Cas clinique et revue de la littérature

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

Émilie Quinke^{1,2*}, François Clauss^{1,2,3}, Thibaut Siebert^{1,2}, Sophie Jung-Clauss^{1,2,3},
Sophie Bahi-Gross^{1,2}

¹ Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France

² Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires, Strasbourg, France

³ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires, Centre de Référence des Manifestations Odontologiques des Maladies Rares, Strasbourg, France

(Reçu le 12 septembre 2015, accepté le 23 novembre 2015)

Mots clés :
défaut primaire
d'éruption / pathologie
de l'éruption /
gène PTHR-1

Résumé – Introduction : Le défaut primaire d'éruption désigne l'échec de l'éruption d'une dent permanente postérieure non ankylosée en l'absence d'une obstruction d'origine mécanique. Une anomalie des processus biologiques de l'éruption dentaire, d'origine génétique, constitue le mécanisme étiologique. Elle est la conséquence de la mutation du gène codant pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne PTHR-1. **Observation :** Le cas rapporté décrit un défaut primaire d'éruption dans le cadre d'une fratrie de deux enfants. Les manifestations cliniques sont une infraclusion latérale sévère à droite dans un contexte de classe I tendance classe III par brachygnathie. Le diagnostic génétique a mis en évidence une mutation du gène PTHR-1. **Discussion :** Toute tentative de traction chirurgico-orthodontique d'une dent atteinte de DPE s'expose à un échec de traction voire une aggravation de l'inclusion ou une évolution vers l'ankylose. **Conclusion :** Un diagnostic positif précoce est donc essentiel en cas d'échec primaire d'éruption. Il est basé sur différents critères diagnostiques cliniques, radiologiques et moléculaires.

Key words:
primary failure
of eruption / renal
failure /
path of eruption /
PTHR-1 mutation

Abstract – A novel PTHR-1 gene mutation in a context of familial primary failure of eruption: case report and literature review. Introduction: Primary failure of eruption is characterized by the failure of eruption of a posterior permanent tooth in the absence of mechanical obstruction. An abnormality of the biological processes of tooth eruption linked to a genetic mutation is the etiologic mechanism. It is the result of mutation of the gene encoding for the parathyroid hormone receptor PTHR-1. **Observation:** We report a case of primary failure of eruption of two children in a family. The clinical report describes a severe infraclusion on the right side in a context of Class I tendency Class III by maxillary hypoplasia. Molecular diagnosis based on the use of a DNA chip revealed a PTHR-1 gene mutation. **Discussion:** Since any orthodontic treatment results in traction failure, a worsening inclusion or ankylosis, an early positive diagnosis is essential in cases of primary failure of eruption. **Conclusion:** There are several criteria for clinical diagnosis, radiological and genetic, to identify these cases.

Introduction

Le processus d'éruption dentaire est un phénomène complexe, mettant en jeu des mécanismes moléculaires et cellulaires encore source de controverses. Toutefois, la théorie de l'éruption multifactorielle a été retenue par de nombreux auteurs [1-3].

Communément définie comme le mouvement d'une dent depuis son site alvéolaire jusqu'à sa position fonctionnelle dans la cavité buccale, l'éruption est basée sur deux mécanismes : la résorption et l'apposition osseuse. Elle serait le résultat d'une cascade de signalisations et d'un dialogue moléculaire génétiquement déterminé entre le follicule dentaire, médiateur central et le réticulum stellaire [2].

* Correspondance : quinque-emilie@hmail.fr

Note au lecteur : Des erreurs se sont glissées dans la version initiale de cet article. Elles sont décrites dans la notice de correction. Cette nouvelle version publiée le 5 juin 2017 contient toutes les corrections. / **Note to the reader:** Several errors have been produced in the initial version of this article. They are described in the correction notice. This new version published on 5th June 2017 contains all the corrections.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Un défaut d'éruption se définit comme l'absence d'éruption partielle ou totale d'un germe.

