



HAL
open science

Inclusion palatine des canines maxillaires : rôle du sac folliculaire et de l'os environnant

Thuy Phi Sophie Do

► **To cite this version:**

Thuy Phi Sophie Do. Inclusion palatine des canines maxillaires : rôle du sac folliculaire et de l'os environnant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-02067256

HAL Id: dumas-02067256

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02067256>

Submitted on 14 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2017

Thèse N°: 5113

N° attribué par la bibliothèque : 2017PA07G043

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2017

par **DO Thuy Phi Sophie**

**INCLUSION PALATINE DES CANINES MAXILLAIRES :
ROLE DU SAC FOLLICULAIRE ET DE L'OS ENVIRONNANT**

Directeur de thèse : Pr CASTANEDA Beatriz

Codirecteur de thèse : Dr GONON Edouard

JURY

Mme le Professeur Ariane BERDAL

Président

Mme le Docteur Muriel de la DURE MOLLA

Assesseur

M. le Docteur Pascal GARREC

Assesseur

M. le Docteur Stéphane KERNER

Assesseur

Mme le Docteur Nelly PRADELLE

Assesseur

Mme le Professeur Beatriz CASTANEDA

Membre Invité

M. le Docteur Edouard GONON

Membre Invité

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

Présidente de l'Université : Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyen de l'U.F.R. d'Odontologie : Mme le Professeur Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services : Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

Mme le Professeur Ariane BERDAL	Président
Mme le Docteur Muriel de la DURE MOLLA	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
M. le Docteur Stéphane KERNER	Assesseur
Mme le Docteur Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme le Professeur Beatriz CASTANEDA	Membre Invité
M. le Docteur Edouard GONON	Membre Invité

Mme le Professeur Ariane BERDAL

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier

Qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements.

Mme le Docteur Muriel de la DURE MOLLA

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Qui me fait l'honneur de prendre part au jury de cette thèse, je vous adresse mes remerciements.

M. le Docteur Pascal GARREC

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en prenant part au jury de cette thèse, ainsi que pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre enseignement tous les jeudi à l'hôpital, je vous adresse mes plus profonds remerciements.

M. le Docteur Stéphane KERNER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Qui me fait l'honneur de prendre part au jury de cette thèse, je vous adresse mes remerciements.

Mme le Docteur Nelly PRADELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Qui me fait l'honneur de prendre part au jury de cette thèse et qui m'a tant aidée au cours de mes études, je vous adresse mes sincères remerciements.

Mme le Professeur Beatriz CASTANEDA

Docteur en chirurgie dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités Associé

Pour l'honneur que vous me faites en dirigeant cette thèse, pour vos enseignements et votre gentillesse, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour la disponibilité et l'aide que vous m'avez accordées tout au long de ce travail, avec toute l'équipe du laboratoire.

M. le Docteur Edouard GONON

Docteur en chirurgie dentaire
Ancien Assistant Hospitalo-
Universitaire

Pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger ma thèse, pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton soutien, trouve ici l'expression de mes sincères remerciements. Tes conseils justes et avisés m'ont toujours beaucoup aidée.

M. Stéphane PETIT

Ingénieur de recherche

Pour m'avoir tant aidée dans l'élaboration de cette thèse et pour le temps que vous m'avez consacré, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION	5
1. Canines incluses maxillaires palatines	7
1.1. Définition et prévalence.....	7
1.2. Caractéristiques de l'évolution de la canine maxillaire	7
1.3. Etiologies	10
1.3.1 La morphologie du maxillaire.....	11
1.3.2 La théorie du guide incisif	12
1.3.3 La théorie génétique.....	13
1.3.4 La théorie environnementale.....	15
2. Phénomène d'éruption.....	17
2.1. Généralités sur les mécanismes d'éruption.....	17
2.1.1 Théories proposées sur les mécanismes d'éruption	18
2.1.2 Le sac folliculaire.....	19
2.1.2.1 Définition	19
2.1.2.2 Les études.....	19
2.2. Signalisation moléculaire.....	25
2.2.1 Cytologie.....	25
2.2.2 Cascade moléculaire	26
2.2.2.1 Recrutement des cellules mononuclées	26
2.2.2.2 Formation des ostéoclastes et contrôle de la balance RANK-L/OPG	28
2.2.2.3 Ostéogenèse et rôle des ostéoblastes.....	33
2.2.2.4 Sacs folliculaires et canines incluses	35
2.2.3 Un modèle d'éruption plus complexe ?	35
3. Etude préliminaire	39
3.1. Objectifs.....	39
3.2. Matériels et méthodes	40
3.2.1 Critères d'inclusion.....	40
3.2.2 Protocole	42
3.2.2.1 Analyse biomoléculaire	42

3.2.2.2 Analyse radiologique	44
3.3. Résultats	47
3.3.1 Analyse moléculaire.....	47
3.3.2 Analyse céphalométrique.....	57
3.4. Discussion	60
3.4.1 Analyse moléculaire.....	60
3.4.2 Analyse céphalométrique.....	61
4. Applications cliniques	62
4.1. Diagnostic précoce.....	62
4.1.1 Examen clinique.....	62
4.1.2 Examen radiologique	62
4.1.3 Facteurs pronostiques et de sévérité	63
4.2. Thérapeutiques interceptives	66
4.2.1 Extraction de dents temporaires.....	66
4.2.1.1 Extraction de la canine temporaire	66
4.2.1.2 Extraction de la canine et 1ere molaire temporaires.....	69
4.2.2 Expansion transversale rapide du maxillaire	70
4.2.3 Expansion et extractions	70
CONCLUSION.....	74
BIBLIOGRAPHIE.....	75
ANNEXES.....	81
TABLE DES ILLUSTRATIONS	93

TABLE DES ABREVIATIONS

BMP	Bone Morphogenetic Protein
CSF-1	Colony Stimulating Factor-1
EMAP II	Endothelial Monocyte Activating Polypeptide
IL	Interleukine
JNK	c-Jun N-terminal kinases
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MSX1	Msh Homeobox 1
NFκB	Nuclear Factor Kappa B
OPG	Osteoprotegerin
PAX9	Paires Box Gene 9
PTHrP	Parathyroid Hormone Related Protein
RANK	Receptor Activator of NFκB
RANKL	Receptor Activator of NFκB ligand
RUNX2	Runt-related transcription factor 2
SFRP-1	Secreted Frizzled Related Protein 1
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAF	TNF Receptor Associated factor
TRAP	Tartrate Resistant Acid Phosphatase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

La canine maxillaire joue un rôle majeur dans la denture d'un individu. Elle occupe une fonction occlusale statique et dynamique primordiale (guidage des latéralités) et participe également à l'esthétique. Son évolution, très complexe, peut être sujette à des perturbations et entraîner son inclusion. Ainsi, un traitement orthodontique peut être envisagé afin de mettre en place la canine incluse et rétablir la continuité d'arcade.

Les inclusions palatines des canines maxillaires sont fréquentes mais leur étiologie est actuellement mal définie. Or les mécanismes d'éruption des dents sont de plus en plus étudiés, notamment d'un point de vue moléculaire. Un certain nombre de troubles d'éruption ont été identifiés et de nombreuses études ont mis en évidence des défauts de signalisation moléculaire qui en seraient la cause ; en effet, l'éruption dentaire nécessite un remodelage osseux mettant en jeu une cascade moléculaire. Ainsi, une perturbation de la signalisation peut-elle traduire un trouble du métabolisme osseux impliqué dans l'éruption de la canine et provoquer son inclusion ? Auquel cas, cela se manifesterait-il au niveau de la morphologie du maxillaire ?

Ainsi, une étude préliminaire a été réalisée afin de tester l'hypothèse selon laquelle un défaut de métabolisme osseux pourrait contribuer à la survenue d'inclusions canines palatines et avoir une répercussion sur le maxillaire.

Actuellement, face à une suspicion d'inclusion canine, certaines thérapeutiques interceptives sont indiquées pour prévenir l'inclusion définitive de la dent. Une meilleure connaissance de la cause des inclusions canines permettrait de comprendre les mécanismes des traitements interceptifs et de mieux adapter leur mise en place. Par ailleurs, une éventuelle caractérisation squelettique des patients porteurs de canines incluses autoriserait un diagnostic précoce. La compréhension de l'étiologie des canines incluses palatines constituerait donc un enjeu thérapeutique.

1. CANINES INCLUSES MAXILLAIRES PALATINES

1.1. Définition et prévalence

Les dents incluses sont des dents retenues dans le maxillaire au delà de la date normale d'éruption entourées de leur sac péri-coronaire, sans communication avec la cavité buccale (Delsol, L et al. 2006).

Les inclusions les plus fréquentes concernent les 3^{èmes} molaires mandibulaires puis les 3^{èmes} molaires maxillaires, suivies par les canines maxillaires (18 %). Celles-ci peuvent présenter une inclusion vestibulaire, palatine ou intermédiaire (Delsol, L et al. 2006).

Selon les études et les populations, les prévalences varient. En moyenne, l'inclusion canine est palatine dans 50 % des cas, vestibulaire dans 30 % des cas et intermédiaire dans 20 % des cas.

0,9 à 2,8 % de la population européenne présentent une inclusion des canines maxillaires, qui est palatine dans 70 à 85 % des cas (Naoumova, Kurol, and Kjellberg 2015a) (Langberg and Peck 2000b). La prévalence de l'inclusion canine palatine serait de 2,4 % (Sacerdoti and Baccetti 2004).

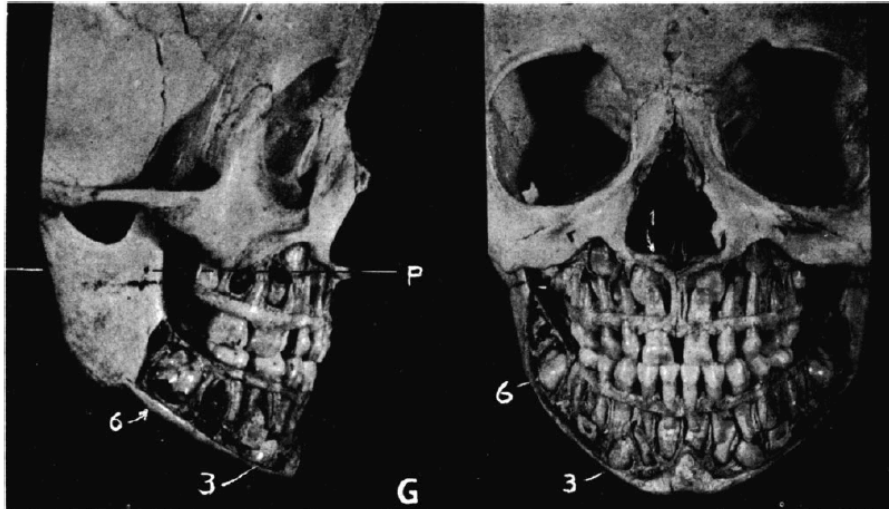
Les inclusions canines sont bilatérales dans 8 % des cas (Juvvadi et al. 2012) et deux à trois fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (Naoumova, Kurol, and Kjellberg 2015a) (Sacerdoti and Baccetti 2004).

1.2. Caractéristiques de l'évolution de la canine maxillaire

La canine maxillaire présente certaines particularités anatomiques :

- le germe se trouve dans une zone profonde du maxillaire, entre la cavité nasale, l'orbite et la paroi antérieure du sinus
- les germes de l'incisive latérale et de la 1^{ère} prémolaire se trouvent en arrière de la face palatine du germe de la canine
- son trajet d'éruption est le plus long (en moyenne 22 mm)

(Jacoby, Harry 1983)



*Figure 1. Position intraosseuse des germes des canines maxillaires
(Broadbent BH 1941)*

Séquence et chemin d'éruption

La canine maxillaire fait son éruption après les dents adjacentes (Becker and Chaushu 2015) :

- environ 3 ans après l'incisive latérale
- environ 1 an après la 1^{ère} prémolaire

Depuis la position initiale du germe, la canine maxillaire présente plusieurs directions d'évolution :

Dans le sens antéro-postérieur

Jusqu'à 5-9 ans, le trajet d'éruption des canines maxillaires est palatin, puis devient vestibulaire à 10-12 ans.

L'inclusion palatine survient alors lors d'un échec du mouvement vestibulaire et lorsque le mouvement continue en direction palatine (McSherry and Richardson 1999).

Dans le sens mésio-distal

Initialement, jusqu'à l'âge de 9 ans le germe de la canine maxillaire est angulé mésialement par rapport au 1/3 apical de la racine de l'incisive latérale, créant une convergence apicale des racines des quatre incisives et des diastèmes inter-incisifs : c'est le signe du « vilain petit canard » qui survient approximativement vers l'âge de 9 ans (Alessandri Bonetti et al. 2011).

Puis elle évolue le long de la face distale de l'incisive latérale, permettant un redressement mésial des incisives et une fermeture des diastèmes (Becker and Chaushu 2015) (Broadbent BH 1941).

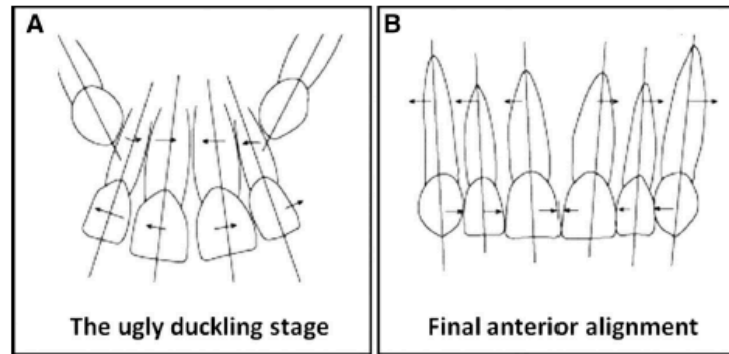


Figure 2. Relations entre les canines et les incisives maxillaires lors de l'éruption des canines : stade du vilain petit canard- alignement antérieur final (Becker and Chaushu 2015)

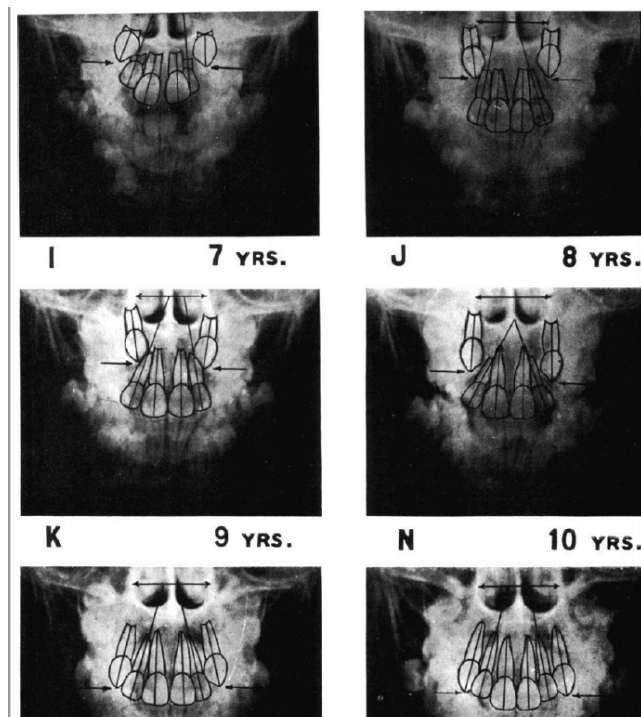


Figure 3. Stades d'évolution des canines maxillaires (Broadbent BH 1941)

Un accident d'évolution de la canine maxillaire peut donc survenir fréquemment du fait de la complexité de son trajet d'éruption :

- il existe des variations de direction d'éruption tout au long de son évolution
- le chemin d'éruption de la canine maxillaire semble fortement soumis à son environnement local (présence et anatomie des dents adjacentes, séquence d'éruption, proximité avec des structures anatomiques variables,...)

1.3. Etiologies

Causes générales

L'inclusion des canines maxillaires peut entrer dans le tableau clinique de certaines pathologies générales :

- héréditaires et syndromiques : dysostose cléido-crânienne, maladie de Crouzon, syndrome de Binder, syndrome de Gardner, chérubisme, achondroplasie, syndrome de Down... (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015)
- troubles endocriniens, carences vitaminiques (A et D), problèmes nutritionnels, infectieux, thyroïdiens (hypothyroïdisme, hypoparathyroïdisme), irradiation

(Delsol, L et al. 2006)

Ces pathologies sont caractérisées par une altération du métabolisme osseux avec des conséquences morphologiques sur le maxillaire. Par exemple, les patients atteints de la maladie de Crouzon présentent un maxillaire hypoplasique (Bilezikian, Raisz, and Martin 2008).

D'après les premières observations de l'étude préliminaire présentée ci-après, il existerait un trouble de développement du naso-prémaxillaire qui entrainerait une inclusion de la canine maxillaire par défaut de signalisation moléculaire.

Causes locales

Par ailleurs, certains troubles locaux peuvent être à l'origine d'inclusions canines :

- fentes palatines
- traumatiques : certains traumatismes chez un jeune patient peuvent créer un déplacement du germe de la canine permanente

- obstacle mécanique : kyste radiculo-dentaire, excès de fibromuqueuse, odontome, dent surnuméraire, infection périapicale de la canine temporaire (Becker and Chaushu 2015)
- ankylose de la canine
- absence de résorption de la canine temporaire : cette théorie est controversée car l'absence de rhyzalyse de la canine temporaire peut être une conséquence de l'inclusion canine (Delsol, L et al. 2006) (Becker and Chaushu 2015)

Ainsi, il existerait des inclusions canines « primaires », lorsque la canine ne présente plus de potentiel éruptif en l'absence d'obstacle, et des inclusions « secondaires » à un obstacle (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015). Nous allons traiter des inclusions canines « primaires ».

En l'absence de cause générale ou locale détectable, trois grandes hypothèses étiologiques ont été proposées pour expliquer la survenue de canines incluses « idiopathiques » :

- la morphologie du maxillaire
- la théorie du guide incisif
- la théorie génétique

1.3.1 La morphologie du maxillaire

Il est communément admis que l'encombrement est à l'origine d'une inclusion canine maxillaire en position vestibulaire et non palatine (Peck, Sheldon, Peck, Leena, and Kataja, Matti 1994) (Mercuri et al. 2013). Cependant, les données de la littérature peuvent se révéler contradictoires.

En effet, pour certains auteurs, il n'y a pas de dysharmonie du sens transversal chez les patients présentant des canines incluses maxillaires palatines (Langberg and Peck 2000b) (Jacoby, Harry 1983) (Sigler, Baccetti, and McNamara 2011). Au contraire, l'étroitesse dento-alvéolaire de la partie antérieure de l'arcade maxillaire serait plus associée à une inclusion vestibulaire des canines (Yan et al. 2013) et les inclusions palatines seraient associées à un excès transversal (K. Al-Nimri 2005) (Al-Khateeb et al. 2013). Par ailleurs, la malocclusion la plus fréquente rencontrée chez les patients porteurs d'inclusions canines palatines serait la classe II division 2 (K. Al-Nimri 2005).

Toutefois, selon Baccetti et al., en 2009, chez les patients présentant une inclusion canine palatine, il existerait un déficit dento-alvéolaire transversal. Mais cette dysharmonie dento-alvéolaire du sens transversal maxillaire ne serait pas à l'origine de l'inclusion canine ; elle ne serait la conséquence que de l'absence de la canine permanente sur l'arcade et la possible persistance de la canine temporaire (Saiar, Rebellato, and Sheats 2006).

Ainsi, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la présence ou non d'un déficit transversal dento-alvéolaire du maxillaire associé aux inclusions palatines des canines, les auteurs s'accordent sur le fait qu'un tel déficit ne serait pas à leur origine ; les inclusions canines maxillaires vestibulaires et palatines seraient donc caractérisées par des étiologies différentes (Mercuri et al. 2013).

D'un point de vue squelettique, pour certains auteurs, les inclusions palatines ne seraient pas associées à un déficit transversal squelettique du maxillaire (Saiar, Rebellato, and Sheats 2006). En revanche, dans une étude de Sacerdoti et Baccetti de 2004, les patients présentant une inclusion canine palatine étaient significativement plus hypodivergents que le groupe contrôle (Sacerdoti and Baccetti 2004). Ils n'ont pas trouvé d'association entre les inclusions canines palatines et la classe squelettique dans le sens sagittal.

1.3.2 La théorie du guide incisif

Lors de l'éruption des canines maxillaires, la couronne entre en contact avec la face distale des incisives maxillaires qui leur servirait alors de guide à l'éruption.

Ainsi, selon certains auteurs, l'inclusion palatine des canines maxillaires est due à un défaut de guide incisif :

- par agénésies des incisives latérales maxillaires : l'inclusion canine serait associée à 5,5 % à une agénésie de l'incisive latérale (K. S. Al-Nimri and Bsoul 2011) (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015)
- par morphologie radiculaire atypique (cas de incisives latérales riziformes)

Dans 16 % des cas d'inclusions canines, il existerait une anomalie morphologique et/ou une agénésie d'une incisive latérale, voire une agénésie de la 2^{ème} prémolaire mandibulaire (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015).

Par ailleurs, Kim et al., en 2012, ont trouvé que les patients présentant une inclusion palatine des canines maxillaires avaient une voûte palatine plus profonde que les patients avec des inclusions vestibulaires, ce qui augmenterait la distance entre le germe de la canine et la

racine de l'incisive latérale ; la canine aurait alors plus de difficultés à trouver son guide incisif.

Selon Becker (1995), l'apex des canines incluses maxillaires est généralement bien positionné, leur développement précoce est alors normal et l'inclusion serait alors due à un accident de trajet de la couronne dentaire lors de son contact avec les incisives latérales.

1.3.3 La théorie génétique

Bien qu'il y ait une prévalence plus importante d'agénésies des incisives latérales et d'incisives latérales riziformes chez les patients présentant une inclusion canine palatine (Sigler, Baccetti, and McNamara 2011), certains auteurs estiment que ce défaut de guide incisif n'est pas la cause de ces inclusions. D'ailleurs, selon Peck et al. en 2002, l'association entre les inclusions palatines des canines et les agénésies des incisives latérales maxillaires n'est pas significative. Au contraire, il existerait une anomalie génétique dont le tableau clinique serait la survenue simultanée d'inclusions canines palatines et d'agénésies d'incisives latérales/incisives latérales riziformes. Les anomalies d'incisives latérales seraient associées aux inclusions canines palatines sans en être la cause : la perturbation du guide incisif ne serait qu'une manifestation parmi d'autres dans un schéma d'anomalies multiples (Peck, Sheldon, Peck, Leena, and Kataja, Matti 1994) (Sacerdoti and Baccetti 2004).

En effet, les agénésies d'incisives latérales/ incisives latérales riziformes ne sont pas systématiques dans les cas d'inclusions canines palatines : 52 à 57 % des canines incluses sont adjacentes à une incisive latérale normale (Leifert and Jonas 2003).

D'après Peck et Peck en 1994, il existerait 5 facteurs de preuve de l'origine héréditaire des inclusions canines palatines :

- 1- la survenue d'anomalies dentaires concomitantes (de position, nombre, taille)
- 2- l'apparition parfois bilatérale des canines incluses palatines : la prévalence d'inclusions palatines bilatérales des canines maxillaires est supérieure à une prévalence aléatoire.
- 3- la différence de prévalence selon le sexe : les femmes présentent 2,3 à 3 fois plus de canines incluses que les hommes
- 4- le caractère familial des inclusions palatines

- 5- la différence de prévalence selon l'origine ethnique : plus fréquents chez le Européens que les Asiatiques et Africains. 0,27 % des Japonais présentent une canine incluse contre 2,4 % des Italiens.

Ainsi, certaines anomalies dentaires peuvent survenir simultanément aux inclusions palatines du fait d'une anomalie génétique commune (Leifert and Jonas 2003) :

- anomalies de l'incisive latérale : riziformes, hypoplasies, aplasie congénitales
- inclusions d'autres dents
- agénésies dentaires (2^{èmes} prémolaires) (Baccetti 1998)
- dents de dimensions plus petites avec absence d'encombrement (Langberg and Peck 2000a)
- transposition canines/1^{ères} prémolaires maxillaires et canines/incisives latérales mandibulaires (Mercuri et al. 2013) (Peck, Peck, and Kataja 2002)
- déplacement distal des 2^{èmes} prémolaires mandibulaires (Sigler, Baccetti, and McNamara 2011) (Tiziano Baccetti, Leonardi, and Giuntini 2010)
- infraclusion et ankylose des dents temporaires (Sigler, Baccetti, and McNamara 2011), notamment les molaires temporaires (Baccetti 1998)
- hypoplasie de l'émail (Baccetti 1998)

Ces troubles constituent donc des indicateurs de risque d'inclusion canine palatine et nécessitent alors une surveillance rigoureuse de l'évolution dentaire du patient (Baccetti 1998).

