

1. Année 2006

Thèse n°6

**LA DENTINOGENESE IMPARFAITE**  
**DE TYPE II : DU DIAGNOSTIC**  
**CLINIQUE AU DIAGNOSTIC GENETIQUE**

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

Présentée et soutenue publiquement par :

***PORTIER Marie***

née le 05/04/1979

*le 7 mars 2006 devant le jury ci-dessous :*

***Président :*** Madame le Professeur C. FRAYSSE  
***Assesseur :*** Monsieur le Professeur O. LABOUX  
***Assesseur :*** Monsieur le Professeur J. POUËZAT  
***Assesseur :*** Monsieur le Docteur L. LE GUEHENNEC

***Directeur de thèse :*** Madame le Docteur S. DAJEAN-TRUTAUD  
***Codirecteur de thèse :*** Madame le Docteur S. LOPEZ-CAZAUX

# SOMMAIRE

<b>1. <u>PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE</u></b> .....	<b>8</b>
1.1 DÉFINITION .....	8
1.2 FRÉQUENCE .....	8
1.3 CLASSIFICATION .....	9
1.3.1 LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE I .....	9
1.3.2 LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE II .....	10
1.3.3 LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE III OU TYPE BRANDYWINE .....	10
1.4 DIAGNOSTIC POSITIF DE LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE II .....	11
1.4.1 SIGNES CLINIQUES.....	11
1.4.2 SIGNES RADIOLOGIQUES .....	13
1.5 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS .....	15
<b>2. <u>DONNEES HISTOLOGIQUES</u></b> .....	<b>19</b>
2.1 RAPPELS SUR LA DENTINOGENÈSE .....	19
2.2 LES DIFFÉRENTES DENTINES .....	20
2.2.1 LA DENTINE PÉRIPHÉRIQUE.....	21
▪ Le manteau dentinaire.....	21
▪ La couche hyaline de Hopewell-Smith et la couche granulaire de Tomes .....	22
2.2.2 LA DENTINE CIRCUMPULPAIRE .....	22

▪ La dentine intertubulaire ou intercanaliculaire .....	23
▪ La dentine pérítubulaire ou pérícanaliculaire .....	23

**2.3 ANOMALIES HISTOLOGIQUES OBSERVÉES DANS LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE II..... 24**

2.3.1 L'ÉMAIL .....	24
2.3.2 LE CÉMENT .....	25
2.3.3 LA DENTINE PÉRIPHÉRIQUE.....	25
2.3.4 LA DENTINE CIRCUMPULPAIRE .....	26
2.3.5 LA PULPE.....	27
2.3.6 LES JONCTIONS.....	27

**3. DONNEES BIOCHIMIQUES..... 28**

**3.1 ANOMALIES OBSERVÉES DANS LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE II ..... 28**

**3.2 PROTÉINES NON COLLAGÉNIQUES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE MISES EN CAUSE DANS LA DENTINOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE II ..... 30**

3.2.1 PRÉSENTATION DE LA SIALOPROTÉINE DENTINAIRE (DSP) ET DE LA PHOSPHOPROTÉINE DENTINAIRE (DPP) .....	30
3.2.2 AUTRES PROTÉINES NON COLLAGÉNIQUES DONT LES RÔLES ONT ÉTÉ ÉVOQUÉS .....	31

**4. DONNEES GENETIQUES..... 34**

**4.1 TRANSMISSION DE LA MALADIE ..... 34**

**4.2 NOTION DE GÈNE RESPONSABLE ..... 35**

**4.3 ORGANISATION DU GÈNE DE LA DSPP ET MUTATIONS DÉCRITES ..... 38**

4.3.1 ORGANISATION DU GÈNE .....	38
----------------------------------	----

4.3.2	MUTATIONS DÉCRITES .....	39
4.3.3	PHYSIOPATHOGÉNIE.....	41
<b>4.4</b>	<b>APPORT DE L'IDENTIFICATION DES MUTATIONS .....</b>	<b>42</b>
<b>4.5</b>	<b>DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE .....</b>	<b>44</b>
4.5.1	APPORTS DES TESTS GÉNÉTIQUES .....	44
4.5.2	PROTOCOLE POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE.....	47
<b>4.6</b>	<b>CONSEIL GÉNÉTIQUE ET CONSULTATION EN ODONTO GÉNÉTIQUE.....</b>	<b>48</b>
<b>4.7</b>	<b>AXES DE RECHERCHE .....</b>	<b>49</b>
4.7.1	EN BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT .....	49
▪	Modèles animaux expérimentaux .....	49
▪	Cultures cellulaires .....	50
4.7.2	ETABLISSEMENT D'UNE BASE DE DONNÉES .....	51
<b>4.8</b>	<b>PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES .....</b>	<b>51</b>
4.8.1	MISE AU POINT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS .....	52
4.8.2	THÉRAPIE GÉNIQUE .....	52
<b>4.9</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>5.</b>	<b><u>TRAITEMENTS BUCCO-DENTAIRES.....</u></b>	<b><u>55</u></b>
<b>5.1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2</b>	<b>OBJECTIFS DU TRAITEMENT .....</b>	<b>56</b>
<b>5.3</b>	<b>PRÉALABLES AU TRAITEMENT .....</b>	<b>56</b>
<b>5.4</b>	<b>SOINS EN AMBULATOIRE OU SOUS ANESTHÉSIE GÉNÉRALE ? .....</b>	<b>57</b>
<b>5.5</b>	<b>THÉRAPEUTIQUES LES PLUS FRÉQUEMMENT DÉCRITES.....</b>	<b>59</b>

5.5.1	RESTAURATIONS À L' AIDE DE MATÉRIAUX COLLÉS .....	59
5.5.1.1	Modes opératoires décrits .....	59
5.5.1.2	Intérêts.....	60
5.5.1.3	Limites .....	61
5.5.2	RESTAURATIONS PAR PROTHÈSE FIXÉE.....	64
5.5.2.1	Mode opératoire .....	65
5.5.2.2	Intérêts.....	71
5.5.2.3	Limites .....	71
5.5.3	PROTHÈSES SUR OVERDENTURES .....	72
5.5.3.1	Principe .....	72
5.5.3.2	Avantages.....	73
5.5.3.3	Limites .....	73
5.5.4	ORTHODONTIE.....	74
<b>5.6</b>	<b>OPTIONS THÉRAPEUTIQUES CHEZ LES PATIENTS ÉDENTÉS PARTIELS ET COMPLETS... 76</b>	
5.6.1	IMPLANTS .....	76
5.6.2	PROTHÈSES ADJOINTES PARTIELLES OU TOTALES.....	77
5.6.2.1	Prothèse adjointe totale (PAT).....	77
5.6.2.2	Prothèse adjointe partielle (PAP).....	77
<b>5.7</b>	<b>LIMITES AUX TRAITEMENTS .....</b>	<b>78</b>
<b>6.</b>	<b><u>CONCLUSION</u> .....</b>	<b><u>80</u></b>
	<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>.....</b>	<b><u>82</u></b>

# INTRODUCTION

La dentinogenèse imparfaite (DI) est une maladie héréditaire se caractérisant par une anomalie de la structure dentaire.

Elle est évoquée pour la première fois à la fin du 19<sup>e</sup> siècle (RUSHTON, 1939). Depuis, cette maladie a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis de mettre en évidence son origine génétique et ses caractéristiques cliniques et histologiques.

On retrouve souvent, dans les maladies héréditaires, des manifestations au niveau de la sphère orofaciale. Plusieurs maladies génétiques présentent ainsi dans leur tableau clinique une pathologie dentaire. C'est notamment le cas de la DI de type II où les troubles dentaires représentent le principal symptôme de la maladie.

Les anomalies dentaires, qu'elles soient isolées ou associées à d'autres pathologies dans le cadre de syndromes, peuvent constituer un signe d'appel de la maladie génétique. Le chirurgien dentiste, en tant que clinicien, est un observateur privilégié de la population et peut, à travers le dépistage des anomalies dentaires, contribuer à celui de maladies dépassant plus largement le cadre dentaire.

La dentinogenèse imparfaite est la plus fréquente des anomalies de structure de la dentine. Elle reste pourtant mal connue et face à elle, le chirurgien dentiste se trouve souvent démuni. Ce travail propose de faire le point sur les connaissances actuelles tant cliniques que génétiques et sur les traitements qui peuvent être proposés pour une approche plus aisée de cette pathologie.

Le premier chapitre sera consacré aux signes cliniques et radiologiques permettant le diagnostic.

Nous aborderons, dans une seconde, puis dans une troisième partie, les aspects histologiques et biochimiques de la maladie. Les progrès combinés de la science en recherche fondamentale et en recherche clinique permettent en effet de comprendre de mieux en mieux les mécanismes moléculaires, biochimiques et physiologiques qui sous-tendent la maladie.

Le quatrième chapitre de ce travail traitera de l'aspect génétique de la maladie. La découverte de mutations au niveau de certains gènes et les progrès de la génétique ouvrent de nouvelles perspectives qui s'avèrent prometteuses.

Pour finir, nous évoquerons les différentes options thérapeutiques envisageables à l'heure actuelle. L'évolution des techniques, des matériaux et la prise en charge de plus en plus précoce de la maladie permettent aujourd'hui de limiter le délabrement des dents et d'envisager des traitements moins radicaux que par le passé.

## 2. PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE

### 2.1 Définition

La dentinogenèse imparfaite (DI) est une maladie héréditaire (transmise selon un mode autosomal dominant) caractérisée par une anomalie de structure du complexe dentino-pulpaire (SALVOLINI et coll, 1999).

Elle est liée à des troubles de la production et de la minéralisation de la dentine. La dentine élaborée est de mauvaise qualité et produite en excès (HODGE et coll, 1939 ; SALVOLINI et coll, 1999).

Cette anomalie de structure touche à la fois les dents temporaires et les dents permanentes (HODGE et coll, 1939 ; RUSHTON, 1955).

Différents noms ont été utilisés dans la littérature pour décrire cette pathologie tels que la « dysplasie de Capdepon », la « dentine opalescente héréditaire » (HODGE et coll., 1939), la « dentinogenèse imparfaite » ou encore les « dents brunes héréditaires » (PIETTE et GOLBERG, 2001).

La dentinogenèse imparfaite peut exister seule ou être associée à l'ostéogenèse imparfaite (ALLEY et BURKET, 1953).

### 2.2 Fréquence

C'est l'une des anomalies de structure de la dentine la plus fréquente avec une incidence de 1/8000 naissances. Cette fréquence varie cependant en fonction des régions et reste, à l'échelle de la population, en général peu élevée (WITKOP, 1957).

Dans certaines communautés isolées du sud du Maryland, la fréquence peut atteindre 6/100 (HODGE et coll, 1939).

La dentinogenèse a été décrite essentiellement dans les populations blanches. On retrouve le plus souvent, chez les familles présentant des cas de DI, des origines anglaise, française, allemande, italienne, danoise, suédoise ou irlandaise (PETTIETTE et coll, 1998).

### 2.3 Classification

La variabilité dans l'expression de l'anomalie (diversité phénotypique) a conduit à considérer différentes formes cliniques et à les classer.

La classification encore utilisée est celle de Shields et coll établie en 1973 (SHIELDS et coll, 1973). Elle s'appuie sur des études généalogiques, des données cliniques et radiologiques et distingue trois types de DI :

#### 2.3.1 La dentinogenèse imparfaite de type I

La dentinogenèse imparfaite de type I est toujours associée à une ostéogenèse imparfaite (OI) aussi connue sous le nom de maladie de Lobstein ou maladie des os de verre. L'ostéogenèse imparfaite se caractérise par un désordre généralisé des tissus conjonctifs entraînant une fragilité osseuse, des sclérotiques bleues, une laxité articulaire anormale et une surdité (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

La diversité des formes cliniques rencontrées a conduit à distinguer quatre types d'ostéogenèses imparfaites et plusieurs sous-types. Cette classification, établie en fonction des anomalies cliniques et radiologiques observées, différencie les types I, II, III et IV. La forme la plus sévère de la maladie, car elle est létale, est représentée par le type II.

Dans environ 50% des cas, OI et DI sont associées mais l'ostéogenèse imparfaite peut également affecter un sujet isolément sans DI associée (SCHROEDER, 1987). Ce pourcentage varie cependant en fonction du type d'ostéogenèse imparfaite rencontré : ostéogenèse imparfaite et dentinogenèse imparfaite sont en effet fréquemment associées dans l'OI de type IV tandis que c'est rarement le cas dans le type I. Certaines formes de DI, peu sévères, peuvent par ailleurs passer inaperçues.

Lorsque ostéogénèse imparfaite et dentinogénèse imparfaite sont associées, l'anomalie de structure dentinaire semble alors être plus sévère que dans les cas où la dentinogénèse imparfaite existe seule (RUSHTON, 1955 ; KEREBEL, 1975). Cette affirmation est toutefois contredite par certaines observations cliniques. Il apparaît en effet que chez des patients, présentant une ostéogénèse et une dentinogénèse imparfaite associées, la DI soit moins sévère que celle rencontrée chez certains patients atteints uniquement de DI.

Au niveau dentaire, on observe des degrés d'atteinte variables allant d'une dentine de structure apparemment normale à des formes sévères de dentinogénèse imparfaite (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Cliniquement c'est la denture temporaire qui est la plus atteinte. En denture définitive ce sont les premières dents à faire éruption qui sont les plus touchées (PIETTE et GOLDBERG, 2001). Les dernières dents permanentes semblent, en général, être de meilleure qualité et subissent donc moins de destructions (KOMOROWSKA et coll, 1989).

### 2.3.2 La dentinogénèse imparfaite de type II

C'est la plus commune des DI et il n'y a pas d'association avec l'ostéogénèse imparfaite (SKILLEN, 1937).

D'un point de vue dentaire, les DI de types I et II présentent sensiblement les mêmes caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques (SHIELDS et coll, 1973).

Les dents temporaires et permanentes sont touchées.

### 2.3.3 La dentinogénèse imparfaite de type III ou type brandywine

Il s'agit d'un trait isolé rencontré dans une population tri raciale du sud de l'état du Maryland aux USA et dans la région de Washington (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

L'aspect des dents est très variable rappelant celui des types I et II avec cependant régulièrement, à la différence de ces deux dernières, de nombreuses expositions pulpaire en denture temporaire (SHIELDS et coll, 1973).

L'émail a une épaisseur normale et la dentine est très mince. La chambre pulpaire est large et les racines sont peu développées et très courtes ce qui donne un aspect radiologique de dents dites en « coquillage » ou « shell teeth » (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

La classification de Shields, basée sur une approche clinique de la pathologie, reste la classification de référence mais les avancées génétiques récentes devraient permettre de proposer une nouvelle classification basée sur le diagnostic des mutations à l'origine de la maladie et sur la corrélation génotype/phénotype.

## 2.4 Diagnostic positif de la dentinogenèse imparfaite de type II

### 2.4.1 Signes cliniques

La denture temporaire et la denture permanente sont atteintes et toutes les dents sont touchées. Elles présentent à la fois des anomalies de forme et de couleur ainsi qu'une usure prématurée (BIXLER et coll, 1969 ; SALVOLINI et coll, 1999). Il semblerait que les deux dentitions soient atteintes de manière égale (PIETTE et GOLDBERG, 2001). Certains auteurs estiment cependant que les dents permanentes seraient de meilleure qualité et subiraient donc une moindre destruction ; elles pourraient même, d'après eux, avoir une apparence presque normale (MODESTO et coll, 1996).

Les couronnes apparaissent globuleuses avec une constriction cervicale très marquée (SHIELDS et coll, 1973) évoquant la forme d'une tulipe.

La couleur des dents varie du gris (MUGNIER et al 1970) au brun violet (HESS et coll, 1985) et au jaune brun (JORGENSEN, 1971) avec une inhabituelle et caractéristique translucidité.

On parle d'opalescence, d'aspect ambré ou encore en sucre d'orge (MODESTO et coll, 1996).

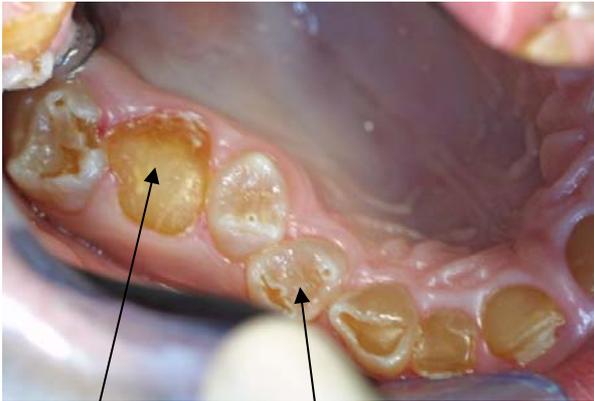
Les dents s'altèrent peu après leur éruption : l'émail s'effrite mettant à nu la dentine qui, plus molle, subit une rapide attrition. Les faces occlusales des dents postérieures ainsi que les incisives, sur lesquelles s'exercent des contraintes sont souvent sévèrement abrasées pouvant même être usées jusqu'à la gencive (MODESTO et coll, 1996).

Les dents atteintes peuvent présenter des caries à évolution lente (KEREBEL, 1960) mais, dans l'ensemble, elles ont une faible susceptibilité à la carie (KEREBEL, 1975). En effet, il y a peu de tubuli dentinaires et ceux-ci se minéralisent rapidement. D'autre part, la lésion carieuse ne peut pas se développer sur une surface lisse où l'émail est rapidement perdu par abrasion ou par fracture. Ces dents présentent par ailleurs une faible sensibilité du fait de l'oblitération des tubuli dentinaires (MODESTO et coll, 1996 ; PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Enfin, on remarque qu'il existe une concordance élevée au sein d'une même famille quant à la sévérité, la coloration et l'attrition des dents ; ceci est moins vrai en ce qui concerne la DI de type I (BIXLER et coll, 1969 ; SCHROEDER, 1987).

Illustration 1: état initial des dents chez des sujets atteints de DI de type II (photographies fournies par Mme le professeur C. Frayssé).

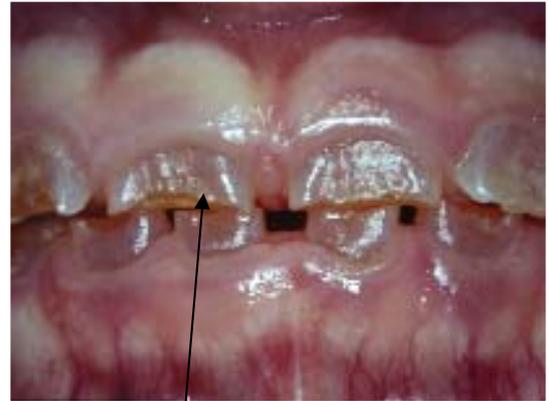
Emmanuel, 13 ans



Usure des dents allant parfois jusqu'à la gencive.

Moindre usure des dernières dents définitives à faire leur éruption.

Pauline, 9 ans



Aspect opalescent des dents qui présentent par ailleurs une usure prématurée avec une exposition la dentine.

