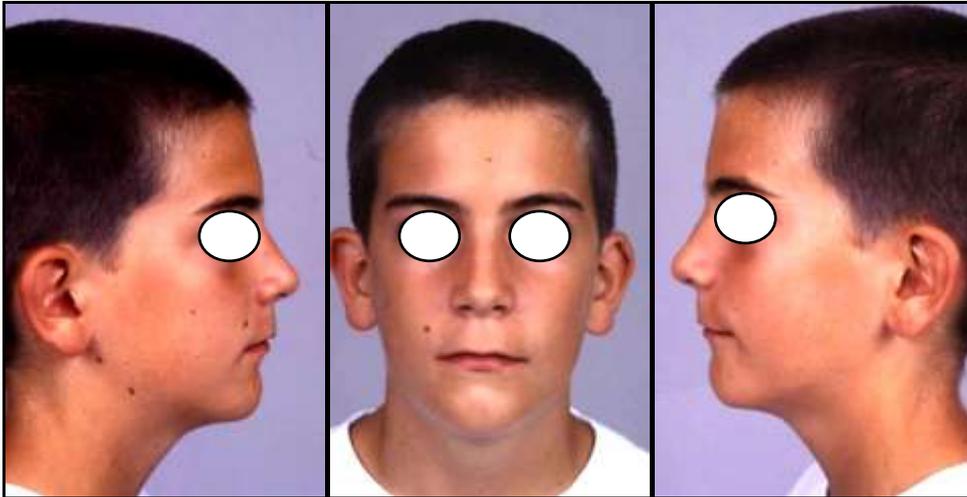


Figure 83 : Vues exo-buccales : face, profils (Photos J.P. Perrin).

5.3.2.2 Examen endo-buccal :



Figure 84 : Vues endo-buccales à 10 ans et 10 mois. Aucune dent définitive n'est présente en bouche (Photos J.P. Perrin).

5.3.2.3 Examens complémentaires :

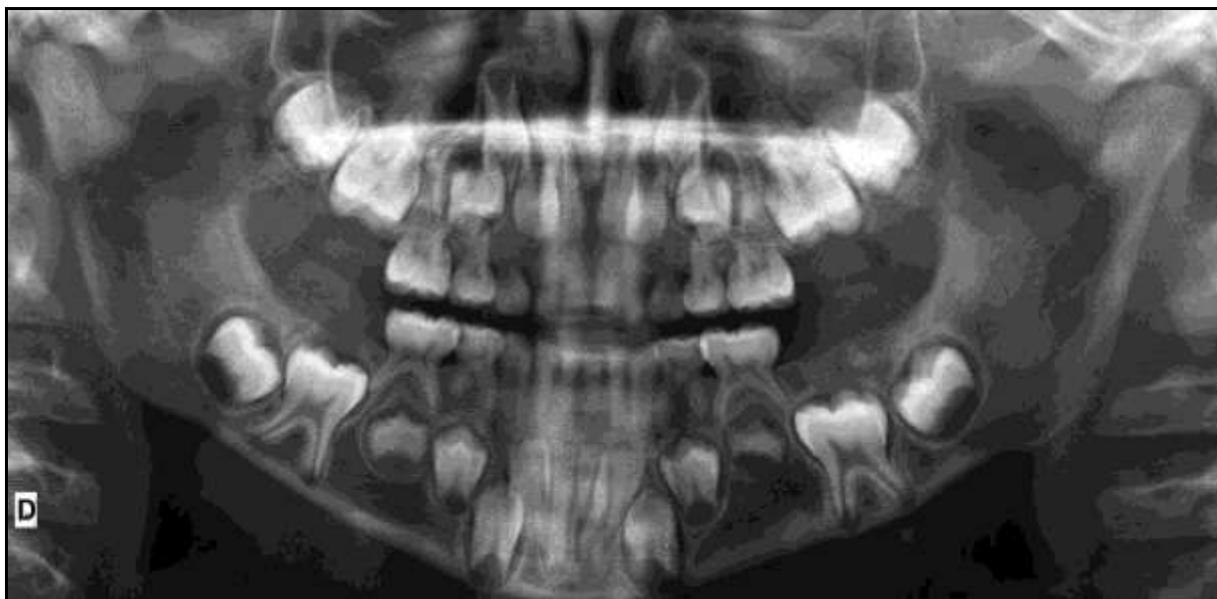


Figure 85 : Orthopanthomogramme au 14/09/2001, à l'âge de 8 ans, avant les extractions des quatre dents de 6 ans en 2002. On peut noter l'absence d'élargissement du gubernaculum en regard de 36. (Photo J.P. Perrin).



Figure 86 : Orthopanthomogramme au 28/10/2002, jour de la première consultation avec le Dr Perrin. Jérémie a 9 ans et 2 mois. Les 6 ont été extraites en 2002 (Photo J.P. Perrin).

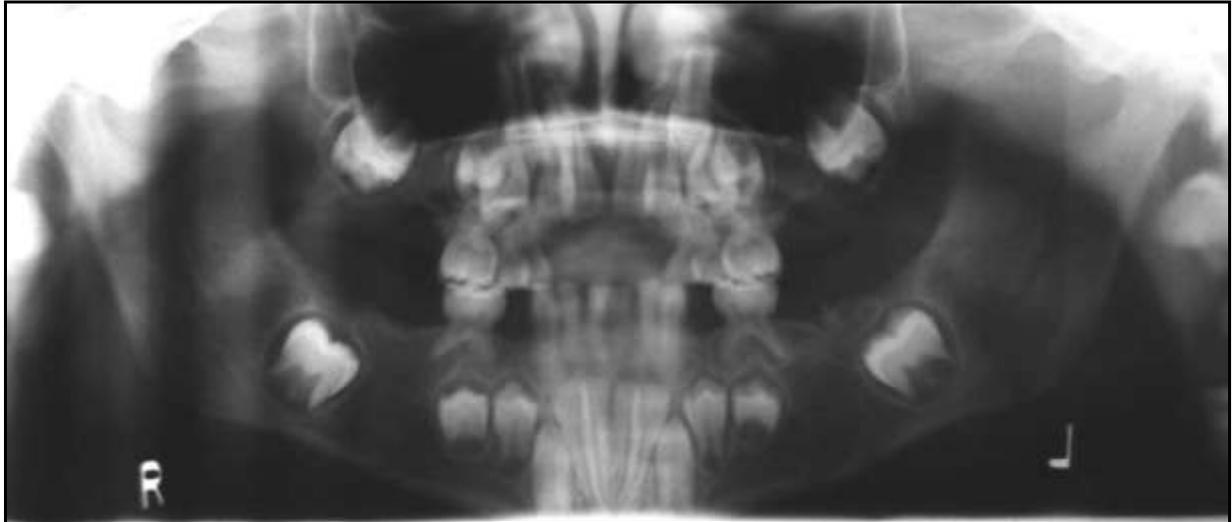


Figure 87 : Orthopanthomogramme au 24/04/2003, 9 ans et 7 mois (Photo J.P. Perrin).

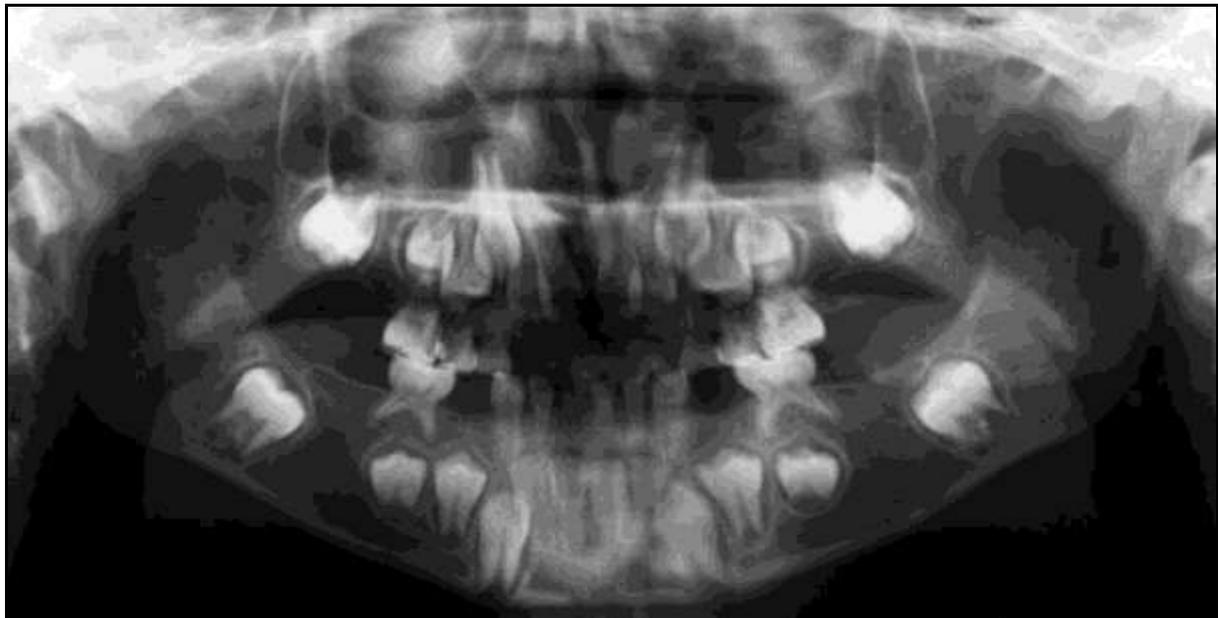


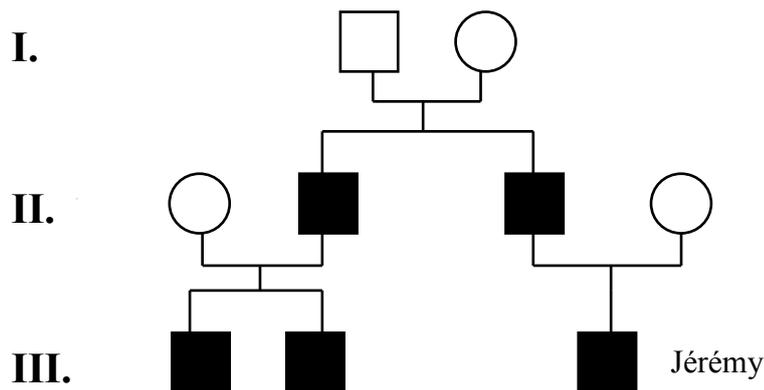
Figure 88 : Orthopanthomogramme au 04/06/2004, 10 ans et 10 mois. Absence d'évolution sur les deux années écoulées (Photo J.P. Perrin).

5.3.3 Conseil génétique :

Devant la multiplicité des retards d'éruption, à l'évocation d'antécédents dentaires dans la famille de Jérémie, le Dr Perrin a sollicité un conseil génétique, le tableau clinique, sur le plan dentaire, pouvant évoquer celui d'une dysostose cleïdo-crânienne (comme pour les deux cas précédents).

Lors du conseil génétique, Jérémie présente des retards d'éruption dentaire sans dent surnuméraire. Cette anomalie s'inscrit dans un contexte familial, puisque son père a eu les mêmes problèmes dentaires vingt ans plus tôt. Un oncle paternel et ses deux fils présenteraient aussi des retards d'éruption semblables.

5.3.3.1 Arbre génétique :



5.3.3.2 Modes de transmission envisageables :

5.3.3.2.1 *Transmission Autosomique dominante:*

Ce mode de transmission supposerait que toutes les générations soient atteintes, et que la descendance des personnes atteintes soit elle-même atteinte à raison de 50% des individus de la fratrie.

Le grand père (II) de Jérémie, ou sa grand-mère (I2) dans ce contexte devraient donc l'un ou l'autre être atteint, cependant aucun des deux ne semble avoir présenté de retard d'éruption.

Ceci n'exclue pas pour autant ce mode de transmission. En effet :

Il pourrait s'agir d'une transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète, expliquant le saut de la génération I. L'expression, pourrait être variable étant donné les variations phénotypiques entre les individus avec des caractères semblables sans pour autant être identiques.

Cette hypothèse apparaît la plus plausible.

5.3.3.2.2 *Transmission Autosomique récessive:*

Ce mode de transmission paraît peu vraisemblable. En effet pour le justifier, Les grands-parents de Jérémie (I1 et I2), sa maman (II4) et sa tante (II3) devraient être « porteurs sains » hétérozygotes pour le gène d'une maladie apparemment très rare. Aucune consanguinité n'est par ailleurs rapportée. De plus, on ne peut pas encore évaluer la probabilité de transmission ne connaissant pas la prévalence de cette pathologie ni son étiologie.

5.3.3.2.3 *Transmission liée à l'Y :*

Ce mode de transmission supposerait que tous les garçons de toutes les générations soient atteints, et que la descendance des personnes atteintes soit elle-même atteinte à raison de 100% des individus garçon atteints et aucun individu fille Ce mode de transmission est appuyé par les transmissions père/fils représentées dans cet arbre et que 100% de la descendance de la première et de la seconde génération sont atteints. Néanmoins l'absence de signe clinique rapporté pour le grand-père de Jérémie va à l'encontre de ce mode de transmission.

5.3.3.2.4 *Transmission liée à l' X :*

Ce mode de transmission est exclu par les transmissions père/fils représentées dans cet arbre

5.3.3.3 Examen clinique :

A l'examen, Jérémie présentait un développement staturo-pondéral en avance, mesurant 1m50 pour un poids de 40 Kg. L'examen clinique général était normal. Il ne présente pas de dysmorphie crânio-faciale particulière et la maman ne signale pas de retard significatif de fermeture des fontanelles.

5.3.3.4 Exploration radiographique :

Sur les radiographies osseuses, il n'existe aucun signe en faveur d'une dysostose cleïdo-crânienne, ni au niveau du thorax où les clavicules sont parfaitement normales ni au niveau du bassin ou de la main.



Figure 89 : Exploration radiographique de la main, des ceintures scapulaire et pelvienne (Photos J.P. Perrin).

5.3.3.5 Conclusions du conseil :

A la faveur de ces observations, le conseil génétique écarte totalement le diagnostic de dysostose cleïdo-crânienne, s'agissant plus probablement d'une forme familiale de retard d'éruption dentaire. Il est fait allusion à quelques cas, avec quelque fois une transmission autosomique dominante.

5.3.4 Traitement :

Le traitement orthodontique est réalisé conjointement par le Dr Perrin et le Dr Ruiz.

5.3.4.1 Blocs incisifs :

5.3.4.1.1 *Dégagement et collage:*

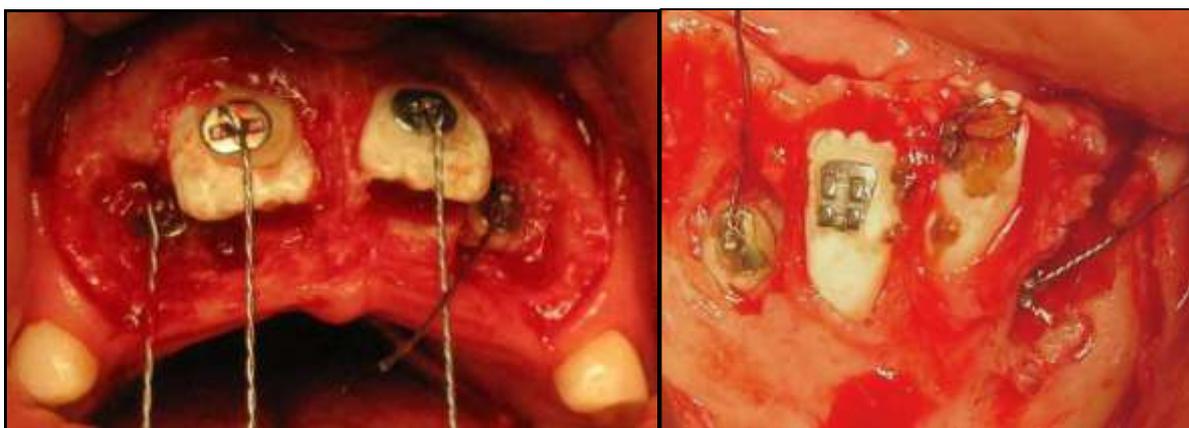


Figure 90 : Dégagement de 12, 11, 31, 41, 21, 22 (le 20/10/2004) et 32, 42 (le 01/08/2005)
(Photos J.P. Perrin)

5.3.4.1.2 *Traction du 05/11/04 au 10/01/07 : 2 ans et 2 mois*



Figure 91 : Début de traction le 05/11/2004. Tractions élastomériques sur arcs rigides munis de potences, ces arcs sont fixés sur quatre ancrages osseux de type mini-plaques vissées (Bollard®) (Photo J.P. Perrin).