D'après Leifert et Jonas, les inclusions des canines maxillaires droites sont significativement plus élevées quand l'incisive latérale droite est riziforme ou hypoplasique et quand l'incisive latérale gauche est agénésique. Au contraire, quand l'incisive latérale droite est agénésique et l'incisive latérale gauche hypoplasique ou riziforme, c'est la canine maxillaire gauche qui est plus à risque d'être incluse.

Par ailleurs, l'inclusion palatine des canines maxillaires serait déterminée embryologiquement. En effet, les cellules des crêtes neurales à l'origine du développement dentaire, débutent leur migration à partir de la selle turcique : la selle turcique et les dents partagent ainsi, une origine commune. Or, il s'avère que des anomalies morphologiques de la selle turcique (longueur interclinoidienne diminuée, calcification) sont significativement associées aux inclusions canines palatines (Ali, Shaikh, and Fida 2014).

Ainsi, de manière plus générale, il se pourrait qu'une anomalie de régulation génétique de la prolifération ou migration des cellules de la crête neurale puisse entraîner un trouble de la morphogenèse du maxillaire et de l'odontogenèse ainsi qu'une anatomie atypique de la selle turcique. En effet, la migration des cellules de crêtes neurales permet la formation des tissus nécessaires au développement crânio-facial. (Nanci 2008)

Certains auteurs suggèrent d'ailleurs qu'un défaut de fusion des bourgeons palatins et nasal médian soit une origine possible des inclusions canines (Leifert and Jonas 2003).

Les gènes qui seraient susceptibles d'être à l'origine des ces inclusions sont MSX1 et PAX9. Les gènes de la famille des MSX sont exprimés par les cellules de la crête neurale qui migrent dans le 1^{er} arc branchial pour former les structures céphaliques (Graber et al. 2017) (Nanci 2008). Secondairement, ils assurent la régulation de l'odontogenèse. En effet, PAX 9 et MSX1 contrôle le développement dentaire (Graber et al. 2017). Par ailleurs, ces deux gènes seraient également à l'origine de transpositions et agénésies (notamment des 3èmes molaires) qui pourraient être associées aux inclusions canines palatines (Peck, Peck, and Kataja 2002).

Ainsi, une mutation d'un de ces 2 gènes pourrait contribuer aux inclusions canines.

Par exemple, une forte pénétrance d'une de ces mutations pourrait altérer le développement du pré-maxillaire et avoir pour conséquences des agénésies des incisives latérales et des inclusions palatines.

La survenue et la pénétrance d'une des ces mutations pourraient se traduire par un phénotype squelettique maxillaire plus ou moins sévère et des troubles de développement dentaire.

1.3.4 La théorie environnementale

Bien que la prévalence des canines incluses palatines soit plus importante chez les femmes que chez les hommes, le modèle de transmission génétique se rapprocherait d'une transmission autosomique dominante à faible pénétrance et expressivité variable. Ainsi, des jumeaux homozygotes peuvent ne pas présenter simultanément des inclusions canines. La variabilité d'expression de la mutation génétique serait alors due à un certain nombre de facteurs épigénétiques et environnementaux (Camilleri, Lewis, and McDonald 2008).

Ainsi, face à l'opposition des deux théories (guidage incisif et génétique), certains auteurs (Becker and Chaushu 2015) proposent une théorie « environnementale ». Tout d'abord, ils

font la distinction entre les inclusions purement génétiques et les inclusions d'origine environnementale.

Les inclusions canines purement génétiques seraient à l'origine d'une malposition primaire du germe de la canine, résultant en une malposition de l'apex lors de son évolution. Ces malpositions pourraient être à l'origine de transposition avec la 1^{ère} prémolaire maxillaire.

Les autres inclusions canines ne seraient pas d'origine purement génétique car elles ne sont pas systématiquement bilatérales (60 à 70 % des canines incluses sont unilatérales). Elles seraient dues à une perturbation de l'environnement local (qui se traduirait, par exemple, par des anomalies morphologiques de l'incisive latérale), qui serait lui-même soumis à une influence génétique. Ainsi, selon certains auteurs, les inclusions palatines des canines maxillaires seraient l'expression phénotypique d'une influence génétique qui interagirait avec l'environnement local (Graber et al. 2017).

Les canines incluses palatines sont des anomalies développement dentaire très hétérogènes dont l'étiologie reste incertaine (Chaushu, Sharabi, and Becker 2002).

Néanmoins, elles ne peuvent plus être vues comme une altération isolée du développement dentaire. Il semblerait qu'elles correspondent à une manifestation d'un trouble du métabolisme osseux du naso-prémaxillaire qui est lui-même soumis à l'influence de facteurs génétiques (hérédité ou mutations spontanées) et environnementaux (facteurs épigénétiques, troubles fonctionnels acquis,...)

Le développement et le trajet d'éruption des canines supérieures semblent dépendre embryologiquement du développement du maxillaire, mais également d'un certain nombre de facteurs d'éruption intrinsèques que nous développerons par la suite.

Par ailleurs, il existe certaines anomalies d'éruption, telles que les Défauts Primaires d'Eruption, dont la cause a été identifiée comme étant une perturbation de la cascade moléculaire impliquée dans le mécanisme d'éruption (Frazier-Bowers et al. 2009). Ainsi, se pourrait-il, de manière similaire, que l'inclusion palatine des canines maxillaires puisse être provoquée par un défaut d'expression moléculaire consécutif à un trouble du métabolisme osseux ? Un tel défaut pourrait alors constituer la « perturbation de l'environnement local sous influence génétique » à l'origine de ces inclusions.

Une bonne connaissance du mécanisme d'éruption dentaire est alors nécessaire pour identifier les médiateurs potentiellement impliqués dans les inclusions canines.

2. PHENOMENE D'ERUPTION

2.1. Généralités sur les mécanismes d'éruption

D'après Massler et Schour en 1941, l'éruption dentaire est initialement définie comme étant le processus de migration de la couronne dentaire depuis son site de développement dans l'os jusqu'à sa position fonctionnelle dans la cavité orale.

Nous verrons, par la suite, que certains auteurs en donneront une définition plus détaillée, permettant de préciser les mécanismes mis en jeu lors de ce phénomène.

Dans un 1^{er} temps, lors de la formation de la couronne dentaire et de la racine, il existe une résorption osseuse aussi bien au niveau occlusal qu'au niveau apical pour permettre le développement de ces structures.

Survient alors le 1^{er} point d'inversion de métabolisme osseux avec dépôt osseux au niveau apical : c'est le début de l'éruption.

Quand la dent atteint sa position fonctionnelle, survient alors le 2^e point d'inversion de métabolisme osseux avec résorption osseuse au niveau apical pour permettre la fin de la formation radiculaire.

Lorsque la racine est formée, la croissance faciale continue et il y a une apposition d'os sur les côtés de l'apex pour permettre l'éruption passive de la dent : c'est le 3^e point d'inversion (Van der Linden, Frans P.G.M 2013).

L'éruption dentaire en elle-même peut se diviser en cinq phases (Marks SC Jr and Schroeder HE 1996) :

- 1- mouvements pré-éruptifs
- 2- éruption intra-osseuse (ou pré-fonctionnelle), quand la couronne dentaire est entourée du sac folliculaire
- 3- pénétration muqueuse
- 4- éruption pré-occlusale, quand la couronne dentaire fait son apparition dans la cavité buccale et le sac folliculaire évolue alors en ligament parodontal
- 5- éruption post-occlusale (compensation de l'attrition occlusale)

2.1.1 Théories proposées sur les mécanismes d'éruption

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le mécanisme d'éruption dentaire.

Formation radiculaire

La croissance radiculaire de la dent fournirait une force d'éruption à la dent. Cependant, cette théorie a été réfutée par certains auteurs de manière expérimentale : en effet, en sectionnant les racines de certaines dents, celles-ci continueraient à faire leur éruption. (Cahill and Marks 1980). Par ailleurs, Massler et Schour, en 1941, ont déjà remis en cause cette théorie en observant que certaines dents sans racine peuvent faire leur éruption. Par ailleurs, en 1980, Cahill et Marks, ont également pu observer l'éruption de dents après avoir réalisé l'ablation de leurs racines.

Pression hydrostatique

Il existerait une différence de pression entre les tissus apicaux à la dent et les tissus occlusaux, qui permettrait l'éruption dentaire. En effet, dans une étude réalisée par Moxham en 1979, l'administration de vasodilatateurs et vasoconstricteurs entraîne une modification de la vitesse d'éruption des dents sur des lapins. Cependant, cette théorie reste controversée car aucune association entre l'importance de la force et le degré d'éruption n'a été démontrée (Craddock and Youngson 2004).

« Force éruptive » du ligament parodontal

Il existerait des preuves que le ligament parodontal (qui dérive du sac folliculaire) fournisse la force requise pour l'éruption dentaire. En effet, les fibroblastes du ligament parodontal possèdent des propriétés contractiles. Cependant les preuves sont, pour l'instant, issues uniquement d'observations histologiques (Craddock and Youngson 2004).

Sac folliculaire

Il aurait été prouvé que le sac folliculaire serait le tissu initiateur de l'éruption dentaire.

2.1.2 Le sac folliculaire

2.1.2.1 Définition

Le sac folliculaire est un tissu non minéralisé biologiquement actif situé entre la dent et l'os alvéolaire. Il communique avec la gencive par une extension appelée gubernaculum dentis. Des fibres sont attachées entre la zone de développement radiculaire et le gubernaculum. Mais il n'est pas présent pour les canines et prémolaires permanentes (Marks SC Jr and Schroeder HE 1996).

2.1.2.2 Les études

L'hypothèse selon laquelle le sac folliculaire jouerait un rôle primordial dans le contrôle de l'éruption a d'abord été étudiée par Cahill et Marks en 1980.

Dans cette étude, ils ont inclus 9 chiens et testé l'éruption des 3^{èmes} prémolaires mandibulaires.

Leur but était d'évaluer le rôle du gubernaculum, de la racine dentaire, du sac folliculaire et de la couronne dentaire dans l'éruption.

- En réalisant l'ablation du gubernaculum, ils n'ont pas constaté de modification d'éruption.
- En sectionnant la moitié de la racine dentaire, la dent a continué son évolution normale bien qu'il n'y ait plus eu de croissance radiculaire.
- De même, après avoir sectionné la couronne dentaire, l'évolution intraosseuse de la dent était quasi-normale.

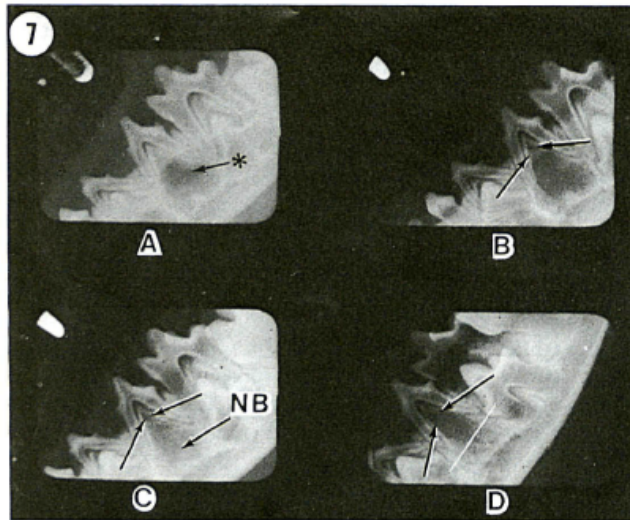


Figure 4. Ablation de la couronne dentaire avec maintien du sac folliculaire dans la crypte osseuse : Poursuite de l'évolution intra-osseuse de la dent
(Cahill and Marks 1980)

- Cependant, après ablation du sac folliculaire, les auteurs ont constaté un arrêt de l'éruption dentaire sans création du chemin d'éruption ni exfoliation de la dent temporaire. Par ailleurs, ils ont observé un arrêt de l'élongation radiculaire et une formation d'ostéodentine dans la chambre pulpaire ainsi qu'une ankylose.

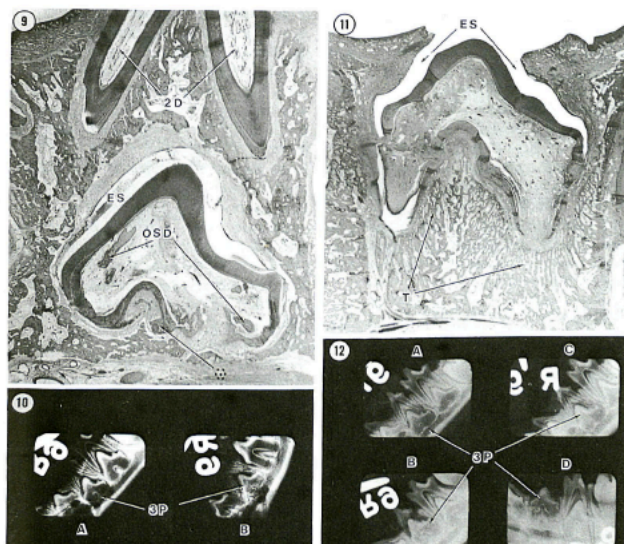


Figure 4. Ablation du sac folliculaire et échec de l'éruption dentaire
(Cahill and Marks 1980)

Dans une autre étude expérimentale de 1984, Marks et Cahill évaluent le rôle de la dent dans le processus d'éruption.

Ils ont ainsi inclus 29 prémolaires mandibulaires de chiens (3^{èmes} et 4^{èmes}) et évalué leur éruption cliniquement, radiographiquement et histologiquement.

- sur les dents où la couronne a été retirée : l'éruption a été normale par rapport aux dents contrôle, avec formation d'un chemin d'éruption et exfoliation de la dent temporaire
- sur celles où l'ensemble couronne-sac folliculaire a été extrait puis remis en place : l'éruption s'est avérée normale.
- sur celles où les cellules de la couronne ont été éliminées : il y a eu formation d'un chemin d'éruption mais pas d'éruption dentaire ni formation d'os basal. Les auteurs ont supposé que les macrophages recrutés pour éliminer les cellules nécrotiques de la couronne ont perturbé le processus d'éruption.
- sur celles où la couronne a été retirée et remplacée par une réplique métallique ou en silicone : l'éruption s'est faite normalement avec un rythme équivalent à la dent contrôle. Il y a eu création d'un chemin d'éruption avec exfoliation de la dent temporaire et formation d'os basal. Cependant, aucune attache gingivale ni osseuse n'a pu être créée avec la réplique métallique, conduisant à sa perte une fois l'éruption complète dans la cavité orale.

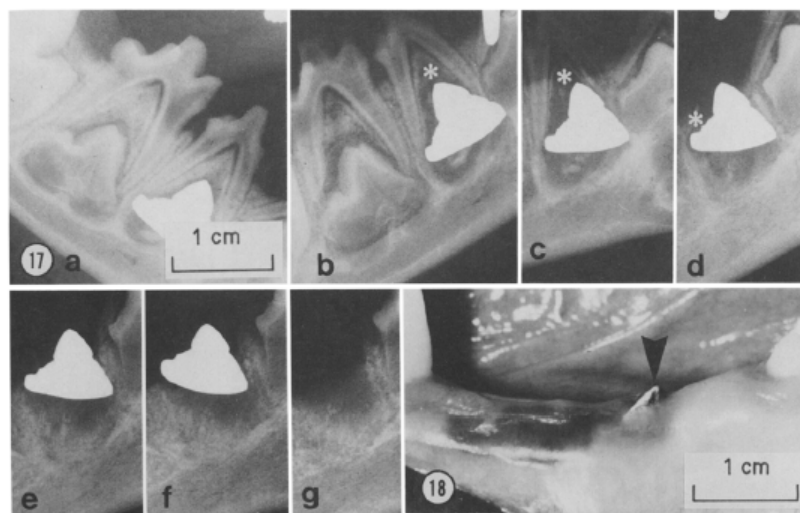


Figure 5. Remplacement de la couronne dentaire par une réplique métallique avec maintien du sac folliculaire : création d'un chemin d'éruption et éruption de la réplique métallique dans la cavité orale

(Marks SC Jr and Cahill DR 1984)

- sur celles où la couronne a été retirée et remplacée par une réplique en acrylique : il n'y a pas eu d'éruption dentaire, ni formation osseuse basale. Cependant le chemin d'éruption a pu être créé et la dent temporaire exfoliée. Les auteurs supposent que l'acrylique induit une réaction chez l'hôte pouvant perturber le phénomène d'éruption. Il est intéressant de noter que le chemin d'éruption s'est fermé en 3-4 semaines, en l'absence d'évolution dentaire. Il existerait donc une « fenêtre d'éruption » temporelle.

Procédure	Nombre de dents	Résultat
Contrôle	5	Eruption
Ablation de la couronne seule	3	Chemin d'éruption et formation d'os basal Eruption
Chirurgie de contrôle (ablation et remise en place du sac folliculaire et de la couronne)	3	Eruption
Destruction de la couronne, pulpe laissée en place	3	Absence d'éruption (ankylose)
Destruction de la couronne, pulpe retirée	2	Eruption
Couronne remplacée par une réplique métallique	5	Eruption
Couronne remplacée par une réplique acrylique	4	Absence d'éruption
Couronne remplacée par une réplique en silicone	4	Eruption
Total	29	

Figure 6. Tableau modifié récapitulatif des expérimentations et leurs résultats sur l'éruption selon Marks et Cahill (Marks SC Jr and Cahill DR 1984)

Les conclusions de ces études sont les suivantes :

- la résorption osseuse et la création du chemin d'éruption sont indépendantes de l'éruption dentaire (Marks SC Jr and Cahill DR 1984) (Cahill 1969)
- l'éruption dentaire est dépendante de la résorption osseuse
- le sac folliculaire régule le phénomène d'ostéoclastogenèse lors de la phase intraosseuse de l'éruption par signalisation moléculaire (G. E. Wise and King 2008) (Cahill and Marks 1980)
- il existerait une fenêtre temporelle d'éruption (Marks SC Jr and Cahill DR 1984)

Il est intéressant de noter que, dans ces études, il n'a pas été possible, techniquement, de séparer le sac folliculaire à proprement parler de l'ensemble épithélium adamantin externe/réticulum étoilé/épithélium adamantin interne (qui se transforme ensuite en épithélium adamantin réduit). En 1994, certains auteurs ont constaté que l'épithélium adamantin seul ne permet pas d'obtenir l'évolution correcte de la dent en l'absence du sac folliculaire propre (Larson, Erik et al. 1994). Cependant, le rôle du sac folliculaire seul sans épithélium adamantin n'a pas pu être étudié, nous ne connaissons donc pas leur degré d'interdépendance dans le contrôle de l'éruption.

Des études menées sur des modèles de rats ostéopétriques ont montré un retard d'éruption associé à une perturbation de l'ostéoclastogenèse, ce qui montrerait la nécessité de création d'un chemin d'éruption par résorption osseuse pour permettre l'éruption dentaire (Sandy C. Marks 1976).

Le contrôle de l'éruption par le sac folliculaire : la théorie du guidage de l'éruption

L'éruption dentaire peut donc être définie comme étant le développement de la dent à travers l'os par un métabolisme osseux coordonné (Marks SC Jr and Schroeder HE 1996).

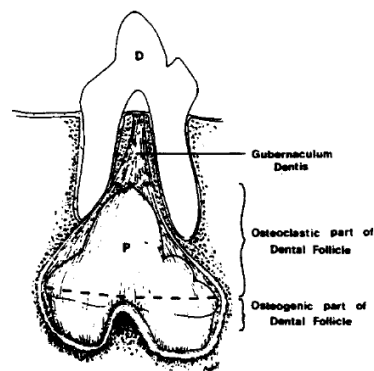
Le guidage de l'éruption dentaire par le sac folliculaire est à la fois spatial et temporel (Marks SC Jr and Schroeder HE 1996) :

- 1- le chemin d'éruption dépend des zones de résorption et d'apposition osseuses définies par le sac folliculaire qui agit de manière polarisée. En effet, certains auteurs ont constaté l'absence de résorption osseuse en retirant la partie coronaire du sac folliculaire et l'absence de formation osseuse en retirant la partie basale. Dans les

deux cas, l'éruption osseuse ne peut pas se produire (Sandy C. Marks and Cahill 1987).

Le sac folliculaire assure donc la coordination de deux phénomènes opposés nécessaires à l'éruption physiologique de la dent (Gary E. Wise and Yao 2006).

Par ailleurs, l'ostéoclastogenèse est associée à la résorption de la dent temporaire, tandis que l'ostéogenèse est associée à la croissance radiculaire de la dent.



*Figure 7. Polarisation du sac folliculaire
(Sandy C. Marks and Cahill 1987)*

- 2- Certains auteurs suggèrent l'existence d'une « horloge » dans l'organe amélaire : l'éruption se réalise dans une fenêtre de temps bien définie et le sac folliculaire assurerait donc un contrôle temporel de l'éruption.

Le sac folliculaire contrôlerait localement l'éruption en régulant l'expression spatiale et temporelle de certains gènes qui aboutirait en une cascade métabolique coordonnée (G. E. Wise 2009).

Par ailleurs, des études récentes ont montré, qu'en retour, l'os alvéolaire contrôlerait la morphogenèse dentaire pour permettre un remodelage osseux simultané au développement radiculaire (Gama et al. 2015).

Ainsi, les éruptions ectopiques de certaines dents pourraient s'expliquer par une activité aberrante du follicule. Cliniquement, il serait alors possible d'intervenir en stimulant localement la résorption par extraction de la dent temporaire correspondante, exérèse d'os ou incision gingivale (Marks SC Jr and Schroeder HE 1996).

2.2. Signalisation moléculaire

2.2.1 Cytologie

Juste avant le début de l'éruption intra-osseuse de la dent, un afflux de cellules mononucléées dans la partie coronaire du sac folliculaire se produit. Ces cellules mononucléées fusionnent et se différencient ensuite en ostéoclastes dans le 1/3 coronaire de la crypte osseuse, permettant ainsi d'initier l'ostéoclastogenèse et la formation d'un chemin d'éruption (G. E. Wise and King 2008).

En effet, le remodelage osseux nécessaire à l'éruption dentaire, implique plusieurs lignées cellulaires, dont les ostéoclastes et les ostéoblastes. Les ostéoclastes sont des cellules géantes multinucléées capables de résorber le tissu osseux minéralisé (par un mécanisme acide extra-cellulaire) et possédant une morphologie polarisée. Les ostéoblastes, peuvent former du tissu osseux et deviennent des ostéocytes quand ils se retrouvent enfermés dans la matrice osseuse qu'ils ont créée. Les monocytes, macrophages et cellules endothéliales contribuent aussi au remodelage osseux en interagissant avec les cellules ostéogéniques soit directement, soit par l'intermédiaire de cytokines (Steeve et al. 2004).

Le sac folliculaire tient alors plusieurs rôles dans l'organisation du remodelage osseux associé au mécanisme d'éruption :

- tissu-cible attractif pour les précurseurs mononucléées
- dépôt cellulaire
- site de formation des ostéoclastes
- récepteur de signaux paracrines émis par la dent et transmis aux ostéoclastes : ces signaux proviendraient du reticulum étoilé ou de l'épithélium adamantin réduit.

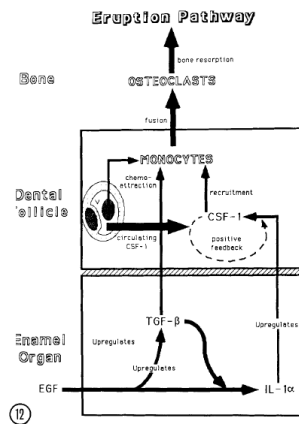


Figure 8. Voie de signalisation moléculaire permettant la création du chemin d'éruption
(Marks SC Jr and Schroeder HE 1996)

2.2.2 Cascade moléculaire

Le remodelage osseux nécessaire à l'éruption dentaire nécessite un microenvironnement permettant la formation des cellules osseuses et leur activité.

2.2.2.1 Recrutement des cellules mononuclées

Les cellules mononuclées TRAP-positives (Tartrate Resistant Acid Phosphatase) sont les précurseurs des ostéoclastes et l'initiation de l'éruption correspond à leur arrivée dans le sac folliculaire (G. E. Wise 2009). Ces monocytes arrivent dans le sac folliculaire par voie vasculaire ; en effet, au début de l'éruption, le sac folliculaire est un tissu richement vascularisé, comportant de nombreux fibroblastes et des fibres de collagène dans la matrice extra-cellulaire (Wise, GE, Marks SC Jr, and Cahill DR 1985).

