

Jumeaux monozygotes et dizygotes : influences génétiques et environnementales sur le complexe dento-facial

Lalita Long

▶ **To cite this version:**

Lalita Long. Jumeaux monozygotes et dizygotes : influences génétiques et environnementales sur le complexe dento-facial. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03407381

HAL Id: dumas-03407381

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03407381

Submitted on 28 Oct 2021

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

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2020 **N°**

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 5 mars 2020

par **Lalita LONG**

JUMEAUX MONOZYGOTES ET DIZYGOTES : INFLUENCES GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTALES SUR LE COMPLEXE DENTO-FACIAL

Dirigée par Mme la Docteure Elvire LE NORCY

JURY

Mme la Professeure Marie-Laure BOY-LEFEVRE	Présidente
Mme la Docteure Judith BENHAMOU	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
Mme la Docteure Samantha HAZAN	Assesseur
Mme la Docteure Brigitte VI-FANE	Assesseur
M. le Docteur Yoann-Luc VU VAN TUAN	Assesseur
Mme la Docteure Elvire LE NORCY	Invitée

UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université :	Mme la Professeure Christine CLERICI
Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière :	Mme la Professeure Ariane BERDAL
Directrice Générale des Services :	Madame Pascale SAINT-CYR

J U R Y

Mme la Professeure Marie-Laure BOY-LEFEVRE	Présidente
Mme la Docteure Judith BENHAMOU	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
Mme la Docteure Samantha HAZAN	Assesseur
Mme la Docteure Brigitte VI-FANE	Assesseur
M. le Docteur Yoann-Luc VU VAN TUAN	Assesseur
Mme la Docteure Elvire LE NORCY	Invitée

Mme la Professeure Marie-Laure BOY-LEFEVRE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Diplôme d'Etat en Odontologie
Professeur des Universités Emérite

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, et de vous intéresser à mon travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Mme la Docteure Judith BENHAMOU

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Je vous remercie de vos conseils durant ces années d'internat.
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

M. le Docteur Jean-Paul FORESTIER

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

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Je vous remercie de votre accompagnement au cours de cet internat, de vos enseignements et de votre rigueur.
Votre passion pour l'orthodontie est palpable dans les couloirs de la Pitié-Salpêtrière.
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

M. le Docteur Pascal GARREC

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

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Merci également pour votre implication dans notre cursus passionnant et pour votre bonne humeur durant ces trois années d'internat.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon estime.

Mme la Docteure Samantha HAZAN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Merci également pour votre implication, pour vos conseils et pour toute l'aide que vous m'avez apportée lors des enseignements dirigés de pliage en première année d'internat.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon estime.

Mme le Docteur Brigitte VI-FANE Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Je vous remercie également pour votre partage de connaissances durant les séminaires de ces trois années d'internat.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

M. le Docteur Yoann-Luc VU VAN TUAN Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalo-Universitaire

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Vous m'aviez chaleureusement accueillie lorsque je n'étais qu'en sixième année d'odontologie, puis vous m'aviez donnée de nombreux conseils une fois le concours de l'internat acquis.
Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon estime.

Mme la Docteure Elvire LE NORCY Docteur en Chirurgie Dentaire
Habilitation à Diriger des Recherches
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail de thèse.
Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail, de l'aide que vous m'avez apportée à cette occasion mais également tout au long de ces trois belles années d'internat.
Je vous remercie également de la patience et de la bienveillance dont vous avez fait preuve.
Votre douceur et votre rigueur sont exemplaires, et vous avez su m'inspirer la passion de l'orthodontie.
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction 3

2. La gémellité 4

2.1. Définitions : les grossesses gémellaires monozygotes et dizygotes 4

2.2. Détermination de la zygosité 7

3. Les facteurs génétiques et environnementaux 8

3.1. Définitions 8

3.2. Influence des facteurs post-zygotiques génétiques 8

3.3. Influence des facteurs post-zygotiques environnementaux et épigénétiques 9

3.4. Intérêt des études sur les jumeaux 10

4. Analyse de la littérature : comparaison des jumeaux monozygotes et dizygotes au niveau du complexe dento-facial 13

4.1. Le squelette 13

4.1.1. Relations inter-maxillaires sagittales et verticales 14

4.2. Alvéolo-dentaire 17

4.2.1. Relations intra-arcades 17

4.2.2. Phénotypes crâniaux faciaux 33

4.3. Tissus cutanéo-muqueux et voies aéropharyngées 40

4.3.1. Tissus mous externes 40

4.3.2. Voies aéropharyngées 47

5. Conclusion 49

1. Introduction

La naissance de jumeaux a toujours été fascinante dans l'histoire de l'humanité. La présence de deux êtres quasiment identiques soulevait la curiosité de chacun, et les explications de leur existence étaient variables d'une culture à l'autre et selon les religions.

Quelle est la part des facteurs génétiques et celle des facteurs environnementaux impliqués dans l'expression phénotypique d'un trait physiologique, dans l'étiologie des disproportions dento-faciales et des malocclusions ?
Les réponses à ces questions seront éventuellement éclairées grâce aux nombreuses études sur les jumeaux, florissantes dans le domaine de la santé.

Comme l'a suggéré Sir Francis Galton en 1875, les jumeaux constituent un outil précieux pour discriminer les effets de la nature contre les effets de l'environnement.
En effet, la méthode de comparaison des jumeaux est le schéma d'étude le plus puissant pour estimer la relative influence des gènes et de l'environnement sur un trait donné à mesurer.
Il est alors possible, grâce à l'étude de jumeaux monozygotes discordants, de contrôler de nombreux facteurs de confusion potentiels rencontrés dans les études de la population générale.
Ces résultats ont un grand intérêt dans l'identification des diagnostics, des thérapeutiques et des pronostics.

La morphologie faciale est influencée à la fois par les facteurs génétiques et environnementaux, ces derniers pouvant interagir selon des schémas variés afin de déterminer les formes et les fonctions des différents éléments composant le complexe cranio-dento-facial. Les connaissances acquises sur les relatives contributions de ces facteurs ne présentent pas seulement un intérêt biologique, mais présentent également des implications dans l'organisation des objectifs de traitement dans le cadre de notre discipline d'orthopédie-dento-faciale. En effet, différents diagnostics, stratégies de traitement et objectifs thérapeutiques pourraient être indiqués selon que nous avons affaire à des variations anatomiques soumises à une forte détermination génétique, ou au contraire, une forte influence environnementale.
Nos thérapeutiques orthodontiques s'inscrivant parmi les facteurs environnementaux, il est ainsi pertinent de connaître les possibilités de modifications du complexe dento-facial sans avoir recours à la chirurgie et le pronostic des corrections des structures anatomiques étudiées sera plus ou moins favorable dans les objectifs thérapeutiques que nous nous fixerons.

Dans un premier temps, nous allons définir les notions de gémellité ainsi que les facteurs génétiques et environnementaux pouvant être impliqués dans l'expression phénotypique des différents éléments du complexe dento-facial. Ensuite, nous réaliserons une analyse de la littérature : seuls les articles sur les jumeaux seront sélectionnés, afin de mieux comprendre les étiologies des pathologies du complexe dento-facial sur le plan squelettique, le plan alvéolo-dentaire, les tissus cutanéo-muqueux et enfin les voies aéropharyngées.

2. La gémellité

2.1. Définitions : les grossesses gémellaires monozygotes et dizygotes

Lorsque nous rencontrons deux jumeaux, l'une des questions que l'on se pose souvent est : sont-ils des **vrais** (monozygotes) ou des **faux** jumeaux (dizygotes) ?
C'est par leur patrimoine génétique qu'on distingue les grossesses gémellaires monozygotes des grossesses dizygotes (Tauzin et al. 2017).
Les grossesses monozygotes sont le résultat de la division d'un unique embryon tandis que les grossesses dizygotes résultent de la fécondation de deux ovocytes par deux spermatozoïdes différents.
On comprend donc que le patrimoine génétique des jumeaux dizygotes est différent. En général, on considère qu'ils ne partagent que 50 % de leur patrimoine génétique, comme c'est le cas entre deux frères et sœurs singletons (naissance non gémellaire).

Concernant **les grossesses monozygotes**, une échographie précoce réalisée au premier trimestre permet de statuer sur la **chorionicité** et **l'amnionicité**, qui sont des informations importantes pour le suivi de cette grossesse en cas de complications obstétricales et périnatales.
Une grossesse **monozygote bichoriale-biamniotique** (2 placentas, 2 poches amniotiques) concerne un embryon dont la date de division survient dans les trois jours suivants la fécondation et aboutit à 2 placentas et 2 poches des eaux.
Une grossesse **monozygote monochoriale-biamniotique** (1 placenta, 2 poches amniotiques) concerne un embryon dont la date de division survient entre le quatrième et le huitième jour suivant la fécondation et aboutit à 1 placenta et 2 poches des eaux.

Une grossesse **monozygote monochoriale-monoamniotique** (1 placenta, 1 poche amniotique) concerne un embryon se divisant entre le huitième et le treizième jour.
Les jumeaux résultant d'une grossesse monozygote présentent toujours le même sexe.

Une **grossesse dizygote** est presque toujours **bichoriale-biamniotique** (2 placentas, 2 poches amniotiques). Dans certains cas très rares, leurs placentas peuvent se rapprocher et fusionner.
Les jumeaux dizygotes peuvent être de même sexe ou de sexe différent.

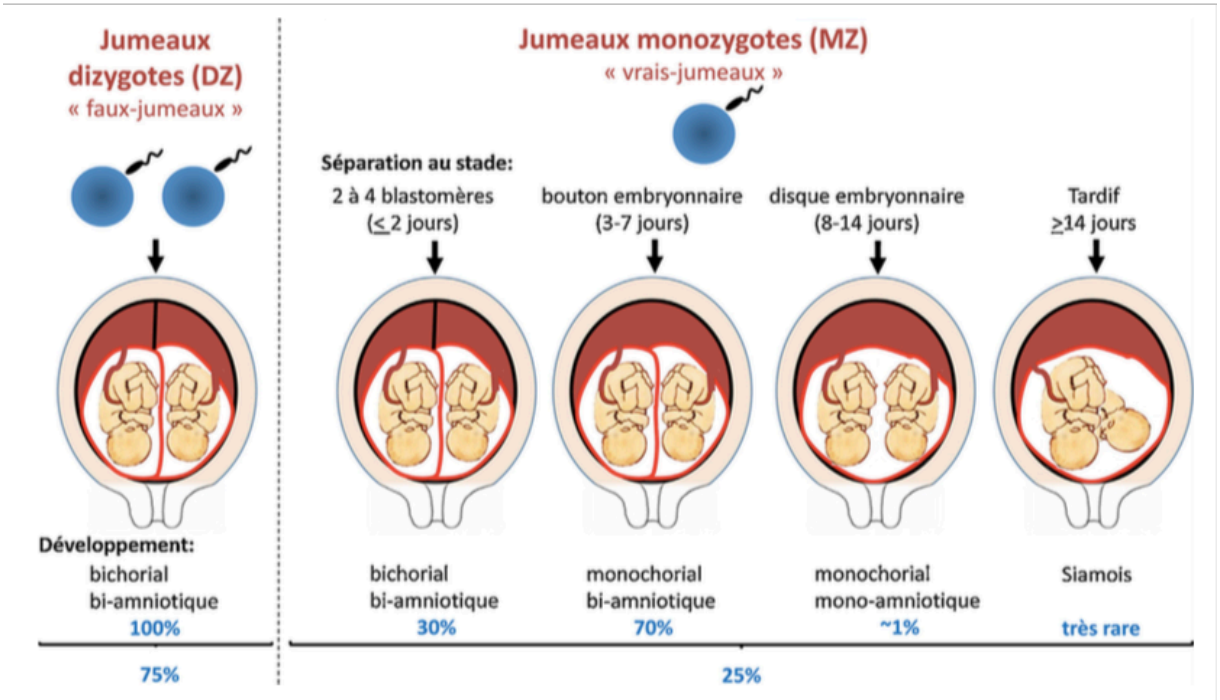


Figure 1 - Différents types de grossesses gémellaires, tirée de (Lambert 2016)

Il existe un **troisième type de grossesse**, intermédiaire entre les grossesses de jumeaux monozygotes et dizygotes, à l'origine des jumeaux semi-identiques ou « sesquizygotic ». Deux cas de jumeaux semi-identiques seulement ont été rapportés dans la littérature (Bieber et al. 1981; Gabbett et al. 2019) : ils résulteraient de la fécondation d'un seul ovocyte par deux spermatozoïdes différents. Le patrimoine génétique des jumeaux issu de la mère serait alors identique tandis que les gènes transmis par le père seraient différents, autour de 78 % (Gabbett et al. 2019).

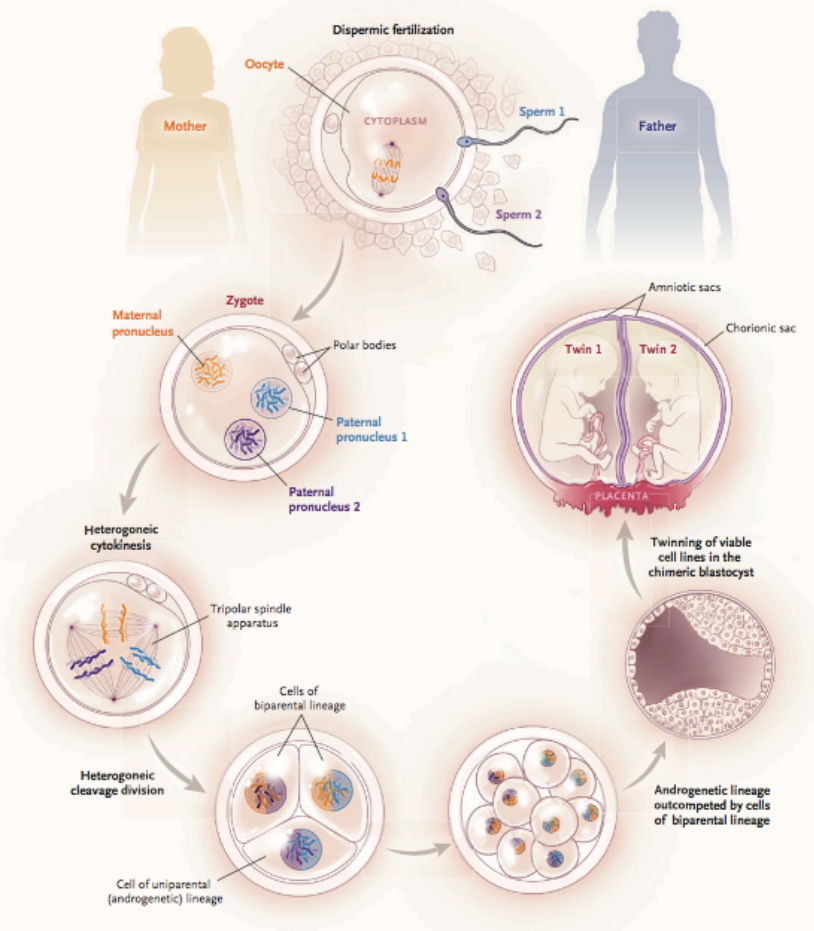


Figure 2 - Troisième type de grossesse : les jumeaux semi-identiques issus de la fécondation d'un ovocyte par deux spermatozoïdes différents (Gabbett et al. 2019).

En principe, plus la division a lieu rapidement après la fécondation, et moins les jumeaux partageront de structures communes. Plus elle se fait tardivement et plus les jumeaux vont partager des informations génétiques communes. L'exemple le plus extrême est le cas de jumeaux siamois, dont le clivage embryonnaire se fait à partir du 13^{e} jour.

Les grossesses monozygotes ne représentent que 1/3 des grossesses gémellaires dont environ 1/3 sont bichoriales-biamniotiques et 2/3 sont monochoriales-biamniotiques.
Les monochoriales-monoamniotiques ne représentent que 1 à 2 % des grossesses monozygotes et moins de 1 % des grossesses gémellaires.
Les grossesses dizygotes sont les plus fréquemment rencontrées.
La proportion d'accouchements de jumeaux monozygotes est stable (3,5 à 4 pour mille) quels que soient l'âge de la mère, le rang de naissance et l'origine démographique (Tauzin et al. 2017). Le pourcentage de jumeaux dizygotes tend à augmenter avec l'âge plus tardif des grossesses, l'avènement de la procréation médicalement assistée depuis le début des années

1970, le rang de naissance et il est également variable selon l'ethnie : il est plus important en Afrique qu'en Europe (Brunet et al. 2004).

2.2. Détermination de la zygosité

La détermination de la zygosité nous permet de savoir si les jumeaux sont des vrais (monozygotes) ou des faux (dizygotes) jumeaux.
Autrefois, la zygosité était déterminée **cliniquement** : les vrais jumeaux étaient considérés comme physiquement très ressemblants mais cette détermination est subjective et non fiable. En effet, des jumeaux monozygotes peuvent être très différents physiquement, surtout à l'âge adulte où les facteurs environnementaux peuvent être très variables. De même, de jeunes jumeaux dizygotes peuvent être très ressemblants physiquement.

L'échographie du premier trimestre abordée précédemment ne permet pas de statuer de manière fiable sur la zygosité des jumeaux.
Cependant, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, des jumeaux partageant un unique et même placenta sont monozygotes alors que s'ils sont séparés et de même sexe, ils peuvent être monozygotes et dizygotes.
Lorsque deux jumeaux sont de sexes différents, ils sont obligatoirement dizygotes.
A la naissance, le placenta pourra être mieux examiné par le gynécologue. Si ces examens se révèlent insuffisants, d'autres tests en laboratoire peuvent être nécessaires.

Aujourd'hui, l'existence de **tests génétiques** par identification d'un grand nombre de marqueurs enzymatiques et de polymorphismes sanguins permet de tester la zygosité de manière plus fiable (Race et al. 2006; Cohen-Levy et Berdal 2007).