Plusieurs étiologies ont été décrites parmi lesquelles l'ankylose qui se définit comme une fusion entre le cément et l'os.

D'une manière générale, un défaut d'éruption peut avoir de nombreuses étiologies et touche le plus souvent une seule dent. Il peut être lié à un obstacle anatomique, une malposition ou malformation du germe, une perte prématurée de la dent temporaire ou un contexte syndromique [3].

Décrit initialement par Proffit et Vig en 1981 [4], le défaut primaire d'éruption (DPE) est caractérisé par l'échec de l'éruption d'une dent permanente non ankylosée en l'absence d'une obstruction d'origine mécanique.

Le défaut primaire d'éruption est lié à une perturbation du processus moléculaire impliqué dans le mécanisme physiologique d'éruption. Contrairement à l'ankylose, on n'observe pas de fusion entre l'os et la racine, la dent impliquée dans un DPE est entourée d'un ligament parodontal intact.

De récentes études ont mis en évidence l'implication de la mutation du gène codant pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) dans les DPE. Cette mutation a été retrouvée chez plusieurs membres d'une fratrie [3, 5-7]. Il a été rapporté que, dans 10 à 40 % des cas, un contexte familial est retrouvé [4, 7-9]. Ces études ont évoqué la possibilité d'un diagnostic moléculaire consistant en la recherche de mutations sur le gène PTHR-1 situé sur le locus chromosomique 3p22-p21.1, en complément des éléments cliniques [6]. Il s'agit d'une mutation hétérozygote du gène codant pour le récepteur (RCPG de type 2) de l'hormone parathyroïdienne transmise selon un mode autosomique dominant [10, 11]. Des études plus récentes ont confirmé la présence de mutations génétiques PTHR-1 [11-12] (MIM 125350).

Quel est l'impact d'une mutation du PTHR-1 ? Le PTHR-1 a deux ligands : l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la protéine de l'hormone parathyroïdienne (PTHrP).

D'une part, au niveau osseux, la PTH via PTHR-1 agit sur le remodelage osseux en stimulant la production d'ostéoclastes, cette interaction stimule la formation de RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa-B Ligand) au niveau du follicule. Ainsi un manque de PTH entraîne une réduction de la résorption osseuse par défaut de liaison RANKL-RANK [13].

D'autre part, au niveau du follicule dentaire, la PTHrP est sécrétée par le réticulum stellaire et joue un rôle dans le recrutement et la différenciation d'ostéoclastes dans le milieu environnant du germe. En absence de PTHrP, le germe est envahi par l'os alvéolaire [14, 15].

Enfin, au niveau du ligament alvéolo-dentaire, le rôle de l'expression du PTHR-1 est mal connu mais il agirait sur la régulation du remodelage osseux par influence sur le RANKL [16].

Le lien entre le gène PTH1-R et PTHrP et l'induction de RANKL dans les DPE a été mis évidence récemment par Frazier-Bowers [3].

Bien que l'incidence réelle de DPE soit inconnue, on sait que les impactions de dents permanentes pour toutes causes confondues se produisent dans environ 0,06 % [17], avec un sex-ratio homme-femme de 1/2,25 [18].

Actuellement, bien que l'établissement d'un diagnostic moléculaire de certitude pour les DPE basé sur le séquençage du gène PTHR-1 soit une énorme avancée, en particulier avec l'apport des méthodes de séquençage haut débit de type NGS (Next Generation Sequencing), l'analyse génétique n'est pas encore applicable en pratique courante. La première étape dans le diagnostic repose d'une part sur l'historique familial et d'autre part sur des critères cliniques et radiologiques établis [12].

En règle générale, les défauts d'éruption représentent un véritable challenge pour l'orthodontiste et le chirurgien oral. Une prise en charge chirurgicale adaptée est conditionnée par un diagnostic de certitude. Or le diagnostic différentiel des défauts d'éruption est relativement complexe.