Leur recrutement est permis par deux chimiokines sécrétées au niveau du sac folliculaire : CSF-1 et MCP1 (Que and Wise 1997). MCP-1 est exprimé par les fibroblastes. Ainsi, chez le rat et la souris, le pic d'expression de CSF-1 et MCP-1 correspond à un influx de monocytes (Wise, GE, Huang, H, and Que, BG 1999).

CSF-1, sécrété par les cellules du sac folliculaire, permet la différenciation des précurseurs mononuclées en ostéoclastes et possède un effet autocrine positif. Son expression est augmentée par IL1 α et PTHrP, situées dans le reticulum étoilé, par un effet paracrine.

L'expression non seulement spatiale, mais aussi temporelle de IL1 α et PTHrP régulerait dans l'espace et dans le temps le recrutement et la différenciation morphologique des ostéoclastes, tel une « horloge » moléculaire (G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002).

Des études récentes ont découvert une 3^e cytokine du sac folliculaire, EMAP-II, ayant également un effet chémotactique sur les cellules mononucléées et stimulant l'expression de CSF-1 et MCP-1 (G. E. Wise 2009). De même, TGF β 1 aurait un effet chémotactique sur les cellules mononucléées et les ostéoclastes (D. Liu et al. 2005).

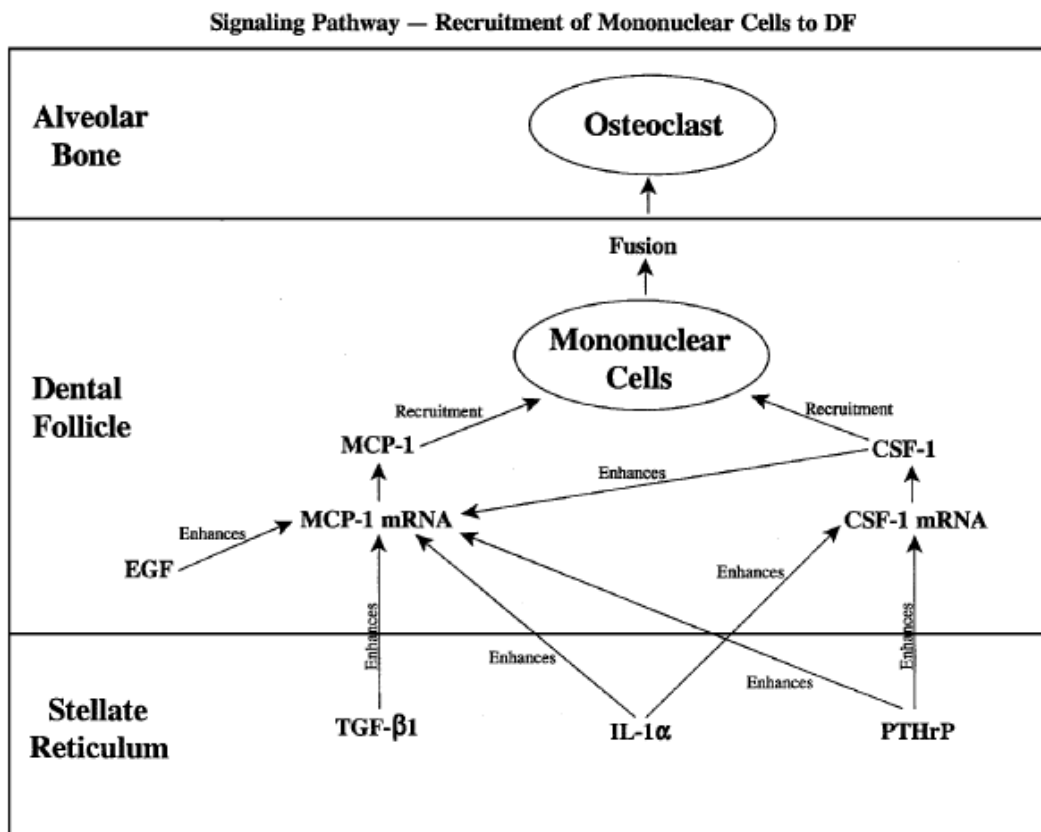


Figure 9. Voie de signalisation moléculaire permettant le recrutement des cellules mononucléées au niveau du sac folliculaire (G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002)

2.2.2.2 Formation des ostéoclastes et contrôle de la balance RANK-L/OPG

2.2.2.2.a La triade RANK/RANK-L/OPG

Une fois les cellules mononucléées recrutées, celles-ci doivent fusionner en ostéoclastes.

Trois molécules jouent un rôle majeur dans la formation et la prolifération des ostéoclastes : RANK-L, OPG et CSF-1.

RANK-L (*TRANCE/ODF/OPGL/ligand du récepteur activateur de NFκB*)

RANK-L, protéine de 317 acides aminés de la famille des TNF, existe sous deux formes. Il peut être transmembranaire, à la surface des ostéoblastes et des cellules stromales. Il peut également se présenter sous forme soluble et être sécrété par les cellules stromales osseuses et les cellules dendritiques voisines. Il interagit avec RANK, récepteur transmembranaire à la surface des précurseurs ostéoclastiques. Lors de sa liaison à RANK sur les cellules mononucléées, il stimule leur activation et leur fusion en ostéoclastes. Les ostéoclastes matures possèdent également le récepteur RANK à leur surface et l'interaction avec RANK-L induit leur activité résorbante (Bilezikian, Raisz, and Martin 2008) (Steeve et al. 2004). La liaison RANK-RANK-L stimule donc l'ostéoclastogenèse en agissant à deux niveaux : elle permet d'une part, la différenciation morphologique des ostéoclastes et, d'autre part, elle promeut leur activité ostéoclastique (Kobayashi et al. 2000).

Dans une étude menée par Kong en 1999, des souris ayant une perturbation du gène codant pour RANKL, présentent une ostéopétrose sévère, un défaut d'éruption dentaire et un défaut d'ostéoclastes. In vitro, les ostéoblastes de ces souris n'étaient pas en mesure d'initier la différenciation morphologique des précurseurs ostéoclastiques et aucun ostéoclaste TRAP-positif n'a pu être détecté. En revanche, en rajoutant RANKL dans la culture, le développement ostéoclastique a pu être restauré. Ainsi, RANKL joue un rôle essentiel dans le phénomène d'ostéolyse.

Par ailleurs, RANKL est impliquée dans l'immunité en régulant les interactions entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T (Kong et al. 1999).

RANK, dans sa forme transmembranaire, possède un domaine extracellulaire comportant 4 domaines riches en cystéine dans sa partie N-terminal (Bilezikian, Raisz, and Martin 2008). Il appartient à la famille des récepteurs à TNF et peut être exprimé à la surface des

précurseurs ostéoclastiques, les ostéoclastes matures, les cellules immunitaires (B, T, dendritiques) et les fibroblastes (Steeve et al. 2004).

Une fois la liaison RANK/RANK-L assurée, la voie de signalisation s'active au niveau intracellulaire. Tout d'abord, la partie cytoplasmique de RANK interagit avec les adaptateurs de la famille TRAF, notamment TRAF6. Puis, ces adaptateurs activent des facteurs de transcription (c-fos, NFκB, JNK) qui permettent l'activation génique au sein des noyaux des précurseurs ostéoclastiques et des ostéoclastes (Bilezikian, Raisz, and Martin 2008).

Une mutation du gène RANK peut conduire à des pathologies osseuses telles que l'ostéopétrose ou certaines formes d'ostéolyse. Par ailleurs, il a été démontré, dans certaines études menées sur la souris, qu'une sur-expression de RANK conduit à une éruption dentaire prématurée (Castaneda et al. 2011).

OPG (OCIF)

OPG, de la famille des récepteurs de TNF, est un récepteur soluble de RANK-L sécrété par les ostéoblastes et les ostéoclastes. C'est une protéine de 401 acides aminés quand elle est sécrétée et qui en possède 380 dans sa forme mature clivée (Steeve et al. 2004). Elle agit comme un inhibiteur compétitif en inhibant la liaison RANK/RANK-L. En effet, elle possède, comme RANK, 4 domaines riches en cystéine et peut donc se lier à RANK-L à la place de RANK. Ainsi, elle bloque la différenciation des ostéoclastes et joue donc un rôle régulateur de l'ostéoclastogénèse. Son expression est diminuée par PTHrP, sécrété par le réticulum étoilé, et CSF-1 ; elle est, en revanche, augmentée par BMP-2 (G. E. Wise, Ding, and Yao 2004).

CSF-1 (M-CSF)

CSF-1, qui est produit par les cellules du sac folliculaire (Wise, GE and Lin, F 1994), stimule l'ostéoclastogénèse par deux moyens. Tout d'abord, CSF-1 stimule l'expression de RANK à la surface des précurseurs ostéoclastiques et participe donc à leur différenciation et activation (Gary E. Wise et al. 2005). Par ailleurs, il diminue également l'expression de OPG et stimule donc la formation d'ostéoclastes à partir des cellules mononucléées (Gary E. Wise et al. 2005). Son expression est augmentée par IL1α et il présente un contrôle autocrine

positif (S. C. Marks, Gorski, and Wise 1995). L'expression de IL1 α est elle-même stimulée par EGF (G. E. Wise and Lin 1995).

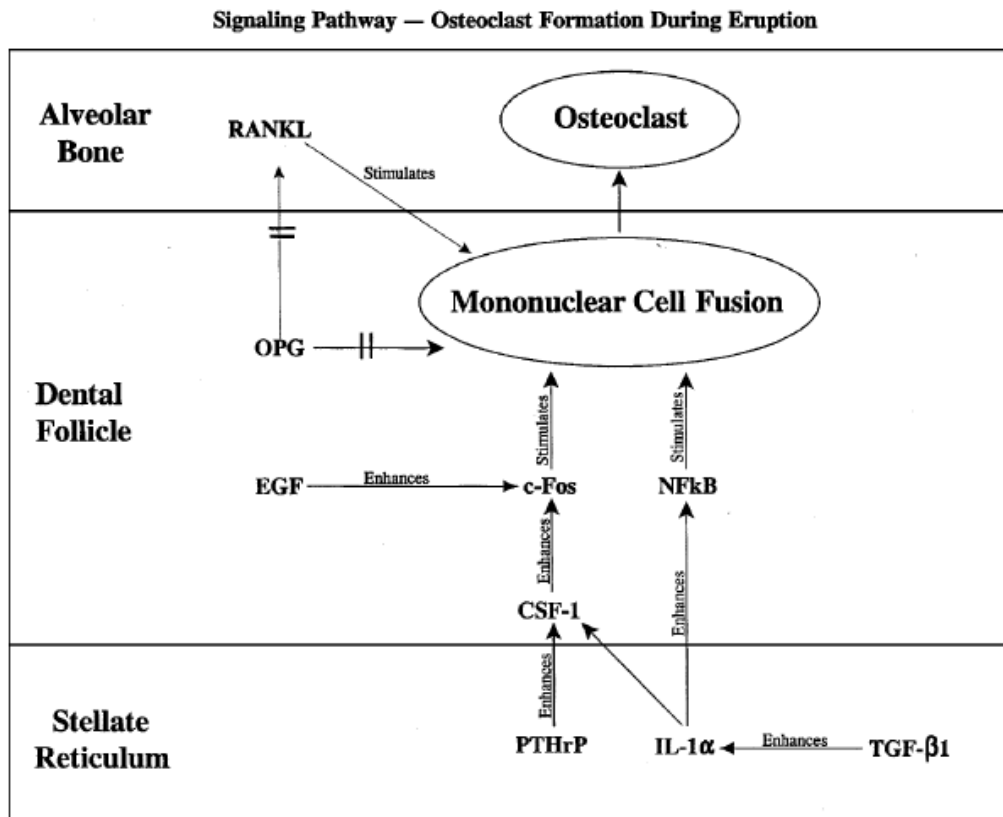


Figure 10. Voie de signalisation moléculaire permettant la formation des ostéoclastes
(G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002)

Par ailleurs, la molécule CSF-1/M-CSF joue trois rôles sur l'ostéoclastogénèse :

- il stimule l'expression de RANK
- il favorise la différenciation cellulaire
- il promeut la survie cellulaire (Arai et al. 1999)

La voie RANK/RANK-L/OPG n'est pas la seule à activer l'ostéoclastogénèse. Il a été montré que TNF α , par sa liaison avec les récepteurs TNFR1 et TNFR2, stimule la différenciation des précurseurs ostéoclastiques, par une voie indépendante de RANK/RANK-L/OPG. Cependant, TNF α n'est pas capable d'en assurer la différenciation fonctionnelle (Kobayashi et al. 2000).

De même, l'expression de c-fos peut être augmentée par CSF-1 et EGF, et NFκB peut être activé par IL1α (G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002). IL1α permet d'activer directement la fonction ostéoclastique des ostéoclastes différenciés en se liant à IL1-R (Kobayashi et al. 2000).

2.2.2.2.b Contrôle du ratio RANK-L/OPG

Le remodelage osseux semble être contrôlé essentiellement par la balance RANK-L/OPG qui peut induire une résorption osseuse ou, au contraire, une ostéogenèse excessive (Steeve et al. 2004)

Chez le rat, il a été observé deux pics d'ostéoclastogenèse au moment de l'éruption :

- le 1^{er}, majeur, survenant au 3^e jour post-natal
- le 2^{ème}, mineur, survenant au 9^e jour post-natal (D. Liu et al. 2005)

Le 1^{er} pic d'ostéoclastogenèse correspond à une diminution d'expression de OPG permise par une expression maximale de CSF-1, MCP-1 et PTHrP, présents respectivement dans le sac folliculaire et le reticulum étoilé (G. E. Wise et al. 2000). Lors de ce pic, l'expression de RANK-L n'est pas augmentée, mais la diminution de OPG permet un ratio RANK-L /OPG favorable à l'ostéoclastogenèse (G. E. Wise 2009) .

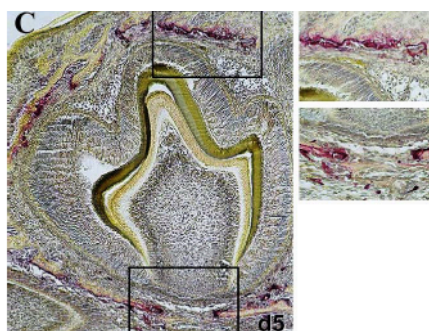


Figure 11. Polarisation du sac folliculaire : expression localisée des ostéoclastes dans la partie occlusale du sac folliculaire à partir du 5e jour post-natal chez la souris (Heinrich et al. 2005)

Lors du 2^{ème} pic, l'expression de RANK-L et celle d'OPG augmentent: en effet, l'expression de CFS-1 (inhibiteur de OPG) diminue. Ainsi, le ratio RANK-L/OPG reste en faveur de

l'ostéoclastogenèse mais est moins important que lors du 1^{er} pic ; c'est pour cela qu'il s'agit d'un pic mineur.

Le rôle de RANK-L et CSF-1 dans la différenciation morphologique et fonctionnelle des ostéoclastes est représenté dans la figure 12.

Le contrôle de la balance RANK-L/OPG lors de ce 2^{ème} pic implique deux molécules : VEGF et TNF α .

- **VEGF**, dont l'expression est maximale lors de ce 2^{ème} pic, stimule l'expression de RANK-L et pourrait remplacer CSF-1 dans le recrutement et la différenciation des précurseurs mononucléés (G. E. Wise 2009) (Gary E Wise and Yao 2003).
- **TNF α** : c'est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages et qui est sur-exprimée dans certaines pathologies (arthrite rhumatoïde, parodontite). Elle interagit avec deux types de récepteurs membranaires : TNFR1 et TNFR2 (Steeve et al. 2004). Son expression augmente légèrement lors du 3^{ème} jour mais elle est maximale lors du 9^{ème} jour. Elle permet d'augmenter celle de RANK-L, VEGF et MCP-1. Elle agirait également sur les cellules endothéliales pour promouvoir l'adhésion des précurseurs ostéoclastiques. Par ailleurs, elle serait impliquée dans les parodontites, en étant sécrétée à partir du ligament parodontal, lui-même issu du sac folliculaire (Gary E Wise and Yao 2003).

Avant le 1^{er} pic d'ostéoclastogenèse, lors du 1^{er} jour post-natal chez la souris, OPG est présente en grande quantité dans la partie occlusale du sac folliculaire. Certains auteurs suggèrent que cela permettrait d'éviter une ostéoclastogenèse prématurée, ce qui suppose un contrôle temporel du phénomène d'éruption (Heinrich et al. 2005).

Par ailleurs, des études ont montré qu'une autre molécule, SFRP-1 inhibe l'ostéoclastogenèse par une voie différente de OPG : en effet, elle inhiberait la fusion des précurseurs mononucléés. Son expression est diminuée lors des deux pics d'ostéoclastogenèse (G. E. Wise 2009) (Dawen Liu and Wise 2007).

Ainsi, la diminution d'expression d'OPG et SFRP1 serait essentielle pour permettre l'ostéolyse nécessaire à l'éruption dentaire (Dawen Liu and Wise 2007).

Il est intéressant de noter que l'expression de BMP2, qui stimule l'ostéogenèse, est également maximale lors du 9^{ème} jour. Deux phénomènes antagonistes se produisent en même temps, à des endroits différents, car la localisation de l'expression des molécules n'est pas la même : celle de TNF α se produit dans la région coronaire du follicule dentaire et celle de BMP2 se produit dans la partie basale (D. Liu et al. 2005).

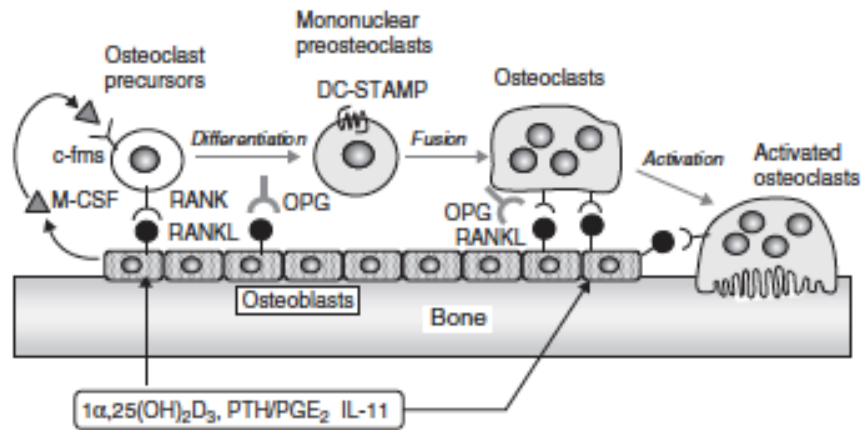


Figure 12. Représentation schématique de la différenciation morphologique et fonctionnelle des ostéoclastes contrôlée par RANK-L et M-CSF1 (Bilezikian, Raisz, and Martin 2008)

2.2.2.3 Ostéogenèse et rôle des ostéoblastes

Parallèlement à la résorption osseuse nécessaire à la création d'un chemin d'éruption, une ostéogenèse se produit au niveau apical et latéral du germe. La concordance de ces deux phénomènes est permise par la polarisation du sac folliculaire, avec une expression majoritaire de RANK-L dans sa partie coronaire et l'expression de BMP2 (marqueur de l'ostéogenèse) dans sa partie basale (G. E. Wise 2009). La différenciation des ostéoblastes est régulée par RUNX2 (Cbfa1/Cosf2), transcripteur dont l'expression est augmentée par BMP2 (G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002).

De plus, l'expression de OPG est supérieure à celle de RANK-L dans la partie apicale du sac folliculaire, témoignant d'une tendance à l'inhibition de l'ostéoclastogenèse à la partie apicale du germe dentaire. Ainsi, chez la souris, à partir du 5^{ème} jour post-natal, survient une

diminution importante du nombre d'ostéoclastes dans la partie basale du sac folliculaire (Heinrich et al. 2005).

L'expression de BMP2 chez le rat augmente lors du 3^{ème} jour post-natal et devient maximale lors du 9^{ème} jour, ce qui correspond à un début d'ostéogenèse lors du 3^{ème} jour et une formation osseuse rapide lors du 9^{ème} jour (G. E. Wise 2009). Ainsi, lors du 1^{er} pic d'ostéoclastogenèse (3^{ème} jour), alors que la partie coronaire de la crypte osseuse présente des plages de résorption, de l'os trabéculaire se forme dans sa partie basale. Lors du 2^{ème} pic d'ostéoclastogenèse (9^{ème} jour), la formation osseuse rapide entraîne une diminution de la profondeur de la crypte osseuse. Cependant, lors du 7^{ème} jour post natal, l'expression de BMP-2 est similaire entre la partie coronaire et basale de la crypte, ce qui correspond à une baisse de l'activité ostéogénique (Gary E. Wise, Yao, and Henk 2007).

Ainsi, certains auteurs suggèrent que l'ostéogenèse présente à la partie basale de la crypte osseuse constituerait la « force motrice » permettant au germe dentaire d'évoluer en direction occlusale à travers le chemin d'éruption, lui même créé par résorption osseuse (Gary E. Wise, Yao, and Henk 2007).

Bien que cela reste à prouver, certains auteurs suggèrent que les cellules souches présentes dans le sac folliculaire peuvent se différencier en ostéoblastes et jouer un rôle dans l'éruption dentaire (G. E. Wise 2009) (S. Yao et al. 2008).

Cependant, le rôle des ostéoblastes ne se limite pas à la formation osseuse car ils sont impliqués dans la voie de signalisation RANK-L/OPG avec les ostéoclastes, ce qui suggérerait une coordination entre les phénomènes de formation et résorption osseuse.

Par ailleurs, la présence, bien que minoritaire, de RANK-L dans la partie basale du sac folliculaire reste nécessaire pour assurer le remodelage osseux à la partie apicale du germe (Gary E. Wise and Yao 2006).

Ainsi, de nombreuses molécules sont mises en jeu dans les différentes étapes de l'éruption dentaire et notamment dans les phénomènes de remodelage osseux. Il existe une certaine redondance, plusieurs molécules pouvant avoir la même action. Ceci permettrait d'assurer le phénomène d'éruption au cas où il existerait un défaut d'expression d'une de ces molécules.

2.2.2.4 Sacs folliculaires et canines incluses

Dans une étude réalisée par Ericson et Bjerklin, en 2001, la taille et la forme de sacs folliculaires de canines incluses sont évaluées sur des coupes de scanner, comparativement à des canines évoluant normalement. Ils ont constaté que la largeur maximale du sac folliculaire des canines incluses est statistiquement plus grande que celle des sacs folliculaires des canines qui font leur éruption normalement. En revanche, cela ne concerne que les canines incluses vestibulaires et non palatines. Par ailleurs, les canines incluses ont significativement plus de sacs folliculaires asymétriques que les canines évoluant normalement. Cependant, il est difficile d'émettre une conclusion à partir de cette étude car la taille des sacs folliculaires évolue en fonction du stade d'éruption de la dent.

D'autre part, certains auteurs suggèrent que les défauts d'éruption des canines (inclusions, transposition,...) pourraient être dus à un problème de signalisation cellulaire au sein du sac folliculaire (Camilleri 2005).

2.2.3 Un modèle d'éruption plus complexe ?

Malgré la preuve de la nécessité d'un remodelage osseux pour permettre l'éruption dentaire, il y a, actuellement, peu de données sur la « force mise en jeu » pour initier l'éruption. Certains modèles ont alors été développés pour tenter d'expliquer ce phénomène, notamment des concepts de mécano-biologie.

En 2013, Sarrafpour et al. ont réalisé une étude par éléments finis pour émettre une hypothèse sur le facteur déclenchant l'éruption dentaire.

En effet, ils ont observé que dans certains cas d'inclusions dentaires, notamment des dents de sagesse mandibulaires, les germes peuvent prendre une mauvaise orientation sans, pour autant, poursuivre leur éruption dans cette direction. Ainsi, il existerait d'autres facteurs que le sac folliculaire seul pour créer un chemin d'éruption.

En outre, les os de la mandibule et du maxillaire sont soumis à des forces physiologiques : forces musculaires pendant la mastication, phonation, ventilation, posture. Or l'os répond à ces contraintes par des phénomènes d'apposition et résorption.

L'éruption dentaire étant soumise également à l'ostéolyse et ostéogenèse, ils ont voulu savoir si, éventuellement, ces contraintes musculaires pouvaient avoir une influence sur le remodelage osseux nécessaire à l'éruption dentaire.

Ils ont alors analysé la mandibule d'un enfant de 8 ans par la méthode des éléments finis. Après application de forces musculaires sur la mandibule (équivalentes aux forces physiologiques de mastication, appliquées sur un certain nombre de points occlusaux), ils ont observé les contraintes exercées sur les différents tissus de la mandibule (os, dent, germes,...) selon une loi hydrostatique.