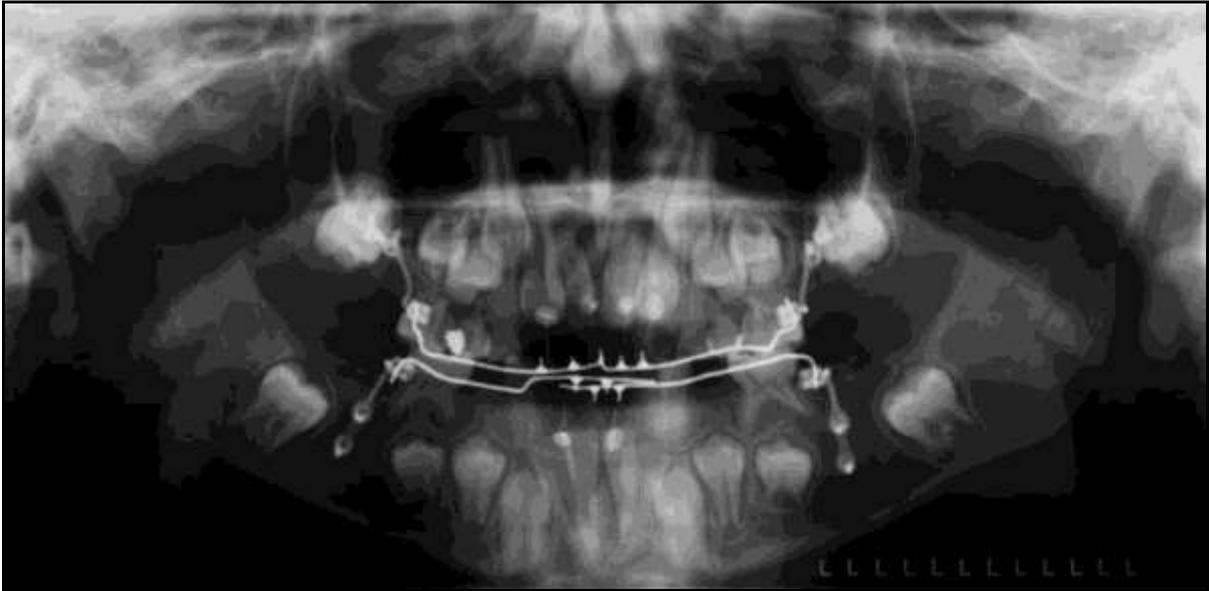


Figure 92 : Orthopanthomogramme le 26/01/05. A noter le décollement du bouton sur 11 (Photo J.P. Perrin).

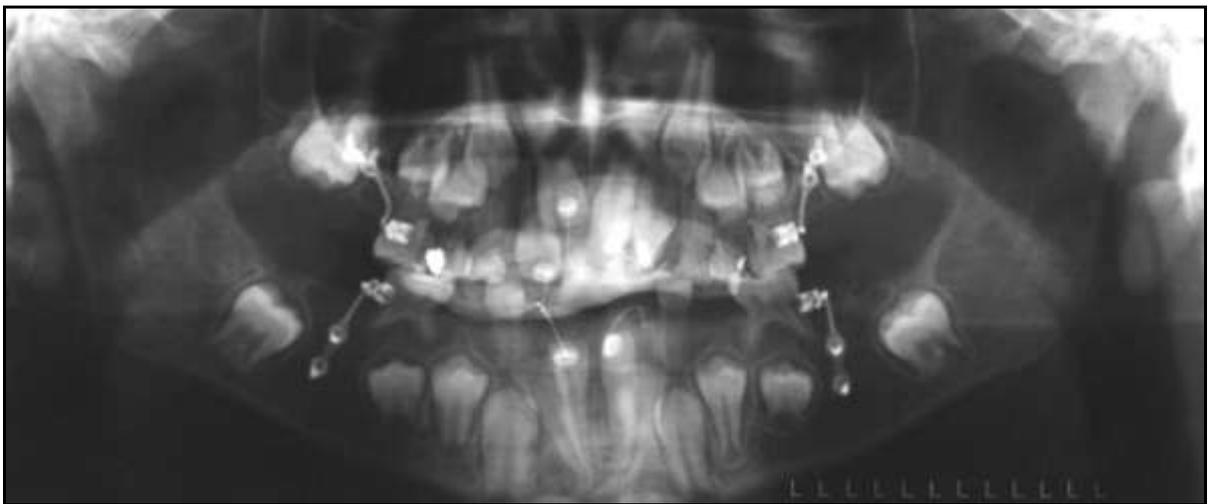


Figure 93 : Orthopanthomogramme le 05/04/05 après nouveau collage de 11 restée au niveau vertical auquel s'était produit le décollement. Les autres incisives maxillaires sont descendues sous l'effet des tractions (Photo J.P. Perrin).



Figure 94 : Traction le 13/04/2005 après 5 mois et 8 jours. Contrôle post-opératoire (Photo J.P. Perrin).



Figure 95 : Tractions le 04/05/2005 après 6 mois. Le bouton sur 11 s'est de nouveau décollé (Photo J.P. Perrin).



Figure 96 : Tractions le 08/06/2005 après 7 mois. Les boutons permettant la traction de 32 et 42 seront collés le 02/08/05 (Photo J.P. Perrin).

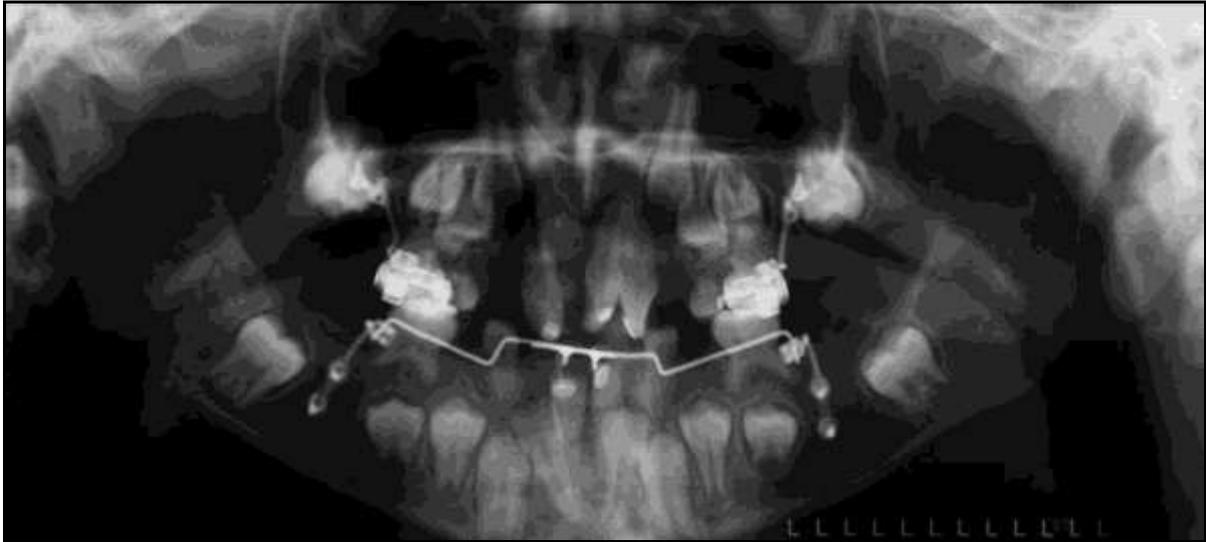


Figure 97 : Orthopanthomogramme le 08/06/05. Notez la perte du bouton sur 11 (Photo J.P. Perrin).

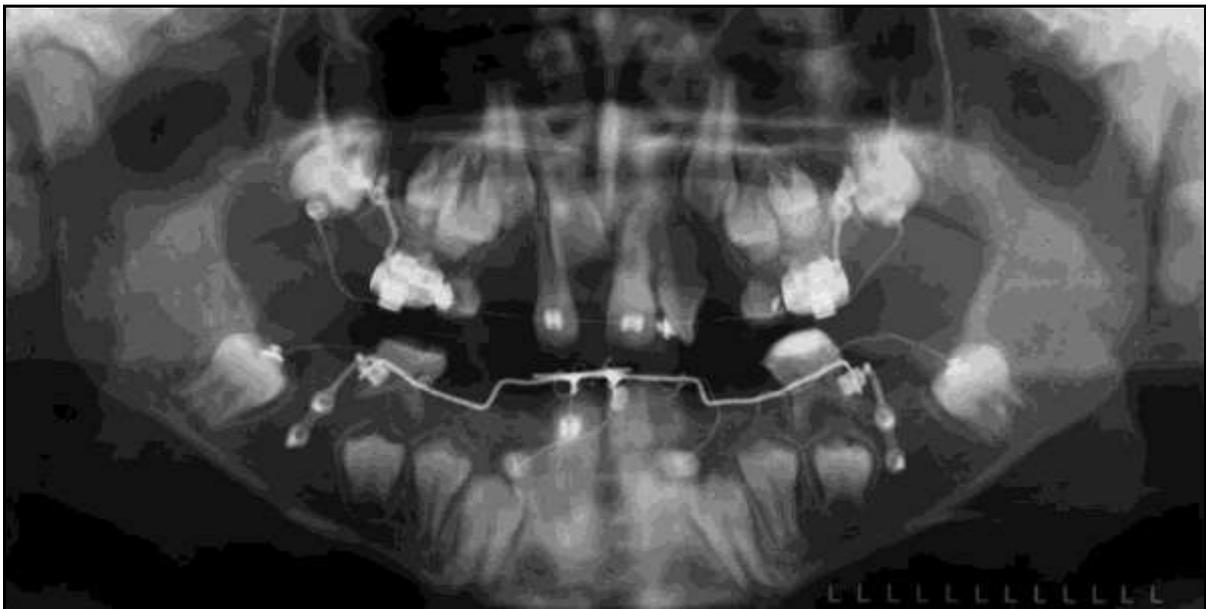


Figure 98 : Orthopanthomogramme le 02/08/05. Notez l'absence de mouvement de 11 sans traction. Mise en place de cales en Ciment Verres Ionomères (CVI) sur 75 afin d'augmenter la dimension verticale, nécessaire à la mise en place des dents incluses sur l'arcade (Photo J.P. Perrin).



Figure 99 : Traction le 16/01/2006 après 1 an et 2 mois pour 12, 21, 22, 31, 41 ; après 5 mois pour 32, 42. Le bouton permettant la traction de 11, décollé à deux reprises à été recollé le 23/01/06 permettant de réaliser la traction de cette dent (Photo J.P. Perrin).

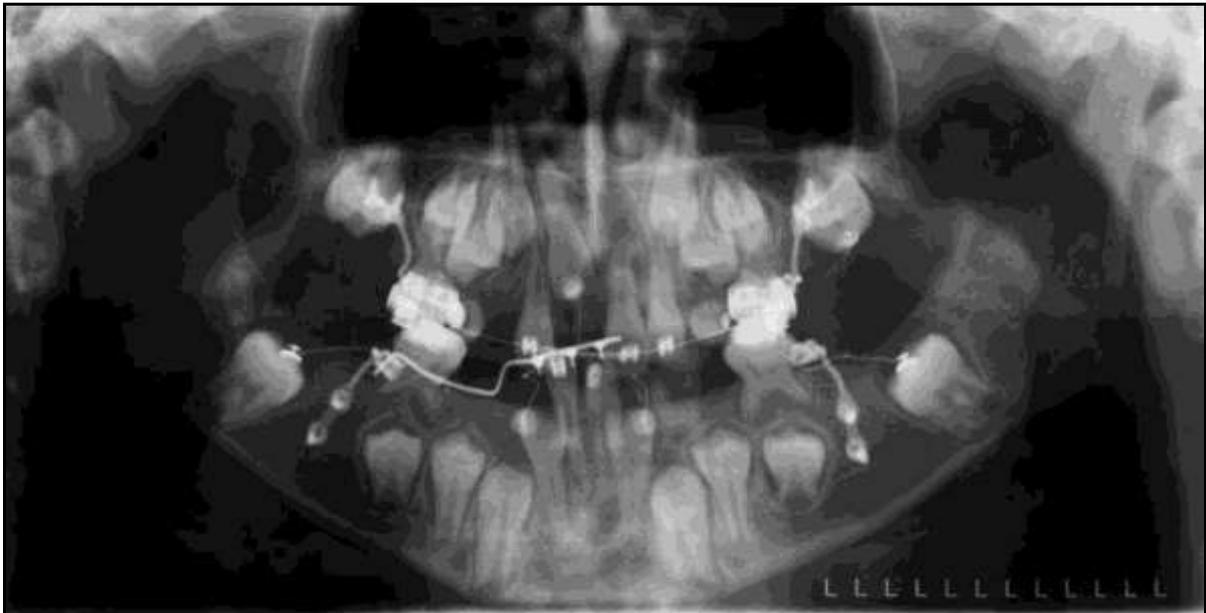


Figure 100 : Orthopanthomogramme le 23/01/06. Notez la présence de Gubernaculum en regard de 34, 44, 45 (Photo J.P. Perrin).



Figure 101 : Tractions le 31/05/2006, soit après 4 mois pour la 11, 1 an et demi pour 31 et 41, 10 mois pour 32 et 42 ; Alignement et nivellement de 12, 21, 22 (Photo J.P. Perrin).



Figure 102 : Tractions le 07/08/2006, soit après 6 mois et demi de traction pour la 11, 1 an pour 32 et 42 (Photo J.P. Perrin).



Figure 103 : Fin de traction le 10/01/2007 (1 an pour 11 ; 1 an et demi pour 32, 42 ; 1 an et 2 mois pour 12, 21, 22, 31, 41) ; Nivellement des blocs incisifs mandibulaire et maxillaire (D'après J.P. Perrin).

5.3.4.2 Secteurs molaires :

5.3.4.2.1 *Dégagement, collage de 17, 27, 47 et 37.*



Figure 104 : Dégagement de 47 et de 37, le 01/08/05 : 12 ans 5 mois (Photos J.P. Perrin).

Les sacs péri coronaires lors des dégagements présentaient des aspects anormalement fibreux et épaissis.

5.3.4.2.2 *Traction des deuxièmes molaires définitives mandibulaires et maxillaires.*



Figure 105 : Début de traction des 7 mandibulaires et maxillaires le 16/01/06 (Photos J.P. Perrin).

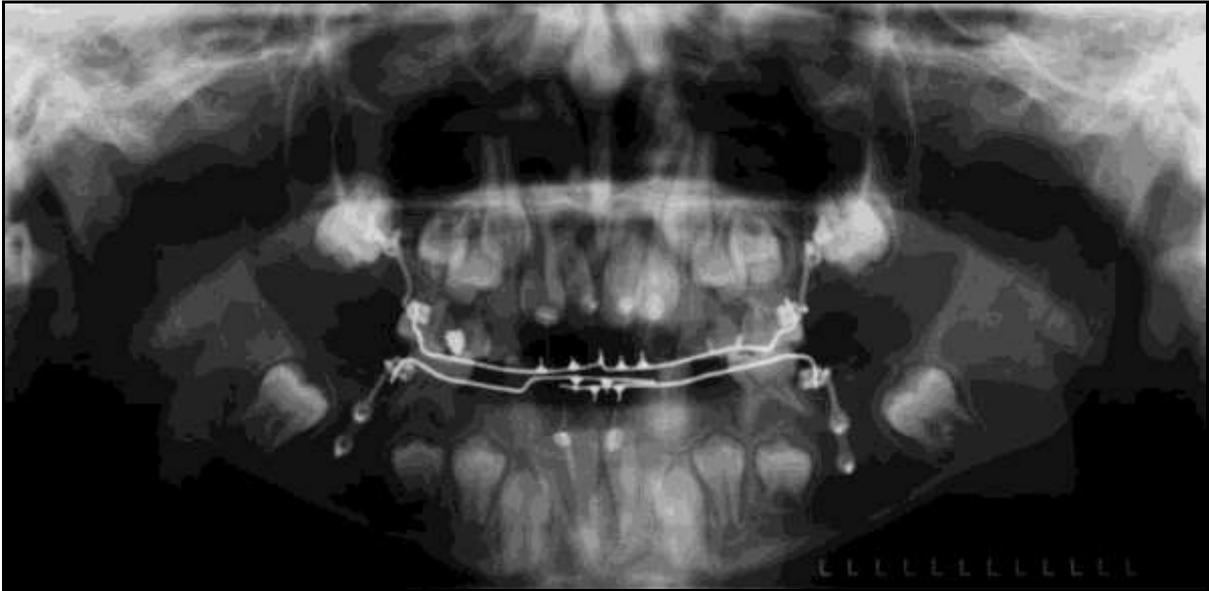


Figure 106 : Orthopanthomogramme le 26/01/05 (Photo J.P. Perrin).



