



HAL
open science

Prédisposition génétique et MIH : une revue systématique de la littérature

Anthony Chassaing

► **To cite this version:**

Anthony Chassaing. Prédisposition génétique et MIH : une revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04623233

HAL Id: dumas-04623233

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04623233v1>

Submitted on 25 Jun 2024

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.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2024

Thèse n°47

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par CHASSAING, Anthony, José

Né le 30 janvier 1998 à Bergerac (24)

Le 13 juin 2024

**PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE ET MIH : UNE REVUE
SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE**

Sous la direction du Docteur Ana RIBEIRO MAGALHAES

Membres du jury :

Mme Marie-José BOILEAU
Mme Ana RIBEIRO MAGALHAES
Mme Elsa GAROT
Mr Patrick ROUAS
Mr Yves DELBOS

Professeur des Universités
Chef de clinique – Assistant Hospitalier
Maitre de conférences des Universités
Maitre de conférences des Universités
Maitre de conférences des Universités

Présidente
Directrice
Rapporteur
Assesseur
Assesseur

UNIVERSITE DE BORDEAUX

08/01/2024

Président M. LEWIS Dean
Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES

Directrice Mme BERTRAND Caroline 58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie M. DELBOS Yves 56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche M. CATROS Sylvain 57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales M. SEDARAT Cyril 57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M.	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean- Christophe	FRICAIN	Chirurgie orale	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie orale	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean- Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Hélène	FRON-CHABOUIIS	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02

M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

PRATICIENS HOSPITALIER-UNIVERSITAIRE

Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01

AUTRES ENSEIGNANTS

M.	Maxime	BOITEAUD	CDD 2e degré Santé publique	56-02
----	--------	----------	-----------------------------	-------

CCU-AH (Chefs de Clinique Universitaires - Assistant des Hôpitaux)

M.	Adrien	AMELINE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	William	AUMAILLEY	Prothèse dentaire	58-01
M.	Rémi	BAGNARIOL	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Diane	DELADRIERE	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Mathieu	DELOLME	Parodontologie	57-01
M.	Quentin	DESPERIEZ	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laurie	FUCHS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Joran	GARDIN	Parodontologie	57-01
M.	Paul	GIRARDEAU	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
M.	Jean-Benoit	HOCKE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Sarah	KAWCHAGIE	Prothèse Dentaire	58-01
Mme	Claire	LAFOURCADE	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Adrien	LARAN	Prothèse dentaire	57-01
M.	Clément	LEBRET	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Mathilde	LEVRIER	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Chiara	PASCALI	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Imane	RAMDANI	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Ana	RIBEIRO MAGALHES	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Mathilde	SAINT-JEAN	Biologie Orale	57-01
Mme	Aurore	VENENCIE	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

REMERCIEMENTS

À ma Présidente de thèse,

Madame le Professeur Marie-José BOILEAU

Professeur des Universités

Section Orthopédie Dento-Faciale – 56-01

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury. Je suis reconnaissant pour votre enseignement et je vous remercie pour votre bienveillance lors de mon cursus universitaire. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À ma Directrice de thèse,

Madame le Docteur Ana RIBEIRO MAGALHAES

Chef de Clinique Universitaire- Assistante des Hôpitaux

Section odontologie Pédiatrique – 56-01

Je te remercie de l'honneur que tu m'as fait en acceptant de diriger cette thèse. Je n'aurais pas pu espérer mieux comme directrice de thèse. Merci profondément pour ton encadrement en TP lorsque j'étais externe, puis ta bienveillance à l'hôpital et enfin pour ton implication, ta pédagogie, ton aide et ta motivation qui ont été sans faille durant toute la durée de travail sur cette thèse. Ce travail n'aurait pas été le même sans toi. J'espère que tu y trouveras tout mon respect et ma reconnaissance. Je te souhaite tout l'épanouissement que tu mérites pour la suite.

À mon Rapporteur de thèse,

Madame le Docteur Elsa GAROT

Maître de conférences des Universités

Section Odontologie Pédiatrique – 56-01

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la correction de ce travail et de faire partie de ce jury de thèse. Vos travaux universitaires sur le sujet dont traite cette thèse ont suscité un intérêt profond pour moi. Merci pour votre bienveillance lors de mes études et pour vos enseignements très enrichissants.

À mon Assesseur de thèse,

Monsieur le Docteur Patrick ROUAS

Maître de conférences des Universités

Section Odontologie Pédiatrique – 56-01

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être dans ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements et votre pédagogie durant mon cursus universitaire, qui m'ont permis de m'intéresser en détail à ce sujet qu'est la MIH.

À mon Assesseur de thèse,

Monsieur le Docteur Yves DELBOS

Maître de conférences des Universités

Section Odontologie Pédiatrique – 56-01

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, mais aussi pour votre pédagogie et votre bienveillance à l'égard de l'ensemble des étudiants en odontologie durant leur cursus universitaire. Vos enseignements m'ont permis d'acquérir une certaine affinité avec l'odontologie pédiatrique. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

À ma famille,

À mon grand-père, papi Claude, qui s'en est allé pendant mes études. Merci papi, de m'avoir inculqué et appris toutes ces belles valeurs de la vie. Merci de m'avoir éduqué, de m'avoir fait rire toute ma jeunesse, pour tes tours de passe-passe que je n'oublierai jamais. Je te revois encore dire à tout le monde que je suis dentiste alors que je n'étais encore qu'en 2^{ème} année. Je le suis désormais. Où que tu sois, tu me manques profondément. Je t'aime.

À ma grand-mère, mamie Fabienne, aucun mot n'est assez puissant pour te remercier. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à toi. Merci de m'avoir éduqué, élevé et motivé comme ton fils. Tu joues depuis toujours pour moi le rôle de deux parents réunis. Toute ma vie durant je tenterai de te rendre fière et te serai entièrement reconnaissant. Je t'aime à l'infini.

À mon père, merci de m'avoir toujours motivé et respecté dans mes choix de vies, sans jamais me juger. Je suis si heureux que tu puisses enfin trouver le bonheur que tu mérites, et de ressentir une certaine proximité que nous n'avions pas jusque-là.

À Virgine, merci pour le second souffle et le bonheur que tu apportes à ma famille. Merci pour tes paroles, tes encouragements, tes conseils, ton soutien, ton aide et ta bonne humeur.

À tatie Tartine et tonton Jean, merci pour toutes vos paroles d'encouragements et tous les conseils que vous avez pu m'apporter durant ma vie. Je sais que vous êtes une épaule solide sur laquelle je peux m'appuyer en cas de besoin. Vous comptez énormément pour moi. Je vous aime.

À Sylvie et Guillaume, merci pour toutes les soirées que nous avons passées ensemble et pour votre gentillesse et bienveillance sans faille. Hâte des soirées blind test à venir (même si on sait tous qui va gagner...).

À Séverine, merci pour toute l'aide et la motivation que tu m'as apportée durant mes études. Travailler avec toi a été une expérience riche pour moi.

À Marie, ma grande cousine, tu as toujours été un modèle d'ouverture d'esprit. Je t'ai toujours écouté avec attention, et tu comptes pour moi. Merci pour tous les mots doux avec lesquels tu m'as inondé tout au long de mon adolescence et ma vie d'étudiant.

À Kathy et Thierry, nos amis bretons de toujours, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre aide que vous nous avez apportés. Je suis content d'avoir grandi en vous connaissant.

À Dany, merci pour ces 4 belles années passées avec toi. Merci pour tous tes bons petits plats et de m'avoir épaulé durant mes études.

À papi José et mamie Hélène, mes grands-parents maternels, obrigado pour tous les étés que j'ai passé au Portugal durant ma jeunesse, et pour toutes les fois où vous me faites rire aux éclats.

À Louis et Jeanne, mon frère et ma sœur, je suis fier de ce que vous devenez.

À Benjamin, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

À Magali, merci pour tes conseils et ton soutien précieux à mes yeux. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi.

À Jacques, Jeannine et Nathalie, merci pour toute la motivation que vous avez su m'apporter durant ma jeunesse et mes études.

À mes amis,

À Angèle, Alizé, mes âmes-sœurs, des amies pour la vie. La liste des choses pour lesquelles je devrais vous remercier serait bien plus longue que l'entièreté du manuscrit de cette thèse, donc vous comprendrez que d'un point de vue pratique, je ne peux pas tout détailler. Merci de m'écouter et m'accompagner avec bienveillance dans toutes mes péripéties. Je suis extrêmement fier de vous et votre parcours et je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Je vous aime.

Angèle, je voudrais pouvoir entendre ton rire dès que je suis triste.

Alizé, raconte-moi tes histoires à rallonge toute ma vie.

À Candice et Mona, mes coups de cœur amicaux. De simples mots pour décrire notre trio ne sont pas suffisants. Je suis si heureux d'avoir croisé votre chemin et d'avoir passé la quasi-totalité de mes études avec vous. À tous nos fous-rires, nos périodes de stress intenses pendant les examens, nos moments passés à la bibliothèque. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, mais aussi pour tout l'apaisement que vous avez pu et su m'apporter dans les moments les plus difficiles de ma vie.

Candice, tu sais ce que je pense de toi. Rayonnante, radieuse, tu rends la vie plus simple et plus joyeuse dès qu'on est à tes côtés. À nos tacos devant Koh-Lanta, toutes nos petites confidences et tes « c'est la merde » à chaque période de révision.

Mona, mon amie indéfectible présente en toute circonstance. Je suis fier de ce que tu es et de pouvoir discuter de tout, n'importe où et n'importe quand avec toi. Tu es vraiment une personne qui compte énormément pour moi et une amie que je veux garder pour toujours. Les soirées à la bibliothèque, toutes les discussions interminables et tes retards me manquent déjà. Hâte de t'entendre à nouveau me dire « rien à voir, mais un peu à voir quand même » lors d'une discussion qui n'en finit pas.

À Laure, Anna, Juliette, Junetti, mes copines médecin, je m'estime chanceux d'avoir vécu toutes mes études avec vous, depuis les amphithéâtres de 1^{ère} année. À tous nos fous rires en amphitheâtre au lieu d'écouter les cours.

Laure, je me souviendrais toujours des pauses déjeuner lorsque tu passais 3h aux toilettes à jouer à Clash Royale alors qu'on devait réviser, en 1^{ère} année.

Anna, merci pour tous les débats qu'on a pu avoir ensemble, et tous nos fous rires décalés. Tu es quelqu'un que j'estime profondément.

Egredouce, ma partenaire de petite vessie, merci de faire partie de ma vie, de me faire rire et d'avoir su me rassurer et motiver dans des moments difficiles.

À Junetti, merci pour toutes les soirées passées ensemble en 1^{ère} année de médecine, mais aussi pour toutes les fois où tu m'as fait rire. Aux soirs où je prenais ton vélo dans ma voiture et je te ramenaï, tout en nous plaignant de nos misérables vies d'étudiants de 1^{ère} année.

À Jo, mon petit Jo, mon premier ami au lycée. Depuis plus de 10 ans, nous sommes amis. Je sais que tu es une personne sur qui je pourrai compter toute ma vie. Je suis si chanceux de t'avoir rencontré et de grandir et d'évoluer en t'ayant à mes côtés. Je suis si fier de toi mon Jo, jtm <3.

À Pauline, je suis si nostalgique de nos belles années lycée. Merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble, tu compteras toujours dans ma vie.

À Solène, Axelle et Léah, mes copines du lycée, je suis si fier d'être votre ami depuis tout ce temps et de ce que vous êtes devenues. Merci d'être des amies toujours optimistes, et de sauter dans mes bras dès qu'on se voit. Vous ne vous en êtes peut-être pas rendues compte, mais vous m'avez tellement poussé à aller plus loin et à me surpasser au lycée et dans ma vie de tous les jours, vous avez en partie construit la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime fort.

À Aurélie, Éliisa, Paul, Jeanne, Valentine : je vous aime profondément, merci d'avoir été présents, surtout l'année passée, et de me faire rire.

Aurélie et Paul, vous savez ce que je pense de vous : toujours heureux de vous voir pour que vous me fassiez rire. Hâte de faire ma 1^{ère} Schueberfouer.

Éliisa, désolé pour toutes les fois où je t'ai fait des chatouilles. C'est toujours un plaisir pour moi de papoter et me confier à toi.

Jeanne Bertiiiiin, tu as été d'une aide indescriptible pour moi et je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait. Merci pour ta joie et ta bonne humeur à toute épreuve et pour le beau voyage que nous avons fait. Hâte de voyager encore et encore avec toi <333333.

Valentine, merci pour ta joie en toute circonstance. À toutes nos soirées passées ensemble.

À tous les autres tutti frottis : Quentin, Ugo, Octave, Virgile, Adam, Paul, Julien. Merci pour toutes les belles années depuis lesquelles nous nous suivons et pour celles à venir.

À Jade, ma copine chirurgienne dont je suis si fier. Je suis trop content de t'avoir rencontré et de m'être rapproché de toi en deuxième année. À toutes nos soirées en deuxième année et toutes nos heures de TPs passées ensemble. On se voit beaucoup moins, mais je sais que tout le temps que je passe avec toi, aussi court soit-il, est toujours qualitatif. Hâte que tu m'arraches toutes mes chics pour me poser un all on six. Je t'aime foooooort ma petite jadouuuuu <3.

À Clara et Anderson, mes copains de Coréen (et oui, on se connaît quand même grâce à ça...) : merci pour ces belles années lycées et les années qui ont suivi.

Clara, à tous nos fous rires dans des bars ou chez toi, nos restaurants, nos soirées tarot avec Véronique. À ton rire, qui quand on l'entend, nous fait oublier tous nos problèmes.

Anderson, pas merci de m'avoir fait vivre une vie de délinquant au lycée. On ne se voit pas souvent, mais c'est toujours un plaisir de partager des moments avec toi.

À Claire, ma colloc parisienne (ou ma concubine, mais ça, personne ne le sait vraiment ?), merci d'être là et de m'avoir embarqué avec toi dans cette petite aventure. Je ne pouvais pas rêver mieux comme colocataire. Merci pour ton rire, tes histoires, et merci d'être toi tout simplement. Merci de remonter mon estime, je me sens toujours pousser des ailes lorsque tu ris (glousse) à chaque fois que je m'exprime.

À Marie Larroudey, Gaëlle la Police de la Mode, Jeanne (ma BG préférée tmtc), Emma Bach et Corentine Paps ; mes copines pharmaciennes de Paris. Merci de m'avoir ferré à Paris, je suis si content d'être à vos côtés dans cette ville de fou. Merci pour tous nos repas, nos sorties, nos fous rires et nos balades. Hâte des futures night parisiennes et de la suite des événements.

Marie, j'attends toujours de boire un Matcha Latte dans le 17^{ème}. Je veux pouvoir sentir ton parfum toute ma vie.

Gaëlle, tu comptes énormément pour moi. J'apprécie par-dessus tout papoter avec toi et avoir tes conseils vestimentaires.

À Shanézia, ma copine depuis plus de 20 ans désormais, je suis si content d'avoir pu renouer les liens il y a peu. Merci pour toutes nos soirées passées ensemble et ta présence. C'est toujours un plaisir de se remémorer l'école primaire ou le collège avec toi.