3. Les facteurs génétiques et environnementaux

3.1. Définitions

Les jumeaux monozygotes ne sont pas parfaitement identiques. Ils présentent des **discordances** dans leurs génotypes et phénotypes.
Le **génotype** correspond à l'ensemble des caractéristiques génétiques d'un individu. Les gènes d'un être humain se retrouvent, en l'absence de pathologie, chez tous les membres de son espèce et présentent différentes versions nommées allèles.
Le **phénotype** est le résultat de l'expression du génotype influencé par des facteurs environnementaux et épigénétiques.

L'héritabilité est définie comme la proportion des variations phénotypiques dues aux différences génétiques d'une population étudiée à un temps t.

Les jumeaux monozygotes ne sont identiques génétiquement et phénotypiquement que si tous les facteurs génétiques et environnementaux les affectent de la même façon pendant toute leur vie, ce qui est très difficile à réaliser.

Parmi les facteurs susceptibles d'entraîner une différence entre deux jumeaux monozygotes, nous pouvons citer (Tauzin et al. 2017) :

- les facteurs **post-zygotiques génétiques**,
- les facteurs **post-zygotiques environnementaux et épigénétiques.**

3.2. Influence des facteurs post-zygotiques génétiques

Les jumeaux monozygotes et dizygotes peuvent présenter une différence au niveau de leurs séquences d'ADN, expliquées par des **altérations génétiques** à l'échelle du **chromosome** ou du **gène**, lors des **divisions mitotiques** incluant des **erreurs** lors de ces processus et des **mutations génétiques**.
Ils expliquent une partie de la **discordance** entre des jumeaux monozygotes.

3.3. Influence des facteurs post-zygotiques environnementaux et épigénétiques

Les **facteurs environnementaux** sont des facteurs qui ne sont pas liés à l'individu, ce sont des facteurs extrinsèques.
Ces facteurs environnementaux peuvent être responsables des différentes formes du complexe cranio-dento-facial, parmi lesquels nous pouvons retrouver les hormones, la nutrition, les maladies, les traumatismes, la chirurgie, les traitements d'orthopédie-dento-faciale, le style de vie (tabac, alcoolisme, activités sportives) et les fonctions oro-faciales (mastication, ventilation orale ou nasale, la déglutition).

Il existe une autre catégorie de facteurs entrainant différents phénotypes, les **facteurs épigénétiques**, qui vont définir comment ces gènes vont être utilisés par une cellule, ou au contraire ne pas être utilisés. L'analyse épigénétique correspond donc à l'étude des changements dans l'activité des gènes, qui n'implique pas de changement dans la séquence d'ADN et qui peuvent être transmis lors des divisions cellulaires. A l'opposé des **mutations génétiques** qui modifient de façon irréversible la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.
Des jumeaux, depuis la fécondation jusqu'à l'âge adulte, peuvent être soumis à des **modifications épigénétiques induites par des signaux environnementaux**, notamment le comportement de la mère pendant la grossesse, le déroulement de la grossesse, les conditions à la naissance, le comportement de ces jumeaux, leur alimentation, le stress, le tabac, etc (Richmond et al. 2018).
Parmi les facteurs post-zygotiques épigénétiques, nous pouvons citer la **méthylation** de l'ADN et les **modifications des histones** qui régulent l'expression des gènes pouvant être essentiels à la croissance, au développement et à la différenciation des cellules.
Ces modifications épigénétiques peuvent donc expliquer une partie de la discordance phénotypique, mais ne feront pas l'objet de cette thèse.

Le développement de la face a lieu très tôt, au cours de la **4e semaine du développement**, à un moment où la mère n'est pas toujours informée de sa grossesse. Le fœtus pourrait alors se développer au cœur de **différents environnements lié à la mère** : à la maison, sur son lieu de travail, ou au travers de son style de vie par exemple, l'existence de tabac passif ou actif (Wickström 2007), la prise de drogues, d'alcool, les allergènes rencontrés, les médicaments ingérés, son régime alimentaire, et même les produits de beauté utilisés. Car nombre de ces

substances ont la capacité de traverser la barrière placentaire et d'avoir des conséquences sur le développement du fœtus. De même que ces substances pourraient également être retrouvées dans le lait maternel, et ainsi continuer d'agir après la naissance.
Le syndrome d'alcoolisme fœtal est un exemple fatal des conséquences liées à une exposition excessive à l'alcool par la mère du foetus pendant la période prénatale : la perturbation du développement de la face entraine alors des anomalies de la morphologie faciale du nouveau-né, ainsi que d'autres anomalies anatomiques (Hoyme et al. 2016).
Généralement, la majeure partie des facteurs environnementaux modifiables n'aurait que des effets subtils sur le visage. Cependant, il faut également prendre en compte l'existence des facteurs environnementaux survenant accidentellement et pouvant avoir un impact significatif sur le développement de la face et sa morphologie durant la période post-natale : les traumatismes de la face, les infections, les brûlures, les tumeurs, les irradiations et les procédures chirurgicales.

La **date de division** du bourgeon embryonnaire est un facteur important dans la détermination de la discordance post-zygotique chez les jumeaux monozygotes car plus elle est précoce et moins les jumeaux partagent des structures de soutien communes. Au cours de son développement, chaque jumeau est exposé à des **environnements** intra-utérins différents conduisant à des discordances phénotypiques possibles.

3.4. Intérêt des études sur les jumeaux

De nombreux auteurs réalisent des études chez les jumeaux monozygotes qu'ils décrivent comme « supérieurement concordants » par rapport aux jumeaux dizygotes.

Ces auteurs se basent sur le principe qu'au sein d'un couple de jumeaux monozygotes, le **génotype est identique** et que les **différences** observées au niveau du phénotype résulteraient de l'influence de **l'environnement**. Si l'analyse de l'avenir de ces jumeaux monozygotes est pertinente pour discerner l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans la survenue de certaines pathologies générales telles que le diabète ou l'hypertension ; elle peut aussi être pertinente pour comprendre les malformations des mâchoires, notamment par la présence de dysfonctions et de parafonctions (entre autres) qui jouent un rôle sur leur croissance. Nous pouvons prendre l'exemple de jumeaux monozygotes où l'un des deux présenterait une succion digitale et une béance qui ne serait pas présente chez l'autre jumeau ne présentant aucune parafonction.

Concernant les jumeaux dizygotes, les auteurs s'accordent sur le principe que les différences résultent à la fois de **l'influence des facteurs génétiques et environnementaux**, ces derniers partageant théoriquement **50 % de leur patrimoine génétique**. L'hypothèse suggérée pour ces jumeaux dizygotes qui ont été élevés dans le même milieu, est qu'ils partagent un patrimoine génétique différent mais sont soumis aux mêmes influences pendant les premières années de leur vie et pendant leur enfance surtout. A l'âge adulte, la part de l'influence de l'environnement serait plus importante. Ainsi, une différence retrouvée au niveau du phénotype pourrait autant être le résultat d'une influence génétique qu'environnementale.

Les jumeaux issus d'une famille complète (donc non divorcée et enfants non séparés) forment de cette façon des **paires appariées** avec contrôle de plusieurs facteurs confondants comme la nutrition maternelle, l'environnement utérin et post-natal (Debillon et Casper 2009).

Les études classiques sur les jumeaux comparent les jumeaux monozygotes entre eux pour déterminer à quels points ils sont « semblables » par rapport aux jumeaux dizygotes. Ces jumeaux sont dits « **concordants** » pour un même phénotype exprimé au sein d'une même paire de jumeaux. Au contraire, si deux phénotypes différents sont exprimés au sein d'une même paire de jumeaux, alors ils sont « **discordants** » pour le caractère étudié. Ce degré de similarité entre deux jumeaux d'une même paire est le plus souvent estimé grâce au calcul de la moyenne des taux de concordance pour le trait analysé (ou **coefficient de corrélation**).

Dans de nombreuses études s'intéressant aux variations physiologiques et pathologiques du complexe dentofacial sur les jumeaux, les estimations **d'héritabilité** des variations d'un caractère observé sont calculées. Il s'agit d'une proportion et les valeurs varient autour de 0 à 1 : plus elles tendent vers 1 et plus l'héritabilité de cet échantillon pour le caractère étudié est importante, et plus ces variations peuvent être attribuées aux effets génétiques ; tandis qu'autour de 0, la contribution des gènes aux différences phénotypiques sont décroissantes voire nulle si égale à 0 (Townsend et al. 2009).

Concrètement, plus un trait phénotypique est concordant chez des jumeaux monozygotes mais discordant chez des jumeaux dizygotes, et plus la composante génétique est importante, plus ce caractère présentera une forte valeur d'héritabilité pour l'échantillon de jumeaux étudié.

Des variantes de cette étude sur les jumeaux sont également intéressantes dans la littérature scientifique : la comparaison de jumeaux monozygotes où les jumeaux d'une même paire sont discordants pour un trait phénotypique le plus souvent pathologique. Dans ce cas de figure particulier, les jumeaux monozygotes « sains » pour le phénotype étudié servent de « groupe contrôle » pour les jumeaux « affectés ». Ce schéma particulier d'étude est très pertinent pour étudier l'impact de gènes spécifiques ou de facteurs environnementaux sur le développement de la pathologie (Hrubec et Robinette 1984).

Une autre méthode, moins fréquemment utilisée que les différents schémas présentés précédemment, est également très utile dans l'étude de l'impact des gènes et des facteurs environnementaux sur l'expression phénotypique d'un trait.
Il s'agit de la comparaison de jumeaux le plus souvent monozygotes, élevés séparément : s'ils partagent 100 % de leur patrimoine génétique, toute différence dans l'expression phénotypique de leurs gènes devrait être principalement le résultat de l'influence des facteurs environnementaux.

Ainsi, une meilleure compréhension des interactions entre le génome, l'épigénome et l'environnement est permise par les études sur les jumeaux et nous permet de mieux comprendre les étiologies des pathologies du complexe dento-facial et d'autres problèmes de santé chez l'homme.

4. Analyse de la littérature : comparaison des jumeaux monozygotes et dizygotes au niveau du complexe dento-facial

Le complexe dento-facial dérive d'un processus de développement complexe, où l'expression des gènes et les interactions moléculaires jouent des rôles importants lors de l'embryogenèse, tandis que les facteurs environnementaux et biomécaniques agissent pendant l'enfance et la période pubertaire (Townsend et al. 2009).
Les études sur les jumeaux présentent les meilleures méthodes pour l'investigation de ces variables déterminées génétiquement en orthodontie.
Nous allons analyser ces données afin de mieux comprendre le complexe dento-facial.

4.1. Le squelette

L'étiologie des dysmorphoses squelettiques serait à la fois le résultat de l'interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. Généralement, le décalage maxillo-mandibulaire peut-être lié à l'une ou aux deux bases squelettiques.

Nous allons voir en détail dans cette partie les principales études qui se sont intéressées à la part des gènes et de l'influence de l'environnement sur les caractéristiques du maxillaire et de la mandibule.

4.1.1. Relations inter-maxillaires sagittales et verticales

Concernant les **variables horizontales de la face**, certaines études observent que les relations angulaires entre le maxillaire, la mandibule et la base antérieure du crâne sont sous haut contrôle génétique (Manfredi et al. 1997; Kim et al. 2018). Parmi ces valeurs horizontales, les estimations d'héritabilité h^2 étaient importantes pour SNA (1,53), SNB (2,12), SNPog (2,19) et Pog-N perp (0,82) (Kim et al. 2018). Leurs positions relatives seraient donc intimement liées (Figure 3).

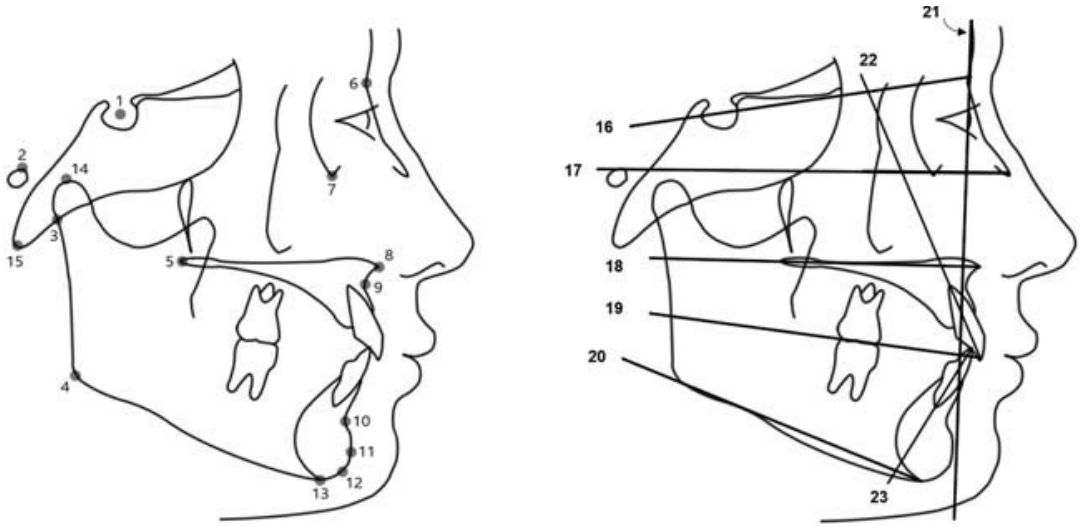


Figure 3 - Points et lignes de références utilisées dans l'étude de Kim (Kim et al. 2018) dans l'analyse céphalométrique : 1, selle (S) ; 2, porion (Po) ; 3, articulare (Ar) ; 4, gonion (Go) ; 5, épine nasale postérieure (PNS); 6, nasion (N); 7, point orbitaire (Or) ; 8, épine nasale antérieure (ANS) ; 9, point A (A) ; 10, point B (B) ; 11, pogonion (Pog) ; 12, gnathion (Gn) ; 13, menton (Me) ; 14, condyle (CD) ; 15, Basion (Ba) ; 16, plan SN ; 17, FH (plan horizontal de Francfort) ; 18, plan palatin ; 19, plan occlusal ; 20, plan mandibulaire ; 21, N ligne perpendiculaire ; 22, U1 (axe de l'incisive supérieure); 23, L1 (axe de l'incisive inférieure).

Manfredi et son équipe montrent en 1997 que les **variables verticales de la face** mesurées sur des téléradiographies de profil ont un caractère d'héritabilité important comparés aux variables horizontales. Parmi ces valeurs verticales, nous retrouvons la **hauteur faciale antérieure totale** (h^2 TAFH = 1,5) et la **hauteur faciale inférieure** (h^2 LAFH = 1,56) (Manfredi et al. 1997) (Figure 3).

Ces dimensions verticales de la face relevées sur des téléradiographies de profils seraient sous un contrôle génétique **plus important dans la partie antérieure que dans la partie postérieure** de la région crânio-faciale.

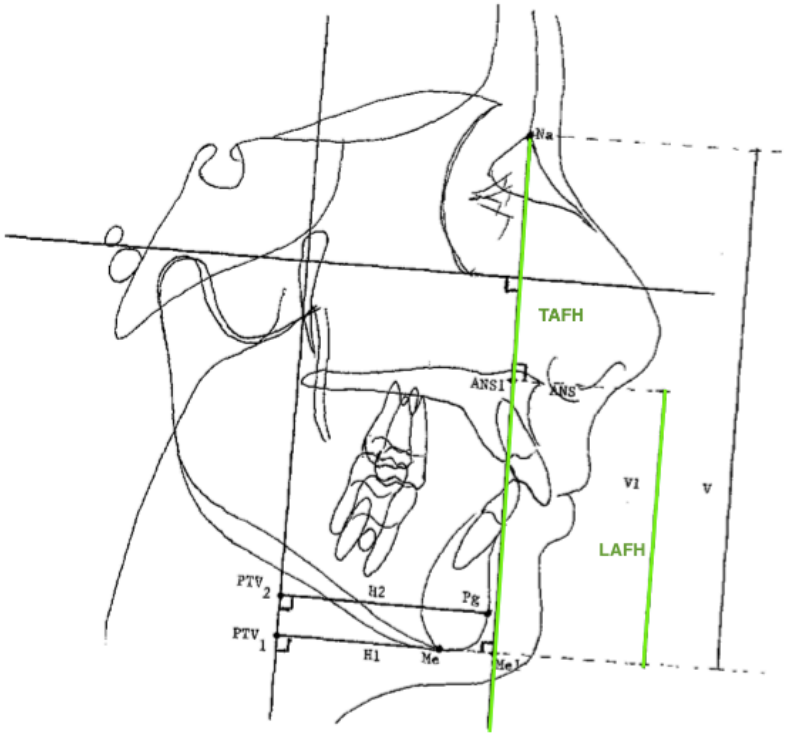


Figure 4 - Haute héritabilité de LAFH et UPFH, adaptée de Manfredi et al. (Manfredi et al. 1997)

4.1.1.1. Maxillaire

Parmi les variables sagittales étudiées au maxillaire, Amini et Borzabadi-Farahani ont relevé une haute héritabilité pour **l'angle SNA** et la **distance S-A** depuis la selle turcique au point A (Amini et Borzabadi-Farahani 2009). La position verticale du maxillaire, définie dans leur étude par **UAFH** (distance entre l'épine nasale antérieure et le nasion) et **UPFH** (distance entre le point sphénoethmoïde et l'épine nasale postérieure) a montré les **valeurs d'héritabilité** les **plus basses de l'étude**. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Manfredi et de Lundström (Lundström et McWilliam 1987; Manfredi et al. 1997).