#### 2.4.2 Signes radiologiques

Des anomalies de forme sont décrites. Les couronnes sont globuleuses « en battant de cloche » avec une constriction exagérée au niveau de la jonction amélo-cémentaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Les racines sont courtes et grêles donnant aux dents postérieures atteintes une forme de clou de girofle pathognomonique (SHAFER et coll, 1985).

Les dents antérieures, quant à elles, ont une forme de pelle (JORGENSEN, 1971) ou de palette (MUGNIER et coll, 1970).

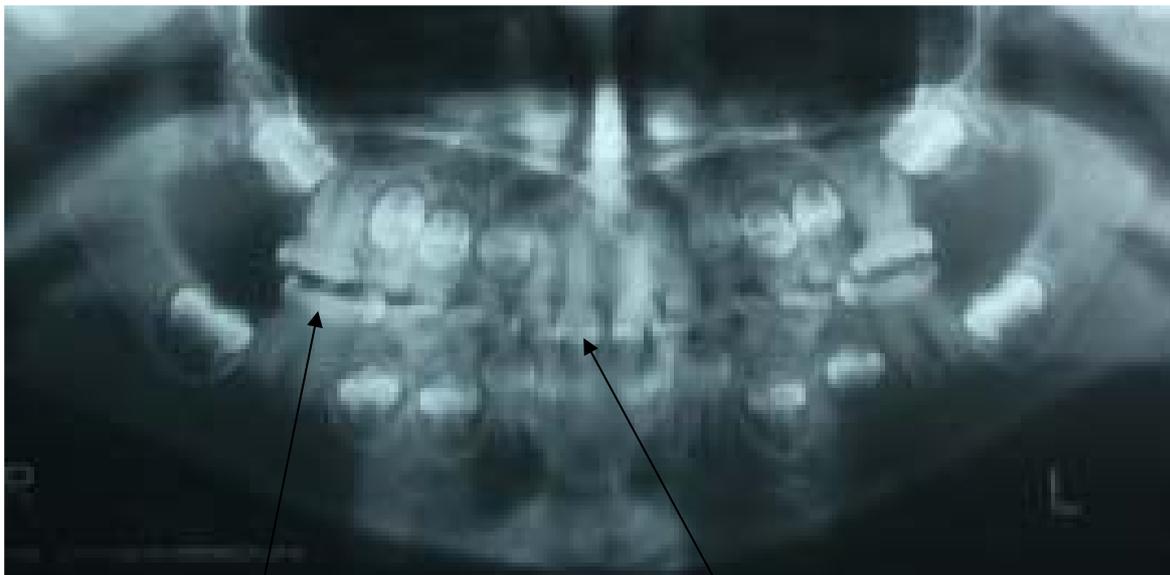
Le réseau canalaire est par ailleurs perturbé : au début de leur évolution, les molaires présentent des pulpes de volume normal (HODGE et coll., 1939 ; ROBERTS et SHOUR

1939) puis, avec l'attrition, on observe une oblitération progressive des chambres pulpaire et des canaux laissant seulement quelques filets radiculaires dans leur tiers apical. La minéralisation peut même parfois atteindre toute la cavité pulpaire (HODGE et coll, 1939 ; ROBERTS et SHOUR, 1939).

Des lésions périapicales résultant de nécroses peuvent être observées (ALLEY et BURKET, 1953).

Le desmodonte de même que l'os de soutien sont quant à eux normaux (SHAFER et coll, 1993).

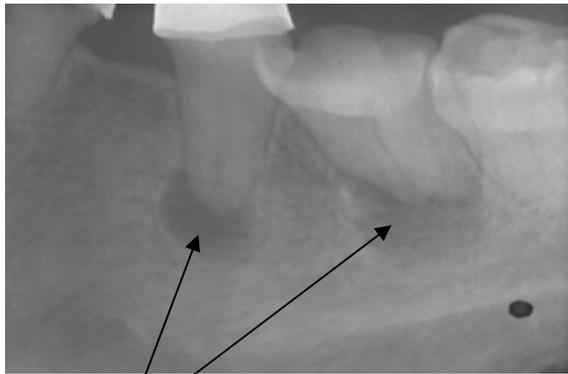
Illustration 2 : radiographie panoramique d'une patiente (Pauline, 9 ans) atteinte de DI (radiographie fournie par Mme le professeur C. Frayssé).



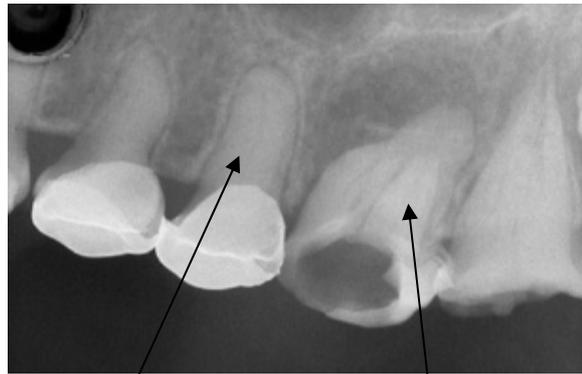
Dents postérieures en forme de tulipe avec une constriction cervicale très marquée.

Dents antérieures en forme de pelle.

Illustration 3: radiographies rétroalvéolaires prises chez une patiente (Rachel, 13 ans) atteinte de DI (radiographies fournies par Mme le professeur C. Frayssé).



Lésions périapicales.



Réduction du volume pulpaire.

Racines courtes et grêles.

## 2.5 Diagnostics différentiels

- Dysplasie dentinaire coronaire ou dysplasie dentinaire de type II (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

C'est une maladie héréditaire.

Elle se différencie de la DI par des racines de taille normale et une couronne de forme normale. Les dents temporaires ont une couleur ambrée et présentent une oblitération des chambres pulpaires tandis que les dents permanentes ont elles une couleur normale et une pulpe dite en « chardon » ou en « flamme ». Cette dénomination a pour origine la présence d'une extension radiculaire de la pulpe camérale.

- Dysplasie dentinaire radiculaire ou dysplasie dentinaire de type I ou malformation essentielle des racines (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Il s'agit d'une maladie héréditaire.

Elle affecte les deux dentitions et toutes les dents sont atteintes.

Les dents ont une morphologie et une consistance normales ; elles peuvent parfois présenter une coloration brunâtre ou bleuâtre mais sont en général de couleur normale.

D'un point de vue radiologique, cette pathologie se caractérise par l'aspect de dents sans racines ; la chambre pulpaire apparaît, par ailleurs, le plus souvent oblitérée.

- Dysplasie fibreuse de la dentine (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

C'est une maladie héréditaire.

Jusqu'à présent, seule la denture permanente a été étudiée ; l'atteinte éventuelle des dents temporaires reste à déterminer.

Les dents définitives sont de forme et de couleur normales.

Radiologiquement on observe une oblitération partielle de la chambre pulpaire et des canaux radiculaires.

Histologiquement toute la dentine est anormale.

- Dysplasie pulpaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Cette anomalie affecte les deux dentures.

La morphologie et la couleur des dents sont normales.

La pulpe présente de nombreuses calcifications et subit un remaniement lui donnant une forme dite en « chardon ».

- Calcinose tumorale (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Cette maladie, d'origine génétique, se traduit par la production de calcifications périarticulaires et tumorales.

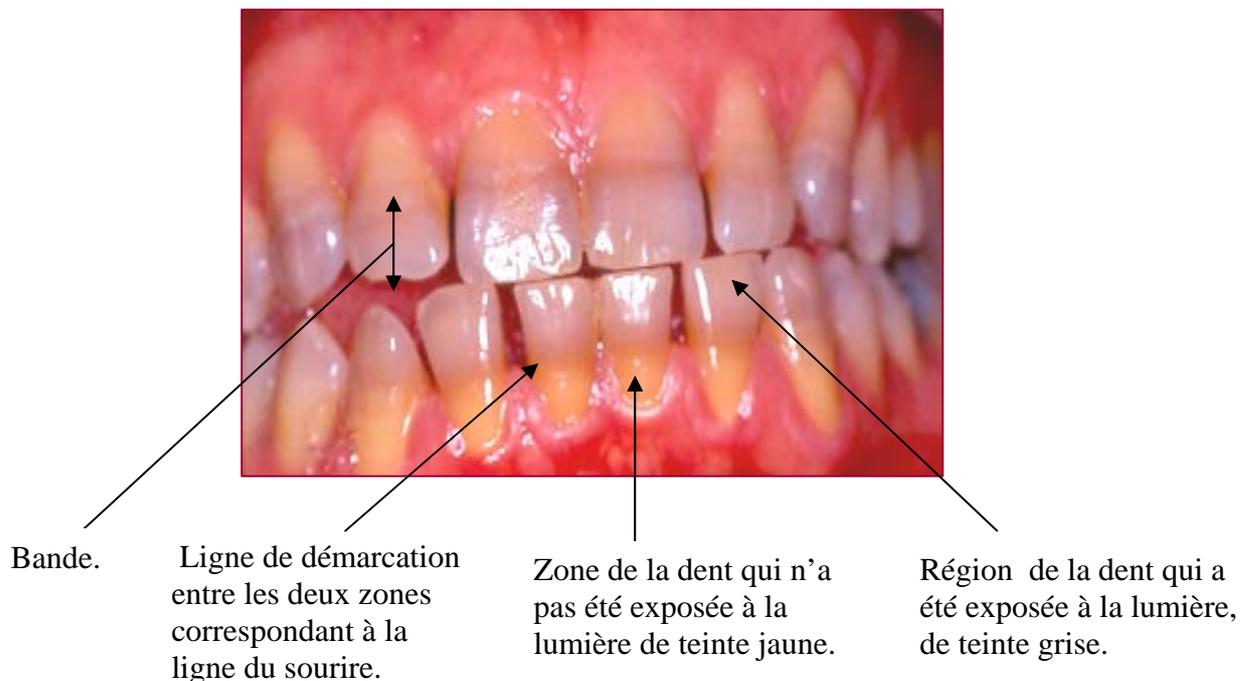
Elle se manifeste au niveau dentaire par la présence de calcifications, une oblitération de la chambre pulpaire et des racines courtes et bulbeuses.

- Dents colorées par les tétracyclines

On observe, dans cette pathologie, une anomalie de teinte mais la structure des dents est normale. Les tétracyclines viennent se fixer aux tissus dentaires en formation. Cela se manifeste, plus tard, par la présence de bandes colorées correspondant aux périodes de traitement.

Le diagnostic va reposer sur la présence de ces bandes : les zones dentaires exposées à la lumière prennent une teinte gris-brun tandis que les zones protégées par les lèvres restent jaunes. Ce phénomène est lié à l'oxydation des tétracyclines sous l'effet des UV. La ligne de démarcation entre ces deux zones correspond généralement à la ligne du sourire.

Illustration 4 : photographie d'une patiente (Laurence 30 ans) présentant des dents colorées par les tétracyclines (photographie fournie par Mme le professeur C. Frayssé).



- Pseudohypoparathyroïdie (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Il s'agit d'une dysplasie dentinaire acquise.

Les couronnes sont petites, les racines courtes et des calcifications sont présentes dans les chambres pulpaire.

- Autres pathologies s'accompagnant d'anomalies de la dentine se manifestant par des oblitérations de la chambre pulpaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001) :

- Syndrome d'Hallermann-Streiff,
- Syndrome d'Hutchinson-Gilford,
- Syndrome d'Ehlers-Danlos,
- Syndrome de Rothmund-Thomson,
- Maladie de Sanfilippo.

# 3. DONNEES HISTOLOGIQUES

## 3.1 Rappels sur la dentinogenèse

La dentinogenèse résulte d'interactions épithélio ectomésenchymateuses complexes. Elle est assurée par les odontoblastes qui sont des cellules issues des crêtes neuronales. Au départ indifférenciées elles vont ensuite devenir hautement spécialisées (PIETTE et GOLDBERG 2001).

La dentinogenèse est un phénomène continu et rythmique tout au long de la vie. Il y a alternance des phases d'apposition et de repos ce qui se matérialise par la présence de lignes de croissance (PIETTE et GOLDBERG 2001).

Elle débute à la fin du stade de la cloche au niveau de la région de la future jonction émail-dentine. Elle est induite par des facteurs d'inductions provenant des préaméloblastes sus-jacents (pour ce qui est de la dentine coronaire) via la membrane basale. Une cellule périphérique de la papille dentaire va subir une dernière mitose dont l'orientation du fuseau mitotique est perpendiculaire à la membrane basale. De cette mitose vont résulter deux cellules, dites « cellules filles ». L'une d'elles, proche de l'épithélium, sera influencée par les améloblastes et va se différencier en odontoblaste. L'autre, située plus à distance des améloblastes et ne subissant donc pas l'influence des facteurs d'induction, va rester dans la couche sous odontoblastique. Cette deuxième cellule fille porte le nom de cellule ronde de Höhl (PIETTE et GOLDBERG 2001).

Ces odontoblastes vont sécréter la matrice organique qui sera par la suite minéralisée.

La première couche de dentine à se déposer, d'une épaisseur de 15 à 20  $\mu$ , est appelée manteau dentinaire. C'est la dentine la plus périphérique ; elle est au contact de l'émail et du

cément. Elle est sécrétée par les odontoblastes non polarisés, donc sans prolongements, et est hypominéralisée (PIETTE et GOLDBERG 2001).

Les odontoblastes une fois polarisés, vont poursuivre leur activité et ainsi former la dentine circumpulpaire dite orthodentine. La substance, d'abord sécrétée, sera ensuite minéralisée ; on parle de front de minéralisation ou de métadentine pour décrire la zone entre la substance néosynthétisée (ou pré-dentine) et celle qui est minéralisée (PIETTE et GOLDBERG 2001).

La cellule, au fur et à mesure de ses synthèses va se déplacer vers le centre de la papille. Ce déplacement s'accompagne de la formation d'un prolongement odontoblastique.

Au fur et à mesure de la formation de dentine, les odontoblastes reculent en même temps que la pulpe d'où une diminution du volume pulpaire au cours du vieillissement (PIETTE et GOLDBERG 2001).

Le vieillissement conduit les odontoblastes à l'état de cellules peu sécrétrices dont le nombre est régulé par les phénomènes d'apoptose (PIETTE et GOLDBERG 2001).

### 3.2 Les différentes dentines

Anatomiquement, on distingue la dentine périphérique et la dentine circumpulpaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

La dentine périphérique est la plus externe. Elle est représentée, au niveau coronaire, par le manteau dentinaire et se poursuit, au niveau radiculaire, par la couche hyaline de Hopewell-Smith et la couche granulaire de Tomes (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

La dentine circumpulpaire, la plus interne, regroupe la dentine intertubulaire et la dentine péricubulaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Une autre classification distingue trois types de dentines (PIETTE et GOLDBERG, 2001) :

- La dentine primaire : il s'agit de la dentine qui est synthétisée avant la mise en fonction de la dent.

- La dentine secondaire : c'est une dentine élaborée de manière continue tout au long de la vie. Elle est produite en réponse aux stimulations biomécaniques que subit la dent au cours de sa fonction biologique normale. Sa synthèse est physiologique et elle ralentit avec le temps.

- La dentine tertiaire ou réactionnelle : c'est une dentine irrégulière qui se forme en réponse à une agression. Elle se forme dans les zones adjacentes à l'irritation et a pour but d'éloigner la pulpe de l'agression.

En cas d'agression légère, il va y avoir une réactivation des odontoblastes qui vont produire une dentine réactionnelle en regard de l'agression (cette dentine est proche de la dentine normale bien qu'un peu moins homogène).

En cas d'agression plus importante un autre mécanisme de défense va se mettre en place avec la différenciation de cellules de Höhl et de cellules pulpaire ; au début on a une fibrodentine puis au fur et à mesure que la différenciation se fait, on obtient une dentine de structure proche de l'orthodentine.

### 3.2.1 La dentine périphérique

Elle diffère de la dentine circumpulpaire tant par sa composition que par sa structure.

#### ■ Le manteau dentinaire

D'une épaisseur de 7 à 20-30  $\mu\text{m}$ , il constitue la périphérie de la dentine coronaire.

Lors de sa formation il va y avoir mélange de la matrice organique élaborée par les odontoblastes et de la matrice extra cellulaire déjà présente.

Cette couche superficielle est presque dépourvue de canalicules dentinaires et moins minéralisée que la dentine circumpulpaire sous jacente (GOLDBERG, 1989).

Elle est composée en grande partie de fibres de collagène orientées perpendiculairement à la jonction amélo-dentinaire.

On note également l'absence de phosphoprotéines et la présence de glycosaminoglycanes (GAG) (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

- La couche hyaline de Hopewell-Smith et la couche granulaire de Tomes

Elles sont présentes au niveau de la racine, et poursuivent le manteau dentinaire coronaire.

D'une épaisseur de 7 à 15  $\mu\text{m}$ , la couche hyaline de Hopewell-Smith se forme en regard de la couche épithéliale interne de la gaine épithéliale de Hertwig et précède la formation, sur son versant externe, du ciment acellulaire dont elle se distingue. Elle est dépourvue de canalicules dentinaires (GOLDBERG, 1989).

La couche granulaire de Tomes est située à l'intérieur de la précédente ; d'une épaisseur de 8 à 15  $\mu\text{m}$  elle est hypominéralisée, riche en matière organique et constituée de calcosphérites mal fusionnées. Elle est traversée de fins canalicules (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

### 3.2.2 La dentine circumpulpaire

Elle est sous jacente au manteau dentinaire et traversée par les canalicules dentinaires.

On distingue la dentine intertubulaire, qui occupe l'espace entre les canalicules, et la dentine pérítubulaire qui s'appose le long de la paroi des tubuli et tend progressivement à les fermer (TRILLER, 1986).

Les canalicules dentinaires principaux ont un diamètre de 2 $\mu\text{m}$  environ et contiennent un prolongement odontoblastique (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Il existe, en dehors des troncs principaux, des ramifications secondaires latérales faisant communiquer les canalicules entre eux (GOLDBERG, 1989).

Les tubuli sont parallèles entre eux et décrivent une courbure en S au niveau coronaire alors que leur trajet est plus rectiligne au niveau radulaire ; leur nombre augmente à mesure que l'on s'éloigne des couches externes et ils se terminent par des bifurcations ou des trifurcations (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

- La dentine intertubulaire ou intercanaliculaire

Elle résulte de la transformation de la prédentine en dentine. Sa formation se fait au détriment du volume pulpaire. Sa vitesse d'apposition est estimée à 3 à 5  $\mu\text{m}/24$  heures.

La phase organique est représentée à 85% par le collagène de type I.

Des protéines non collagéniques sont présentes associées aux fibrilles de collagène ou dans les espaces interfibrillaires (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Les fibres de collagène sont recouvertes de cristaux disposés de manière parallèle au grand axe de la fibre. D'autres cristallites sont répartis de façon aléatoire dans les espaces entre les fibres de collagène (GOLDBERG, 1989).

- La dentine pérítubulaire ou pérícanaliculaire

Elle forme une gaine dense et homogène, fortement minéralisée, doublant la structure des canalicules. Cet anneau de dentine, présent autour du prolongement cellulaire et de ses ramifications latérales, confère au tissu dentaire une plus grande résistance à la pression et d'avantage de rigidité (GOLBERG, 1989).