À Emma, ma binôme de 6^{ème} année : merci pour cette année d'externat avec toi, j'ai beaucoup appris à tes côtés et je suis vraiment content de t'avoir découvert et d'avoir été ton binôme pour notre dernière année d'études.

À Élise et Rislaine, mes copines du 47. C'est toujours un plaisir de vous voir et de papoter de tout et de rien avec vous. Hâte de se refaire une petite virée à Sainte-Bazeille.

À Brice : mon patient zéro. Le best des patients, ou le pire ? Je ne sais pas. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

À Vincent et Alexya, mes copains du lycée : hâte de reprendre un verre avec vous dans le 18^{ème} (ou pas...).

Vincent, je t'apprécie profondément et je suis toujours content de te voir et d'avoir de tes nouvelles.

Alexya, continue de me raconter toutes tes histoires farfelues.

À Marie (Eiram) : merci de m'avoir toujours écouté me plaindre et d'avoir toujours été de bon conseil pour moi. Tu es quelqu'un que j'estime beaucoup et qui a de grandes valeurs. Quand est-ce que nous irons reboire une pinte de cidre ensemble ?

À tous mes autres copains et copines de dentaire ; Léa, Benjamin, Sarah, Vanessa, Clémence, Nicolas, Maxime, Tania, Victoria, Nina, Lola, Inès. Je suis content de vous avoir rencontré et ce sera toujours un plaisir de vous retrouver pour boire un coup dans un bar avec vous.

À tous mes autres copains et copines du lycée et des études qui m'ont accompagné durant ces dernières années.

À René-Yves Henocque et Mélina, merci pour tout ce que vous m'avez apporté, tant sur le plan professionnel que personnel.

René-Yves, merci pour votre bienveillance, patience et pour tout ce que vous m'avez appris. Je me souviendrai des moments partagés au cabinet tout au long de ma carrière.

Mélina, merci d'avoir été la meilleure assistante dentaire que cette terre ait portée, mais aussi pour toutes nos discussions et les conseils que tu as pu me donner.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES TABLEAUX.....	15
TABLE DES FIGURES.....	15
TABLE DES ANNEXES.....	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 : ÉTAT DE L'ART.....	18
1. Diagnostic clinique.....	18
2. Prévalence de la maladie.....	19
3. Étiologies.....	20
4. Minéralisation de l'émail.....	21
5. Génétique et épigénétique - définitions.....	23
PARTIE 2 : PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE ET MIH : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	24
1. Objectifs.....	24
2. Matériel et méthodes.....	24
2.1. Méthode de sélection des études.....	24
2.1.1. Types d'études sélectionnées.....	24
2.1.2. Populations étudiées.....	25
2.1.3. Protocole de réalisation.....	25
2.2. Stratégie de recherche bibliographique.....	25
2.2.1. Mots-clés et équation de recherche.....	25
2.2.2. Bases de données scientifiques consultées.....	27
2.2.3. Stratégie de recherche.....	29
2.3. Collecte des données et analyse.....	30
2.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	30

Critères d'inclusion.....	30
Critères d'exclusion	30
2.3.2. Stratégie de sélection des études	30
2.3.3. Stratégie d'extraction des données	33
2.3.4. Risques de biais inhérents à chacune des études	33
3. Résultats.....	34
3.1. Sélection des articles	34
3.2. Synthèse des résultats	63
3.3. Synthèse et analyse des biais	67
DISCUSSION	70
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE.....	79
ANNEXES	86

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : mots clés en français et traduits en anglais.....	26
Tableau 2 : équations de recherche utilisées pour chaque base de données consultée	29
Tableau 3 : articles inclus dans la revue systématique (n = 14)	32
Tableau 4 : synthèse des caractéristiques principales des études incluses.....	38
Tableau 5 : caractéristiques détaillées des études incluses	63
Tableau 6 : synthèse des résultats des 14 études incluses dans la revue systématique	67
Tableau 7 : évaluation du risque de biais des études transversales incluses selon l'échelle d'évaluation critique JBI.....	68
Tableau 8 : évaluation du risque de biais de l'étude de cohorte de Pang et al. selon l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa	69

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : photographies intrabuccales des dents 46 et 26 chez une jeune patiente de 11 ans atteinte de MIH	19
Figure 2 : Diagramme de flux PRISMA 2020.....	34

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : critères de diagnostic de la MIH établis par l'EAPD	86
Annexe 2 : autorisation de divulgation de photographies intra-buccales réalisées sur enfant mineure.....	86
Annexe 3 : liste de contrôle PRISMA.....	87
Annexe 4 : articles exclus après lecture intégrale	88
Annexe 5 : liste d'évaluation critique du JBI pour les études rapportant des données de prévalence	89
Annexe 6 : échelle de Newcastle-Ottawa d'évaluation de la qualité des études cas-témoins	90

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- MIH : Molar-Incisor Hypomineralization (*Hypominéralisation Molaire-Incisive en français*)
- EAPD : European Academic Pediatric Dentistry (*Académie Européenne de Dentisterie Pédiatrique en français*)
- PSN : Polymorphisme Nucléotidique, Polymorphisme d'un seul gène
- SNP : Single Nucleotide Polymorphism (*version anglaise de PSN*)
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- DNA : Deoxyribonucleic Acid

INTRODUCTION

C'est à la suite du congrès de l'Académie Européenne de Dentisterie Pédiatrique de 2002 (1) qu'est reconnu par la communauté scientifique internationale le terme de MIH (*Molar-Incisor Hypomineralization*) dont la définition est la suivante « anomalie de structure d'origine systémique d'une à quatre premières molaires permanentes, fréquemment associée à une atteinte des incisives ». Il s'agit d'une anomalie de développement qualitative de l'émail. Plus récemment, il a été reporté que la maladie pouvait aussi toucher les canines, les secondes molaires et les prémolaires permanentes (2). Ce défaut se manifeste de manière asymétrique.

La MIH avait déjà été décrite précédemment sous différents termes, mais en l'absence de consensus sur sa terminologie ; le suivi de l'évolution, l'étude de l'étiologie et donner une date d'apparition de ce trouble se sont avérés difficiles.

Plusieurs études et revues systématiques ont reporté une origine multifactorielle de la MIH incluant des conditions pré-natales, natales et post-natales chez les individus affectés (3–5), mais aucune de ces études n'a pu expliquer l'origine précise de la MIH (5).

Au cours des dernières années, et en considérant que l'amélogénèse est un processus génétiquement orchestré (6), l'influence génétique sur la survenue de la MIH a été de plus en plus étudiée et postulée (7–11). L'étude de E. Garot et ses collaborateurs de 2022 (4) a conclu que des facteurs systémiques, génétiques et épigénétiques pourraient être en cause, en agissant de manière synergique et/ou additive, dans la survenue de la MIH.

Cependant, le nombre d'études sur l'influence génétique de la MIH reste faible et l'étiologie de la maladie n'est toujours pas complètement élucidée (2). Afin d'encourager le développement d'études concernant l'influence génétique sur les MIH, nous avons décidé de réaliser une revue systématique de la littérature sur la prédisposition génétique et la survenue de la MIH.

Pour ce faire, nous exposerons dans une première partie quelques notions sur les critères de diagnostic de la maladie, sa prévalence et les étiologies supposées. Nous aborderons ensuite le processus d'amélogénèse et quelques définitions de génétique. Enfin, nous détaillerons les résultats obtenus à partir de notre recherche.

PARTIE 1 : ÉTAT DE L'ART

1. Diagnostic clinique

Les critères diagnostic ont été établis en 2003 par un groupe de travail de l'EAPD (12) et ont été mis à jour en 2010 (13) (*Annexe I*) :

Cliniquement, une MIH se caractérise par (12,13) :

- Des opacités délimitées : de tailles variables, ces opacités sont souvent molles et poreuses, et de couleur blanches, jaunes à brunâtres.
- Une dégradation de l'émail post-éruptif : l'émail affecté se décompose suite à l'éruption dentaire en raison des forces masticatoires, exposant parfois la dentine.
- Des sensibilités : l'hypersensibilité des molaires MIH peut les rendre difficile à anesthésier.
- Des restaurations atypiques : la taille et la forme des restaurations n'est pas habituelle. Souvent les restaurations s'étendent à toutes les faces des dents affectées et sont bordées par des opacités.
- Une absence de 1^{ère} molaire permanente extraite : cette absence peut laisser suspecter la présence d'une MIH lorsqu'il y a des opacités ou des restaurations atypiques sur les autres premières molaires ou sur les incisives permanentes.

Les éléments cités plus haut sont visibles sur les 2 molaires atteintes de MIH visibles sur la *figure 1* : restaurations atypiques, opacités délimitées jaunes/brunâtres, fractures amélares. À l'examen clinique, la patiente présentait une hypersensibilité de ces molaires.

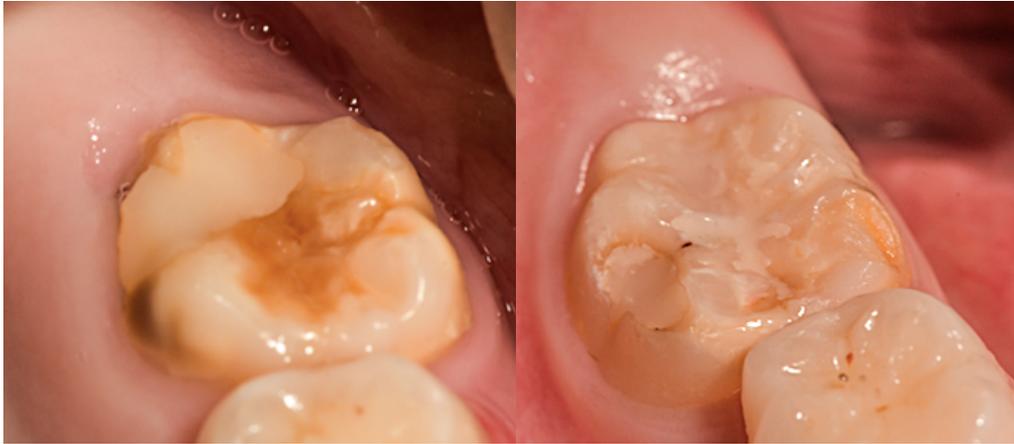


Figure 1 : photographies intrabuccales des dents 46 et 26 chez une jeune patiente de 11 ans atteinte de MIH

L'autorisation de divulgation des photographies intra-buccales de cette patiente a été obtenue par la responsable légale, sa maman (*Annexe 2*).

2. Prévalence de la maladie

La prévalence mondiale moyenne de la MIH est de 14,2% selon l'étude menée par Zhao et ses collaborateurs (14), et de 12,9% selon l'étude menée par Schwendicke et ses collaborateurs (15). L'incidence mondiale était de 17,5 millions en 2016 (15). Il y a une grande variation de prévalence (3 à 44%) dans le monde selon les régions du monde étudiées (15,16).

En France, la prévalence de la maladie a été estimée à 18,7%, comparable avec des mesures estimées dans d'autres pays européens (17).

La prévalence de la MIH pourrait être sous-estimée par un diagnostic souvent erroné par des médecins généralistes ou des chirurgiens-dentistes non spécialisés en dentisterie pédiatrique (14). Cependant, l'étude de la prévalence de la MIH dans les différentes populations du monde et au fil du temps pourrait être un indicateur essentiel permettant d'émettre des hypothèses étiologiques (16).

3. Étiologies

Comme vu plus haut, l'étiologie de la maladie, bien qu'étant consensuellement reconnue comme étant multifactorielle par la communauté scientifique, reste floue. Connaître les facteurs de risque permettrait d'évaluer les risques et d'améliorer le diagnostic précoce et le traitement de la maladie (18).

Nous pouvons distinguer les différents facteurs étiologiques potentiels à l'origine de la MIH en plusieurs catégories (4,19) :

- **Facteurs prénatals** : comprennent différentes maladies et pathologies durant la grossesse. Certaines études suspectent également que l'utilisation de médicaments, l'exposition à des polluants environnementaux chimiques et biologiques (bisphénol A, dioxines, polychlorés, biphényles) sont associés à une probabilité accrue de survenue de MIH. La consommation d'alcool, les rayonnements ionisants et le stress seraient également impliqués dans la pathogenèse de la maladie. (5,20,21).
- **Facteurs périnatals** : il s'agit de perturbations survenant chez la mère et/ou chez le nouveau-né, comme les complications lors de la naissance, la prématurité, un faible poids à la naissance, l'accouchement par césarienne. Ces facteurs peuvent conduire à une hypoxie durant la naissance, entraînant un manque d'oxygène pour les améloblastes, laissant suspecter une perturbation de la fonction améloblastique (20,22,23).
- **Facteurs postnatals** : survenant après l'accouchement et jusqu'à 3 ans environ, ils comprennent différentes maladies infantiles et infectieuses (rougeole, infection des voies urinaires, otite moyenne, troubles gastriques, bronchite, maladies rénales, pneumonie, asthme, épisodes de forte fièvre ($> 39^{\circ}$) durant la petite enfance) et l'utilisation d'antibiotiques. Il est difficile de savoir si la survenue de la MIH est liée à la présence de ces maladies infantiles ou par la façon dont la maladie est prise en charge. L'exposition à certains polluants environnementaux et des carences en vitamines ont aussi été mis en avant (20,21,24). On suppose également que les facteurs postnatals sont impliqués dans la perturbation de la fonction améloblastique.

- **Facteurs génétiques et épigénétiques** : des prédispositions génétiques associées à un ou plusieurs autres facteurs épigénétiques ont été récemment rapportés, comme nous allons le décrire dans cette revue systématique de la littérature.

4. Minéralisation de l'émail

L'émail complètement formé est la matrice calcifiée la plus « dure » du corps humain (25). L'amélogénèse est le processus qui permet la formation de l'émail dentaire lors du développement de la dent.

La minéralisation de l'émail des 1^{ères} molaires permanentes et des incisives permanentes se produit à peu près à la même période chronologique, c'est-à-dire à la fin de la grossesse et durant les 3 premières années de l'enfance (26). Une perturbation durant cette période peut affecter les fonctions des améloblastes, cellules très sensibles (27,28), entraînant une hypominéralisation de l'émail (3,11,29).

Au cours de l'amélogénèse, à mesure que les améloblastes se différencient, les protéines de la matrice de l'émail sont sécrétées dans la matrice extracellulaire pour permettre la formation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. Par la suite, la plupart de ces protéines, jouant un rôle dans la minéralisation de l'émail, sont éliminées de la matrice extracellulaire par des protéinases. L'élimination de la majeure partie de la matrice extracellulaire organique lors de la phase de maturation de l'amélogénèse permet aux cristaux d'hydroxyapatite de croître en largeur et épaisseur, permettant une minéralisation complète de l'émail (30).

Ci-dessous, voici quelques gènes de l'amélogénèse et les protéines pour lesquels ils codent (*liste non exhaustive*) :

- **AMELX** code pour le principal composant organique de l'émail dentaire : l'amélogénine, sécrétée par les améloblastes lors de la phase de sécrétion de l'amélogénèse (31,32).
- **ENAM** code pour l'énaméline, exprimée au stade sécrétoire de l'amélogénèse.