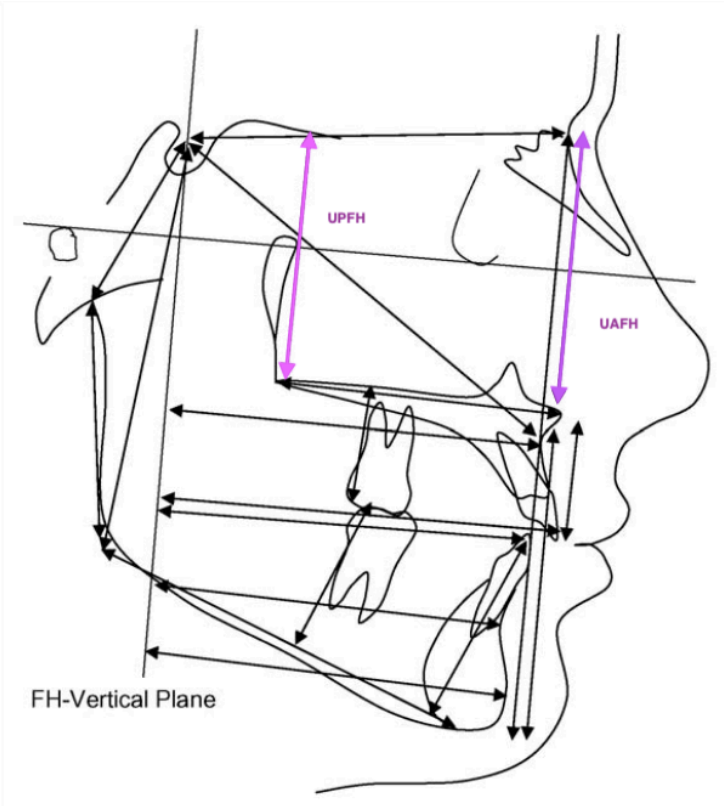


Figure 5 - Faible héritabilité de UPFH et UAFH, adaptée de (Amini et Borzabadi-Farahani 2009)

4.1.1.2. Mandibule

Concernant la **hauteur de la branche montante de la mandibule**, l'étude de Djordjevic en 2016 chez des jumeaux anglais et celle de Šidlauskas réalisée la même année chez des jumeaux lituaniens, concordent sur le fait qu'elle serait sous haute influence environnementale. Ces deux études ont été réalisées chez des patients ayant fini leur croissance mandibulaire et ayant validé leur zygosité à l'aide d'un test ADN (Djordjevic et al. 2016; Šidlauskas et al. 2016).

Šidlauskas montre dans son étude que la **forme** et la **position sagittale** de la mandibule seraient soumis à un contrôle génétique plus important que sa **taille** et ses **relations verticales par rapport à la base du crâne**. L'influence génétique pour les mesures linéaires céphalométriques de la longueur du corps de la mandibule et de la largeur et hauteur des ramus mandibulaires s'avéraient être faibles.
Manfredi en 1997 avait également retrouvé les mêmes conclusions que ces études (Manfredi et al. 1997; Djordjevic et al. 2016; Šidlauskas et al. 2016).

La plupart des études sur les jumeaux ont mis en évidence d'importantes valeurs d'héritabilité pour **l'angle goniaque** (Manfredi et al. 1997; Amini et Borzabadi-Farahani 2009; Šidlauskas et al. 2016).

Ainsi, les études vont dans le sens d'une **haute héritabilité concernant la forme de la mandibule, caractérisée par l'angle goniaque et la longueur de la mandibule et d'une haute influence environnementale pour la taille et les relations verticales de la mandibule par rapport à la base du crâne**. (Manfredi et al. 1997; Šidlauskas et al. 2016; Kim et al. 2018)

4.2. Alvéolo-dentaire

A présent, nous allons nous intéresser aux interactions génétiques et environnementales sur les paramètres alvéolo-dentaires chez les jumeaux monozygotes et dizygotes.
La plupart des études sur les jumeaux ont relevé de fortes valeurs d'héritabilité concernant les paramètres dentaires mais soulignent le rôle majeur de l'environnement dans le développement de certaines malocclusions.

4.2.1. Relations intra-arcades

4.2.1.1. Anomalies de nombre

4.2.1.1.1. Agénésies, hypodontie, oligodontie

L'agénésie dentaire est une des anomalies du développement les plus courantes chez l'homme, affectant approximativement 20 % de la population dans le monde (Šerý et al. 2015)**.** Lorsque le nombre de dents absentes (excluant les troisièmes molaires) est inférieur à six, elle est appelée **hypodontie** et lorsqu'elle est supérieure à six, il s'agit d'une **oligodontie.** Elle affecte le plus souvent la denture permanente comparée à la denture temporaire.

Markovic fut l'un des premiers à avoir étudié l'hypodontie sur un échantillon de 165 paires de jumeaux et a conclu que les prévalences d'hypodontie chez les jumeaux et chez la population générale étaient relativement similaires. Le taux de concordance pour l'hypodontie était plus important au sein du groupe de jumeaux monozygotes comparé au groupe des jumeaux dizygotes, suggérant une forte composante génétique de cette anomalie (Markovic 1982).

Ce n'est que très récemment qu'il a été établi un lien entre les altérations génétiques de type mutations de gènes et les agénésies dentaires chez l'homme. Il semblerait que des mutations survenant sur le gène de MSX1 seraient spécifiquement associées aux agénésies des secondes prémolaires et troisièmes molaires tandis que des mutations du gène PAX9 seraient plutôt associées aux agénésies des deuxièmes molaires mandibulaires permanentes, plus ou moins associées dans la littérature à l'absence des incisives latérales maxillaires et de prémolaires. D'autres gènes exprimés pendant l'odontogénèse ont également montré une association avec la présence d'agénésies lorsque ceux-ci sont mutés : AXIN2, EDA, TGFA, WNT10A (Šerý et al. 2015).

Les comparaisons des concordances et discordances entre des jumeaux monozygotes et dizygotes rendent possible l'évaluation de l'importance respective des influences génétiques et environnementales sur les agénésies dentaires.

Malgré une forte prédisposition génétique de l'hypodontie et de l'oligodontie, la présence d'études cas-témoins de quelques très rares cas discordants de jumeaux monozygotes pour le nombre de dents manquantes (Antunes et al. 2013) et l'existence d'un cas isolé d'oligodontie chez des jumelles monozygotes (Halicioglu et al. 2013) nous rappellent de ne pas mésestimer le facteur environnemental. Ces discordances concernent notamment les expressions phénotypiques variables de ces anomalies de nombre associées à des formes dentaires anormales notamment des incisives conoïdes, des tailles dentaires modifiées et le plus souvent réduites, un nombre différent de dents manquantes, ou encore des anomalies en miroir.

L'équipe australienne de Townsend en 1995 a mis en évidence chez cinq paires de jumeaux monozygotes des discordances pour l'agénésie d'une incisive latérale maxillaire et a suggéré un possible lien avec l'hétérogénéité des poids à la naissance des jumeaux d'une même paire car la majorité des jumeaux discordants atteints pour l'agénésie présentaient un poids moins important. Ces jumeaux atteints étaient très probablement monochoriaux et monoamniotiques car la différence de poids à la naissance est généralement liée à la présence d'anastomoses artério-veineuses entre les jumeaux pouvant amener à des différences de poids avec un jumeau recevant plus de ressources nutritives que l'autre jumeau (Townsend et al.

1995). Cependant, des études plus poussées sont nécessaires afin de confirmer ce lien entre faible poids de naissance et risque accru de présenter une agénésie dentaire.

Toutes ces études nous amènent à suggérer que :

- La plupart des cas d'hypodontie retrouvés dans une famille présenterait un mode de transmission autosomique dominant avec pénétrance incomplète
- L'oligodontie isolée serait transmise sur le mode autosomique récessif
- De nombreuses causes pourraient être à l'origine de ces oligodonties : une maladie virale pendant la grossesse, une prédisposition génétique, des mutations génétiques, des anomalies de développement, des facteurs endocriniens, des facteurs environnementaux (Halicioglu et al. 2013).

4.2.1.1.2. Dents surnuméraires et mésiodens

Les dents surnuméraires peuvent affecter la denture temporaire comme la denture permanente. Elles peuvent être uni- ou bi-latérales, concerner l'une ou les deux arcades. La revue de la littérature révèle que le facteur génétique est une étiologie majeure des dents surnuméraires retrouvées de façon fréquente au sein d'une même famille.

Au niveau du pré-maxillaire, la dent surnuméraire la plus souvent rencontrée est le **mésiodens**. Elle est le plus souvent découverte **fortuitement**, par le dentiste ou l'orthodontiste lors de la réalisation d'un examen radiographique de contrôle ou, en tant qu'étiologie d'une **absence d'éruption physiologique** d'une ou des deux incisives maxillaires permanentes.
La transmission héréditaire de dents surnuméraires ou de dents incluses est peu étudiée dans la littérature, cependant les quelques études de cas témoins chez des jumeaux nous permettent de réfléchir à la question. Dans les cas où les travaux ne rapporteraient que des cas de jumeaux monozygotes concordants pour la présence d'une anomalie de nombre, nous pourrions conclure que cette anomalie est purement héréditaire. Or, il en est autrement et ce phénomène est beaucoup plus complexe car quelques cas de jumeaux monozygotes discordants pour l'anomalie de nombre ont été étudiés.

Parmi les études pouvant suggérer que la présence d'une ou plusieurs dents surnuméraires serait sous le contrôle d'une **forte composante génétique**, nous pouvons citer celle de Babacan en 2010 (Babacan et al. 2010). Cette étude rapporte le cas de deux jumeaux

monozygotes turques (AY et UY) âgés de 10,5 ans et présentant tous deux un retard d'éruption de la dent 21 associée à la présence d'une mésiodens. Les examens cliniques et radiographiques étaient similaires ainsi que leur état de santé général. Le même traitement orthodontique a été réalisé chez les deux jumeaux (extraction du mésiodens, désinclusion chirurgicale de 21 et traction orthodontique de celle-ci), avec obtention de résultats similaires et dans le même temps. Tous ces facteurs ont amené les auteurs à considérer l'importance du rôle du facteur génétique sur les malocclusions dentaires et la présence d'une dent surnuméraire.



Figure 6 - Photographies intrabuccales des jumeaux AY et UY avant traitement orthodontique (Babacan et al. 2010)



Figure 7 - Radiographies occlusales avant traitement orthodontique des jumeaux AY et UY (Babacan et al. 2010)



Figure 8 - Radiographies rétroalvéolaires avant traitement orthodontique des jumeaux AY et UY



Figure 9 - Photographies intrabuccales des jumeaux AY et UY après traitement orthodontique (Babacan et al. 2010)

En 2001, Langowska-Adamczyk et Karmańska (Langowska-Adamczyk et Karmańska 2001) ont rapporté le cas de deux jumeaux monozygotes présentant les mêmes anomalies dentaires à savoir 3 dents retenues et 5 dents surnuméraires ce qui suggère une fois de plus l'importance des facteurs génétiques dans ce genre d'anomalies. Cependant, les auteurs de cette étude ainsi que d'autres études cas-témoins (Choi et al. 1990; Seddon et al. 1997) remarquent quelques **différences au niveau des morphologies coronaires et radiculaires** au sein d'une même paire de jumeaux monozygotes, nous rappelant de ne pas négliger l'influence des facteurs environnementaux dans la formation phénotypique dentaire.

Il a été suggéré que les cas de mésiodens étudiés chez des jumeaux monozygotes seraient liés à une **transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète** selon les

générations, et que l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux seraient à l'origine de différences d'expression d'anomalies de nombre et de morphologie associées. Il semblerait également que le nombre de dents surnuméraires entre deux jumeaux monozygotes est respecté tandis qu'il peut être différent dans le cas d'anomalies de nombre par défaut (Seddon et al. 1997).

Concernant les cas de mésiodens rapportés dans la littérature sur les jumeaux, nous retiendrons que les jumeaux monozygotes présentent un haut degré de concordance concernant le nombre de mésiodens au sein d'une même paire, que lorsque le mésiodens est unilatéral, il peut être associé à un phénomène en miroir notamment pour les jumeaux monozygotes monochoriaux di-amniotiques et que les discordances mineures observées au sein d'une même paire concernent généralement les formes de mesiodens (coniques, incisives ou tuberculeux) et leurs orientations (normales ou inversées) (Seddon et al. 1997).

4.2.1.2. Dimensions et morphologies dentaires

L'observation clinique de la morphologie dentaire en termes de formes et de dimensions vestibulolinguales et mésiodistales était autrefois très appréciée des cliniciens et des chercheurs pour confirmer la zygosité des jumeaux lorsque les tests ADN n'existaient pas encore, ou en complément des tests actuels de détermination de la zygosité (Kabban et al. 2001).

Plus particulièrement, l'observation de leurs **canines**, en termes de distance intercanine et d'épaisseur mésiodistale coronaire.
La corrélation est alors souvent plus élevée au sein d'une paire de jumeaux monozygotes que de jumeaux dizygotes concernant **l'épaisseur mésiodistale** entre les **canines mandibulaires** droite et gauche.
Cependant, le calcul de l'héritabilité a montré une faible influence génétique sur les **épaisseurs mésiodistales des canines maxillaires** droite et gauche et sur les **distances intercanines au maxillaire et à la mandibule** (Anu et al. 2018).
Les différences possiblement retrouvées entre les estimations d'héritabilité pour les dimensions vestibulolinguales comparées aux dimensions mésiodistales suggèrent que ces deux dimensions pourraient être sous le contrôle de différents mécanismes, avec une part d'influence environnementale plus importante pour les dimensions vestibulo-linguales (Kabban et al. 2001; Townsend et al. 2012).

L'analyse des surfaces occlusales de dents permanentes chez des jumeaux a mis en évidence une corrélation frappante au sein d'une même paire de jumeaux monozygotes comparée à des jumeaux dizygotes ou des frères et sœurs, suggérant que la morphologie occlusale dentaire serait sous forte influence génétique (Kabban et al. 2001).

Il semblerait qu'il existe une relation entre les **dimensions des couronnes dentaires** et le **poids à la naissance** : une étude australienne a montré qu'il y avait plus de discordances de poids chez des jumeaux monochoriaux que dichoriaux et plus de variations des tailles des couronnes dentaires chez ces jumeaux monochoriaux. Les nombreuses anastomoses artério-veineuses entre deux jumeaux monochoriaux et monoamniotiques pourraient expliquer ces échanges d'apport sanguin déséquilibrés (Race et al. 2006).

Dempsey et Townsend en 2001 ont précisé dans leurs travaux que 56 à 92 % des variations phénotypiques dans la taille des couronnes de dents permanentes pourraient être attribuées aux facteurs génétiques et 8 à 29 % pourraient être liées aux facteurs environnementaux (Dempsey et Townsend 2001).

Concernant les anomalies de formes dentaires, nombreuses sont celles qui ont été rapportées dans la littérature chez les jumeaux. Les incisives conoïdes sont par exemple la plupart du temps associées à la présence d'agénésie dentaire chez des jumeaux ou dans une famille et seraient sous forte influence génétique (Antunes et al. 2013). D'autres anomalies morphologiques comme les géminations, les dents fusionnées ou encore les dents invaginées, ont été rapportées chez des jumeaux monozygotes et renforcent la perspective d'une transmission génétique.
Bien que la morphologie dentaire soit très fortement déterminée génétiquement, les cas rapportés de particularités anatomiques dentaires discordants chez des jumeaux monozygotes comme les variations de nombres et de formes cuspidiennes, les tubercules de Carabelli, le taurodontisme et les talons cingulaires indiquent des variations dans l'expression des gènes, pouvant être dues aux interactions environnementales (Lundstrom 1963; Boraas et al. 1988).

Nous retiendrons que les auteurs s'accordent tous sur le fait que la composante héréditaire est très importante pour la taille et la forme des dents, mais que certains facteurs environnementaux ont la possibilité de modifier le processus de développement

dentaire menant à des altérations dans le nombre, la taille, la forme ou encore la structure dentaire (Kabban et al. 2001; Townsend et al. 2012).

4.2.1.3. Jumeaux en « miroir »

Le phénomène d'image en miroir observé chez des jumeaux a été de nombreuses fois relevé dans la littérature et l'ensemble des anomalies en miroir ont été rapportées chez des **jumeaux monozygotes monochoriaux diamniotiques**. Par exemple, au sein d'une même paire de jumeaux, l'image du côté droit d'un jumeau correspond à l'image du côté gauche de l'autre jumeau. Ils paraissent symétriques, comme face à un miroir.



Figure 10 - Une paire de jumeaux monozygotes illustrant une image en miroir de l'encombrement des dents antérieures. Chez le jumeau A "twin A", la 12 est en inversé d'occlusion tandis que chez le jumeau B "twin B", c'est la 22 qui est en inversé d'occlusion (Townsend et al. 2015)

L'existence de ce syndrome en miroir est un autre argument prouvant que les jumeaux monozygotes ne sont pas identiques à 100 %.

Runner en 1984 s'est intéressée à ces images en miroir et a réalisé une étude expérimentale sur des souris monozygotes : elle a pu mettre en évidence ce phénomène d'image en miroir sur des blastocystes (Runner 1984). Si le zygote se divise avant la **différenciation latérale**, alors les jumeaux auront une forte chance d'être des copies conformes symétriques ; tandis que si la division a lieu au cours de l'acquisition de la symétrie droite-gauche de l'embryon, c'est à dire entre le troisième et le septième jour après la fécondation, alors l'orientation droite-gauche des embryons peut être perturbée et les jumeaux auront des risques de présenter moins de ressemblances et des caractères physiologiques ou pathologiques en miroir. A ce stade, une division de l'œuf est à l'origine de jumeaux monozygotes monochoriaux diamniotiques. L'existence d'anomalies en miroir pourrait traduire la survenue d'un composant environnemental ou génétique au cours de cette période d'acquisition de la symétrie droite-gauche de l'embryon (Morini et al. 2002; Aknin et al. 2007).

L'« **effet miroir** » souvent associé aux jumeaux monozygotes monochoriaux bi-amniotiques a été rapporté dans la littérature notamment pour les dimensions et morphologies dentaires chez des jumeaux monozygotes (Kabban et al. 2001), les cas de fusions dentaires, d'agénésies, dents surnuméraires (Beere et al. 1990) … et surtout les cas de mésiodens (Seddon et al. 1997).

4.2.1.4. Anomalies de position, ectopies, inclusions dentaires, ankyloses

La composante génétique aurait une faible influence sur l'encombrement dentaire ou la présence de diastèmes ; en effet les facteurs environnementaux ne sont pas négligeables dans l'influence de paramètres occlusaux intervenant dans l'établissement de la malocclusion (Anu et al. 2018).
Une étude chinoise a étudié l'héritabilité de différents paramètres dento-alvéolaires sur des jumeaux et a montré que la taille des arcades dentaires et la taille des dents présenteraient de hautes valeurs d'héritabilité tandis qu'elles seraient beaucoup plus faibles pour les variables occluso-dentaires (Liu et al. 1998).