Sa répartition dans l'épaisseur de la dentine n'est pas uniforme. Présente dans les tiers médian et interne, la dentine pérítubulaire est absente des couches les plus externes. Elle est mise en évidence à une distance d'environ 100 $\mu$  du front de minéralisation. Son épaisseur, qui varie de 0,5 à 1,5  $\mu\text{m}$ , augmente quand on s'éloigne de la zone juxta pulpaire pour se rapprocher de la jonction émail-dentine (TRILLER M, 1986 ; GOLBERG, 1989).

Cette dentine est composée de cristallites entourés d'une fine trame organique amorphe riche en glycoprotéines, protéoglycannes, et phosphoprotéines. Il est à noter que l'on ne retrouve pas de collagène fibrillaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

### 3.3 Anomalies histologiques observées dans la dentinogenèse imparfaite de type II

#### 3.3.1 L'émail

La plupart des auteurs s'accordent à dire, d'après les observations histologiques, que même abrasé l'émail présente une structure normale (ROBERTS et SHOUR, 1939 ; IVANCIE, 1954 ; PIETTE et GOLDBERG, 2001). Les fractures de l'émail seraient dues au soutien insuffisant apporté par la dentine pathologique et par l'absence de feston de la jonction émail-dentine assurant en temps normal une cohésion mécanique (MODESTO et coll, 1996).

Cependant, d'autres auteurs estiment que l'émail présente des anomalies à des degrés divers (HURSEY et coll, 1956 ; WRIGHT et GANTT D, 1985).

La présence de stries de Retzius très prononcées et l'observation fréquente de fractures de l'émail dans les zones proches de la jonction émail-dentine suggèreraient qu'il existe des dysplasies (HURSEY et coll, 1956).

Ces anomalies de l'émail pourraient résulter d'un défaut d'induction. La différenciation des préaméloblastes est en temps normale induite par des facteurs d'induction produits par les odontoblastes et la pré-dentine. Dans la DI, ces derniers seraient incapables de fournir les informations nécessaires aux bons développement et fonctionnement des préaméloblastes (RUCH et coll, 1983).

Quant à la couleur si particulière des dents, elle correspond aux anomalies de couleur de la dentine visibles par transparence à travers l'émail translucide (PETTIETTE et coll, 1998). Les variantes de couleur observées cliniquement seraient liées aux différences histopathologiques : oblitération de la pulpe, canalicules groupés en faisceaux ou en gerbes qui peuvent être plus ou moins rares etc... (KEREBEL, 1975).

### 3.3.2 Le ciment

Le ciment observé dans la DI diffère légèrement du ciment normal avec des cémentocytes de taille réduite et l'absence de lignes de croissance (KEREBEL, 1975).

Très fin, il est par endroits absent dans le tiers coronaire de la racine et est parfois épaissi de manière irrégulière dans la zone apicale. D'importantes zones de résorption cémento-dentaires ainsi que des zones lacunaires de Tomes particulièrement larges ont par ailleurs été observées. On note enfin que la rhizalyse des dents temporaires est retardée (KEREBEL et coll., 1978).

### 3.3.3 La dentine périphérique

Elle est souvent semblable à l'orthodentine normale (BERGMAN et coll, 1956). Ceci s'expliquerait par le fait que les premiers odontoblastes soient capables de former une dentine apparemment normale pendant un temps limité. Ensuite ils dégénèrent. Ils sont alors remplacés par de nouveaux odontoblastes, issus de la différenciation de cellules mésenchymateuses, n'ayant pas la capacité d'élaborer une dentine normale (KEREBEL, 1975 ; WRIGHT et GANTT 1985).

Dans cette zone, les tubuli sont réguliers, parallèles entre eux et disposés perpendiculairement à la jonction amélo-dentinaire.

Les canalicules peuvent parfois être groupés en touffes ou en gerbes avec des ramifications terminales plus nombreuses que la normale en forme de plumeau ou de balais (KEREBEL, 1960).

Parfois, la dentine périphérique est constituée d'une substance calcifiée parsemée d'espaces interglobulaires situés au voisinage de la jonction amélo-dentinaire (HURSEY et coll, 1956 ; KEREBEL, 1960 ; KEREBEL, 1975).

### 3.3.4 La dentine circumpulpaire

Elle est hypominéralisée (ROBERTS et SHOUR, 1939 ; IVANCIE, 1954), présente une structure hétérogène et irrégulière et est traversée par de fins tubuli (KEREBEL et coll, 1978).

Les lignes de croissance que l'on peut observer sont concentriques à la pulpe et marquent la minéralisation rythmique de la dentine (alternance de phases d'apposition et de phases de repos). Elles sont nombreuses, irrégulières, particulièrement marquées et ressemblent à de larges strates (KEREBEL, 1975 ; KEREBEL et coll, 1979). On ne les retrouve qu'à une certaine distance des jonctions émail-dentine ou cément-dentine (ROBERTS et SHOUR, 1939).

La zone de démarcation entre le manteau dentinaire et la dentine circumpulpaire présente des défauts de minéralisation donnant un aspect de lacunes, qui pourrait correspondre à des inclusions cellulaires (WRIGHT et GANTT, 1985).

Les canalicules sont rares et même complètement absents à certains endroits ce qui traduit la réduction du nombre d'odontoblastes fonctionnels. Lorsqu'ils sont présents, ils ont une trajectoire complexe avec de fines ramifications qui se projettent dans tous les plans de l'espace. La courbe en S des canalicules est absente (KEREBEL, 1975).

Ce trajet sinueux et désordonné des canalicules rappelle l'aspect de la dentine réactionnelle (KEREBEL, 1975).

Leur diamètre, plus faible que dans la dentine normale, est irrégulier avec parfois des zones plus larges correspondant à des inclusions cellulaires (ROBERTS et SHOUR, 1939 ; KEREBEL, 1975). Ils peuvent se présenter en faisceaux ou en gerbes (KEREBEL, 1975).

Les fibres de collagène, observées au microscope électronique à transmission (MET), sont épaisses et présentent une disposition irrégulière avec un enchevêtrement des fibres. Un grand nombre d'entre elles sont incomplètement ou non minéralisées (KEREBEL, 1975). Par ailleurs, la distribution des cristallites est souvent anarchique avec des espaces intercristallins très importants signe d'une hypominéralisation de la dentine (KEREBEL, 1975). Les cristaux ont des formes irrégulières et présentent des différences de taille importantes. Il existe également de nombreux espaces entre le collagène et les cristaux (KEREBEL, 1975).

### 3.3.5 La pulpe

La diminution de volume précoce de la chambre pulpaire, voire son oblitération complète, est une des caractéristiques de la DI de type II (ROBERTS et SHOUR, 1939 ; WITKOP, 1975 ; KEREBEL et coll, 1980). La pulpe radiculaire apparaît le plus souvent filiforme à l'exception du tiers apical qui reste parfois relativement large (KEREBEL et coll, 1978).

La minéralisation de la pulpe se fait, de manière générale, en suivant le trajet des fibres de collagène ; les calcifications finissent par rejoindre les parois de la chambre pulpaire qui se trouve, au terme du processus, complètement calcifiée (KEREBEL, 1980).

La pulpe est fibreuse. En microscopie électronique à transmission (MET) on observe des fibres de collagène en abondance. On trouve également de nombreuses calcifications pulpaires. Il s'agit essentiellement d'îlots calcifiés qui fusionnent.

L'innervation et la vascularisation ne sont pas modifiées (KEREBEL, 1980).

Des nécroses pulpaires sont fréquemment observées, même en l'absence de carie, aboutissant à des pathologies apicales (ALLEY et BURKET, 1953 ; KEREBEL et coll, 1978).

### 3.3.6 Les jonctions

La jonction amélo-dentinaire semble qualitativement normale mais son caractère festonné est diminué voir absent. Quand ce feston est absent, l'intrication émail-dentine qui donnait une cohésion à cette jonction et la rendait résistante aux pressions axiales disparaît et les prismes d'émail peuvent être facilement détachés causant fractures et abrasions (GOLDBERG, 1989 ; MOUNDOURI-ANDRITSAKIS et coll, 2002). On observe ainsi de fréquentes fractures de l'émail surtout dans les zones proches de la jonction émail-dentine (WRIGHT et GANTT, 1985).

Il existe aussi des anomalies de la jonction amélo-cémentaire. On peut observer des zones discontinues d'îlots cémentaires et des évaginations dentinaires entre l'émail et le ciment (KEREBEL et coll, 1978).

## 4. DONNEES BIOCHIMIQUES

Les dentines sont formées globalement pour 70% d'une phase minérale (ou phase inorganique), pour 20% d'une phase organique et pour 10 à 12 % d'eau (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

La matrice organique est composée pour 86 à 90% de collagène ; il s'agit essentiellement de collagène de type I, mais on retrouverait aussi les types III, V et VI en petites quantités. Le reste de la phase organique est représenté par des protéines non collagéniques et par des molécules non protéiques (MAC DOUGALL et coll, 1997).

Aux vues des dernières découvertes, il apparaît que les protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire (MEC) sont fortement impliquées dans les troubles de la minéralisation dentaire (KIM et coll, 2005). Nous présenterons succinctement dans ce chapitre les anomalies biochimiques de la dentine décelées chez les patients atteints de DI de type II ainsi que les molécules dont les rôles ont été évoqués dans la pathologie.

### 4.1 Anomalies observées dans la dentinogenèse imparfaite de type II

Dans la DI de type II, la charge minérale dentinaire apparaît diminuée tandis que la teneur en eau est augmentée (WRIGHT et GANTT, 1985 ; GOLDBERG, 1989). On constate que la concentration en minéraux est de 39,4 % par volume dans la dentine normale tandis qu'elle n'est que de 26,6 % dans la dentine pathologique ce qui représente une différence significative (KINNEY et coll, 2001).

Les recherches menées par Kinney et coll montrent, par ailleurs, que l'épaisseur des cristaux est plus importante dans la DI de type II. Il semblerait, aux vues de cette étude, que les cristallites se forment uniquement sur l'extérieur des fibrilles de collagène : la minéralisation serait donc exclusivement extrafibrillaire (KINNEY et coll, 2001).

La dentine pathologique présente, par ailleurs, une composition anormale de sa matrice organique. On remarque notamment :

- La présence de collagène de type III qui n'apparaît pas dans la dentine normale (WRIGHT et GANTT, 1985 ; GOLDBERG, 1989).
- Une réduction du nombre de résidus lysine et des résidus lysine + hydroxylysine, tandis que le rapport hydroxylysine/lysine est augmenté, a pu être observée. Ces modifications seraient de nature à induire des défauts du pontage des molécules de collagène (GOLDBERG, 1989).
- Une teneur en phosphorynes réduite voir nulle (GOLDBERG, 1989). Ces phosphorynes, libres ou liées au collagène jouent un rôle dans la formation et la croissance des cristaux d'apatite au niveau du front de minéralisation (CADORET, 1995).
- Une réduction de la quantité des glycosaminoglycans (GAG) (CADORET, 1995).

La DI de type II, contrairement à la DI de type I, n'est pas associée à un défaut de structure du collagène (KINNEY et coll, 2001). Il a d'ailleurs été montré que les gènes COL1A1 et COL1A2 qui sont responsables de la synthèse de collagène n'étaient pas altérés dans la DI de type II (THOTAKURA et coll, 2000). Il s'agirait, dans cette maladie, d'une anomalie de la minéralisation de la dentine à mettre en relation avec un défaut des protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire.

## 4.2 Protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire mises en cause dans la dentinogenèse imparfaite de type II

### 4.2.1 Présentation de la sialoprotéine dentinaire (DSP) et de la phosphoprotéine dentinaire (DPP)

Le rôle important de DSPP (sialophosphoprotéine dentinaire) et de ses produits de clivage a été mis en avant dans les anomalies de la dentine (KIM et coll, 2005).

Le transcrite issu du gène DSPP donne naissance à une protéine précurseur, la sialophosphoprotéine dentinaire, qui va être clivée en deux parties donnant la sialoprotéine dentinaire (dentin sialoprotein ou DSP) et la phosphoprotéine dentinaire (DPP) aussi appelée phosphophoryne (MAC DOUGALL et coll, 1997 ; PIETTE et GOLDBERG, 2001).

DSP et DPP sont les principales protéines non collagéniques de la matrice extra cellulaire (PIETTE et GOLDBERG, 2001). Jusqu'à il y a peu de temps, on pensait qu'elles étaient spécifiques de la dentine mais de récentes études ont montré que, bien qu'en plus petite quantité, elles étaient aussi présentes dans l'os et dans l'oreille. Il a par ailleurs été montré que préaméloblastes et améloblastes, au stade initial de leur activité sécrétrice, synthétisaient aussi la DSPP (KIM et coll, 2004).

#### ■ DSP

La DSP est une glycoprotéine riche en carbohydrates et en acide sialique. Elle représente 5 à 8% des protéines non collagéniques de la matrice extra cellulaire. Contrairement aux autres protéines riches en acide sialique, elle ne présente pas de séquence adhésive arginine-glycine-aspartate (XIAO et coll, 2001). Sa structure tridimensionnelle ainsi que son rôle restent encore mal connus (RAJPAR et coll, 2002).

## ■ DPP

Les phosphoprotéines dentinaires ou phosphorynés sont les plus abondantes des protéines non collagéniques dont elles représentent 50%.

Ce sont des protéines très acides, très anioniques, riches en acide aspartique et en phosphosérine. Elles sont très fortement associées à la phase minérale de la dentine (MAC DOUGALL et coll, 1997).

Spécifiques de l'orthodentine, absentes dans le manteau dentinaire et dans la prédentine, les DPP sont essentiellement présentes dans la dentine circumpulpaire. Des marquages immunologiques ont permis de montrer qu'elles sont secrétées par les odontoblastes au niveau du front de minéralisation lors de la transformation de la prédentine en dentine. Il semblerait donc qu'elles jouent un rôle important dans les processus de minéralisation de la MEC (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Les DPP auraient plusieurs fonctions et interviendraient de diverses manières au niveau de la minéralisation. Lorsqu'elles sont phosphorylées elles tendent à précipiter le phosphate de calcium jouant ainsi un rôle dans la nucléation de l'hydroxyapatite. Ce phénomène est en revanche impossible quant elles sont déphosphorylées. D'autre part, les DPP, à de faibles concentrations, promeuvent la formation d'hydroxyapatite en favorisant les liaisons avec le collagène. A des concentrations plus fortes, elles en inhibent ou en ralentissent la croissance. Elles régulent par ce biais la taille et la forme des cristaux (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Toute anomalie de DSP ou de DPP, qu'elle soit quantitative ou qualitative, aurait ainsi une incidence sur les processus de minéralisation de la dentine.

### 4.2.2 Autres protéines non collagéniques dont les rôles ont été évoqués

#### ■ La dentine matrix protein-1 (Dmp1)

C'est une protéine riche en acide aspartique, en acide glutamique et en sérine et qui présente de nombreux sites de phosphorylation.

Elle contient une séquence adhésive arginine-glycine-aspartate (RGD) (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

On a pensé qu'elle était spécifique des odontoblastes mais il a été montré qu'elle était aussi présente dans l'os et le ciment chez l'homme et dans le cerveau de bovins (HIRST et coll, 1997).

Elle disparaît après l'initiation de la minéralisation (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Sa fonction n'est pas vraiment connue mais elle serait capable de lier les ions calcium et jouerait un rôle dans la régulation des phénomènes de minéralisation.

Le gène de Dmp1 est, comme celui de DSPP, situé au niveau du site 4q21 du chromosome 4.

- L'ostéopontine (OPN)

Elle est également appelée SPP1 (secreted phosphoprotein 1)

C'est une glycoprotéine acide riche en acide aspartique, en acide glutamique et en sérine.

Elle est phosphorylée et présente une séquence RGD d'adhésion.

Il semblerait qu'en se liant à l'hydroxyapatite elle puisse réguler la croissance des cristaux.

Elle est retrouvée dans la dentine à faible dose au niveau des odontoblastes jeunes et de la pré-dentine et de manière plus marquée au niveau des odontoblastes matures.

Sa fonction reste encore inconnue. *In vitro* l'ostéopontine inhibe la croissance des cristaux.

Le gène codant pour cette protéine est également situé au niveau du chromosome 4 (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

- La sialoprotéine osseuse (BSP)

Il s'agit d'une protéine riche en acide sialique, acide glutamique et aspartique, en sérine et en glycine.

Elle est fortement glycosylée et contient une séquence adhésive RGD.

Elle est présente au niveau de la dentine, des os et de quelques tissus embryonnaires.

La BSP provoque une augmentation de la fibrillation du collagène. Elle stimule la différenciation de cellules osseuses et la formation d'hydroxyapatite intervenant dans la nucléation et la croissance cristalline (PIETTE et GOLDBERG, 2001).

Les diverses protéines non collagéniques de la MEC décrites précédemment sont codées par des gènes localisés au niveau du chromosome 4 humain. Le prochain chapitre, traitant de l'aspect génétique de la DI, se propose d'étudier plus en détail le rôle de ces gènes dans la maladie.

# 5.DONNEES GENETIQUES

## 5.1 Transmission de la maladie

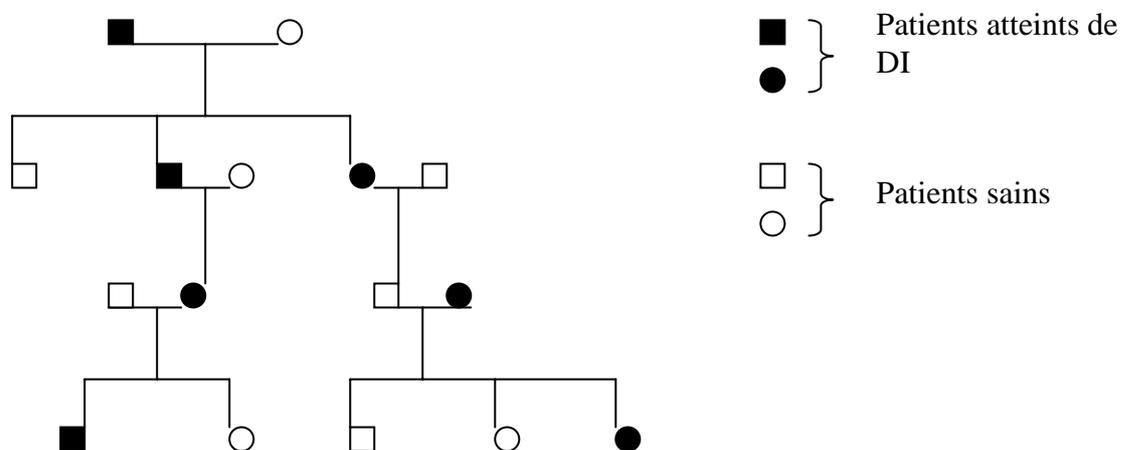
La DI est une maladie héréditaire transmise selon un mode autosomique dominant. Elle obéit aux lois de la transmission mendélienne et cela implique :

- que les deux sexes sont atteints indifféremment,
- qu'un sujet malade naît toujours d'un parent malade,
- qu'un sujet atteint aura une chance sur deux à chaque naissance, d'avoir un enfant atteint.