- **AMBN** code pour l'améloblastine, exprimée au stade sécrétoire et de maturation.
- **TUFT1** code pour la tuftéline, qui joue un rôle important lors du développement et de la minéralisation de l'émail, mais dont la fonction précise n'est pas encore claire. Également exprimée par plusieurs tissus mous non minéralisants, il est suggéré qu'elle a une fonction universelle et/ou un rôle multifonctionnel (33).
- **AMTN** est un gène spécifiquement exprimé au stade de maturation qui code pour l'amélotine (34). Il joue un rôle crucial dans la biominéralisation de l'émail et en particulier durant la création des couches d'émail superficielle et externe (35).
- **MMP20** code pour la métalloprotéinase matricielle 20, active au stade sécrétoire de l'amélogénèse qui clive les protéines de l'émail sur leurs sites de clivage, et qui active les sérines protéinases liées à la kalicréine qui sont sécrétées dans la matrice extracellulaire sous forme de proformes inactives (36).
- **KLK4** code pour la prokallikréine 4 (peptidase 4 liée à la kalicréine), substrat naturel de la protéine MMP20 lors de la formation de l'émail (37), qui est active durant la phase de maturation de l'amélogénèse pour éliminer complètement les protéines de la matrice extracellulaire (36).

La minéralisation en hydroxyapatite au cours de l'amélogénèse n'est pas terminée dans l'émail présentant des lésions MIH. De plus, la teneur en protéines dans les lésions MIH est 3 à 21 fois supérieure que dans l'émail sain (38).

Ainsi, nous comprenons que des changements ou des mutations touchant des gènes de l'amélogénèse entraînent une altération des voies moléculaires se soldant par une formation irrégulière de l'émail (hypoplasie, hypominéralisation).

5. Génétique et épigénétique - définitions

La génétique est l'étude des caractères héréditaires qui se transmettent selon les lois de Mendel. Le génotype correspond à la composition allélique de tous les gènes d'un individu, tandis que le phénotype correspond à l'ensemble des caractères observables d'un individu ou d'un organisme, dus aux facteurs héréditaires (génotype) et aux modifications apportées par le milieu environnant (39).

La génétique renvoie à l'écriture des gènes, et l'épigénétique renvoie à leur lecture : un même gène peut être lu différemment selon les circonstances. L'épigénétique correspond à un changement stable, héréditaire et réversible d'un gène en l'absence de changement de la séquence d'ADN (40). L'épigénétique semble médier les influences environnementales sur l'expression des gènes : elle décrit la façon dont l'interaction gène-environnement et l'interaction gène-gène engendrent l'expression d'un phénotype (41).

Ces influences épigénétiques pourraient être la clé pour mieux comprendre le mécanisme liant les facteurs environnementaux et génétiques et éventuellement expliquer les différentes gravités du défaut dans les dents se formant en même temps, mais à des endroits différents (42). L'épigénétique peut jouer un rôle médiateur dans les influences environnementales sur l'expression des gènes de l'amélogenèse, expliquant ainsi le mécanisme liant les facteurs systémiques et génétiques dans la MIH (10).

Un polymorphisme nucléotidique, ou polymorphisme d'un seul gène (PSN) ou Single Nucleotide Polymorphism (SNP) en anglais, correspond à la variation d'une seule paire de bases du génome en un point précis de l'ADN, entre individus d'une même espèce. Il s'agit de la forme de variation génétique la plus fréquente chez l'homme. Si plus d'1% de la population ne porte pas le même nucléotide à une position spécifique d'une séquence d'ADN donnée, alors cette variation peut être classée comme un polymorphisme nucléotidique. Même si un polymorphisme nucléotidique particulier ne provoque pas de trouble, certains SNPs sont associés à certaines maladies. Ces associations permettent aux scientifiques de rechercher les SNPs afin d'évaluer la prédisposition génétique d'un individu à développer une maladie (43). Plusieurs polymorphismes nucléotidiques ont été mis en avant comme ayant un lien avec la survenue de l'hypominéralisation molaire-incisive, comme nous allons le voir plus loin.

La méthylation de l'ADN correspond à un mécanisme épigénétique. Des groupes méthyles sont ajoutés à la cytosine dans l'ADN par des ADN méthyltransférases. Les régions hyperméthylées de l'ADN sont associées à une expression réduite des gènes et par conséquent, la production de protéines spécifique peut également être réduite. Ce mécanisme est impliqué dans la pathogenèse de différents troubles (44–46), et est étudié dans la pathogenèse de la MIH (47).

PARTIE 2 : PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE ET MIH : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

1. Objectifs

L'étiologie des MIH est multifactorielle et n'est pas entièrement élucidée, avec une association possible entre facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Cependant, les preuves concernant des composantes génétiques et/ou épigénétiques dans la survenue des MIH sont de plus en plus importantes dans les études scientifiques récemment publiées (48).

Les objectifs de cette étude sont de déterminer l'association existant entre les facteurs génétiques et l'hypominéralisation molaire-incisive (MIH).

2. Matériel et méthodes

2.1. Méthode de sélection des études

2.1.1. Types d'études sélectionnées

Les études sélectionnées étaient des études observationnelles (de cohorte, cas-témoins, prospectives).

Les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses n'ont pas été incluses afin d'éviter la duplication des résultats.

2.1.2. Populations étudiées

Les études sélectionnées étudient des patients dont la première molaire permanente a fait éruption, il s'agit donc d'enfants d'au moins 6 ans puisque la première molaire définitive fait éruption aux alentours de 6 ans dans la cavité buccale des enfants (49).

2.1.3. Protocole de réalisation

Une revue systématique a été réalisée dont le protocole a été enregistré dans PROSPERO (*Prospective Register of Systematic Reviews*) sous le numéro CRD42023394208 le 24/01/2023.

L'écriture de cette thèse a suivi les recommandations d'écriture des revues systématiques, dites recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (50,51) (*Annexe 3*).

2.2. Stratégie de recherche bibliographique

2.2.1. Mots-clés et équation de recherche

Les mots clés utilisés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Génétique	Genetic
Épigène	Epigen
Gène	Gene
Polymorphisme	Polymorphism
Jumeau	Twin
Frère	Brother
Sœur	Sister
Frère ou sœur	Sibing
Héréditaire	Hereditary
Acide désoxyribonucléique (ADN)	Deoxyribonucleic Acid (DNA)
Molaire	Molar
Incisive	Incisor

Opacités	Opacities
Tacheté.e	Mottled
Émail	Enamel
Développement	Developmental
Idiopathique	Idiopathic
Non-fluoré	Nonfluoride
Blanc	White
Opaque	Opaque
Non-endémique	Non-endemic
Marbrures	Mottling
Hypominéralisation	Hypomineralisation
Fromage	Cheese
Permanente	Permanent
Dent	Teeth
Défauts	Defects
Calcification	Calcification

Tableau 1 : mots clés en français et traduits en anglais

La phrase utilisée pour la recherche est la suivante : (genetic* OR epigen* OR gene* OR polymorphism OR twin* OR brother* OR sister* OR sibling* OR hereditary OR DNA OR (deoxyribonucleic AND acid)) AND ((molar AND incisor AND hypomineralisation) OR (demarcated AND opacities) OR (MIH) OR (mottled AND enamel AND developmental AND opacities) OR ((idiopathic OR nonfluoride) AND opacities) OR (white AND opaque AND enamel) OR (non-endemic AND mottling AND enamel) OR (developmental AND hypomineralisation AND idiopathic) OR (enamel AND hypomineralisation AND permanent AND teeth) OR (enamel AND opacities) OR (cheese AND molar) OR (enamel AND hypomineralisation) OR (developmental AND dental AND defects) OR (hypomineralis* AND molar) OR (calcification AND molar)).

En bleu les termes relatifs à la génétique et en vert les termes relatifs à l'émail et sa minéralisation.

2.2.2. Bases de données scientifiques consultées

Les bases de données scientifiques ont été consultées le 4 décembre 2023 et sont les suivantes :

- Medline via PubMed,
- Scopus,
- EBSCO,
- Lilacs
- Cochrane Library.

Les équations de recherche ont été adaptées aux exigences de chaque base de données utilisée et sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Base de données recherchée	Équation de recherche
PubMed	("Genetics"[Mesh] OR "Genetics, Medical"[Mesh] OR "genetic*" OR "epigen*" OR "gene*" OR "polymorphism" OR "twin*" OR "brother*" OR "sister*" OR "sibling*" OR "hereditary" OR "DNA" OR ("deoxyribonucleic" AND "acid")) AND ((("molar" AND "incisor" AND "hypomineralisation") OR ("demarcated" AND "opacities") OR ("MIH") OR ("mottled" AND "enamel" AND "developmental" AND "opacities") OR (("idiopathic" OR "nonfluoride") AND "opacities") OR ("white" AND "opaque" AND "enamel") OR ("non-endemic" AND "mottling" AND "enamel") OR ("developmental" AND "hypomineralisation" AND "idiopathic") OR ("enamel" AND "hypomineralisation" AND "permanent" AND "teeth") OR ("enamel" AND "opacities") OR ("cheese" AND "molar") OR ("enamel" AND "hypomineralisation") OR ("developmental" AND "dental" AND "defects") OR ("hypomineralis*" AND "molar") OR ("calcification" AND "molar"))
Scopus	(("genetic*" OR "epigen*" OR "gene*" OR "polymorphism" OR "twin*" OR "brother*" OR "sister*" OR "sibling*" OR "hereditary" OR "DNA" OR ("deoxyribonucleic" AND "acid")) AND ((("molar" AND "incisor" AND "hypomineralisation") OR ("demarcated" AND "opacities") OR ("MIH") OR

	<p>("mottled" AND "enamel" AND "developmental" AND "opacities") OR (("idiopathic" OR "nonfluoride") AND "opacities") OR ("white" AND "opaque" AND "enamel") OR ("non-endemic" AND "mottling" AND "enamel") OR ("developmental" AND "hypomineralisation" AND "idiopathic") OR ("enamel" AND "hypomineralisation" AND "permanent" AND "teeth") OR ("enamel" AND "opacities") OR ("cheese" AND "molar") OR ("enamel" AND "hypomineralisation") OR ("developmental" AND "dental" AND "defects") OR ("hypomineralis*" AND "molar") OR ("calcification" AND "molar"))</p>
<p>EBSCO</p>	<p>("genetic" OR "genetics" OR "epigene" OR "epigenes" OR "gene" OR "genes" OR "polymorphism" OR "twin" OR "twins" OR "brother" OR "sister" OR "sibling" OR "hereditary" OR "DNA" OR ("deoxyribonucleic" AND "acid")) AND (("molar" AND "incisor" AND "hypomineralisation") OR ("demarcated" AND "opacities") OR ("MIH") OR ("mottled" AND "enamel" AND "developmental" AND "opacities") OR (("idiopathic" OR "nonfluoride") AND "opacities") OR ("white" AND "opaque" AND "enamel") OR ("non-endemic" AND "mottling" AND "enamel") OR ("developmental" AND "hypomineralisation" AND "idiopathic") OR ("enamel" AND "hypomineralisation" AND "permanent" AND "teeth") OR ("enamel" AND "opacities") OR ("cheese" AND "molar") OR ("enamel" AND "hypomineralisation") OR ("developmental" AND "dental" AND "defects") OR ("hypomineralisation" AND "molar") OR ("calcification" AND "molar"))</p>
<p>Lilacs</p>	<p>("genetic" OR "genetics" OR "epigene" OR "epigenes" OR "gene" OR "genes" OR "polymorphism" OR "twin" OR "twins" OR "brother" OR "sister" OR "sibling" OR "hereditary" OR "DNA" OR ("deoxyribonucleic" AND "acid")) AND (("molar" AND "incisor" AND "hypomineralisation") OR ("demarcated" AND "opacities") OR ("MIH") OR ("mottled" AND "enamel" AND "developmental" AND "opacities") OR (("idiopathic" OR "nonfluoride") AND "opacities") OR ("white" AND "opaque" AND "enamel") OR ("non-endemic" AND "mottling" AND "enamel") OR ("developmental" AND "hypomineralisation" AND "idiopathic") OR ("enamel" AND "hypomineralisation" AND "permanent" AND "teeth") OR</p>

	("enamel" AND "opacities") OR ("cheese" AND "molar") OR ("enamel" AND "hypomineralisation") OR ("developmental" AND "dental" AND "defects") OR ("hypomineralisation" AND "molar") OR ("calcification" AND "molar"))
Cochrane Library	("genetic" OR "genetics" OR "epigene" OR "epigenes" OR "gene" OR "genes" OR "polymorphism" OR "twin" OR "twins" OR "brother" OR "sister" OR "sibling" OR "hereditary" OR "DNA" OR ("deoxyribonucleic" AND "acid")) AND (("molar" AND "incisor" AND "hypomineralisation") OR ("demarcated" AND "opacities") OR ("MIH") OR ("mottled" AND "enamel" AND "developmental" AND "opacities") OR (("idiopathic" OR "nonfluoride") AND "opacities") OR ("white" AND "opaque" AND "enamel") OR ("non-endemic" AND "mottling" AND "enamel") OR ("developmental" AND "hypomineralisation" AND "idiopathic") OR ("enamel" AND "hypomineralisation" AND "permanent" AND "teeth") OR ("enamel" AND "opacities") OR ("cheese" AND "molar") OR ("enamel" AND "hypomineralisation") OR ("developmental" AND "dental" AND "defects") OR ("hypomineralisation" AND "molar") OR ("calcification" AND "molar"))

Tableau 2 : équations de recherche utilisées pour chaque base de données consultée

2.2.3.Stratégie de recherche

Les bases de données bibliographiques consultées étaient Medline, via Pubmed ; Scopus ; EBSCO ; Lilacs et Cochrane Library. Pour chaque base de données, une équation de recherche a été construite (Tableau 2). Les références retrouvées ont ensuite été extraites de chaque base de donnée vers Zotero à la date du 4 décembre 2023.

Les résultats en double ont été supprimés dans Zotero, puis les références ont été exportées vers Rayyan pour évaluer leur éligibilité.

2.3. Collecte des données et analyse

2.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

- Études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoins, études transversales)
- Études incluant des humains de tous âges atteints de MIH
- Articles dans toutes les langues (des traductions appropriées ont été recherchées)

Critères d'exclusion

- Revues systématiques ou méta-analyses
- Études utilisant des modèles animaux
- Études n'étudiant pas la génétique ou l'hérédité chez des humains atteints de MIH

2.3.2. Stratégie de sélection des études

Au total, 3888 références ont été identifiées. Parmi celles-ci, 360 doublons ont été détectés et supprimés. Parmi les 3528 références restantes, 42 références ont été sélectionnées par le titre. Après lecture des résumés de ces 42 références, 23 ont été exclues et 19 sélectionnées. 14 références ont été incluses après lecture intégrale.