Dans les contextes syndromiques (néphrocalcinose) ou de pathologies squelettiques (ostéopétrose, ostéosclérose), plusieurs dents peuvent être concernées par le DPE et les tableaux cliniques sont souvent sévères.

Le cas clinique présenté expose l'intérêt de l'analyse de l'historique familial dans les cas de DPE ainsi que du diagnostic génétique par séquençage du gène PTHR-1.

Observation

Un jeune patient de 14 ans s'est présenté à la consultation du centre de référence national pour les manifestations odontologiques des maladies rares de Strasbourg, adressé par son orthodontiste suite à un échec de traction orthodontique.

La consultation au centre de référence a été motivée par plusieurs éléments : tout d'abord des antécédents d'échec de traction orthodontique ; puis les récentes découvertes dans le champ des DPE. Le phénotype clinique a été détaillé et recueilli dans le registre D4/phenodent (approuvé par la CNIL N°908416 HYPERLINK www.phenodent.org).

Le patient et ses parents ont accepté de participer à un projet de recherche clinique (INTERREG IV, Offensive Sciences A27) (<https://clinicaltrials.gov>: NCT01746121 and NCT02397824) et apporté un consentement écrit pour autoriser les tests génétiques. Les prélèvements salivaires ont été inclus dans une collection d'échantillons biologiques (Manifestations bucco-dentaires des maladies rares MESR DC-2012-1677 et DC-2012-1002). Enfin la prise en charge orthodontique de la jeune sœur du patient qui présentait également des inclusions dentaires a interrogé l'orthodontiste sur le contexte familial de ces défauts.

- À l'âge de 8 ans, l'anamnèse initiale de l'orthodontiste ne révélait pas d'antécédent de traumatisme et on ne retrouvait pas de contexte syndromique.

L'examen clinique montrait une infraclusion latérale droite, une occlusion inversée du secteur antérieur ainsi qu'une endomaxillie (Fig. 1).

Fig. 1. Occlusion inversée antérieure, béance latérale droite et endognathie. Photographie à 8 ans.

Fig. 1. Anterior crossbite, beance on the right side and endognathia. Photograph at 8 years old.

Fig. 2. Radiographie panoramique à 8 ans.

Fig. 2. Panoramic radiograph at 8 years old.

Au niveau fonctionnel, une déglutition atypique pouvant argumenter l'infraclusion latérale droite a été évoquée. L'orthopantomogramme réalisé en denture mixte révélait des inclusions de 16 et 46 sans obstacle anatomique sur le trajet d'éruption avec une voie intra-osseuse libre (Fig. 2).

Le diagnostic de classe I tendance classe III par brachygnathie a été posé.

Le patient a bénéficié d'un suivi radiologique et clinique sur une période de huit ans, une thérapeutique par multi-attaches maxillaire et mandibulaire aidée de vis d'ancrage a été réalisée de l'âge de 8 ans à l'âge de 16 ans (Fig. 3).

- À l'âge de 12 ans, des rétentions de 46 et 16 ne répondant pas à la traction orthodontique sans étiologie apparente ont été mises en évidence par l'orthodontiste.

Après confirmation radiologique de la présence des germes de 18 et 48, les avulsions de 46 et 16 suspectées ankylosées ont été réalisées en vue de tenter de tracter 17 et 47.

Fig. 3. Radiographies panoramiques à 12 ans et 14 ans.

Fig. 3. Panoramic radiographs at 12 and 14 years old.

- À l'âge de 14 ans, une absence totale de réponse à la traction de 17 et une réponse partielle de 47 ont été constatées. Par ailleurs, une lésion endo-parodontale au niveau de 36 sans lien avec le DPE a été découverte. De plus, une aggravation de l'infraclusion initialement localisée sur 16 et 46 a évolué jusqu'à la 13, ce qui a initié la prise en charge au centre de référence des maladies rares.