La pénétrance est presque complète et le taux de mutation *de novo* (apparition spontanée de la maladie) est faible (KIM et coll, 2005).

D'autre part, il n'y a pas de saut de génération (WITKOP CJ et RAO NH, 1971) et une concordance élevée au sein d'une même famille est retrouvée. La maladie peut être démontrée sur plusieurs générations (BIXLER et coll, 1969 ; SCHROEDER, 1987).

Figure 1 : exemple d'arbre généalogique sur 4 générations



## 5.2 Notion de gène responsable

L'évolution des connaissances en matière de génétique nous permet de mieux comprendre comment les gènes qui régulent l'odontogenèse interviennent et comment une fonctionnalité altérée des gènes et protéines correspondantes peut être à l'origine d'anomalies dentaires.

De récentes études moléculaires et génétiques ont ainsi permis de progresser dans l'identification des gènes responsables des anomalies de structure dentaire chez l'homme (amélogenèse imparfaite, dentinogenèse imparfaite et dysplasie dentinaire) (MAC DOUGALL, 2003).

Ces travaux ont démontré que le bras long du chromosome 4 contenait un grand nombre de gènes codants pour des protéines des matrices extra cellulaires (MEC) dentaire et osseuse. Ces protéines, sécrétées notamment par les odontoblastes au niveau du front de minéralisation, contrôleraient la taille, la forme, la structure et l'orientation des cristaux (KIM et coll, 2004).

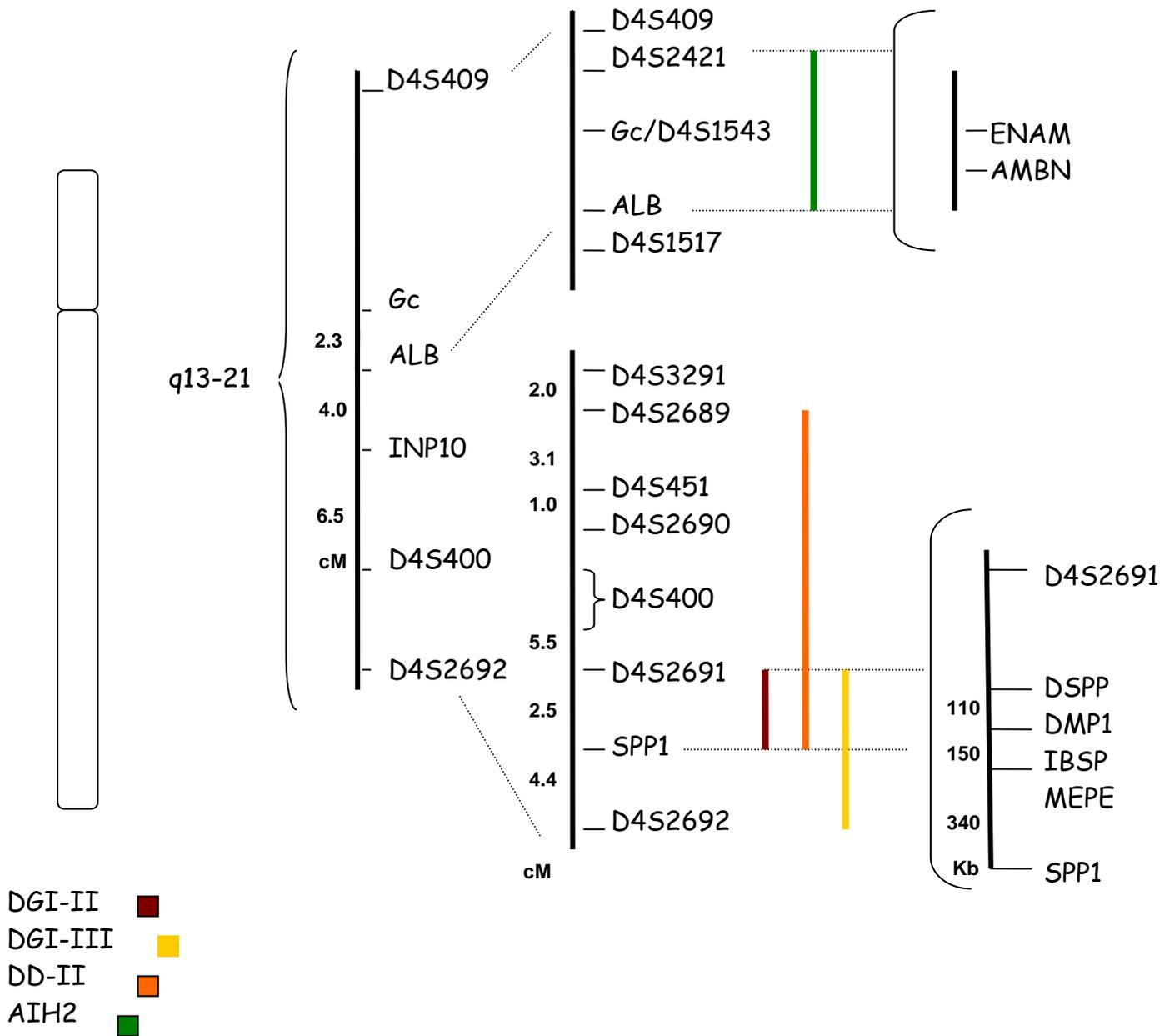
Elles seraient donc largement impliquées dans les phénomènes de minéralisation des dents et des os (KIM et coll, 2004).

Toute altération de ces gènes pourra se traduire par une anomalie qualitative ou quantitative des protéines codées et par des troubles de la minéralisation des tissus dentaires (KIM et coll, 2004).

Partant de cette constatation, les recherches se sont portées sur le rôle de ces gènes dans les anomalies héréditaires de la structure dentaires.

Les gènes codant pour les protéines de la MEC sont organisés en deux groupes, très proches, situés au niveau du site 4q21 du chromosome 4 (MAC DOUGALL, 2003).

Figure 2 : schéma du chromosome 4 (d'après M. MAC DOUGALL, 2003).



Le premier groupe de gènes, code pour l'améloblastine (AMBN) et l'énaméline (ENAM). Il a été mis en cause dans certaines formes d'amélogenèses imparfaites.

Dans le deuxième groupe, situé plus en direction du télomère, on retrouve les gènes codant pour l'ostéopontine, la sialoprotéine osseuse, DMP1, la matrix extra cellular phosphoglycoprotein (MEPE) et DSPP (MAC DOUGALL, 2003).

Cette zone du chromosome 4 a été identifiée comme celle correspondant aux loci des maladies de structure dentaire (MAC DOUGALL, 2003) mais la grande proximité des gènes et le chevauchement des régions critiques rendent la détermination de l'implication de ces gènes dans les différentes pathologies difficile.

Dans le cadre de la DI de type II, plusieurs gènes étaient candidats (DMP1, BSP...). Leur localisation, située dans la zone critique en faisait des responsables potentiels.

Diverses études ont aboutit à l'exclusion de certains d'entre eux de toute causalité dans la DI. Les expérimentations visant à confirmer ou à infirmer l'implication d'un gène sont basées sur l'étude des liaisons génétiques et sur l'analyse des mutations du gène. La comparaison des séquences d'ADN provenant de patients sains et de patients atteints est réalisée. Si aucune mutation pathogène n'est retrouvée, c'est que le gène ne semble pas impliqué dans la maladie. Sur ce principe, les gène de BMP3, celui de l'ostéopontine et ceux de DMP1 et BSP ont été exclus (CROSBY et coll, 1995 ; HIRST et coll, 1997 ; MAC DOUGALL, 1998).

Le gène DSPP avait dans un premier temps été exclu de toute causalité : Une expérience utilisant des sondes ADN menée par Mac Dougal avait en effet échoué à localiser le gène DSPP sur le chromosome 4 le mettant ainsi hors de cause. Il sera par la suite démontré que le gène DSPP est bien situé au niveau du chromosome 4 et que des mutations de ce gène sont en rapport avec la DI de type II (MAC DOUGALL et coll, 1997 ; ZHANG et coll, 2001 ; XIAO et coll, 2001 ; MALMGREN et coll, 2004 ; KIM et coll 2004), la dysplasie dentinaire (RAJPAR et coll, 2002) et la dentinogenèse imparfaite de type III (DONG et coll, 2005 ; KIM et coll, 2005).

Bien qu'il existe d'autres gènes candidats pour les anomalies héréditaires de formation de la dentine, aucune mutation associée à la maladie, à l'exception des mutations observées au niveau de DSPP, n'a encore pu être identifiée (KIM et coll, 2005).

### 5.3 Organisation du gène de la DSPP et mutations décrites

L'implication du gène DSPP dans l'étiologie des anomalies héréditaires de la dentine a été démontrée. Dès lors, on s'est intéressé à la cartographie de ce gène, à l'étude de ses mutations et à leurs manifestations phénotypiques (MAC DOUGALL, 2003).

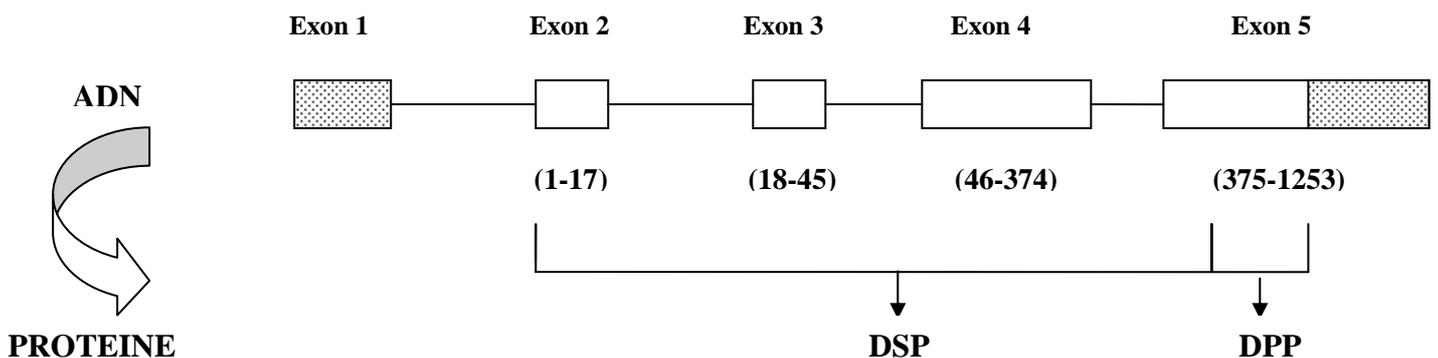
#### 5.3.1 Organisation du gène

Le gène DSPP a été localisé sur le chromosome 4 au niveau de la bande q21.3.

Il contient 5 exons et 4 introns.

Les exons 1 à 4 codent pour DSP tandis que l'exon 5 code pour la partie terminale de DSP et pour DPP dans son intégralité (XIAO et coll, 2001).

Figure 3 : structure du gène DSPP (d'après Kim et coll, 2004).



Les introns sont matérialisés sur le schéma par des traits et les exons par des rectangles.

Le nombre d'acides aminés encodés par chaque exon est indiqué entre parenthèse sous chacun d'entre eux.

 Parties non codantes du gène.

### 5.3.2 Mutations décrites

A ce jour, 9 mutations au niveau du gène DSPP ont été trouvées. Elles sont toutes dominantes dans leur mode de transmission. Sept d'entre elles sont associées à la DI de type II, une est corrélée à la dysplasie dentinaire de type II (KIM et coll, 2005) et la dernière à une DI de type III.

Ces mutations sont recensées dans le tableau 1 (se reporter à la page suivante).

Les mutations sont retrouvées à divers endroits du gène DSPP.

Il apparaît, par ailleurs, qu'une même mutation peut être retrouvée chez des populations différentes ne présentant aucuns liens directs ni géographiques ni familiaux. Cette observation tend à démontrer qu'il existe des sites privilégiés de mutation du gène ; on appelle ces sites des « hot spot » (KIM et coll, 2005).

Les données concernant les mutations du gène DSPP évoluent sans cesse et sont réactualisées au fur et à mesure des découvertes. C'est grâce au recensement et à l'étude des géotypes d'un nombre toujours plus important de patients présentant la pathologie que les connaissances en la matière peuvent évoluer.

Tableau 1 : mutations du gène DSPP actuellement recensées.

Localisation	ADNc	Gène	Diagnostic	Références
Exon 2	c.16T>G	g.16T>G	DD-II	Rajpar et coll, 2002
Exon 2	c.44C>T	g.44C>T	DI-II	Malmgren et coll, 2004
Exon 2	c.49C>A	g.49C>A	DI-II	Xiao et coll, 2001
Intron 2		g.1188C>G	DI-II	Kim et coll, 2004
Exon 3	c.52G>T	g.1191G>T	DI-II	Xiao et coll, 2001
Exon 3	c.133C>T	g.1272C>T	DI-II	Zhang et coll, 2001
Intron 3		g.2275G>A	DI-II	Xiao et coll, 2001
Exon 4	c.202A>T	g.1474A>T	DI-II	Malmgren et coll, 2004
Exon 5			DI-III	Dong et coll, 2005

Remarque : dans l'article original, publié par Xiao et col en 2001, dont il est fait mention dans le tableau précédant, les auteurs décrivent les mutations comme étant associées à une DI de type I. Aux vues des données cliniques et des publications ultérieures, il apparaît que les patients chez qui les mutations ont été retrouvées sont en fait atteints de DI de type II. Nous avons donc reporté ces nouvelles données dans le tableau recensant les mutations.

### 5.3.3 Physiopathogénie

Nos cellules fabriquent différentes protéines dont le plan de construction est inscrit dans nos gènes. Ces protéines, via une cascade de réactions biochimiques, vont conduire à l'expression de différents caractères. Lorsqu'une mutation survient dans une partie du gène codant pour une protéine, il peut s'en suivre une altération de la composition ou de la quantité de la protéine déterminée par ce gène, qui peut parfois même être complètement absente. Sa fonction sera de fait modifiée ce qui peut entraîner le déclenchement de processus pathogènes. Selon le degré d'altération et l'importance du rôle joué par la protéine on aura des répercussions plus ou moins importantes sur le fonctionnement de l'organisme.

La localisation des mutations et la détermination de la protéine altérée, vont permettre de reconstituer l'enchaînement des évènements qui aboutissent à la maladie. L'enjeu de la détermination des mutations en causes est donc la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous tendent la maladie.

Concernant la dentinogenèse imparfaite un certain nombre de ces processus ont pu être élucidés.

Zhang et coll, en 2001, dans une étude menée chez une famille chinoise, ont pu mettre en évidence une mutation au niveau de l'exon 3 du gène DSPP. Cette mutation, dite « non sens » va modifier la séquence des nucléotides et provoquer l'apparition d'un codon stop signifiant l'arrêt de la traduction. Il y aura donc interruption de la traduction de tous les codons en aval du site de la mutation, dont ceux codant pour DPP, ce qui se traduira par une absence de DPP et la synthèse d'une DSP tronquée. La production anormale de ces protéines aura des répercussions sur la minéralisation de la dentine à laquelle elles participent de manière

importante. Dans ce cas précis, cela se manifestera par une DI de type II (ZHANG et coll, 2001).

Une autre mutation appelée Y6D a été localisée au niveau du peptide signal. Elle se manifeste, d'un point de vue physiopathologique, par l'altération de la translocation dans le réticulum endoplasmique des protéines codées par DSPP. Cette anomalie va se traduire par une perte de fonction de DSP et de DPP et donc un défaut de minéralisation (RAJPAR et coll, 2002).

Jusqu'à présent, les observations réalisées chez des patients atteints de DI laissent à penser que l'altération de la minéralisation des dents était l'unique manifestation de la maladie et qu'elle ne s'exprimait qu'au niveau des tissus dentaires. Cette hypothèse était par ailleurs confortée par le fait qu'on ait cru pendant longtemps que DSPP était spécifique de la dentine. On sait aujourd'hui que DSPP est également présente au niveau des préaméloblastes et de l'oreille interne. A cela s'ajoutent de récentes observations faisant état d'une perte progressive de l'audition chez des patients atteints de DI de types I et II (XIAO et coll, 2001 ; PATEL, 2001 ; DONG et coll, 2005).

Ces constatations suggèreraient qu'il existe d'autres manifestations associées à la DI. Il se pourrait qu'on soit amenés à réexaminer la localisation des troubles associés à la mutation du gène DSPP et que l'on recherche notamment des troubles de l'audition. La mise en place d'un dépistage de la surdité dans le cadre de la DI pourrait ainsi être préconisé.

#### 5.4 Apport de l'identification des mutations

Depuis les 30 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans l'établissement des étiologies génétiques des maladies (KIM et coll, 2004). Les techniques d'analyse de l'ADN et l'utilisation de modèles animaux expérimentaux ont permis la mise en évidence de mutations pathogènes.

Dans le cas de la DI, l'étude du gène de la DSPP, mis en cause dans la maladie, a montré que plusieurs mutations pouvaient être incriminées et qu'elles se manifestaient cliniquement de

diverses manières pouvant donner des tableaux de DI de type II, de types III, et dysplasie dentinaire de type II (RAJPAR et coll, 2002).

L'étude du génotype de plusieurs familles a pu montrer qu'une même mutation au niveau du gène de la DSPP pouvait donner, selon les individus, soit un phénotype de DI de type II soit un phénotype de DI de type III (KIM et coll, 2005). D'un point de vue clinique, il existe de grandes similitudes entre ces deux formes de DI (les seuls éléments de distinction reposent en effet sur la présence d'expositions pulpaires au niveau des dents temporaires dans la DI de type III et sur le fait qu'aucun aspect de « shell teeth » n'est observé dans les cas de DI de type II).

La mise en évidence de la même origine génétique et les similitudes phénotypiques observées tendent aujourd'hui à prouver que DI de type II et DI de type III ne sont pas des pathologies distinctes mais correspondent plutôt à des expressions phénotypiques différentes d'une seule et même maladie (KIM et coll, 2005 ; DONG et coll, 2005). Du point de vue de la classification, il n'y aurait donc plus lieu de dissocier les DI de type II et III.

Il semblerait de la même façon que la dysplasie dentinaire et la DI de type II, qui jusqu'à présent étaient considérées comme des entités distinctes, soient en fait alléliques : l'étude du génotype de plusieurs familles atteintes de dysplasie dentinaire de type II a montré l'existence d'une mutation située au niveau du même locus qu'une mutation donnant un phénotype de DI de type II. Par ailleurs on retrouve de grandes similitudes en denture temporaire entre les deux anomalies (RAJPAR et coll, 2002).

Historiquement, on classe les DI en trois catégories distinguant les DI de type I, II et III. Cette classification établie par Shields et coll, et qui fait encore référence aujourd'hui, est basée sur des données cliniques et radiologiques. Elle a cependant été élaborée sans connaissance des anomalies génétiques sous jacentes à ces pathologies (KIM et coll, 2004).

Aux vues des récentes découvertes, plusieurs auteurs ont suggéré une révision de cette classification. Il s'agirait de classer les anomalies héréditaires de la dentine non plus selon des critères cliniques mais en se basant sur les mutations pathogènes à l'origine de la maladie. L'instauration d'une telle classification nécessite au préalable de plus amples informations sur les gènes et mutations en cause dans les diverses pathologies héréditaires de la dentine et sur les phénotypes dentaires associés à chacune des mutations (KIM et coll, 2004) mais elle devrait voir le jour dans les années à venir.