Figure 107: Tractions des 7 maxillaires le 31/05/06, après 4 mois et demi de traction. Mise en place de cales en CVI sur 75 et 85 afin d'augmenter la dimension verticale, nécessaire à la mise en place des dents incluses sur l'arcade (Photos J.P. Perrin).



Figure 108 : Tractions des 7 mandibulaires et maxillaires le 16/10/06, après 9 mois de traction pour les 7 maxillaires. La traction des 7 mandibulaire n'a débuté qu'après la mise en place de 32 et 42. (Photos J.P. Perrin).



Figure 109 : Orthopanthomogramme le 01/10/07. Notez la présence de Gubernaculums en regard de 34, 43, 44, 45 (Photo J.P. Perrin).

6 Traitements actuels :

La mise en place des dents retenues peut parfois, après la levée des obstacles (avulsions de germes surnuméraires, avulsions dentaires dans le cadre des dysharmonies dentomaxillaires par macrodontie, aménagement thérapeutique du site d'éruption), se dérouler naturellement (cas d'Alexis) ; cependant une thérapeutique par action combinée orthodontico-chirurgie s'impose le plus souvent.

Dans ce contexte, l'éruption ne s'opérant pas spontanément une technique orthodontico-chirurgicale a été indiquée chez Mathieu et Jérémy.

Cette technique comporte deux temps :

- Un temps chirurgical : correspondant au dégagement et au collage des dents incluses et selon les besoins à la pose d'ancrages osseux.
- Un temps orthodontique : correspondant au temps de la traction et de la mise sur arcade, puis secondairement au nivellement et à l'alignement de l'arcade.

Une préparation orthodontique est parfois nécessaire et consiste à assurer, d'une part, l'aménagement du site receveur de la dent incluse en lui réservant ou en lui créant la place nécessaire et d'autre part la réalisation d'une unité d'ancrage nécessaire à la traction mécanique ultérieure.

6.1.1 Le temps chirurgical :

Qu'il s'agisse de Mathieu ou de Jérémy, devant la multiplicité des inclusions et des ancres, l'anesthésie générale a été retenue pour les différents temps opératoires chirurgicaux.

6.1.1.1 Dégagement dentaire et collage :

6.1.1.1.1 Dégagement dentaire:

Historiquement, les procédés chirurgicaux consistaient à largement découvrir la dent incluse en éliminant tissus gingival et osseux (Chambas, 1997) (34).

Aujourd'hui le dégagement chirurgical de la couronne doit être limité au dégagement nécessaire à la mise en place de l'attache coronaire et à son collage.

En règle générale, ces types d'intervention sont dépourvus de suites opératoires, la cicatrisation est de bonne qualité.

6.1.1.1.2 Le collage:

6.1.1.1.2.1 L'attache coronaire:

La traction d'une dent incluse nécessite le collage d'une attache sur sa partie coronaire.

De dimensions réduites, composées d'une base le plus souvent grillagée et d'une partie périphérique en forme d'œillet, de bouton ou d'anneau, ces attaches sont collées selon le protocole habituel sur la partie coronaire accessible de préférence sur la face vestibulaire. Parfois pour les dents pluricuspidées, un collage sur la face occlusale peut constituer une excellente solution de première intention ; l'attache, après une évolution favorable verticale est repositionnée sur un site plus adapté dans un deuxième temps (Chambas, 1997) (34).

- *Mordançage de l'émail* : cette étape s'effectue à l'aide d'une solution orthophosphorique sous forme de gel de préférence, déposée ponctuellement à l'aide d'une seringue munie d'une fine aiguille. Après action, le gel est aspiré puis un rinçage abondant est effectué ; le séchage est réalisé de préférence par aspiration (le jet d'air pouvant entraîner une pollution de la surface préparée).
- *Positionnement et collage de l'attachement* : la préhension et le positionnement de l'attache à coller s'effectuent à l'aide de précelles. Le collage en fonction des types de matériaux s'opère par chémostyrie ou par photostyrie. Le collage réalisé, sa résistance doit être " testée " afin d'éviter toute réintervention pour cause de décollement.

Le ciment Ortho Fuji LC® a été utilisé pour le collage des attaches de Jérémy et Mathieu.

6.1.1.1.2.2 Le transmetteur de forces :

Le transmetteur de forces est constitué, d'une ligature en forme de toron, les deux chefs étant soit libres, soit réalisant une chaînette à œillets ou encore un crochet (Chambas, 1997) (34).

6.1.1.2 Pose d'ancrages osseux :

Chez Mathieu et Jérémy, les retards d'éruption entraînent un défaut d'ancrage dentaire. En effet le manque d'ancrage rend délicat la prise en charge orthodontique.

L'utilisation d'implant permet de résoudre ce problème.

L'implant apporte un ancrage fixe qui permet même en cas d'édentement comme celui de nos patients de corriger différents types de malocclusions et de mettre en place les tractions orthodontiques.

Aujourd'hui, plusieurs modèles d'implant sont proposés : de la micro vis à l'implant type Bollard® qui a été retenu.

L'utilisation des implants en orthodontie repose sur la constatation suivante : un implant est une structure rigide qui n'obéit pas aux forces de tractions orthodontiques à l'inverse d'une dent puisqu'aucune structure desmodontale ne lui est associée. L'idée est ainsi venue d'utiliser celui-ci comme point d'ancrage osseux afin de mobiliser les dents adjacentes (AEOS, 2007) (1).

Utilisé pour renforcer l'ancrage orthodontique antérieur ou postérieur, tant au maxillaire qu'à la mandibule, le système Bollard® est composé de trois éléments. Perforée de deux ou trois trous, une mini-plaque en titane est fixée à l'os par l'intermédiaire de vis mono-corticales. Une barre de connexion, de section ronde, traverse les tissus mous à la hauteur de la jonction muco-gingivale, et relie la plaque à une unité cylindrique de fixation. Munie d'une vis de verrouillage, cette unité de fixation permet l'insertion d'arcs auxiliaires reliant l'ancrage squelettique au dispositif orthodontique (De clerck et Amat, 2006) (43).

Les plaques postérieures maxillaires s'appuient sur la crête infra-zygomatique. La voie d'abord privilégiée endo-buccale est une voie en « L » à incision intéressant d'emblée tous les plans. Elle peut se réaliser sous anesthésie loco-régionale, régionale ou générale. Il faut bien veiller toutefois à ce que la partie horizontale de la plaque soit parallèle au plan occlusal afin que les forces orthodontiques puissent s'exercer harmonieusement (AEOS, 2007) (1).

Cette technique chirurgicale est d'un grand secours en évitant les forces extra-orales par création d'un point d'ancrage postérieur endo-buccal. La complication majeure post-opératoire reste l'infection, des dévissages implantaires peuvent s'observer lors de la phase de traction orthodontique (AEOS, 2007) (1).

Au cours des traitements de Mathieu et Jérémy seule la fracture a constitué une complication au niveau des ancrages osseux. Ceci, certainement du fait de l'exposition excessive de l'ancrage aux contraintes masticatoires, en absence de calage postérieur.

6.1.2 Le temps orthodontique :

L'objectif à atteindre est d'obtenir une force légère et continue afin d'amener les dents incluses sur arcade puis d'aligner l'arcade.

Le problème de la force légère, c'est que, l'ayant définie pour une situation orthodontique donnée, il faut, d'une part la concrétiser, la réaliser, d'autre part la maintenir si possible constante au cours du déplacement que l'on cherche à réaliser (Duhart et coll., 1997) (48).

Dans la solution de ce problème, le choix du principe du mécanisme et celui du fil sont intriqués avec deux alternatives possibles (Chambas, 1997) (34) :

- soit les dents d'ancrage sont reliées par un arc rigide de section proche de la maximale sur lequel est placé un système auxiliaire (traction par élastique, chaînette élastomérique, ressort fermé ou arc sectionnel). C'est le cas de Mathieu en début de traitement.
- soit l'arc principal sert également de générateur de forces par sa déformation élastique en ayant recours à des boucles variées. C'est le cas de Jérémy ou un fil TMA (Titane, molybdène, aluminium) a été utilisé.

On utilise des alliages à mémoire de forme :

On appelle alliage à mémoire de forme, tout alliage qui, ayant subi une déformation apparemment plastique, peut retrouver entièrement sa forme initiale par simple réchauffage ; cet effet mémoire de forme a lieu dans un certain domaine de température et après des traitements thermiques appropriés (Duhart et coll., 1997) (48).

Quelles que soient les caractéristiques du mécanisme, pour que la force délivrée reste constante, ou presque constante, il faut que l'activation du dispositif soit supérieure au déplacement à réaliser.

Des forces d'égression trop importantes n'autorisent pas un bon suivi des tissus parodontaux, osseux et mucogingivaux. La dent incluse alors extrudée se trouve dotée d'un parodonte affaibli et des résorptions plus ou moins marquées affectent les zones apicales des dents proximales. Les auteurs s'accordent pour considérer qu'une intensité moyenne de 30 à 50 g apparaît adaptée. Les tractions élastiques interarcades apparaissent déconseillées de par la variabilité constante de l'intensité des forces de traction (Chambas, 1997) (34).

6.1.3 Particularité du traitement de Mathieu et Jérémy :

6.1.3.1 Lors du temps chirurgical :

6.1.3.1.1 Le dégagement:

Pour Mathieu comme pour Jérémy l'étendue du dégagement osseux et du délabrement du sac folliculaire semble occuper une place essentielle.

En effet ce dégagement doit être limité à la surface coronaire nécessaire au collage de l'attachement. Chez Mathieu la 36 a été tractée après dégagement chirurgical, cependant malgré les forces orthodontiques exercées aucun mouvement n'a été observé contrairement à la 16, 26 et à la 46. A la faveur d'une nouvelle intervention, il a été constaté que du tissu osseux néoformé avait entièrement recouvert la dent, associé à une ankylose étendue de la couronne. Un dégagement osseux a donc été de nouveau prudemment réalisé jusqu'à retrouver une interface dent/os sans ankylose. Une mobilisation de la dent a été possible.

Les forces orthodontiques ont été réappliquées après ce nouveau dégagement mais la traction demeure difficile.

6.1.3.1.2 Le collage:

Lors de la mise en place de la traction orthodontique chez Mathieu au niveau de la 11, le bouton s'est décollé. On a pu alors observer que malgré un dégagement chirurgical, aucun mouvement d'éruption ne s'opérait en l'absence de forces orthodontiques.

Le bouton recollé lors d'une nouvelle intervention et les forces réappliquées, la dent a pu être placée sur arcade.

6.1.3.2 Lors du temps orthodontique :

Pour Mathieu comme pour Jérémy une stratégie semblable à tout traitement de dent incluse a été retenue. Des forces de traction légères de 30 à 40g ont été appliquées.

En l'absence de traction, comme nous l'avons évoqué précédemment, aucun mouvement n'est observé malgré le dégagement chirurgical.

Chez ces deux patients aucune dysmorphose majeure ni dysharmonie dento-maxillaire n'ayant été relevée aucune technique d'expansion maxillaire n'a été requise.

Concernant les ankyloses décrites, rappelées par Ahmad et coll. en 2006 (2), constituant un critère de diagnostic des PFE, seule la traction de la première molaire mandibulaire gauche de Mathieu s'est accompagnée, partiellement, de ce phénomène.

On peut alors s'interroger sur l'origine de cette ankylose : peut-elle être imputée à la pathologie ou une conséquence du traitement ?

Ainsi pour Mathieu et Jérémy les traitements chirurgicaux et orthodontiques engagés se révèlent très lourds et ont un impact financier, humain et émotionnel important tant pour la personne atteinte, pour son entourage que pour le praticien.

Pour Alexis seul un traitement d'expansion maxillaire a eu lieu, l'éruption semble s'opérer malgré un important retard. La surveillance est de rigueur.

7 Hypothèses étiologiques et apports de la biologie au diagnostic et au traitement des retards d'éruption des ces trois cas.

7.1 Exclusion des retards d'éruption d'étiologie connue :

7.1.1 Exclusion d'un retard d'éruption d'origine locale :

L'observation clinique de ces trois patients, ne révèle aucune origine locale à ces retards d'éruption.

7.1.1.1 Au niveau dentaire :

Aucune dent surnuméraire, odontome, dent ankylosée ou autre obstacle dentaire n'ont été rapportés. Aucun kyste quelqu'en soit l'origine n'a été rapporté.

7.1.1.2 Au niveau muqueux :

Dans tous les cas décrits, la muqueuse buccale avait un aspect normal sans signe d'hyperplasie, ni de fibromatose.

Seuls les sacs péri coronaires lors des dégagements présentaient des aspects anormalement fibreux et épaissis.

7.1.1.3 Au niveau osseux :

La croissance osseuse apparaît normale sans dysharmonie dento-maxillaire ni dysmorphose crânio-céphalique particulière.

On a pu constater la mise en place du chemin d'éruption par élargissement du gubernaculum grâce à une activité ostéoclasique et une résorption de l'os sus jacent aux dents incluses pour ces trois enfants.

Le dégagement osseux chirurgical des couronnes dentaires à minima est justifié par la nécessité d'un collage indispensable à la traction.

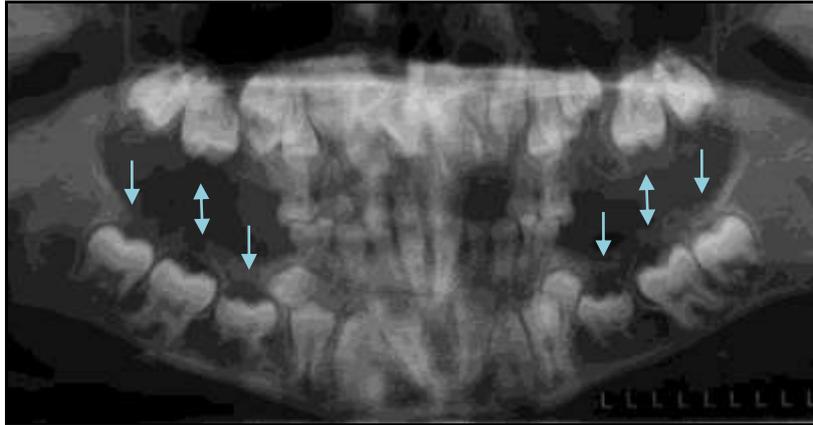


Figure 110 : Exemple du cas de Mathieu montrant radiologiquement la présence de "chemin d'éruption" malgré des dents restées retenues. Si ces chemins sont plus larges qu'au stade initial, ils sont néanmoins insuffisants pour permettre l'éruption des dents (Photo J.P. Perrin).

7.1.2 Exclusion d'un retard d'éruption d'origine général :

L'examen des trois enfants ne met en évidence aucune anomalie. Aucun signe d'appel n'a justifié de dosage hormonal, sanguin ou autre.

Leur croissance staturo-pondérale est normale. Leur développement intellectuel l'est également.