Les 14 articles sélectionnés sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Articles inclus	Auteurs	Titre	Revue / Année / Volume / Numéro / Pages	Type d'étude
(1)	Bezamat et al.	Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization	PLoS One, 2021 ; Vol. 16, No. 1 : article e0241898	Étude transversale imbriquée dans une cohorte

(2)	Bussaneli et al.	Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization	Caries Research, 2019 ; Vol. 53, No. 2 : 217-227	Étude transversale
(3)	Elzein et al.	Identification by whole-exome sequencing of new single-nucleotide polymorphisms associated with molar-incisor hypomineralisation among the Lebanese population	European Archives of Paediatric Dentistry, 2022 ; Vol. 23, No. 6 : 919-928	Étude transversale
(4)	Fragelli et al.	Manifestation of molar-incisor hypomineralisation in twins : clinical case reports	Brazilian Dental Science, 2013 ; Vol. 16, No. 3 : 90-94	Rapport de cas cliniques
(5)	Hočevar et al.	The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralization	Archives of Oral Biology, 2020 ; Vol. 118 : 8 pages	Étude transversale
(6)	Jeremias et al.	Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization	Archives of Oral Biology, 2013 ; Vol. 58, No. 10 : 1434-1442	Étude transversale imbriquée dans une cohorte
(7)	Jeremias et al.	Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization	Caries Research, 2016 ; Vol. 50, No. 3 : 310-318	Étude transversale
(8)	Jeremias et al.	Inheritance pattern of molar-incisor hypomineralization	Brazilian Oral Research, 2021 ; Vol. 35 : 8 pages	Étude transversale

(9)	Koruyucu et al.	Rethinking isolated cleft lip and palate as a syndrome	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2018 ; Vol. 125, No. 4 : 307-312	Étude transversale
(10)	Kühnisch et al.	Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization	Clinical Oral Investigations, 2014 ; Vol. 18, No. 2 : 677-682	Étude transversale imbriquée dans une cohorte
(11)	Pang et al.	Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization	Archives of Oral Biology, 2020 ; Vol. 111 : article 104637	Étude cas-témoins
(12)	Teixera et al.	Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization	International Journal of Paediatric Dentistry, 2018 ; Vol. 28, No. 2 : 198-206	Étude transversale
(13)	Tynior et al.	Is Aberrant DNA Methylation a Key Factor in Molar Incisor Hypomineralization ?	Current Issues in Molecular Biology, 2022 ; Vol. 44, No. 7 : 2868-2878	Étude transversale
(14)	Alexandre R. Vieira	On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization	International Journal of Paediatric Dentistry, 2019 ; Vol. 29, No. 1 : 2-3	Étude transversale

Tableau 3 : articles inclus dans la revue systématique (n = 14)

2.3.3.Stratégie d'extraction des données

Après sélection des articles inclus dans la revue systématique de la littérature, nous avons procédé à l'extraction des données. Elles ont été extraites par un premier examinateur (Anthony Chassaing) et vérifiées par un second (Ana Ribeiro).

Pour chaque étude retenue, les caractéristiques suivantes ont été extraites de manière standardisée et synthétisées sous forme de tableau :

- Le 1^{er} auteur, le pays et la langue de publication, la source et l'année de publication,
- L'objectif de l'étude,
- Le type d'étude, l'index diagnostique utilisé, le facteur génétique étudié,
- Le lieu et la date de l'étude, la taille de l'échantillon, l'âge et le sexe des patients, les critères d'inclusion et d'exclusion,
- Les résultats,
- La conclusion,
- Les limites.

2.3.4.Risques de biais inhérents à chacune des études

Le risque de biais a été évalué par Anthony CHASSAING et Ana RIBEIRO selon les critères proposés par le Joanna Briggs Institute (JBI Critical Appraisal Checklist) (52) pour les études transversales.

Pour l'étude cas-témoins présente dans cette revue, l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa a été utilisée (4).

Le choix des échelles d'évaluation du risque de biais a été effectué après analyse de l'article proposé par L.L. MA et al. (54) faisant état des différents outils d'évaluation de la qualité méthodologique des études médicales.

3. Résultats

3.1. Sélection des articles

La figure 2 ci-dessous décrit le processus de sélection des articles de cette revue systématique.

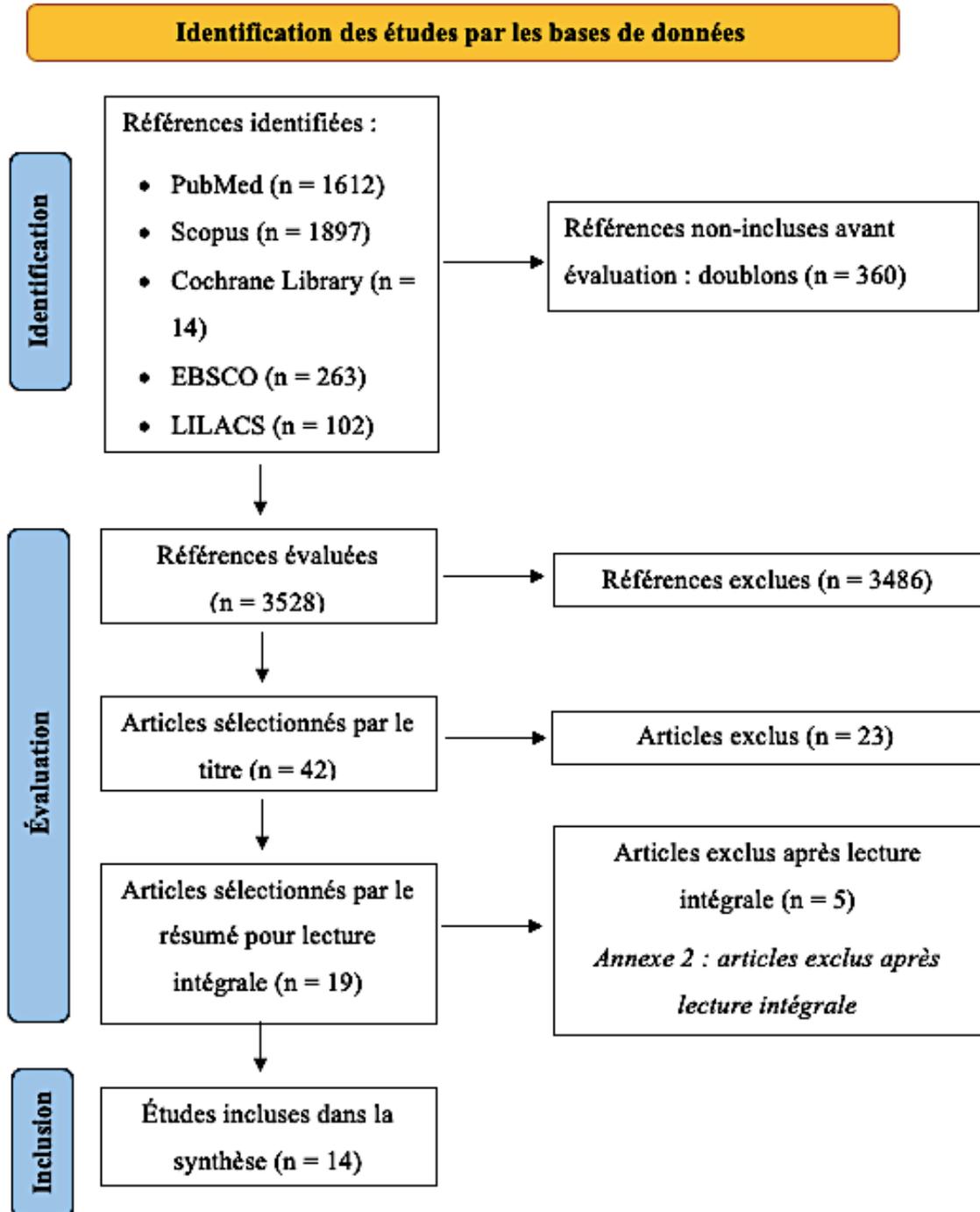


Figure 2 : Diagramme de flux PRISMA 2020

Parmi les 14 études incluses dans cette revue, 12 sont des études transversales, 1 est une étude cas-témoins et 1 est un rapport de cas cliniques. Ces études incluses ont été publiées entre 2013 et 2022.

La population des études ayant évalué la MIH variait entre 6 et 1065 participants. Les participants étaient âgés de 6 ans à 58 ans.

Pour le diagnostic des MIH, les critères de l'European Academy of Pediatric Dentistry (EAPD) ont été utilisés dans quasi-totalité des études sélectionnées (n = 12).

L'indice de Ghanim a également été utilisé comme outil diagnostique dans l'étude de Elzein et al. de 2022 (n = 1).

Sur les 14 études sélectionnées :

- La plupart des études (n = 7) ont évalué les variants génétiques et les interactions entre les gènes liés à l'amélogenèse (Bussaneli et al., 2019 ; Elzein et al., 2022 ; Hočevár et al., 2020 ; Jeremias et al., 2013 ; Jeremias et al., 2016 ; Kühnisch et al., 2014 ; Pang et al., 2020) ;
- Certaines études (n= 4) s'intéressaient aux variants génétiques liés à la réponse immunitaire et/ou à l'interaction entre les polymorphismes liés à la réponse immunitaire et les polymorphismes liés à l'amélogenèse (Bezamat et al., 2021 ; Bussaneli et al., 2019 ; Elzein et al., 2022 ; Pang et al., 2020) ;
- L'étude de Teixeira et al. de 2018 a évalué la concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes et l'étude de Alexandre R. Vieira de 2019 a repris l'étude de Teixeira et al. pour calculer l'héritabilité de la MIH ;
- L'étude de Jeremias et al. de 2021 a utilisé une analyse de ségrégation pour la MIH ;
- L'étude de Koruyucu et al. de 2018 étudie les gènes liés à plusieurs affections bucco-dentaires et crânio-faciales, et notamment les gènes en lien avec les fentes labiale et palatine ;
- L'étude de Fragelli et al. de 2013 est un rapport de cas cliniques sur des jumeaux atteints de MIH ;
- L'étude de Tynior et al. de 2022 étudie les mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN).

Leurs caractéristiques principales sont synthétisées dans le tableau 4 ci-dessous.

Auteur, Année	Pays	Taille de l'échantillon	Type de l'étude	Index de diagnostique	Facteur génétique étudié
Bezamat et al., 2021	Brésil, Turquie	n = 1065	Étude transversale imbriquée dans une cohorte	EAPD	Gènes, variants génétiques et interactions géniques
Bussaneli et al., 2019	Brésil	n = 391 (101 familles)	Étude transversale	EAPD	Gènes, variants génétiques associés à la réponse immunitaire et à l'interaction avec les gènes de l'amélogénèse
Elzein et al., 2022	Liban	n = 37	Étude transversale	Ghanim	Polymorphismes dans les gènes exprimés pendant la minéralisation de l'émail ou modulant potentiellement les facteurs de risques des MIH
Fragelli et al., 2013	Brésil	n = 6 (3 paires de jumeaux)	Rapport de cas cliniques	-	Étude sur des jumeaux
Hočevar et al., 2020	Slovénie	n = 113	Étude transversale	EAPD	Gènes, variants génétiques associés à l'amélogénèse

Jeremias et al., 2013	Brésil, Turquie	n = 405	Étude transversale imbriquée dans une cohorte	EAPD	Gènes, variants génétiques associés à l'amélogenèse
Jeremias et al., 2016	Brésil	n = 391 (101 familles)	Étude transversale	EAPD	Gènes, variants génétiques associés à l'amélogenèse
Jeremias et al., 2021	Brésil	n = 391 (101 familles nucléaires)	Étude transversale	EAPD	Analyse ségrégationnelle pour la MIH
Koruyucu et al., 2018	Turquie	n = 228	Étude transversale	EAPD	Gènes et variants génétiques
Kühnisch et al., 2014	Allemagne	n = 668	Étude transversale imbriquée dans une cohorte	EAPD	Gènes et variants génétiques (2.013.491 SNPs)
Pang et al., 2020	Chine	n = 430	Étude cas-témoins	EAPD	Gènes, variants génétiques et interaction génique dans les gènes impliqués dans l'amélogenèse
Teixera et al., 2018	Brésil	n = 167 paires de jumeaux	Étude transversale	EAPD	Concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes
Tynior et al., 2022	Pologne	n = 67	Étude transversale	EAPD	Étude sur les mécanismes épigénétiques (méthylation ADN)

Alexandre R. Viera, 2019	Brésil	n = 167 paires de jumeaux	Étude transversale	EAPD	Héritabilité entre jumeaux monozygotes et dizygotes
--------------------------	--------	---------------------------	--------------------	------	---

Tableau 4 : synthèse des caractéristiques principales des études incluses

Leurs caractéristiques détaillées sont synthétisées dans le tableau 5 ci-dessous.

Titre : Gene-environment interaction in molar-incisor-hypomineralization (55)		
Article	Auteurs	Bezamat et al.
	Pays et langue	Brésil, Turquie, anglais
	Source de publication	PLoS One
	Année	2021
Objectif de l'étude	Montrer que les gènes IRF6 (Interferon Regulating Factor 6) et TGFA (Transforming Growth Factor Alpha) interagissent et contribuent à la prédisposition à la MIH.	
Méthode	Type d'étude	Étude observationnelle transversale imbriquée dans une cohorte.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes, variants génétiques et interactions géniques : étude des gènes IRF6 et TGFA.
Population	Lieu et date	<ul style="list-style-type: none"> - Étude de cohorte de Curitiba, novembre 2016 à septembre 2017 : 356 écoliers tous âgés de 8 ans. - Étude de cohorte de Curitiba, 2018 : 200 écoliers âgés de 6 à 10 ans. - Étude de cohorte de Rio de Janeiro, juillet 2015 à avril 2017 : 174 enfants âgés de 7 à 14 ans.

		- Étude de cohorte d'Istanbul : 335 enfants âgés de 6 à 12 ans.
	Échantillon	1065 échantillons salivaires provenant de 1065 individus issus de 4 populations.
	Âge, sexe des patients	551 hommes et 514 femmes âgés de 6 à 14 ans.
	Critères d'inclusion	Variet selon les cohortes.
	Critères d'exclusion	Variet selon les cohortes.
Résultats	<p>L'analyse d'un seul marqueur n'a détecté aucune association significative entre les SNP sélectionnés et la MIH.</p> <p>L'analyse d'interaction gène-gène a montré une association significative entre TGFA rs1523305 et IRF6 rs642961, entre TGFA rs2902345 et IRF6 rs2073487 et entre TGFA rs930655 et tous les SNP dans le gène IRF6 (rs17015215, rs2013162, rs861019, rs2073487 et rs642961).</p> <p>L'analyse de l'expression génique a montré une expression d'IRF6 dans les améloblastes.</p> <p>L'analyse de l'interaction environnement-gène a mis en évidence une association significative avec des facteurs environnementaux comme la prise de médicaments à l'âge de 3 ans et la survenue de MIH (interaction entre les génotypes d'IRF6 et TGFA et la prise de médicaments à l'âge de 3 ans).</p>	
Conclusion	<p>IRF6 et TGFA interagissent et sont impliqués dans la MIH de certaines populations, bien qu'aucun de ces gènes ne joue un rôle majeur dans l'apparition des MIH. Cet effet est plus évident lorsque les enfants consomment des médicaments vers l'âge de 3 ans. Ce travail apporte des preuves supplémentaires quant à l'interaction gène-gène et gène-environnement dans le développement des MIH.</p>	
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Biais de mémorisation concernant la prise de médicaments, - Petite taille des échantillons de chaque cohorte indépendante. 	