L'étude des maladies génétiques à l'échelle du génome remet en cause la nosologie clinique actuelle et bouscule les certitudes. La logique clinique fait aujourd'hui place à une logique moléculaire qui étudie les mécanismes physiopathologiques à l'origine des maladies. Les recherches actuelles sur le génome et les nombreuses découvertes qui sont faites permettent une nouvelle approche des maladies et ouvrent des perspectives immenses en matière de diagnostic et de traitement.

## 5.5 Diagnostic génétique

Le chirurgien dentiste, à travers l'observation d'anomalies bucco dentaires, est parfois le premier professionnel de santé à identifier les patients atteints de maladies génétiques. Les troubles retrouvés peuvent être l'unique manifestation de la maladie où peuvent représenter un symptôme parmi d'autres (BLOCH-ZUPAN, 2004).

En cas de suspicion du caractère génétique de la maladie bucco dentaire, il faut orienter le patient et sa famille vers un médecin généticien.

### 5.5.1 Apports des tests génétiques

Les outils diagnostic et les moyens d'investigation disponibles aujourd'hui permettent d'étudier le génotype d'un individu. Des tests mettant en évidence les mutations d'un gène ont ainsi été mis au point. Le recours de plus en plus large à cette technologie offre de nouvelles perspectives pour le diagnostic et la prise en charge des maladies génétiques et permet de progresser dans la connaissance des mécanismes pathogènes à l'origine de ces maladies.

- Utilisation des tests pour l'aide au diagnostic

Le test génétique est un nouvel outil mis à la disposition des cliniciens pour le dépistage et le diagnostic des maladies génétiques. Il est proposé dans trois types de situations : le diagnostic de graves maladies héréditaires chez l'embryon (diagnostic prénatal de maladies graves incurables), l'aide au diagnostic pour certaines maladies difficiles à identifier (lorsque le patient présente un tableau clinique incertain évoquant une maladie génétique) et le dépistage des personnes à risque de développer certaines maladies (ressource internet, site frm.org).

Leur principal intérêt est de permettre la réalisation d'un diagnostic précoce de la maladie mais ils servent aussi, en excluant certains gènes de toute causalité, d'aide au diagnostic différentiel.

Les tests génétiques ne sont réalisés que s'il existe des manifestations cliniques de la maladie. Ils ne sont jamais prescrits chez des patients asymptomatiques. Chez les patients à risque ou dans le cadre de syndromes, associant plusieurs pathologies, ils ne seront pratiqués qu'à l'apparition du premier symptôme pouvant correspondre au syndrome soupçonné ou à la maladie génétique déjà développée par certains membres de la famille.

L'enjeu de ces tests est de pouvoir poser le diagnostic de la maladie le plus tôt possible, dès les premiers signes, même si les éventuels symptômes associés ne se sont pas manifestés.

L'intérêt de ce diagnostic précoce est de permettre la mise en place d'une prise en charge rapide et spécialisée. Une information concernant la maladie et les problèmes qui y sont associés sera donnée, un programme de prévention et des soins adaptés au patient et à sa pathologie pourront être proposés ainsi qu'une recherche génétique et clinique plus large (BLOCH-ZUPAN, 2004). Il s'agit de cette manière de permettre au patient et à l'équipe médicale d'aborder au mieux la maladie et de faire face à son évolution.

Une réflexion éthique a été menée autour des problèmes posés par l'utilisation de ces tests et plus largement par l'exploration du génome humain. Les tests génétiques, à l'exception des tests prénataux, ne sont proposés que si la médecine est en mesure de proposer des moyens préventifs ou curatifs à la maladie recherchée (ressource internet, site frm.org). Par ailleurs, il existe des dispositions quant à l'utilisation et à la protection des données génétiques obtenues.

Aujourd'hui, seules un certain nombre de maladies pour lesquelles un lien entre la mutation du gène et la maladie a pu être établi peuvent être dépistées. Il peut s'agir de gènes directement en cause dans la maladie ou de gènes qui, associés à d'autres facteurs environnementaux et à certains modes de vie, tendent, lorsqu'ils sont modifiés, à favoriser le développement d'une maladie. Le champ de recherche en la matière reste donc largement ouvert (ressource internet, site frm.org).

- Applications de ces tests en recherche fondamentale

Comme nous l'avons vu précédemment, les tests génétiques sont également largement utilisés en matière de recherche fondamentale pour la recherche et l'analyse des mutations des gènes.

La mise en évidence d'une mutation est basée sur la comparaison des génotypes de différents individus. Les tests réalisés chez des patients sains, malades ou chez les membres d'une même famille sur plusieurs générations sont comparés : les différences et les similitudes sont recensées puis interprétées.

Cependant, le génome humain présente une grande variabilité. On retrouve, d'un individu à l'autre, des différences dans la séquence nucléotidique d'un gène donné. Ces variations ne s'accompagnent pas nécessairement de manifestations phénotypiques pathologiques ; on parle alors de polymorphisme. La frontière entre mutation et polymorphisme est parfois mince ; elle réside dans le fait qu'il y ait ou non une signification pathologique au changement de séquence.

Mutation et polymorphisme rare peuvent ainsi parfois être confondus. Les résultats des diverses études menées sur les gènes et leurs mutations sont donc à prendre avec précaution. Les nouvelles découvertes, favorisées par la multiplication des données disponibles, remettent sans cesse en cause les modèles existants et font ainsi évoluer les connaissances sur le génome humain.

L'étude des gènes et de leurs mutations a pour but, à terme, d'établir une corrélation entre génotype et phénotype. Les données génétiques obtenues sont confrontées aux observations cliniques, radiologiques et anatomopathologiques collectées pour tenter d'établir une relation

entre la mutation observée et les défauts phénotypiques qu'elle induit. Il s'agit de montrer comment les erreurs d'écriture ou mutations qui affectent un gène entraînent une dysfonction ou une perte de la protéine correspondante et comment ces altérations participent au mécanisme de développement d'une maladie. La recherche, dans ce domaine, n'en est qu'à ses débuts mais elle génère d'ores et déjà de grands espoirs.

### 5.5.2 Protocole pour la réalisation d'un test génétique

Le test génétique est basé sur un prélèvement sanguin. Il fait suite à un examen clinique et à une enquête familiale qui permet de déterminer le mode de transmission de la maladie.

Le patient doit donner son consentement « éclairé » avant de procéder à l'examen.

Ces tests bénéficient par ailleurs d'un encadrement juridique strict pour éviter toutes dérives et protéger la confidentialité des données du patient.

Le séquençage débute par le recueil de l'ADN à analyser. Ce dernier est en général extrait à partir d'un prélèvement sanguin. Une fois extrait, l'ADN est fragmenté grâce à des enzymes qui sectionnent les gènes à des endroits précis. Cette opération va permettre, en ne gardant que la zone du gène dans laquelle la mutation risque de se trouver, de réduire le champ des recherches. Le fragment d'ADN ainsi isolé est ensuite dédoublé de manière à obtenir un ADN simple brin qui sera « photocopié » en plusieurs milliers d'exemplaires par une technique appelée PCR (polymerase chain reaction). On procède ensuite au séquençage du gène qui consiste à déterminer l'enchaînement des bases qui le compose. La mutation éventuelle est ensuite repérée par comparaison avec la séquence du gène normal (DUPUY F, ressource internet, site [savoirs.essone.fr](http://savoirs.essone.fr)).

Les étapes pour la réalisation d'un test génétique peuvent être résumées ainsi:

- Prélèvement d'un échantillon de sang du patient,
- Extraction de l'ADN génomique,
- Amplification par PCR,
- Migration puis purification sur gel,
- Séquençage,

- Comparaison des séquences ADN sain/malade.

Le chirurgien dentiste, en tant que clinicien, est un observateur privilégié des maladies génétiques et peut, à ce titre, contribuer au dépistage d'une pathologie. Les anomalies du développement dentaire génétiquement conditionnées sont fréquemment rencontrées dans le cadre de syndromes en association avec des malformations d'autres organes du système. Ainsi, plus de 250 syndromes génétiques connus ont une composante dento/oro/craniofaciale (BLOCH-ZUPAN, 2004).

La collaboration entre dentiste et généticien est donc essentielle pour répertorier les patients atteints et étendre le dépistage des mutations.

#### 5.6 Conseil génétique et consultation en odonto génétique

Le conseil génétique est une consultation dont le but est d'informer, sur leur état les individus et les familles atteints de maladies génétiques ou à risque de l'être (BLOCH ZUPAN, 2000)

L'objectif est de pouvoir offrir aux patients présentant des anomalies bucco-dentaires en rapport avec une maladie génétique, une prise en charge adaptée et spécialisée. Des praticiens d'origines, de compétences et disciplines variées sont ainsi amenés à se concerter et à collaborer pour optimiser cette prise en charge (FLORI, 1997).

Des consultations spécialisées en odontogénétique existent dans différentes villes de France telles que Strasbourg, Bordeaux et Paris.

Ce sont des consultations pluridisciplinaires associant odontologues, généticiens, dermatologues, orthodontistes et autres spécialistes de l'interaction gène/développement. Une réflexion collective est ainsi menée pour la mise en relation des différents symptômes et la proposition de pistes diagnostiques (BLOCH ZUPAN, 2004).

Un réseau d'échange entre ces différents partenaires est mis en place qui permettra la confrontation des données recueillies par chacun.

La consultation en odontogénétique a également pour but d'engager un dialogue avec le patient et sa famille sans dramatisation des incidences bucco dentaires de la maladie (BLOCH ZUPAN, 2000). Celle ci peut en effet présenter des degrés de sévérité variables mais dans le cadre de la DI de type II, les conséquences de la maladie sur la santé du patient restent modérées et le pronostic vital n'est en aucun cas menacé.

Une information claire et objective est donnée sur le mode de transmission de la maladie, ses manifestations et les options thérapeutiques disponibles (BLOCH ZUPAN, 2000).

Le chirurgien dentiste est un partenaire indispensable à toutes les étapes de la consultation de génétique. Au cours de cette consultation le caractère génétique de l'affection et son mode de transmission sont établis, les possibilités thérapeutiques sont évaluées et la coordination de la prise en charge pluridisciplinaire du patient et de sa famille est mise en place.

## 5.7 Axes de recherche

Plusieurs axes de recherches sont aujourd'hui explorés pour tenter de mieux connaître la maladie.

### 5.7.1 En biologie du développement

- Modèles animaux expérimentaux

De grands espoirs sont placés dans l'étude de souris transgéniques. Il s'agit de souris dont le patrimoine génétique a été modifié de manière à inactiver ou à surexprimer un gène auquel on porte de l'intérêt (BLOCH-ZUPAN, 2004).

La dentition de ces souris représente un modèle d'étude particulièrement intéressant dans la mesure où elles présentent des anomalies dentaires qui reproduisent celles rencontrées chez l'homme (BLOCH-ZUPAN, 2004).

Un projet visant à mettre en place un protocole d'analyse des manifestations buccales observées chez les souris mutantes est actuellement mis en place. Les conséquences cliniques et anatomopathologiques des mutations y sont analysées et mises en parallèle avec les maladies génétiques observées chez l'homme (BLOCH-ZUPAN, 2004).

Des souris transgéniques, chez qui le gène DSPP a été supprimé (dites « DSPP-null »), ont ainsi été étudiées. On observe, chez ces souris génétiquement modifiée, des défauts de minéralisation de la dentine similaires à ceux observés dans la DI de type III chez l'homme (SREENATH et coll, 2003).

D'autres expérimentations utilisant cette technologie sont en cours. Elles visent à mieux connaître les mécanismes à l'origine des défauts de minéralisation des dents.

A terme, ces recherches ont pour ambition le développement de nouveaux tests et outils diagnostic et l'élaboration d'un système rationnel de classification des anomalies dentaires (BLOCH-ZUPAN, 2004).

#### ■ Cultures cellulaires

Des recherches visant à mettre au point des modèles cellulaires dont le comportement in vitro serait semblable à celui observé in vivo sont en cours. Différentes lignées cellulaires ayant un comportement très proche de celui des odontoblastes, ont ainsi été utilisées pour l'étude in vitro de la différenciation des odontoblastes et celle de la minéralisation de la matrice extra cellulaire (MAC DOUGALL et coll, 2001 ; MAGNE et coll, 2004).

Trois principales lignées de cellules, connues sous les noms de MO6-G3 (MAC DOUGALL et coll, 2001), MDPC-23 (HANKS et coll, 1998) et M2H4 (MAGNE et coll, 2004), sont actuellement utilisées par les chercheurs. Elles tentent de reproduire, de manière la plus proche possible, les phénomènes de sécrétion et de minéralisation de la MEC pour en étudier le processus.

Ces projets devraient permettre une étude plus aisée des mécanismes moléculaires, biochimiques et physiologiques qui sous tendent la minéralisation des tissus.

L'autre enjeu de ces recherches est la création de cellules reproduisant les mutations pathogènes. Le patrimoine génétique de ces cellules est modifié de façon à reproduire in vitro l'effet des mutations et à mettre en évidence leur caractère pathogène. Il s'agit ainsi d'apporter la preuve expérimentale de l'implication d'une mutation dans une pathologie.

### 5.7.2 Etablissement d'une base de données

Les projets de recherche sur les corrélations entre génotype et phénotype nécessitent la collecte de données phénotypiques précises et standardisées. Plusieurs projets visant à établir une fiche de recueil des données sont en cours de réalisation (BLOCH-ZUPAN, 2004).

Etant donné la rareté des familles présentant des pathologies génétiques avec des manifestations bucco dentaires, une mise en commun des informations recueillies tant au niveau français qu'européen semble nécessaire (BLOCH-ZUPAN, 2004).

Il s'agit de collecter et de centraliser les données biomédicales recueillies par les thérapeutes auprès d'un maximum de patients.

Les observations cliniques bucco-dentaires, les radiographies, les éventuelles analyses histopathologiques ou prélèvements biologiques réalisés sont ainsi consignés et serviront de base de données pour la recherche (BLOCH-ZUPAN, 2004).

La mise en place d'une telle base de données a pour but :

- d'obtenir des données épidémiologiques sur la fréquence de ces pathologies et leur répartition géographique éventuelle,
- de faciliter le diagnostic et de mieux comprendre les pathologies dentaires et orales,
- de promouvoir la recherche.

Plusieurs organismes sont impliqués dans le développement de ce projet : le GIS maladies rares, le réseau français en odontogénétique, l'INSERM, le réseau national d'étude des anomalies dentaires et orofaciales, et le réseau européen action de recherche concertée (BLOCH-ZUPAN, 2004).

### 5.8 Perspectives thérapeutiques

Parallèlement aux nouvelles possibilités diagnostic, l'étude des gènes responsables de maladies ouvre de nombreuses perspectives prometteuses dans le domaine thérapeutique.

### 5.8.1 Mise au point de nouveaux traitements

L'identification d'un gène ou d'une protéine à l'origine d'une maladie offre de nouvelles pistes pour la conception de médicaments destinés à pallier les défauts ou les excès d'activité de ce gène ou de cette protéine. Les récentes découvertes ont ainsi permis d'identifier de nouvelles cibles pour les médicaments. De nouveaux traitements, basés sur ces connaissances sont aujourd'hui développés (ressource internet, site frm.org).

Une fois que les biologistes ont découvert l'anomalie responsable d'une maladie donnée, il devient possible de concevoir et de développer, sur des bases rationnelles, des molécules, futurs médicaments, qui pourront agir spécifiquement sur la protéine ou le gène défectueux ou suppléer la fonction défaillante de ce dernier par d'autres voies : Les produits du gène, sa régulation, la chaîne métabolique dans laquelle il intervient etc. représentent ainsi autant de cibles potentielles pour le pharmacologue (ressource internet, site frm.org).

Dans cette recherche de molécules thérapeutiques actives, les pharmacologues bénéficient aujourd'hui des progrès récents réalisés en matière de synthèse chimique et d'analyse informatique. L'accélération des découvertes et l'amélioration des outils de recherche et de traitement des informations devraient ainsi permettre à de nouvelles molécules de voir le jour rapidement.

### 5.8.2 Thérapie génique

L'utilisation des méthodes du génie génétique pour la correction des anomalies héréditaires est un des grands espoirs de la recherche actuelle. Les progrès de la science ont rendu envisageable la correction de la maladie génétique à son niveau le plus fondamental : le génome humain.

La correction d'un défaut génétique au niveau de l'ADN peut se faire de deux manières : la première consiste à réparer le gène défectueux in situ (on a une correction du génotype) on parle alors de thérapie des gènes. Dans le second cas, on procède à une correction du phénotype par la greffe d'une version normale du gène qui va assurer la suppléance du gène

défectueux laissé en place. C'est ce que l'on appelle la thérapie par les gènes (TANEJA S et coll, 1995 ; MORGAN A et ANDERSON F, 1993).

Bien que prometteuse, cette technologie n'en est encore qu'à ses débuts et de nombreux problèmes biologiques, méthodologiques et éthiques restent posés.

Actuellement, la thérapie génique n'est pas envisagée pour traiter les patients atteints de DI. La maladie ne satisfait pas aux critères pour qu'un tel traitement soit indiqué. En effet, bien que les connaissances sur les mécanismes en cause dans la DI, soient de plus en plus importantes, elles restent insuffisantes ; par ailleurs, le rapport bénéfice/risque est très défavorable. La technique s'adresse actuellement uniquement aux maladies graves ou mortelles (TANEJA S et coll, 1995).

La thérapie génique offre des perspectives de traitement immenses. Elle trouve pour l'instant des applications en cancérologie et plusieurs maladies font l'objet de recherches (TANEJA S et coll, 1995).

Bien qu'à l'heure actuelle le traitement de patients atteints de DI ne soit pas envisagé, les progrès des techniques et des connaissances laissent à espérer qu'un jour son utilisation s'étende à un plus grand nombre de pathologies.

## 5.9 Conclusion

L'accélération des progrès de la génétique ouvre des perspectives qui suscitent de vifs et nombreux intérêts dans tous les domaines de la médecine humaine.

Les enjeux médicaux de ce nouveau champ de connaissances sont considérables. A terme, le séquençage du génome, la découverte de nouveaux gènes et l'élucidation de leur fonction conduiront à la compréhension des mécanismes des maladies notamment génétiques et devraient permettre de concevoir de nouveaux traitements. Des applications diagnostic et des protocoles d'essais thérapeutiques sont d'ores et déjà en cours et s'avèrent prometteurs.

Concernant la DI, la principale application des récentes découvertes est représentée par la mise en place prochaine d'une nouvelle classification des anomalies de structure des dents s'appuyant sur les données génétiques.

Cette classification sera basée sur les mutations pathogènes retrouvées et devrait rapidement remplacer la classification de Shields en vigueur depuis 1973. La distinction entre DI de type I, II et III et dysplasie dentinaire devrait ainsi bientôt disparaître.