7.1.2.1 Au niveau endocrinien :

Aucune pathologie endocrinienne n'a été notée à l'anamnèse de ces trois enfants. Cependant aucun dosage n'a été effectué afin d'évaluer les fonctions thyroïdienne, parathyroïdienne, pancréatique, hypophysaire et gonadique.

7.1.2.2 Au niveau carenciel :

Ces trois enfants n'ont souffert d'aucune carence dans leur enfance.

7.1.2.3 Au niveau cardiaque :

L'examen cardiaque est sans particularité pour ces trois enfants.

7.1.2.4 Au niveau Viral :

Les sérologies du V.I.H n'ont pas été réalisées.

7.1.2.5 Au niveau Toxiques :

Aucune sur exposition aux toxiques tels le tabac.

Aucun de ces trois patients n'a souffert à la naissance.

Aucun épisode d'exposition à l'Uranium, au plomb.

Aucune pathologie n'a justifié de traitement par chimio ou radiothérapie.

7.1.2.6 Autres :

Ces enfants ne présentent à l'examen clinique aucune paralysie, aucune dysfonction rénale bien que non explorée, aucune intolérance au gluten.

Ainsi aucun signe systémique n'est retrouvé à l'examen clinique de ces enfants.

7.1.3 Exclusion d'un retard d'éruption associé à un syndrome :

Mathieu et Jérémy ont été examinés par le généticien de l'hôpital. Les conclusions du conseil génétique que nous avons exposées précédemment, admettent une éventuelle composante familiale mais ne concluent à aucun syndrome particulier et excluent la dysostose cleïdo-crânienne.

A la faveur du recensement des syndromes d'origine génétique réalisé précédemment aucun des tableaux même de façon plus ou moins complète ne semble correspondre au tableau clinique commun de ces trois enfants.

Dans ces syndromes, les troubles d'éruption s'accompagnent souvent d'anomalies dentaires autres (anomalies de structure, de forme, de taille, de nombre...), ces anomalies dentaires constituant souvent des signes cliniques secondaires, souvent inconstants à l'exception des

dysostoses cléïdo-crâniennes, des amélogénèses et dentinogénèses imparfaites, des dysplasies anhydrotiques ectodermiques où des symptômes dentaires sont une base de diagnostic.

S'agit-il alors de la forme frustrée d'un syndrome d'origine génétique dont l'expression ne serait limitée qu'à la symptomatologie dentaire, elle-même limitée aux retards d'éruption ?

Cette hypothèse serait envisageable si des syndromes au tableau clinique complexe s'accompagnaient de tels retards d'éruption. Cependant l'analyse des soixante deux pathologies exposées précédemment n'a pas mis en évidence de retard de ce type, de cette étendue, pouvant toucher les deux dentitions.

Aussi peut-on exclure a priori l'ensemble des syndromes abordés.

7.2 Diagnostic :

7.2.1 Signes communs :

Au vu de l'examen clinique de ces trois patients, plusieurs signes sont communs et pourraient constituer les caractères sémiologiques d'une pathologie identique.

En effet on peut noter :

- L'âge : à la première consultation, ces trois enfants présentent un retard dentaire de l'ordre de deux à trois ans. L'âge de la première consultation étant plus ou moins tardif pour chacun.
 - La composante familiale : une histoire familiale et retrouvée à chacun des interrogatoires.
 - Le mode de transmission : vraisemblablement autosomique dominante à pénétrance incomplète et expression variable.
 - L'état général : Alexis et Jérémy sont tous deux en bonne santé et ne présentent à l'examen général aucun signe d'appel d'une pathologie général.
- Seul Mathieu présente une maladie de Willebrand modérée. Aucun des trois garçons ne présente de retard mental.
- La croissance staturo-pondérale : leur croissance staturo-pondérale est normale.

- Au niveau crânio-facial : les examens exo et endo-buccaux révèlent des dimensions verticales normales, un équilibre des étages, supérieur, moyen et inférieur, l'absence de dysmorphose squelettique significative.
- Au niveau dentaire : Absence de résorption des dents temporaires, aucune anomalie de structure ni de forme ni de taille n'est retrouvée.

Le retard d'éruption dentaire constitue la seule anomalie retrouvée chez ces trois patients à l'exception de Mathieu atteint d'une maladie de Willebrand.

7.2.2 Signes distinctifs :

Il existe des signes différents entre les trois enfants :

- La dentition touchée par les retards : Mathieu est le seul à présenter une anomalie des deux dentitions et des inclusions de dents temporaires. Jérémy et Alexis ne présentent de retards qu'au niveau de la dentition définitive.
- Le traitement : si ces retards d'éruption ne peuvent se résoudre sans traitement pour Mathieu et Jérémy, il semble que l'évolution se fasse spontanément chez Alexis associée uniquement à des techniques d'expansion maxillaire pouvant suggérer un retard d'éruption par manque de place.

7.2.3 Hypothèse diagnostique :

7.2.3.1 Diagnostic positif :

Si on s'en remet aux six critères diagnostics énoncés par Ahmad et coll. en 2006 (2) exposés précédemment, la pathologie dont souffrent Mathieu, Alexis et Jérémy pourrait correspondre à cette entité pathologique que constituent les PFE (Primary Failure of Eruption) développées précédemment.

En effet :

- Les dents postérieures sont plus souvent atteintes que les dents antérieures.

Les retards d'éruption des trois garçons touchent indifféremment les dents antérieures et postérieures. Seules, dans les dents permanentes, 31 et 41 ont fait leur éruption spontanée chez Mathieu et Alexis. Jérémy ne présentait aucune dent permanente en bouche lors de sa première consultation. Aucune éruption de dent permanente ne s'est faite spontanément.

- Les dents impliquées présentent un défaut d'éruption partiel ou total.

Pour Mathieu et Jérémy, les défauts d'éruptions sont complets. Seul Alexis semble présenter des éruptions très tardives et spontanées, néanmoins sans recul clinique on ne peut aujourd'hui se prononcer sur le déroulement complet ou partiel de l'éruption en cours.

- Les deux dentitions peuvent être affectées.

Seules les deux dentitions de Mathieu sont affectées. Jérémy et Alexis ne présentent de retards et des inclusions dentaires qu'au niveau de leur denture permanente.

- Les dents permanentes impliquées tendent à l'ankylose.

A ce jour aucune ankylose ne s'est mise en place au niveau des dents des trois garçons, le problème d'ankylose de la 36 de Mathieu étant probablement plus en rapport avec une erreur technique lors du dégagement chirurgical.

- L'application de forces orthodontiques dans le but de tracter les dents retenues sur l'arcade aboutit plus fréquemment à une ankylose que sur des dents non concernées par la PFE.

Mathieu, Jérémy et Alexis ne répondent aujourd'hui pas à ce critère. Il n'est pas fait mention de la nature des forces orthodontiques appliquées pour répondre à ce critère.

- Présence d'une histoire familiale.

Les trois patients présentent à l'anamnèse une histoire familiale.

Les rares cas de retard d'éruption dans la littérature ont été regroupés sous le terme générique de PFE mais avec des critères diagnostics à la fois vagues et précis. Les trois patients que nous avons étudiés dans cette thèse ne répondent que partiellement aux critères diagnostiques.

Néanmoins, il semblerait que les tableaux cliniques de Mathieu et Jérémy se rapprochent du type I avec une absence totale d'éruption spontanée des dents concernées. Alexis pourrait correspondre au Type II avec un processus d'éruption partiel des dents concernées avec cependant la réserve due au processus encore en évolution à ce jour.

L'étiquette PFE ne donne aucun renseignement ni sur l'étiologie ni sur le traitement de cette pathologie.

7.2.3.2 Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels sont multiples. Ils sont constitués par l'ensemble des pathologies d'origine génétique, syndromique incluant des retards d'éruption. Nous avons pu, compte tenu du tableau clinique de ces trois patients et l'absence de tout autre signe clinique que ces retards d'éruption majeurs, exclure les syndromes exposés précédemment.

7.3 Hypothèses étiologiques proprement dites :

Comment peut-on expliquer ces anomalies d'éruption ?

La pathologie permet bien souvent de comprendre la physiologie. Aujourd'hui le processus de l'éruption n'est pas encore totalement élucidé. Le « moteur primaire » permettant le mouvement axial de la dent autorisant l'éruption dentaire n'est pas clairement identifié. Dans le respect de la théorie multifactorielle (exposée au § 3.2.8) et riches des différents acteurs moléculaires et cellulaires exposés précédemment, plusieurs hypothèses expliquant ces défauts d'éruption peuvent être émises. Bien entendu, elles doivent être confrontées aux éléments cliniques retrouvés à l'examen des trois patients.

Afin d'élaborer des hypothèses possibles il est important de trouver des éléments spécifiques de l'éruption étant donné que chez ces patients l'anomalie du processus éruptif constitue le seul processus atteint.

Un défaut d'éruption peut résulter :

- Soit d'un défaut du facteur déclenchant ce processus (horloge biologique : régulation temporelle)
- Soit d'un défaut des éléments responsables du processus lui-même (moteur primaire : régulation spatiale).
- Soit d'une anomalie du déclenchement de l'éruption associée à une anomalie du processus lui-même.

7.3.1 Hypothèse d'une anomalie de la régulation temporelle du processus éruptif:

L'éruption dentaire est un phénomène limité dans le temps.

Cahill et coll. en 1988 (28) ont introduit la notion d'horloge biologique.

Ainsi l'éruption est un processus devant s'effectuer en un temps donné, temps au delà duquel la dent perd son potentiel éruptif.

L'hypothèse que l'on peut émettre chez nos patients est la suivante : un des éléments déclencheur du mouvement éruptif faisant défaut, il s'en suit un retard d'éruption puis une perte du potentiel éruptif tel que la dent ne peut opérer son mouvement sans une force extérieure, orthodontique.

Plusieurs protéines mises en évidence expérimentalement pourraient correspondre à ces facteurs qui, s'ils sont déficients en quantité ou en qualité, créent un obstacle aux mouvements éruptifs proprement dits.

Les données cliniques relevées lors des interventions révèlent au niveau des dents dégagées pour traction des sacs folliculaires épaissis et anormalement fibreux.

L'absence d'une dégradation au sein du sac folliculaire pourrait expliquer ce caractère fibreux.

7.3.1.1 La protéine DF 95 :

Cette protéine que nous avons décrite précédemment, en admettant quelle soit transposable à l'homme, pourrait permettre l'éruption. Sa dégradation en trois produits

distincts pourrait être considérée comme un repère biochimique annonçant le début de l'éruption dentaire.

On s'interroge sur le rôle que peut jouer cette protéine ou les produits de sa fragmentation dans le processus éruptif dans le temps.

Si cette protéine était transposable à l'homme, on pourrait imaginer que par l'absence ou la non fonctionnalité, de cette protéine et /ou de celle l'enzyme responsable de sa dégradation et/ou de celle des produits de dégradation et /ou de celle du récepteur de DF 95 ou des produits de sa dégradation, le mouvement éruptif ne puisse se faire malgré la présence d'un chemin d'éruption.

Il faudrait alors vérifier la présence de cette protéine chez l'homme, connaître l'enzyme qui la dégrade et ses cellules cibles.

7.3.1.2 Autres protéines :

Des granules denses au microscope électronique ont été localisés par Lin et coll. en 1992 (81) dans les cellules du follicule dentaire et du réticulum étoilé d'une molaire mandibulaire de rat.

L'injection de ces granules chez des rats nouveau-nés a pour conséquence un retard d'éruption dentaire des incisives comme nous l'avons exposé précédemment. Ces protéines pourraient être en rapport avec DF 95.

En admettant que ces protéines soient présentes chez l'homme, l'absence de leur dégradation pourrait expliquer les retards d'éruption retrouvés chez Mathieu, Alexis et Jérémy.

L'absence de dégradation pourrait être expliquée par l'absence de l'enzyme qui en est responsable ou une anomalie de fonction de cette enzyme entraînant la persistance de la protéine.

7.3.2 Hypothèse d'une anomalie du métabolisme osseux:

La physiologie osseuse au cours du processus éruptif est l'objet de la majorité des recherches actuelles sur le sujet. En effet, le rôle de l'apposition et de la résorption osseuse dans le mécanisme de l'éruption n'est plus à prouver aujourd'hui et est intégré à la théorie multifactorielle. La résorption de l'os qui sépare le germe de la cavité orale est indispensable. Si elle ne se produit pas on aboutit à l'inclusion de la dent.

Wise et coll. en 2002 (161) émettent l'hypothèse selon laquelle les gènes tels que ceux codants pour CSF-1, NF Kappa B et C-fos, liés à la résorption, seraient des gènes potentiellement impliqués et responsables des défauts d'éruption dans les PFE humaines.

Cependant en confrontant ceci aux observations cliniques, on peut s'interroger sur l'implication de ces gènes.

En effet, CSF-1, NF Kappa B et C-fos sont des protéines impliquées dans la régulation du processus éruptif par la régulation du métabolisme osseux lors de ce processus. CSF-1 augmente, le recrutement des précurseurs ostéoclastiques, leur prolifération et leur différenciation. *C-fos* augmente la différenciation des précurseurs ostéoclastiques. Le rôle exact de NF-KB au cours de l'éruption demeure incomplètement élucidé, il pourrait cependant constituer un des facteurs clef du processus éruptif (Que et coll., 1999) (128). Ces facteurs sont de plus ubiquitaires et impliqués dans de nombreux processus autres que l'éruption dentaire. Il semble donc peu probable qu'une anomalie de ces gènes n'altère que le processus éruptif.

Le suivi de l'évolution a permis de constater radiologiquement un élargissement, chez ces trois patients, des Iter Dentis par ostéoclasie aboutissant à la mise en place des chemins d'éruption suffisants pour permettre le déroulement du processus éruptif. Le dégagement osseux chirurgical des couronnes dentaires à minima est justifié par la nécessité d'un collage indispensable à la traction. La résorption osseuse nécessaire à l'éruption semble s'opérer chez ces patients néanmoins elle s'avère parfois insuffisante pour dégager un chemin dont la largeur autorise l'éruption.

Comme exposé précédemment, l'apposition osseuse apicale a été écartée dans l'explication du processus éruptif celle-ci n'ayant qu'une fonction compensatrice de l'espace résultant de la différence entre la vitesse d'éruption et la vitesse d'édification radiculaire.

Aussi l'hypothèse voulant expliquer ces anomalies d'éruptions par une anomalie du métabolisme osseux, si elle ne doit pas être écartée, ne semble pas la plus probable compte tenu des observations cliniques.

L'étiologie pourrait plutôt résider en l'anomalie du « moteur primaire » générant le mouvement axial de la dent la conduisant jusqu'au plan occlusal.

L'hypothèse multifactorielle implique les fibroblastes desmodontaux.

7.3.3 Hypothèse d'une anomalie ligamentaire:

Si ce moteur primaire demeure inconnu, plusieurs protéines candidates pourraient expliquer seules ou associées aux fibroblastes desmodontaux une partie du mouvement d'éruption.

Chez ces enfants les dents qui ne font pas leur éruption, malgré l'absence d'ankylose, ne présentent aucun mouvement.

L'édification radiculaire s'effectue normalement au dépend le l'os situé apicalement au germe, voir de l'os basal.

Un ligament parodontal est présent et les dents ne présentent pas d'ankylose.

Au vu des acteurs moléculaires exposés précédemment, lesquels d'entre eux confrontés à la clinique pourraient être potentiellement responsables d'une telle anomalie ?

7.3.3.1 Intégrine fibroblastique :

Popova et ses collaborateurs concluent en 2007 que l'intégrine alpha11/bêta1 est le récepteur principal du collagène I des fibroblastes embryonnaires de souris et supposent que la présence de l'intégrine alpha11/bêta1 sur les fibroblastes desmodontaux est indispensable à la migration des cellules et la réorganisation du collagène, nécessaires pour générer le mouvement axial de l'éruption dentaire (122).

Forts de cette expérience nous pourrions de même imaginer l'anomalie d'une intégrine spécifique des fibroblastes desmodontaux, dont la dysfonction ou l'absence entrainerait ces retards d'éruptions chez nos patients. L'absence de l'intégrine alpha11/bêta1 entraîne chez la souris un nanisme. Aucun signe de ce type n'est retrouvé chez nos patients.