Ainsi, c'est dans les tissus mous (sac folliculaire et ligament parodontal) que les déformations induites par les forces de mastication ont été les plus fortes. Par ailleurs, il s'avère que les follicules dentaires des canines et prémolaires (dents qui s'apprêtent à commencer leur évolution intra-osseuse à l'âge de 8 ans) subissent relativement plus de contraintes de compression que de tension au niveau coronaire, et inversement au niveau apical.

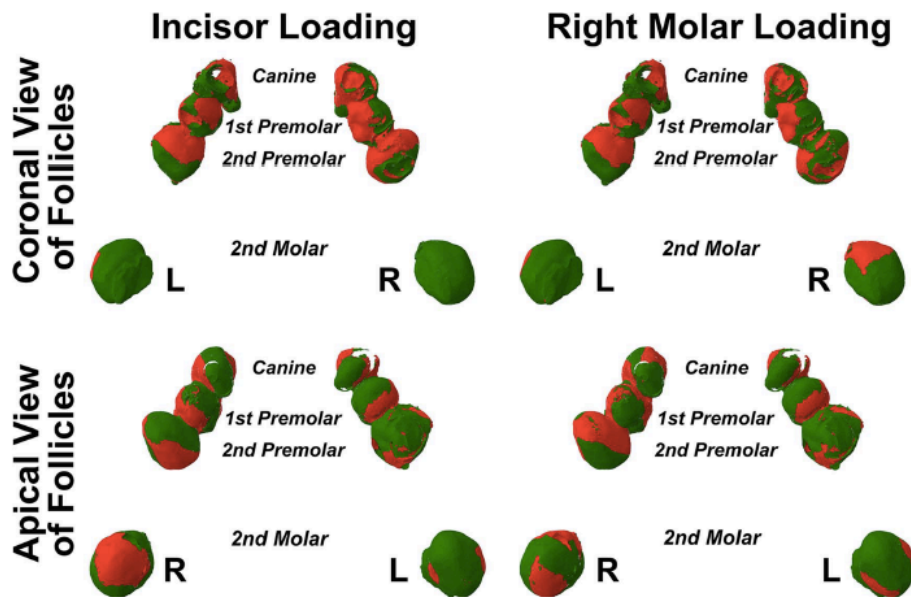


Figure 13. Contraintes de compression et de tension au niveau des parties coronaires et apicales des sacs folliculaires lors des contraintes de mastication incisives et molaires (Sarrafpour et al. 2013)

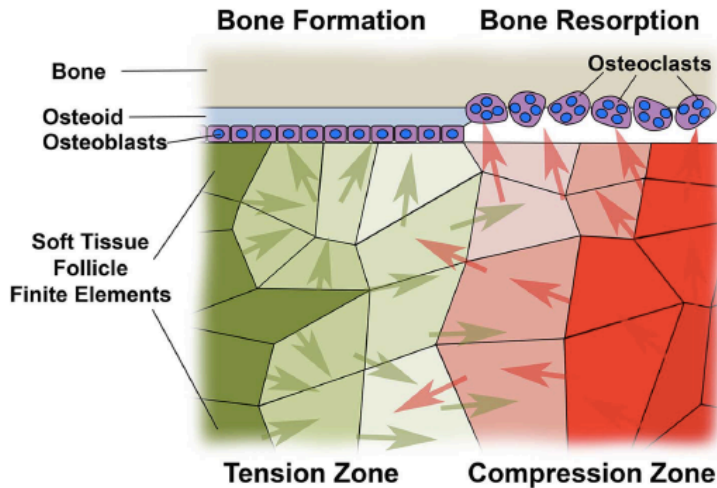


Figure 14. « Unités de réponse biologiques » : remodelage osseux au niveau de l'interface entre le sac folliculaire et l'os adjacent en fonction des contraintes équivalentes appliquées au niveau du follicule (Sarrafpour et al. 2013)

Le follicule dentaire constituerait, selon ce modèle, le mécano-récepteur qui détecterait les contraintes induites et conduit au remodelage osseux : ses cellules répondent aux contraintes (compression et tension), en libérant différents facteurs solubles qui induiront une ostéolyse ou une ostéogenèse. Ce modèle d'éruption présente des similarités avec celui des mouvements dentaires post-éruptifs où c'est le ligament parodontal qui jouerait le rôle de récepteur sensoriel des contraintes mécaniques (notamment lors d'un mouvement dentaire orthodontique).

La frontière entre le follicule dentaire et l'os adjacent constituerait l'interface critique de l'éruption car siège du remodelage osseux (Sarrafpour et al. 2013).

L'éruption dentaire est un phénomène complexe dont le mécanisme n'a pas encore été complètement élucidé.

Toutefois, il semblerait que le sac folliculaire contrôle l'éruption en jouant le rôle d'interface entre l'os environnant et la dent.

Nous pouvons alors supposer qu'une altération d'un gène impliqué dans la morphogenèse du maxillaire puisse se manifester à deux niveaux :

- au niveau osseux : par un trouble du remodelage osseux qui se traduirait par un phénotype squelettique particulier
- au niveau dentaire : par un défaut d'éruption, par l'intermédiaire du sac folliculaire

En effet, un certain nombre de facteurs moléculaires du sac folliculaire impliqués dans l'éruption ont été identifiés et semblent jouer un rôle dans le remodelage osseux nécessaire à l'éruption dentaire.

Ainsi, nous pourrions émettre deux hypothèses :

- les canines incluses palatines seraient liées à une altération de signalisation au niveau du sac folliculaire qui traduirait un trouble de remodelage osseux et un défaut de développement du naso-prémaxillaire
- ce problème métabolique pourrait être suspecté cliniquement et radiologiquement par un phénotype squelettique particulier (hauteur et profondeur du maxillaire)

Comme les gènes exprimés au niveau du sac folliculaire sont également impliqués dans le métabolisme osseux, une étude de leur niveau d'expression au niveau des follicules des canines incluses palatines pourrait alors renseigner sur un éventuel trouble du remodelage du maxillaire.

3. ETUDE PRELIMINAIRE

3.1. Objectifs

L'éruption dentaire est un phénomène de remodelage osseux contrôlé par une cascade de molécules au niveau du sac folliculaire : CSF-1, MCP-1, PTHrP, IL1 α , TGF β 1, RANK, RANK-L, OPG, TNF α , VEGF, SFRP-1.

Or l'inclusion canine peut être considérée comme étant un défaut d'éruption d'origine multifactorielle (influence génétique à expression variable et influence environnementale).

Ainsi, plusieurs problématiques peuvent être soulevées.

- Un défaut d'expression d'une des molécules impliquées dans l'éruption dentaire peut-elle être à l'origine de cette inclusion ?
- Un trouble de la signalisation moléculaire au niveau du sac folliculaire pourrait traduire un défaut au niveau du métabolisme osseux ; cela pourrait-il se manifester cliniquement et radiologiquement par un phénotype maxillaire particulier ?

L'étude préliminaire menée a pour finalité d'identifier le niveau d'expression de certains facteurs impliqués dans l'éruption dentaire, dans les sacs folliculaires des canines incluses palatines. Nous choisissons d'étudier, tout d'abord, la triade RANK/RANK-L/OPG étant donné qu'il s'agit de la voie de signalisation principale de l'ostéoclastogénèse.

Les hypothèses testées sont les suivantes :

- Un défaut d'expression d'un ou plusieurs facteurs de signalisation du sac folliculaire contribuerait à la survenue des inclusions palatines des canines maxillaires et traduirait un trouble du remodelage osseux.
- Cela serait associé, plus spécifiquement dans le cas des canines incluses palatines, à un phénotype particulier du maxillaire et/ou naso-prémaxillaire

Pour ce faire, cette étude présente deux objectifs spécifiques :

- 1) Nous évaluerons l'expression de certaines molécules de signalisation dans le sac folliculaire de canines incluses palatines. Nous ferons de même dans le sac folliculaire d'autres dents (issues de germectomies ou d'autres inclusions dentaires). Les résultats préliminaires nous permettront de savoir si la mise en place d'un protocole d'étude plus large nous paraît justifiée ou non.

- 2) Nous analyserons les téléradiographies de profil de patients présentant des canines incluses palatines pour essayer de caractériser leur phénotype squelettique maxillaire.

Cette étude présente donc 2 volets : un volet « moléculaire » et un volet « céphalométrique », pour caractériser au mieux le métabolisme osseux local au niveau des canines incluses.

3.2. Matériels et méthodes

3.2.1 Critères d'inclusion

Etude moléculaire

L'étude est menée sur un seul centre : le service d'orthodontie de la Pitié Salpêtrière (Paris 13^e).

Nous avons établi deux groupes de patients :

- 1) un 1^{er} groupe que nous appellerons « test » présentant des canines incluses (palatines, vestibulaires et mandibulaires). Le diagnostic est établi à partir d'un CBCT.
- 2) Un 2^e groupe que nous appellerons « contrôle ».

Patients test	<ul style="list-style-type: none"> - aucun syndrome - une ou plusieurs canines incluses palatines - position intra-osseuse stricte de la canine incluse, intégrité du sac folliculaire - devant recevoir un dégagement muqueux ou une extraction de la canine incluse
Patients contrôle	<ul style="list-style-type: none"> - aucun syndrome - devant recevoir une germectomie d'une dent en processus d'éruption normale

Figure 15. Critères d'inclusion des patients « test » et « contrôle »

Les sacs folliculaires sont prélevés à partir de 2 méthodes :

- dégagements muqueux dans le cas de la mise en place ortho-chirurgicale de dents incluses
- ou bien lors de germectomies

Ces gestes chirurgicaux sont réalisés à partir d'un plan de traitement orthodontique établi indépendamment de l'étude. La collection des sacs folliculaires ne change pas ce plan de traitement ni la réalisation de ces gestes chirurgicaux.

Une des difficultés rencontrées lors de prélèvements est le caractère, parfois, très inflammatoire, du sac folliculaire ; ainsi, un certain de sacs folliculaires n'ont pas pu être prélevés car les débris n'étaient pas exploitables.

Cette étude correspond à une recherche à risque et contrainte minimales. Un consentement éclairé a été demandé à chaque prélèvement et une notice d'information a été diffusée (Annexes).

Les patients signent un consentement éclairé avant tout prélèvement et les données collectées sont anonymes. Les sacs folliculaires sont détruits à la fin de l'analyse moléculaire.

Cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) (Annexes).

Le groupe « test » comporte 6 patients (pour 6 sacs folliculaires) et le groupe « contrôle » comporte 11 patients (pour 16 sacs folliculaires). Il y a donc 22 échantillons.

L'étude menée correspond à un test préliminaire : les deux groupes « test » et « contrôle » ne sont pas comparables en taille et ne permettent pas un appariement des sujets.

Etude radiologique

Par ailleurs, une étude radiologique rétrospective est menée sur des patients avec canines incluses palatines qui ont été ou qui sont en cours de traitement par les internes du service d'Orthopédie Dento-Faciale de la Pitié Salpêtrière. Il s'agit de réaliser une analyse céphalométrique de la téléradiographie de profil initiale qui est prescrite dans le cadre du traitement orthodontique, indépendamment de l'étude menée. En effet, la téléradiographie

de profil fait partie du dossier orthodontique. Ces radiographies sont ensuite comparées à celles du groupe « test » défini plus haut.

11 téléradiographies de profil ont pu être disponibles dans le groupe contrôle et 19 téléradiographies de profil de patients avec canines incluses palatines ont pu être analysées. Il y avait un sujet présentant à la fois une canine incluse vestibulaire et une canine incluse palatine. Nous avons choisi de le mettre dans le groupe « test ». Le nombre total de téléradiographies de profil analysées était donc de 29.

3.2.2 Protocole

3.2.2.1 Analyse biomoléculaire

Afin de mieux comprendre ce processus pathologique, nous analysons par PCR (Polymerase Chain Reaction) l'expression de certaines cytokines de l'éruption dans le sac folliculaire des canines retenues palatines maxillaires en comparaison avec des canines vestibulaires et contrôle. Les données que nous exposons font partie d'un premier test dans le cadre d'une étude en cours : ils ont pour but de suggérer qu'il peut exister une différence d'expression des cytokines dans le sac folliculaire des canines retenues, en rapport à un métabolisme osseux particulier. **Il ne s'agit pas encore de tirer des conclusions définitives mais de proposer des hypothèses de travail qui seront confirmées dans un second temps par la suite de l'étude au laboratoire.**

Méthode d'analyse

Après consentement éclairé du patient, les sacs folliculaires des germes dentaires sont prélevés au moment de la chirurgie de dégagement, des boutons de traction sont collés et les tissus sont conservés immédiatement dans 1 ml de solution RNA later (QIAGEN) à 4°C pendant 24 heures et à -80°C jusqu'au moment de l'extraction des ARN.

1. Extraction des ARN

Les échantillons sont repris dans 500 µL de solution TriReagent et le tissu est broyé pour dissolution. 100 µL de chloroforme sont ajoutés pour séparer la phase aqueuse contenant les ARN, de la phase phénolique ayant servi à la purification après que l'ensemble ait été agité puis centrifugé jusqu'à obtention des deux phases. La phase aqueuse supérieure est récupérée puis mélangée avec 250 µL d'isopropanol pour permettre la précipitation des

ARN. Après la centrifugation 10 minutes à 12000g à +4°C, le culot d'ARN est rincé à l'éthanol 70 % puis repris dans de l'eau totalement dépourvue de RNase.

2. Quantification et visualisation des ARN

La concentration des ARN obtenus est déterminée en mesurant l'absorbance des solutions à 260nm, qui correspond à la longueur d'onde d'absorption d'acide nucléique.

3. Vérification de l'intégrité des ARN

Pour vérifier l'intégrité des ARN recueillis, on prend un aliquot de 1 µL d'ARN + 7 µL H₂O, auquel on ajoute 2 µL de bleu d'ARN qu'on fait centrifuger 3 secondes. Ce mélange est déposé sur un gel d'agarose et laissé migrer 30 à 45 minutes sous une tension de 60 à 70 volt. Les ARN sont ensuite visualisés sous lampe UV (transilluminator Gel Doc 2000-BioRad, Marnes la Coquette, France) et photographiés.

4. Isolation des ARN et transcription reverse

Après quantification par mesure de l'absorbance, les échantillons ont tous été dilués pour contenir la même quantité et la même concentration (200 µg/mL) d'ARN totaux.

La transcription reverse est réalisée à partir d'ARN totaux à 65°C pendant une heure en suivant le protocole du Kit "cDNA cycle" (Invitrogen, France). La solution de réaction (v=20 µL) comprend les ARN totaux (1gr), une amorce oligo dT (1gr), un inhibiteur des RNases (10 unités), un tampon de réaction (1X), des déoxyribonucléotides libres (25 pmol de chaque nucléotide), du pyrophosphate inorganique (80 pmol) et la transcriptase inverse (5 unités). A la fin de la réaction, l'enzyme est inactivée à 72°C. Les ADNc néoformés sont conservés à -20°C jusqu'à leur utilisation en PCR.

5. PCR en temps réel

La PCR en temps réel est effectuée avec l'Opticon Monitor (BioRad Laboratoires) conformément au protocole du fabricant : 5 µL d'ADN dilués au 1/25^{ème} ont été ajoutés à 10 µL d'une solution contenant les amorces spécifiques (0,4 mmol final), le Mix SYBR GREEN (1,6 µL) et de l'eau (qsp 10 µL). Le MiniOpticon est programmé selon les conditions suivantes: dénaturation (95°C pendant 3 minutes : dénaturation initiale des brins d'ADN), puis l'échantillon a subi une succession de cycles thermiques (40 cycles). Chaque

cycle comprend la dénaturation (2 secondes à 95°C) et l'hybridation (20 secondes à 60°C). Une augmentation progressive de la température de 65 à 95°C est ensuite réalisée afin de vérifier la spécificité de la réaction. C'est l'étape où est réalisée la courbe de fusion.

Chaque échantillon est rapporté à une gamme de dilution. Ainsi la concentration donnée est une unité arbitraire. Pour chaque couple d'amorce on utilisera les mêmes dilutions. Chaque échantillon est normalisé par un gène de référence, en l'occurrence dans cette étude, nous utiliserons 2 gènes de référence : le gène codant la SDHA (succinate déshydrogénase) et le gène codant pour B2M (Béta 2 microglobuline).

	Séquences des amorces « forward »	Séquences des amorces « reverse »
RANK	AGA-GAC-CAG-CCC-GAG-GAT	CTG-GAA-ATG-TGA-CTG-GAA-ACA-G
RANKL	TCG-TTG-GAT-CAC-AGC-ACA-TCA	GAC-ATC-CCA-TCT-GGT-TCC-CAT-A
OPG	CAG-CTC-ACA-AGA-ACA-GAC-TTT-CC	TCG-AAG-GTG-AGG-TTA-GCA-TGT-C

Figure 16. Séquence des différents couples d'amorces utilisés pour l'amplification en chaîne par polymérisation

(Laboratoire de physio-pathologie orale et moléculaire, Université Paris VII)

6. Analyse Statistique

L'analyse des données sera effectuée à l'aide du logiciel statistique GraphPad Prism 4 (Graphpad Software, inc, version 4.03) en utilisant un test non paramétrique : le Mann-Whitney U-Test. Le seuil de signification retenu pour les tests correspond à $p \leq 0,05$.

3.2.2.2 Analyse radiologique

Les téléradiographies de profil de sujets présentant des canines incluses palatines, prescrites dans le cadre du traitement orthodontique, sont analysées selon la méthode de Delaire sur le logiciel Delaire 2015 Evolution®.

L'analyse de Delaire a été choisie car il s'agit d'une analyse céphalométrique architecturale (analyse des valeurs céphalométriques par rapport à des valeurs idéales propres à chaque patient, en tenant compte de son âge, ethnique,...).

Les paramètres suivants ont été étudiés :

- classe squelettique (sens sagittal)
- anatomie mandibulaire (ramus, corps, angle goniale)
- hauteur de l'étage inférieur
- surface du naso-prémaxillaire et du maxillaire par rapport à des valeurs « optimales »
- niveau des points maxillaires Pti et ENA par rapport à F4
- rapport du champ maxillaire sur le champ crânio-facial

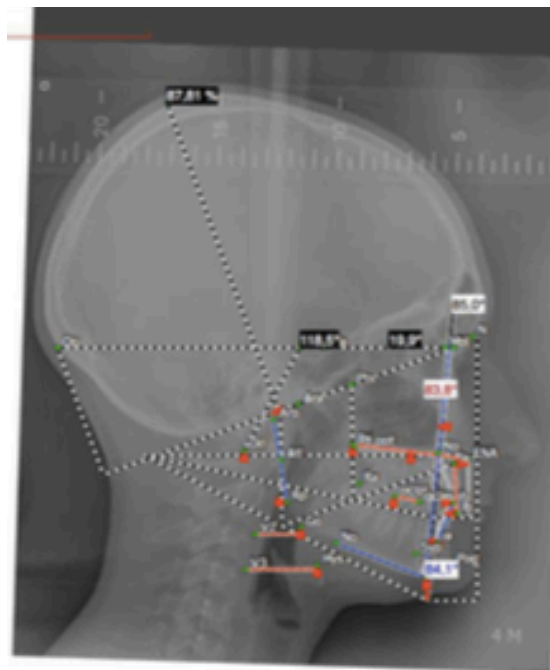


Figure 17. Analyse de Delaire réalisée sur une téléradiographie de profil

Territoires (surfaces)	Réelles	Optimales	Différences
Naso-Prémaxillaire	531 mm ²	564 mm ²	-33 mm ²
Maxillaire	1325 mm ²	1427 mm ²	-101 mm ²
Alvéolo-dentaire sup.	840 mm ²	1231 mm ²	-392 mm ²
Ramus	1608 mm ²	1691 mm ²	-83 mm ²
Corps mandibulaire +Alvéolodentaire inf.	1308 mm ²	1450 mm ²	-141 mm ²

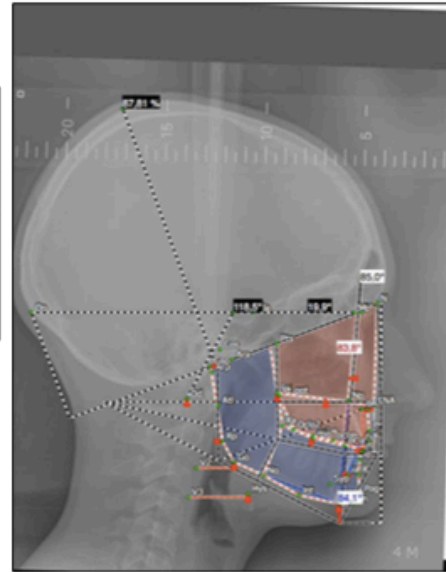


Figure 18. Analyse de la surface des territoires anatomiques par rapport à des valeurs « optimales »

3.3. Résultats

3.3.1 Analyse moléculaire

Quantification des ARN

Après mesure de l'absorbance, les concentrations en ARN ont été les suivantes.

N°	Concentration en ARN	Correspondance
1	10,0 µg/mL	Inclusion canine palatine
2	27,0 µg/mL	Inclusion canine palatine
3	25,5 µg/mL	Inclusion canine palatine
4	-	Canine mandibulaire
5	33,8 µg/mL	Odontomes
6	1,20 mg/mL	Inclusion canine vestibulaire
7	-	Inclusion canine vestibulaire
8	-	Inclusion canine vestibulaire
9	616 µg/mL	Germectomies de prémolaires
10	92,3 µg/mL	Germectomies de prémolaires
11	33,1 µg/mL	Inclusion canine vestibulaire
12	-	Inclusion canine vestibulaire
13	74,4 µg/mL	Inclusion canine palatine
14	36,8 µg/mL	Inclusion canine vestibulaire
15	22,0 µg/mL	Inclusion canine vestibulaire
16	14,0 µg/mL	Germectomies de prémolaires
17	371,0 µg/mL	Germectomies de prémolaires
18	150 µg/mL	Inclusion canine vestibulaire
19	201 µg/mL	Canine mandibulaire
20	160 µg/mL	Inclusion incisive centrale
21	-	Inclusion canine palatine
22	31,3 µg/mL	Inclusion canine palatine

Figure 19. Concentration en ARN dans chaque échantillon

Les échantillons 4, 7, 8, 12, 21 (correspondant essentiellement à des inclusions canines palatines et vestibulaires) ont une concentration trop faible en ARN pour qu'elle puisse être détectée. L'échantillon 1, qui correspond à une inclusion canine palatine, et l'échantillon 16 ont une concentration en ARN également trop faible pour réaliser la PCR.

Ainsi, 15 échantillons sur 22 ont pu être analysés par PCR.

PCR avec le gène de référence sapD

Une première PCR a été réalisée avec les 15 échantillons restants afin de tester l'expression du gène SDHA.

Les résultats sont les suivants.

N°	Cycle de sortie de la fluorescence	Correspondance
2	-	Inclusion canine palatine
3	29,45	Inclusion canine palatine
5	27,87	Odontomes
6	28,02	Inclusion canine vestibulaire
9	31,74	Germectomies de prémolaires
10	33,01	Germectomies de prémolaires
11	-	Inclusion canine vestibulaire
13	36,74	Inclusion canine palatine
14	-	Inclusion canine vestibulaire
15	34,94	Inclusion canine vestibulaire
17	28,64	Germectomies de prémolaires
18	-	Inclusion canine vestibulaire
19	29,47	Canine mandibulaire
20	30,02	Inclusion incisive centrale
22	27,73	Inclusion canine palatine

Figure 20. Cycle de sortie de la fluorescence pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène de référence SDHA

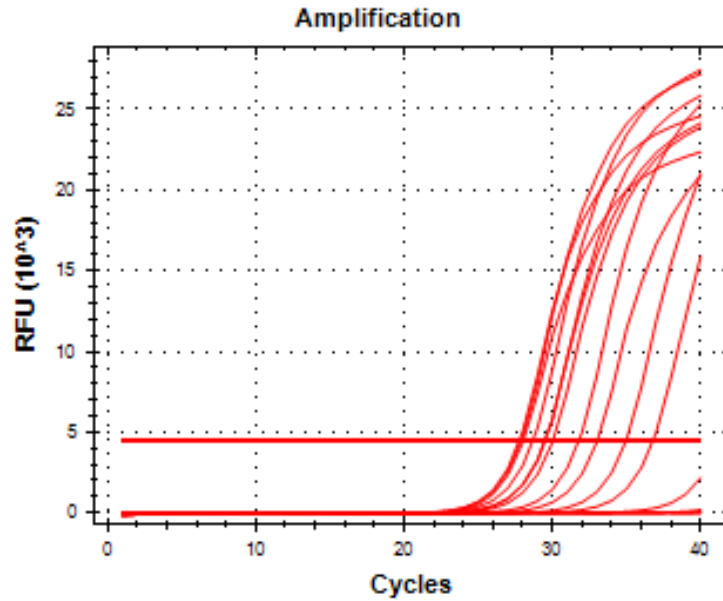


Figure 21. Courbes de concentration selon le nombre de cycles (SDHA)

Sur les 15 échantillons, 4 d'entre eux n'ont pas permis une détection de l'expression du gène de SDHA (n° 2, 11, 14,18). Cela peut avoir différentes causes :

- erreur lors de la manipulation
- dégradation des ARN

Les échantillons n° 13, 15 ont permis une détection du gène SDHA ; cependant, cette détection est très tardive, comparativement aux autres prélèvements, alors qu'il s'agit d'un gène habituellement fortement exprimé chez l'homme. Il est ainsi possible que les ARN de ces échantillons aient été dégradés.