Certaines anomalies de positions peu fréquemment retrouvées dans la littérature et rapportées chez quelques jumeaux dans le cadre d'études cas-témoins, attestent une forte composante génétique pour ce paramètre.

Une **dent ectopique** désigne une dent évoluant dans un site de sa base osseuse éloigné de son emplacement habituel.
Une dent incluse est une dent dont le sac folliculaire ne communique pas avec la cavité buccale dix-huit mois après sa date normale d'éruption et dont l'apex a fini son édification.
Parmi les facteurs potentiellement responsables des inclusions dentaires, nous pouvons citer la présence de dents surnuméraires comme les mésiodens abordés au sous-chapitre 4.2.1.1.2, les dérèglements endocriniens et les déficiences en vitamine D.

Les inclusions palatines de **canines maxillaires** sont le plus souvent concernées ainsi que les **transpositions de canines et d'incisives latérales**. De nombreuses études se sont intéressées à leur mode de transmission et concluent à une transmission le plus souvent autosomique dominante avec pénétrance incomplète, autorisant la présence d'une composante environnementale en raison de l'existence de jumeaux monozygotes discordants pour l'expression de l'anomalie (Camilleri et al. 2008).

Une dent en **infraclusion** est une dent dont l'éruption verticale est perturbée : elle se retrouve à un niveau occlusal inférieur au niveau occlusal physiologique qu'elle devrait occuper. La dent concernée apparaît alors « submergée » aux côtés des dents adjacentes dont l'éruption n'est pas perturbée.

L'infraclusion de dents temporaires rapportée dans plusieurs cas de jumeaux monozygotes et leurs similarités phénotypiques au sein d'une même paire sont une preuve supplémentaire de la contribution génétique de l'anomalie. Ces études et rapports de cas soulignent l'importance du dépistage de ces anomalies dans la fratrie et la famille d'autant plus que les séquelles possibles de ces infraclusions sont multiples et peuvent être évitées : de possibles interférences avec l'éruption des prémolaires, versions des dents adjacentes, perte locale d'espace sur l'arcade et discontinuité du plan occlusal (Dewhurst et al. 1997).

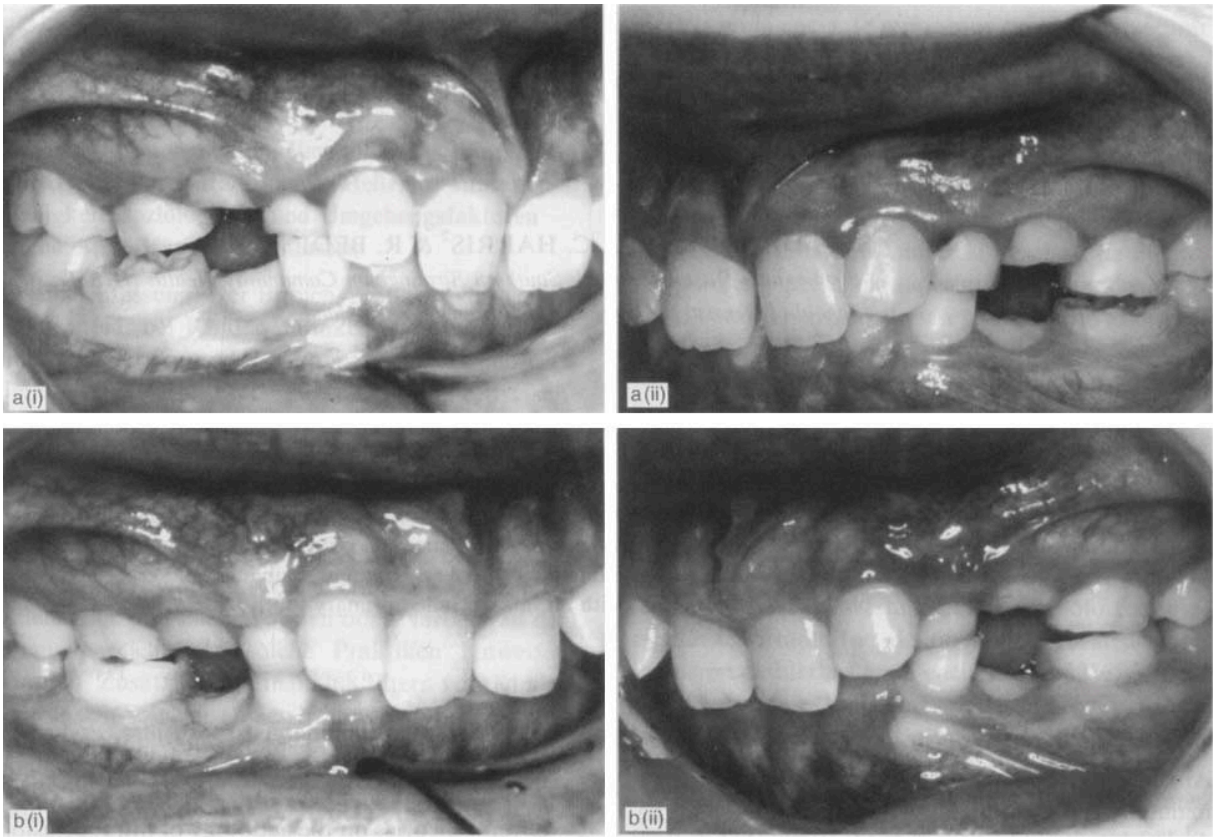


Figure 11 - Cas de deux jumelles monozygotes présentant une infraclusion bilatérale des premières molaires temporaires mandibulaires. Remarquons également les similitudes au niveau de la distribution et de la sévérité de ces infraclusions et du phénotype de classe II division 2 (Dewhurst et al. 1997).

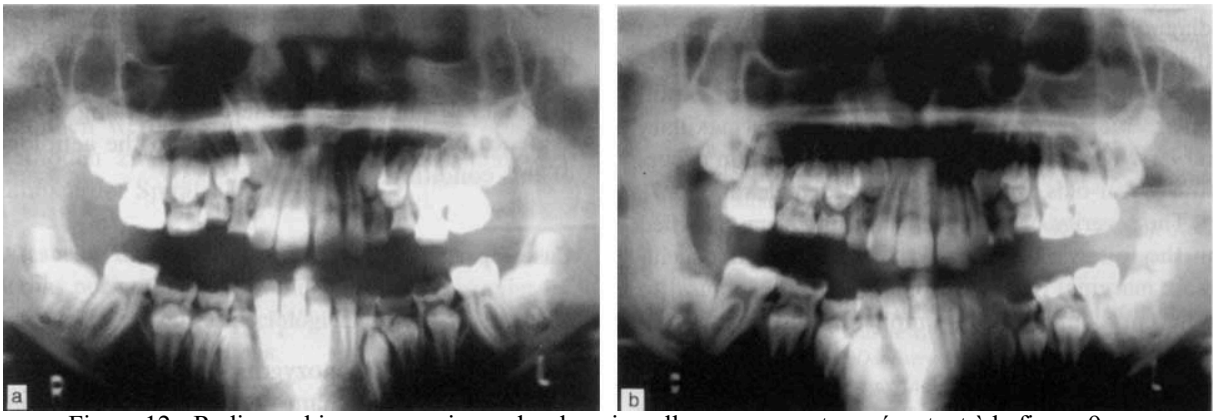


Figure 12 - Radiographies panoramiques des deux jumelles monozygotes présentant à la figure 9 une infraclusion des premières molaires mandibulaires temporaires (Dewhurst et al. 1997)

Les transpositions dentaires sont des anomalies d'éruption caractérisées par une inversion dans la position habituelle de deux dents. Ce sont donc des cas extrêmes d'ectopies qui sont le plus souvent rapportés dans la région maxillaire et très rarement à la mandibule où ils ne représentent que 15 à 30 % des ectopies totales (Peck et al. 1998). Le rapport d'un cas exceptionnel concordant de transposition de canine mandibulaire avec une incisive latérale chez deux jumelles monozygotes apporte une preuve supplémentaire de l'importance de l'influence des facteurs génétiques dans le développement d'une transposition entre canine et incisive latérale mandibulaire (Peck et al. 1997).

La présence de ces différents types d'anomalies dans une famille doit nous alerter et nous amener à les intercepter au moment opportun.

4.2.1.5. Âge dentaire

Le recours aux études sur les jumeaux pour comparer la concordance de **l'âge dentaire** entre deux jumeaux d'une même paire en utilisant différents tests de détermination de l'âge dentaire a permis de montrer que deux jumeaux monozygotes supposés partager le même patrimoine génétique peuvent présenter de grandes différences d'âges dentaires (jusqu'à quatre ans de différence) (Pechníková et al. 2014).

Nous retiendrons que l'âge dentaire entre deux jumeaux monozygotes présente généralement moins de différence que pour des jumeaux dizygotes ; que les facteurs environnementaux peuvent en conséquence créer une différence dans la **croissance et les séquences de développement dentaire** expliquant les écarts d'âges dentaires importants entre deux jumeaux monozygotes d'une même paire. **Cela nous amène également à être prudents**

dans nos interprétations d'estimations d'âge dentaire dans notre pratique clinique mais également dans les domaines médico-légaux (Pechníková et al. 2014).

4.2.1.6. Caries

La maladie carieuse dérive d'un **processus multifactoriel complexe** faisant notamment intervenir les gènes, le comportement individuel, l'environnement et les facteurs microbiens.
Une étude du Minnesota s'intéressant à des jumeaux élevés séparément a mis en évidence l'existence d'une transmission génétique de la susceptibilité à la maladie carieuse. Une meilleure corrélation a été retrouvée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes pour le nombre de dents présentes, le nombre de dents et de surfaces restaurées et le nombre de dents et surfaces restaurées ou cariées (Boraas et al. 1988).
Les différentes études sur les jumeaux s'intéressant aux étiologies de la maladie carieuse suggèrent que **la susceptibilité à la carie aurait une composante génétique non négligeable** (Kuppan et al. 2017; Anu et al. 2018) et que **l'influence environnementale serait dominante à l'initiation de la maladie carieuse** (absence d'hygiène orale) (Zhang et al. 2015; Zarina et al. 2019). Ceci est confirmé par des valeurs d'héritabilité pour la maladie carieuse assez faibles dans les études chez des jumeaux concernant à la fois la denture primaire (notamment les caries précoces de l'enfant dans l'étude de (Kuppan et al. 2017) et la denture adulte (Boraas et al. 1988; Liu et al. 1998).

L'analyse de cas de **jumeaux discordants pour le phénotype carieux** est intéressante pour mieux comprendre son étiologie et mettre en évidence une éventuelle différence entre leurs microbiotes. Des études chinoises (Zhang et al. 2015; Wu et al. 2018; Zheng et al. 2018) ont analysé la composition de la plaque supragingivale microbienne de jumeaux discordants pour le phénotype carieux. Des études antérieures ont indiqué que les bactéries cariogènes *Streptococcus*, *Veillonella*, *Actinomyces* et *Leptotrichia* étaient retrouvées dans de grandes proportions dans le microbiote de sujets carieux (Arif et al. 2008; Chalmers et al. 2008). Concernant l'équipe de Zhang, leurs résultats ont montré des compositions microbiennes variables entre les différentes paires de jumeaux mais tout de même assez similaires au sein d'une même paire de jumeaux bien que le phénotype fût discordant (Zhang et al. 2015). Les différences entre la composition du microbiote des jumeaux discordants concernait notamment un surcroît d'activité métabolique et de production lactique chez le jumeau présentant un processus carieux actif (Wu et al. 2018; Zheng et al. 2018). Les auteurs ont suggéré, comme les études précédentes, que la génétique influence la susceptibilité à la carie

et que **les facteurs environnementaux réguleraient la composition et la quantité microbienne de la plaque dentaire et la progression de la maladie carieuse.**

La **morphologie dentaire** a montré dans la plupart des études sur les jumeaux de fortes valeurs d'héritabilité et pourrait être responsable de cette susceptibilité génétique à la carie : les **puits** et **fissures** sont plus à risques de développer des caries que les surfaces lisses lorsque l'environnement est favorable au développement du processus carieux (favorisé par la présence de sucres et absence d'hygiène orale) (Kuppan et al. 2017). D'autres facteurs ayant présenté dans les études sur les jumeaux de hautes valeurs d'héritabilité pourraient également être responsables de cette susceptibilité génétique à la carie : la **structure amélaire**, la **réponse immunologique aux bactéries cariogènes**, la **métabolisation du sucre** et la **composition salivaire de l'hôte**.

Bien que l'étude des jumeaux discordants pour l'expérience carieuse soit intéressante pour mieux comprendre les rôles de la génétique et de l'environnement, il est difficile d'obtenir des résultats statistiquement significatifs en raison d'un faible échantillon de jumeaux monozygotes discordants pour le phénotype. Nous ne pouvons donc pas à ce jour, conclure sur la différence réelle d'activité métabolique et de colonisation du microbiote oral entre des jumeaux discordants pour un phénotype carieux.

4.2.1.7. Maladies parodontales

La parodontite est une **maladie inflammatoire multifactorielle chronique** associée à un biofilm dysbiotique et caractérisée par la destruction progressive de l'appareil de soutien de la dent. Divers facteurs peuvent influencer la réponse immuno-inflammatoire et la composition du microbiote (Papapanou et al. 2018).

Historiquement, les descriptions de cette maladie et les classifications utilisées par les cliniciens ont été nombreuses au fil du temps, comportant différents niveaux d'atteintes cliniques et radiographiques. Actuellement, une nouvelle classification a été publiée en 2018 dans le *Journal of Periodontology* et le *Journal of Clinical Periodontology*, remplaçant la nomenclature d'Armitage de 1999 et considérant désormais différents stades et grades pour l'établissement des diagnostics.

La parodontite est un problème de santé publique majeur en raison de sa prévalence (environ un adulte sur deux est atteint en France à partir de trente-cinq ans (Bourgeois et al. 2007; Eke et al. 2012) et parce qu'elle peut conduire à la perte des dents et affecter négativement la

fonction masticatoire et l'esthétique (Papapanou et al. 2018). Par ailleurs il existe des relations bidirectionnelles entre les maladies parodontales et certaines maladies systémiques (Kumar 2017).

La plupart des études sur les jumeaux ayant estimé l'héritabilité des maladies parodontales a confirmé que **plus d'un tiers des variations phénotypiques** dans les populations étudiées étaient dues à la **génétique** et que plus la pathologie était sévère, plus l'héritabilité augmentait (Nibali et al. 2019).
En 1991, deux études ont inclus un modèle d'étude avec des **jumeaux ayant grandi séparément** : cela a permis d'obtenir plus de renseignements sur l'action des facteurs environnementaux sur deux êtres supposés génétiquement identiques de par leur zygosité et où toutes les ressemblances phénotypiques seraient liées au partage commun de leur patrimoine génétique, à l'environnement prénatal mais non aux facteurs environnementaux post-natals. Les estimations de l'héritabilité des valeurs étudiées étaient de 0,38 pour la perte d'attache, 0,55 pour la perte osseuse alvéolaire et 0,82 pour l'indice gingival, confirmant ainsi l'important rôle des gènes dans l'apparition de la parodontite et suggérant l'existence d'interactions entre les facteurs génétiques et environnement conduisant à cette ressemblance entre jumeaux monozygotes élevés séparément (Michalowicz et al. 1991a, 1991b).

L'héritabilité des maladies parodontales pourrait avoir un lien avec l'héritabilité d'autres **pathologies chroniques inflammatoires**. En effet, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'associations entre la **parodontite** et des **maladies systémiques** comme les **maladies cardiovasculaires** (Mucci et al. 2009).

Un nombre croissant d'études sur les jumeaux a exploré la **susceptibilité génétique à la maladie parodontale** en estimant **l'héritabilité** de cette pathologie. Bien que ce concept d'héritabilité ne devrait être applicable qu'à la population étudiée et non à un individu lambda, il permettrait de : fixer les limites sur le potentiel des variations génétiques à expliquer la santé et la maladie parodontale, d'informer sur les risques génétiques possibles, d'informer sur le risque d'atteinte familiale, et une meilleure compréhension de la pathogenèse de cette maladie parodontale.
De plus, pour les individus qui présenteraient une prédisposition génétique élevée à développer une parodontite et une réponse peu favorable aux traitements reçus, il peut être envisagé d'augmenter la fréquence des suivis ou de réaliser des soins plus invasifs, c'est-à-dire **d'adapter la prise en charge de ces patients**.

4.2.1.8. Hypominéralisation Molaire Incisive : MIH

L'hypominéralisation molaire-incisive (MIH) est une **anomalie de structure amélaire** affectant au moins une des premières molaires permanentes et peut être associée ou non à une atteinte des incisives permanentes (Weerheijm et al. 2001). Sa prévalence varierait de 2,8 % à 44 % (Hernandez et al. 2016) dans la population générale et serait plus élevé pour les jumeaux (Teixeira et al. 2018). Il a été suggéré que cette anomalie est d'origine **systémique** et **plurifactorielle**. Parmi les étiologies possibles retrouvées du MIH, il y a différents facteurs pouvant modifier le processus de maturation amélaire : des variations génétiques sur des gènes impliqués dans la formation de l'émail, l'action des perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A suspecté de corrompre le processus de maturation de l'émail, des altérations de la balance phospho-calcique. L'étiologie du MIH n'étant actuellement associée à aucun niveau de preuve élevé, les études sur les jumeaux pourraient être très utiles pour élucider la possible influence génétique sur le développement de cette atteinte.

Tout d'abord, les chercheurs se sont intéressés à savoir si les jumeaux monozygotes étaient plus concordants que les jumeaux dizygotes pour l'anomalie. Les résultats de l'équipe de Teixeira en 2008 ont révélé que la concordance était supérieure dans le groupe des jumeaux monozygotes comparée au groupe des jumeaux dizygotes : les jumeaux monozygotes présentaient des phénotypes concordants pour 75 % d'entre eux et parmi eux, 65 % étaient concordants pour le phénotype MIH. Ces résultats sont une preuve que l'apparition du MIH chez un patient comporte une **étiologie génétique**.