Titre : Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization (8)		
Article	Auteurs	Bussaneli et al.
	Pays et langue	Brésil, anglais
	Source de publication	Caries Research
	Année	2019
Objectif de l'étude	Évaluer l'association possible entre les polymorphismes des gènes liés à la réponse immunitaire et l'hypominéralisation molaire-incisive ainsi que leur interaction avec les polymorphismes des gènes liés à l'amélogenèse.	
Méthode	Type d'étude	Étude observationnelle transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes, variants génétiques associés à la réponse immunitaire et à l'interaction avec les gènes de l'amélogenèse : 11 polymorphismes nucléotidiques ont été étudiés dans les gènes de la réponse immunitaire (IL1A, IL1B, IL4, IL6, IL8, IL10, TNFA, TNFB1, IL17A, TGFBR1 et STAT1), et leur interaction avec les polymorphismes des gènes liés à l'amélogenèse.
Population	Lieu et date	Clinique de Dentisterie Pédiatrique de l'Université d'État de Sao Paulo à Araraquara au Brésil.
	Échantillon	391 (101 familles nucléaires) dont 130 individus affectés par la MIH.
	Âge, sexe des patients	Parmi les affectés par la MIH : enfants âgés de 6 à 18 ans et leurs parents, âgés de 24 à 58 ans. 205 hommes (dont 65 affectés) et 186 femmes (dont 66 affectées).
	Critère d'inclusion	- Familles nucléaires dont au moins un des enfants a reçu un diagnostic MIH.

	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant tout autre type de défaut de l'émail que la MIH, - Patients ayant des syndromes congénitaux, - Patients ayant des maladies systémiques, - Patients sous traitement orthodontique fixe, - Patients dont les parents n'ont pas fourni un consentement éclairé signé.
Résultats	<p>Concernant les polymorphismes dans les gènes liés à la réponse immunitaire, dans les cas de MIH sévère, il y a une transmission préférentielle de l'allèle G dans le SNP rs10733708 du gène TGFBR1 par les parents hétérozygotes à leurs enfants atteints de MIH.</p> <p>Concernant l'interaction gène-gène entre les polymorphismes des gènes liés à la réponse immunitaire et des gènes liés à l'amélogénèse, des associations significatives concernant la surtransmission des gènes par les parents hétérozygotes à leurs enfants atteints de MIH ont été identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre le SNP rs6654939 dans le gène AMELX et les SNP rs2070874 dans le gène IL4, rs2275913 dans le gène IL17A, rs1800872 dans le gène IL10, rs1800587 dans le gène IL1A et rs3771300 dans le gène STAT1 ; suggérant un effet synergique entre la transmission des allèles et la susceptibilité à la MIH, - entre le SNP rs2070874 dans le gène IL4 et les SNP rs7526319 dans le gène TUFT1 et rs2355767 dans le gène BMP-2. <p>Concernant l'association gène-environnement, une association statistiquement significative a été détectée entre le gène TGFBR1 et la pneumonie infantile.</p>	
Conclusion	<p>Des altérations de certains gènes de la réponse immunitaire liées à des maladies inflammatoires ont statistiquement été associées à une plus grande susceptibilité à la MIH.</p> <p>De plus, ces altérations, en présence d'altérations de gènes impliqués dans l'amélogénèse, ont été statistiquement associées à une plus grande susceptibilité à la MIH, par effet additif. Ainsi, en plus des polymorphismes dans les gènes directement liés à la formation de l'émail, les polymorphismes</p>	

	<p>des gènes de la réponse immunitaire pourraient avoir un effet synergique et augmenter les chances de développer la MIH.</p> <p>Enfin, certains polymorphismes dans des gènes liés à la réponse immunitaire et associés à la présence de MIH ont un lien significatif avec certains facteurs environnementaux (pneumonie infantile dans la présente étude), suggérant que ces variables peuvent interagir, l'une et l'autre influençant le développement de la MIH.</p>
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Biais de mémorisation, - Population hétérogène.

<p>Titre : Identification by whole-exome sequencing of new single-nucleotide polymorphisms associated with molar-incisor hypomineralisation among the Lebanese population (56)</p>		
Article	Auteurs	Elzein et al.
	Pays et langue	Liban, anglais
	Source de publication	European Archives of Paediatric Dentistry
	Année	2022
Objectif de l'étude	<p>Identifier par séquençage de l'exome entier de nouveaux polymorphismes nucléotidiques dans les gènes exprimés au cours de l'amélogenèse et dans les gènes qui modulent les facteurs de risques prénatals, périnatals et postnatals (<i>gènes du système immunitaire régulant la fièvre et gènes de la détoxification des xénobiotiques régulant le métabolisme des antibiotiques, du Bisphénol-A et des polluants atmosphériques</i>) chez des enfants atteints de MIH.</p>	
Méthode	Type d'étude	Étude observationnelle transversale.
	Index diagnostique utilisé	Ghanim.

	Facteur génétique étudié	Polymorphisme dans 51 gènes exprimés pendant la minéralisation de l'émail ou potentiellement modulant les facteurs de risques des MIH.
Population	Lieu et date	Écoles publiques et privées du Liban.
	Échantillon	37
	Âge, sexe des patients	Écoliers âgés de 7 à 9 ans de différentes régions du Liban.
	Critère d'inclusion	- Écoliers libanais âgés de 7 à 9 ans diagnostiqués avec une MIH.
	Critères d'exclusion	- Enfants non libanais, - Patients non-coopérants ou absents le jour de l'examen clinique, - Enfants dont les parents n'ont pas donné leur consentement.
Résultats	<p>37 polymorphismes nucléotidiques ont présenté une association significative avec la survenue de la MIH dans les gènes suivants : AMTN, MMP-20, STIM1, STIM2, ORAI1, SLC34A2, SLC34A3, VDR, PVALB, HSP90B1, TRPM7, SLC24A4, CA6, SLC4A2, TNFRSF11A, IL10RB, ARNT, ESR1 et CYP1B1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - SNPs dans les gènes codant les principales protéines structurales de la matrice de l'émail, - SNPs dans les gènes codant les protéines prédominantes du stade de maturation de l'émail : : rs17676820 dans le gène AMTN, - SNPs dans les SNPs dans les SNPs dans les gènes codant les protéinases de la matrice de l'émail : rs144425539 à l'état homozygote dans le gène MMP20, - SNPs dans les gènes impliqués dans l'accrétion de minéral : <ul style="list-style-type: none"> o SNPs dans les gènes impliqués dans l'accrétion de calcium : rs141919534 dans le gène ORAI1 ; rs2289570 dans le gène STIM1, rs569988715 et rs10028164 dans le gène STIM2 (à l'état homozygote) ; rs569988715 et rs75058604 dans le gène STIM2 (à l'état hétérozygote), 	

	<ul style="list-style-type: none"> ○ SNPs dans les gènes impliqués dans l'accrétion de phosphate : rs397963644 dans le gène SLC34A2 dans ses formes homozygote ou hétérozygote et rs77319279 et dans le gène SLC34A2 dans sa forme hétérozygote ; rs28542318 dans sa forme homozygote, rs35699762 et rs34664302 dans leur forme hétérozygote dans le gène SLC34A3, ○ SNPs dans les gènes impliqués dans le rôle tampon du calcium : rs2001063 dans sa forme homozygote dans le gène PVALB, rs7645 dans sa forme homozygote dans le gène HSP90B1 et rs490494 dans sa forme homozygote dans le gène SLC24A4, ○ SNPs dans les gènes impliqués dans l'absorption du calcium et du phosphate : rs78783628 dans sa forme homozygote dans le gène VDR, ○ SNPs dans les gènes impliqués dans la régulation homéostatique : rs3109894 dans sa forme hétérozygote dans le gène TRPM7. <ul style="list-style-type: none"> - SNPs dans les gènes impliqués dans la régulation du pH : rs2229549 dans sa forme homozygote dans le gène SLC4A2, rs2274328 dans sa forme homozygote et rs3765964 dans sa forme hétérozygote dans le gène CA6, rs34403003, rs1050734 et rs2303929 dans leur forme hétérozygote dans le gène SLC4A2. - SNPs dans les gènes impliqués dans la réponse immunitaire de la fièvre : rs35211496 et rs6567272 dans leur forme hétérozygote dans le gène TNFRSF11A, rs8178561, rs3171425 et rs8178562 dans leur forme hétérozygote dans le gène IL10RB. - SNPs dans les gènes impliqués dans la détoxification des xénobiotiques : rs3768017 dans sa forme hétérozygote et rs34415707 dans sa forme homozygote dans le gène ARNT ; rs1056837, rs1056827, rs1056836 dans leur forme hétérozygote dans le gène CYP1B1 ; rs1801132 dans sa forme homozygote dans le gène ESR1.
Conclusion	<p>Cette étude a permis de mettre en évidence le lien entre des polymorphismes dans différentes catégories de gènes et la survenue de la MIH.</p>

	Une étude des polymorphismes à l'échelle du génome sur un plus grand échantillon avec un groupe témoin et prenant en compte les interactions entre les polymorphismes dans les différentes catégories de gènes impliqués dans la survenue de la MIH doit être élaborée, pour permettre une meilleure évaluation de la susceptibilité de cette maladie.
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille de l'échantillon (manque de puissance) : petit nombre de cas, - Absence d'un groupe témoin/contrôle apparenté, - Absence d'étude des autres gènes reliés directement ou indirectement à la formation de l'email, - Absence d'analyse des différentes sévérités de la MIH.

Titre : Manifestation of Molar-Incisor Hypomineralization in twins : clinical case reports (57)		
Article	Auteurs	Fragelli et al.
	Pays et langue	Brésil, anglais
	Source de publication	Brazilian Dental Science
	Année	2013
Objectif de l'étude	Présenter trois cas cliniques de jumeaux atteints de MIH et montrer des preuves de sa manifestation ainsi que les caractéristiques cliniques et les facteurs étiologiques impliqués.	
Méthode	Type d'étude	Rapport de cas cliniques.
	Index diagnostique utilisé	Sans objet.
	Facteur étudié	Étude sur des jumeaux.
Population	Lieu et date	Araraquara au Brésil.
	Échantillon	6 individus (3 paires de jumeaux).

	Âge, sexe des patients	Jumeaux masculins monozygotes de 11 ans, jumeaux masculins dizygotes de 8 ans, jumeaux masculin et féminin dizygotes de 8 ans.
	Critères d'inclusion	Non évoqués.
	Critères d'exclusion	Non évoqués.
Résultats	Les résultats cliniques sur des jumeaux atteints de MIH montrent que les améloblastes sont spécifiquement affectés dans leur phase de développement, et que les complications périnatales et postnatales (accouchement par césarienne, naissance prématurée, prise d'antibiotiques avant 3 ans), différentes au sein des paires de jumeaux étudiés, ne sont pas déterminantes/suffisantes dans l'explication de l'apparition de la MIH. Ceci suggère une susceptibilité génétique à la maladie.	
Conclusion	Les différents degrés d'atteinte à la MIH chez ces 3 paires de jumeaux, ayant eu des complications péri et post-natales différentes ou pas de complications péri et post natales, suggèrent une susceptibilité génétique à la maladie.	
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille de l'échantillon (manque de puissance), - Biais de mémorisation. 	

Titre : The possible influence of genetic aetiological factors on Molar-Incisor Hypomineralisation (58)		
Article	Auteurs	Hočevár et al.
	Pays et langue	Slovénie, anglais
	Source de publication	Archives of Oral Biology
	Année	2020
Objectif de l'étude	Rechercher des preuves d'associations possibles entre certains facteurs génétiques (variants de gènes liés à l'amélogenèse et allèles DQ2 et DQ8 de l'HLA) qui pourraient affecter le développement de l'hypominéralisation molaire-incisive (MIH).	

Méthode	Type d'étude	Étude transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes et variants génétiques associés à l'amélogenèse : les haplotypes DQ2 et DQ8 de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et les polymorphismes nucléotidiques (SNP) de 8 gènes liés à l'amélogenèse ont été recherchés dans l'ADN génomique.
Population	Lieu et date	Enfants ayant été traités chirurgicalement dans une clinique d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale de Ljubljana en Slovénie, entre 2004 et 2010.
	Échantillon	113 patients inclus dans l'étude, 22 atteints de MIH.
	Âge, sexe des patients	47 filles, 66 garçons ayant été traités à un âge moyen de 4,4 ans. À l'examen dentaire, les patients avaient entre 12 et 14 ans.
	Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants nés en 2004 ayant subi un traitement chirurgical pour une amygdalite aiguë et/ou une otite moyenne aiguë au niveau ORL.
	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants ayant une fente labiale ou labio-palatine, - Enfants ayant une dysplasie bronchopulmonaire, - Enfants ayant le syndrome de Wolff-Parkinson-White, un syndrome néphrotique ou une neurofibromatose, - Enfants avec un échantillon de sang non valable.
Résultats	<p>Des variations dans les gènes associés à l'amélogenèse jouent un rôle dans la susceptibilité de la MIH.</p> <p>Les allèles HLA DQ2 et DQ8 n'ont pas pu être confirmés comme étant des facteurs étiologiques potentiels dans la survenue de la MIH.</p> <p>Le SNP rs2245803 (dans sa forme homozygote) dans le gène MMP20 a été significativement associé à la survenue de la MIH.</p>	

	Le SNP rs3796704 dans le gène ENAM n'a pas été significativement associé à la survenue de MIH.
Conclusion	Les facteurs génétiques peuvent être impliqués, en plus des perturbateurs environnementaux de l'amélogenèse, dans la survenue de la MIH.
Limites	- Petite taille de l'échantillon (manque de puissance)

Titre : Gene expressed in dental enamel development are associated with Molar-Incisor Hypomineralization (11)		
Article	Auteurs	Jeremias et al.
	Pays et langue	Brésil, Turquie, anglais
	Source de publication	Archives of Oral Biology
	Année	2013
Objectif de l'étude	Tester si la variation génétique des gènes de formation de l'émail est associée à l'hypominéralisation molaire-incisive, en tenant compte de la présence de lésions carieuses.	
Méthode	Type d'étude	Étude transversale imbriquée dans une cohorte.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes, variants génétiques associés à l'amélogenèse : 11 marqueurs dans 5 gènes associés à l'amélogenèse (AMBN, AMELX, ENAM, TUFT1 et TFIP11) ont été génotypés.
Population	Lieu et date	Clinique de pédodontie de l'Université d'État de Sao Paulo, garderies d'Araraquara au Brésil et clinique de pédodontie de l'Université d'Istanbul en Turquie.
	Échantillon	405 individus de deux cohortes : échantillons d'ADN provenant de 245 individus turcs et de 160 individus brésiliens, avec respectivement 163 et 71 affectés par la MIH dans ces populations.