Afin d'éliminer toute étiologie mécanique, un examen radiographique tridimensionnel par Cone-Beam CT a été réalisé et ne révèle aucune plage d'ankylose sur 17 et 47. Par ailleurs, des résorptions internes au niveau de 26 ainsi que la présence d'apex en forme de crochet au niveau des racines de 47 ont été observées (Fig. 4 et 5).

Les échecs de traction de 16 et 46 puis de 17 et 47, l'évolution de l'infraclusion et l'absence de difficulté technique lors des avulsions de 16 et 46 ont posé la question de l'étiologie de ces infraclusions.

Le séquençage utilisé est un séquençage à haut débit grâce à l'outil ciblé GenoDENT. Il s'agit d'une nouvelle technique qui permet de séquencer des milliers de gènes simultanément, ce qui permet une détection plus efficace des mutations dans les gènes sélectionnés. Dans sa forme actuel, l'outil permet de

Fig. 4. CBCT : coupe horizontale de 26 montrant une plage de résorption.
Fig. 4. CBCT: horizontal cut of 26 showing a resorption zone.

Fig. 5. CBCT : coupe sagittale de 47 montrant les apex en forme de crochets.
Fig. 5. CBCT: sagittal cut of 47 showing a root hooked at apex.

Fig. 6. Photographie de fin de traitement à 16 ans.
Fig. 6. Intraoral photograph after treatment at 16 years old.

séquencer de 585 gènes, dont 175 gènes constituent un sous-panel de diagnostic et qui sont des gènes déjà connus, impliqués dans ces maladies rares à expression bucco-dentaires. 410 autres gènes figurent dans un sous-panel de découverte.

Cette technique a été mise au point par l'équipe suivante : Prasad MK, Geoffroy V, Vicaire S, Jost B, Dumas M, Le Gras S, et al. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *J Med Genet* 2016;53(2):98-110.

Dans ce contexte, une analyse moléculaire du gène PTHR-1 a été demandée. L'ADN a été isolé à partir d'un prélèvement salivaire à l'aide du Oragene™ DNA self-collection kit. Un séquençage direct de l'ADN avec une cartographie positionnelle des gènes candidats a été effectué.

Fig. 7. Radiographie panoramique de fin de traitement à 16 ans.
Fig. 7. Panoramic radiograph after treatment at 16 years old.

Il a mis en évidence une nouvelle mutation par substitution nucléotidique du gène PTHR-1 (c.1352A>G, p.Q451R). Il s'agit d'une substitution sur le cDNA de la base A par la base G en position 1352 induisant un changement d'acide aminé en

Tableau I. Résumé de l'ensemble des critères cliniques et radiologiques.

Table I. Summary of clinical and radiological criteria.

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

position 451 au niveau de la protéine (glutamine remplacée par arginine).

Cette mutation est prédite pathogène dans SIFT, Polyphen et Mutation Taster.

Les résultats génétiques ont confirmé la présence d'un DPE. Les tractions de 17 et 47 ont alors été interrompues afin de poursuivre en phase de contention.

Les résultats orthodontiques ont paru tout à fait acceptables dans ce contexte génétique.

L'apparition de dysplasies amélaire à type de déminéralisations est à regretter. Elles sont la conséquence de l'importante durée de traitement multi-attaches ainsi que du défaut d'hygiène bucco-dentaire récurrent (Fig. 6 et 7).

Discussion

Proffit a défini des caractéristiques cliniques précises [4].

Un DPE peut être évoqué dès lors que les dents postérieures, surtout les premières molaires, sont atteintes en l'absence de signe d'ankylose. Lors de l'atteinte d'une première prémolaire, les dents distales à la dent touchée la plus antérieure sont alors affectées (à partir de 12 ans, surveiller l'atteinte de la deuxième molaire). Le DPE peut toucher une ou plusieurs dents, de manière unilatérale le plus souvent, et peut également atteindre les dents temporaires. Si la dent atteinte possède un ligament, elle tend malgré tout à s'ankyloser dès l'application de forces orthodontiques. Enfin les patients ne présentent pas de pathologie systémique ou syndromique associée.