# 6. TRAITEMENTS BUCCO-DENTAIRES

## 6.1 Introduction

Par le passé, la plupart des cas de DI restaient intraités jusqu'à l'âge adulte. Le traitement consistait alors le plus souvent en l'extraction de toutes les dents et en la mise en place d'une prothèse amovible complète (BOUVIER et coll, 1996). De nos jours, le traitement bucco dentaire est basé sur la protection à un stade précoce des dents existantes de façon à protéger la dentine affectée contre les caries, les attritions, les érosions et ainsi éviter ou tout du moins limiter au maximum l'usure et la perte des dents.

Le premier traitement actif entrepris chez un enfant atteint de DI est décrit dans la littérature en 1953 (SCHIMMELPFENNIG et MC DONALD, 1953).

Aujourd'hui encore, le traitement d'enfants atteints de DI reste un défi pour le chirurgien dentiste qui doit faire face aux problèmes posés par les restaurations chez les jeunes enfants.

La nécessité d'établir une coopération avec l'enfant, l'immaturité des tissus et la rapide attrition des dents sont autant de facteurs qui rendent les soins délicats et complexes à mettre en œuvre (BOUVIER et coll, 1996).

Le traitement des patients atteints de DI, que ce soit en denture mixte ou en denture permanente, nécessite souvent une approche pluridisciplinaire. Une collaboration étroite entre pédodontiste, prothésiste, orthodontiste et les spécialistes des autres professions médicales est alors mise en place (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

L'approche bucco dentaire pour la prise en charge des patients est variable ; elle va dépendre de la sévérité et de l'expression clinique de la maladie (SAPIR et SHAPIRA, 2001). Souvent plusieurs phases de traitement s'avèrent nécessaires (BOUVIER et coll, 1996).

La motivation du patient et le soutien de la famille sont des composantes essentielles pour le succès des soins. S'agissant d'enfants, il a été montré que l'on obtenait une meilleure coopération lorsque les parents s'impliquaient dans le traitement (HARLEY et IBBETSON, 1993).

## 6.2 Objectifs du traitement

Certains auteurs ont défini les objectifs du traitement dans les cas de DI (SAPIR et SHAPIRA, 2001 ; BOW, 2001). Il s'agit de :

- Maintenir la santé dentaire et de préserver la vitalité, la forme, la taille des dents en limitant les attritions et la perte de dimension verticale,
- Favoriser une dentition fonctionnelle permettant la phonation, la déglutition et la mastication et prévenir l'apparition de mauvaises habitudes orales (tics de succion...),
- Intercepter le développement de malocclusions (éviter les interférences avec l'éruption des dents permanentes, maintenir les espaces et la longueur d'arcade...) et ainsi permettre la croissance normale et harmonieuse des os de la face, de l'articulation temporo-mandibulaire et un fonctionnement musculaire normal,
- Favoriser une bonne esthétique dès le plus jeune âge de manière à éviter les troubles psychologiques,
- Etablir un rapport avec le patient et sa famille à un stade précoce du traitement,
- Favoriser une initiation aux soins sans douleur.

## 6.3 Préalables au traitement

Dans un premier temps, un interrogatoire sur l'histoire familiale sera mené de manière à établir le caractère héréditaire de la maladie. Un examen clinique et radiologique complet sera

ensuite réalisé pour évaluer le degré d'atteinte des dents et la sévérité de la maladie (RIVERA et NORMAN, 1992).

Une information claire sur l'intérêt du traitement et sur sa mise en œuvre doit être donnée.

Le choix de la thérapeutique se fera non seulement en tenant compte des données cliniques et des impératifs techniques, mais aussi en fonction de la demande du patient, de sa coopération et de ses moyens financiers.

Le praticien doit obtenir le « consentement éclairé » du patient et de sa famille avant de débiter le plan de traitement.

Par ailleurs, une hygiène orale stricte doit être mise en place (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

Bien que dans la plupart des cas les sujets soient peu susceptibles à la carie, il est cependant nécessaire de maintenir une bonne hygiène orale et de mettre en place des traitements préventifs de manière à ce que les problèmes de caries ne se surajoutent pas à ceux déjà existants (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

Certains auteurs préconisent même l'application topique de fluor. Lorsque les patients sont porteurs d'une prothèse sur overdentures celle-ci peut servir de gouttière de fluoruration (DARENDELILER-KABA et MARECHAUX 1992 ; CEHRELI et ALTAY, 1996).

#### 6.4 Soins en ambulatoire ou sous anesthésie générale ?

Dans le cadre de la dentinogenèse imparfaite, il est en général recommandé de commencer le traitement le plus tôt possible (SAPIR et SHAPIRA, 2001). La maladie impose un suivi régulier et une protection des dents au fur et à mesure de leur éruption pour suivre la croissance et limiter les destructions. Plusieurs séances de soins sont donc nécessaires pour que le traitement soit optimum.

Or, chez les jeunes enfants, une coopération lors des soins en ambulatoire peut être difficile à obtenir. Certains auteurs ont donc préconisé de réaliser les traitements sous anesthésie générale (HUTH et coll, 2002). Il s'agirait de réaliser les soins en un temps, lorsque toutes les

dents temporaires ont fait leur éruption de manière à éviter la multiplication des séances de soin (HUTH et coll, 2002).

Toutefois, malgré les progrès en matière d'anesthésie réanimation, la décision d'intervenir sous anesthésie générale chez l'enfant doit être réfléchie et doit rester une solution de dernier recours lorsque les soins en ambulatoire ne sont pas réalisables. L'anesthésie générale reste, en effet, une thérapeutique lourde et toujours à risque qui ne doit pas être réalisée pour des raisons de confort ni pour des soins courants ne concernant que quelques dents (BANDON et coll, 2004).

Par ailleurs, un large arsenal pharmaco thérapeutique est à notre disposition qui permet de réaliser les soins en ambulatoire sous sédation consciente ou sous prémédication. Ceci offre une alternative à l'anesthésie générale lorsque la coopération de l'enfant est difficile à obtenir. C'est cette solution qui doit dans un premier temps être privilégiée.

Les progrès en matière de gestion de la douleur et du stress permettent aujourd'hui au chirurgien dentiste d'entreprendre des traitements utilisant toutes les techniques proposées par la dentisterie restauratrice actuelle. Même les patients les plus difficiles ont ainsi accès à des soins de qualité. Grâce à cette approche, les chances de succès des traitements ultérieurs restent préservées.

## 6.5 Thérapeutiques les plus fréquemment décrites

Différentes solutions thérapeutiques sont proposées dans la littérature.

### 6.5.1 Restaurations à l'aide de matériaux collés

Il en est fait mention pour la première fois en 1973. Koenig et Taylor publient alors un article où l'utilisation de résines composites associées à une technique de mordantage acide est évoquée (BOW, 2001).

Plus tard, Brill, en 1975, puis Posnick, en 1976, décrivent des traitements pour la restauration de dents antérieures utilisant un mordantage acide de l'émail et une résine photopolymérisable (BOW, 2001).

Depuis, les matériaux collés ont considérablement évolué tant au niveau de leurs qualités esthétiques que mécaniques. Ils sont aujourd'hui largement utilisés pour la restauration des dents chez les patients atteints de DI.

#### 6.5.1.1 Modes opératoires décrits

Une restauration en plusieurs étapes, par groupe de dents, est possible. Les premières dents à être restaurées sont les dents postérieures de manière à rétablir la dimension verticale (DV). La DV pourra être réévaluée au fur et mesure des séances en fonction du confort du patient. Pour les pertes importantes de DV le retour à une hauteur normale se fera par étapes successives : les composites seront rehaussés progressivement jusqu'à obtenir une hauteur satisfaisante. Les dents antérieures seront restaurées dans un deuxième temps.

Bow, quant à lui, propose une technique où les restaurations sont d'abord simulées sur des modèles d'étude en plâtre montés en articulateur. Un moule transparent des dents est réalisé à

partir de ce modèle qui sera repositionné en bouche et qui servira de support lors de la reconstruction des dents avec le composite.

Le moule transparent est rempli de composite et positionné sur les dents qui ont été préparées au collage. Cette technique permet la restauration des dents en une seule séance et un très bon rendu esthétique. Par ailleurs peu de retouches sont à apporter aux composites dont la forme et la hauteur ont été prédéterminées sur les modèles en plâtre (BOW, 2001).

Des cas où les composites sont jumelés pour obtenir une plus grande rétention ont également été décrits. Cette technique soulève cependant plusieurs problèmes : la maintenance au niveau du point de contact s'avère difficile même lorsque le patient présente une bonne hygiène ; le mouvement naturel des dents est entravé ce qui peut provoquer la perte des restaurations et il existe un risque potentiel d'interférence avec la croissance osseuse (BOW, 2001).

Concernant la préparation des dents préalable à la mise en place du composite, les avis divergent. Certains auteurs préconisent, dans un premier temps, de ne pas préparer les dents pour ne pas les affaiblir et éviter les expositions pulpaires (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

D'autres auteurs conseillent, dans les cas sévères de DI, d'enlever avec une fraise diamantée tout l'émail susceptible, plus tard, de se fracturer et de coller le composite sur la dentine.

Enfin, dans les cas moins sévères, où il existe une couche d'émail normal, une préparation de l'émail consistant à réduire la couche d'émail aprismatique peut être recommandée pour améliorer la rétention du composite (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

#### 6.5.1.2 Intérêts

Les restaurations à l'aide de matériaux collés présentent plusieurs intérêts (HARLEY, 1993 ; BOW, 2001). Ces reconstitutions :

- Ne nécessitent qu'une faible mutilation de la dent,
- Permettent une protection des dents jusqu'à leur complète éruption,
- Sont relativement faciles à mettre en œuvre même chez les jeunes enfants,
- Présentent un intérêt esthétique,
- Sont peu douloureuses,
- Sont peu onéreuses,

- Peuvent être réalisées sur dents temporaires et sur dents permanentes,
- Sont facilement modifiables et permettent donc un réglage progressif de l'occlusion et des réadaptations.

### 6.5.1.3 Limites

Ce type de restauration présente toutefois des limites :

- Quand la maladie est sévère, les propriétés biochimiques de l'émail et de la dentine sont compromises ce qui peut altérer la force d'adhésion (SUZUKI et coll, 1977),
- Les restaurations vieillissent, subissent une usure, et leurs qualités physiques, chimiques, mécaniques et esthétiques peuvent s'altérer.
- La perte des restaurations est fréquente. Ceci est dû au vieillissement du matériau ou aux contraintes occlusales auxquelles il est soumis (BOW, 2001),
- Il s'agit d'une technique qui reste semi permanente. Les reconstitutions sont provisoires (BOW, 2001),
- Une bonne hygiène est nécessaire (BOW, 2001),
- Dans les cas sévères de DI les restaurations composites ont une durée de vie plus faible.

Illustrations 5: traitement d'un patient (Teddy 10 ans) atteint de DI à l'aide de composites  
(Photographies fournies par Mme le professeur C. Frayssé).



Abcès parulique

Usure des dents mettant à nu la dentine



Rétablissement du calage postérieur par adjonction de composite



Restauration des dents antérieures à l'aide composites. On obtient une amélioration importante de l'esthétique.

Illustration 6 : photographies des arcades maxillaire et mandibulaire avant et après traitement chez un enfant (Teddy, 10 ans) atteint de DI (Photographies fournies par Mme le professeur C. Frayssé).



Photographies de l'arcade mandibulaire avant et après traitement. Les dents définitives sont restaurées de manière à rétablir un calage de l'occlusion et à rehausser la dimension verticale.



Photographies de l'arcade maxillaire avant puis après restauration des dents à l'aide de composites.

### 6.5.2 Restaurations par prothèse fixée

Chez les enfants atteints de DI, le recours aux coiffes pédodontiques préformées est souvent préconisé. Face à des dents usées et fragilisées cette solution est l'une de celles qui offrent la meilleure protection.

A l'âge adulte, la restauration des dents définitives se fera par des couronnes métalliques ou céramo-métalliques voir par des bridges (MODESTO et coll, 1996).

Différents matériaux sont disponibles selon qu'il y ait ou non des impératifs esthétiques. Les coiffes pédodontiques préformées et les couronnes métalliques seront utilisées pour les dents postérieures ne présentant pas de besoins esthétiques. Pour les dents antérieures, on choisira des coiffes en polycarbonate ou des couronnes céramo-métalliques selon qu'il s'agisse de dents temporaires ou de dents permanentes (MODESTO et coll, 1996 ; SAPIR et SHAPIRA, 2001).

Le traitement définitif ne peut être entrepris que lorsque la croissance est terminée. Plusieurs phases de traitement intermédiaires, d'abord en denture temporaire, puis mixte, puis en denture définitive, sont donc nécessaires avant la réalisation des prothèses définitives (BOUVIER et coll, 1996).

La mise en place de couronnes provisoires va précéder la pose des couronnes définitives. Cette période de restauration provisoire, qui peut être plus ou moins longue, est une période transitoire d'observation et d'évaluation. Si le patient ne présente aucun signe de pathologie pulpaire et aucun trouble neuromusculaire, le passage à la prothèse définitive pourra alors être envisagé.

La restauration des dents par la prothèse fixée nécessite un grand nombre de séances de soin. Cela implique une bonne motivation et une grande coopération de la part du patient (NAHMIAS, 1994).

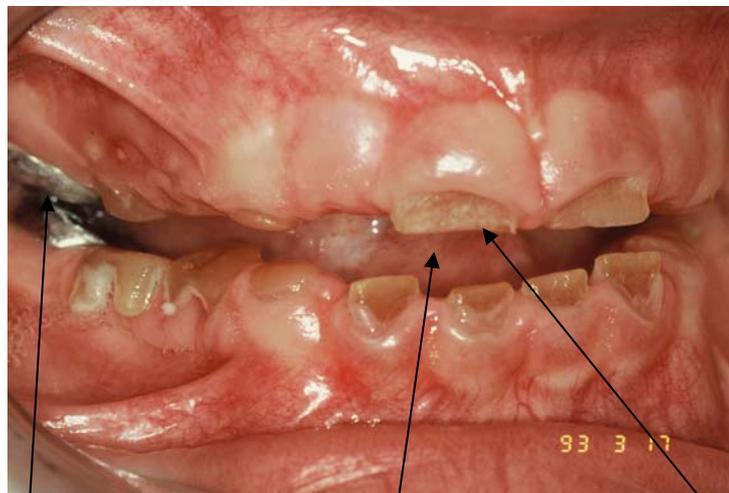
Les dents restaurées, restent par ailleurs fragiles. La dentine sous-jacente, anormale chez les patients atteints de DI II, est en effet moins résistante et peut donc se fracturer plus facilement.

### 6.5.2.1 Mode opératoire

Les dents postérieures sont les premières à être restaurées. Le but est de rétablir la dimension verticale et d'obtenir un calage de l'occlusion. Les dents antérieures, ainsi protégées de l'usure, pourront ensuite être traitées (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

Il n'est pas nécessaire de dépulper les dents. En effet, la rétraction pulpaire observée dans le cadre de la pathologie réduit considérablement les risques d'effraction pulpaire. Les couronnes sont donc réalisées sur dents vivantes (NAHMIAS, 1994).

Illustration 7 : restauration du calage postérieur à l'aide de coiffes pédodontiques métalliques chez une enfant (Rachel, 7 ans) atteinte de DI (photographie fournie par Mme le Professeur C. Frayssé).



Restauration des dents postérieures à l'aide de coiffes pédodontiques métallique permettant de recréer un calage de l'occlusion et de restaurer la dimension verticale.

Restauration d'un espace au niveau des dents antérieures.

Protection des dents antérieures permise par le rétablissement de la dimension verticale.

- Coiffes pédodontiques préformées sur dents temporaires

Le principe est une préparation à minima des dents (SAPIR et SHAPIRA, 2001 ; HUTH et coll, 2002). Seules les faces proximales sont réduites de manière à permettre la mise en place de la coiffe.

Les coiffes sont scellées au CVI en exerçant une faible pression (SAPIR et SHAPIRA, 2001). Les coiffes pédodontiques apportent une bonne protection des dents mais sont difficilement modifiables. Le réglage de l'occlusion et de la dimension verticale est donc plus difficile et moins précis que lors de restaurations à l'aide de matériaux collés.

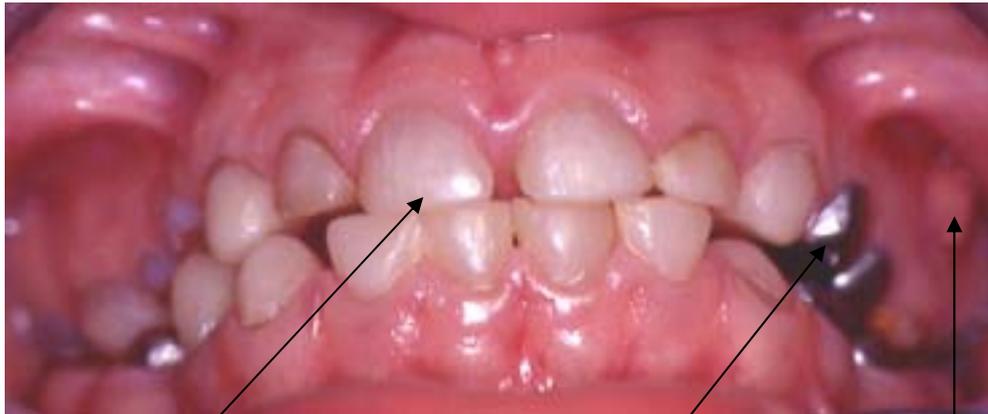
Illustration 8: restauration des dents postérieures à l'aide de coiffes pédodontiques métalliques chez une enfant (Rachel, 11 ans) atteinte de DI. Vue de l'arcade maxillaire (Photographies fournies par Mme le professeur C. Frayssé).



Restauration des dents postérieures à l'aide de coiffes pédodontiques métalliques.

Restauration des dents antérieures à l'aide de composites.

Illustration 9 : restauration des dents postérieures à l'aide de coiffes pédodontiques métalliques chez une enfant (Rachel, 11 ans) atteinte de DI. Les dents antérieures sont reconstituées à l'aide de composites (Photographies fournies par Mme le professeur C. Frayssé).



Restauration des dents antérieures à l'aide de composites.

Restauration du calage postérieur à l'aide de coiffes pédodontiques métalliques.

Abcès parulique.

- Couronnes sur dents définitives

Le principal problème rencontré chez les patients atteints de DI est celui de la faible hauteur de couronne clinique rendant la rétention des couronnes difficile. A cela s'ajoute l'impossibilité d'utiliser les ancrages radiculaires du fait de l'oblitération des canaux et de la fragilité des racines (HENKE et coll, 1999).

Plusieurs solutions ont été envisagées pour pallier à ce problème :

- Artifices de rétention

La réalisation de rainures peut être préconisée. La rétraction de la pulpe rend l'utilisation de cet artifice de rétention peu risquée et cette technique améliore de manière certaine la rétention (NAHMIAS, 1994).

La mise en place de tenons dentinaires peut aussi être envisagée mais elle est souvent jugée inutile lors des restaurations au composite et elle est de plus en plus rarement utilisée avec les amalgames (BARTLETT, 2005).

- Allongement de la couronne clinique

Etant données les anomalies dentaires observées chez les patients atteints de DI, on considère qu'un rapport couronne/racine de 1/1 est acceptable.