	Âge, sexe des patients	195 filles et 210 garçons, de 6 à 20 ans pour les cas et 22,8 ans d'âge moyen pour les témoins (tranche d'âge non renseignée).
	Critère d'inclusion	- Individus présentant un phénotype MIH
	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de signes d'un syndrome, - Présence d'une fluorose dentaire, - Patients sous traitement orthodontique fixe.
Résultats	<p>Les individus porteurs de l'allèle A du SNP rs3796704 dans le gène ENAM et les individus porteurs de l'allèle T dans le SNP rs4694075 du gène AMBN semblaient protégés contre le développement de la MIH.</p> <p>Les individus porteurs de l'allèle G dans le SNP rs3796704 et les individus ayant un génotype TT dans le SNP 5997096 du gène TFIP11 sont plus fréquents dans le sous-groupe d'individus ayant une MIH sévère, par rapport au sous-groupe d'individus ayant une MIH légère.</p> <p>Le génotype TT dans le SNP rs134136 du gène TFIP11 est surreprésenté dans le sous-groupe d'individus ayant une MIH légère.</p> <p>Il y a une association entre la MIH et les SNPs rs2337360, rs4970957 et rs3790506 du gène TUFT1, rs4694075 du gène AMBN, rs3796704 du gène ENAM et rs5997096 du gène TFIP11.</p> <p>Une association significative a été trouvée chez les individus portant les marqueurs rs4970957 et rs3790506 dans le gène TUFT1 et rs5997096 dans le gène TFIP11 et la protection contre le développement de la MIH.</p> <p>Les individus porteurs de l'allèle G dans le SNP rs3796704 dans le gène ENAM sont 17 fois plus susceptibles d'être affecté par la MIH que ceux porteurs de l'allèle A.</p> <p>La gravité de la MIH est significativement associée à la présence des marqueurs rs4970957 et rs3790506 dans le gène TUFT1, rs3796704 dans le gène ENAM et rs5997096 dans le gène TFIP11.</p> <p>Il n'y a aucune différence dans le niveau de colonisation des <i>Streptococcus Mutans</i> chez les individus atteints de MIH indemnes de carie par rapport aux individus atteints de MIH ayant déjà eu des caries.</p>	

	<p>Les cas de MIH ayant déjà eu des lésions carieuses sont associés de manière suggestive aux variantes d'AMELX, ENAM et TFIP11.</p> <p>L'association entre AMELX et ENAM et les lésions carieuses ont été rapportées dans de l'émail non hypominéralisé.</p>
Conclusion	<p>L'étude suggère des tendances d'association entre l'émail hypominéralisé et la variation génétique des gènes de formation de l'émail.</p> <p>Certaines variantes indiquaient une tendance à l'association avec la susceptibilité de la MIH, d'autres au contraire suggéraient un effet protecteur contre le développement de la MIH.</p> <p>Des tendances d'association ont été trouvées entre la variation génétique de ENAM, AMBN, TUFT1, TFIP11 et la MIH. Aucune association n'a été trouvée en ce qui concerne les variations génétiques de AMELX et la MIH dans cette étude.</p>
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - L'expérience carieuse a tendance à augmenter avec l'âge, et il y a une grande différence d'âge entre les témoins, - Potentiellement pas de détection des sous-structures de populations.

Titre : Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization (59)		
Article	Auteurs	Jeremias et al.
	Pays et langue	Brésil, anglais
	Source de publication	Caries Research
	Année	2016
Objectif de l'étude	Étudier de manière plus approfondie le portage génétique potentiellement impliqué dans le développement de la MIH.	
Méthode	Type d'étude	Étude transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).

	Facteur génétique étudié	Gènes, variants génétiques associés à l'amélogenèse : 63 polymorphismes nucléotidiques (SNPs) ont été étudiés dans 21 gènes liés à l'amélogenèse en utilisant une approche d'association génétique basée sur la famille.
Population	Lieu et date	Clinique de Dentisterie Pédiatrique de l'Université d'État de Sao Paulo à Araraquara au Brésil, en 2015.
	Échantillon	391 (101 familles nucléaires) dont 130 individus affectés par la MIH.
	Âge, sexe des patients	Parmi les affectés par la MIH : enfants âgés de 6 à 18 ans et leur parents, âgés de 24 à 58 ans. 205 hommes (dont 65 affectés) et 186 femmes (dont 66 affectées).
	Critère d'inclusion	- Familles nucléaires dont au moins un des enfants a reçu un diagnostic MIH.
	Critères d'exclusion	- Patients ayant une affection de l'émail comme l'amélogenèse imparfaite ou une fluorose, - Patients sous traitement orthodontique fixe.
Résultats	<p>Une association significative a été trouvée entre la présence de MIH chez les individus et les polymorphismes nucléotidiques SNPs rs7821494 dans le gène FAM83H, rs34367704 dans le gène AMBN, rs3789334 dans le gène BMP-2, rs6099486 dans le gène BMP-7, rs762642 dans le gène BMP-4, rs7664896 dans le gène ENAM, rs1711423 et rs1711399 dans le gène MMP-2, rs2278163 dans le gène DLX3, rs6996321 dans le gène FGFR1 et rs5979395 dans le gène AMELX.</p> <p>97% des allèles rs5979395*G ont été transmis à des individus affectés alors que seulement 3% des allèles rs5979395* ont été transmis à des individus non affectés. Ainsi, une variation dans le gène AMELX est associée non seulement à l'amélogenèse imparfaite mais aussi à la présence de MIH.</p> <p>Aucune association significative entre la présence de MIH chez les individus et la présence des SNPs rs3790506 dans le gène TUFT1 et rs946252 dans le gène AMELX n'a été trouvée dans la présente étude (contrairement à la précédente étude menée par la même équipe en 2013).</p>	

	Le gène AMTN, exprimé dans les améloblastes au stade de maturation, n'était pas associé à la présence de MIH dans cette étude.
Conclusion	L'étude apporte des preuves de l'influence génétique sur la MIH.
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Potentiels biais dans l'exactitude de présence/absence de défauts de l'émail chez les patients, - Les facteurs génétiques importants prédisposant chez les sujets MIH trouvés dans cette étude peuvent être inhérents à la population étudiée, et ne pas être représentatifs de toute la population mondiale.

Titre : Inheritance pattern of Molar-Incisor Hypomineralisation (60)		
Article	Auteurs	Jeremias et al.
	Pays et langue	Brésil, anglais
	Source de publication	Brazilian Oral Research
	Année	2021
Objectif de l'étude	Étudier les modèles de ségrégation de l'hypominéralisation molaire-incisive dans les familles.	
Méthode	Type d'étude	Étude transversale familiale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Analyse de la ségrégation pour la MIH.
Population	Lieu et date	Clinique de Dentisterie Pédiatrique de l'Université d'État de Sao Paulo à Araraquara au Brésil, en 2015.
	Échantillon	391 individus (101 familles nucléaires), dont 130 individus affectés par la MIH.
	Âge, sexe des patients	Parmi les affectés par la MIH : enfants âgés de 6 à 18 ans et leurs parents, âgés de 24 à 58 ans.

		205 hommes (dont 65 affectés) et 186 femmes (dont 66 affectées).
	Critère d'inclusion	- Enfants présentant au moins une 1 ^{ère} molaire permanente atteinte de MIH et leurs apparentés au premier degré (parents, fratrie).
	Critères d'exclusion	- Patients dont les parents sont consanguins, - Patients ayant des signes d'hypoplasie de l'émail ou des défauts de développement de l'émail liés à un syndrome, une amélogenèse imparfaite ou une fluorose dentaire, - Patients ayant eu un traumatisme dentaire ou une parodontite apicale sur une dent déciduale, - Patients sous traitement orthodontique fixe.
Résultats	Le modèle codominant constitue le modèle de transmission le plus probable de la MIH d'après l'analyse de ségrégation. Plusieurs gènes peuvent être impliqués dans le phénotype MIH, suggérant un schéma de maladie génétique complexe.	
Conclusion	Les données de cette étude suggèrent que le modèle codominant constitue le mode de transmission le plus probable de la MIH et donc que plus d'un gène est responsable de cette maladie, mais le nombre de familles étudiées était inférieur au nombre nécessaire pour évaluer une altération d'origine multifactorielle comme la MIH : des études auprès de populations ethniques diverses devraient être réalisées pour obtenir des résultats plus cohérents.	
Limites	- Petite taille de l'échantillon (manque de puissance), - Familles de petite taille (peu d'informations sur la transmission des gènes).	

Titre : Rethinking isolated cleft lip and palate as a syndrome (61)		
Article	Auteurs	Koruyucu et al.
	Pays et langue	Turquie, anglais
	Source de publication	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology

	Année	2018
Objectif de l'étude	Utiliser les affections dentaires qui ont été indépendamment associées aux fentes labiales et palatines comme outil pour identifier un ensemble plus large d'individus à utiliser pour l'identification des gènes conduisant aux fentes.	
Méthode	Type d'étude	Étude transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes et variants génétiques : les polymorphismes nucléotidiques rs10798049 et rs622260 ont été génotypés.
Population	Lieu et date	Cliniques du département de pédodontie de l'Université d'Istanbul, en Turquie, entre 2007 et 2009.
	Échantillon	1573 échantillons d'ADN provenant de 5 groupes d'individus, dont 596 individus inclus dans les analyses (508 présentant des altérations buccales et crânio-faciales distinctes et 88 individus non affectés).
	Âge, sexe des patients	Non évoqués.
	Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients nés avec des fentes labiale et palatine (labio-palatine) isolée, - Patients présentant une agénésie dentaire ou des dents surnuméraires, - Patients présentant une MIH, - Patients présentant des lésions carieuses.
	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Individus qui n'ont aucune des conditions citées dans les critères d'inclusion, - Individus souffrant d'asthme.
Résultats	Dans l'analyse du groupe combinant des individus atteints de fentes labiale et palatine isolée, d'agénésie dentaire, de dents surnuméraires, de MIH ou de lésion carieuse, l'allèle C de rs622260 était surreprésenté chez tous les	

	<p>individus affectés en comparaison avec un groupe d'individus non apparentés ne présentant aucune de ces conditions.</p> <p>Aucune association significative entre ces pathologies et le marqueur rs10798049 n'a été démontrée.</p> <p>Une association a été identifiée avec ce marqueur pour les individus présentant une MIH, une fente labiale et palatine associée à une MIH chez un même individu et une MIH associée à des lésions carieuses chez un même individu.</p>
Conclusion	<p>Le polymorphisme nucléotidique rs622260 (gène HCMN1) est associé à la MIH isolée et lorsque la MIH est associée avec une fente labiale et palatine isolée chez un même individu. La fente labiale et palatine serait un syndrome d'altérations de la dentition, et le considérer ainsi permettrait l'identification de corrélations génotype-phénotype.</p>
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille de l'échantillon, - Les sous-types de fentes (bilatérales, unilatérales gauche ou droite, fente labiale isolée ou fente palatine isolée) n'ont pas été testées, - Les types de dents affectées par l'agénésie ou surnuméraires n'ont pas été testées.

Titre : Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (10)		
Article	Auteurs	Kühnisch et al.
	Pays et langue	Allemagne, anglais
	Source de publication	Clinical Oral Investigations
	Année	2014
Objectif de l'étude	Étudier la relation entre l'hypominéralisation molaire-incisive et d'éventuels locus génétiques.	
Méthode	Type d'étude	Étude transversale imbriquée dans une cohorte.

	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes et variants génétiques : analyse de la génétique à l'échelle du génome.
Population	Lieu et date	Munich en Allemagne, examens dentaires réalisés entre 2005 et 2009 après 10 ans de suivi pour les cohortes GINI-plus et LISA-plus.
	Échantillon	Les données génomiques de 668 enfants étaient disponibles pour une analyse génétique, dont 88 affectés par la MIH.
	Âge, sexe des patients	315 femmes, 353 hommes, patients du même âge.
	Critère d'inclusion	- Individus avec au moins une 1 ^{ère} molaire permanente hypominéralisée.
	Critères d'exclusion	Non évoqués.
Résultats	<p>Le polymorphisme nucléotidique rs13058467, situé près du gène SCUBE1 sur le chromosome 22 a été identifié comme un locus possible lié à la MIH. SCUBE1 pourrait se lier à la protéine morphogénétique osseuse (BMP) et contrarier son activité dans le développement de la dent, d'après certaines études.</p> <p>Il n'a pas été possible d'étudier les gènes ENAM et AMELX.</p>	
Conclusion	Le gène SCUBE1 a été identifié comme un locus génétique potentiel de la MIH. Des recherches futures dans des cohortes indépendantes et sur des populations à plus grande échelle sont recommandées.	
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille de l'échantillon (manque de puissance), - Absence d'échantillon de réplification indépendant. 	

Titre : Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization (62)		
Article	Auteurs	Pang et al.
	Pays et langue	Chine, anglais
	Source de publication	Archives of Oral Biology
	Année	2020
Objectif de l'étude	Évaluer si les facteurs génétiques individuels impliqués dans l'amélogenèse, la réponse immunitaire et les protéines des canaux hydriques pouvaient augmenter la susceptibilité à la MIH.	
Méthode	Type d'étude	Étude cas-témoins.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Gènes, variants génétiques et interactions géniques dans les gènes impliqués dans l'amélogenèse : étude de 16 polymorphismes nucléotidiques dans les gènes ENAM, AMBN, AMELX, TFIP11, MMP-20, TUFT1 et DEFB1.
Population	Lieu et date	Région de Foshan, Chine, 2019.
	Échantillon	430 individus, dont 86 affectés par la MIH.
	Âge, sexe des patients	Enfants âgés de 12 à 13 ans, 195 femmes (39 affectées par la MIH) et 235 hommes (47 affectés par la MIH).
	Critères d'inclusion	Non évoqués.
	Critères d'exclusion	Non évoqués.
Résultats	Dans l'analyse de l'association entre les polymorphismes nucléotidiques des gènes de formation de l'émail et la présence de MIH, les porteurs du génotype rs13115627-AA dans le gène AMBN et rs1784418-TT dans le gène MMP-20 ont un risque de MIH significativement plus élevé que ceux	

	<p>porteurs du génotype rs13115627-GG et rs1784418-CT. Le génotype rs13115627-GG pourrait être protecteur contre le développement de la MIH. Dans l'analyse de l'association entre les polymorphismes nucléotidiques des gènes de la réponse immunitaire et la présence de MIH, les porteurs du génotype rs1800972-CC et l'allèle rs1800972-C du gène DEFB1 ont un risque plus élevé de développer une MIH. Le risque de développer une MIH est, de plus, plus élevé pour les porteurs de l'allèle rs1800972-C que celui des porteurs du génotype rs1800972-CC.</p> <p>Dans l'analyse de l'interaction gène-gène, les porteurs des génotypes rs1996315-AG et rs923911-AC ont un risque de MIH plus élevé que ceux porteurs des génotypes rs1996315-GG et rs923911-CC du gène AQP5.</p>
Conclusion	Des variantes génétiques dans les gènes AMBN, MMP-20 et DEFB1 et des interactions dans le gène AQP5 peuvent contribuer à l'apparition de la MIH.
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille de l'échantillon (manque de puissance), - Absence d'échantillon de réplification indépendant, - Peu de polymorphismes nucléotidiques ont été étudiés.

Titre : Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization (9)		
Article	Auteurs	Teixera et al.
	Pays et langue	Brésil, anglais
	Source de publication	International Journal of Paediatric Dentistry
	Année	2018
Objectif de l'étude	Évaluer la coïncidence de la présence de MIH entre des paires de jumeaux monozygotes et dizygotes et leur association avec les facteurs environnementaux.	
Méthode	Type d'étude	Étude observationnelle transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).