Les phénotypes amélaires peuvent être déterminés par des mutations de gènes, des changements fonctionnels, et des expressions variables dans le temps et l'espace de protéines spécifiques (Jeremias et al. 2013; Wright et al. 2015). Ainsi, il a été suggéré que les différences génétiques pourraient moduler et perturber l'expression des protéines amélaires, pouvant amener à la manifestation du MIH (Teixeira et al. 2018).

Cependant, les discordances pour le MIH retrouvées chez plusieurs paires de jumeaux monozygotes et également des discordances entre les types de dents affectées au sein d'une même paire de jumeaux concordants pour l'expression du phénotype MIH ont amené les auteurs à confirmer l'existence d'une influence des facteurs environnementaux sur le développement de ce processus. L'action précise de ces facteurs environnementaux sur l'expression du MIH demeure incertaine mais différentes étiologies ont été proposées : une perturbation de l'expression des protéines amélaires due à une hypoxie (Sidaly et al. 2015) ou

à des perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A (Jedeon et al. 2014) ; les maladies périnatales ou complications à la naissance (Silva et al. 2016).

Nous retiendrons que le MIH posséderait une étiologie génétique démontrée par la forte concordance retrouvée pour l'expression de l'anomalie chez les jumeaux monozygotes comparée aux jumeaux dizygotes, mais que les recherches sont insuffisantes pour préciser les facteurs de risques environnementaux liés à celle-ci.

4.2.2. Phénotypes crâniaux faciaux

Un lien a été mis en évidence entre les **relations des bases apicales antéro-postérieures** (l'angle ANB, la distance A-B) et l'**orientation sagittale des incisives maxillaires et mandibulaires** (surplomb et inclinaison de l'incisive). Il semblerait que plus la distance A-B est grande (représentant la projection perpendiculaire en millimètres des points A et B sur le plan SN reliant les points de la selle turcique S au point nasion N), et plus la valeur absolue de l'inclinaison des incisives est importante. Ces différentes valeurs d'A-B étaient associées à des compensations d'inclinaison des incisives, notamment celle des incisives inférieures.
Dans les cas où l'A-B était très élevée et le plus souvent liée à une classe II squelettique de Ballard, les incisives inférieures étaient très vestibuloversées.
Au contraire, lorsque l'A-B était très négative et liée le plus souvent à une classe III squelettique de Ballard, les incisives inférieures étaient compensées dans le sens de la linguoversion.
Concernant **l'héritabilité** de ces structures, l'équipe de Lundström ainsi que d'autres auteurs (Hernandez et al. 2016) s'accordent sur des estimations plus importantes pour les valeurs concernant les **relations sagittales des bases apicales** (A-B) que les paramètres mesurant le **surplomb incisif** et **l'inclinaison des incisives supérieures**. Quant à l'inclinaison des incisives inférieures, elles ont présenté des valeurs modérées d'héritabilité.

4.2.2.1. De classe II d'Angle

4.2.2.1.1. Phénotypes de classe II division 1

Les études céphalométriques ont montré que la différence entre les patients présentant une classe I squelettique et ceux présentant une classe II squelettique résidait dans la position

sagittale de la mandibule, qui serait beaucoup plus rétruse avec un corps mandibulaire plus petit et des dimensions généralement réduites (Mossey 1999).
Concernant l'influence des facteurs environnementaux, la tonicité des tissus mous pourrait également exercer une influence dans la position ou l'inclinaison des incisives sous-jacentes ainsi que la position, le volume et la tonicité de la langue joueraient un rôle dans la quantité de surplomb et la forme des arcades.
L'incompétence labiale associée à une langue basse et antérieure pourrait également jouer un rôle dans la version vestibulaire excessive des incisives par pression sur ces dents.

En théorie, les jumeaux monozygotes devraient présenter 100 % de concordance concernant leurs rapports molaires dans le sens sagittal. Cependant, les auteurs ont pu observer dans certains cas des discordances entre vrais jumeaux qui nous amènent à considérer la place de l'environnement dans le développement des malocclusions dentaires (Anu et al. 2018).

Nous pouvons citer une étude cas-témoin publiée en 1984 par Willmot, présentant le cas de deux jumelles monozygotes discordantes pour leurs phénotypes de malocclusion de classe II division 1 : Karen qui présentait une succion du pouce, avait d'après les documents cliniques et radiographiques, une arcade maxillaire plus étroite et une arcade mandibulaire plus large que sa sœur Tracey qui ne présentait pas de parafonction. Le surplomb chez Karen était beaucoup plus important que celui de sa sœur et le recouvrement était diminué en raison de l'interposition du pouce entre les arcades dentaires (Figure 13).

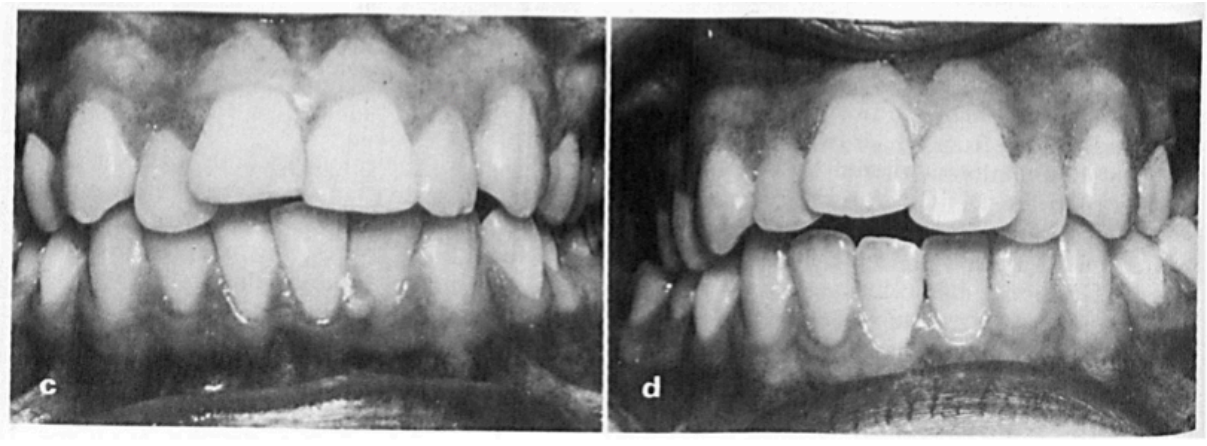


Figure 13 - c : Occlusion de Karen, d : Occlusion de Tracey (Willmot 1984)

Ce cas illustre bien la puissance du facteur environnemental, ici représenté par la succion du pouce, qui aurait engendré une avancée du prémaxillaire, modulé la forme des arcades et la position des incisives dans les sens sagittal et vertical (Willmot 1984).

Ces jumelles monozygotes sont ainsi discordantes dans leur phénotype de classe II division 1 (Willmot 1984) et les parafonctions comme la succion d'un pouce ont très probablement modifié des relations de classe I squelettique en des relations de classe II division 1.

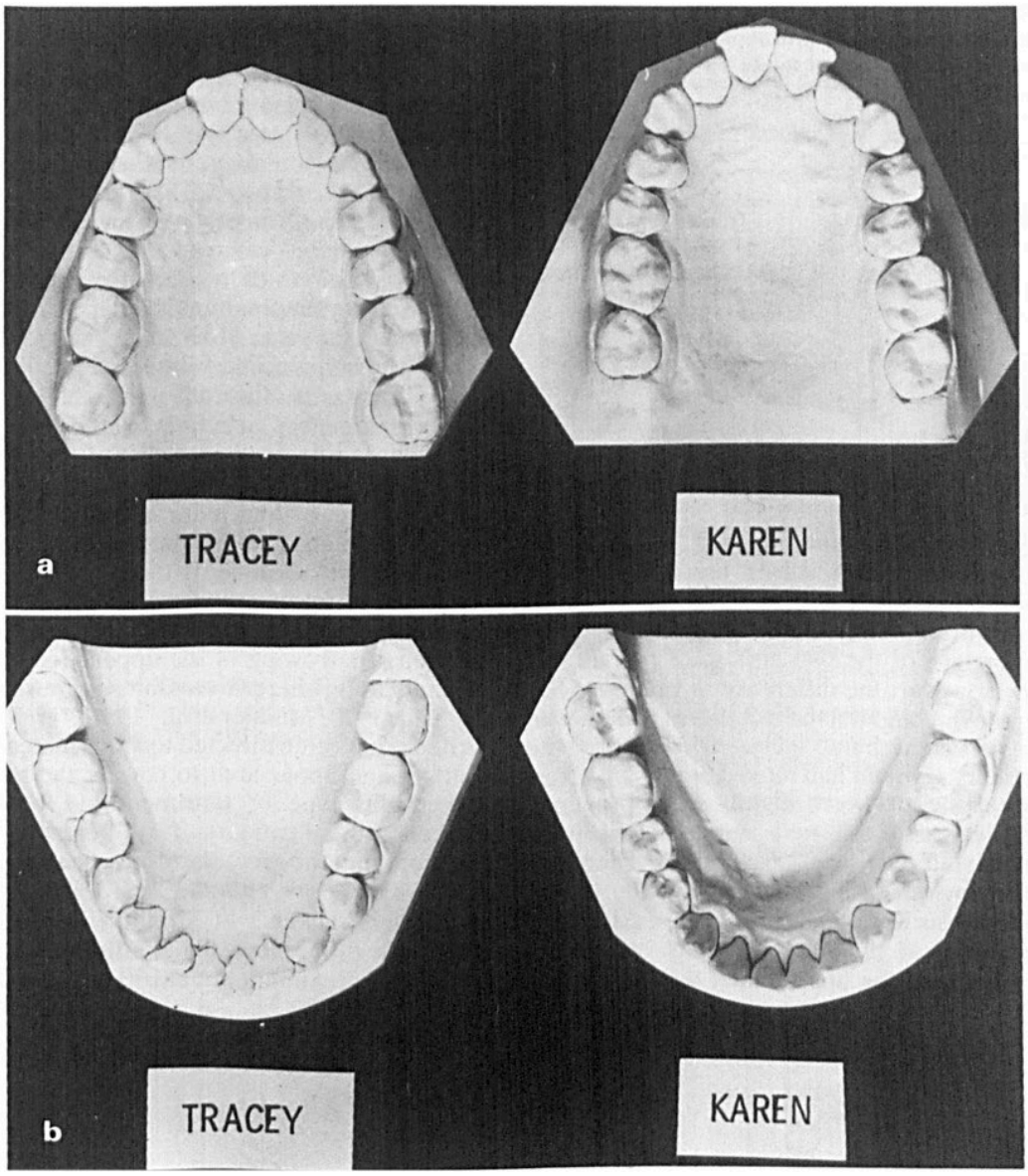


Figure 14 - Vues occlusales des arcades dentaires de Tracey et Karen. Le maxillaire de Karen (succion du pouce) est plus étroit que celui de Tracey et la mandibule de Karen est plus large que celle de Tracey (Willmot 1984)



Figure 15 - Tracés céphalométriques de profil de Tracey et Karen et superpositions des tracés : chez Karen qui présente une parafonction, le surplomb est augmenté, le recouvrement diminué, le prémaxillaire est avancé (Willmot 1984).

4.2.2.1.2. Phénotypes de classe II division 2

Les phénotypes de classe II division 2 constituent un syndrome regroupant différents caractères cliniques : un décalage squelettique de classe II de Ballard, un excès de recouvrement incisif, une version linguale des incisives maxillaires, une tonicité musculaire labiale importante, une ligne du sourire haute et une contraction active du muscle mentonnier. D'autres caractéristiques dentaires sont également souvent retrouvées dans ces phénotypes de classe II division 2 : de minces incisives avec un cingulum peu développé, des diamètres mésiodistaux réduits, des forces masticatoires augmentées, une rotation antérieure de la mandibule contribuant à la supracclusion, un menton imposant, une épaisseur de l'os alvéolaire plus importante au niveau des incisives ou généralisée au maxillaire et une réduction de l'étage inférieur de la face (Mossey 1999; Ruf et Pancherz 1999). Le caractère familial et héréditaire de la classe II division 2 a été souvent étudié dans la littérature. Markovic a étudié de nombreux jumeaux et triplés et a observé que 100 % des jumeaux monozygotes étaient concordants pour cette dysmorphose de classe II division 2 et près de 90 % des jumeaux dizygotes étaient discordants (Markovic 1992). Cet écart important entre les deux groupes signe une preuve incontestable de l'étiologie génétique de cette malocclusion de classe II division 2. Toutes ces études ont amené les chercheurs à suggérer que cette malocclusion pourrait être très probablement transmise sur un mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète et une expression variable ; d'autres ont évoqué un modèle polygénique où certains traits morphologiques génétiquement déterminées s'exprimeraient simultanément pour aboutir à cette malocclusion, plutôt que l'action d'un unique gène qui déterminerait l'ensemble de la malocclusion.

Ruf et Pancherz ont toutefois rapporté un cas extrêmement rare de jumeaux monozygotes discordants pour la classe II : l'un présentait une classe II division 1 et l'autre une classe II division 2. La morphologie squelettique était similaire chez les deux jumeaux. Cependant les auteurs ont un doute sur la présence d'une succion digitale chez l'un des jumeaux et nous pouvons également suspecter l'exactitude d'autres informations (comme la zygosité présumée et rapportée par la mère des jumeaux) et ne peuvent conclure aux raisons de cette discordance (Ruf et Pancherz 1999).

4.2.2.2. De classe III d'Angle

Le phénotype de malocclusion de classe III d'Angle représente une très faible proportion de l'ensemble des malocclusions et est surtout retrouvé dans les populations orientales. Il peut être lié à une rupture d'équilibre entre l'une ou les deux bases osseuses : un excès de croissance mandibulaire associé ou non à une insuffisance de croissance du maxillaire. Le prognathisme mandibulaire peut également être le résultat d'une morphologie basi-crânienne particulière où l'angulation sphéno-occipitale est plus marquée ou bien le résultat d'une portion basi-crânienne postérieure réduite qui engendre cette position sagittale antérieure de la mandibule.

Bien qu'il y ait différentes variations phénotypiques pour l'expression de cette malocclusion, les combinaisons de critères les plus retrouvées sont : une position maxillaire rétrusive, des incisives maxillaires vestibuloversées, des incisives mandibulaires linguoversées, une position mandibulaire protrusive et une hauteur faciale totale augmentée (Ellis et McNamara 1984). De nombreux facteurs environnementaux ont été suggérés dans la contribution du développement de cette malocclusion de classe III, parmi lesquels nous pouvons citer : une langue volumineuse, des difficultés de ventilation nasale, la posture, les traumatismes dentaires, la perte prématurée des premières molaires permanentes ou des incisives temporaires avec éruption perturbée des incisives permanentes (Jena et al. 2005).

Le caractère héréditaire des classes III est très souvent rapporté dans la littérature. Un exemple flagrant de ces relatives contributions génétiques et environnementales est le prognathisme mandibulaire retrouvé dans les différentes générations de la famille des Habsbourg. Concernant les études sur les jumeaux, il a été observé une concordance six fois supérieure entre jumeaux monozygotes comparée aux jumeaux dizygotes. Les discordances entre jumeaux monozygotes pour le phénotype de malocclusion de classe III d'Angle, notamment en termes de sévérité d'expression phénotypique, pourraient être liées aux facteurs

environnementaux (dysfonctions, parafonctions) ou à des facteurs morphologiques basi-crâniennes entraînant des troubles des rapports sagittaux des bases maxillaire et mandibulaire (Mossey 1999; Jena et al. 2005).

Pour illustrer ces différences phénotypiques liées à un contexte dysfonctionnel différent entre jumeaux d'une même paire, nous pouvons prendre l'exemple de deux jumelles monozygotes âgées de 20 ans, suivies par les Drs Mas et Frapier à Montpellier et, devant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale maxillo-mandibulaire. Elles présentent toutes les deux une classe III squelettique et dentaire mais la première jumelle désignée par MZ et figurant sur les figures 10-a, 10-b, 10-c et 10-d présente un tableau clinique moins sévère que la jumelle MZbis figurant en 10-e, 10-f, 10-g, 10-h qui démontre un profil plus concave que celui de sa sœur, une asymétrie plus marquée et un étage inférieur plus important(Mas et Frapier 2017).



Figure 16 - Photographies exobuccales de face, de sourire et de profil. Jumelle MZ en a, b, c, d. Jumelle MZbis en e, f, g, h. La dysmorphose est plus marquée chez MZbis qui présente également un tableau dysfonctionnel plus marqué (Mas et Frapier 2017).



Figure 17 - Photographies endobuccales a, b, c : MZ et d, e, f : MZbis (Mas et Frapier 2017)

Concernant l'examen endobuccal, il a été retrouvé la même sévérité plus marquée pour la dysmorphose de la jumelle MZbis : sa classe III dentaire est plus importante, elle présente une infraclusion contrairement à la sœur qui ne présente pas de défaut vertical incisif, et une déviation du milieu mandibulaire incisif vers la droite.

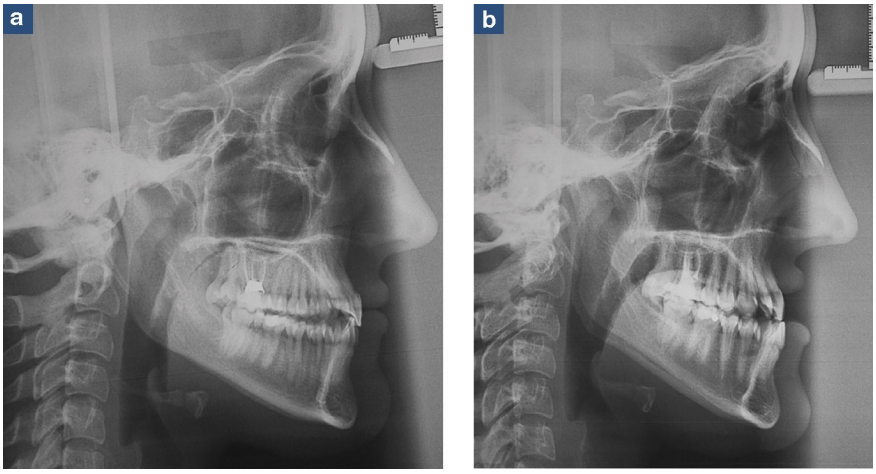


Figure 18 - Téléradiographies de profil avant traitement orthodontique a) MZ b) MZbis (Mas et Frapier 2017)

A l'examen radiographique, les valeurs céphalométriques et la superposition structurale avant la réalisation du traitement orthodontique ont confirmé une classe III squelettique une hyperdivergence et une asymétrie mandibulaire plus marqués chez la sœur MZbis.