Rhoads et ses collaborateurs ont établi des caractéristiques cliniques supplémentaires à partir d'une étude effectuée sur 64 patients [12]. Au niveau squelettique, une majorité des cas présentait une malocclusion de tendance classe III avec croissance faciale verticale physiologique. Au niveau dentaire, ils ont observé une forte prévalence d'anomalies dentaires associées. Enfin, ils ne notent pas de prédominance entre le maxillaire et la mandibule.

Au niveau radiologique, on observe une voie d'éruption libre et l'absence de signe d'ankylose.

Un examen CBCT permet de compléter le bilan en mettant en évidence comme dans notre cas des plages de résorptions radiculaires [19].

Ces critères fournissent une base de caractéristiques cliniques nécessaire pour établir la corrélation entre génotype et phénotype, celle-ci peut être utilisée pour le diagnostic clinique de patients atteints de défaut d'éruption. En l'absence de données génétiques, il faut distinguer les cas d'échec de l'éruption qui ont un phénotype similaire, mais ne sont pas manifestement liés à une mutation connue du gène PTHR-1 [20] (Tab. I).

Dans notre cas, le patient présentait l'ensemble des critères cliniques définis par Proffit associés à une tendance classe III et des anomalies radiculaires. L'analyse génétique était un diagnostic de certitude.

Le DPE peut être classé en trois types selon le système de Frazier-Bowers [9] :

- I : Open-Bite avec évolution antéro-postérieure progressive ;
- II : Open-Bite non progressif avec expression plus variable ;
- III : Combinaison des types I et II. Dans notre cas, il s'agissait d'un type II puisque la première molaire présentait une infraclusion plus sévère que la deuxième molaire.

L'implication du gène PTHR-1 a été révélée en 2001 à partir d'un article de l'équipe d'endocrinologues de Wysolmerski qui concluait que le défaut de la voie de signalisation PTHrP/PTHr-1 était associé à des anomalies de développement du sein ainsi qu'à de sévères impactions dentaires [21].

Depuis, plusieurs équipes (Decker en 2008 [6], Frazier-Bowers en 2010 [5], Risom en 2013 [10] et Roth en 2014 [22]) ont identifié différents types de mutations impliquées dans les DPE.

Récemment, l'équipe de Frazier-Bowers a mis en évidence deux nouvelles mutations à partir de dix familles ainsi que des cas associés à de l'ostéoarthrite [11].

D'autres études chez la souris ont également démontré le rôle de la PTHrP et PTHR-1 dans le développement du squelette

Tableau II. Résumé des études mettant en évidence le gène PTHR-1.

Table II. Summary of studies highlighting PTHR-1 gene.

	Étude	Changement de nucléotide	Effet
1	Decker 2008	c.1050-3C > G	Cys351SerfsX133
2	Decker 2008 + Roth 2014	c.543+1G > A	Glu182Valfs*20
3	Decker 2008 + Roth 2014	c.463G > T	Glu155X
4	Roth 2014	c.322delT	Cys108Valfs*82
5		c.813dupT	Ala272Cysfs*127
6		c.1036delC	Leu346Trpfs*9
7		c.1093delG	Val365Cysfs*141
8		c.310C>T	Arg104*
9		c.331G>T	Glu111X
10		c.436C>T	Arg146X
11		c.636dupT	Arg213X
12		c.1016G>A	Trp339X
13		c.543+1G>A	Glu182ValfsX20
14		c.639-2A>C	Intron
15		c.639-2A>G	Intron
16	Frazier-Bowers 2010 + Roth 2014	c.1354-1G>A	Gly452_Glu465del
17	Yamaguchi 2011 + Roth 2014	C.356C>T	Pro119Leu
18		c.395C>T	Pro132Leu
19		c.439C>T	Arg147Cys
20		c.1148G>A	Arg383Gln
21	Risom 2013	c.1082G>A	Trp361
22		c.947C>A	Ser316
23		c.544-26_544-23del	Glu182Alafs*38
24		c.989G>T	Gly330Val/altered splicing
25		c.1348_1350del	Phe450del
26		c.892T>G	Trp298Gly
27	Frazier-Bowers 2014	c.996_997insC	A333fsX397
28		C.572delA	Y191fsX203
29	Notre étude 2015	c.1352A>G,	Q451R