L'élongation coronaire est l'une des solutions auxquelles les praticiens ont souvent recours pour obtenir un allongement de la couronne. Celle-ci peut se faire par chirurgie parodontale ou par des techniques d'extrusion des dents (NAHMIAS, 1994 ; MODESTO et coll, 1996).

La réalisation de préparations infragingivales contribue également à augmenter artificiellement la hauteur de la couronne clinique (BOUVIER et coll, 1996).

- Préparation périphérique

La préparation périphérique des dents est faite de manière à rechercher un parallélisme le plus rigoureux possible entre les faces axiales. La préparation favorisera ainsi les phénomènes de friction et sera de cette façon la plus rétentive possible (NAHMIAS, 1994).

Les faces occlusales ne sont pas préparées, ou à minima, pour préserver un maximum de surface de contact (HARLEY et IBBETSON, 1993).

Tout l'émail non soutenu susceptible de se fracturer est éliminé (HENKE et coll, 1999).

## - Scellement

Concernant le scellement des éléments de prothèse fixée chez des patients atteints de DI, l'utilisation d'une technique de collage est préférable au scellement à l'aide de ciments classiques (MOUNDOURI et coll, 2002). L'indication du collage est posée lorsque les préparations n'offrent qu'une faible rétention (WOUTERS et coll, 1996). C'est le cas chez les patients atteints de DI, où les dents sont le plus souvent de faible hauteur et donc peu rétentive (WOUTERS et coll, 1996).

Le traitement de l'intrados prothétique est préconisé par certains auteurs.

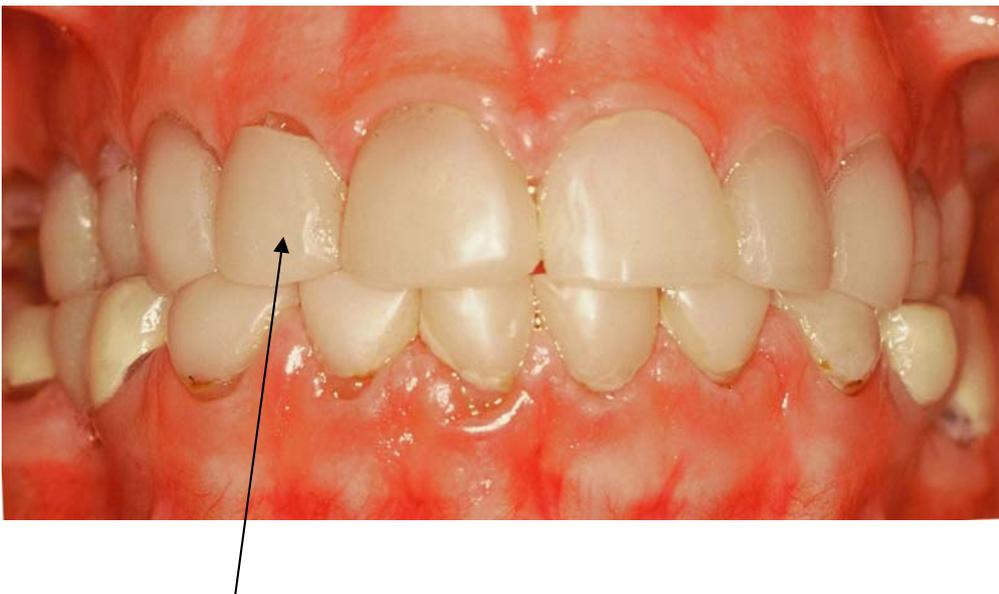
Le sablage des surfaces métallique est notamment utilisé. Cette technique consiste à projeter des particules d'alumine sur l'intrados de la couronne de façon à créer un microclavetage. On obtient, par ce procédé, une augmentation de la surface de collage et une plus grande rétention (HARLEY et IBBETSON, 1993 ; WOUTERS et coll, 1996).

La céramique peut également être traitée avant le scellement. Elle est d'abord mordancée à l'aide d'acide fluorhydrique puis silanisée (WOUTERS et coll, 1996).

Illustration 10 : mise en place de couronnes provisoires chez une patiente (Rachel, 16 ans) atteinte de DI (Photographies fournies par Mme le Professeur C. Frayssé).



Vue en miroir de l'arcade maxillaire



Mise en place de couronnes provisoires (en résine cuite) permettant de tester l'occlusion et le confort du patient avant le passage à la prothèse définitive à l'âge adulte.

### 6.5.2.2 Intérêts

Chez les patients atteints de DI, la prothèse fixée présente plusieurs avantages (MOUNDOURI et coll, 2002) :

- Protection et lutte contre les abrasions et les caries,
- Restauration de la hauteur occlusale,
- Maintien de la distance mésio-distale et de la longueur d'arcade,
- Durée de vie des restaurations importante,
- Confort de la prothèse fixée par rapport aux systèmes amovibles,
- Intérêt esthétique,
- Restauration de l'anatomie occlusale et des guidages.

### 6.5.2.3 Limites

Une restauration par prothèse fixée présente cependant certains inconvénients :

- La préparation des dents peut être difficile chez les très jeunes enfants présentant une large chambre pulpaire et une faible épaisseur de dentine (SAPIR et SHAPIRA ; 2001).
- Les couronnes préformées utilisées pour les dents antérieures sont inadaptées pour les jeunes enfants. Elles sont trop larges dans le sens vestibulo-lingual (SAPIR et SHAPIRA ; 2001).
- Les dents restaurées présentent un risque de fracture accru du fait du faible rapport couronne/racine,
- Les traitements endodontiques sont difficiles à réaliser sur des dents où le volume pulpaire est réduit voir inexistant. L'utilisation d'ancrages radiculaires est de ce fait le plus souvent impossible (PETTIETTE et coll, 1998),
- La faible hauteur coronaire, due à l'usure excessive, oblige à des préparations sous gingivales pour une rétention suffisante de la couronne. La dent se trouve alors exposée à des risques de gingivites marginales chroniques et de destruction parodontales (NAHMIAS, 1994),
- Le coût du traitement est élevé (NAHMIAS, 1994),

- Une bonne coopération du fait des nombreuses séances de soin est nécessaire (NAHMIAS, 1994).
- Les coiffes pédodontiques peuvent difficilement être modifiées. Le réglage et l'adaptation de l'occlusion sont donc plus difficiles qu'avec des restaurations collées.

### 6.5.3 Prothèses sur overdentures

#### 6.5.3.1 Principe

Le concept des prothèses sur overdentures (ou prothèse de recouvrement dento-muqueux) est ancien. Cette solution thérapeutique est l'une de celles qui peut être proposée pour le traitement des patients atteints de DI (DARENDELILER-KABA et MARECHAUX, 1992).

Il s'agit d'un appareil amovible remplaçant toute ou partie des dents qui recouvre et qui s'appuie sur les dents naturelles, des racines ou des implants (JOSHI et PARKASH, 1998). Ce système est utilisé dans les cas d'anomalies congénitales ou acquises et pour prolonger la vie des dents restantes dont la conservation s'avèrerait douteuse (CEHRELI et ALTAY, 1996).

Son utilisation est particulièrement indiquée dans les cas de sévères attritions avec une perte de la dimension verticale d'occlusion ou chez les patients les plus âgés. Il présente l'avantage de permettre un maintien de la hauteur osseuse. Le recours à cette technique permet également, chez les enfants, d'attendre la fin de la fin de la croissance (où d'autres solutions pourront être envisagées) tout en préservant une certaine esthétique (LE BARS et coll, 2001). Ce type de traitement est cependant généralement assez mal accepté par les patients les plus jeunes (JOSHI et PARKASH, 1998).

Les appareils sont réalisés en résine et, chez l'enfant, ils nécessitent de fréquentes modifications de manière à s'adapter à la croissance osseuse.

De nombreux cas cliniques sont décrits dans la littérature. Ce type de traitement est relativement simple à mettre en œuvre. La phase prothétique la plus délicate est la détermination de la dimension verticale. Comme chez de nombreux patients présentant un effondrement de l'étage inférieur de la face, cette étape peut parfois nécessiter plusieurs séances.

### 6.5.3.2 Avantages

Les restaurations par prothèses sur overdentures offrent certains avantages : (DARENDELILER-KABA et MARECHAUX, 1992 ; JOSHI et PARKASH, 1998)

- Mise en œuvre facile,
- Restauration de la dimension verticale,
- Préservation de l'os alvéolaire (par rapport à une prothèse adjointe totale),
- Faible modification des dents existantes,
- Rétention et stabilité de la prothèse,
- Hygiène orale facile. La prothèse peut même servir de gouttière de fluoration,
- Amélioration de la mastication et de la perception des forces de mastication (maintien de la proprioception),
- Technique peu onéreuse,
- Compromis esthétique et fonctionnel,
- Absence de mobilité accrue des dents ou de problèmes gingivaux suite au port des prothèses quand celles-ci sont bien réalisées (CEHRELI et ALTAY, 1996).

### 6.5.3.3 Limites

Ce type de traitement présente cependant quelques inconvénients:

- La prothèse doit être renouvelée ou réadaptée très fréquemment pour ne pas entraver la croissance,
- Les surfaces occlusales, réalisées en résine, s'abrasent facilement. Des ajustements doivent donc être effectués régulièrement (LE BARS et coll, 2001),
- La morphologie des racines peut être à l'origine de balcons osseux vestibulaires dont la présence complique l'insertion de la prothèse,
- Le port de la prothèse peut être difficile à supporter du fait de son encombrement important,
- Les racines, sur lesquelles repose la prothèse, doivent être protégées. Une bonne hygiène est par ailleurs indispensable pour éviter les reprises de caries au niveau des racines résiduelles (DARENDELILER-KABA et MARECHAUX, 1992).

#### 6.5.4 Orthodontie

Les indications pour la mise en place d'un traitement orthodontique sont les mêmes que pour un patient sain. Il ne semble pas exister de troubles orthodontiques spécifiques associés à la dentinogenèse imparfaite de type II.

Les traitements sont menés en association avec les autres thérapeutiques restauratrices. La prise en charge est globale et combine odontologie pédiatrique et orthodontie.

Il s'agit de favoriser l'esthétique (souvent source de souffrance dans cette maladie), de permettre la croissance osseuse, le développement des fonctions (phonation, déglutition, mastication...) et de favoriser la mise en place des dents sur l'arcade (BATTAGEL et coll, 1988).

La maladie rend cependant la mise en oeuvre des traitements complexe. Le choix d'un tel traitement doit se faire en tenant compte des difficultés inhérentes à la maladie (faible surface de collage, arrachement des bagues...) et de la coopération du patient. Des modèles d'étude, des examens céphalométriques des radiographies et des photographies sont dans un premier temps réalisés (KINDELAN et coll, 2003). Le plan de traitement est établi à partir des données recueillies et soumis au patient et à sa famille. Les risques liés au traitement doivent être exposés clairement de manière à obtenir un consentement éclairé (CROWELL, 1998 ; KINDELAN et coll, 2003).

Plusieurs traitements menés chez des patients atteints de DI sont décrits dans la littérature. La correction de malocclusions (LARSSON et NORDBLOM, 1981), le maintien d'espace (BOW, 2001 ; HUTH et coll, 2002), la traction orthodontique (MODESTO, 1996) ou bien encore la mise en place de dents sur l'arcade (BATTAGEL et coll, 1988) sont possibles mais des précautions doivent être prises pour préserver les tissus dentaires fragilisés par la maladie et ainsi éviter les échecs.

Il est préconisé que la durée active du traitement orthodontique soit la plus courte possible (CROWELL, 1998). Les appareils amovibles, lorsque c'est possible, sont préférés aux éléments fixés. Les risques de fractures amélaire ou dentinaires sont ainsi limités (BATTAGEL et coll, 1988).

Concernant la pose de bagues, plusieurs modes opératoires ont été décrits : Kindelan et coll préconisent leur collage au CVI pour limiter les risques de fracture de l'émail (KINDELAN

et coll, 2003) tandis que Crowell, propose de les sceller et non de les coller pour éviter les fractures au moment du retrait des brackets. Pour le retrait des bagues, Battagel et Levinkind recommandent l'usage de fraises en tungstène montées sur turbine ; là encore l'objectif est de limiter au maximum la perte de tissu dur (BATTAGEL et coll, 1988).

#### ■ Limites

La réalisation de traitements orthodontiques chez les patients atteints de DI pose plusieurs problèmes :

- Nécessité d'une bonne coopération du patient pour lequel le traitement orthodontique s'ajoute aux autres traitements,
- Problème de collage des brackets qui est rendu difficile par la faible surface de collage lorsque les dents sont abrasées et par la fragilité de la dent. On assiste fréquemment au détachement des brackets avec des morceaux d'émail et de dentine collés au métal (CROWELL, 1998),
- Risques de résorptions radiculaires (CROWELL, 1998),
- Risques de nécroses et d'apparitions de lésions périapicales (LARSSON et NORDBLOM, 1981),
- Risques de fractures (CROWELL, 1998).

Les traitements proposés sont des traitements classiques mais qui doivent être adaptés à la pathologie et qui nécessitent une surveillance accrue.

Les bénéfices à long terme n'ont pas été évalués du fait de la difficulté de revoir les patients régulièrement après traitement (BATTAGEL et coll, 1998)

Même si des traitements ont été entrepris avec succès chez des patients atteints à des degrés divers de DI, il est nécessaire d'en évaluer le rapport bénéfice/risque.

## 6.6 Options thérapeutiques chez les patients édentés partiels et complets

Dans le cadre de la DI, le recours aux extractions est parfois nécessaire. Bien que les traitements actuels permettent de conserver au maximum les dents sur arcade (même lorsque les attritions sont importantes), l'impossibilité de réaliser des traitements endodontiques lors de pathologies pulpaires fait qu'il n'y a parfois aucune autre alternative à l'extraction des dents. Dans le cas d'édentements partiels, outre la prothèse fixée, plusieurs solutions thérapeutiques peuvent être proposées au patient :

### 6.6.1 Implants

Dans la DI de type II l'os est normal ; il n'y a donc pas de contre indication à la pose d'implants. Celle-ci peut se faire sous réserve que la santé générale du patient le permette et si le support osseux est correct tant qualitativement que quantitativement.

La mise en place d'implants ne peut par ailleurs être réalisée que si la croissance osseuse est terminée.

Douglas décrit le protocole mis en place pour la pose d'un bridge complet mandibulaire implanto porté faisant face à des restaurations scellées chez un patient atteint de DI de type II (DOUGLAS et coll ; 1999).

Il y souligne l'importance de l'équilibration de l'occlusion. L'absence de mécano récepteurs au niveau des implants (due à l'absence de ligament) rend la détection d'une éventuelle surcharge occlusale plus difficile. Le risque est alors que des contraintes trop fortes s'exercent sur les dents antagonistes au bridge implanto-porté et endommagent les dents naturelles déjà fragilisées par la maladie. L'équilibration occlusale doit donc être réalisée de façon particulièrement minutieuse. Il s'agit de cette manière d'assurer le succès de la pose de l'implant et de protéger les dents restantes (DOUGLAS et coll ; 1999).

Le coût du traitement reste élevé mais cette solution est celle qui offre le plus grand confort au patient.

## 6.6.2 Prothèses adjointes partielles ou totales

### 6.6.2.1 Prothèse adjointe totale (PAT)

La prothèse adjointe totale est indiquée lorsque le délabrement des dents ne permet pas leur conservation. La mise en œuvre du traitement est relativement rapide et nécessite de passer peu de temps au fauteuil. La difficulté principale réside dans la détermination de la DV qui peut nécessiter plusieurs séances.

Le traitement, moins coûteux que les implants, implique cependant de passer par des extractions multiples qui peuvent être traumatisantes et qui provoquent une résorption rapide de l'os alvéolaire (NAHMIAS, 1994). Par ailleurs, la perte de proprioception est totale alors qu'elle est en partie préservée dans le cas de prothèses sur overdentures (JOSHI et PARKASH, 1998).

### 6.6.2.2 Prothèse adjointe partielle (PAP)

La conception de la prothèse se fait de manière traditionnelle. Seule la réalisation de crochets sur des dents atteintes de DI peut poser des difficultés. La morphologie particulière des dents, avec une couronne de forme globuleuse, rend la confection des crochets difficile car traumatisante pour la gencive. Le recours à des crochets Adams peut alors être choisi (NAHMIAS, 1994).

Par ailleurs, étant donnée la fragilité des dents restantes, une attention toute particulière doit être donnée au réglage de l'occlusion de manière à ne pas provoquer de traumatisme. Outre ces spécificités, l'appareillage se fait classiquement.

## 6.7 Limites aux traitements

Quelle que soit la méthode de restauration choisie, un suivi régulier sur du long terme est nécessaire. Il permet d'éviter les complications et d'ajuster le traitement au fur et à mesure de l'évolution de la dentition et de l'occlusion (SAPIR et SHAPIRA, 2001).

Outre les limites inhérentes à chacune des techniques, le traitement de jeunes enfants ainsi que les contraintes liées à l'expression de la maladie soulèvent des questions ainsi que plusieurs problèmes :

- Le coût élevé des traitements (avec souvent deux phases DT puis DP), (SAPIR et SHAPIRA, 2001)
- La coopération parfois difficile du patient (SAPIR et SHAPIRA, 2001),
- Les risques liés à l'anesthésie générale lorsque celle-ci s'avère nécessaire (SAPIR et SHAPIRA, 2001),
- La prise en charge nécessitant un suivi régulier sur du long terme qui peut être contraignant, et aboutir à des abandons (SAPIR et SHAPIRA, 2001). Certains patients préférant même se faire extraire l'ensemble des dents et porter une PAT.
- La méconnaissance de la pathologie par le chirurgien dentiste avec la difficulté de diagnostiquer la maladie et d'évaluer la difficulté de la prise en charge (PETTIETTE et coll, 1998),
- Les fréquents problèmes rencontrés lors des traitements endodontiques avec très souvent une oblitération de la chambre et des canaux par apposition de dentine tertiaire réactionnelle rendant impossible le traitement. Par ailleurs l'hypominéralisation de la dentine et sa plus faible dureté accentuent les risques de perforation et de faux canal. Il est à noter que l'utilisation de chélatants dans le cadre de la DI est à déconseiller (PETTIETTE et coll, 1998).

Lorsque les canaux peuvent être trouvés et traités se pose le problème de la probabilité accrue de fracture des racines et de la mise en place éventuelle d'inlay-core dont le pronostic est réservé (PETTIETTE et coll, 1998).

Les traitements endodontiques, lorsqu'ils s'avèrent nécessaires, ont un pronostic réservé. Dans la plupart des cas, les dents traitées doivent à plus ou moins long terme être extraites.

Il a été proposé, dans la littérature, la réalisation de traitements endodontiques prophylactiques. Les dents stratégiques, dont on estime qu'elles nécessiteront plus tard un traitement prothétique, seraient ainsi obturées avant que les calcifications empêchant l'accès au réseau canalaire n'apparaissent (PETTIETTE et coll, 1998).

Des études complémentaires sur la prévalence et l'étiologie des pathologies pulpaires chez les patients atteints de DI doivent être réalisées. Elles visent à déterminer si cette approche est pertinente et si ce type de traitement améliore le pronostic à long terme des dents (PETTIETTE et coll, 1998).