Une deuxième PCR avec le gène de référence pour B2M a donc été réalisée.

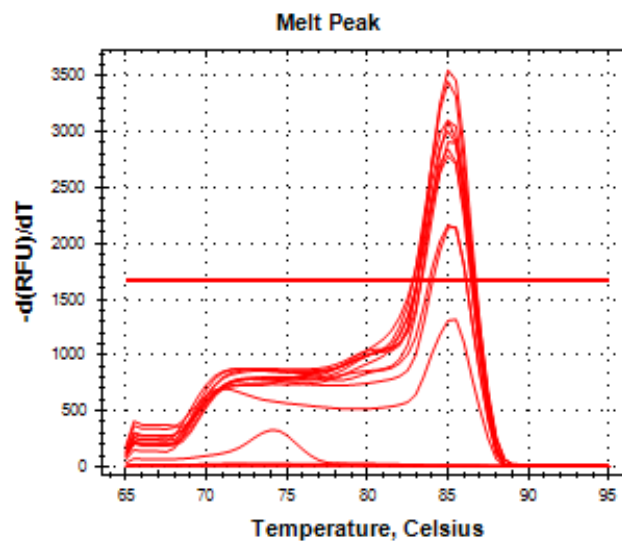


Figure 22. Spécificité de l'amplification du gène SDHA

Par ailleurs, les pics de détection de l'expression du gène codant pour SDHA se fait à la même température pour la quasi totalité des échantillons ; cela montre la spécificité de l'amplification par les primers utilisés pour le gène SDHA.

PCR avec le gène de référence B2M

Les résultats issus de la 2^{ème} PCR sont les suivants.

N°	Cycle de sortie de la fluorescence	Correspondance
2	39,26	Inclusion canine palatine
3	23,64	Inclusion canine palatine
5	20,12	Odontomes
6	21,19	Inclusion canine vestibulaire
9	24,71	Germectomies de prémolaires
10	25,25	Germectomies de prémolaires
11	39,97	Inclusion canine vestibulaire
13	31,47	Inclusion canine palatine
14	-	Inclusion canine vestibulaire
15	29,23	Inclusion canine vestibulaire
17	22,21	Germectomies de prémolaires
18	30,54	Inclusion canine vestibulaire
19	22,81	Canine mandibulaire
20	22,32	Inclusion incisive centrale
22	21,36	Inclusion canine palatine

Figure 23. Cycle de sortie de la fluorescence pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène de référence B2M

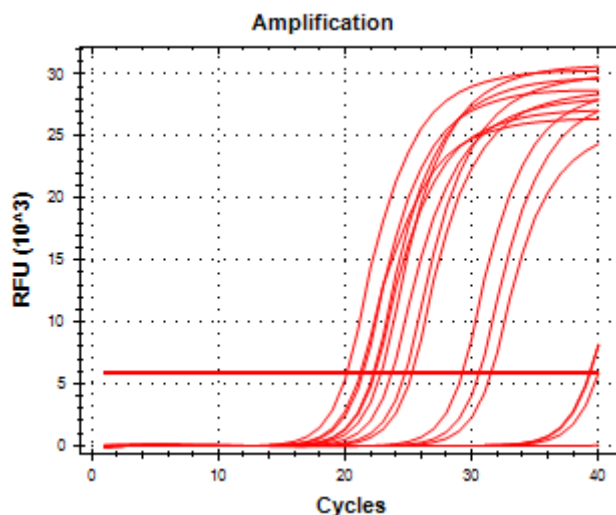


Figure 24. Courbes de concentration selon le nombre de cycles (B2M)

Lors de cette 2^{ème} PCR, seul l'échantillon 14 n'a pas permis de détection de l'amplification du gène de B2M (comme lors de la 1^{ère} PCR). Par ailleurs, les échantillons n° 2, 11, 13, 15 et 18 (dont on supposait une altération des ARN) ont permis une détection de l'amplification à un cycle tardif par rapport aux autres prélèvements. Ainsi, il est très probable qu'il y ait eu une dégradation des ARN des tubes n° 2, 11, 13, 14, 15 et 18 lors de leur extraction. Les résultats de la PCR avec les primers codants pour OPG et RANK-L ne seront sûrement pas significatifs.

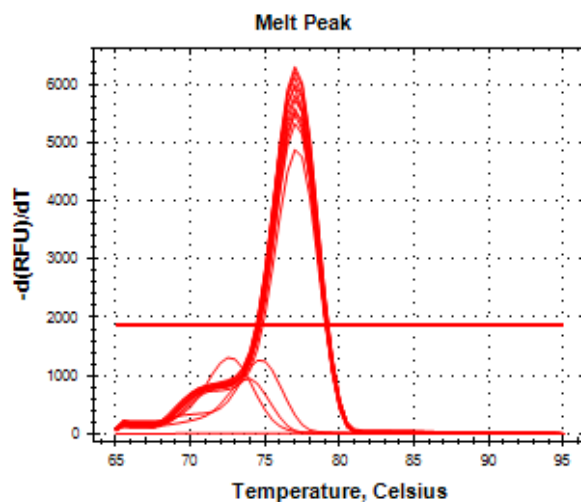


Figure 25. Spécificité de l'amplification du gène B2M

Comme pour la 1^{ère} PCR, les pics de détection de l'expression de B2M se dessinent presque tous à la même température. L'amplification par les primers codant pour B2M a donc été spécifique à ce gène.

PCR testant les gènes codant pour OPG, RANK et RANK-L

Une 3^{ème} PCR avec les primers codant pour OPG, RANK et RANKL est réalisée.

Par ailleurs, afin de permettre une certaine quantification, cette PCR a également été réalisée avec les primers codant pour B2M.

A la suite des résultats des deux premières PCR avec les gènes de référence SDHA et B2M, cette PCR a été réalisée sur :

- les échantillons n° 3, 5, 6, 9, 10, 17, 19, 20 et 22
- une gamme de 5 dilutions (à 1/5, 1/10, 1/20, 1/40, 1/80) de l'échantillon 17
- un test (eau)

Les résultats de cette PCR sont les suivants

Primers codant pour B2M

Les quantifications issues de la PCR avec le gène de référence codant pour B2M vont permettre une comparaison des résultats avec les gènes codant pour OPG, RANK, RANK-L entre eux.

En effet, en divisant les quantifications obtenues avec chaque gène testé dans chaque échantillon avec la quantification obtenue avec B2M, nous pourrions lisser les erreurs éventuelles de manipulation.

N°	Quantification	Correspondance
3	692,57346	Inclusion canine palatine
5	30195,47190	Odontomes
6	11957,35525	Inclusion canine vestibulaire
9	292,71069	Germectomies de prémolaires
10	169,93230	Germectomies de prémolaires
17	3109,61798	Germectomies de prémolaires
19	1946,62225	Canine mandibulaire
20	3595,45165	Inclusion incisive centrale
22	7327,65731	Inclusion canine palatine

Figure 26. Quantification du gène B2M

Primers codant pour OPG

N°	Cycle de sortie de la fluorescence	Quantification	Correspondance
3	29,27	2,35392	Inclusion canine palatine
5	28,79	3,81987	Odontomes
6	29,11	2,75385	Inclusion canine vestibulaire
9	28,28	6,38492	Germectomies de prémolaires
10	29,50	1,85951	Germectomies de prémolaires
17	30,27	0,85797	Germectomies de prémolaires
19	30,47	0,70303	Canine mandibulaire
20	29,91	1,23530	Inclusion incisive centrale
22	29,20	2,51946	Inclusion canine palatine

Figure 27. Cycle de sortie de la fluorescence et quantification pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène codant pour OPG

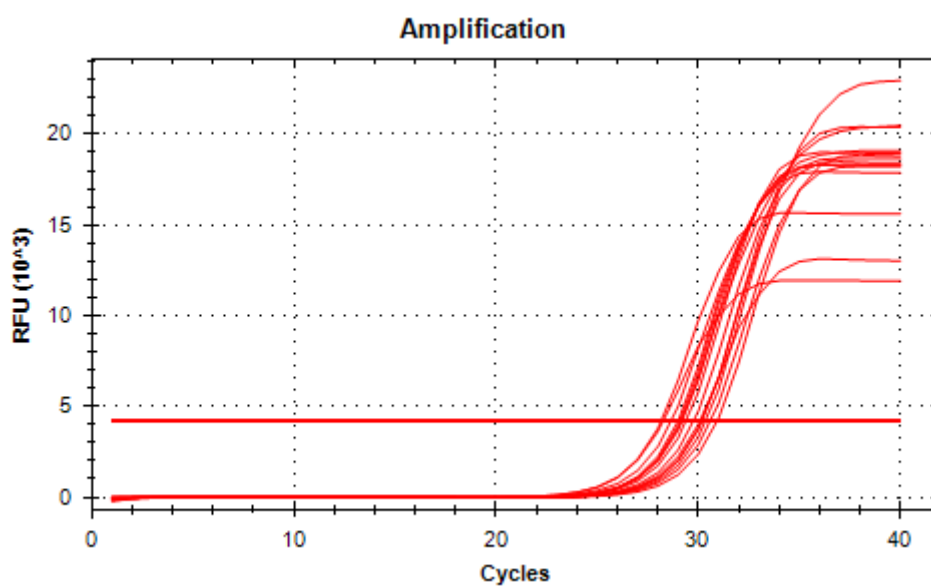


Figure 28. Courbes de concentration selon le nombre de cycles (OPG)

Primers codant pour RANK

N°	Cycle de sortie de la fluorescence	Quantification	Correspondance
3	32,14	0,13103	Inclusion canine palatine
5	30,23	0,89284	Odontomes
6	30,71	0,54908	Inclusion canine vestibulaire
9	31,92	0,16245	Germectomies de prémolaires
10	32,68	0,07545	Germectomies de prémolaires
17	31,62	0,21962	Germectomies de prémolaires
19	31,65	0,21394	Canine mandibulaire
20	31,45	0,26024	Inclusion incisive centrale
22	31,11	0,36768	Inclusion canine palatine

Figure 29. Cycle de sortie de la fluorescence et quantification pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène codant pour RANK

Primers codant pour RANK-L

N°	Cycle de sortie de la fluorescence	Quantification	Correspondance
3	32,52	0,08885	Inclusion canine palatine
5	34,62	0,01070	Odontomes
6	32,34	0,10682	Inclusion canine vestibulaire
9	34,21	0,01611	Germectomies de prémolaires
10	31,70	0,20299	Germectomies de prémolaires
17	32,52	0,08918	Germectomies de prémolaires
19	33,13	0,04821	Canine mandibulaire
20	34,03	0,01938	Inclusion incisive centrale
22	33,47	0,03409	Inclusion canine palatine

Figure 30. Cycle de sortie de la fluorescence et quantification pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène codant pour RANK-L

N°	Quantification de OPG corrigée	Quantification de RANK corrigée	Quantification de RANK-L corrigée	Correspondance
3	0,003398802	0,000189193	0,00012829	Inclusion canine palatine
5	0,000126505	2,95687E-05	3,54358E-07	Odontomes
6	0,000230306	4,59199E-05	8,93341E-06	Inclusion canine vestibulaire
9	0,021813074	0,000554985	5,50373E-05	Germectomies de prémolaires
10	0,010942652	0,000444	0,001194535	Germectomies de prémolaires
17	0,000275908	7,0626E-05	2,86788E-05	Germectomies de prémolaires
19	0,000361154	0,000109903	2,4766E-05	Canine mandibulaire
20	0,000343573	7,23803E-05	5,39014E-06	Inclusion incisive centrale
22	0,000343829	5,0177E-05	4,65224E-06	Inclusion canine palatine

Figure 31. Quantifications corrigées

N°	Ratio RANK-L/OPG	Correspondance
3	0,037745653	Inclusion canine palatine
5	0,002801138	Odontomes
6	0,038789306	Inclusion canine vestibulaire
9	0,002523134	Germectomies de prémolaires
10	0,109163208	Germectomies de prémolaires
17	0,103943343	Germectomies de prémolaires
19	0,068574625	Canine mandibulaire
20	0,015688485	Inclusion incisive centrale
22	0,013530679	Inclusion canine palatine

Figure 32. Calcul du ratio RANK-L/OPG

Nous pouvons constater que les échantillons 10 et 17, correspondant à des germectomies de prémolaires ont un ratio RANK-L/OPG important, comparativement aux autres échantillons (environ 10 fois plus important).

Les échantillons correspondant aux inclusions canines (palatines et vestibulaires) et incisives ont des ratios du même ordre de grandeur. Seuls les échantillons 5 et 9 ont un très faible ratio RANK-L/OPG.

L'échantillon n°9 a donc été supprimé par une très probable erreur de manipulation.

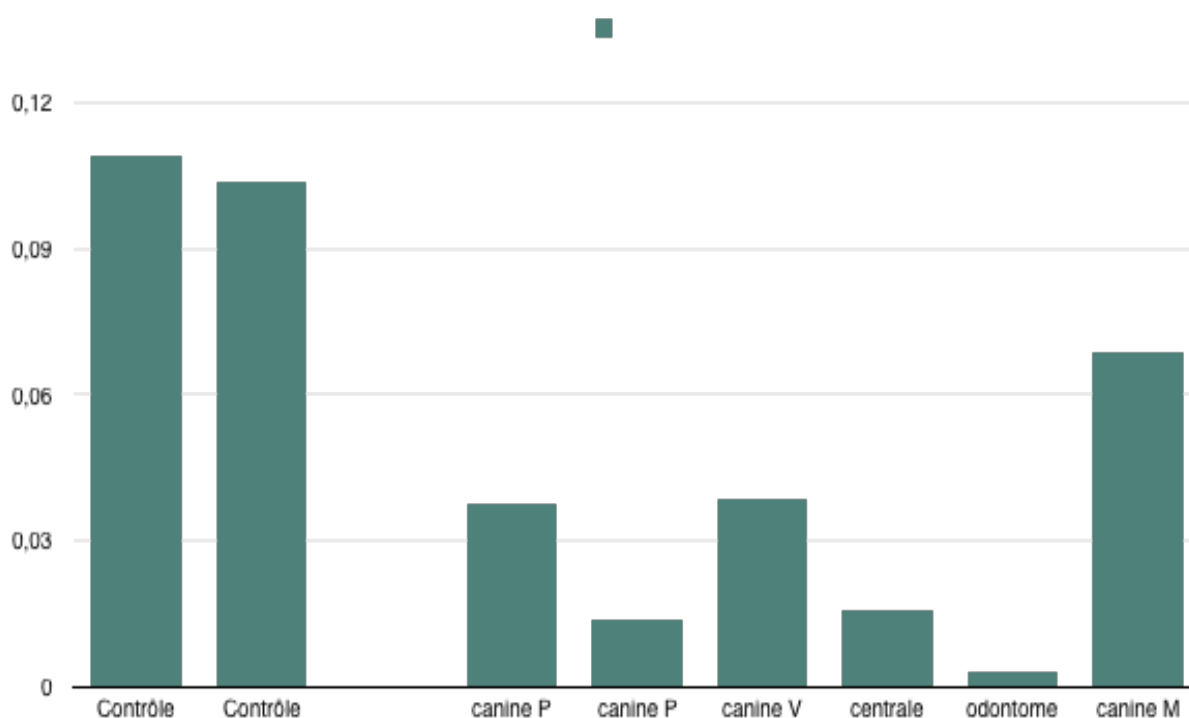


Figure 33. Ratio RANK-L/OPG

3.3.2 Analyse céphalométrique

Tous les sujets du groupe « inclusion palatine », sauf un, présentaient une inclusion canine palatine unilatérale ; 55,6% d'entre eux avaient une inclusion de 13 (55,6 %) et 44,4 % une inclusion de 23.

Classe squelettique

Dans le groupe « contrôle », la majorité des sujets étaient en classe II squelettique (63,6 %). 18,2 % des sujets étaient en classe III et 18,2 % en classe I.

Dans le groupe « inclusion palatine », 47,4 % des sujets présentaient une classe II squelettique mais la prévalence des classes III squelettiques était plus élevée que dans le groupe contrôle (36,8 %). 15,8% des patients présentaient une classe I.

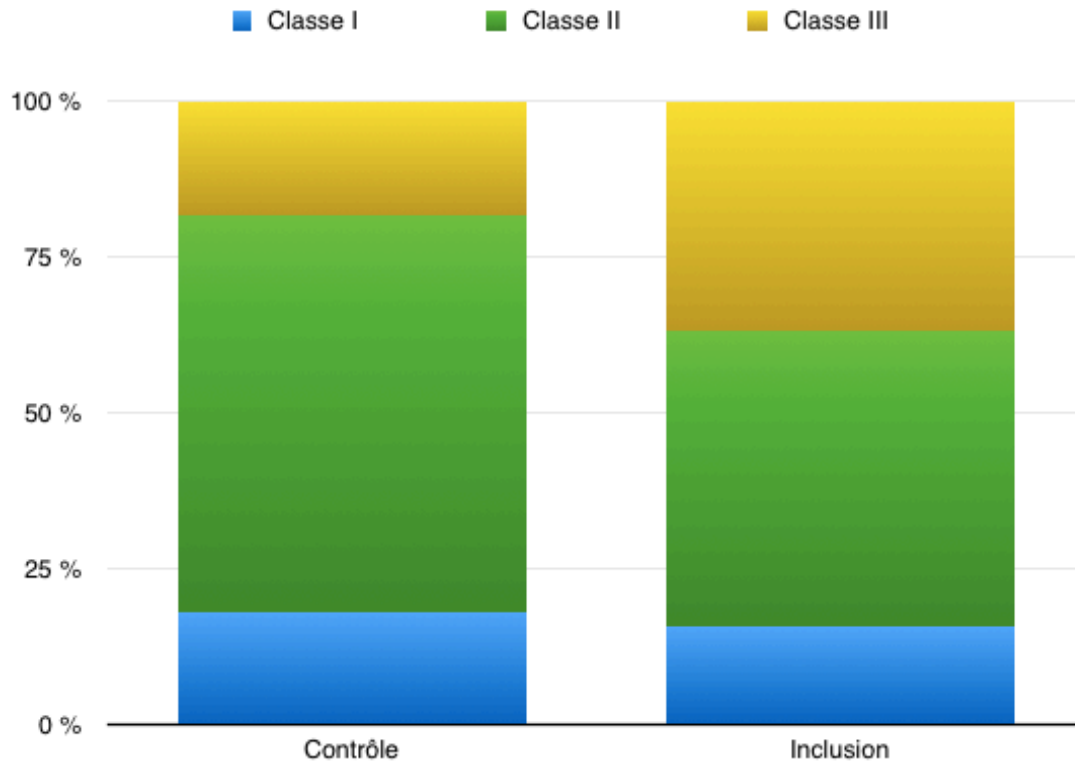


Figure 34. Répartition des classes squelettiques dans chaque groupe

Anatomie mandibulaire

Les sujets du groupe « contrôle » présentaient à 63,6 % une brachyramie et presque autant de patients présentaient aussi bien une brachycorpie qu'une dolichocorpie. Les angles goniaux étaient ouverts en quasi-totalité (81,9 %).

Tous les sujets du groupe « inclusion », sauf six avaient une brachyramie. En revanche, presque autant de sujets présentaient une brachycorpie (53%) et une dolichocorpie. Les angles goniaux étaient en majorité ouverts (79 %)

Hauteur de l'étage inférieur

La hauteur de l'étage inférieur des patients du groupe « contrôle » était diminuée à 54,5 %. Dans le groupe « inclusions », contre 36,8 % des sujets avaient une diminution de la hauteur de l'étage inférieur, 52,6 % présentaient une augmentation de celle-ci et 10,5 % avaient une hauteur équilibrée de l'étage inférieur.

Surface du naso-prémaxillaire et du maxillaire par rapport à des valeurs « optimales »

72,3 % des patients du groupe « contrôle » présentaient un déficit du naso-prémaxillaire et autant de sujets présentaient un déficit du maxillaire par rapport à des valeurs optimales.

Dans le groupe « inclusions », 84,2 % des patients avaient un déficit du naso-prémaxillaire et 63,1 % avaient un déficit du maxillaire par rapport à des valeurs optimales.

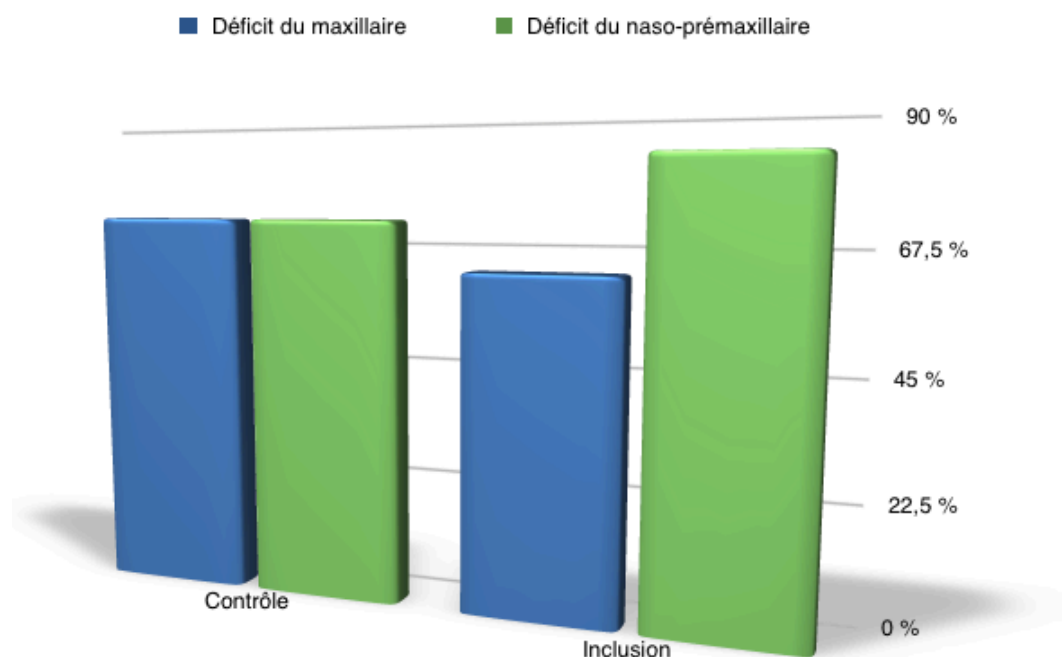


Figure 35. Pourcentage de sujets présentant un déficit du maxillaire et du naso-prémaxillaire dans chaque groupe

Niveau des points maxillaires Pti et ENA par rapport au plan F4

Dans le groupe « contrôle », il y avait une ascension du point postérieur Pti par rapport à F4 à 72,7 % et également un abaissement du point antérieur ENA par rapport à F4 à 72,7 %.

Dans le groupe « inclusions », 73,7 % des sujets présentaient une ascension de Pti et 68,4 % d'entre eux présentaient un abaissement de ENA par rapport à F4.

Rapport du champ maxillaire sur le champ crânio-facial

Les patients du groupe « contrôle » avaient en moyenne un rapport de 58,5 % contre 59,94 % dans le groupe « inclusions ».

3.4. Discussion

3.4.1 Analyse moléculaire

Il est intéressant de noter que les prélèvements de sacs folliculaires pouvaient se révéler parfois difficiles ; en effet, certains sujets présentaient des sacs folliculaires très inflammatoires, ne permettant pas de récolter de tissu car ils étaient trop fragiles pour être saisis par les instruments chirurgicaux.

Le caractère inflammatoire pourrait alors témoigner d'une « sur-activité » du métabolisme osseux local pour essayer de compenser le défaut d'éruption de la canine et lui permettre d'évoluer sur l'arcade.