et leur association avec l'ostéoarthrite, ils ont évalué l'expression du PTHR-1 en comparant plusieurs versions de souris [23, 24].

Enfin, notre cas présente une nouvelle mutation c.1352A>G, p.Q451R qui n'avait pas encore été décrite.

Au total, 29 mutations du PTHR-1 responsables du DPE sont référencées dans la littérature à ce jour (Tab. II).

Les mutations autosomiques du gène codant pour le PTHR-1 provoquent également d'autres pathologies à métabolisme osseux : la chondrodysplasie métaphysaire de Jansen, l'enchondromatose ou maladie de Ollier, le syndrome de Eiken et l'ostéochondrodysplasie de Blomstrand (BOCD).

Toutes comprennent une dysplasie cartilagineuse ou osseuse causée par des mutations autosomiques récessives ou dominantes du PTHR-1 [25].

L'ostéochondrodysplasie de Blomstrand est caractérisée par une ossification précoce de tous les éléments du squelette et de graves défauts dans la formation osseuse endochondrale, accompagnés par une absence de seins et des anomalies dentaires [21, 26].

Dans des études sur les rongeurs, il a été mis en évidence l'importance de l'expression élevée de PTHR-1 et PTHrP au cours du développement dentaire [15, 27]. D'autres études chez des souris soutiennent également le rôle important de la PTHrP et

Fig. 8. Arbre de diagnostic décisionnel. D'après Rhoads [22].

Fig. 8. Diagnosis using decision tree. From Rhoads [22].

de la PTHR-1 dans le développement du squelette et leur association avec l'ostéoarthritis [23, 24], il serait intéressant que des études de plus grande cohorte portent sur le lien de causalité entre PTHR-1 et l'ostéoarthritis.

Aussi peut-on se poser la question de l'intérêt d'un bilan squelettique plus exhaustif chez les patients atteints de DPE en tant que pathologie susceptible d'induire une ostéoarthritis. L'ostéodensitométrie Dual Energy X-Ray Absorpsiometry (DEXA) permettrait de contrôler la densité osseuse ainsi que la qualité de la minéralisation.

Quel aurait été l'intérêt d'un diagnostic génétique plus précoce chez notre patient ? Cela aurait sans doute permis un traitement moins long sans avoir recours aux avulsions qui ne présentaient pas un réel bénéfice thérapeutique. Le résultat final est néanmoins un compromis très acceptable au niveau esthétique et fonctionnel. La description de notre patient révèle l'intérêt du bilan et de la prise en charge multidisciplinaire dans les contextes de DPE par mutations de PTHR-1.

Une fois le diagnostic de DPE posé, que peut-on proposer aux patients atteints de cette pathologie ? La prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité de l'atteinte. Au niveau orthodontique, la traction est à proscrire puisqu'elle provoque une ankylose de la dent allant jusqu'à l'aggravation de l'inclusion. Il convient alors d'attendre la fin de la croissance pour un traitement pluridisciplinaire. La prise en charge se rapproche alors de celle d'une dent ankylosée même si le ligament est présent. Au niveau prothétique, un traitement conservateur par overlay sur dent semi-incluse peut être proposé. Au niveau

chirurgical, des ostéotomies subapicales peuvent être réalisées. En cas d'échec, les avulsions des dents atteintes de DPE provoquent d'importants défauts osseux, une greffe osseuse sera alors nécessaire en cas de solution implantaire [5, 28, 29]. On peut également s'interroger sur la possibilité d'avulsion et d'autotransplantation dentaire à distance.