Aussi faudrait-il trouver une intégrine spécifique des fibroblastes desmodontaux humains.

7.3.3.2 L' α -SMA:

Hosoya et coll. (66) concluent, après l'avoir mise en évidence en 2006, que l'expression de l' α -SMA dans les cellules progénitrices du follicule puis du ligament parodontal de souris (myofibroblastes), conforte l'hypothèse selon laquelle ces cellules, par leur pouvoir contractile pourraient jouer un rôle dans les mouvements éruptifs.

L'expérience d'Hosoya et coll. (66) nous invite à réfléchir sur une éventuelle anomalie cytosquelettique des myofibroblastes desmodontaux de nos patients. Une anomalie de recrutement des myofibroblastes pourrait être également à l'origine d'une telle pathologie, car un défaut d' α -SMA a de nombreuses répercussions telles des cicatrices chéloïdes non retrouvées chez nos patients.

7.3.4 Hypothèse d'une anomalie de l'éruption trans-muqueuse:

Il est reconnu que l'éruption supra osseuse (trans-muqueuse et pré occlusale) implique une dégradation des tissus mous, mais les mécanismes les contrôlant restent largement inconnus (Marks et coll. 1988 cités par Verma et coll. en 2005) (152)

Ce phénomène implique une activité enzymatique permettant la dégradation du collagène et de la matrice extracellulaire non collagénique du follicule ainsi que des éléments cellulaires du conjonctif gingival. Ceci est du à l'activité des Matrix-Métalloprotéinases (MMP) produites par l'épithélium réduit d'email (ERE), ainsi qu'une activité lysosomale au sein de l'ERE lui même.

Une anomalie ou même l'absence de ces enzymes pourrait expliquer les retards d'éruption de Mathieu, Jérémy et Alexis, les données cliniques relevées lors des interventions révélant au niveau des dents dégagées pour traction des sacs folliculaires épaissis et anormalement fibreux.

Lautenschläger et coll. en 2007 (76) évoquent le caractère inflammatoire des tissus péri coronaires d'une dent impliquée dans les PFE.

Le dégagement chirurgical des dents de Mathieu et Jérémy a révélé un aspect plus fibreux qu'inflammatoire.

A la fin de l'élimination du tissu conjonctif avec la montée de la dent vers son plan d'occlusion, un contact entre l'ERE et l'épithélium de la muqueuse buccale se produit. Une prolifération épithéliale au niveau de l'épithélium réduit d'émail ainsi que de l'épithélium gingival sus jacent à la dent conduit à la formation d'un nœud épithélial par disparition des lames basales. Une absence d'accolement des lames basales donne lieu à des kystes d'éruption.

Se forme ensuite le canal épithélial, grâce à des phénomènes d'apoptose d'une part et/ou de nécrose des cellules centrales du nœud épithélial du fait d'un défaut d'apport nutritionnel.

Un défaut au niveau de l'une ou l'autre de ces étapes pourrait aboutir à des retards d'éruption.

Concernant ces deux hypothèses chronologiques et trans-muqueuses :

Chez Alexis, l'éruption des premières molaires mandibulaires évolue favorablement en l'absence de tout dégagement et de toute traction. Seul un traitement d'expansion maxillaire a été mis en place.

L'expansion réalisée a facilité l'éruption. Puis la dégradation protéique bien que tardive s'est opérée pour des dents n'ayant encore pas perdu leur potentiel éruptif autorisant alors l'éruption.

7.3.5 Hypothèse des voies de transduction des signaux:

Cette hypothèse pourrait s'étendre à l'ensemble des acteurs cellulaires et moléculaires exposés précédemment. En effet toute interaction de type ligant /récepteur induit une cascade de signalisation intracellulaire. Aussi avons-nous, par des schémas, illustré les voies de signalisation de la plupart des acteurs moléculaires.

Par exemple Yao et Wise en 2003 (175) concluent que la protéine kinase A et son récepteur, impliqués dans la voie de l'AMP cyclique, auraient un rôle dans la régulation du processus éruptif déclenchant l'expression massive des gènes de MCP-1 et de CSF-1, responsables du recrutement ostéoclastique, nécessaire à l'éruption dentaire.

Ainsi peut-on imaginer que toute anomalie ou l'absence de l'un des acteurs des voies de signalisation impliquées par les différents acteurs moléculaires de l'éruption pourraient aboutir à des retards d'éruption.

Cependant les voies de signalisation connues sont ubiquitaires, il apparaîtrait alors surprenant que l'anomalie d'une voie de transduction ne se traduise qu'au niveau du processus éruptif.

7.4 Axes de recherches :

7.4.1 Recherche clinique :

Ce travail présente les hypothèses étiologiques des retards d'éruption de trois garçons issus de deux familles distinctes. Basé sur cet échantillon limité et sur une étude rétrospective des dossiers, il apparaît que certains éléments pourraient être recherchés afin d'éliminer de façon certaine certains diagnostics.

7.4.1.1 Dosages systémiques :

Nombreuses sont les pathologies générales ayant des répercussions sur l'éruption dentaire sans que ne soient bien souvent précisés, les dents impliquées, l'étendue des retards, et le retard en lui-même.

Ayant mis en évidence les étiologies connues des retards d'éruption dans la seconde partie de ce travail, il serait intéressant de dresser un questionnaire recensant toutes les étiologies générales connues et de l'adresser aux patients afin d'éliminer avec certitude tous ces diagnostics.

Concernant les origines endocriniennes ne faudrait-il pas réaliser les dosages nécessaires afin d'exclure la encore avec certitude ces diagnostics ?

7.4.1.2 Analyse de cas :

Seuls les cas de Mathieu, Alexis et Jérémy sont rapportés dans ce travail. Néanmoins, au cours de sa rédaction, il s'est avéré qu'ils n'étaient pas si isolés.

D'autres patients présentant des retards d'éruptions multiples semblables à ceux retrouvés dans le tableau clinique de nos trois patients ont été décrits dans la littérature.

Les PFE constituent une pathologie Odonto-Stomatologique rare dans la littérature.

L'ignorance de son origine et un tableau clinique peu précis, constituent sans aucun doute les raisons de cette méconnaissance.

Aussi Mathieu, Alexis et Jérémy pourraient-ils constituer les premiers membres d'une étude multicentrique de cas similaires, regroupant éventuellement une étude rétrospective, actuelle, et de cas futurs qui permettrait de préciser le tableau clinique et de systématiser des études familiales avec l'élaboration d'arbres génétiques permettant d'établir plus sûrement le mode de transmission et le caractère familial de cette pathologie.

7.4.2 Recherche histologique :

Au cours des phases chirurgicales des traitements de Mathieu et de Jérémy, des prélèvements ont été réalisés.

7.4.2.1 Au niveau folliculaire :

Comme expliqué dans les paragraphes précédents, le dégagement chirurgical des dents concernées par les retards d'éruption a révélé des sacs péri coronaires anormalement fibreux. On peut donc s'interroger sur la présence d'une anomalie histologique des sacs folliculaires. Nous envisageons l'analyse microscopique de ces structures.

7.4.2.2 Au niveau osseux :

Le tableau clinique des PFE décrit dans la littérature comprend des ankyloses dentaires spontanées et consécutives aux tractions des dents impliquées dans la pathologie.

Les données cliniques exposées précédemment ne révèlent qu'un cas d'ankylose partielle sur les vingt cinq dents tractées à ce jour.

Doit-on imputer cette ankylose à la technique opératoire ou plutôt à une anomalie de la physiologie osseuse qui pourrait être à l'origine de cette pathologie ?

L'analyse histologique des prélèvements osseux permettrait peut-être de répondre à cette question.

7.4.3 Recherche fondamentale :

7.4.3.1 Etat des lieux :

De l'analyse bibliographique nécessaire à ce travail ressortent différents constats :

- Le processus d'éruption demeure partiellement expliqué : le moteur primaire demeure inconnu.
- Les études menées par les différents auteurs ne s'attachent vraisemblablement pas à expliquer l'éruption dans son ensemble et servir la thèse « multifactorielle ».
- Les études sont non seulement menées à l'échelle cellulaire, mais aussi à l'échelle moléculaire.
- Enfin les études pour la plus part explorent la régulation du remodelage osseux à l'échelle moléculaire au détriment d'autres éléments en présence, tels le follicule dentaire, le ligament desmodontal et les éléments cellulaires et structuraux qui les constituent.

7.4.3.2 Stratégie expérimentale :

7.4.3.2.1 De la clinique à l'expérimental:

Des éléments prélevés chez Mathieu et Jérémy, vont être analysés histologiquement. De plus, toutes les études ont été réalisées chez les murins, les chiens ou les singes, peu d'études histologiques ont été menées sur les follicules dentaires humains. Aussi ignore-t-on à ce stade si les clefs de l'éruption mis en évidence expérimentalement sont transposables à l'homme.

Ainsi, la protéine DF95 spécifique de l'éruption et exposée auparavant, existe-elle chez l'homme ?

Aussi, sur les prélèvements réalisés chez Mathieu pourrions nous rechercher cette protéine qui par sa présence ou son absence pourrait expliquer les retards d'éruptions.

Les techniques d'hybridation *in situ* pourraient constituer une voie de recherche.

7.4.3.2.2 *Démarche expérimentale:*

Le modèle expérimental nécessaire à cette démarche est la Souris knock-out.

7.4.3.2.2.1 Souris knock-out (KO):

7.4.3.2.2.1.1 *Définition :*

Un animal knock-out (KO) est un animal dans lequel on introduit spécifiquement par recombinaison homologue une modification dans la structure codante du gène ou dans ses éléments régulateurs afin d'inhiber ou de modifier le fonctionnement du gène dans l'organisme étudié (Muller et Pretto) (103).

De nombreuses méthodes ont été développées mais, dans tous les cas, la modification doit être effectuée au départ dans des cellules types pouvant donner naissance à des cellules germinales fonctionnelles, spermatozoïdes ou ovocytes.

Les cellules les plus fréquemment utilisées à ce jour sont les cellules ES (embryonic stem cells/cellules souches embryonnaires) pour (Muller et Pretto) (103) du fait de:

- leur capacité à produire des recombinaisons homologues à haute fréquence
- la facilité de leur utilisation en culture *in vitro*
- la possibilité de passer d'une culture *in vitro* au développement embryonnaire *in vivo* après incorporation dans un hôte.

Ces cellules sont ensuite introduites dans un embryon qui vient d'être fertilisé.

La souris constitue un animal de choix. Le moment de l'intervention est essentiel car il est préférable d'introduire cette cellule modifiée lorsque l'embryon ne comporte qu'un petit nombre de cellules.

Lorsque la souris knock-out se reproduit, une partie des souris « filles » héritera de l'allèle du gène muté. Par croisement, trois types de souris sont produites : des homozygotes (-/-), des hétérozygotes (+/-) et des sauvages (+/+).

7.4.3.2.2.1.2 *Buts des souris knock-out :*

Ces modifications génétiques permettent selon Muller et Pretto (103) :

- d'étudier les différentes fonctions d'un gène
- de modifier les fonctions d'un gène

7.4.3.2.2.1.3 *Applications :*

Les souris knock-out vont permettre selon Muller et Pretto (103) de comprendre la ou les fonction(s) du gène qui nous intéresse(nt) en étudiant par exemple:

- les malformations éventuelles de l'animal muté (hybridation in situ, examens histologiques, examens morphologiques, etc.)
- une analyse comportementale
- la modification de l'expression de certains gènes (hybridation in situ,...)

7.4.3.2.2.2 Démarche expérimentale proprement dite :

La démarche expérimentale serait la suivante:

- Dans un premier temps :

Au sein de l'ensemble des souris knock-out disponibles sur le marché il faudrait recenser d'une part, dans un premier groupe, toutes les souris KO pour les gènes reconnus comme nécessaires à l'éruption et d'autre part, rassembler, dans un second groupe, les souris KO présentant des caractéristiques communes aux patients atteints de PFE tels les retards d'éruption multiples en l'absence d'autre signe associé.

On pourrait de plus par pur hasard créer des souris KO pour un gène dont l'implication dans une pathologie n'aurait jamais été décrite mais qui présenteraient l'anomalie recherchée.

Ceci permettrait d'aboutir :

- à une symptomatologie par le biais d'un gène dans le premier groupe.
- à un gène par le biais d'une symptomatologie dans le second groupe.

● Dans un second temps :

La mise en évidence d'un gène responsable de l'éruption permettrait la mise en évidence d'une protéine.

Cette protéine impliquée dans le processus éruptif pourrait être :

- Une enzyme.
- Un ligand.
- Un facteur d'induction.
- Un récepteur.

Qu'il s'agisse d'une enzyme, d'un ligand ou d'un facteur d'induction extra-cellulaire, on pourrait alors expérimentalement injecter cet élément manquant chez les souris présentant des retards d'éruption afin d'en évaluer l'efficacité sur le déclenchement de l'éruption dentaire.

Si la protéine est un récepteur cellulaire membranaire ou tout autre protéine intra cytoplasmique ou nucléaire, l'injection de cette protéine apparaîtrait illusoire, la thérapie génique constituant alors la seule voie de traitement.

Ces expérimentations pourraient permettre d'avancer dans la compréhension de cette pathologie et plus largement de l'éruption dentaire.

7.4.3.2.3 *De l'expérimental à la clinique:*

La finalité de cette démarche serait la mise en évidence de la (ou des) protéine(s) défaillante(s) responsable(s) des retards d'éruption dans les PFE.

L'identification, l'isolement de cette protéine et sa production chez l'homme pourraient nous permettre d'envisager son injection chez les patients atteints, au sein des follicules dentaires des dents concernées par de tels retards d'éruption, affranchissant alors ces patients des lourdes thérapeutiques orthodontico-chirurgicales actuelles.

8 Conclusion:

Les théories de l'éruption dentaire comportent toutes une notion identique : l'ostéolyse est indispensable à l'éruption. Cependant, les recherches s'orientent vers une théorie multifactorielle de l'éruption dentaire, dans laquelle de nombreuses molécules entrent en jeu, à des stades différents, parfois de façon redondante. Certaines molécules vont stimuler l'influx monocytaire nécessaire à la formation des ostéoclastes, tels le CSF-1, la MCP-1, le c-fos et le NF-kB. D'autres comme l'EGF, l'IL-1 α , le TGF- β et la PTHrP vont soit faciliter l'expression des molécules qui activent les ostéoclastes (précédemment citées), soit stimuler directement les ostéoclastes.

Cette idée a mené les auteurs à s'intéresser à la biologie moléculaire locale présidant à la régulation du processus éruptif. Ces recherches se sont focalisées pour la plus part sur cette ostéolyse au détriment des autres composantes de l'hypothèse multifactorielle.

Ainsi le champ d'investigation reste totalement ouvert pour expliquer l'éruption dans son ensemble et permettre l'identification du « moteur primaire » de ce phénomène ainsi que sa régulation dans le temps.

La compréhension de la physiologie découle bien souvent de la compréhension de la pathologie.

Les « Primary Failure of Eruption » constituent ce tableau clinique variable dont la symptomatologie est strictement limitée à la dentition. Les bases génétiques et moléculaires de ces pathologies ne sont à ce jour pas encore connues. Cependant les voies de recherche qu'elles ouvrent sont considérables. Identifier l'origine génétique des PFE pourrait aider au diagnostic différentiel permettant une identification précoce des sujets atteints et permettant d'entrevoir de nouveaux modes de traitement (Frazier-Bowers et coll., 2007) (131).

Mathieu, Alexis et Jérémy qui ont suscité ce travail savent aujourd'hui que même si leur pathologie est rare, elle n'est plus isolée. En effet ils semblent correspondre au tableau clinique des PFE. Si nous ne sommes pas en mesure de donner une étiologie précise à ce phénomène nous pouvons néanmoins en étudier le mode de transmission et donner un point de vu sur les risques de transmission à une descendance.

Il n'y a pas à ce jour de consensus sur les traitements des PFE, les modalités du traitement se précisent donc au cours de leur réalisation. Le traitement orthodontico-chirurgical, empirique réalisé dans le service de stomatologie a permis la mise en place des dents sur arcades.