	Facteur génétique étudié	Concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes.
Population	Lieu et date	Teresina (Brésil).
	Échantillon	167 paires de jumeaux, 94 monozygotes et 73 dizygotes (334 enfants) – dont 98 ayant reçu un diagnostic de MIH (29,3%).
	Âge, sexe des patients	Patients âgés de 8 à 15 ans, sexe non renseigné.
	Critère d'inclusion	- Paires de jumeaux monozygotes et dizygotes de 8 à 15 ans dont les 1ères molaires définitives avaient terminé leur éruption.
	Critères d'exclusion	- Enfants atteints de fluorose modérée à avancée, - Patients présentant une hypoplasie de l'émail ou une amélogenèse imparfaite, - Patients sous traitement orthodontique fixe, - Absence d'éruption de toutes les 1ères molaires permanentes.
Résultats	Plus grande concordance dans le diagnostic de MIH chez les jumeaux monozygotes que chez des jumeaux dizygotes, indiquant une influence génétique (bien que des facteurs environnementaux soient également associés à la survenue de MIH (revenu familial, hémorragie durant la grossesse)).	
Conclusion	Il y a une plus grande concordance dans la survenue de MIH chez les jumeaux monozygotes : comme ces individus partagent le même génotype, lorsqu'une caractéristique particulière est fortement corrélée entre eux, on peut suggérer qu'il existe une contribution génétique à la variation observée. Cependant, il n'y a pas de revue de la littérature évaluant la concordance de la MIH chez les jumeaux.	
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Biais de mémorisation concernant les événements pré-natals, péri-natals et post-natals, - Forme d'identification du jumelage, - Petite taille de l'échantillon (manque de puissance). 	

Titre : Is Aberrant DNA Methylation a Key Factor in Molar Incisor Hypomineralization ? (48)		
Article	Auteurs	Tynior et al.
	Pays et langue	Pologne, anglais
	Source de publication	Current Issues in Molecular Biology
	Année	2022
Objectif de l'étude	Déterminer si la méthylation de l'ADN, mécanisme épigénétique, jouait un rôle dans l'étiologie de la MIH.	
Méthode	Type d'étude	Étude transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Niveau de méthylation de l'ADN (en tant que concentration de 5-méthylecytosine dans l'ADN génomique).
Population	Lieu et date	Centre universitaire de médecine dentaire et de médecine spécialisée de Bytom, en Pologne.
	Échantillon	67 enfants, dont 35 atteints de MIH.
	Âge, sexe des patients	30 femmes et 37 hommes ayant entre 7 et 11 ans (dont 13 femmes et 22 hommes affectés par la MIH).
	Critère d'inclusion	- Enfants âgés de 7 à 11 ans.
	Critères d'exclusion	- Enfants de moins de 7 ans et de plus de 11 ans, - Enfants présentant des troubles génétiques, - Enfants présentant des malformations congénitales, - Enfants présentant des défauts de développement de la dent (en dehors de la MIH).

Résultats	<p>La différence entre le niveau global de méthylation de l'ADN dans le groupe d'étude d'enfants affectés par la MIH et le groupe témoins n'était pas statistiquement significative.</p> <p>Une corrélation positive a été montrée entre la méthylation de l'ADN dans le groupe d'étude et le nombre de grossesses et le nombre d'accouchements de la mère.</p> <p>Dans le groupe contrôle, les enfants nés par césarienne présentaient un niveau de méthylation globale de l'ADN statistiquement plus élevé par rapport aux enfants nés naturellement. De plus, dans le groupe contrôle, les enfants n'ayant pas eu de forte fièvre (> 39°C) avant 3 ans présentaient un niveau global de méthylation de l'ADN plus élevé par rapport à ceux en ayant eu.</p> <p>Dans les 2 groupes (d'étude et contrôle), les enfants ayant eu la varicelle avant 3 ans présentaient un niveau global de méthylation de l'ADN plus élevé par rapport à ceux n'en n'ayant pas eu.</p>
Conclusion	<p>L'étude n'a pas révélé que la présence de MIH était liée au niveau global de méthylation de l'ADN. Cependant, elle a permis de mettre en avant que des facteurs environnementaux similaires sont responsables à la fois du développement de la MIH et des altérations de la méthylation de l'ADN : des différences significatives dans le niveau global de méthylation de l'ADN ont été associés à 5 des 28 facteurs potentiels prénatals, périnatals et postnatals identifiés dans le développement de la MIH.</p>
Limites	<p>- Petite taille de l'échantillon (manque de puissance).</p>

Titre : On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization (63)		
Article	Auteurs	Alexandre R. Vieira
	Pays et langue	Brésil, anglais
	Source de publication	International Journal of Paediatric Dentistry
	Année	2019

Objectif de l'étude	Calculer l'héritabilité de la MIH en utilisant les données de l'étude de Teixeira et al. de 2018 nommée « Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization ».	
Méthode	Type d'étude	Étude observationnelle transversale.
	Index diagnostique utilisé	Critères cliniques du phénotype MIH définis par l'EAPD (2003).
	Facteur génétique étudié	Héritabilité entre jumeaux monozygotes et dizygotes : comparaison de la variance MIH calculée à partir de l'ensemble de jumeaux monozygotes par rapport à la variance MIH calculée à partir de l'ensemble de jumeaux dizygotes (données de l'étude de Teixeira et al.).
Population	Lieu et date	Université de Pittsburgh, Pennsylvanie, 2019.
	Échantillon	167 paires de jumeaux : 94 monozygotes et 73 dizygotes (334 enfants) – dont 98 ayant reçu un diagnostic de MIH (29,3%).
	Âge, sexe des patients	Patients âgés de 8 à 15 ans, sexe non renseigné.
	Critère d'inclusion	Paires de jumeaux monozygotes et dizygotes de 8 à 15 ans dont les 1 ^{ères} molaires définitives ont terminé leur éruption.
	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants atteints de fluoroses modérée à avancée, - Patients présentant une hypoplasie de l'émail ou une amélogenèse imparfaite, - Patients sous traitement orthodontique fixe, - Absence d'éruption de toutes les 1^{ères} molaires permanentes.
Résultats	En se basant sur des données issues de paires de jumeaux, l'héritabilité de la MIH est de 20%.	
Conclusion	La différence dans le taux de concordance entre des jumeaux monozygotes et des jumeaux dizygotes rapportés dans l'étude de Teixeira et al., et l'héritabilité de la MIH calculée dans l'étude, affirme la composante génétique dans la survenue de la MIH. Ceci montre également que la	

	présence de MIH est liée à une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux et non pas à l'un des deux isolés.
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Biais de mémorisation concernant les événements prénatals, périnatals et postnatals, - Forme d'identification du jumelage, Petite taille de l'échantillon (manque de puissance).

Tableau 5 : caractéristiques détaillées des études incluses

3.2. Synthèse des résultats

Les résultats des 14 revues systématiques incluses dans cette étude ont été triées et synthétisées dans le tableau 6 ci-dessous.

Gènes liés à l'amélogenèse	Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) dans les gènes associés à une fréquence plus élevée de MIH	<ul style="list-style-type: none"> - rs13058467 (proche des gènes SCUBE1/TLL12) (10), - rs13115627-AA (gène AMBN) (62), - rs2245803 (gène MMP-20) (58), - rs1784418-TT (gène MMP-20) (62), - rs144425539 (gène MMP-20) (56), - rs17676820 (gène AMTN) (56). - rs3796704-G (gène ENAM) ; rs5997096-TT (gène TFIP11) ; rs2337360 (gène TUFT1) ; rs4970957 (gène TUFT1) ; rs3790506 (gène TUFT1) ; rs4694075 (gène AMBN) (11), - rs1711423 (gène MMP-20) ; rs1711399 (gène MMP-20) ; rs34367704 (gène AMBN) ; rs5979395 (gène AMELX) ; rs7664896 (gène ENAM) ; rs3789334 (gène BMP-2) ; rs762642 (gène BMP-4) ; rs6099486 (gène BMP-7) ; rs2278163 (gène DLX-3) ; rs7821494 (gène FAM83H) ; rs6996321 (gène FGFR1) (59),
-----------------------------------	---	---

		<p>SNPs dans les gènes liés au transport des ions durant le processus d'amélogénèse (56) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liés à l'accrétion de calcium : rs141919534 (gène ORAI1), rs22899570 (gène STIM1), rs569988715, rs57058604 et rs10028164 (gène STIM2), - Liés à l'accrétion de phosphate : rs397963644 et rs77319279 (gène SLC34A2), rs28542318, rs34664302 et rs35699762 (gène SLC34A3), - Liés au rôle tampon du calcium : rs2001063 (gène PVALB), rs7645 (gène HSP90B1) et rs490494 (gène SLC24A4), - Liés à l'absorption du calcium et du phosphate : rs78783628 (gène VDR), - Lié à la régulation homéostatique : rs3109894 (gène TRPM7), - Liés à la régulation du pH : rs2229549, rs34403003, rs1050734, rs2303929 (gène SLC4A2), rs2274328 et rs3765964 (gène CA6).
	<p>SNPs dans les gènes associés à une fréquence moins élevée de MIH</p>	<ul style="list-style-type: none"> - rs4694075-T (gène AMBN) (11), - rs3796704-A (gène ENAM) (11), - rs3790506 (gène TUFT1) (11), - rs4970857 (gène TUFT1) (11), - rs5997096 (gène TFIP11) (11), - rs134136-TT (gène TFIP11) (11), - rs1711399 (gène MMP-20) - rs13115627-GG (gène AMBN) (62).
<p>Gènes liés à la réponse immunitaire et associés à une fréquence plus élevée de MIH</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le génotype rs1800972-CC et l'allèle rs1800972-C du gène DEFB1 (codant pour la β-défensine-1) (62), - rs35211496 (gène TNFRSF11A) (56), - rs6567272 (gène TNFRSF11A) (56), - rs8178561, rs3171425 et rs8178562 dans le gène IL10RB (56), - rs10733708-G dans le gène TGFBR1 (8). 	

<p>Autres gènes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les SNPs proches des gènes PPARGC1A/MIR573 (rs17650401), RMI1/SLC28A3 (rs13288553), CDH5 (rs1126179) et KCNG1/NFATC2 (rs4811117) sont associés à une fréquence plus élevée de MIH (10), - Les SNPs dans les gènes liés à la détoxification des xénobiotiques : rs3768017 et rs34415707 dans le gène ARNT ; rs1056837, rs1056827 et rs1056836 dans le gène CYP1B1 et rs1801132 dans le gène ESR1 sont associés à une fréquence plus élevée de MIH (56), - La présence d'au moins une allèle G (GT/GC) dans le SNP rs739837 est associée à une sévérité supérieure des patients atteints de MIH qui affectent les incisives et les molaires.
<p>Interaction entre gènes</p>	<p>Une association a été observée entre la fréquence plus élevée de MIH et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'interaction entre les gènes associés à l'amélogénèse et ceux associés à la réponse immunitaire : <ul style="list-style-type: none"> o entre le SNP rs6654939 dans le gène AMELX et les SNP rs2070874 dans le gène IL4, rs2275913 dans le gène IL17A, rs1800872 dans le gène IL10, rs1800587 dans le gène IL1A et rs3771300 dans le gène STAT1 ; suggérant un effet synergique entre la transmission des allèles et la susceptibilité à la MIH (8), o entre le SNP rs2070874 dans le gène IL4 et les SNP rs7526319 dans le gène TUFT1 et rs2355767 dans le gène BMP-2 (8), - l'interaction entre gènes de la réponse immunitaire : entre TGFA rs1523305 et IRF6 rs642961, entre TGFA rs2902345 et IRF6 rs2073487 et entre TGFA rs930655 et tous les SNP dans le gène IRF6 (rs17015215, rs2013162, rs861019, rs2073487 et rs642961) (55), - l'interaction de différents SNPs du gène AQP5 : les porteurs des génotypes rs1996315-AG et rs923911-AC ont un risque de MIH plus élevés que ceux porteurs des génotypes rs1996315-GG et rs923911-CC du gène AQP5 (62).

<p style="text-align: center;">Autres analyses</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'analyse de l'interaction environnement-gène a mis en évidence une association significative avec des facteurs environnementaux comme la prise de médicaments à l'âge de 3 ans et la survenue de MIH (interaction entre les génotypes d'IRF6 et TGFA et la prise de médicaments à l'âge de 3 ans) (55), - L'analyse de l'expression génique a montré une expression d'IRF6 dans les améloblastes (55), - L'analyse du gène TGFBR1 a montré une association statistiquement significative entre le gène TGFBR1 et la pneumonie infantile (8), - Les cas de MIH ayant déjà eu des lésions carieuses sont associés de manière suggestive aux variantes d'AMELX, ENAM et TFIP11 (11), - Dans l'analyse de ségrégation pour la MIH, le modèle codominant constitue le modèle de transmission le plus probable. (60), - Le SNP rs522260 dans le gène HCMN1 est associé à la MIH isolée et lorsque la MIH est associée à une fente labiale et palatine isolée chez un même individu (61), - Les résultats cliniques sur des jumeaux atteints de MIH ont montré que les améloblastes sont spécifiquement affectés dans leur phase de développement et que les complications périnatales et postnatales ne sont pas déterminantes/suffisantes dans l'explication de la MIH, suggérant une susceptibilité génétique de la MIH (57), - Une étude a évalué la concordance entre des jumeaux et en a conclu qu'il y a une fréquence plus élevée de MIH chez les paires de jumeaux monozygotes que chez les paires de jumeaux dizygotes (analyse des individus et des dents) (9), - Une autre étude a repris l'échantillon de l'étude de Teixeira et al., et a défini l'héritabilité de la MIH à 20% en se basant sur les données issues de paires de jumeaux (63), - Des facteurs environnementaux similaires sont responsables à la fois du développement de la MIH et des altérations de la méthylation de l'ADN : des différences significatives dans le
---	--

	niveau global de méthylation de l'ADN ont été associés à 5 (nombre de grossesses et nombre de naissances, type d'accouchement, épisode de forte fièvre avant l'âge de 3 ans, infection à la varicelle) des 28 facteurs potentiels prénatals, périnatals et postnatals identifiés dans le développement de la MIH (48).
--	--

Tableau 6 : synthèse des résultats des 14 études incluses dans la revue systématique

3.3. Synthèse et analyse des biais

L'analyse des biais pour les études transversales incluses (n = 12) a été effectuée selon les critères proposés par l'échelle d'évaluation critique du Joanna Briggs Institute (JBI Critical Appraisal Checklist) (52) (*Annexe 4*).

Pour l'analyse des biais, des questions ont été évaluées et les réponses possibles étaient « oui », « incertain », « non » ou « sans objet ». Les décisions concernant le système de notation et le seuil ont été convenues par les examinateurs avant le début de l'évaluation critique, comme le recommande le manuel des examinateurs du Joanna Briggs Institute (64).

Les études ont été jugées comme étant :

- À faible risque de biais si les études obtenaient plus de 70% de « oui »,
- À risque de biais modéré si les scores « oui » étaient compris entre 50% et 69%,
- À risque de biais élevé si les scores « oui » étaient inférieurs à 49%.

L'évaluation du risque de biais des études transversales incluses dans cette étude est synthétisée dans le tableau 7 ci-dessous.