Cliniquement, en cas d'infraction d'éruption d'au moins une dent, se pose la question de l'étiologie : y a-t-il un obstacle mécanique oui ou non ? S'il n'y a pas d'obstacle et si l'atteinte est localisée au niveau de la première molaire, alors il faut rechercher les antécédents familiaux ou pratiquer un test génétique pour avoir un diagnostic de certitude car, dans la situation où il existe des antécédents familiaux d'inclusions, il y a une très forte probabilité qu'il s'agisse d'un DPE (Fig. 8).

Conclusion

Les signes cliniques et radiographiques sont de plus en plus détaillés pour poser le diagnostic des DPE. Cependant, un examen génétique complémentaire reste indispensable. De plus, de nombreux auteurs insistent sur l'importance et la validité des caractéristiques cliniques et radiologiques établies avant tout diagnostic génétique [8, 9, 12, 20]. Nos données complètent le nombre de mutations du PTHR-1 connues causant des DPE. Cependant, de nombreuses questions restent sans réponse et nécessiteraient des analyses histologiques des sites de DPE. Pourquoi certaines dents sont-elles plus atteintes que d'autres ? Quel est le mécanisme de l'ankylose ? Quelle est

l'incidence réelle ? L'incidence est certes méconnue mais elle est certainement sous-estimée. On peut par exemple se poser la question du DPE dans le cas de certaines troisièmes molaires incluses sans obstacle puisqu'il est admis que la dent distale est la plus atteinte.

Une approche génétique préclinique par l'identification de mutations du gène PTHR-1 paraît nécessaire afin d'assurer un diagnostic précoce et, de ce fait, proposer une thérapeutique adéquate.

Remerciements

- aux patients ayant participé à ce projet ;
- au projet INTERREG IV/Offensive Sciences A27 « Manifestations bucco-dentaires des maladies rares ». Ce projet, lauréat de l'Offensive Sciences de la Région Métropolitaine Trinationale du Rhin supérieur (RMT), est cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) de l'Union européenne dans le cadre du programme INTERREG IV Rhin supérieur ;
- au Laboratoire de Génétique Médicale INSERM U1112 de Strasbourg.