L'évolution des possibilités d'investigation radiologique, des techniques orthodontiques, des matériaux et la prise en compte de l'environnement parodontal assurent à présent par l'application de protocoles rigoureux et réfléchis la mise en place de la large majorité des dents et leur intégration esthétique et fonctionnelle très satisfaisante.

Une analyse clinique et radiologique et un suivi précoces, comme dans le cas d'Alexis, ainsi que de gestes thérapeutiques simples accompagnés de quelques aménagements de l'arcade suffiraient-ils à enrayer certains processus de rétention ?

Pour répondre à ces interrogations, tant sur l'étiologie que sur les traitements appropriés des causes et non comme actuellement des conséquences de l'anomalie, deux axes de recherche peuvent être élaborés :

- La recherche expérimentale grâce à des souris KO.
- L'analyse de prélèvements réalisés sur les patients atteints : prélèvements osseux d'une part et folliculaires d'autre part.

Les recherches actuelles et les axes de recherche futurs ouvrent de nouvelles perspectives pour les traitements, dont la réalisation pourrait être facilitée. On pourrait même arriver à une « orthodontie moléculaire » qui permettrait la mise sur arcade de dents retenues par des injections intra folliculaires des facteurs défaillants.

Communiquer sur de tels retards d'éruption permettrait d'augmenter le recensement des patients atteints et ainsi d'affiner la symptomatologie d'une pathologie encore ignorée et mal comprise.

Enfin, à l'heure où les techniques et les voies de recherche s'élargissent dans tous les domaines et en recherche biomédicale particulièrement, n'oublions pas les patients, finalité de toutes nos investigations. La recherche demeure un moyen et non une fin. Pensons à ceux qui espèrent et remercions sincèrement Mathieu, Alexis et Jérémy.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1- AEOS.

Association d'enseignement d'odontologie et de stomatologie, 2007.
<http://www.aeos-aos.eu>

2- AHMAD S, BISTER D et COBOURNE MT.

The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure.
Eur J Orthod 2006 Oct;28:535-540.

3 - AJACQUES J.C.

Anomalies dentaires.
Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 22-032- H10, 2002,23.

4 - APPLETON RE et LEACH H.

Delayed eruption of secondary dentition associated with phenytoin therapy.
Dev Med Child Neurol 1991 Dec;33(12):1117-1118.

5 - ARAI F, MIYAMOTO T, OHNEDA O et coll.

Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors.
J Exp Med 1999 Dec 20;190(12):1741-1754.

6 - BARTLETT JD, ZHOU Z, SKOBE Z et coll.

Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice.
Connect Tissue Res 2003;44 (Suppl 1):300-304

7 - BAUME LJ.

Physiological tooth migration and its significance for the development of occlusion.
J Dent Res 1950;29:331-348.

8 - BAUME LJ, BECKS H et EVANS HM.

Hormonal control of tooth eruption. I. The effect of thyroidectomy of the upper rat incisor and the response to growth hormone, thyroxin, or the combination of both.
J Dent Res 1954a Feb;33(1):80-90.

9 - BAUME LJ, BECKS H et EVANS HM.

Hormonal control of tooth eruption. III. The response of the incisors of hypophysectomized rats to growth hormone, thyroxin, or the combination of both.
J Dent Res 1954b Feb;33(1):104-114.

10 - BAUME LJ, BECKS H, RAY JC et EVANS HM.

Hormonal control of tooth eruption. II. The effects of hypophysectomy on the upper rat incisor following progressively longer intervals.
J Dent Res 1954 Feb;33(1):91-103.

11 - BEERTSEN W et EVERTS V.

The site of remodeling of collagen in the periodontal ligament of the mouse incisor.
Anat Rec 1977 Nov;**189**(3):479-497.

12 - BEERTSEN W, EVERTS V et VAN DEN HOOFF A.

Fine structure of fibroblasts in the periodontal ligament of the rat incisor and their possible role in tooth eruption.
Arch Oral Biol 1974 Dec;**19**(12):1087-1098.

13 - BEERTSEN W et HOEBEN KA.

Movement of fibroblasts in the periodontal ligament of the mouse incisor is related to eruption.
J Dent Res 1987 May;**66**(5):1006-1010.

14 - BEERTSEN W, HOLMBECK K, NIEHOF A et coll.

Inhibition of molar eruption and root elongation in MT1-MMP-deficient mice.
Connect Tissue Res 2003;**44** (Suppl 1):298-299.

15 - BEKISZ O, DARIMONT F et ROMPEN EH.

Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with von Recklinghausen neurofibromatosis: a case report.
J Clin Periodontol 2000 May;**27**(5):361-365.

16 - BERKOVITZ B.

Le mecanisme de l'éruption dentaire: bilan des recherches et des théories actuelles.
Rev Orthop Dento faciale 1990;**24**:13-32.

17 - BERKOVITZ BK, MIGDALSKI A et SOLOMON M.

The effect of the lathyritic agent aminoacetonitrile on the unimpeded eruption rate in normal and root-resected rat lower incisors.
Arch Oral Biol 1972 Dec;**17**(12):1755-1763.

18 - BIGEARD L, OBRY-MUSSET AM, HELMS M et FABIEN V.

Eruption : Mécanismes, chronologie, anomalies.
J Odontostomatol Pédiatr 1997;**7**(1):99-108.

19 - BLANKENSTEIN R, BROOK AH, SMITH RN et coll.

Oral findings in Carpenter syndrome.
Int J Paediatr Dent 2001 Sep;**11**(5):352-360.

20 - BLOCH-ZUPAN A et MORNET E.

L'odontohypophosphatasie.
Chir Dent Fr 2005;**1235**:27-29.

21 - BOABAID F, BERRY JE, KOH AJ et coll.

The role of parathyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts.
J Periodontol 2004 Sep;**75**(9):1247-1254.

22 - BROWNSTEIN JN et PRIMOSCH RE.

Oral manifestations of Menkes' kinky hair syndrome.
J Clin Pediatr Dent 2001 Summer;**25**(4):317-321.

23 - BURMESTER GR et PEZZUTTO A.

Atlas de poche d'immunologie.
Paris: Flammarion, 2000.

24 - CAHILL DR.

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

25 - CAHILL DR.

The histology and rate of tooth eruption with and without temporary impaction in the dog.
Anat Rec 1970 Feb;**166**(2):225-237.

26 - CAHILL DR.

Histological changes in the bony crypt and gubernacular canal of erupting permanent premolars during deciduous premolar exfoliation in beagles.
J Dent Res 1974 Jul-Aug;**53**(4):786-791.

27 - CAHILL DR et MARKS SC JR.

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

28 - CAHILL DR, MARKS SC JR, WISE GE et GORSKI JP.

A review and comparison of tooth eruption systems used in experimentation a new proposal on tooth eruption.
In: DAVIDOVITCH Z, ed. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption.
Birmingham: AL:EBSCO Media, 1988:1-7.

29 - CARLSON H.

Studies on the rate and amount of eruption of certain human teeth.
Am J Orthodont Oral Surg 1944;**30**:575-588.

30 - CARPENTER G et COHEN S.

Epidermal growth factor.
J Biol Chem 1990 May 15;**265**(14):7709-7712.

31 - CARTER LC, FISCHMAN SL, MANN J et coll.

The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: observations in a series of 28 patients.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998 Feb;**85**(2):233-239.

32 - CETINER S et ALPASLAN C.

Long-term effects of cancer therapy on dental development: a case report.
J Clin Pediatr Dent 2004 Summer;**28**(4):351-353.

33 - CHALES G et GUGGENBUHL P.

Mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses.

Encycl Med Chir (Paris), Appareil locomoteur, 14-274-B-10;2004,**18**.

34 - CHAMBAS C.

Désinclusion et mise en place des dents retenues.

Encycl Med Chir (Paris), Odontologie, 23-492-A-10;1997,**25**.

35 - CHAVASSIEUX P et MEUNIER P.

Histologie et cytologie de l'os normal.

Encycl Med Chir (Paris), Appareil locomoteur, 14-002-A-10;2003,**13**.

36 - CHEN RJ, CHEN HS, LIN LM et coll.

Otodental dysplasia.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988 Sep;**66**(3):353-358.

37 - CHENU C et DELMAS PD.

Physiologie de l'os.

Encycl Med Chir (Paris), Appareil locomoteur, 14-002-B-10;1994,**21**.

38 - CHLYAH A, EL HOUARI B, EL ARABI S et coll.

Hereditary gingival fibromatosis: about two cases.

Rev Odontostomatol 2004;**33**(2):133-144.

39 - CISMEF

Catalogue et index des sites médicaux francophones.

<http://www.chu-rouen.fr/cismef/>

40 - COHEN S.

Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal.

J Biol Chem 1962 May;**237**:1555-1562.

41 - CONSTANT TE.

The eruption of the teeth.

Int Dent Congr 1900;**2**:180-192.

42 - DARLING AJ et LEVERS BGH.

The pattern of eruption of some human teeth.

Arch Oral Biol 1975;**20**:89-96.

43 - DE CLERCK H et AMAT P.

Entretien avec Hugo De Clerck.

Rev Orthop Dento Faciale 2006;**1**:3-36.

44 -DE COSTER PJ, VERBEECK RM, HOLTHAUS V et coll.

Seckel syndrome associated with oligodontia, microdontia, enamel hypoplasia, delayed eruption, and dentin dysmineralization: a new variant?

J Oral Pathol Med 2006 Nov;**35**(10):639-641.

45 - DESAI SINDOOR S.

Down Syndrome: A Review of the Literature BDS.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1997 Sep;**84**(3):279-285.

46 - DICK HM et SIMPSON WJ.

Dental changes in osteopetrosis.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;**34**:408-416.

47 - DUCY P.

Cbfa1: a molecular switch in osteoblast biology.
Dev Dyn 2000 Dec;**219**(4):461-471.

48 - DUHART AM, BARDINET E, BEQUAIN D et coll.

Biomécanique orthodontique et notion de " force légère ".
Encycl Med Chir (Paris), Odontologie, 23-490-B-10;1997,**6**.

49 - ELIZABETH J, LAKSHMI PRIYA E, UMADEVI KM et RANGANATHAN K.

Amelogenesis imperfecta with renal disease--a report of two cases.
J Oral Pathol Med 2007 Nov;**36**(10):625-628.

50 - FARGE P, AJACQUES JC, DALLAIRE L et MAGLOIRE H.

Manuel de génétique bucco-dentaire.
Paris: Masson, 1992.

51 - FELIX R, HOFSTETTER W et CECCHINI MG.

Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis.
Eur J Endocrinol 1996 Feb;**134**(2):143-156.

52 - FINE DH, TOFSKY N, NELSON EM et coll.

Clinical implications of the oral manifestations of HIV infection in children.
Dent Clin North Am 2003 Jan;**47**(1):159-174.

53 - FRANKLIN DL et ROBERTS GJ.

Delayed tooth eruption in congenital hypertrichosis lanuginosa.
Pediatr Dent 1998 May-Jun;**20**(3):192-194.

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

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

55 - GANONG WF.

Physiologie médicale. 21eme ed.
Bruxelles : De Boeck Université, 2005.

56 - GIGLIO MJ, FRID A, BARCAT JA et ARRIZURIETA E.

Depressed eruption dental rate in rats with hemodynamically-mediated acute renal failure.
Acta Odontol Latinoam 1994;**8**(1):27-37.

57 - GIGLIO MJ, SANZ AM, COSTANZO A et BOZZINI CE.

Impeded eruption rate of the rat maxillary incisor during exposure to different simulated altitudes.

J Dent Res 1987 Sep;66(9):1490-1492.

58 - GOODMAN RM, TADMOR R, ZARITSKY A et BECKER SA.

Evidence for an autosomal recessive form of cleidocranial dysostosis.

Clin Genet 1975 Jul;8(1):20-29.

59 - GORSKI JP, BROWN KM, MARVIN M et coll.

Production and characterization of antibodies against DF-95, a dental follicle selectively degraded at onset of tooth eruption.

In: DAVIDOVITCH Z, ed. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. Birmingham: EBSCO Media, 1988:251-260.

60 - GORSKI JP et MARKS SC JR.

Current concepts of the biology of tooth eruption.

Crit Rev Oral Biol Med 1992;3(3):185-206.

61 - GORSKI JP, MARKS SC JR, CAHILL DR et WISE GE.

Biochemical analysis of the extracellular matrix of the dental follicle at different stages of tooth eruption.

In: DAVIDOVITCH Z, ed. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. Birmingham: EBSCO Media, 1988a:251-260.

62 - GORSKI JP, MARKS SC JR, CAHILL DR et WISE GE.

Developmental changes in the extracellular matrix of the dental follicle during tooth eruption.

Connect Tissue Res 1988b;18(3):175-190.

63 - GRIER RL 4TH et WISE GE.

Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate.

J Dent Res 1998 Jan;77(1):8-15.

64 - GRIGORIADIS AE, WANG ZQ, CECCHINI MG et coll.

C-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling.

Science 1994 Oct 21;266(5184):443-448.

65 - HERITIER M.

Rhizagénèse. Eruption.

In: GOLDBERG M, ed. Manuel d'histologie et de biologie buccale.

Paris: Masson, 1989:89-108.

- 66 - HOSOYA A, NAKAMURA H, NINOMIYA T et coll.**
Immunohistochemical localization of alpha-Smooth muscle actin during rat molar tooth development.
J Histochem Cytochem 2006 Dec;**54**(12):1371-1378.
- 67 - HUANG H et WISE GE.**
Delay of tooth eruption in null mice devoid of the type I IL-1R gene.
Eur J Oral Sci 2000 Aug;**108**(4):297-302.
- 68 - HUNTER L, ADDY LD, KNOX J et DRAGE N.**
Is amelogenesis imperfecta an indication for renal examination?
Int J Paediatr Dent 2007 Jan;**17**(1):62-65.
- 69 - HURME VO.**
Ranges of normalcy in the eruption of permanent teeth.
J Dent Child 1949;**16**(2):11-15.
- 70 - HISUKA T, CIELINSKI MJ, AUKERMAN SL et MARKS SC JR.**
The effect of csf1 on tooth eruption in the toothless rat in relation to the critical periods for bone resorption during tooth eruption.
Arch Oral Biol 1992;**37**:629-636.
- 71 - KAPLAN G, PRIER A et VINCENEUX P.**
Rhumatologie pour le praticien.
Paris : Masson, 1990.
- 72 - KIESER JA, GROENEVELD HT et DA SILVA P.**
Delayed tooth formation in children exposed to tobacco smoke.
J Clin Pediatr Dent 1996 Winter;**20**(2):97-100.
- 73 - KITAHARA Y, SUDA N, KURODA T et coll.**
Disturbed tooth development in parathyroid hormone-related protein (PTHrP)-gene knockout mice.
Bone 2002 Jan;**30**(1):48-56.
- 74 - KLINGBERG G, OSKARSDOTTIR S, JOHANNESSEN EL et NOREN JG.**
Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome.
Int J Paediatr Dent 2002 Jan;**12**(1):14-23.
- 75 - LARSON EK, CAHILL DR, GORSKI JP et MARKS SC JR.**
The effect of removing the true dental follicle on premolar eruption in the dog.
Arch Oral Biol 1994 Apr;**39**(4):271-275.
- 76 - LAUTENSCHLÄGER GDE A, GALLINA MC, FERREIRA JÚNIOR O et LARA VS.**
Primary failure of tooth eruption associated with secondarily inflamed dental follicle: inflammatory follicular cyst?
Braz Dent J 2007;**18**(2):144-147.

77 - LE BRETON G.

Anomalies de l'éruption. Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique.
Paris : CdP, 1997:123-124.

78 - LEE J et BURCKART GJ.

Nuclear Factor Kappa B: important transcription factor and therapeutic target.
J Clin Pharmacol 1998;**38**:981-993.

79 - LE MERRER M.

Maladies osseuses constitutionnelles.
Encycl Med Chir (Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-006-A-10;2001,**17**.

80 - LEYLAND L, BATRA P, WONG F et LLEWELYN R.

A retrospective evaluation of the eruption of impacted permanent incisors after extraction of supernumerary teeth.
J Clin Pediatr Dent 2006 Spring;**30**(3):225-231.

81 - LIN F, FAN W et WISE GE.