## 7. CONCLUSION

La dentinogenèse imparfaite est une maladie héréditaire se manifestant par un défaut de structure de la dentine. Elle se traduit cliniquement par des anomalies de forme (avec des dents globuleuses), de teinte (variant du brun au violet en passant par le jaune avec un aspect ambré caractéristique) et par une usure prématurée des dents.

Le diagnostic de DI va s'appuyer sur les données cliniques recueillies et sur un interrogatoire de la famille visant à déterminer s'il existe des antécédents qui pourraient confirmer le caractère héréditaire de la maladie.

L'aspect clinique de la maladie est aujourd'hui complété par une approche moléculaire qui étudie les mécanismes à l'origine de la maladie.

La meilleure compréhension des processus physiopathologiques, permise notamment par le développement de la génomique, offre une vision innovante des dysmorphoses cranio faciales et dentaires qui sont désormais abordées selon une logique moléculaire et non plus seulement clinique.

La reconnaissance et l'analyse des diverses mutations impliquées dans les anomalies de structure dentaire génétiquement conditionnées ont également permis de remettre en cause l'actuelle classification des maladies de structure de la dentine. Il s'avère que Les DI de type I et II ainsi que la dysplasie dentinaire de type II ne sont en réalité que les diverses expressions d'une seule et même maladie et non des entités distinctes comme on pouvait le penser aux vues des données cliniques.

La compréhension de la génétique dentaire et de la biologie du développement devrait permettre l'identification des processus impliqués dans la genèse d'anomalies. Plusieurs applications devraient découler de ces découvertes parmi lesquelles l'établissement d'une corrélation génotype/phénotype mais aussi l'accès à de nouveaux traitements et moyens de prévention.

Le chirurgien dentiste joue un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de DI. Il intervient dans le diagnostic, le traitement et l'orientation des malades présentant des pathologies bucco dentaires en rapport avec une maladie génétique.

Divers experts participent également à l'accompagnement des patients. Les professionnels du milieu dentaire et d'autres spécialistes sont amenés à collaborer pour favoriser la prise en charge précoce, pluridisciplinaire et efficace des malades.

Le chirurgien dentiste tient une place privilégiée dans ce réseau de soins. Il est un interlocuteur de choix pour le patient et sa famille avec lesquels il a souvent noué une relation de confiance. Il assure, d'autre part, le suivi des soins en étroite liaison avec une équipe de médecins généticiens et contribue à la coordination des diverses équipes médicales.

Il est enfin amené à collaborer avec des spécialistes de la recherche clinique et fondamentale et contribue ainsi à l'avancée des connaissances à travers sa participation à l'effort de recherche.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**ALLEY TR et BURKET LW.**

Hereditary opalescent dentin.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1953; **6**:328-336.

**BANDON D, NIVET S, BRUN-CROESE N, et coll.**

Soins dentaires des enfants sous anesthésie générale.  
Chirurgien Dent Fr 2004; **1155** :41-46.

**BARTLETT D.**

Three patient reports illustrating the use of dentin adhesives to cement crowns to severely worn teeth.  
Int J Prosthodont 2005; **18**(3):214-218.

**BATTAGEL JM et LEVINKIND M.**

Dentinogenesis imperfecta: an interdisciplinary approach.  
Br Dent J 1998; **165**:329-321.

**BERGMAN G, ENGFELDT B et SUNDVALL-HAFLAND I.**

Studies on mineralized dental tissues. VIII histological and microradiographic investigation of hereditary opalescent dentine.  
Acta Odontol Scand 1956; **14**:103-117.

**BIXLER D, CONNEALLY PM et CHRISTEN AG.**

Dentinogenesis imperfecta : genetic variations in a six-generation family.  
J Dent Res 1969; **48**:1196-1199.

**BLOCH ZUPAN A.**

Approche génétique du diagnostic des pathologies bucco-dentaires.  
Chir Dent Fr 2000; **1001**:10-12.

**BLOCH ZUPAN A.**

Odonto-génétique : une autre facette de notre profession.  
Chir Dent Fr 2004; **1182**:77-85.

**BOUVIER D, DUPREZ JP, MORRIER JJ et BOIS D.**

Strategies for rehabilitation in the treatment of dentinogenesis imperfecta in a child : a clinical report.

J Prosthet Dent 1996; **75**(3): 238-241.

**BOW P.**

Dentinogenesis imperfecta a method of semi permanent restoration.

J Dent Assoc South Africa 2001; **33**:293-300.

**CADORET JP.**

Étude comparative de la DI associée ou non à l'OI.

Thèse : Chir Dent ; Nantes; 1995.

**CEHRELI ZC et ALTAY N.**

Dentinogenesis imperfecta: influence of an overdenture on gingival tissues and tooth mobility.

J Clin Pediatr Dent 1996; **20**(4):277-280.

**CROLL TP et SASA IS.**

Carbamide peroxide bleaching of teeth with dentinogenesis imperfecta discoloration: report of a case.

Quintessence Int 1995; **26**:683-686.

**CROSBY AH, EDWARDS SJ, MURRAY JC et DIXON MJ.**

Genomic organization of the human osteopontin gene : exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II.

Genomics 1995; **41**:115-118.

**CROSBY AH, SCHERPBIER-HEDEMA T, WIJMENGA C, et coll.**

Genetic mapping of the dentinogenesis imperfecta type II locus.

Am J Hum Genet 1995; **57**:832-839.

**CROWELL MD.**

Dentinogenesis imperfecta: a case report.

Am J Orthod Dentofac Orthop 1998; **113**:367-371.

**DARENDELILER-KABA A et MARECHAUX SC.**

Hereditary dentinogenesis imperfecta: a treatment program using an overdenture.

J Dent Child 1992; **59**(4):273-276.

**DONG T, GU T, JEFFORDS L et MAC DOUGALL M.**

Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III.

Am J Med Genet 2005; **132A**:305-309.

**DUPUY F.**

À la chasse aux mutations des gènes responsables des maladies.

Ressource internet : [http:// www.savoirs.essone.fr](http://www.savoirs.essone.fr).

**FLORI E.**

Conseil génétique et anomalies dentaires.

J Odontostomatol Pédiatr 1997; **7**:165-167.

**GOLBERG M.**

Manuel d'histologie et de biologie buccale.

Paris : Masson, 1989.

**HANKS CT, FANG D, EDWARDS CA et BUTLER WT.**

Dentin-specific proteins in MDPC-23 cell line.

Eur J Oral Sci 1998; **106**(sup11):260-266.

**HARLEY KE et IBBETSON RJ.**

Dental anomalies- are adhesive castings the solution ?

Br Dent J 1993 ; **174**:15-22.

**HENKE DA, FRIDRICH TA et AQUILINOSA.**

Occlusal rehabilitation of a patient with dentinogenesis imperfecta: a case report.

J Prosthet Dent 1999; **81**(5):503-506.

**HESS JC, JUSTER M et BRIARD-GUILLEMOT ML.**

An unusual presentation of opalescent dentin and brandwine isolate hereditary opalescent dentin in an ashkenazic jewish family.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; **59**:608-615.

**HIRST K, SIMMONS D, FENG J et coll.**

Elucidation of the sequence and the genomic organization of the human DMP1 gene: exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II.

Genomics 1997; **42**:38-45.

**HODGE HC, FINN SB, LOSE GB et coll.**

Hereditary opalescent dentin.

J Am Dent Assoc 1939 ; **26**:1663-1675.

**HURSEY RJJr, WITKOP C.J, MIKLASHEK D et SACKETT LM.**

Dentinogenesis imperfecta in a racial isolet with multiple hereditary defects.

Oral Surg 1956; **9**:641-658.

**HUTH KCH, PASCHOS E, SAGNER T et HICKEL R.**

Diagnostic features and pedodontic-orthodontic management in dentinogenesis imperfecta type II: a case report.

Int J Paediatr Dent 2002; **12**(5):316-321.

**IVANCIE CP.**

Dentinogenesis imperfecta.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1954 ; **7**:984-992.

**JORGENSON RJ.**

Dentinogenesis imperfecta.

Birth Defects 1971; **7**:312-313.

**JOSHI N et PARKASH H.**

Oral rehabilitation in dentinogenesis imperfecta with overdentures : case report.

J Clin Pediatr Dent 1998; **22**(2):99-102.

**KEREBEL B.**

Observation histologique sur l'amélogénèse imparfaite et la dentinogénèse imparfaite.

Rev Belg Med Dent 1960; **15**:235-265.

**KEREBEL B.**

Dentinogenesis imperfecta : étude structurale et ultrastructurale.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 1975; **85**:1264-1281.

**KEREBEL B, LE CABELLEC MTh, VILLETTE A et KEREBEL L.M.**

Dentine opalescente héréditaire étude anatomo-clinique.

Actual Odontostomatol (Paris) 1978; **124**:539-548.

**KEREBEL B et KEREBEL L.M.**

Ultrastructure de la pulpe dans la dentine opalescente héréditaire.

Actual Odontostomatol (Paris)1980; **132**:545-553.

**KIM JW, NAM SH et JANG KT.**

A novel splice acceptor mutation in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II.  
Hum Genet 2004; **115**:248-254.

**KIM JW, HU J C-C, LEE JI, et coll.**

Mutational hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II.  
Hum Genet 2005; **116**:186-191.

**KINDELAN J, TOBIN M, ROBERTS-HARRY D et LOUKOTA RA.**

Orthodontic and orthognatic management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: a case report.  
J Orthod 2003; **30**(4):291-296.

**KINNEY JH, POPLA JA, DRIESSEN CH, et coll.**

Intrafibrillar mineral may be absent in dentinogenesis imperfecta type II.  
J Dent Res 2001; **80**(6):1555-1559.

**KOMOROWSKA A, ROZYNKOWA D, LEE KW et RENOUF DV.**

A polish variant of isolated dentinogenesis imperfecta with a generalised connective tissue defect.  
Br Dent J 1989; **167**:239-243.

**LARSSON E et NORDBLOM A.**

Thirteen-year-old boy with dentinogenesis imperfecta pedodontic and orthodontic treatment.  
Swed Dent J 1981; **5**:213-217.

**LE BARS P, AMOURIQ Y, HAMEL L.**

Traitement prothétique d'un patient anorexique-boulimique.  
Clinic 2001, **22**(5) : 299-304.

**MAC DOUGALL M, SIMMONS D, LUAN X et coll.**

Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4.  
J Biol Chem 1997; **272**:835-842.

**MAC DOUGALL M.**

Refined mapping of the human dentin sialoprotein gene with the critical dentinogenesis imperfecta type II and dentin dysplasia loci.  
Eur J Oral Sci 1998a; **106**:227-233.

**MAC DOUGALL M.**

Immortalized mouse odontoblast cell line MO6-G3 application for in vitro biocompatibility testing.

Am J Dent 1998b; **11**(spec. Issue):S11-S16.

**MAC DOUGALL M.**

Dental structural diseases mapping to human chromosome 4q21.

Connect Tissue Res 2003; **44**:285-291.

**MAC DOUGALL M, UNTERBRINK A, CARNES D, et coll.**

Utilization of MO6-G3 immortalized odontoblast cells in studies regarding dentinogenesis.

Adv Dent Res 2001; **15**:25-29.

**MAGNE D, BLUTEAU G, LOPEZ-CAZAUX S, et coll.**

Development of an odontoblast in vitro model to study dentin mineralization.

Connect Tissue Res 2004; **45**:101-108.

**MALMGREN B, LINDSKOG S, ELGADI A et NORGREN S.**

Clinical, histopathologic, and genetic investigation in two large families with dentinogenesis imperfecta type II.

Hum Genet 2004; **114**:491-498.

**MODESTO A, ALVES A, VIEIRA A et PORTELLA W.**

Dentinogenesis imperfecta type II : case report.

Braz Dent J 1996; **7**(1):47-52.

**MORGAN A et ANDERSON W.**

Human gene therapy.

Annu Rev Biochem 1993; **62**:191-217.

**MOUNDOURI-ANDRITSAKIS H, KOURTIS SG et ANDRITSAKIS DP.**

All-ceramic restorations for complete-mouth rehabilitation in dentinogenesis imperfecta: a case report

Quintessence Int 2002; **33**(9): 656-660.

**MUGNIER A, LEGER A et SCHOUKER M.**

Cinq cas de DI.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 1970; **71**:548-557.

**NAHMIAS P.**

Traitement d'une dentinogenèse imparfaite héréditaire par de la prothèse conjointe.  
Thèse : Chir Dent, Lyon I, 1994.

**PATEL P.**

Soundbites.  
Nature Genet 2001; **27**:129-130.

**PETTIETTE MT, WRIGHT JT et TROPE M.**

Dentinogenesis imperfecta: endodontic implications.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; **86**:733-735.

**PIETTE E et GOLBERG M.**

La dent normale et pathologique. 1<sup>e</sup> ed.  
Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

**RAJPAR MH, KOCH MJ, DAVIES RM, et coll.**

Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization.  
Hum Molecular Genet 2002; **11**:2559-2565.

**RIVERA-MORALES WC et MOHL ND.**

Restoration of the vertical dimension of occlusion in the severely worn dentition.  
Dent Clin North Am 1992; **36**(3):651-664.

**ROBERTS E et SHOUR I.**

Hereditary opalescent dentin.  
Am J Orthod 1939 ; **25**:267-276.

**RUCH JV, LESOT H, KARCHER-DJURICIC V, et coll.**

Epithelial- mesenchymal interactions in tooth germs: mechanisms of differentiation.  
J Biol Buccale 1983; **11**:173-193.

**RUSHTON MA .**

Structures of the teeth in late cases of osteogenesis imperfecta.  
J Pathol 1939 ; **48**:591-603.

**RUSHTON MA.**

Anomalies of human dentin.  
Ann R Coll Surg Engl 1955; **16**:94-117.

**SALVOLINI E, DI GIORGIO R, CASELLI E et DE FLORIO L.**

Dentinogenesis imperfecta studio al microscopio elettronico a scansione e microanalisi.  
Minerva Stomatol 1999; **48**:87-92.

**SAPIR S et SHAPIRA J.**

Dentinogenesis imperfecta : an early treatment strategy.  
Pediatr Dent 2001; **23**(3) : 232-237.

**SCHIMMELPFENNIG CB et Mc DONALD RE.**

Enamel and dentine aplasia, report of a case.  
Oral Surg 1953 ; **6**:1444-1449.

**SCHROEDER HE.**

Biopathologie des structures orales. Dent Pulpe Parodonte. Traduction française de Mr le  
Professeur W. Böhne.  
Paris : CDP, 1987:19-23.

**SHAFER WG, HINE MK et LEVY BM.**

Tratado de patologia bucal. 4<sup>th</sup> ed.  
Rio de Janeiro, 1985.

**SHAFER WG, HINE MK, LEVY BM et TOMICH CE.**

A textbook of oral pathology. 4e ed.  
Philadelphia: WB Saunders co, 1993:58-61.

**SHIELDS ED, BIXLER D et EL KAFRAWY AM.**

Aproposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new  
entity.  
Arch Oral Biol 1973 ; **18**:543-553.

**SKILLEN WG.**

Histologic and clinical study of hereditary opalescent dentin.  
J Am Dent Assoc 1937; **24**:1426-1433.

**SREENATH T, THYAGARAJAN T, HALL B, et coll.**

Dentin sialophosphoprotein knockout mouse teeth display widened predentin zone and  
develop defective dentin mineralization similar to human dentinogenesis imperfecta type III.  
J Biol Chem 2003; **278**(27):24874-24880.

**SUZUKI S, NAKATA M et ETO K.**

Clinical and histological observations of opalescent dentin associated with enamel defects.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977; **44**:767-774.

**TANEJA S, PANG S, COHAN P et BELLDEGRUN A.**

Gene therapy: principles and potential.  
Cancer Surveys 1995; **23**:247-265.

**THOTAKURA SR, MAH T, SRINIVASAN R et TAKAGI Y.**

The non collagenous dentin matrix proteins are involved in dentinogenesis imperfecta type II.  
J Dent Res 2000; **79**(3):835-839.

**TRILLER M.**

Histologie dentaire.  
Paris: Masson ; 1986:42-55.

**WITKOP CJ et RAO NH.**

Inherited defects in tooth structure.  
Birth Defect 1971 ;7:153-184.

**WITKOP CJ.**

Hereditary defects of dentine.  
Dent Clin North Am 1975; **19**:25-45.

**WITKOP CJ, MAC LEAN CJ, SCHMIDT PJ et HENRY JL.**

Medical and dental findings in the brandywine isolate.  
Ala J Med Sci 1966 ; **3**:382-403.

**WITKOP CJ.**

Hereditary defects in enamel and dentin.  
Acta Genet Stat Med 1957; **7**:236-239.

**WOUTERS V, COTO-HUNZICKER V et PERRIARD J.**

Scellement. Survol théorique et clinique des ciments de scellement.  
Cah Prothèse 1996 ; **96** :77-82.

**WRIGHT JT et GANTT DG.**

The ultrastructure of the dental tissues in dentinogenesis imperfecta in man.  
Arch Oral Biol 1985; **30**(2):201-206.

**XIAO S, YU C, CHOU X, et coll.**

Dentinogenesis imperfecta 1 with or without progressive hearing loss is associated with distinct mutation DSPP.

Nature Genet 2001; 27:201-204.

**ZHANG X, ZHAO J, LI C, et coll.**

DSPP mutation in dentinogenesis imperfecta shields type III.

Nature Genetics 2001; 27:151-152.

**SANS AUTEUR.**

Fondation recherche médicale.

Ressource internet: <http://www.frm.org>



**PORTIER (Marie).**- La dentinogénèse imparfaite de type II : du diagnostic clinique au diagnostic génétique.- 90f. ; ill. ; tab. ; fig. ; 86 ref. ; 30 cm.  
(Thèse : Chir. Dent.; Nantes ; 2006)

**RESUME :**

La dentinogénèse imparfaite de type II (DI II) est une maladie héréditaire se caractérisant par une anomalie de structure du complexe dentino-pulpaire. Ses manifestations cliniques et radiologiques, permettant le diagnostic sont bien connues. De récentes données concernant les processus physiopathologiques permettent à présent d'aborder cette pathologie selon une logique moléculaire et non plus seulement clinique. Plusieurs mutations, retrouvées au niveau du gène DSPP, ont été décrites chez des patients atteints de DI. La mise au point de tests génétiques et l'étude de ces mutations ont d'ores et déjà permis de remettre en cause l'actuelle classification des anomalies héréditaires de la dentine. Elles contribuent aussi à faire progresser les recherches visant à établir une corrélation génotype/phénotype. Cette nouvelle approche de la maladie ouvre de grandes perspectives en matière de diagnostic et de traitement et devrait favoriser la compréhension des mécanismes intervenant dans les maladies génétiques.

**MOTS CLES :**

Dentinogénèse imparfaite - Malformation dentaire- Maladie héréditaire

**MeSH :**

Dentinogenesis imperfecta – Tooth abnormalities – Hereditary diseases

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

4 place du général De Gaulle – 29360 Clohars-Carnoët.