Références

1. Raghoobar GM, Boering G, Vissink A, Stegenga B. Eruption disturbances of permanent molars: a review. *J Oral Pathol Med* 1991;20(4):159-166.
2. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol* 1980;9(4):189-200.
3. Frazier-Bowers SA, Puranik CP, Mahaney MC. The etiology of eruption disorders - further evidence of a "genetic paradigm." *Semin Orthod* 2010;16(3):180-185.
4. Proffit WR, Vig KW. Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open-bite. *Am J Orthod* 1981;80(2):173-190.
5. Frazier-Bowers SA, Simmons D, Wright JT, Proffit WR, Ackerman JL. Primary failure of eruption and PTH1R: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2010;137(2):160.e1-7; discussion 160-161.
6. Decker E, Stellzig-Eisenhauer A, Fiebig BS, Rau C, Kress W, Saar K, et al. PTHR1 Loss-of-function mutations in familial, nonsyndromic primary failure of tooth eruption. *Am J Hum Genet* 2008;83(6):781-786.
7. Yamaguchi T, Hosomichi K, Narita A, Shirota T, Tomoyasu Y, Maki K, et al. Exome resequencing combined with linkage analysis identifies novel PTH1R variants in primary failure of tooth eruption in Japanese. *J Bone Miner Res* 2011;26(7):1655-1661.
8. Ahmad S, Bister D, Cobourne MT. The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure. *Eur J Orthod* 2006;28(6):535-540.
9. Frazier-Bowers SA, Koehler KE, Ackerman JL, Proffit WR. Primary failure of eruption: further characterization of a rare eruption disorder. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007;131(5):578.e1-11.
10. Risom L. Identification of six novel PTH1R mutations in families with a history of primary failure of tooth eruption. *PloS One* 2013;8(9):e74601.
11. Frazier-Bowers SA. Novel mutations in PTH1R associated with primary failure of eruption and osteoarthritis. *J Dent Res* 2014;93(2):134-139.
12. Rhoads SG, Hendricks HM, Frazier-Bowers SA. Establishing the diagnostic criteria for eruption disorders based on genetic and clinical data. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2013;144(2):194-202.
13. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PloS One* 2008;3(8):e2942.
14. Yao S, Pan F, Wise GE. Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption. *Arch Oral Biol* 2007;52(3):228-232.
15. Liu JG, Tabata MJ, Yamashita K, Matsumura T, Iwamoto M, Kurisu K. Developmental role of PTHrP in murine molars. *Eur J Oral Sci* 1998;106 Suppl 1:143-146.
16. Abuduwali N, Lossdörfer S, Winter J, Kraus D, Gohlke S, Wolf M, et al. Functional characterization of the parathyroid hormone 1 receptor in human periodontal ligament cells. *Clin Oral Investig* 2014;18(2):461-470.
17. Grover PS, Lorton L. The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59(4):420-425.
18. Baccetti T. Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molars. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2000;118(6):608-610.
19. Aruna U, Annamalai PR, Nayar S, Bhuminathan S. Primary failure of eruption- a case report with cone beam computerized tomographic imaging. *J Clin Diagn Res* 2014;8(4):ZD14-16.
20. Pilz P, Meyer-Marcotty P, Eigenthaler M, Roth H, Weber BHF, Stellzig-Eisenhauer A. Differential diagnosis of primary failure of eruption (PFE) with and without evidence of pathogenic mutations in the PTHR1 gene. *J Orofac Orthop* 2014;75(3):226-239.
21. Wysolmerski JJ, Cormier S, Philbrick WM, Dann P, Zhang JP, Roume J, et al. Absence of functional type 1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptors in humans is associated with abnormal breast development and tooth impaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1788-1794.
22. Roth H, Fritsche LG, Meier C, Pilz P, Eigenthaler M, Meyer-Marcotty P, et al. Expanding the spectrum of PTH1R mutations in patients with primary failure of tooth eruption. *Clin Oral Investig* 2014;18(2):377-384.
23. Chen X, Macica CM, Nasiri A, Broadus AE. Regulation of articular chondrocyte proliferation and differentiation by indian hedgehog and parathyroid hormone-related protein in mice. *Arthritis Rheum* 2008;58(12):3788-3797.
24. Chang J-K, Chang L-H, Hung S-H, Wu S-C, Lee H-Y, Lin Y-S, et al. Parathyroid hormone 1-34 inhibits terminal differentiation of human articular chondrocytes and osteoarthritis progression in rats. *Arthritis Rheum* 2009;60(10):3049-3060.

25. Duchatelet S, Ostergaard E, Cortes D, Lemainque A, Julier C. Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):1-5.
26. Hoogendam J, Farih-Sips H, Wynaendts LC, Löwik CWGM, Wit JM, Karperien M. Novel mutations in the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor type 1 causing Blomstrand osteochondrodysplasia types I and II. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1088-1095.
27. Philbrick WM, Dreyer BE, Nakchbandi IA, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(20):11846-11851.
28. Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P, Rau C, Fiebig BS, Kress W, et al. Primary failure of eruption (PFE)--clinical and molecular genetics analysis. *J Orofac Orthop* 2010;71(1):6-16.
29. Siegel SC, O'Connell A. Oral rehabilitation of a child with primary failure of tooth eruption. *J Prosthodont Off J Am Coll Prosthodont* 1999;8(3):201-207.