Granule proteins of the dental follicle and stellate reticulum inhibit tooth eruption and eyelid opening in postnatal rats.
Arch Oral Biol 1992 Oct;**37**(10):841-847.

82 - LIN F et WISE GE.

Effect of epidermal growth factor on expression of transforming growth factor-beta 1 mRNA in stellate reticulum cells of rat mandibular molars.
Dev Dyn 1993 Sep;**198**(1):22-27.

83 - MAGNUSSON B.

Mucosal changes at erupting molars in germfree rats.
J Periodont Res 1969;**4**:181-188.

84 - MAGNUSSON B.

Autoradiographic study of erupting teeth in rats after intracardial injection of ¹³¹I-fibrinogen.
Scand J Dent Res 1973;**81**(2):130-134.

85 - MAGNUSSON BO, KOCH G et POULSEN S.

Periodontics: A systemic approach.
Copenhagen: Munksgaard, 1988:86-109.

86 - MAILLET M.

Biologie cellulaire. 10eme ed.
Paris: Masson, 2006.

87 - MAIN JHP et ADAMS D.

Experiments on the rat incisor into the cellular proliferation and blood pressure theories of the tooth eruption.
Arch Oral Biol 1966 Feb;**11**(2):163-178.

88 - MANN GB, FOWLER KJ, GABRIEL A et coll.

Mice with a null mutation of the TGF alpha gene have abnormal skin architecture, wavy hair, and curly whiskers and often develop corneal inflammation.
Cell 1993 Apr 23;**73**(2):249-261.

89 - MARKS SC JR.

Osteoclast biology: lessons from mammalian mutations.

Am J Med Genet 1989 Sep;**34**(1):43-54.

90 - MARKS SC JR et CAHILL DR.

Experimental study in the dog of the non active role of the tooth in the eruptive process.

Arch Oral Biol 1984;**29**:311-322.

91 - MARKS SC JR et CAHILL DR.

The ultrastructure of alveolar bone during tooth eruption in dog.

Am J Anat 1986;**177**:427-438.

92 - MARKS SC JR et CAHILL DR.

Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption.

J Oral Pathol 1987;**16**:164-169.

93 - MARKS SC JR, CAHILL DR et WISE GE.

The cytology of the dental follicle and adjacent alveolar bone during tooth eruption in the dog.

Am J Anat 1983;**168**:277-289.

94 - MARKS SC JR, CIELINSKI MJ, SUNDQUIST K et coll.

The role of bone resorption in tooth eruption.

In: DAVIDOVITCH Z, ed. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption and replacement by implants.

Birmingham: EBSCO Media, 1994:438-488.

95 - MARKS SC JR, GORSKI JP, CAHILL DR et WISE GE.

Teeth eruption - a synthesis of experimental observations.

The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption.

Birmingham: AL:EBSCO Media, 1988:161-169.

96 - MARKS SC JR et SCHROEDER HE.

Tooth eruption: theories and facts.

Anat Rec 1996 Jun;**245**(2):374-393.

97 - MASSLER M et SCHOUR I.

Studies in tooth development: Theories of eruption.

Am J Orthod Oral Surg 1941;**27**:552-576.

98 - MAURIN JC, BLEICHER F et MAGLOIRE H.

Clinical consequences of dioxins exposure during tooth development

Arch Pediatr 2005 Nov;**12**(11):1636-1640.

99 - MELCHER AH et BEERTSEN W.

The physiology of tooth eruption.

In: MC NAMARA JA, ed. The biology of occlusal development. Monographs in Craniofacial Growth n°7.

Ann Arbor: University of Michigan, 1977:1-23.

100 - MOLLA M, BAILLEUL-FORESTIER I, ARTAUD C et coll.

Odontogénétique.

Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 22-001-A-05, 2006,**44**.

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

Anomalies de l'éruption.

Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 22-032-A-10, 2002,**29**.

102 - MOXHAM BJ.

The effects of some vaso-active drugs on the eruption of the rabbit mandibular incisor.

Arch Oral Biol 1979;**24**(9):681-688.

103 - MULLER J et PRETTO C.

Animaux transgéniques: les souris knockout.

Molecular Genetics workshop SBIM 2520

<http://www.icampus.ucl.ac.be>

104 - NAZIF M et OSMAN M.

Oral manifestations of cystinosis.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1973 Mar;**35**(3):330-338.

105 - NORMAND DE LA TRANCHADE I et JAVOTTE N.

Biologie moléculaire de l'éruption dentaire : mise au point.

Med Buccale Chir Buccale 2003;**9**:95-103.

106 - O'CONNELL AC, PUCK JM, GRIMBACHER B et coll.

Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000 Feb;**89**(2):177-185.

107 - ODGREN PR, KIM N, MACKAY CA et coll.

The role of RANKL, a tumor necrosis factor family member, in skeletal development; effect of knock out and transgenic rescue.

Connect Tissue Res 2003;**44**:264-271.

108 - OLIVER RG, RICHMOND S et HUNTER B.

Submerged permanent molars: four case reports.

Br Dent J 1986 Feb;**160**(4):128-130.

109 - OLIVIER C, CANAL P, GIRARD P et DE PAILLERETS F.

Cardiopathies congénitales.

In: GIRARD P, PENNE G, MISSIKA P, eds. Médecine et chirurgie dentaire.
Paris : CdP, 1988:826.

110 – OLIVIER C, CANAL P, GIRARD P et DE PAILLERETS F.

Le diabète insulino-prive de l'enfant.

In: GIRARD P, PENNE G, MISSIKA P, eds. Médecine et chirurgie dentaire.
Paris : CdP, 1988:841.

111 - OMIM.

Online Mendelian Inheritance in Man.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>

112 - ORBAN BJ.

Orban's histology and embryology.

St Louis: Mosby, 1991.

113 - ORCEL P et TAXI J.

Actions de la Cyclosporine A et des Cytokines sur la différenciation des Ostéoclastes et la Résorption Osseuse.

<http://cat.inist.fr/?aModele=presentation>

114 - ORPHANET.

Serveur d'information pour tous publics sur les maladies rares et les médicaments orphelins.

<http://www.orpha.net>

115 - PEARL M et ROLAND NM.

Delayed primary dentition in a case of congenital lead poisoning.

ASCD J Dent Child 1980 Jul-Aug;47(4):269-271.

116 - PERON JM.

Accidents d'évolution des dents de sagesse.

Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 22-032-E-10, 2003,21.

117 - PHILBRICK WM, DREYER BE, NAKCHBANDI IA et KARAPLIS AC.

Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption.

Proc Natl Acad Sci U S A 1998 Sep 29;95(20):11846-11851.

118 - PIERCE AM, LINDSKOG S et HAMMARSTROM L.

IgE in post secretory ameloblast suggesting a hypersensitivity reaction at tooth eruption.

J Dent Child 1986; 53:23-26.

119 - PIETTE E et GOLDBERG M.

La dent normale et pathologique.

Bruxelles: De Boeck Université, 2001.

120 - PIETTE E et REYCHLER H.

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

121 - POPE JE et CURZON ME.

The dental status of cerebral palsied children.
Pediatr Dent 1991 May-Jun;13(3):156-162.

122 - POPOVA SN, BARCZYK M, TIGER CF et coll.

Alpha11 beta1 integrin-dependent regulation of periodontal ligament function in the erupting mouse incisor.
Mol Cell Biol 2007 Jun;27(12):4306-4316.

123 - PRATI C, SANTOPADRE A et BARONI C.

Delayed eruption, enamel hypoplasia and caries in childhood celiac disease.
Minerva Stomatol 1987 Oct;36(10):749-752.

124 - PROFFIT WR, PREWIT JR, BAIK HS et LEE CF.

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

125 - PROFFIT WR et VIG KW.

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

126 - PUJADAS BIGI MM, LEMLICH L, MANDALUNIS PM et UBIOS AM.

Exposure to oral uranyl nitrate delays tooth eruption and development.
Health Phys 2003 Feb;84(2):163-169.

127 - PUJADAS BIGI MM et UBIOS AM.

Catch-up of delayed tooth eruption associated with uranium intoxication.
Health Phys 2007 Apr;92(4):345-348.

128 - QUE BG, LUMPKIN SJ et WISE GE.

Implications for tooth eruption of the effect of interleukin-1alpha on nuclear factor-kappaB gene expression in the rat dental follicle.
Arch Oral Biol 1999 Nov;44(11):961-967.

129 - QUE BG et WISE GE.

Colony-stimulating factor-1 and monocyte chemoattractant protein-1 chemotaxis for monocytes in the rat dental follicle.
Arch Oral Biol 1997 Dec;42(12):855-860.

130 - QUE BG et WISE GE.

Tooth eruption molecules enhance MCP-1 gene expression in the dental follicle of the rat.
Dev Dyn 1998 Jul;212(3):346-351.

131 - RAGHOEBAR GM, BOERING G, JANSEN HW et VISSINK A.

Secondary retention of permanent molars: a histologic study.
J Oral Pathol Med 1989 Sep;18(8):427-431.

132 - RICHARD B, DEFORGES J et GORRY P.

Rôle des genes DSPP et DMP1 dans la dentinogenèse imparfaite.
Cah ADF 2007;22/23:18-24.

133 - RITZAU M, CARLSEN O, KREIBORG S et coll.

The Ekman-Westborg-Julin syndrome: report of case.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997 Sep;84(3):293-296.

134 - ROODMAN GD.

Advances in bone biology: the osteoclast.
Endocr Rev 1996 Aug;17(4):308-332.

135 - ROUSSELET MC, VIGNAUD JM, HOFMAN P et CHATELET FP.

Inflammation et pathologie inflammatoire.
<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr>

136 - ROUX S et ORCEL P.

L'ostéoprotégérine.
<http://www.medspe.com>

137 - RYAN B, CLIFF WJ, GABBIANI G, IRLE C et coll.

Myofibroblasts in human granulation tissue.
Human Pathol 1974;5(1):55-67.

138 - SANDY C, MARKS JR et SCHROEDER HE.

Tooth eruption theorie and facts.
Anat Rec 1996;245:374-393.

139 - SCHROEDER HE et LISTGARTEN MA.

Fine structure of the developing epithelial attachment of human teeth.
In: WOLSKY A, ed. Monographs in Developmental Biology. Volume 2.
Basel: Karger, 1977:26-36.

140 - SEOW WK.

A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children.
Pediatr Dent 1996 Sep-Oct;18(5):379-384.

141 - SEOW WK.

Effects of preterm birth on oral growth and development.
Aust Dent J 1997 Apr;42(2):85-91.

142 - SHYY YJ, WICKHAM LL, HAGAN JP et coll.

Human monocyte colony-stimulating factor stimulates the gene expression of monocyte chemotactic protein-1 and increases the adhesion of monocytes to endothelial monolayers.
J Clin Invest 1993 Oct;92(4):1745-1751.

143 - SIMONET WS, LACEY DL, DUNSTAN CR et coll.

Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.
Cell 1997 Apr 18;**89**(2):309-319. Comment in: Cell 1997 Apr 18;**89**(2):159-161.

144 - SUNDQUIST KT et MARKS SC JR.

Bafilomycin A1 inhibits bone resorption and tooth eruption in vivo.
J Bone Miner Res 1994 Oct;**9**(10):1575-1582.

145 - TEITELBAUM SL.

Bone resorption by osteoclasts.
Science 2000;**289**:1504-1508.

146 - TEN CATE AR.

Physiological resorption of connective tissue associated with tooth eruption. An electro microscopic study.
J Periodont Res 1971;**6**:168-181.

147 - TEN CATE AR.

Oral histology: development structure and function. 6th ed.
St Louis: Mosby, 2003.

148 - THOMAS NR.

The properties of collagen in the periodontium of an erupting tooth.
In: ANDERSON DJ, ed. The mechanism of tooth support.
Bristol: Wright, 1967.

149 - THRILLER M.

Histologie dentaire.
Paris: Masson, 1987.

150 - TIPTON RE et GORLIN RJ.

Growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, and optic atrophy--the GAPO syndrome: report of a patient and review of the literature.
Am J Med Genet 1984;**19**:209-216.

151 - TOTO PD et SICHER H.

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

152 - VERMA DK, NAIR PN et LUDER HU.

Quantitative histological and ultrastructural features of opercula of normally erupting human teeth.
Microsc Res Tech 2005;**67**:279-285.

153 - VISCARDI RM, ROMBERG E et ABRAMS RG.

Delayed primary tooth eruption in premature infants: relationship to neonatal factors.
Pediatr Dent 1994 Jan-Feb;**16**(1):23-28.

154 - VLAEMINCK-GUILLEM V.

Structure et physiologie thyroïdiennes.

Encycl Med Chir (Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 2003, **18**.

155 - WEINMANN JP.

Bone changes related to eruption of teeth.

Angle Orthod 1941;83-99.

156 - WIKTOR-JEDRZEJCZAK W, BARTOCCI A, FERRANTE AW et coll.

Total absence of colony stimulating factor 1 in the macrophage-deficient mouse (op/op).

Proc Natl Acad Sci USA 1990;**87**:4828-4832.

157 - WINTER GB, GELBIER MJ et GOODMAN JR.

Severe Infra-occlusion and failed eruption of deciduous molars associated with eruptive and developmental disturbances in the permanent dentition: a report of 28 selected cases.

Br J Orthod 1997 May;**24**(2):149-157.

158 - WISE GE.

The biology of tooth eruption.

J Dent Res 1998a Aug;**77**(8):1576-1579.

159 - WISE GE.

In vivo effect of interleukine-1 on colony stimulating factor-1 gene expression in the dental follicle of the rat molar.

Arch Oral Biol 1998b;**43**:163-165.

160 - WISE GE et FAN W.

Immunolocalization of transforming growth factor beta in rat molars.

J Oral Pathol Med 1991 Feb;**20**(2):74-80.

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

Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption.

Crit Rev Oral Biol Med 2002;**13**(4):323-334.

162 - WISE GE et LIN F.

The molecular biology of initiation of tooth eruption.

J Dent Res 1995 Jan;**74**(1):303-306.

163 - WISE GE, LIN F et FAN W.

Localization of epidermal growth factor and its receptor in mandibular molars of the rat prior to and during prefunctional tooth eruption.

Dev Dyn 1992 Oct;**195**(2):121-126.

164 - WISE GE, LIN F et ZHAO L.

Transcription and translation of CSF-1 in the dental follicle.

J Dent Res 1995a;**74**:1551-1557.

165 - WISE GE, LIN F et ZHAO L.

Immunolocalisation of interleukine-1alpha in rat mandibular molars and its enhancement after in vivo injection of epidermal growth factor.
Cell Tissue Res 1995b;**280**:21-26.

166 - WISE GE, LUMPKIN SJ, HUANG H et ZHANG Q.

Osteoprotegerine and osteoclast differentiation factor in tooth eruption.
J Dent Res 2000;**79**:1937-1942.

167 - WISE GE, MARKS SC JR et CAHILL DR.

Ultrastructural features of the dental follicle associated with formation of the tooth eruption pathway in the dog.
J Oral Pathol 1985 Jan;**14**(1):15-26.

168 - WISE GE, QUE BG et HUANG H.

Synthesis and secretion of MCP-1 by dental follicle cells--implications for tooth eruption.
J Dent Res 1999 Nov;**78**(11):1677-1681.

169 - WISE GE, YAO S, ODGREN PR et PAN F.

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

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

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

171 - WISE GE, ZHAO L et LIN F.

Effects of epidermal growth factor (EGF) and colony-stimulating factor-1 (CSF-1) on expression of c-fos in rat mandibular molars: implications for tooth eruption.
Cell Tissue Res 1996 Apr;**284**(1):1-7.

172 - WITKOP CJ JR.

Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification.
J Oral Pathol 1988 Nov;**17**(9/10):547-553.

173 - WONG ST, WINCHELL LF, MCCUNE BK et coll.

The TGF-alpha precursor expressed on the cell surface binds to the EGF receptor on adjacent cells, leading to signal transduction.
Cell 1989 Feb 10;**56**(3):495-506.

174 - YAO S, RING S, HENK WG et WISE GE.

In vivo expression of RANKL in the rat dental follicle as determined by laser capture microdissection.
Arch Oral Biol 2004;**49**:451-456.