L'interrogatoire médical avait révélé des différences au niveau des parafonctions et dysfonctions des jumelles : contrairement à la jumelle MZ, la jumelle MZbis a présenté une succion du pouce jusqu'à 8-9 ans et une ventilation orale fréquente.

Cet exemple illustre bien que la dysmorphose de classe III peut être concordante et que l'environnement peut différentiellement l'exacerber (Mas et Frapier 2017).

4.3. Tissus cutanéo-muqueux et voies aéropharyngées

4.3.1. Tissus mous externes

La connaissance des parts génétiques et environnementales du développement de la face pendant la croissance d'un individu et la capacité de l'influencer sans recours à la chirurgie ont un intérêt considérable en orthopédie-dento-faciale.
L'analyse de cette dynamique des tissus mous est souvent réalisée sur les photographies exo-buccales, les téléradiographies de profil et les examens tridimensionnels.

L'analyse du développement des tissus durs de la face est-elle suffisante afin de comprendre l'évolution des tissus mous cutanés sus-jacents ?
Toutes les études s'intéressant aux tissus mous cutanés concordent-elles toutes sur leurs résultats ?

Initialement, la croissance du visage de l'homme était considérée comme principalement dirigée par la croissance du squelette dento-facial sous-jacent. Or, cela est plus complexe que cela, elle peut en réalité se développer **proportionnellement** ou non, voire même de façon **indépendante** au squelette sous-jacent.

Les positions verticale et sagittale des lèvres seraient étroitement liées aux structures sous-jacentes formées par la position antéro-postérieure des procès alvéolaires et l'inclinaison des incisives maxillaires.
Subtelny s'était intéressé aux relations entre les tissus durs et mous de la face et a suggéré que le profil des tissus mous cutanés ne suivrait pas toujours proportionnellement le profil squelettique sous-jacent (Subtelny 1959).
Il est donc pertinent de s'intéresser dans cette partie aux études ayant analysé l'état des tissus mous externes face aux influences génétiques et environnementales.

Naini et Moss ont réalisé une étude en 2004 sur des jumeaux monozygotes et dizygotes britanniques afin de connaître la part d'hérédité et de l'environnement sur les structures faciales externes de la face grâce à des techniques de scans tridimensionnels.

Pour pouvoir comparer les visages de ces jumeaux, les critères d'inclusions suivants devaient être respectés : absence d'antécédent de traitement orthodontique ou d'extraction dentaire, absence d'antécédent de traumatisme facial et jumeaux de même sexe.

Ils ont montré une détermination génétique significative pour les paramètres de la **partie moyenne de la face** notamment pour la **largeur des yeux**, la **largeur intercanthale**, la **hauteur** et **l'épaisseur** du **nez**. Ils ont également mis en évidence une plus grande détermination génétique pour une **zone triangulaire** de la partie moyenne de la face englobant les **contours de l'orbite, la zone intercanthale et le nez**. Les paramètres verticaux et antéropostérieurs de la face se sont révélés plus concordants chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Parmi les jumeaux du groupe monozygotes, il y a plus de concordance retrouvée pour les **dimensions verticales** des parties moyenne et inférieure de la face par rapport aux dimensions antéropostérieures de la face (Naini et Moss 2004).

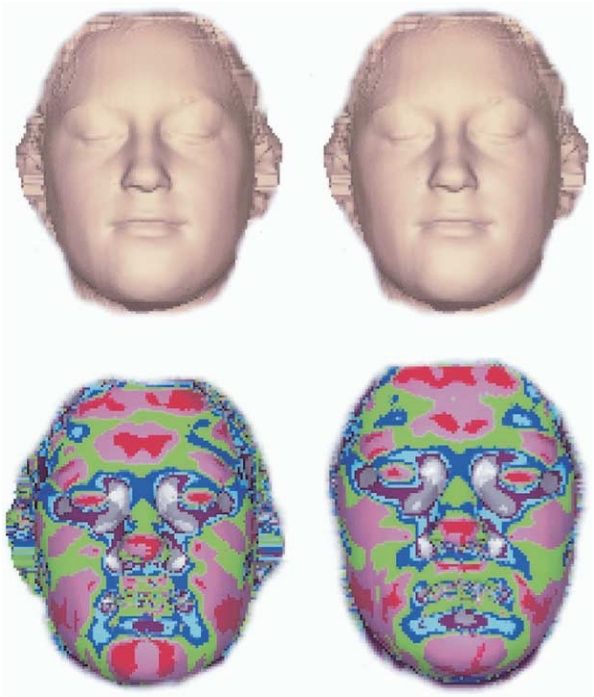


Figure 19 - Exemple de scans optiques de surface chez des jumelles monozygotes (au-dessus) et les analyses de surface (en-dessous) (Naini et Moss 2004)

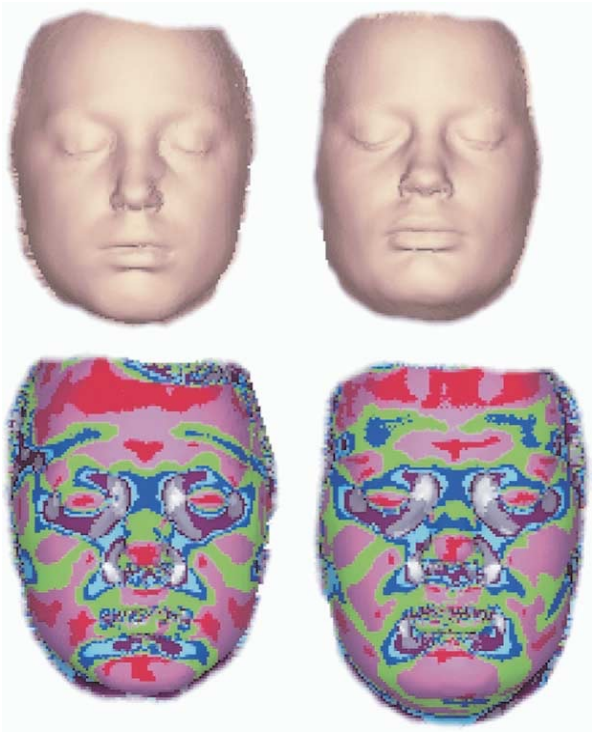


Figure 20 - Exemple de scans optiques de surface chez des jumelles dizygotes (au-dessus) et les analyses de surface (en-dessous) (Naini et Moss 2004)

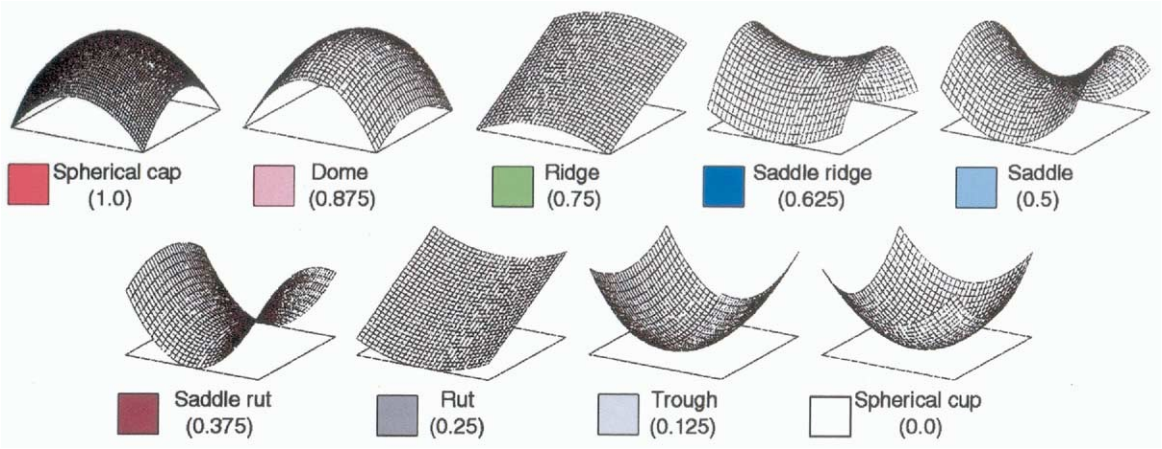


Figure 21 - Types de surfaces analysées et utilisées pour décrire la surface faciale (Naini et Moss 2004)

Les études ne s'accordent pas toutes sur les degrés d'influences génétiques et environnementales concernant les **dimensions du nez**. En effet, l'étude menée par l'équipe de Naini et Moss (Naini et Moss 2004) a montré que les dimensions du nez au niveau de sa **largeur** et de son **épaisseur** sont sous haut contrôle génétique. Une autre étude (Vanco et al. 1995) a montré au contraire que les variations dans la morphologie nasale et labiale sont liées à une influence environnementale importante, ceci par comparaison de photographies de profils de jumeaux monozygotes et dizygotes.

La plupart des études sur les jumeaux utilisant des techniques de **mesures tridimensionnelles** précisent qu'elles sont plus pertinentes que les études réalisées avec des mesures dans les deux dimensions de l'espace car ces dernières n'étudient que les différences sur certains points placés sur les documents (photographiques, téléradiographiques) et négligent les différences que l'on peut retrouver autour de ces points. Les techniques tridimensionnelles sont précises et autorisent non seulement des analyses de différences entre deux points mesurés, mais également des analyses et comparaisons entières de **surfaces** et de **formes faciales**. Un autre avantage des scanners tridimensionnels est qu'ils sont sans danger pour le patient : la technique utilisée est optique, les images sont saisies sans aucune irradiation pour le patient.

L'équipe de Djordjevic au Royaume-Uni s'est également intéressé à l'analyse des **formes** et des **symétries** de la face chez des jumeaux monozygotes et dizygotes grâce à l'utilisation d'un scanner laser tridimensionnel, avec comparaison de points de repères et de surfaces faciales. Comme la plupart des études sur les jumeaux, les similarités sont le plus souvent retrouvées chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes. Concernant les similarités des tissus externes de la face, c'est au niveau de l'étage inférieur qu'elles ont été le moins importantes. Leurs résultats ont suggéré que l'influence de la génétique et des facteurs environnementaux sur la forme des tissus mous serait différente selon l'étage facial étudié : **l'étage inférieur montrait le plus de discordances** chez les jumeaux monozygotes et dizygotes et l'étage supérieur a montré le plus de similitudes au sein d'une même paire de jumeaux dizygotes de sexe masculin. La zygosité n'aurait pas d'influence sur le degré de symétrie des visages et **l'asymétrie** la plus marquée concernerait l'étage inférieur de la face (Djordjevic et al. 2013).

Djordjevic en 2016 a réalisé une nouvelle étude incluant un échantillon de jumeaux plus important. L'analyse tridimensionnelle des scans du visage des patients inclus a évoqué que les facteurs génétiques ont une forte influence sur la **longueur du visage** ; la **largeur, la proéminence et la hauteur nasale** ; la **proéminence des lèvres** et la **distance interoculaire** : les facteurs génétiques expliqueraient 70 % de la variance phénotypique pour ces paramètres. Les facteurs environnementaux auraient une plus forte contribution pour la **hauteur de la branche verticale de la mandibule** et l'**asymétrie horizontale de la face** (Djordjevic et al. 2016).

Cette étude concorde avec les précédentes s'étant intéressées aux tissus cutanés du visage chez des jumeaux anglais, avec des résultats montrant une héritabilité modérée à haute, notamment

celle de Burke en 1989 qui fut le premier à réaliser une étude sur les jumeaux par analyse tridimensionnelle des tissus mous de la face sur un échantillon de 18 paires de jumeaux anglais (10 paires de jumeaux monozygotes et 8 paires de jumeaux dizygotes de même sexe). Il avait également noté une héritabilité forte pour les valeurs : **largeur intercanthale**, **largeur des yeux**, **largeur du nez**, **largeur de la bouche** et **hauteur de la lèvre supérieure** (Burke 1989).

Cependant nous avons vu que Naini et Moss (Naini et Moss 2004) n'ont pas observé de différences significatives pour la largeur de la bouche, la hauteur de la lèvre supérieure, contrairement aux études de Burke (Burke 1989) et de Djordjevic (Djordjevic et al. 2016), ceci pouvant être expliqué par leur faible nombre de jumeaux inclus, un grand écart d'âge entre les participants (de 6 à 42 ans), et une non homogénéité ethnique dans la population étudiée.

Hersberger-Zurfluh a réalisé une étude en Suisse en 2018 afin d'observer les changements des tissus mous du visage qui s'opèrent pendant la croissance, afin de déterminer la **concordance des schémas de croissance** entre deux jumeaux monozygotes caucasiens n'ayant jamais eu de traitement orthodontique ni de pathologie ou de traumatisme crânio-facial, et d'**évaluer la composante génétique du développement des tissus mous** (Hersberger-Zurfluh et al. 2018).
L'équipe a réalisé des tracés céphalométriques sur des téléradiographies de profil comparés sur trois années d'intervalles (à 6 ans, 9 ans, 12 ans, 15 ans puis 18 ans).
Les résultats suggèrent dans un premier temps que malgré le fait que les jumeaux monozygotes soient considérés comme possédant **le même matériel génétique**, des différences au sein des tissus mous ont été retrouvés en raison de la présence d'une **influence des facteurs environnementaux** sur ces derniers. Cependant, pour ces patients âgés de 6 à 18 ans, les différences de conditions environnementales pourraient être considérées comme faible car ceux-ci habitaient dans le même foyer, avec la même famille et les mêmes conditions de vie.
D'après les résultats de l'étude, le profil facial entre deux jumeaux monozygotes se développerait différemment au cours de la croissance et leur concordance serait plus forte après la fin de la croissance. L'angle ANB aurait tendance à décroitre avec la croissance, chez tous les sujets de l'étude.
La concordance entre les profils des tissus mous des jumeaux monozygotes à 18 ans était modérée à importante pour la plupart des variables étudiées, celle-ci paraissait augmenter avec l'âge des patients. Les résultats ayant montré la concordance entre jumeaux la plus haute

concernait la **convexité faciale** (87 %), suivie de **l'angle nasolabial** et la **proéminence nasale** (respectivement 70 % et 68 %). Ces résultats sont en accord avec d'autres études indiquant que **l'héritabilité de ces structures augmente avec l'âge** (Harris et Johnson 1991) et que **le nez a une forte composante génétique** (Adhikari et al. 2016).

Très récemment, l'équipe de Song a étudié l'**influence de l'héritabilité dans les caractéristiques des tissus mous** chez des jumeaux coréens monozygotes (MZ), dizygotes (DZ) et leurs fratries (SIB), en utilisant la méthode de Falconer sur des variables céphalométriques. Ils ont inclus 36 paires de jumeaux monozygotes, 13 paires de dizygotes du même sexe et 26 paires de frères ou de sœurs du même sexe également. La moyenne d'âge des patients inclus est de 39,8 ans et tous sont des coréens adultes (Song et al. 2019).
Parmi les valeurs analysées, une haute héritabilité est observée en comparant les groupes MZ-DZ et MZ-SIB entre eux pour les valeurs de **l'angle nasolabial** (ANL ; 1,544 et 2,036 respectivement), et **l'angle formé par le menton** (1,342 et 1,112). Dans leur comparaison des groupes MZ-DZ, **l'angle de la convexité faciale excluant le nez** présente une haute héritabilité (G-SN-Pog ; 1,844). La **position sagittale de la lèvre inférieure** serait plus sous contrôle génétique que la lèvre supérieure d'après les résultats de son étude, représenté par LLA-PnPog'perp [mm], $h^2_{(MZ-DZ)}$=0.654 et ; $h^2_{(MZ-SIB)}$=0.892.
Une étude que nous avions cité plus haut et menée par l'équipe de Djordjevic en 2016, sur des images 3D de la face de 1380 jumelles, a suggéré que la **relation de la lèvre inférieure avec le menton** était sous haut contrôle génétique (Djordjevic et al. 2016). Concernant **la proportion de l'étage moyen relative à la hauteur faciale totale**, celle-ci présente la plus haute valeur d'héritabilité avec h^2=1,48 et c^2=-0,8017. Ces résultats sont concordants avec ceux de Song où h^2=0,976 par comparaison des groupes MZ-DZ et d'autres études comme celle de l'équipe de Weinberg en 2013 (Weinberg et al. 2013) et les études citées précédemment.

Dans ces précédentes études, il n'y a pas d'approche uniforme concernant l'analyse des phénotypes faciaux en raison des **variabilités d'acquisitions** des données du visage (techniques en deux dimensions versus tridimensionnelles), d'un **manque de standardisation** des données enregistrées (les traits phénotypiques différent d'une étude à l'autre ; par exemple, l'étage inférieur sera délimité différemment selon les études) et des nombreuses et **différentes analyses statistiques** utilisées.
Même si un unique **opérateur** a été sélectionné pour placer des repères sur les tissus cutanés de la face, intégrant les erreurs de mesures potentielles, la précision n'est pas optimale en

raison du choix de positionnements de certains points, par exemple pour le point gonion généralement déterminé cliniquement par palpation ou d'autres points difficilement identifiables même cliniquement (c'est le cas des points pogonion et gnathion entre autres).
La **complexité** de la morphologie faciale constitue une limite dans l'interprétation des résultats de toutes ces études.
Les degrés d'héritabilité des tissus cutanés de la face varient donc selon les études : ces différences de valeurs pourraient être liées aux différences de traits variant entre différentes **origines ethniques**, entre les individus de **sexes différents** et aux différences de **méthodologies** (taille de l'échantillon, techniques choisies pour l'analyse des visages) ou erreurs citées plus haut liées à l'enregistrement des données (liés au scannage et aux choix des repères).
Il faut également garder à l'esprit que les variations des paramètres des tissus mous de la face sont une combinaison à la fois de la contribution génétique, la contribution environnementale mais également **aux interactions entre les gènes et l'environnement**.