Au contraire, sur les patients chez qui le sac folliculaire a pu effectivement être prélevé, les fragments tissulaires pouvaient se révéler très volumineux et difficiles à broyer, lors de l'extraction d'ARN. Cela pourrait expliquer la faible concentration d'ARN dans les échantillons correspondant aux canines incluses palatines et vestibulaires. Ainsi, il serait possible que dans certains cas et certains stades d'inclusion, le sac folliculaire perde son caractère inflammatoire, ce qui pourrait témoigner d'un ralentissement de son activité métabolique. Une étude histologique permettrait de tester cette hypothèse.

Cliniquement, il peut arriver d'objectiver sur une radiographie (type panoramique), un sac folliculaire volumineux entourant la couronne de la canine, comme s'il essayait de créer un chemin d'éruption. Cependant, au niveau de la littérature, comme vu précédemment, il n'existerait pas de différence significative de taille de sac folliculaire entre les dents faisant leur éruption normalement et les canines incluses palatines. D'autre part, cette étude ne concerne que la partie coronaire du sac folliculaire. Or la partie apicale du follicule dentaire contrôle également la création du chemin d'éruption.

Ainsi, ces résultats pourraient être approfondies par des études ultérieures.

Les valeurs de PCR montrent, dans l'ensemble, un faible ratio RANK-L/OPG pour inclusions canines (vestibulaires et palatines) et incisives, comparativement aux germectomies de prémolaires qui présentent un processus éruptif normal. Ces résultats préliminaires témoigneraient d'une perturbation du métabolisme osseux local comme cause primaire. Cette étude pourrait donc être poursuivie et approfondie pour confirmer et affiner ces premiers résultats.

3.4.2 Analyse céphalométrique

Les 2 groupes étudiés ne sont pas comparables en taille et n'autorisent pas un appariement. Cependant, les résultats préliminaires des analyses céphalométriques pourraient permettre de dégager certaines « tendances » phénotypiques squelettiques.

Ainsi, il ne semble pas y avoir de différence entre les 2 groupes concernant la morphologie de la mandibule, le niveau des points maxillaires et le rapport du champ maxillaire sur le champ crânio-facial.

Trois résultats peuvent retenir notre attention :

- il semblerait que la prévalence des classes III squelettiques soit plus élevée chez les patients avec des inclusions canines palatines
- la hauteur de l'étage inférieur semble plus fréquemment diminuée chez les patients du groupe « contrôle »
- la proportion de patients avec un déficit du naso-prémaxillaire était plus importante dans le groupe « inclusions ». L'analyse réalisée ne permet de savoir s'il s'agit de la hauteur ou de la longueur antéro-postérieure du naso-prémaxillaire qui serait diminuée chez les patients du groupe inclusions. Mais cette information paraît intéressante car elle pourrait témoigner d'un trouble du remodelage osseux localement présent au niveau du naso-prémaxillaire. Nous pourrions alors supposer que cette perturbation contribuerait aux inclusions palatines des canines maxillaires. Ainsi, une étude sur un plus gros échantillon avec deux groupes appariés pourrait être justifiée.

Bien que la cause des inclusions palatines des canines maxillaires ne soit pas élucidée, il existe certaines thérapeutiques interceptives pour prévenir l'inclusion définitive de canines qui commencent à dévier de leur trajet d'éruption physiologique. Ainsi, une meilleure compréhension du mécanisme mis en jeu par ces thérapeutiques interceptives et leur influence sur le remodelage osseux pourrait donner des indices sur l'étiologie des canines incluses.

4. APPLICATIONS CLINIQUES

Face à la suspicion d'une inclusion canine, à un âge précoce, il est possible d'intercepter cette inclusion et permettre la ré-orientation et l'évolution spontanée de la canine.

4.1. Diagnostic précoce

4.1.1 Examen clinique

La canine maxillaire fait son éruption entre 11 et 12 ans, avec une variabilité individuelle de 3 à 4 ans. Du fait de son trajet d'éruption, les bosses canines sont généralement palpables dans le vestibule vers l'âge de 10-11 ans. Ainsi, l'absence ou une anomalie (symétrique ou asymétrique) de voussure au niveau vestibulaire à cet âge-là doit laisser suspecter une inclusion canine. De même la présence d'une voussure palatine peut indiquer une inclusion palatine de la canine. Par ailleurs, l'observation de l'angulation des dents adjacentes peut informer le praticien sur la position de la canine. Une fois l'examen clinique réalisé, un examen radiologique complémentaire peut être prescrit pour confirmer ou non l'inclusion (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015).

4.1.2 Examen radiologique

Plusieurs techniques radiographiques peuvent être utilisées : 2D ou 3D.

Diagnostic précoce

Certains auteurs ont décrit des méthodes radiologiques pour tenter de prévoir une éventuelle inclusion canine. Ainsi, selon Sambataro et al., en 2005, sur une téléradiographie de face réalisée précocement (vers l'âge de 8 ans), plus la pointe canine est proche du plan sagittal médian et plus l'hémi-maxillaire correspondant est large (distance J-plan sagittal médian selon l'analyse de Ricketts), plus le risque d'inclusion palatine est élevé.

Diagnostic topographique

Dans le cas d'une imagerie bidimensionnelle, il est préconisé de réaliser deux clichés selon la technique en parallaxe horizontale et verticale :

- parallaxe horizontale : 1 cliché antérieur occlusal et 1 panoramique ou 2 clichés rétro-alvéolaires
- parallaxe verticale : 1 cliché antérieur occlusal et 1 panoramique ou 1 cliché rétro-alvéolaire et 1 panoramique

Par ailleurs, un examen type Cone Beam Computerized Tomography permet une analyse morphologique et anatomique tridimensionnelle : morphologie coronaire et radiculaire, intégrité de la canine, proximité et position relative par rapport aux structures adjacentes, résorptions dentaires,... Le CBCT constituerait alors l'examen radiographique de choix dans le diagnostic et pronostic d'une inclusion canine (Botticelli et al. 2011).

4.1.3 Facteurs pronostiques et de sévérité

A partir d'une image radiographique bi-dimensionnelle verticale, un certain nombre d'éléments topographiques permettraient d'évaluer la sévérité de l'inclusion et d'établir un pronostic sur sa mise en place sur l'arcade.

- degré de superposition horizontale de la canine sur l'incisive adjacente (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015)
 - secteur 1 : pas de superposition horizontale : bon pronostic
 - secteur 2 : la pointe canine ne dépasse pas la moitié distale de la largeur de l'incisive latérale adjacente : pronostic moyen
 - secteur 3 : la pointe canine ne dépasse pas la face mésiale de l'incisive latérale adjacente : pronostic moyen
 - secteur 4 : la pointe canine ne dépasse pas la moitié distale de l'incisive centrale ipsilatérale : mauvais pronostic
 - secteur 5 : la pointe canine se situe entre la moitié mésiale de l'incisive centrale ipsilatérale et le plan sagittal médian : mauvais pronostic

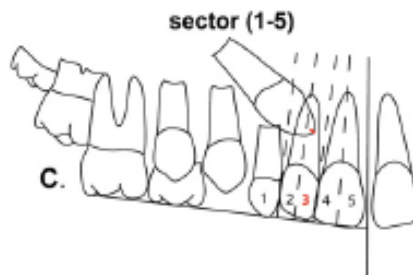


Figure 36. Degré de superposition horizontale de la canine sur l'incisive adjacente
(Sigler, Baccetti, and McNamara 2011)

- hauteur verticale de la couronne de la canine (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015)
 - entre la jonction cémento-dentinaire de l'incisive latérale adjacente à la moins de la mi-hauteur de sa racine : bon pronostic
 - à plus de la mi-hauteur mais inférieure à la longueur complète de la racine : pronostic moyen
 - supérieure la longueur complète de la racine : mauvais pronostic

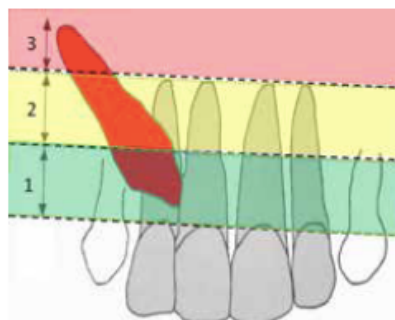
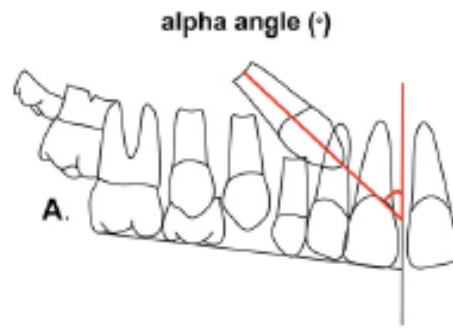


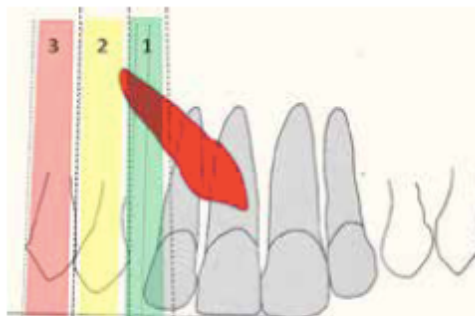
Figure 37. Position verticale de la couronne de la canine
(Counihan, Al-Awadhi, and Butler 2013)

- angulation de la canine par rapport à la ligne médiane (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015)
 - 0-15°: bon pronostic
 - 16-30°: pronostic moyen
 - $\geq 31^\circ$: mauvais pronostic



*Figure 38. Angulation de la canine par rapport à la ligne sagittale médiane
(Sigler, Baccetti, and McNamara 2011)*

- position de l'apex de la canine dans le plan horizontal (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015)
 - au-dessus de la position normale de la canine : bon pronostic
 - au-dessus de la 1^{ère} prémolaire : pronostic moyen
 - au-dessus de la 2^{ème} prémolaire : mauvais pronostic



*Figure 39. Position de l'apex de la canine dans le plan horizontal
(Counihan, Al-Awadhi, and Butler 2013)*

4.2. Thérapeutiques interceptives

4.2.1 Extraction de dents temporaires

4.2.1.1 Extraction de la canine temporaire

Selon Ericson et Kurol en 1988, une des méthodes d'interception de l'inclusion palatine des canines maxillaires est l'avulsion de la canine temporaire entre 10 et 13 ans. Ainsi, elle a 91 % de chances de faire son éruption normalement si sa couronne est distale à la moitié de la largeur de l'incisive latérale (secteurs 1 et 2) et 64 % de chances d'évoluer favorablement si sa couronne se trouve en secteurs 3-4-5 (Ericson and Kurol 1988) (Juvvadi et al. 2012).

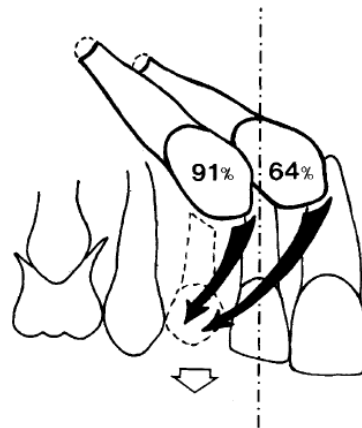


Figure 40. Taux de succès du traitement interceptif de l'inclusion canine par extraction de la canine temporaire en fonction de la position de sa couronne (Ericson and Kurol 1988)

Si aucune amélioration n'est visible dans les 12 mois suivant l'extraction, d'autres techniques doivent alors être envisagées (traction, chirurgie,...).

Par ailleurs, l'indication d'extraction de la canine temporaire dépend de son pronostic initial (Counihan, Al-Awadhi, and Butler 2013) :

- si le pronostic est bon : l'indication est posée
- si le pronostic est moyen : l'indication va dépendre des conditions occlusales (encombrement,...)

- si le pronostic est mauvais : l'extraction de la dent temporaire n'est pas indiquée, un autre traitement doit être mis en place.

En 2008, dans une étude de Baccetti et al., l'extraction de la canine temporaire améliore de manière significative le trajet d'éruption de la canine (62,5 %) par rapport à un groupe non traité (36 %) mais l'association de l'extraction avec une force extra-orale présente un taux de succès plus élevé (87,5 %). Le critère de réussite de l'étude est l'éruption complète de la canine, permettant de coller un bracket.

En revanche, Leonardi et al. n'ont pas trouvé d'amélioration significative (50 %) sur l'éruption de la canine quand la canine temporaire a été extraite seule, par rapport à un groupe de patients non traités dans leur étude de 2004. Cependant, l'association de l'extraction de la canine temporaire avec des forces extra-orales provoquerait significativement (80 %) l'éruption canine, ce qui concorde avec l'étude de Baccetti. Ainsi, bien que l'inclusion palatine des canines ne soit pas due à un encombrement, le maintien ou la distalisation des secteurs latéraux serait favorable à l'éruption canine. Toutefois, l'association extraction/forces extra-orales n'accélère pas l'éruption dentaire.

En 2012, la revue Cochrane de 2012 conclut cependant qu'il n'y a pas de preuve scientifique que l'extraction des canines temporaires à l'âge de 10-13 ans soit efficace car les deux essais cliniques randomisés proposés présentent un certain nombre de biais et une faible qualité méthodologique. Les résultats sont, par ailleurs, peu prédictibles et reproductibles. (Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale 2015).

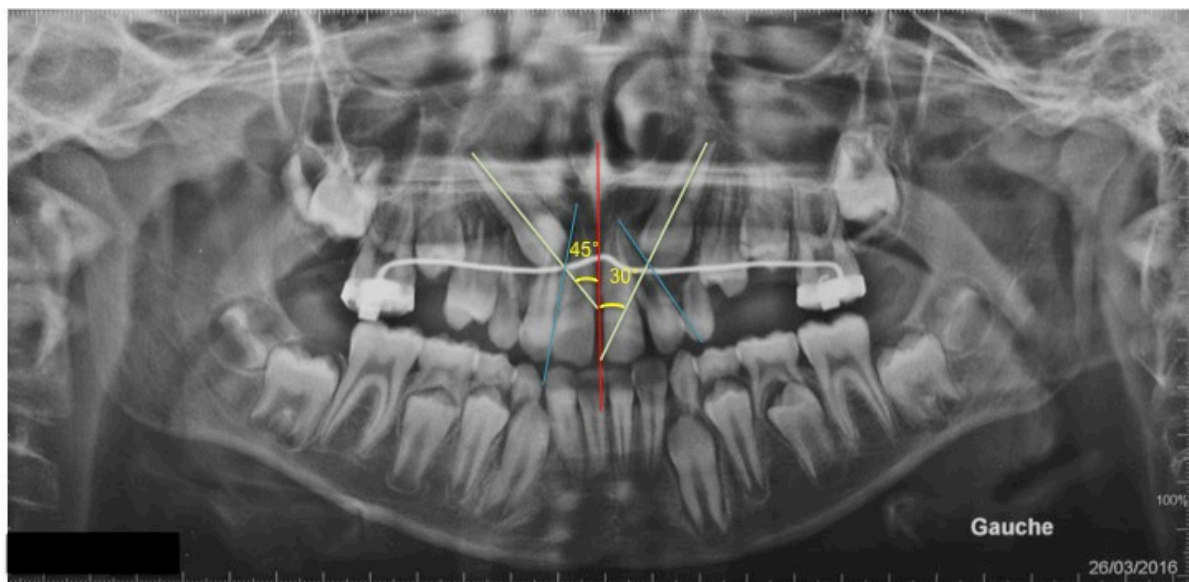
Ainsi, suite à la conclusion de la revue Cochrane, en 2015, Naoumova, Kurol et Kjellberg ont refait un essai clinique randomisé en utilisant une radiographie 3D qui montre à nouveau un taux de réussite significatif (69 %) de l'extraction de la canine temporaire par rapport à un groupe de patients non traités (39 %) et une amélioration significative de la position de la canine. Ces auteurs concluent également que le pronostic du traitement interceptif par extraction de la canine temporaire serait meilleur si le patient est jeune, si la canine permanente présente une faible angulation mésiale par rapport au plan sagittal médian, si la pointe canine est proche du plan occlusal et loin du plan sagittal médian.

A titre d'exemple, nous vous présentons le cas d'un patient né en 2005 suivi à la Pitié Salpêtrière, dans le service d'orthopédie dento-faciale ; du fait du risque d'inclusion palatine

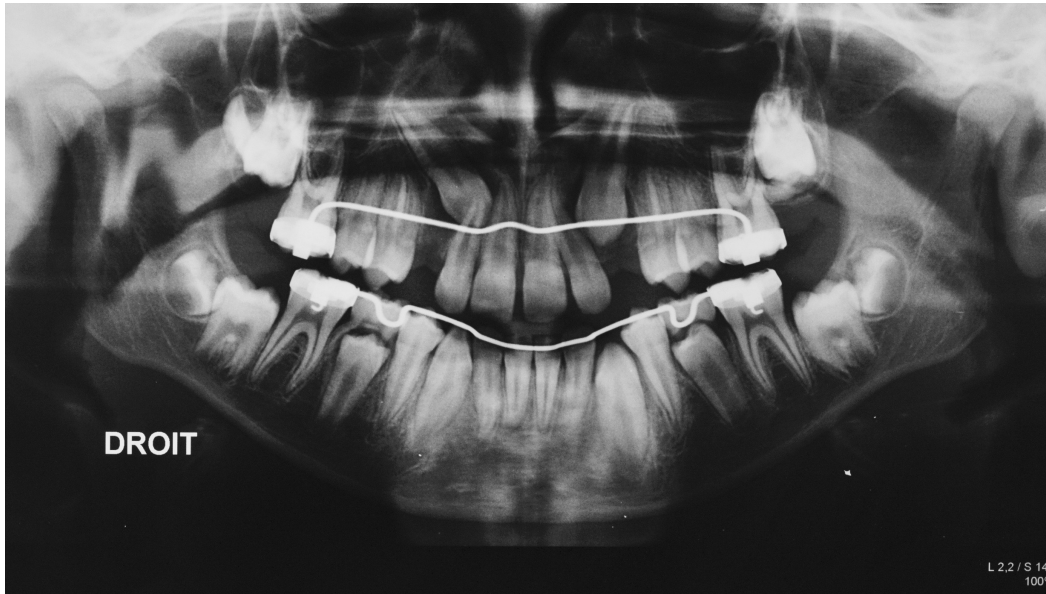
de ses canines maxillaires, l'extraction des canines temporaires maxillaires a été réalisée et a permis l'évolution des canines permanentes.



Radiographie panoramique en décembre 2015 : situation initiale



*Radiographie panoramique en mars 2016 : évolution défavorable des canines maxillaires
(pronostic moyen)*



Radiographie panoramique en février 2017 : redressement des axes des canines maxillaires après extraction des canines maxillaires temporaires

4.2.1.2 Extraction de la canine et 1ère molaire temporaires

Dans une étude de Alessandri Bonetti et al. en 2011, l'extraction concomitante de la canine temporaire et de la 1^{ère} molaire temporaire augmenterait les chances d'évolution de la canine permanente (97,3 %) par rapport à l'extraction de la canine temporaire seule (78,6 %). Par ailleurs, les auteurs notent une amélioration de 1 à 2 secteurs (en référence aux secteurs décrits par Kuroi) dans le groupe à double extraction, alors que l'avulsion de la canine temporaire seule ne permettrait une amélioration que d'un secteur.

L'hypothèse apportée par les auteurs pour expliquer la différence de résultats entre les deux groupes est mécanique : l'extraction de la 1^{ère} molaire temporaire stimulerait l'évolution de la 1^{ère} prémolaire sous-jacente, ce qui laisserait plus de place à la canine pour effectuer son redressement en direction distale.

Cependant, nous pourrions supposer que l'inflammation et le remodelage osseux consécutifs aux extractions puissent contribuer à l'interception des inclusions canines. Le mécanisme d'action de ces extractions ne serait alors pas uniquement mécanique.

4.2.2 Expansion transversale rapide du maxillaire

La disjonction (1/4 de tour par jour) permettrait également d'intercepter l'inclusion canine palatine (65,7 % de succès dans le groupe avec expansion contre 13,6 % dans le groupe contrôle). Cette expansion doit être réalisée vers l'âge de 8-9 ans, avec un stade vertébral de maturation squelettique entre CS1 et CS2 et maintenue 6 mois avec le disjoncteur en place (Tiziano Baccetti et al. 2009). Le mécanisme mis en jeu n'est toutefois pas connu, étant donné que l'inclusion palatine ne serait pas due à un déficit maxillaire transversal. Toutefois, selon Baccetti et al., chez les patients présentant une inclusion canine palatine, bien qu'il n'y ait pas de déficit transversal maxillaire squelettique, il existerait un déficit dento-alvéolaire. Mais cette dysharmonie dento-alvéolaire du sens transversal maxillaire ne serait pas à l'origine de l'inclusion canine (Tiziano Baccetti et al. 2009). Il a été suggéré que l'expansion transversale rapide du maxillaire permettrait d'éloigner la pointe de la canine du plan sagittal médian, qui aurait alors une position anatomique intra-osseuse plus favorable (Tiziano Baccetti et al. 2009).

Par ailleurs, l'expansion maxillaire rapide induirait une stimulation de l'ostéogenèse par l'intermédiaire de TGFβ1 au niveau de la suture (Sawada and Shimizu 1996). Or TGFβ1 est impliqué dans l'éruption dentaire. Ainsi, une autre hypothèse pourrait être évoquée : l'expansion transversale maxillaire, en induisant une ostéogenèse et un remodelage osseux au niveau de la suture médiane, mettrait en jeu certains médiateurs inflammatoires qui stimuleraient à leur tour l'éruption canine.

4.2.3 Expansion et extractions

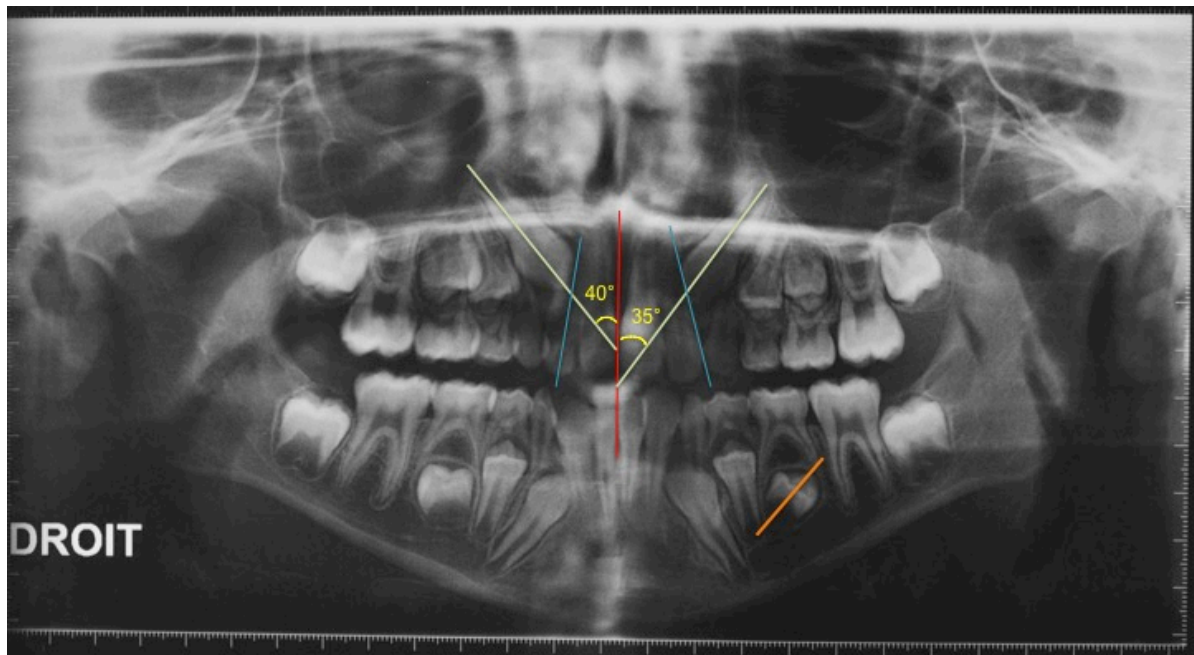
Face aux résultats favorables des techniques d'interception par extraction des canines temporaires et expansion transversale, une étude a été menée pour évaluer les effets de l'association de l'expansion avec l'avulsion des canines temporaires. Ainsi, en fin de denture mixte, une disjonction sur un groupe de patients a été mise en place, à raison de 1/4 de tour par jour. Puis le disjoncteur a été laissé en place en contention pendant 4 à 5 mois avant l'installation d'un arc transpalatin pour éviter la mésialisation des 1^{ères} molaires maxillaires lors de l'éruption des 1^{ères} et 2^{èmes} prémolaires maxillaires. Après mise en place de l'arc transpalatin, l'avulsion des canines temporaires correspondants aux canines retenues a été réalisée.