175 -YAO S et WISE GE.

Protein kinase A expression and its possible roles in regulating tooth eruption genes in the dental follicle.

Med Sci Monit 2003 May;**9**(5):160-167.

176 - YODA S, SUDA N, KITAHARA Y et coll.

Delayed tooth eruption and suppressed osteoclast number in the eruption pathway of heterozygous Runx2/Cbfa1 knock-out mice.

Arch Oral Biol 2004 Jun;**49**(6):435-442.

177 - YOSHIDA H, HAYASHI SI, KUNISADA T et coll.

The murin mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene.

Nature 1990;**345**:442-444.

ILLUSTRATIONS :

Figures 2:

TEN CATE AR.

Oral histology: development structure and function. 6th ed.
St Louis: Mosby, 2003.

Figures 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 22, 23, 37: Docteur Licht

Figure 6, 9:

MARKS SC JR et SCHROEDER HE.

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

Figures 13, 19, 48, 51, 54 :

TR: Autorisations

De : **Marcillet, Madeleine (ELS-PAR)** (m.marcillet@elsevier.com)

Envoyé : jeu. 17/01/08 19:20

À : astoncalvin@hotmail.com

Monsieur, Le premier article cite n'est pas dans l'EMC. Pour l'article 22-032-A-10, il vous faudra avoir l'accord de l'auteur car les photos lui appartiennent. S'il vous donne son accord vous pourrez les mettre à condition de bien mentionné dans le légende le copyright de l'article situé en bas de page. Pour la figure 39 du 22-007-C-10, nous vous donnons l'autorisation, là-aussi en mettant le copyright de l'article. Bien cordialement

Madeleine Marcillet
Directeur Préparation -Rédaction
EMC Elsevier Masson SAS
62, rue Camille-Desmoulins 92442 Issy-les-Moulineaux
Tél. : 01 71 16 52 88
Fax : 01 71 16 51 50
m.marcillet@elsevier.com

De : Margottin Christophe [mailto:astoncalvin@hotmail.com]

Envoyé : dimanche 6 janvier 2008 17:49

À : relclients@emc-consulte.com; astoncalvin@hotmail.com

Objet : Autorisations

Bonjour,

Je suis actuellement interne en odontologie au Chu de Nantes et réalise ma thèse d'exercice sur des retards d'éruption dentaire. Un certain nombre de vos traités concerne ce sujet. Je souhaiterais insérer certains de vos schémas et photos dans ma thèse. Différents articles sont concernés : EMC 23-400-A610 « Cycle biologique de la dentition » Je souhaiterais utiliser la Figure 3 : le diagramme de Hurme EMC 22-032-A-10 « Anomalie de l'éruption ». Je souhaiterais utiliser La Figure 7 : Ankylose de la molaire temporaire (75). La Figure 10 : Odontome responsable d'un retard d'éruption de la 21. EMC 22-007-C-10 « Histologie du parodonte ». Je souhaiterais utiliser La Figure 39 : Organisation des faisceaux du ligament parodontal. Je vous sollicite donc afin d'obtenir votre accord d'utilisation.

Vous remerciant par avance. Cordialement.

Christophe Margottin, interne odontologie, CHU Nantes Hotel Dieu, France
astoncalvin@hotmail.com

RE: Autorisations

De : Estelle Moulis (moulis.e@aliceadsl.fr)

Envoyé : jeu. 31/01/08 14:04

À : 'christophe margottin' (astoncalvin@hotmail.com)

C'est avec plaisir mais un peu de retard que je vous donne mon autorisation pour utiliser ces figures !

Cordialement Dr MOULIS

De : christophe margottin [mailto:astoncalvin@hotmail.com]
Envoyé : lundi 28 janvier 2008 18:43
À : moulis.e@aliceadsl.fr; astoncalvin@hotmail.com
Objet : Autorisations

Docteur,

Je suis actuellement interne en odontologie au Chu de Nantes et réalise ma thèse d'exercice sur des retards d'éruption dentaire. Cette thèse présidée par le Pr Frayssé s'intitule "Retards d'éruption multiples: Hypothèses étiologiques à propos de Trois cas." Je souhaiterais insérer certains de vos schémas et photos dans ma thèse, parus dans l'EMC 22-032-A-10 « Anomalie de l'éruption »

Je souhaiterais utiliser

La Figure 7 : Ankylose de la molaire temporaire (75)

La Figure 10 : Odontome responsable d'un retard d'éruption de la 21.

Je vous sollicite donc afin d'obtenir votre accord d'utilisation.
Vous remerciant par avance. Cordialement.

Christophe Margottin, interne odontologie, CHU Nantes Hotel Dieu, France
astoncalvin@hotmail.com

Figures 1, 18, 14, 21, 30, 42:

Wikipedia. This article is licensed under the GNU Free Documentation License.

Figure 21:

AW:

De : **Reinhard Faessler** (faessler@biochem.mpg.de)

Envoyé : sam. 05/01/08 20:55

À : christophe margottin (astoncalvin@hotmail.com)

Dear Christophe,

your are welcome to use the figure for your thesis.

Best wishes, Reinhard

Von: christophe margottin [mailto:astoncalvin@hotmail.com]
Gesendet: Sa 05.01.2008 18:50
An: Reinhard Faessler
Betreff:

Doctor,

I'm writting my thesis about delayed tooth eruption and i would like to insert schematic picture from your article " Molekulare Medizin".

This shematic picture is a picture of an Integrin.

Number Abb1

I mention obviously your reference in my bibliography.

May I have your autorisation?

Best regards.

Chistophe Margottin, resident dental surgery, CHU Nantes Hotel Dieu, France.
e-mail: astoncalvin@hotmail.com

Figure 24 : homepage.mac.com/.../histgen5/histgen5.htm

Figure 25 : www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n1/007522ar.html

Figure 26 : www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n1/007522ar.html

Figure 27 : http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS95/course/7_tertiary/mosaic.html

Figure 28 : <http://www.urofrance.org/lienbiblio.php?ref=PU-2003-13010036&type=HTML&lang=fra>Figure .

Figure 29 :

WISE GE et LIN F.

The molecular biology of initiation of tooth eruption.

J Dent Res 1995 Jan;74(1): 303-306.

Figure 30 : <http://www.freepatentsonline.com>

Figure 31: <http://tgfbetafaresse.ifrance.com/images/TGFbeta.gif>

Figure 32 : <http://www.answers.com/topic/tgf-beta-signaling-pathway>

Figure 33 : http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/ca/2ILA_Interleukin-1Alpha02.png/800px-2ILA_Interleukin-1Alpha02.png

Figure 34:

RE:

De : **TMPO (Thomas Mandrup-Poulsen)** (tmpo@steno.dk)

Envoyé :dim. 06/01/08 11:22

À : christophe margottin (astoncalvin@hotmail.com)

Dear Christophe,

By all means.

Best wishes

Thomas Mandrup-Poulsen

From: christophe margottin [mailto:astoncalvin@hotmail.com]

Sent: 5. januar 2008 19:05

To: TMPO (Thomas Mandrup-Poulsen); astoncalvin@hotmail.com

Subject:

Doctor,

I'm writing my thesis about delayed tooth eruption and i would like to insert schematic picture from your article " Type I Diabetes: Molecular, Cellular and clinical immunology" Chapter 5

This schematic picture is a picture of IL-1:

Figure 2: **Basic IL-1 signal transduction.**

I mention obviously your reference in my bibliography.

May I have your autorisation?

Best regards.

Chistophe Margottin, resident dental surgery, CHU Nantes Hotel Dieu, France.

e-mail: astoncalvin@hotmail.com

Figures 35: www.medecine.univ-paris7.fr/Masters/UE1/Cours/developpement%20osseux.pdf

Figures 36, 38 :

RE : Autorisations

De : **Urofrance** (contact@urofrance.org)

Envoyé :sam. 05/01/08 21:22

À : 'Margottin Christophe' (astoncalvin@hotmail.com)

Bonjour,

Vous pouvez insérer ce schéma dans votre thèse en précisant la source.

Il est possible que ce schéma soit déjà tiré d'un autre article original.

Vous pouvez contacter l'auteur pour connaitre la source initiale.

Cordialement,

Dr C. Borgogno

> -----Message d'origine-----

> De : Margottin Christophe [mailto:astoncalvin@hotmail.com]

> Envoyé : samedi 5 janvier 2008 20:20

> À : Formulaire Contact

> Objet : Autorisations

>

> Bonjour,

>
> Je suis actuellement interne en odontologie au Chu de Nantes
> et réalise ma thèse
> d'exercice sur des retards d'éruption dentaire.
> L'EGF serait impliqué dans la régulation de ce phénomène.
> Je souhaiterais insérer un de vos schémas représentant la
> voie de signalisation
> IL6/EGFR dans ma thèse. Ce schéma figure dans votre article
> Web "Prise en charge
> des métastases osseuses: Les stratégies thérapeutiques en 2003"
> Vous serez bien sur cités en référence bibliographique.
> Je vous sollicite donc afin d'obtenir votre accord.
> Vous remerciant par avance. Cordialement.
> Christophe Margottin, interne odontologie, CHU Nantes Hotel
> Dieu, France
> astoncalvin@hotmail.com

Figure 39, 40 :

WISE GE, FRAZIER-BOWERS S et D'SOUZA RN.
Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption.
Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13(4):323-334.

Figures 44a, 46, 46, 50 :

Envoi d'un message : DSCN0346, DSCN0344
De : **Frédéric Vaysse** (vaysse@cict.fr)

Envoyé : lun. 07/01/08 15:47
À : astoncalvin@hotmail.com

Bonjour,
je viens de recevoir une demande concernant certaines photos contenues dans un polycop. Bien entendu, vous avez mon accord pour leur utilisation dans le cadre de votre thèse d'exercice. Si leur définition est insuffisante, je vous ferai parvenir des fichiers plus importants.
Cordialement,
Frédéric Vaysse
MCU-PH
Pédodontie
Faculté de chirurgie-dentaire de Toulouse

Figures 44b :

RE: Autorisation
De : **Fabrice Chretien** (Fabrice.Chretien@deboeck.com)
Envoyé : lun. 21/01/08 10:05
À : christophe margottin (astoncalvin@hotmail.com)

Cher Monsieur,
Je vous autorise, au nom des éditions De Boeck, à reproduire, aux conditions que vous énoncées dans votre mail, l'illustration en question, issue de l'ouvrage de Piette et Golberg « La dent ».

Bien cordialement,
Fabrice Chrétien
Fabrice Chrétien
Editeur

Sciences/Technique/Médecine
De Boeck Université & ESTEM
fabrice.chretien@deboeck.com
Tel direct : 01 72 36 41 72
GSM : 06 09 94 57 73

De Boeck Université
89, boulevard-Blanqui
75013 Paris
www.deboeck.com

De : christophe margottin [mailto:astoncalvin@hotmail.com]
Envoyé : dimanche 20 janvier 2008 13:32

À : Fabrice Chretien
Objet : Autorisation

Bonjour,
Je suis actuellement interne en odontologie au Chu de Nantes et réalise ma thèse d'exercice sur des retards d'éruption dentaire.
Les kystes d'éruption constituent une des étiologies admises des retards d'éruption. Je souhaiterais illustrer le paragraphe qui y est consacré dans ma thèse par deux de vos photos. Celles-ci sont parues dans « La dent » de Piette et Goldberg en 2001. Il s'agit de la photographie clinique représentant un kyste d'éruption et de la photographie d'un kyste folliculaire en rapport avec un 43.
Je vous sollicite donc afin d'obtenir votre accord d'utilisation.
Les références bibliographiques seront citées bien sûr.
Vous remerciant par avance. Cordialement.
Christophe Margottin, interne odontologie, CHU Nantes Hotel Dieu, France
astoncalvin@hotmail.com

Figure 47 :

De Boeck
De : **Fabrice Chretien** (Fabrice.Chretien@deboeck.com)

Envoyé : lun. 07/01/08 15:53

À : astoncalvin@hotmail.com

Cher Monsieur,
Au nom des éditions De Boeck, je vous autorise, aux conditions que vous avez indiquées, à reproduire la figure 8-4 p. 188 de l'ouvrage de Piette/Reychler « Traité de pathologies buccales et maxillo-faciales ». Bien cordialement,
Fabrice Chrétien
Fabrice Chrétien
Editeur

Sciences/Technique/Médecine
De Boeck Université & ESTEM
fabrice.chretien@deboeck.com
Tel direct : 01 72 36 41 72
GSM : 06 09 94 57 73

De Boeck Université
89, boulevard-Blanqui
75013 Paris
www.deboeck.com

De : Margottin Christophe [mailto:astoncalvin@hotmail.com]

Envoyé : dimanche 6 janvier 2008 18:00

À : info.universite.deboeck.com

Objet :

Bonjour,
Je suis actuellement interne en odontologie au Chu de Nantes et réalise ma thèse d'exercice sur des retards d'éruption dentaire.
Les kystes folliculaires constituent une des étiologies admises des retards d'éruption. Je souhaiterais illustrer le paragraphe qui y est consacré dans ma thèse par l'un de vos schémas.
Celui-ci est paru dans le « Traité de pathologies buccales et maxillo-faciales » de Piette et Reychler en 1991. Il s'agit de la figure 8-4 page 188, chapitre 8
Je vous sollicite donc afin d'obtenir votre accord d'utilisation.
Les références bibliographiques seront citées bien sûr.
Vous remerciant par avance. Cordialement.
Christophe Margottin, interne odontologie, CHU Nantes Hotel Dieu, France
astoncalvin@hotmail.com

Figures 41, 42, 43, 50, 52 : Collection personnelle

Figure 42 : <http://www.medeco.de/typo3temp/pics/1d227b5ee3.jpg>

Figures 55:

CHLYAH A, EL HOUARI B, EL ARABI S et coll.

Hereditary gingival fibromatosis: about two cases

Rev Odontostomatol 2004;**33**(2):133-144.

Figure 56 : Docteur Daphné Pouch

Figures 57 à 110 : Docteur Jean Philippe Perrin

MARGOTTIN (Christophe) – Retards d'éruption multiples : Hypothèses étiologiques à propos de trois cas – 245f, 110 ill, 30 cm. - (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2008)

Résumé :

Alexis, Mathieu et Jérémy, appartenant à deux familles distinctes, présentent tous trois une pathologie vraisemblablement identique et d'expression clinique similaire atteignant phénotypiquement strictement leur dentition. Les étapes physiologiques de l'éruption dentaire sont parfaitement décrites et connues, cependant les mécanismes moléculaires et biologiques qui concourent à déplacer la dent hors de son site intra-osseux restent encore mal compris. Aussi après avoir redéfini l'éruption dentaire, l'ensemble des théories qui se sont succédées et celle qui préside aujourd'hui à l'explication du processus éruptif et après une mise au point des différents éléments (gènes, enzymes, protéines...) ayant un rôle dans l'éruption dentaire, l'ensemble des étiologies des retards d'éruption connues et admises seront exposées. Celles d'origine strictement locales puis celles d'origine systémique (d'ordre général) et enfin les formes syndromiques d'origine génétique seront ensuite décrites. Les cas de ces trois enfants seront présentés. Ce travail est réalisé dans l'optique d'expliquer un tableau clinique particulier sans étiologie apparente concernant un processus physiologique plus ou moins encore connu : l'éruption dentaire. Des hypothèses et des axes de recherche seront enfin proposés pour expliquer la pathologie de ces trois enfants.

Rubrique de classement :

Pédodontie

Domaine bibliodent :

Pedodontie.

Mots-clés bibliodent :

Maladie génétique - Retard éruption - Traitement orthodontique - Eruption dentaire

Mots-clés :

Eruption dentaire – Orthodontie - Maladie héréditaire

MeSH :

Tooth eruption - Orthodontics - Genetic disease

Jury :

Président : Madame le Professeur Christine FRAYSSE

Assesseur : Monsieur le Professeur Olivier LABOUX

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Brigitte LICHT

Monsieur le Docteur Jean-Philippe PERRIN

Adresse de l'auteur : 51 rue Paul Bellamy, 44000 Nantes
astoncalvin@hotmail.com