Durant les sept dernières années, les progrès ont été remarquables avec la publication de neuf **études d'association pangénomiques** (aussi appelées GWAS pour Genome-Wide-Association-Studies) qui ont mis la lumière sur plus de 50 loci associés à des caractéristiques faciales (Liu et al. 2012; Paternoster et al. 2012; Adhikari et al. 2016; Cole et al. 2016; Shaffer et al. 2016; Lee et al. 2017; Cha et al. 2018; Claes et al. 2018; Crouch et al. 2018). Ces quelques rares études ont notamment révélé des associations entre l'héritabilité de certains traits et les SNPs (single nucleotide polymorphisms). Pour rappels, les SNP correspondent à des variations mineures du génome au sein d'une population donnée, où un seul nucléotide est modifié, ces variations pouvant être sans conséquence clinique ou au contraire, être responsables de différences morphologiques de pathologies ou de prédispositions à des maladies. Ces études analysent de nombreuses variations génétiques chez un grand nombre d'individus afin de mettre la lumière sur leurs liens avec des traits phénotypiques. La figure 8 ci-dessous, tirée de l'article de l'équipe de Richmond en 2018 illustre l'existence des gènes associés à différentes structures anatomiques du visage chez des patients sains (Richmond et al. 2018). Toutes les études ont noté l'association du gène PAX3 avec la forme de la zone de la racine nasale (Liu et al. 2012; Paternoster et al. 2012; Adhikari et al. 2016; Shaffer et al. 2016; Claes et al. 2018)

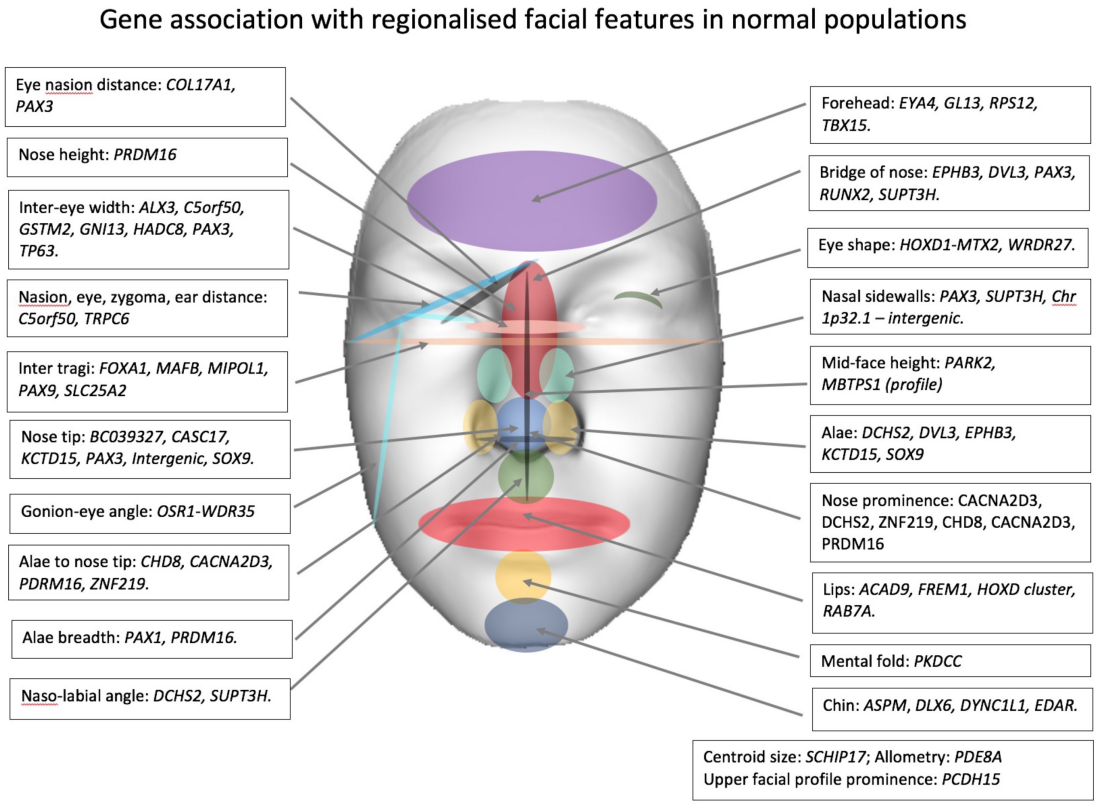


Figure 22 - Association entre les gènes et les caractéristiques faciales chez des populations « sans pathologie de la face » (Richmond et al. 2018)

Si certaines études montrent des résultats d'héritabilité différents selon les structures anatomiques observées, **tous les auteurs s'accordent sur le fait que les jumeaux monozygotes sont plus concordants entre eux que les jumeaux dizygotes et que des frères et sœurs singletons.**

4.3.2. Voies aéropharyngées

Le **syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)** est d'origine plurifactorielle et est caractérisé par un collapsus partiel ou complet des voies aériennes de façon répétée lors du sommeil (Sateia 2014). Leur détection et la prise en charge rapide des patients sont importantes afin d'éviter une aggravation de cette pathologie et les risques de morbidités et de mortalités cardiovasculaires associés. Les complications particulièrement sévères retrouvées chez des enfants non traités sont une possible dysfonction pulmonaire, un déficit neurocognitif associé à un retard d'apprentissage, voire des troubles de l'humeur et de l'attention (Brietzke et Gallagher 2006). Différents facteurs de risques ont été mis en évidence : l'obésité principalement, et des facteurs anatomiques pouvant modifier les dimensions des voies aéropharyngées comme une mandibule de taille réduite et rétrusive

associée à un maxillaire étroit, une langue présentant un volume augmenté ou une bascule postérieure, des variations des dimensions des tissus mous, un allongement du palais mou, des anomalies du contrôle neuromusculaire avec diminution du tonus des muscles dilatateurs du pharynx, une position basse de l'os hyoïde et une posture de la tête en avant.

L'équipe de Guilleminault en 1996 a mis en évidence un phénotype facial non syndromique retrouvé chez 34 % des enfants atteints de troubles ventilatoires du sommeil composé d'un palais ogival, d'une rétroposition mandibulaire par réduction de ses dimensions ou par hyperdivergence et le plus souvent associé à ces éléments, des malocclusions dentaires pouvant engendrer des compensations de la posture linguale ou de la position de la mandibule à l'origine d'anomalies secondaires (Guilleminault et al. 1996).

Une étude réalisée par une équipe coréenne en 2018 a évalué l'héritabilité de l'anatomie des voies aériennes en comparant les tissus squelettiques et les tissus mous de jumeaux monozygotes et dizygotes coréens sur des téléradiographies de profil (Kang et al. 2018). Une haute héritabilité a été détectée concernant la **position de l'os hyoïde** et **l'inclinaison de la colonne cervicale**. Cette étude a suggéré que les **structures des voies aériennes** et la **posture de la tête** seraient sous haut contrôle génétique et que cette dernière serait la conséquence d'une adaptation physiologique de l'obstruction des voies aériennes liée à une exacerbation de l'Indice de Masse Corporelle et d'une rétrognathie. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'héritabilité des structures anatomiques aériennes pourrait avoir un lien avec l'héritabilité de l'apnée obstructive du sommeil.

Une étude hongroise publiée en 2019 par l'équipe de Szily a également retrouvé une **haute héritabilité pour le SAOS** et ceci même après ajustement pour l'âge, le sexe et l'Indice de Masse Corporelle (Szily et al. 2019)

La haute héritabilité des paramètres responsables des SAOS nous amène donc à être prudents et à intégrer une approche de prise en charge familiale dans la gestion des patients apnéiques. Le **dépistage précoce des individus génétiquement prédisposés à ce syndrome** est primordial. Le SAOS est un problème de santé publique majeur où le rôle de l'orthodontiste, en concertation avec le médecin ORL, prend toute sa place dans la détermination de la participation squelettique à l'obstruction des voies aériennes et l'évaluation des dysmorphoses dento-faciales associées, pour ensuite proposer des thérapeutiques agissant sur les structures participant au SAOS (Race et al. 2006; Cohen-Levy 2011; Alexander et al. 2019).

5. Conclusion

Les études sur les jumeaux représentent des **outils puissants** pour discriminer la part des facteurs génétiques et celle des facteurs environnementaux pour un **trait physiologique**, une **particularité anatomique** ou un **complexe pathologique**.
Elles sont de plus en plus nombreuses et la **rigueur des méthodes** utilisées est d'une grande importance (technique de détermination de la zygosité, importance de l'entretien médical, des critères d'inclusion, d'exclusion, puissance de l'étude et nombre de jumeaux recrutés dans les études…) afin d'obtenir des résultats significatifs.

Bien que les études comparant les jumeaux sur des images radiographiques 2D, 3D ainsi que l'imagerie tridimensionnelle optique soient des aides précieuses dans notre recherche sur les degrés d'héritabilité des structures anatomiques dento-faciales, leur interprétation seule n'est pas toujours suffisante et **l'essor des études d'association pangénomiques** sur des échantillons de jumeaux (*Projet international du Génome Humain*) auront un intérêt majeur dans l'identification précise des gènes responsables des variations des structures cranio-dento-faciales.

Les recherches liées à l'écriture de ce manuscrit nous ont également révélé l'existence de nombreux **registres de jumeaux**, généralement référés à une zone géographique spécifique ou à un pays. Les banques de données peuvent comprendre plusieurs dizaines de milliers de jumeaux monozygotes et dizygotes, et sont des ressources utiles pour les études épidémiologiques, génétiques et d'autres programmes de recherche. Parmi les pays possédant un registre de jumeaux, nous pouvons notamment citer l'Italie (Medda et al. 2019), la Suède (Magnusson et al. 2013), le Danemark (Pedersen et al. 2019), la Norvège (Nilsen et al. 2013), la Finlande (Kaprio et al. 1978), l'Australie (Hopper et al. 2013), le Japon, la Chine (Gao et al. 2019), le Sri Lanka (Sumathipala et al. 2013), le Brésil (Ferreira et al. 2016), le Royaume-Uni (Verdi et al. 2019) et bien d'autres pays encore.
Cependant, la France ne possède à ce jour aucun registre national de jumeaux : pourrions-nous peut-être dans un futur proche proposer la mise en place d'un ***Registre National des Jumeaux Français*** et enrichir cette base de données afin d'alimenter les échantillons de populations des études scientifiques françaises ?

Un caractère phénotypique dento-facial observé n'est jamais l'expression d'un gène unique.

Notre pratique ne peut pas être réduite à l'étude unique du génome humain pour comprendre la pathogenèse d'une dysmorphose, c'est pourquoi, les études sur les jumeaux sont utiles pour comprendre les interactions entre les gènes et l'environnement.

Elles ont notamment permis d'**élargir nos connaissances sur le rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans l'apparition de certaines dysmorphoses**, **d'améliorer notre pratique clinique**, de **mieux connaître les limites de nos thérapeutiques en orthodontie** et **d'améliorer la planification et les pronostics de nos plans de traitements**.

SOURCES ET RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adhikari K, Fuentes-Guajardo M, Quinto-Sánchez M, Mendoza-Revilla J, Camilo Chacón-Duque J, Acuña-Alonzo V, et al. A genome-wide association scan implicates DCHS2, RUNX2, GLI3, PAX1 and EDAR in human facial variation. Nat Commun. 2016;7:11616.

Aknin C, Allart J-F, Rouland J-F. Kératocône unilatéral en miroir chez des jumeaux monozygotes. J Fr Ophtalmol. 2007;30(9):899-902.

Alexander N, Boota A, Hooks K, White JR. Rapid Maxillary Expansion and Adenotonsillectomy in 9-Year-Old Twins With Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Interdisciplinary Effort. J Am Osteopath Assoc. 2019;119(2):126-34.

Amini F, Borzabadi-Farahani A. Heritability of dental and skeletal cephalometric variables in monozygous and dizygous Iranian twins. Orthod Waves. 2009;68(2):72-9.

Antunes LAA, Küchler EC, Costa M de C, Antunes LS, Granjeiro JM. Discordant tooth agenesis and peg-shaped in a pair of monozygotic twins: Clinical and molecular study. Dent Res J. 2013;10(6):820-4.

Anu V, Arsheya GS, Anjana V, Annison GK, Lakshmi Aruna MR, Alice AP, et al. Dental Caries Experience, Dental Anomalies, and Morphometric Analysis of Canine among Monozygotic and Dizygotic Twins. Contemp Clin Dent. 2018;9(Suppl 2):S314-7.

Arif N, Sheehy EC, Do T, Beighton D. Diversity of Veillonella spp. from sound and carious sites in children. J Dent Res. 2008;87(3):278-82.

Babacan H, Öztürk F, Polat HB. Identical unerupted maxillary incisors in monozygotic twins. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;138(4):498-509.

Beere D, Hargreaves J, Sperber GH, Cleaton-Jones P. Mirror image supplemental primary incisor teeth in twins: case report and review. Pediatr Dent. 1990;12:390-2.

Bieber FR, Nance WE, Morton CC, Brown JA, Redwine FO, Jordan RL, et al. Genetic studies of an acardiac monster: evidence of polar body twinning in man. Science. 1981;213(4509):775-7.

Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. J Dent Res. 1988;67(9):1150-5.

Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. J Periodontal Res. 2007;42(3):219-27.

Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134(6):979-84.

Brunet G, Bideau A, Foroni F. Les naissances gémellaires du XVIIe siècle à nos jours. Ann Demogr Hist. 2004;108(2):39-52.

Burke PH. Intrapair facial differences in twins. Acta Genet Med Gemellol (Roma). 1989;38(1-2):37-47.

Camilleri S, Lewis CM, McDonald F. Ectopic maxillary canines: segregation analysis and a twin study. J Dent Res. 2008;87(6):580-3.

Cha S, Lim JE, Park AY, Do J-H, Lee SW, Shin C, et al. Identification of five novel genetic loci related to facial morphology by genome-wide association studies. BMC Genomics. 2018;19(1):481.

Chalmers NI, Palmer RJ, Cisar JO, Kolenbrander PE. Characterization of a Streptococcus sp.-Veillonella sp. community micromanipulated from dental plaque. J Bacteriol. 2008;190(24):8145-54.

Choi WK, Chang RC, Chuang ST. Bilateral mesiodentes of identical twins--a case report. Zhonghua Ya Yi Xue Hui Za Zhi. 1990;9(3):116-21.

Claes P, Roosenboom J, White JD, Swigut T, Sero D, Li J, et al. Genome-wide mapping of global-to-local genetic effects on human facial shape. Nat Genet. 2018;50(3):414-23.

Cohen-Levy J. Traitements orthodontiques dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil pédiatrique. Médecine Sommeil. 2011;8(2):61-8.

Cohen-Levy J, Berdal A. Les jumeaux : une réponse à la question de l'influence génétique/environnement sur le développement ? Orthod Fr. 2007;78(1):63-7.

Cole JB, Manyama M, Kimwaga E, Mathayo J, Larson JR, Liberton DK, et al. Genomewide Association Study of African Children Identifies Association of SCHIP1 and PDE8A with Facial Size and Shape. PLOS Genet. 2016;12(8):e1006174.

Crouch DJM, Winney B, Koppen WP, Christmas WJ, Hutnik K, Day T, et al. Genetics of the human face: Identification of large-effect single gene variants. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(4):E676-85.

Debillon T, Casper C. Devenir des enfants issus de grossesse gémellaire. Arch Pediatr. 2009;16(6):816-7.

Dempsey PJ, Townsend GC. Genetic and environmental contributions to variation in human tooth size. Heredity. 2001;86(6):685-93.

Dewhurst SN, Harris JC, Bedi R. Infraocclusion of primary molars in monozygotic twins: report of two cases. Int J Paediatr Dent. 1997;7(1):25-30.

Djordjevic J, Jadallah M, Zhurov AI, Toma AM, Richmond S. Three-dimensional analysis of facial shape and symmetry in twins using laser surface scanning. Orthod Craniofac Res. 2013;16(3):146-60.

Djordjevic J, Zhurov AI, Richmond S, Consortium V. Genetic and Environmental Contributions to Facial Morphological Variation: A 3D Population-Based Twin Study. PLOS ONE. 2016;11(9):e0162250.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washin. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res. 2012;91(10):914-20.

Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent. 2015;16(3):247-55.

Ellis E, McNamara JA. Components of adult Class III malocclusion. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 1984;42(5):295-305.

Ferreira PH, Oliveira VC, Junqueira DR, Cisneros LC, Ferreira LC, Murphy K, et al. The Brazilian Twin Registry. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2016;19(6):687-91.

Gabbett MT, Laporte J, Sekar R, Nandini A, McGrath P, Sapkota Y, et al. Molecular Support for Heterogonesis Resulting in Sesquizygotic Twinning. N Engl J Med. 2019;380(9):842-9.

Gao W, Cao W, Lv J, Yu C, Wu T, Wang S, et al. The Chinese National Twin Registry: a « gold mine » for scientific research. J Intern Med. 2019;286(3):299-308.

Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. Pediatrics. 1996;98(5):871-82.

Halicioglu K, Sahin H, Corekci B, Irgin C, Toptas O. Isolated oligodontia in monozygotic twins. Eur J Dent. 2013;7(Suppl 1):S111-4.

Harris EF, Johnson MG. Heritability of craniometric and occlusal variables: a longitudinal sib analysis. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. 1991;99(3):258-68.

Hernandez M, Boj JR, Espasa E. Do We Really Know the Prevalence of MIH? J Clin Pediatr Dent. 2016;40(4):259-63.

Hersberger-Zurfluh MA, Papageorgiou SN, Motro M, Kantarci A, Will LA, Eliades T. Facial soft tissue growth in identical twins. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. 2018;154(5):683-92.

Hopper JL, Foley DL, White PA, Pollaers V. Australian Twin Registry: 30 years of progress. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2013;16(1):34-42.

Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais A-S, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics. 2016;138(2):e20154256.

Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in medical research. N Engl J Med. 1984;310(7):435-41.

Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, Boudalia S, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. Connect Tissue Res. 2014;55 Suppl 1:43-7.

Jena AK, Duggal R, Mathur VP, Parkash H. Class-III malocclusion: genetics or environment? A twins study. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2005;23(1):27-30.

Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. Arch Oral Biol. 2013;58(10):1434-42.

Kabban M, Fearne J, Jovanovski V, Zou L. Tooth size and morphology in twins. Int J Paediatr Dent. 2001;11(5):333-9.

Kang J-H, Sung J, Song Y-M, Kim Y-H. Heritability of the airway structure and head posture using twin study. J Oral Rehabil. 2018;45(5):378-85.

Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M, Rantasalo I. The Finnish Twin Registry: formation and compilation, questionnaire study, zygosity determination procedures, and research program. Prog Clin Biol Res. 1978;24 Pt B:179-84.

Kim E, Sung J, Song Y-M, Chae HS, Mo S-S, Kim YH, et al. Heritability of Facial Skeletal and Dental Characteristics of Monozygotic and Dizygotic Twins Using Cephalometric Analysis and Falconer's Method. J Craniofac Surg. 2018;29(3):e274-9.

Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. J Physiol. 2017;595(2):465-76.

Kuppan A, Rodrigues S, Samuel V, Ramakrishnan M, Halawany HS, Abraham NB, et al. Prevalence and Heritability of Early Childhood Caries Among Monozygotic and Dizygotic Twins. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2017;20(1):43-52.

Lambert NC. Apport des études de jumeaux à la connaissance des rhumatismes inflammatoires. Rev Rhum. 2016;83(3):169-76.

Langowska-Adamczyk H, Karmańska B. Similar locations of impacted and supernumerary teeth in monozygotic twins: a report of 2 cases. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. 2001;119(1):67-70.

Lee MK, Shaffer JR, Leslie EJ, Orlova E, Carlson JC, Feingold E, et al. Genome-wide association study of facial morphology reveals novel associations with FREM1 and PARK2. PloS One. 2017;12(4):e0176566.

Liu F, van der Lijn F, Schurmann C, Zhu G, Chakravarty MM, Hysi PG, et al. A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans. PLoS Genet. 2012;8(9):e1002932.

Liu H, Deng H, Cao CF, Ono H. Genetic analysis of dental traits in 82 pairs of female-female twins. Chin J Dent Res Off J Sci Sect Chin Stomatol Assoc CSA. 1998;1(3):12-6.

Lundstrom A. Tooth morphology as a basis for distinguishing monozygotic and dizygotic twins. Am J Hum Genet. 1963;15:34-43.

Lundström A, McWilliam J. The influence of heredity and environment on six variables describing incisor orientation. Eur J Orthod. 1986;8(4):259-64.

Lundström A, McWilliam JS. A comparison of vertical and horizontal cephalometric variables with regard to heritability. Eur J Orthod. 1987;9(2):104-8.

Magnusson PKE, Almqvist C, Rahman I, Ganna A, Viktorin A, Walum H, et al. The Swedish Twin Registry: establishment of a biobank and other recent developments. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2013;16(1):317-29.

Manfredi C, Martina R, Grossi GB, Giuliani M. Heritability of 39 orthodontic cephalometric parameters on MZ, DZ twins and MN-paired singletons. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1997;111(1):44-51.

Markovic M. Hypodontia in twins. Swed Dent J Suppl. 1982;15:153-62.

Markovic MD. At the crossroads of oral facial genetics. Eur J Orthod. 1992;14(6):469-81.

Mas C, Frapier L. A genetic heritage; the same yet different: A comparative study in twins. Int Orthod. 2017;15(3):483-97.

Medda E, Toccaceli V, Fagnani C, Nisticò L, Brescianini S, Salemi M, et al. The Italian Twin Registry: An Update at 18 Years From Its Inception. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2019;1-7.

Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. J Periodontol. 1991a;62(5):293-9.

Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, Segal NL, et al. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. J Dent Res. 1991b;70(11):1431-5.

Morini F, Ilari M, Casati A, Piserà A, Oriolo L, Cozzi DA. Posterior urethral valves and mirror image anomalies in monozygotic twins. Am J Med Genet. 2002;111(2):210-2.

Mossey PA. The heritability of malocclusion: part 2. The influence of genetics in malocclusion. Br J Orthod. 1999;26(3):195-203.

Mucci LA, Hsieh C-C, Williams PL, Arora M, Adami H-O, de Faire U, et al. Do genetic factors explain the association between poor oral health and cardiovascular disease? A prospective study among Swedish twins. Am J Epidemiol. 2009;170(5):615-21.

Naini FB, Moss JP. Three-dimensional assessment of the relative contribution of genetics and environment to various facial parameters with the twin method. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2004;126(6):655-65.

Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. J Dent Res. 2019;98(6):632-41.

Nilsen TS, Knudsen GP, Gervin K, Brandt I, Røysamb E, Tambs K, et al. The Norwegian Twin Registry from a public health perspective: a research update. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2013;16(1):285-95.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S173-82.

Paternoster L, Zhurov AI, Toma AM, Kemp JP, St Pourcain B, Timpson NJ, et al. Genome-wide association study of three-dimensional facial morphology identifies a variant in PAX3 associated with nasion position. Am J Hum Genet. 2012;90(3):478-85.

Pechníková M, De Angelis D, Gibelli D, Vecchio V, Cameriere R, Zeqiri B, et al. Twins and the paradox of dental-age estimations: a caution for researchers and clinicians. Homo. 2014;65(4):330-7.

Peck S, Peck L, Hirsh G. Mandibular lateral incisor-canine transposition in monozygotic twins. ASDC J Dent Child. 1997;64(6):409-13.

Peck S, Peck L, Kataja M. Mandibular lateral incisor-canine transposition, concomitant dental anomalies, and genetic control. Angle Orthod. 1998;68(5):455-66.

Pedersen DA, Larsen LA, Nygaard M, Mengel-From J, McGue M, Dalgård C, et al. The Danish Twin Registry: An Updated Overview. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2019;1-9.

Race JP, Townsend GC, Hughes TE. Chorion Type, Birthweight Discordance and Tooth-Size Variability in Australian Monozygotic Twins. Twin Res Hum Genet. 2006;9(2):285-91.

Richmond S, Howe LJ, Lewis S, Stergiakouli E, Zhurov A. Facial Genetics: A Brief Overview. Front Genet. 2018;9:462.

Ruf S, Pancherz H. Class II Division 2 malocclusion: genetics or environment? A case report of monozygotic twins. Angle Orthod. 1999;69(4):321-4.

Runner MN. New evidence for monozygotic twins in the mouse: Twinning initiated in the late blastocyst can account for mirror image asymmetries. Anat Rec. 1984;209:399-406.

Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.

Seddon RP, Johnstone SC, Smith PB. Mesiodentes in twins: a case report and a review of the literature. Int J Paediatr Dent. 1997;7(3):177-84.

Šerý O, Bonczek O, Hloušková A, Černochová P, Vaněk J, Míšek I, et al. A screen of a large Czech cohort of oligodontia patients implicates a novel mutation in the PAX9 gene. Eur J Oral Sci. 2015;123(2):65-71.

Shaffer JR, Orlova E, Lee MK, Leslie EJ, Raffensperger ZD, Heike CL, et al. Genome-Wide Association Study Reveals Multiple Loci Influencing Normal Human Facial Morphology. PLOS Genet. 2016;12(8):e1006149.

Sidaly R, Landin MA, Suo Z, Snead ML, Lyngstadaas SP, Reseland JE. Hypoxia increases the expression of enamel genes and cytokines in an ameloblast-derived cell line. Eur J Oral Sci. 2015;123(5):335-40.

Šidlauskas M, Šalomskienė L, Andriuškevičiūtė I, Šidlauskienė M, Labanauskas Ž, Vasiliauskas A, et al. Heritability of mandibular cephalometric variables in twins with completed craniofacial growth. Eur J Orthod. 2016;38(5):493-502.

Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. Community Dent Oral Epidemiol. 2016;44(4):342-53.

Song J, Chae HS, Shin JW, Sung J, Song Y-M, Baek S-H, et al. Influence of heritability on craniofacial soft tissue characteristics of monozygotic twins, dizygotic twins, and their siblings using Falconer's method and principal components analysis. Korean J Orthod. 2019;49(1):3-11.

Subtelny JD. A longitudinal study of soft tissue facial structures and their profile characteristics, defined in relation to underlying skeletal structures. Am J Orthod. 1959;45(7):481-507.

Sumathipala A, Siribaddana S, Hotopf M, McGuffin P, Glozier N, Ball H, et al. The Sri Lankan Twin Registry: 2012 update. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2013;16(1):307-12.

Szily M, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs DT, Forgo B, Lee J, et al. Genetic influences on the onset of obstructive sleep apnoea and daytime sleepiness: a twin study. Respir Res. 2019;20(1):125.

Tauzin M, Felix A, Michot C, Dedieu C, Aoust L, Fortas F, et al. Le monde des jumeaux : aspects épidémiologiques et génétiques, enjeux obstétricaux, risques spécifiques et devenir. Arch Pédiatrie. 2017;24(12):1299-311.

Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura L de FA de D, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. Int J Paediatr Dent. 2018;28(2):198-206.

Townsend G, Bockmann M, Hughes T, Brook A. Genetic, environmental and epigenetic influences on variation in human tooth number, size and shape. Odontology. 2012;100(1):1-9.

Townsend G, Hughes T, Luciano M, Bockmann M, Brook A. Genetic and environmental influences on human dental variation: a critical evaluation of studies involving twins. Arch Oral Biol. 2009;54 Suppl 1:S45-51.

Townsend G, Rogers J, Richards L, Brown T. Agenesis of permanent maxillary lateral incisors in South Australian twins. Aust Dent J. 1995;40(3):186-92.

Townsend GC, Pinkerton SK, Rogers JR, Bockmann MR, Hughes TE. Twin Studies: Research in Genes, Teeth and Faces. Adelaide: University of Adelaide Press; 2015.

Vanco C, Kasai K, Sergi R, Richards LC, Townsend GC. Genetic and environmental influences on facial profile. Aust Dent J. 1995;40(2):104-9.

Verdi S, Abbasian G, Bowyer RCE, Lachance G, Yarand D, Christofidou P, et al. TwinsUK: The UK Adult Twin Registry Update. Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud. 2019;1-7.

Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. Caries Res.

2001;35(5):390-1.

Weinberg SM, Parsons TE, Marazita ML, Maher BS. Heritability of face shape in twins: a preliminary study using 3D stereophotogrammetry and geometric morphometrics. Dent 3000. 2013;1(1):7-11.

Wickström R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. Curr Neuropharmacol. 2007;5(3):213-22.

Willmot DR. Thumb sucking habit and associated dental differences in one of monozygous twins. Br J Orthod. 1984;11(4):195-9.

Wright JT, Carrion IA, Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. J Dent Res. 2015;94(1):52-61.

Wu H, Zeng B, Li B, Ren B, Zhao J, Li M, et al. Research on oral microbiota of monozygotic twins with discordant caries experience - in vitro and in vivo study. Sci Rep. 2018;8(1):7267.

Zarina R, Kuriakose S, Lalithamma J, D'Souza A, Padmakumari B, Jeeva P. Evaluation of Inter-pair Differences in Caries among South Indian Monozygotic Twins: A Cross-sectional Study. Int J Clin Pediatr Dent. 2019;12(4):318-24.

Zhang M, Chen Y, Xie L, Li Y, Jiang H, Du M. Pyrosequencing of Plaque Microflora In Twin Children with Discordant Caries Phenotypes. PloS One. 2015;10(11):e0141310.

Zheng Y, Zhang M, Li J, Li Y, Teng F, Jiang H, et al. Comparative Analysis of the Microbial Profiles in Supragingival Plaque Samples Obtained From Twins With Discordant Caries Phenotypes and Their Mothers. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:361.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Différents types de grossesses gémellaires, tirée de (Lambert 2016) 5
Figure 2 - Troisième type de grossesse : les jumeaux semi-identiques issus de la fécondation d'un ovocyte par deux spermatozoïdes différents (Gabbett et al. 2019). 6
Figure 3 - Points et lignes de références utilisées dans l'étude de Kim (Kim et al. 2018) dans l'analyse céphalométrique : 1, selle (S) ; 2, porion (Po) ; 3, articulare (Ar) ; 4, gonion (Go) ; 5, épine nasale postérieure (PNS); 6, nasion (N); 7, point orbitaire (Or) ; 8, épine nasale antérieure (ANS) ; 9, point A (A) ; 10, point B (B) ; 11, pogonion (Pog) ; 12, gnathion (Gn) ; 13, menton (Me) ; 14, condyle (CD) ; 15, Basion (Ba) ; 16, plan SN ; 17, FH (plan horizontal de Francfort) ; 18, plan palatin ; 19, plan occlusal ; 20, plan mandibulaire ; 21, N ligne perpendiculaire ; 22, U1 (axe de l'incisive supérieure); 23, L1 (axe de l'incisive inférieure). 14
Figure 4 - Haute héritabilité de LAFH et UPFH, adaptée de Manfredi et al. (Manfredi et al. 1997)..... 15
Figure 5 - Faible héritabilité de UPFH et UAFH, adaptée de (Amini et Borzabadi-Farahani 2009)..... 16
Figure 6 - Photographies intrabuccales des jumeaux AY et UY avant traitement orthodontique (Babacan et al. 2010)..... 20
Figure 7 - Radiographies occlusales avant traitement orthodontique des jumeaux AY et UY (Babacan et al. 2010)..... 21
Figure 8 - Radiographies rétroalvéolaires avant traitement orthodontique des jumeaux AY et UY 21
Figure 9 - Photographies intrabuccales des jumeaux AY et UY après traitement orthodontique (Babacan et al. 2010)..... 22
Figure 10 - Une paire de jumeaux monozygotes illustrant une image en miroir de l'encombrement des dents antérieures. Chez le jumeau A "twin A", la 12 est en inversé d'occlusion tandis que chez le jumeau B "twin B", c'est la 22 qui est en inversé d'occlusion (Townsend et al. 2015)..... 25
Figure 12 - Cas de deux jumelles monozygotes présentant une infraclusion bilatérale des premières molaires temporaires mandibulaires. Remarquons également les similitudes au niveau de la distribution et de la sévérité de ces infraclusions et du phénotype de classe II division 2 (Dewhurst et al. 1997). 27
Figure 13 - Radiographies panoramiques des deux jumelles monozygotes présentant à la figure 9 une infraclusion des premières molaires mandibulaires temporaires (Dewhurst et al. 1997)..... 28

Figure 14 - c : Occlusion de Karen, d : Occlusion de Tracey (Willmot 1984) 34
Figure 15 - Vues occlusales des arcades dentaires de Tracey et Karen. Le maxillaire de Karen (succion du pouce) est plus étroit que celui de Tracey et la mandibule de Karen est plus large que celle de Tracey (Willmot 1984)..... 35
Figure 16 - Tracés céphalométriques de profil de Tracey et Karen et superpositions des tracés : chez Karen qui présente une parafonction, le surplomb est augmenté, le recouvrement diminué, le prémaxillaire est avancé (Willmot 1984). 36
Figure 17 - Photographies exobuccales de face, de sourire et de profil. Jumelle MZ en a, b, c, d. Jumelle MZbis en e, f, g, h. La dysmorphose est plus marquée chez MZbis qui présente également un tableau dysfonctionnel plus marqué (Mas et Frapier 2017). 38
Figure 18 - Photographies endobuccales a, b, c : MZ et d, e, f : MZbis (Mas et Frapier 2017) 39
Figure 19 - Téléradiographies de profil avant traitement orthodontique a) MZ b) MZbis (Mas et Frapier 2017) 39
Figure 20 - Exemple de scans optiques de surface chez des jumelles monozygotes (au-dessus) et les analyses de surface (en-dessous) (Naini et Moss 2004) 41
Figure 21 - Exemple de scans optiques de surface chez des jumelles dizygotes (au-dessus) et les analyses de surface (en-dessous) (Naini et Moss 2004) 42
Figure 22 - Types de surfaces analysées et utilisées pour décrire la surface faciale (Naini et Moss 2004)..... 42
Figure 23 - Association entre les gènes et les caractéristiques faciales chez des populations « sans pathologie de la face » (Richmond et al. 2018)..... 47

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.

LONG Lalita. JUMEAUX MONOZYGOTES ET DIZYGOTES : INFLUENCES GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTALES SUR LE COMPLEXE DENTO-FACIAL. Année 2020. 62 p. : ill., graph., tabl. . Réf. Biblio. : 51-57.

Sous la direction de Mme la Docteure Elvire LE NORCY

Th : Chir Dent. : Université de Paris : 2020

Résumé :

Les études sur les jumeaux monozygotes et dizygotes sont utiles dans la détermination de la part d'influence des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux en orthodontie et dans les domaines médicaux. Les auteurs de ces études se basent sur le principe qu'au sein d'une paire de jumeaux monozygotes, le génotype est identique et que les différences observées au niveau du phénotype résulteraient de l'influence de l'environnement. Quant aux jumeaux dizygotes, ils ne partagent que 50 % de leur patrimoine génétique et une différence dans leur phénotype peut être le résultat d'un facteur génétique comme celui d'un facteur environnemental. Si l'analyse de l'avenir de ces jumeaux est pertinente pour discerner l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans la survenue de certaines pathologies générales telles que le diabète, l'hypertension etc, elle peut aussi être pertinente pour comprendre les malformations du complexe dento-facial. C'est l'objet de cette thèse, qui étudie les articles sur les jumeaux les plus intéressants de la littérature afin de mieux comprendre les étiologies des pathologies du complexe dento-facial, sur le plan squelettique, le plan alvéolo-dentaire, les tissus cutanéo-muqueux et les voies aéropharyngées.

Discipline :

Orthopédie dento-faciale

Mots clés français :

jumeaux (FMeSH) ; jumeaux monozygotes (FMeSH) ; jumeaux dizygotes (FMeSH) ; environnement (FMeSH) ; orthodontie (FMeSH) ; héritabilité

TITRE en anglais :

Monozygotic and dizygotic twins: genetic and environmental influences on the dento-facial complex.

English keywords :

twins (MeSH) ; twins, monozygotic (MeSH) ; twins, dizygotic (MeSH) ; environment (MeSH) ; orthodontics (MeSH) ; heritability

Université de Paris
UFR d'odontologie
5, rue Garancière
75006 Paris