L'association expansion transversale-extraction des canines temporaires a été, dans cette étude, significativement plus efficace à induire l'éruption de la canine retenue (80 %) par rapport au groupe non traité (28 %). Les auteurs, suggèrent que cette méthode serait plus efficace que l'avulsion seule ou l'expansion seule, car le taux de réussite semble plus élevé que dans les études précédemment menées. Par ailleurs, le succès est significativement plus élevé si le patient se trouve à stade pré-pubertaire (CS3 ou 4) et si le développement de la racine est peu avancé.

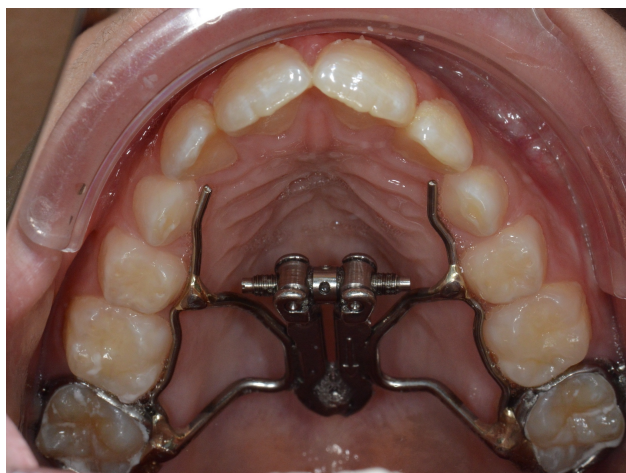
De même, plus la pointe canine est mésiale, plus le pronostic est défavorable.

A titre d'exemple, nous vous présentons le cas d'un autre patient suivi dans le service d'orthopédie dento-faciale de la Pitié-Salpêtrière ; il s'agit du frère jumeau du sujet présenté plus haut.

Après une disjonction maxillaire (afin de corriger une endomaxillie), les extractions des canines temporaires ont été réalisées, ce qui a permis l'évolution favorable des canines permanentes. Il est intéressant de noter la divergence de l'axe de la 2^{ème} prémolaire mandibulaire gauche, dont l'évolution sera à surveiller. Le déplacement distal de cette prémolaire ainsi que le début d'inclusion palatine des canines maxillaires pourraient constituer les manifestations d'un trouble d'éruption dentaire plus général, comme le suggéraient certains auteurs comme Sigler, Baccetti et McNamara en 2011.



Radiographie panoramique en mai 2015 : situation initiale, axe défavorables des canines maxillaires permanentes (pronostic moyen)



Juillet 2015 : mise en place d'un disjoncteur en éventail



Radiographie panoramique en janvier 2017 : évolution plus favorable de l'axe des canines maxillaires permanentes après disjonction maxillaire et extraction des canines temporaires



Avril 2017 : Visibilité de la pointe canine maxillaire gauche

Bien qu'il n'y ait pas de consensus dans la littérature, il semblerait que l'extraction de dents temporaires (canine, 1^{ère} molaire temporaires) et l'expansion transversale du maxillaire permettraient d'intercepter les inclusions palatines des canines maxillaires si le pronostic est favorable.

Cependant, les mécanismes mis en jeu lors de ces thérapeutiques interceptives ne sont pas complètement compris.

Certains auteurs proposent ainsi des explications plutôt mécaniques ; les extractions permettraient de lever un obstacle mécanique et l'expansion transversale du maxillaire réorienterait les pointes canines.

Néanmoins, il est intéressant de noter que ces traitements interceptifs ont pour point commun celui d'induire une réaction inflammatoire et un remodelage osseux :

- au niveau du site d'extraction dans le cas d'avulsion de dents temporaires
- au niveau de la suture médiane dans le cas de disjonction transversale du maxillaire, comme le suggèrent Sawada et Shimizu en 1996

Or le phénomène d'éruption dentaire nécessite un certain nombre de médiateurs du métabolisme osseux qui jouent également un rôle dans l'inflammation.

Ainsi, une hypothèse pourrait être proposée : se pourrait-il que l'inflammation et le remodelage osseux créés lors de ces thérapeutiques interceptives puissent « réveiller » le potentiel éruptif de la canine ?

Cette hypothèse semble, a priori, cohérente avec les premières données de l'étude préliminaire réalisée.

Des études plus approfondies permettraient de valider ou d'infirmer cette théorie.

CONCLUSION

Les inclusions palatines des canines maxillaires sont un trouble d'éruption dentaire très hétérogène dont l'étiologie reste encore incertaine ; toutefois, il semblerait qu'il y ait une influence génétique et qu'elles soient associées à d'autres anomalies de développement dentaire.

D'après les résultats de l'étude préliminaire, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle ces inclusions pourraient être consécutives à un trouble du métabolisme osseux local nécessaire à l'éruption dentaire. Cette perturbation du remodelage osseux pourrait être d'origine génétique et/ou environnementale. Cela pourrait se manifester cliniquement et radiologiquement par un déficit de la taille du naso-prémaxillaire. Cette hypothèse permettrait de mieux comprendre le mécanisme mis en jeu lors des thérapeutiques interceptives qui ont pour point commun celui d'initier une réaction inflammatoire locale et un remodelage osseux.

Une étude sur un plus grand échantillon avec des groupes appariés semble donc justifiée. Par ailleurs, bien que plus complexe à mettre en place, une étude sur la partie apicale du sac folliculaire pourrait être menée.

Une bonne connaissance du phénotype squelettique maxillaire des patients porteurs de canines incluses palatines permettrait de les diagnostiquer plus précocement. Par ailleurs, la mise en place de traitements interceptifs pourrait alors être optimisée.

Etant donné qu'un traitement orthodontico-chirurgical de canines incluses peut se révéler difficile, une meilleure compréhension de l'étiologie des inclusions palatines semble constituer un réel enjeu thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Alessandri Bonetti, Giulio, Matteo Zanarini, Serena Incerti Parenti, Ida Marini, and Maria Rosaria Gatto. 2011. "Preventive Treatment of Ectopically Erupting Maxillary Permanent Canines by Extraction of Deciduous Canines and First Molars: A Randomized Clinical Trial." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 139 (3): 316–23. doi:10.1016/j.ajodo.2009.03.051.
- Ali, Batool, Attiya Shaikh, and Mubassar Fida. 2014. "Association between Sella Turcica Bridging and Palatal Canine Impaction." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 146 (4): 437–41. doi:10.1016/j.ajodo.2014.06.010.
- Arai, Fumio, Takeshi Miyamoto, Osamu Ohneda, Tomohisa Inada, Tetsuo Sudo, Kenneth Brasel, Takashi Miyata, Dirk M. Anderson, and Toshio Suda. 1999. "Commitment and Differentiation of Osteoclast Precursor Cells by the Sequential Expression of c-Fms and Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANK) Receptors." *The Journal of Experimental Medicine* 190 (12): 1741–54.
- Baccetti. 1998. "A Controlled Study of Associated Dental Anomalies." *Angle Orthodontist* 68 (3): 267–74.
- Baccetti, Tiziano, Maria Leonardi, and Veronica Giuntini. 2010. "Distally Displaced Premolars: A Dental Anomaly Associated with Palatally Displaced Canines." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 138 (3): 318–22. doi:10.1016/j.ajodo.2008.09.036.
- Baccetti, Tiziano, Manuela Mucedero, Maria Leonardi, and Paola Cozza. 2009. "Interceptive Treatment of Palatal Impaction of Maxillary Canines with Rapid Maxillary Expansion: A Randomized Clinical Trial." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 136 (5): 657–61. doi:10.1016/j.ajodo.2008.03.019.
- Baccetti, T., M. Leonardi, and P. Armi. 2008. "A Randomized Clinical Study of Two Interceptive Approaches to Palatally Displaced Canines." *The European Journal of Orthodontics* 30 (4): 381–85. doi:10.1093/ejo/cjn023.
- Becker, Adrian, and Stella Chaushu. 2015. "Etiology of Maxillary Canine Impaction: A Review." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 148 (4): 557–67. doi:10.1016/j.ajodo.2015.06.013.
- Becker, Adrian, Peck, Sheldon, Peck, Leena, and Kataja, Matti. 1995. "Palatal Canine Displacement: Guidance Theory or Anomaly of Genetic Origin." *The Angle Orthodontist* 65 (2): 96–102.
- Bilezikian, John P., Lawrence G. Raisz, and T. John Martin. 2008. *Principles of Bone Biology: Two-Volume Set*. Academic Press.
- Botticelli, S., C. Verna, P. M. Cattaneo, J. Heidmann, and B. Melsen. 2011. "Two- versus Three-Dimensional Imaging in Subjects with Unerupted Maxillary Canines." *The European Journal of Orthodontics* 33 (4): 344–49. doi:10.1093/ejo/cjq102.
- Broadbent BH. 1941. "Ontogenic Development of Occlusion." *Angle Orthodontist* 11 (4): 223–41.
- Cahill, Donald R. 1969. "Eruption Pathway Formation in the Presence of Experimental Tooth Impaction in Puppies." *The Anatomical Record* 164 (1): 67–77.
- . 1970. "The Histology and Rate of Tooth Eruption with and without Temporary Impaction in the Dog." *The Anatomical Record* 166 (2): 225–37.
- Cahill, Donald R., and Sandy C. Marks. 1980. "Tooth Eruption: Evidence for the Central Role of the Dental Follicle." *Journal of Oral Pathology & Medicine* 9 (4): 189–200.

- . 1982. “Chronology and Histology of Exfoliation and Eruption of Mandibular Premolars in Dogs.” *Journal of Morphology* 171 (2): 213–18.
- Camilleri, S. 2005. “Maxillary Canine Anomalies and Tooth Agenesis.” *The European Journal of Orthodontics* 27 (5): 450–56. doi:10.1093/ejo/cji040.
- Camilleri, S., C. M. Lewis, and F. McDonald. 2008. “Ectopic Maxillary Canines: Segregation Analysis and a Twin Study.” *Journal of Dental Research* 87 (6): 580–83.
- Castaneda, Beatriz, Yohann Simon, Jaime Jacques, Estelle Hess, Yong-Wong Choi, Claudine Blin-Wakkach, Christopher Mueller, Ariane Berdal, and Frédéric Lézot. 2011. “Bone Resorption Control of Tooth Eruption and Root Morphogenesis: Involvement of the Receptor Activator of NF- κ B (RANK).” *Journal of Cellular Physiology* 226 (1): 74–85. doi:10.1002/jcp.22305.
- Chaushu, Stella, Shaltiel Sharabi, and Adrian Becker. 2002. “Dental Morphologic Characteristics of Normal versus Delayed Developing Dentitions with Palatally Displaced Canines.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 121 (4): 339–46. doi:10.1067/mod.2002.121559.
- Chung, David D., Michael Weisberg, and Murali Pagala. 2011. “Incidence and Effects of Genetic Factors on Canine Impaction in an Isolated Jewish Population.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 139 (4): e331–35. doi:10.1016/j.ajodo.2010.06.023.
- Counihan, Kate, E. A. Al-Awadhi, and J. Butler. 2013. “Guidelines for the Assessment of the Impacted Maxillary Canine.” *Dent Update* 40 (9): 770–72.
- Craddock, H L, and C C Youngson. 2004. “Eruptive Tooth Movement — the Current State of Knowledge.” *British Dental Journal* 197 (7): 385–91. doi:10.1038/sj.bdj.4811712.
- Delsol, L, Orti, V, Chouvin, M, and Canal, P. 2006. “Canines et Incisives Maxillaires Incluses - Diagnostic et Thérapeutique.pdf.” *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*.
- Ericson, Sune, and Krister Bjerklín. 2001. “The Dental Follicle in Normally and Ectopically Erupting Maxillary Canines: A Computed Tomography Study.” *The Angle Orthodontist* 71 (5): 333–42.
- Ericson, Sune, and Jüri Kuroi. 1987. “Radiographic Examination of Ectopically Erupting Maxillary Canines.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 91 (6): 483–92.
- . 1988. “Early Treatment of Palatally Erupting Maxillary Canines by Extraction of the Primary Canines.” *The European Journal of Orthodontics* 10 (4): 283–95.
- Frazier-Bowers, Sa, D Simmons, K Koehler, and J Zhou. 2009. “Genetic Analysis of Familial Non-Syndromic Primary Failure of Eruption.” *Orthodontics & Craniofacial Research* 12 (2): 74–81. doi:10.1111/j.1601-6343.2009.01440.x.
- Gama, Andrea, Benjamin Navet, Jorge William Vargas, Beatriz Castaneda, and Frédéric Lézot. 2015. “Bone Resorption: An Actor of Dental and Periodontal Development?” *Frontiers in Physiology* 6 (November). doi:10.3389/fphys.2015.00319.
- Graber, Vanarsdall, Vig, and Huang. 2017. *Orthodontics - Current Principles and Techniques 6th Ed.*
- Heinrich, J., S. Bsoul, J. Barnes, K. Woodruff, and S. Abboud. 2005. “CSF-1, RANKL and OPG Regulate Osteoclastogenesis during Murine Tooth Eruption.” *Archives of Oral Biology* 50 (10): 897–908. doi:10.1016/j.archoralbio.2005.02.007.
- Jacoby, Harry. 1983. “The Etiology of Maxillary Canine Impactions.” *American Journal of Orthodontics* 84 (2): 125–32.
- Juvvadi, ShubhakerRao, Haranath Reddy Medapati Rama, Sampath Anche, Ranjit Manne, and ChandraSekhar Gandikota. 2012. “Impacted Canines: Etiology, Diagnosis, and Orthodontic

- Management.” *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 4 (6): 234. doi:10.4103/0975-7406.100216.
- Al-Khateeb, Susan, Elham S. Abu Alhajja, Ashwaq Rwaite, and Bader Alddin Burqan. 2013. “Dental Arch Parameters of the Displacement and Nondisplacement Sides in Subjects with Unilateral Palatal Canine Ectopia.” *The Angle Orthodontist* 83 (2): 259–65. doi:10.2319/031612-229.1.
- Kim, Yoojun, Hong-Keun Hyun, and Ki-Taeg Jang. 2012. “Interrelationship between the Position of Impacted Maxillary Canines and the Morphology of the Maxilla.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 141 (5): 556–62. doi:10.1016/j.ajodo.2011.11.015.
- Kobayashi, Kanichiro, Naoyuki Takahashi, Eijiro Jimi, Nobuyuki Udagawa, Masamichi Takami, Shigeru Kotake, Nobuaki Nakagawa, et al. 2000. “Tumor Necrosis Factor A Stimulates Osteoclast Differentiation by a Mechanism Independent of the ODF/RANKL–RANK Interaction.” *The Journal of Experimental Medicine* 191 (2): 275–86.
- Kong, Young-Yun, Hiroki Yoshida, Ildiko Sarosi, Hong-Lin Tan, Emma Timms, Casey Capparelli, Sean Morony, et al. 1999. “OPGL Is a Key Regulator of Osteoclastogenesis, Lymphocyte Development and Lymph-Node Organogenesis.” *Nature* 397 (6717): 315–23.
- Langberg, Blaine J., and Sheldon Peck. 2000a. “Tooth-Size Reduction Associated with Occurrence of Palatal Displacement of Canines.” *The Angle Orthodontist* 70 (2): 126–28.
- . 2000b. “Adequacy of Maxillary Dental Arch Width in Patients with Palatally Displaced Canines.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 118 (2): 220–23. doi:10.1067/mod.2000.104819.
- Larson, Erik, Cahill DR, Gorski, Jeffrey, and Marks SC Jr. 1994. “The Effect of Removing the True Dental Follicle on Premolar Eruption in the Dog.” *Archives of Oral Biology* 39 (4): 271–75.
- Leifert, Stephanie, and Irmtrud E. Jonas. 2003. “Dental Anomalies as a Microsymptom of Palatal Canine Displacement.” *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte Der Kieferorthopädie* 64 (2): 108–20. doi:10.1007/s00056-003-0222-x.
- Leonardi, Maria, Pamela Armi, Lorenzo Franchi, and Tiziano Baccetti. 2004. “Two Interceptive Approaches to Palatally Displaced Canines: A Prospective Longitudinal Study.” *The Angle Orthodontist* 74 (5): 581–86.
- Liu, Dawen, and Gary E. Wise. 2007. “A DNA Microarray Analysis of Chemokine and Receptor Genes in the Rat Dental follicle—Role of Secreted Frizzled-Related Protein-1 in Osteoclastogenesis.” *Bone* 41 (2): 266–72. doi:10.1016/j.bone.2007.04.181.
- Liu, D., S. Yao, F. Pan, and G. E. Wise. 2005. “Chronology and Regulation of Gene Expression of RANKL in the Rat Dental Follicle.” *European Journal of Oral Sciences* 113 (5): 404–9.
- Marks, Sandy C. 1976. “Tooth Eruption and Bone Resorption: Experimental Investigation of the Ia (osteopetrotic) Rat as a Model for Studying Their Relationships.” *Journal of Oral Pathology & Medicine* 5 (3): 149–63.
- Marks, Sandy C., and D. R. Cahill. 1987. “Regional Control by the Dental Follicle of Alterations in Alveolar Bone Metabolism during Tooth Eruption.” *Journal of Oral Pathology & Medicine* 16 (4): 164–69.
- Marks, S. C., Jeffrey P. Gorski, and Gary E. Wise. 1995. “The Mechanisms and Mediators of Tooth Eruption—models for Developmental Biologists.” *International Journal of Developmental Biology* 39 (1): 223–30.
- Marks SC Jr, and Cahill DR. 1984. “Experimental Study in the Dog of the Non-Active Role of the Tooth in the Eruptive Process.” *Archives of Oral Biology* 29: 311–22.

- . 1986. “Ultrastructure of Alveolar Bone during Tooth Eruption in the Dog.” *American Journal of Anatomy* 177: 427–38.
- Marks SC Jr, and Schroeder HE. 1996. “Tooth Eruption: Theories and Facts.” *The Anatomical Record* 245: 374–96.
- Massler, Maury, and I. Schour. 1941. “Studies in Tooth Development: Theories of Eruption.” *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery* 27 (10): 552–76.
- McSherry, Patrick, and Andrew Richardson. 1999. “Ectopic Eruption of the Maxillary Canine Quantified in Three Dimensions on Cephalometric Radiographs between the Ages of 5 and 15 Years.” *The European Journal of Orthodontics* 21 (1): 41–48.
- Mercuri, Emanuele, Michele Cassetta, Costanza Cavallini, Donatella Vicari, Rosalia Leonardi, and Ersilia Barbato. 2013. “Dental Anomalies and Clinical Features in Patients with Maxillary Canine Impaction: A Retrospective Study.” *The Angle Orthodontist* 83 (1): 22–28. doi:10.2319/021712-149.1.
- Moxham. 1979. “The Effects of Some Vaso-Active Drugs on the Eruption of the Rabbit Mandibular Incisor.” *Archives of Oral Biology* 24 (9): 681–88.
- Nanci, Antonio. 2008. *Ten Cate’s Oral Histology*. Seventh Edition. Mosby Elsevier.
- Naoumova, J., J. Kuroi, and H. Kjellberg. 2015a. “Extraction of the Deciduous Canine as an Interceptive Treatment in Children with Palatal Displaced Canines--Part I: Shall We Extract the Deciduous Canine or Not?” *The European Journal of Orthodontics* 37 (2): 209–18. doi:10.1093/ejo/cju040.
- . 2015b. “Extraction of the Deciduous Canine as an Interceptive Treatment in Children with Palatally Displaced Canines--Part II: Possible Predictors of Success and Cut-off Points for a Spontaneous Eruption.” *The European Journal of Orthodontics* 37 (2): 219–29. doi:10.1093/ejo/cju102.
- Al-Nimri, K. 2005. “Space Conditions and Dental and Occlusal Features in Patients with Palatally Impacted Maxillary Canines: An Aetiological Study.” *The European Journal of Orthodontics* 27 (5): 461–65. doi:10.1093/ejo/cji022.
- Al-Nimri, Kazem S., and Enas Bsoul. 2011. “Maxillary Palatal Canine Impaction Displacement in Subjects with Congenitally Missing Maxillary Lateral Incisors.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 140 (1): 81–86. doi:10.1016/j.ajodo.2009.11.016.
- Parkin, Nicola, Susan Furness, Anwar Shah, Bikram Thind, Zoe Marshman, Gillian Glenroy, Fiona Dyer, and Philip E Benson. 2012. “Extraction of Primary (baby) Teeth for Unerupted Palatally Displaced Permanent Canine Teeth in Children.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004621.pub3>.
- Peck, Sheldon, Leena Peck, and Kataja, Matti. 1994. “The Palatally Displaced Canine as a Dental Anomaly of Genetic Origin.” *The Angle Orthodontist* 64 (4): 249–56.
- Peck, Sheldon, Leena Peck, and Matti Kataja. 2002. “Concomitant Occurrence of Canine Malposition and Tooth Agenesis: Evidence of Orofacial Genetic Fields.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 122 (6): 657–60. doi:10.1067/mod.2002.129915.
- Que, Benito G., and Gary E. Wise. 1997. “Colony-Stimulating Factor-1 and Monocyte Chemotactic Protein-1 Chemotaxis for Monocytes in the Rat Dental Follicle.” *Archives of Oral Biology* 42 (12): 855–60.
- Sacerdoti, Raffaele, and Tiziano Baccetti. 2004. “Dentoskeletal Features Associated with Unilateral or Bilateral Palatal Displacement of Maxillary Canines.” *Angle Orthodontist* 74 (6): 725–32.

- Saiar, Maryam, Joe Rebellato, and Rose D. Sheats. 2006. "Palatal Displacement of Canines and Maxillary Skeletal Width." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 129 (4): 511–19. doi:10.1016/j.ajodo.2005.03.021.
- Sambataro, Sergio, Tiziano Baccetti, Lorenzo Franchi, and Filippo Antonini. 2005. "Early Predictive Variables for Upper Canine Impaction as Derived from Posteroanterior Cephalograms." *The Angle Orthodontist* 75 (1): 28–34.
- Sarrafpour, Babak, Michael Swain, Qing Li, and Hans Zoellner. 2013. "Tooth Eruption Results from Bone Remodelling Driven by Bite Forces Sensed by Soft Tissue Dental Follicles: A Finite Element Analysis." Edited by Jonathan A. Coles. *PLoS ONE* 8 (3): e58803. doi:10.1371/journal.pone.0058803.
- Sawada, Masatoshi, and Noriyoshi Shimizu. 1996. "Stimulation of Bone Formation in the Expanding Midpalatal Suture by Transforming Growth Factor- β 1 in the Rat." *The European Journal of Orthodontics* 18 (2): 169–79.
- Schindel, Robert H., and Shannon L. Duffy. 2007. "Maxillary Transverse Discrepancies and Potentially Impacted Maxillary Canines in Mixed-Dentition Patients." *The Angle Orthodontist* 77 (3): 430–35.
- Sigler, Lauren M., Tiziano Baccetti, and James A. McNamara. 2011. "Effect of Rapid Maxillary Expansion and Transpalatal Arch Treatment Associated with Deciduous Canine Extraction on the Eruption of Palatally Displaced Canines: A 2-Center Prospective Study." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 139 (3): e235–44. doi:10.1016/j.ajodo.2009.07.015.
- Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale. 2015. "Prise En Charge D'une Canine Incluse. Recommandations de Bonne Pratique."
- Steeve, Kwan Tat, Padrines Marc, Théoleyre Sandrine, Heymann Dominique, and Fortun Yannick. 2004. "IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in Bone Resorption Pathophysiology." *Cytokine & Growth Factor Reviews* 15 (1): 49–60. doi:10.1016/j.cytogfr.2003.10.005.
- Van der Linden, Frans P.G.M. 2013. *Development of the Human Dentition*.
- Wise, Gary E, and Shaomian Yao. 2003. "Expression of Tumour Necrosis Factor-Alpha in the Rat Dental Follicle." *Archives of Oral Biology* 48 (1): 47–54. doi:10.1016/S0003-9969(02)00153-X.
- Wise, Gary E., and Shaomian Yao. 2006. "Regional Differences of Expression of Bone Morphogenetic Protein-2 and RANKL in the Rat Dental Follicle." *European Journal of Oral Sciences* 114 (6): 512–16.
- Wise, Gary E., Shaomian Yao, and William G. Henk. 2007. "Bone Formation as a Potential Motive Force of Tooth Eruption in the Rat Molar." *Clinical Anatomy* 20 (6): 632–39. doi:10.1002/ca.20495.
- Wise, Gary E., S. Yao, Paul R. Odgren, and Feng Pan. 2005. "CSF-1 Regulation of Osteoclastogenesis for Tooth Eruption." *Journal of Dental Research* 84 (9): 837–41.
- Wise, G. E. 2009. "Cellular and Molecular Basis of Tooth Eruption." *Orthodontics & Craniofacial Research* 12 (2): 67–73.
- Wise, G. E., D. Ding, and S. Yao. 2004. "Regulation of Secretion of Osteoprotegerin in Rat Dental Follicle Cells." *European Journal of Oral Sciences* 112 (5): 439–44.
- Wise, G. E., and W. Fan. 1989. "Changes in the Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Cell Population in Dental Follicles and Bony Crypts of Rat Molars during Tooth Eruption." *Journal of Dental Research* 68 (2): 150–56.

- Wise, G. E., S. Frazier-Bowers, and R. N. D'souza. 2002. "Cellular, Molecular, and Genetic Determinants of Tooth Eruption." *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 13 (4): 323–35.
- Wise, GE, Huang, H, and Que, BG. 1999. "Gene Expression of Potential Tooth Eruption Molecules in the Dental Follicle of the Mouse." *European Journal of Oral Sciences* 107 (6): 482–86.
- Wise, G. E., and G. J. King. 2008. "Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement." *Journal of Dental Research* 87 (5): 414–34.
- Wise, GE, and Lin, F. 1994. "Regulation and Localization of Colony-Stimulating Factor-1 mRNA in Cultured Rat Dental Follicle Cells." *Archives of Oral Biology* 39 (7): 621–27.
- Wise, G. E., and F. Lin. 1995. "Concise Review: The Molecular Biology of Initiation of Tooth Eruption." *Journal of Dental Research* 74 (1): 303–6.
- Wise, G. E., S. J. Lumpkin, H. Huang, and Q. Zhang. 2000. "Osteoprotegerin and Osteoclast Differentiation Factor in Tooth Eruption." *Journal of Dental Research* 79 (12): 1937–42.
- Wise, GE, Marks SC Jr, and Cahill DR. 1985. "Ultrastructural Features of the Dental Follicle Associated with Formation of the Tooth Eruption Pathway in the Dog." *Journal of Oral Pathology* 14: 15–26.
- Yadav, Sumit, Madhur Upadhyay, Flavio Uribe, and Ravindra Nanda. 2013. "Palatally Impacted Maxillary Canine with Congenitally Missing Lateral Incisors and Midline Diastema." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 144 (1): 141–46. doi:10.1016/j.ajodo.2012.05.023.
- Yan, Bin, Zongyang Sun, Henry Fields, Lin Wang, and Limin Luo. 2013. "Etiologic Factors for Buccal and Palatal Maxillary Canine Impaction: A Perspective Based on Cone-Beam Computed Tomography Analyses." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 143 (4): 527–34. doi:10.1016/j.ajodo.2012.11.021.
- Yao, Shaomian, Sherry Ring, William G Henk, and Gary E Wise. 2004. "In Vivo Expression of RANKL in the Rat Dental Follicle as Determined by Laser Capture Microdissection." *Archives of Oral Biology* 49 (6): 451–56. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.01.009.
- Yao, S., F. Pan, V. Prpic, and G. E. Wise. 2008. "Differentiation of Stem Cells in the Dental Follicle." *Journal of Dental Research* 87 (8): 767–71.

ANNEXES

Formulaire de consentement éclairé pour participer à la constitution de la collection d'échantillons biologiques humains intitulée

«Inclusion palatine des canines maxillaires: rôle du sac folliculaire et de l'os environnant»

Personne majeure

Je, soussigné(e) (nom) (prénom) _____

Né(e) le _____ certifie avoir reçu du Dr / Pro (nom), (prénom) _____

une information complète et compréhensible concernant la collection intitulée, « Inclusion palatine des canines maxillaires: caractérisation des molécules du sac folliculaire impliquées dans l'éruption dentaire »

Les données personnelles recueillies en lien avec cette collection pourront être transmises dans le respect du secret professionnel au représentant du promoteur de l'étude et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement de mes données personnelles va être mis en œuvre. A cette fin, les données médicales me concernant et les données relatives à mes habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou société(s) agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par *un numéro unique*

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose également d'un droit de rectification et d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de ce programme et d'être traitées.

Je peux également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix à l'ensemble de mes données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de mon suivi et qui connaît mon identité.

Conformément aux lois en vigueur dans le domaine des recherches scientifiques, les prélèvements seront rendus anonymes par *le même numéro unique*. Ceci assure une impossibilité pour les différents intervenants de m'identifier. Seule l'équipe de recherche possédera la liste associant mon identité au code employé pour l'anonymisation. Cette liste permettra d'assurer la destruction de mes échantillons et de leurs données associées. En *effet*, je pourrai en obtenir la restitution ou la destruction à tout moment sur simple demande auprès du Professeur CASTANEDA Beatriz.

Conformément à la loi (art.16-1 et 16-6 du code civil), mes prélèvements ne pourront être cédés à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à mon bénéfice. Ils pourront être utilisés pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.

J'exprime mon accord pour participer en signant le présent document.

Mon consentement est révoquant à tout moment.

J'accepte que mes échantillons biologiques (salive, dents) ainsi que les données qui y sont associées soient prélevés, conservés et utilisés pour constitution de la collection intitulée « Inclusion palatine des canines maxillaires: caractérisation des molécules du sac folliculaire impliquées dans l'éruption dentaire »

Paraphe

Praticien)	Personne)majeure)
Nom:)	Nom:)
Prénom:)	Prénom:)
Date:)	Date:)
Signature:))	Signature:)

Annexe 1. Formulaire de consentement éclairé destiné aux personnes majeures

**Formulaire de consentement éclairé pour participer à la constitution de la collection
d'échantillons biologiques humains intitulée
«Inclusion palatine des canines maxillaires:
rôle du sac folliculaire et de l'os environnant»
Titulaires de l'autorité parentale**

Je, soussigné(e) (nom) (prénom) _____

Né(e) le _____ certifie avoir reçu du Dr / Pro (nom), (prénom) _____

une information complète et compréhensible concernant la collection intitulée, « Inclusion palatine des canines maxillaires: caractérisation des molécules du sac folliculaire impliquées dans l'éruption dentaire »

Les données personnelles recueillies en lien avec cette collection pourront être transmises dans le respect du secret professionnel au représentant du promoteur de l'étude et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement de mes données personnelles va être mis en œuvre. A cette fin, les données médicales me concernant et les données relatives à mes habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou société(s) agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par *un numéro unique*

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose également d'un droit de rectification et d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de ce programme et d'être traitées.

Je peux également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix à l'ensemble de mes données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de mon suivi et qui connaît mon identité.

Conformément aux lois en vigueur dans le domaine des recherches scientifiques, les prélèvements seront rendus anonymes par *le même numéro unique*. Ceci assure une impossibilité pour les différents intervenants de m'identifier. Seule l'équipe de recherche possédera la liste associant mon identité au code employé pour l'anonymisation. Cette liste permettra d'assurer la destruction de mes échantillons et de leurs données associées. En *effet*, je pourrai en obtenir la restitution ou la destruction à tout moment sur simple demande auprès du Professeur CASTANEDA Beatriz.

Conformément à la loi (art.16-1 et 16-6 du code civil), mes prélèvements ne pourront être cédés à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à mon bénéfice. Ils pourront être utilisés pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.

J'exprime mon accord pour participer en signant le présent document.

Mon consentement est révoquant à tout moment.

J'accepte que mes échantillons biologiques (salive, dents) ainsi que les données qui y sont associées soient prélevés, conservés et utilisés pour constitution de la collection intitulée « Inclusion palatine des canines maxillaires: caractérisation des molécules du sac folliculaire impliquées dans l'éruption dentaire »

Paraphe

Praticien!	Enfant!si!apte!à!consentir!	Parent!n°1!	Parent!n°2!
Nom:!	Nom:!	Nom:!	Nom:!
Prénom:!	Prénom:!	Prénom:!	Prénom:!
Date:!	Date:!	Date:!	Date:!
Signature:!	Signature:!	Signature:!	Signature:!

Annexe 2. Formulaire de consentement éclairé destiné aux titulaires de l'autorité parentale pour les personnes mineures

**INCLUSION PALATINE DES CANINES MAXILLAIRES :
ROLE DU SAC FOLLICULAIRE ET DE L'OS ENVIRONNANT**

**Cette recherche est organisée par Dr. CATANEDA Beatriz
Service Odontologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris**

NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Le Docteur..... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital, vous propose de participer à une recherche concernant votre malocclusion dentaire. Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications. Votre absence d'opposition à participer à cette recherche vous sera demandée.

1) Quel est le but de cette recherche ?

Cette recherche porte sur l'étude du sac folliculaire dans le cas d'inclusions palatines des canines maxillaires. L'étude moléculaire du sac folliculaire entourant votre dent nous permettra d'essayer de déterminer le mécanisme conduisant à l'inclusion des canines maxillaires.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 20 personnes présentant une inclusion dentaire nécessitant un dégagement muqueux, ou bien des personnes chez qui une germectomie est prévue dans le cadre du traitement orthodontique réalisé, dans le service d'odontologie de la Pitié-Salpêtrière.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons étudier une partie du sac folliculaire (tissu mou) entourant votre dent, qui est retiré au moment d'une chirurgie prévue initialement dans le plan de traitement. Cette étude ne modifie pas le traitement que vous suivez, elle consiste à récupérer le sac folliculaire qui sera nécessairement retiré dans le cadre de la chirurgie et d'en effectuer une étude moléculaire au laboratoire.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

La recherche durera 12 mois et votre participation correspondra au temps de la chirurgie.

4) Quelles sont les modalités de suivi particulières liées à votre participation ?

La participation à cette étude en soins courants ne modifiera pas le déroulement de votre plan de traitement. Aucun suivi supplémentaire ne sera nécessaire.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse,...)
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

5) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?

Les sacs folliculaires prélevés correspondent au tissu mou qui est retiré dans la chirurgie prévue dans votre plan de traitement. Une analyse moléculaire de ces sacs folliculaires est réalisée en laboratoire. Ces prélèvements sont détruits à l'issue de l'étude.

6) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche

Dans le cadre de la recherche en soins courants à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au gestionnaire de la recherche en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

7) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche en date du (compléter après avis du CPP)

8) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Votre dossier médical restera confidentiel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, votre accord vous sera demandé pour participer à cette recherche. Vous avez le droit de vous y opposer. Dans ce cas, signalez-le à votre médecin.

Paraphe de la personne participant à la recherche

Paraphe de l'investigateur

**INCLUSION PALATINE DES CANINES MAXILLAIRES :
ROLE DU SAC FOLLICULAIRE ET DE L'OS ENVIRONNANT**

Cette recherche est organisée par Dr. CATANEDA Beatriz
Service Odontologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Le Docteur..... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital, vous propose que votre enfant participe à une recherche concernant votre malocclusion dentaire.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Votre absence d'opposition à participer à cette recherche vous sera demandée.

1) Quel est le but de cette recherche?

Cette recherche porte sur l'étude du sac folliculaire dans le cas d'inclusions palatines des canines maxillaires.

L'étude moléculaire du sac folliculaire entourant la dent nous permettra d'essayer de déterminer le mécanisme conduisant à l'inclusion des canines maxillaires.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 20 personnes présentant une inclusion dentaire nécessitant un dégagement muqueux, ou bien des personnes chez qui une germectomie est prévue dans le cadre du traitement orthodontique réalisé, dans le service d'odontologie de la Pitié-Salpêtrière.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons étudier une partie du sac folliculaire (tissu mou) entourant la dent de votre enfant, qui est retiré au moment d'une chirurgie prévue initialement dans le plan de traitement. Cette étude ne modifie pas le traitement que votre enfant suit, elle consiste à récupérer le sac folliculaire qui sera nécessairement retiré dans le cadre de la chirurgie et d'en effectuer une étude moléculaire au laboratoire.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

La recherche durera 12 mois et la participation de votre enfant correspondra au temps de la chirurgie.

4) Quelles sont les modalités de suivi particulières liées à votre participation ?

La participation à cette étude en soins courants ne modifiera pas le déroulement du plan de traitement de votre enfant. Aucun suivi supplémentaire ne sera nécessaire.

Si vous acceptez que votre enfant participe, vous devrez respecter les points suivants :

- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse,...)
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

5) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?

Les sacs folliculaires prélevés correspondent au tissu mou qui est retiré dans la chirurgie prévue dans le plan de traitement. Une analyse moléculaire de ces sacs folliculaires est réalisée en laboratoire. Ces prélèvements sont détruits à l'issue de l'étude.

6) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche en soins courants à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement des données personnelles de votre enfant va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales de votre enfant seront transmises au gestionnaire de la recherche en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

7) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche en date du (compléter après avis du CPP)

8) Quels sont vos droits ?

La participation de votre enfant à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre pour votre enfant.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui suit votre enfant.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite du traitement de votre enfant ni la qualité des soins qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. A l'issue de ce retrait, il pourra être suivi par la même équipe médicale.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît l'identité de votre enfant. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de cette recherche.

Après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, votre accord vous sera demandé pour que votre enfant participe à cette recherche. Vous avez le droit de vous y opposer. Dans ce cas, signalez-le à son médecin.

Paraphe de la mère du mineur participant à la recherche

Paraphe du père du mineur participant à la recherche

Paraphe de l'investigateur

DÉCLARATION NORMALE

(Article 23 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004)

1 Déclarant

Nom et prénom ou raison sociale : CASTANEDA Beatriz	Sigle (facultatif) :
Service :	N° SIRET :
	Code APE :
Adresse : HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - SERVICE ODONTOLOGIE - 47-83 BOULEVARD DE L'HÔPITAL	
Code postal : 75013 - Ville : PARIS	Téléphone : 0144275590
Adresse électronique : BEA.CASTANEDA.1@GMAIL.COM	Fax :

2 Service chargé de la mise en œuvre du traitement (lieu d'implantation)

(Veuillez préciser quel est le service ou l'organisme qui effectue, en pratique, le traitement)
Si le traitement est assuré par un tiers (prestataire, sous-traitant) ou un service différent du déclarant, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

Nom et prénom ou raison sociale : CASTANEDA Beatriz	Sigle (Facultatif) :
Service :	N° SIRET :
	Code NAP :
Adresse : HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - SERVICE ODONTOLOGIE - 47-83 BOULEVARD DE L'HÔPITAL	
Code postal : 75013 Ville : PARIS	Téléphone : 0144275590
Adresse électronique : BEA.CASTANEDA.1@GMAIL.COM	Fax :

3 Finalité du traitement

Quelle est la finalité ou l'objectif de votre traitement (exemple : gestion du recrutement) :
PROTOCOLE DE RECHERCHE EN SOINS COURANTS

Quelles sont les personnes concernées par le traitement ?

- Salariés Usagers Adhérents Clients (actuels ou potentiels) Visiteurs
 Autres (Veuillez préciser) :

Si vous utilisez une technologie particulière, merci de préciser laquelle (facultatif) :

- Dispositif sans contact (Ex. : RFID, NFC) Mécanisme d'anonymisation
 Carte à puce Géolocalisation (Ex. : GPS couplé avec GSM/GPRS)
 Vidéoprotection Nanotechnologie
 Autres (précisez) :

4 Données traitées

Catégories de données	Origine (comment avez-vous collecté ces données ?)	Durée de conservation (combien de temps conserverez-vous les données sur support informatique?)	Destinataires (veuillez indiquer les organismes auxquels vous transmettez les données)
État-civil, Identité, Données d'identification.	<input checked="" type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input checked="" type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires : Aucun
Vie personnelle (habitudes de vie, situation familiale, etc.)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :
Vie professionnelle (CV, scolarité, formation professionnelle, distinctions, etc.)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :
Informations d'ordre économique et financier (revenus, situation financière, situation fiscale, etc.)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :
Données de connexion (adresse IP, logs, etc.)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :
Données de localisation (déplacements, données GPS, GSM, etc.)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :

CNIL.

3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334
Paris cedex 07
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

--	--	--	--	--

Exemplaire à conserver - ne pas envoyer

5 Données sensibles

En grisé apparaissent les données « sensibles », dont le traitement est particulièrement encadré par la loi : ces données ne peuvent être enregistrées dans un traitement que si elles sont absolument nécessaires à sa réalisation.

N° de sécurité sociale (NIR)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :
Infractions, condamnations, mesures de sûreté (réservé aux auxiliaires de justice)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :
Opinions philosophiques, politiques, religieuses, syndicales, vie sexuelle, données de santé, origine raciale ou ethnique	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autres, précisez	Destinataires :

6 Échanges de données/interconnexions

- Procédez-vous à des échanges de données ? Non
 Oui, avec d'autres services au sein de l'organisme déclarant
 Oui, avec des organismes extérieurs au déclarant

7 Sécurité/Confidentialité

Veuillez cocher les cases correspondant aux mesures de sécurité que vous prenez :

- L'accès physique au traitement est protégé (bâtiment ou local sécurisé)
 Un procédé d'authentification des utilisateurs est mis en œuvre (ex. : mot de passe individuel, carte à puce, certificat, signature...)
 Une journalisation des connexions est effectuée
 Le traitement est réalisé sur un réseau interne dédié (non relié à internet)
 Si des données sont échangées en réseau, le canal de transport ou les données sont chiffrés

8 Transferts de données hors de l'Union européenne

Transmettez-vous tout ou partie des données traitées vers un pays situé hors de l'Union européenne et n'assurant pas un niveau de protection suffisant (cf liste à jour de ces pays sur la carte interactive du site internet de la CNIL www.cnil.fr/vos-responsabilites/le-transfert-de-donnees-a-etranger/)

Oui Non

! Si oui, merci de compléter l'annexe « Transfert de données hors de l'Union européenne »

9 Le droit d'accès des personnes fichées

Le droit d'accès est le droit reconnu à toute personne d'interroger le responsable d'un traitement pour savoir s'il détient des informations sur elle, et le cas échéant d'en obtenir communication. Cf. article 32 de la loi + modèles de mentions dans la notice

Comment informez-vous les personnes concernées par votre traitement de leur droit d'accès ?

- Mentions légales sur formulaire Affichage
 Mentions sur site internet Envoi d'un courrier personnalisé
 Autres mesures, précisez :

Veillez indiquer les coordonnées du service chargé de répondre aux demandes de droit d'accès :

Nom et prénom ou raison sociale : CASTANEDA Beatriz	Sigle (facultatif) :
Service :	N° SIRET :
Adresse : HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - SERVICE ODONTOLOGIE - 47-83 BOULEVARD DE L'HÔPITAL	Code NAF :
Code postal : 75013 Ville : PARIS	Téléphone : 0144275590
Adresse électronique : BEA.CASTANEDA.1@GMAIL.COM	Fax :

10 Personne à contacter (facultatif)

Veillez indiquer ici les coordonnées de la personne qui a complété ce questionnaire au sein de votre organisme et qui répondra aux éventuelles demandes de compléments que la CNIL pourrait être amenée à formuler

Nom et prénom : DO Sophie	
Service :	
Adresse : HÔPITAL PITIÉ SAPÊTRIÈRE 47-83 BOULEVARD DE L'HÔPITAL	
Code postal : 75013 Ville : PARIS	Téléphone : 0762905058
Adresse électronique : DO_THUYSOPHIE@YAHOO.FR	Fax :

11 Signature du responsable

Je m'engage à ce que le traitement décrit par cette déclaration respecte les exigences de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Personne responsable de l'organisme déclarant.

NOM et prénom : CASTANEDA Beatriz

Date le : 16-05-2017

Fonction : Médecin, Praticien

Signature

Adresse électronique :

BEA.CASTANEDA.1@GMAIL.COM

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à permettre à la CNIL l'instruction des déclarations qu'elle reçoit. Elles sont destinées aux membres et services de la CNIL. Certaines données figurant dans ce formulaire sont mises à disposition du public en application de l'article 31 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent en vous adressant à la CNIL: 8 rue Vivienne - CS 30223 - 75003 Paris cedex 02.

Exemplaire à conserver - ne pas envoyer

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1. Position intraosseuse des germes des canines maxillaires (Broadbent BH 1941).....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2. Relations entre les canines et les incisives maxillaires lors de l'éruption des canines : stade du vilain petit canard- alignement antérieur final (Becker and Chaushu 2015).....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 3. Stades d'évolution des canines maxillaires (Broadbent BH 1941).....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 4. Ablation du sac folliculaire et échec de l'éruption dentaire (Cahill and Marks 1980)</i>	<i>20</i>
<i>Figure 5. Remplacement de la couronne dentaire par une réplique métallique avec maintien du sac folliculaire : création d'un chemin d'éruption et éruption de la réplique métallique dans la cavité orale (Marks SC Jr and Cahill DR 1984).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 6. Tableau modifié récapitulatif des expérimentations et leurs résultats sur l'éruption selon Marks et Cahill (Marks SC Jr and Cahill DR 1984).....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 7. Polarisation du sac folliculaire (Sandy C. Marks and Cahill 1987)</i>	<i>24</i>
<i>Figure 8. Voie de signalisation moléculaire permettant la création du chemin d'éruption (Marks SC Jr and Schroeder HE 1996).....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 9. Voie de signalisation moléculaire permettant le recrutement des cellules mononucléées au niveau du sac folliculaire (G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002)</i>	<i>27</i>
<i>Figure 10. Voie de signalisation moléculaire permettant la formation des ostéoclastes (G. E. Wise, Frazier-Bowers, and D'souza 2002)</i>	<i>30</i>
<i>Figure 11. Polarisation du sac folliculaire : expression localisée des ostéoclastes dans la partie occlusale du sac folliculaire à partir du 5e jour post-natal chez la souris (Heinrich et al. 2005)</i>	<i>31</i>
<i>Figure 12. Représentation schématique de la différenciation morphologique et fonctionnelle des ostéoclastes contrôlée par RANK-L et M-CSF1 (Bilezikian, Raisz, and Martin 2008).....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 13. Contraintes de compression et de tension au niveau des parties coronaires et apicales des sacs folliculaires lors des contraintes de mastication incisives et molaires (Sarrafpour et al. 2013).....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 14. « Unités de réponse biologiques » : remodelage osseux au niveau de l'interface entre le sac folliculaire et l'os adjacent en fonction des contraintes équivalentes appliquées au niveau du follicule (Sarrafpour et al. 2013).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 15. Critères d'inclusion des patients « test » et « contrôle ».....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 16. Séquence des différents couples d'amorces utilisés pour l'amplification en chaîne par polymérisation (Laboratoire de physio-pathologie orale et moléculaire, Université Paris VII).....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 17. Analyse de Delaire réalisée sur une téléradiographie de profil.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 18. Analyse de la surface des territoires anatomiques par rapport à des valeurs « optimales »</i>	<i>46</i>
<i>Figure 19. Concentration en ARN dans chaque échantillon.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 20. Cycle de sortie de la fluorescence pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène de référence SDHA.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 21. Courbes de concentration selon le nombre de cycles (SDHA)</i>	<i>49</i>
<i>Figure 22. Spécificité de l'amplification du gène SDHA</i>	<i>49</i>

<i>Figure 23. Cycle de sortie de la fluorescence pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène de référence B2M.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 24. Courbes de concentration selon le nombre de cycles (B2M).....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 25. Spécificité de l'amplification du gène B2M.....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 26. Quantification du gène B2M</i>	<i>52</i>
<i>Figure 27. Cycle de sortie de la fluorescence et quantification pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène codant pour OPG.....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 28. Courbes de concentration selon le nombre de cycles (OPG).....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 29. Cycle de sortie de la fluorescence et quantification pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène codant pour RANK.....</i>	<i>54</i>
<i>Figure 30. Cycle de sortie de la fluorescence et quantification pour chaque échantillon lors de l'amplification du gène codant pour RANK-L.....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 31. Quantifications corrigées</i>	<i>56</i>
<i>Figure 32. Calcul du ratio RANK-L/OPG.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 33. Ratio RANK-L/OPG.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 34. Répartition des classes squelettiques dans chaque groupe.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 35. Pourcentage de sujets présentant un déficit du maxillaire et du naso-prémaxillaire dans chaque groupe</i>	<i>59</i>
<i>Figure 36. Degré de superposition horizontale de la canine sur l'incisive adjacente (Sigler, Baccetti, and McNamara 2011).....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 37. Position verticale de la couronne de la canine (Counihan, Al-Awadhi, and Butler 2013).....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 38. Angulation de la canine par rapport à la ligne sagittale médiane (Sigler, Baccetti, and McNamara 2011).....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 39. Position de l'apex de la canine dans le plan horizontal (Counihan, Al-Awadhi, and Butler 2013)</i>	<i>65</i>
<i>Figure 40. Taux de succès du traitement interceptif de l'inclusion canine par extraction de la canine temporaire en fonction de la position de sa couronne (Ericson and Kurol 1988).....</i>	<i>66</i>

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation
de la Faculté de Chirurgie Dentaire.**