	Certitude des critères d'inclusion	Présentation détaillée de l'échantillon et du lieu de l'étude	Mesure d'exposition valide et fiable	Critères de mesure de l'état	Identification des facteurs de confusion	Contrôle des facteurs de confusion	Critères de mesure des résultats	Analyse statistique appropriée	
Bezamat et al., 2021	+	+	+	+	?	?	+	+	75% (faible)
Bussaneli et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	100% (faible)
Elzein et al., 2022	+	+	+	+	?	-	+	+	75% (faible)
Hočevár et al., 2020	?	+	+	+	-	-	+	+	62,5% (modéré)
Jeremias et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	100% (faible)
Jeremias et al., 2016	+	+	+	+	-	-	+	+	75% (faible)
Jeremias et al., 2021	+	+	+	+	?	+	+	+	87,5% (faible)
Koruyucu et al., 2018	+	+	+	+	-	-	+	+	75% (faible)
Kühnisch et al., 2014	+	+	+	+	?	-	+	+	75% (faible)
Teixera et al., 2018	+	+	+	+	+	+	?	+	87,5% (faible)
Tynior et al., 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	100% (faible)
Alexandre R. Viera, 2019	+	+	+	+	+	+	?	+	87,5% (faible)

Tableau 7 : évaluation du risque de biais des études transversales incluses selon l'échelle d'évaluation critique JBI

Pour l'étude cas-témoins présente dans cette revue, l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa a été utilisée (53,65) (Annexe 5).

Les études sont évaluées selon le nombre d'étoiles qu'elles reçoivent.

- Si l'étude reçoit plus de 9 étoiles, elle est considérée comme étant de haute qualité ou à faible risque de biais,
- Si l'étude reçoit entre 7 et 8 étoiles, elle est considérée comme de qualité moyenne ou à risque modéré de biais,
- Si l'étude reçoit moins de 6 étoiles, elle est considérée comme de faible qualité méthodologique ou avec un risque de biais élevé.

L'évaluation du risque de biais de l'étude de cohorte incluse dans cette étude est synthétisée dans le tableau 8 ci-dessous.

Pang et al., 2019			
Catégorie d'items	Items	Cotation	Score total
Sélection	Représentativité des sujets exposés	★	7 étoiles : étude à risque modéré de biais
	Sélection des sujets non exposés	★	
	Détermination de l'exposition	★	
	Démonstration que le critère de jugement d'intérêt était absent au début de l'étude	★	
Compara- bilité	Comparabilité des sujets exposés et non exposés sur la base du schéma d'étude ou de l'analyse	★ ●	
Critère de jugement	Évaluation du critère de jugement	★	
	Le suivi a-t-il été suffisamment long pour que le critère de jugement se produise ?	★	
	Adéquation du suivi des sujets	●	

Légende

● : item non approprié

★ : item approprié

Tableau 8 : évaluation du risque de biais de l'étude de cohorte de Pang et al. selon l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa

DISCUSSION

Les polymorphismes génétiques dans les gènes de formation de l'émail peuvent contribuer à des altérations structurelles de l'émail entraînant une porosité de l'émail, une diminution de la teneur en minéraux et la présence de protéines inhibitrices des cristaux d'émail (66) ce qui rend compréhensible que des polymorphismes de gènes de formations de l'émail puissent contribuer à la survenue de MIH. De nombreux polymorphismes nucléotidiques dans les gènes de formation de l'émail ont été associés à une fréquence plus élevée de MIH dans les études incluses dans cette revue systématique de la littérature : en effet, les études de Hočevár et al. de 2020, de Jeremias et al. (2013, 2016, 2021), de Kühnisch et al. (2014), de Pang et al. (2020) et de Elzein et al. (2022) ont mis en évidence des liens entre des polymorphismes dans les gènes liés à l'amélogénèse (AMBN, AMELX, ENAM, TUFT1, TFIP11, FAM83H, AMBN, BMP2, BMP4, BMP7, MMP20, DLX3, FGFR1) et la survenue de la MIH. Certains polymorphismes dans les gènes de formation de l'émail sont associés à une fréquence plus élevée de MIH, tandis que d'autres polymorphismes dans ces mêmes gènes sont associés à une fréquence moins élevée de MIH.

Le rapport de cas cliniques sur des jumeaux a mis en évidence que les améloblastes sont spécifiquement affectés dans la phase de développement, suggérant une susceptibilité génétique à la maladie (57).

Deux études ont utilisé des données de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes (9,63) ce qui permet l'évaluation de l'influence génétique sur l'étiologie des altérations. Concernant la MIH, une plus grande concordance a été observée chez les jumeaux monozygotes (84%) que chez les dizygotes (65%) (9), démontrant l'influence génétique dans le développement des MIH. D'après l'étude de Vieira A.R. de 2019, sur la base des données de l'étude de Teixeira et al. de 2018, l'héritabilité de la MIH est de 20% (63).

L'étude de Bezamat et al. (55) apporte des preuves du lien de l'interaction génique entre TGFA et IRF6 et la MIH, ainsi que du lien entre la prise de médicaments avant l'âge de 3 ans, l'interaction entre TGFA et IRF6 et la survenue de MIH, ceci confortant l'hypothèse d'une maladie génétique complexe (7)

Sachant que le développement de l'émail des premières molaires permanentes s'achève vers 4 ans (49), un mécanisme possible sous-jacent à la survenue de MIH est une interférence dans la formation de l'émail due à un stress organique en réponse à une maladie ou une infection, qui peut survenir à tout moment entre la naissance et l'âge de 4 ans chez des enfants présentant un bagage génétique particulier comprenant des allèles hypomorphes de IRF6, TGFA et d'autres gènes tels que TGF β R1 (8) et AQP5 (62).

IRF6 est un gène impliqué dans la formation de la structure des régions buccales et maxillo-faciales et a été documenté comme étant responsable d'influencer l'amélogenèse et de jouer un rôle dans les anomalies des racines et de la couronne des 1^{ères} molaires (49).

TGFA est un régulateur cellulaire essentiel agissant lors de la prolifération, de la différenciation, de la migration et de l'apoptose.

L'interaction entre TGFA et IRF6 pourrait contribuer aux fentes faciales (61), et les fentes faciales sont souvent accompagnées d'anomalies dentaires, indiquant que les phénotypes dentaires doivent être considérés comme un phénotype étendu des fentes buccales (67). Un effet génétique pléiotrope (lorsqu'un gène est impliqué dans la détermination de plusieurs caractères) pourrait expliquer ce lien.

Le TGF- β est une cytokine multifonctionnelle sécrétée par les lymphocytes T qui joue un rôle dans le système immunitaire, la différenciation cellulaire, l'apoptose, la formation osseuse et l'angiogenèse (68,69). Il existe une expression transitoire du TGF- β au début de la phase de sécrétion de l'amélogenèse dans le cas d'une sécrétion matricielle anormale, entraînant un dépôt minéral altéré et un défaut de l'émail (70). De plus, le récepteur 1 du TGF β (TGF β F1) est exprimé au cours des différentes phases de différenciation de l'organe de l'émail et au début de la phase de sécrétion (71,72). L'étude de Bussanelli et al. (8) a montré que le polymorphisme du gène TGF β R1 était associé à une MIH sévère, prouvant que TGF β joue un rôle important dans la formation de l'émail dentaire.

L'effet du TGF- β sur les processus de maturation et de minéralisation peut également être obtenu indirectement car il module l'expression de la peptidase 4, liée à la kalicréine 4, et de la métalloprotéinase matricielle-20 (71,73,74), deux enzymes importantes et nécessaires à la dégradation des protéines de la matrice de l'émail au cours du développement, qui permettent la minéralisation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite, comme vu précédemment. La MMP20 est sécrétée par les améloblastes durant la phase de sécrétion, et assure la croissance

par apposition de l'émail (75) tandis que la KLK-4 est sécrétée par les améloblastes matures afin de réabsorber les produits de dégradation des protéines, favorisant le dépôt de minéraux au fur et à mesure que la dureté de l'émail augmente (76). Étant donné qu'une mauvaise expression de KLK4 et MMP20 a déjà été associée à des défauts de développement de l'émail (77), il est plausible de suggérer qu'un polymorphisme de TGFβ1R influe MMP20 et KLK4 (d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse) et a donc un impact sur la survenue de MIH et sur sa sévérité. Aussi, on peut penser que des polymorphismes du gène MMP20 influencent les interactions entre les cristaux, l'amélogénine et les protéinases, de telle sorte que les cristallites ne se minéralisent pas suffisamment (62).

Il y a plusieurs autres hypothèses concernant le rôle de TGFβ, et notamment son activation des protéines SMAD, qui lorsqu'elles sont activées, sont essentielles à la régulation du développement dentaire (78). Ainsi, des polymorphismes dans le gène TGFβR1 pourraient être associés au développement de la MIH par modulation des protéines SMAD (8), mais des études supplémentaires sont nécessaires pour tester cette hypothèse.

Les cytokines TGF-β exprimées par les lymphocytes T et liées au gène TGFβR1 induisent des signaux inflammatoires, et notamment la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (8,70,79). On peut ainsi supposer que des polymorphismes dans ce gène (et les gènes liés au système immunitaire) peuvent entraîner une plus grande vascularisation du germe et donc un risque accru de fuite d'albumine sérique, altérant le processus de formation de l'émail des germes (8). Des études supplémentaires sont également nécessaires pour étudier cette hypothèse.

L'étude de Bussaneli et al. (8) a aussi mis en évidence qu'une altération de certains gènes de la réponse immunitaire (IL4, IL17A, IL10, IL1A, STAT1) augmentait le risque de MIH en présence d'altérations de certains gènes impliqués dans l'amélogénèse (AMELX, TUFT1, BMP2), par effet additif.

L'association entre la MIH et les gènes liés à la réponse immunitaire comme DEFβ1 qui code pour la β-défensine 1 (hBD-1), responsable de l'activation du système immunitaire (62,80) et TGFβR1(8), impliqué dans les processus d'apoptose (71), ainsi que IL10, IL17A ou STAT1, peut s'expliquer par le rôle de ces gènes dans les processus inflammatoires comme l'asthme, la forte fièvre, les infections respiratoires, la varicelle, les otites et les allergies (3,4,19,22,24,81–84) qui ont été positivement associés à la MIH.

IL10 et IL17A ont été signalés comme étant facteurs de risque de développement de l'asthme (85,86) et l'otite moyenne (87).

La voie JAK/STAT est une voie de signalisation utilisée par une grande variété de cytokines et de facteurs de croissances (88,89) et des polymorphismes de gènes impliqués dans cette voie de signalisation ont déjà été associés à la BPCO (90) et aux allergies (91).

La relation entre les maladies respiratoires et la MIH peut s'expliquer par des niveaux d'oxygène anormaux résultant d'une hypoventilation lors de maladies respiratoires qui peuvent inhiber la fonction des enzymes protéolytiques et le développement des cristaux d'hydroxyapatite entraînant ainsi un émail hypominéralisé (92).

Enfin, certains polymorphismes dans des gènes liés à la réponse immunitaire et associés à la présence de MIH ont un lien significatif avec certains facteurs environnementaux (pneumonie infantile dans la présente étude), suggérant que ces variables peuvent interagir, l'une et l'autre influençant le développement de la MIH (8).

L'interaction entre les gènes de la réponse immunitaire (TGFA, IL-4, IL-17A, IL-10, STAT-1) est associée à une fréquence plus élevée de MIH (55,8,56)

Certains gènes de la réponse immunitaire (tels que Rank-L et OPG) peuvent réguler l'expression de gènes impliqués dans le développement de la dent et influencer la croissance des mâchoires en régulant la formation et le remodelage osseux. Ces interactions sont complexes : d'autres études sont nécessaires. (8,93)

La mise en évidence de liens entre le polymorphisme de certains gènes de la réponse immunitaire (TNFRSF11A et IL10RB) et la survenue de MIH (56) éclaire les résultats précédemment trouvés suggérant que les enfants libanais présentant un épisode de fièvre durant leur 3 premières années de vie présentent un risque 2 fois plus élevé de développer une MIH par rapport à ceux n'ayant pas été exposés à un haut épisode de fièvre durant leur petite enfance (4,19,94).

Les SNPs dans certains gènes liés au transport des ions sont associés à une fréquence plus élevée de MIH (56) : il s'agit notamment des gènes responsables de l'incorporation du calcium et du phosphate dans la matrice de l'émail, qui s'ils sont altérés ou présentent des polymorphismes, peuvent entraîner une hypominéralisation.

Durant la phase de maturation de l'émail, les améloblastes contrôlent activement le transport ionique en raison de l'activité d'entrée calcique, qui est médiée par les canaux calciques activés par la libération de calcium. Les canaux calciques sont composés de protéines activées par les protéines STIM1 et STIM2. La maturation de l'émail est dépendante de STIM1 (95). De plus, STIM1 et STIM2 sont essentielles pour l'activité d'entrée calcique dans les améloblastes, activité importante dans la minéralisation de l'émail (56).

Des polymorphismes dans les gènes régulateurs du pH peuvent diminuer ou augmenter la quantité de carbone disponible au moment de la minéralisation des dents, ce qui justifierait leur association avec une occurrence plus élevée de MIH (56).

Les anhydrases carboniques catalysent la conversion du dioxyde de carbone (CO_2) et de l'eau en ion bicarbonate (HCO_3^-) et en ion hydrogène (H^+), qui sont impliqués dans la régulation du pH médiée par les améloblastes. Le carbone fourni contribue à la minéralisation initiale de l'émail (96). CA2 et CA6 présentent une expression significative durant le stade de maturation de l'amélogenèse. Une association entre des polymorphismes dans le gène CA6 et la survenue de MIH a été mise en évidence dans la présente étude (56).

Les cotransporteurs électrogènes du bicarbonate de sodium (SLC4s et AEs) sont un groupe d'échangeurs de chlorure et de bicarbonate et leur expression est significative au début du stade de maturation de l'amélogenèse. L'expression déficiente de ces gènes chez la souris a mis en évidence une morphologie des améloblastes de maturation désorganisée et un émail moins minéralisé (97).

L'étude de Elzein et al. (56) a également mis en évidence le lien entre la survenue de MIH et des polymorphismes dans des gènes régulant le rôle tampon du calcium, l'accrétion de phosphate, l'absorption de calcium et de phosphate et la régulation homéostatique.

Concernant la détoxification des xénobiotiques, des gènes impliqués dans le processus de métabolisation des hydrocarbures aromatiques polycycliques et exprimés après une exposition à des particules atmosphériques au Liban ont été sélectionnés dans l'étude de Elzein et al. de 2022 (56) et un lien a été mis en évidence entre des polymorphismes dans certains de ces gènes (ARNT, CYP1B1 et ESR1) et une fréquence plus élevée de MIH. Les polymorphismes de ces gènes peuvent altérer la capacité de liaison cinétique des polluants et par conséquent le métabolisme et la quantité de produits chimiques excrétés (56).

Des variations dans les gènes TUFT1 et TFIP11 sont associées à une fréquence moins élevée de MIH (24). Il s'agit de polymorphismes communs cependant, donc on ne peut pas affirmer avec certitude leur impact dans la présence de la maladie. Il est difficile d'exploiter ces résultats car TUFT1 est un constituant de la matrice de l'émail qui joue un rôle dans l'initiation de la formation, la régulation de la forme et de la taille des cristaux d'hydroxyapatite (98,99).

De plus, la protéine interagissant avec la tuftéline (TFIP11) participe également à la formation de la matrice de l'émail (100,101).

L'étude de de Jeremias et al. de 2016 (59) démontre que la variation génétique dans le gène AMELX peut être associée à l'amélogénèse imparfaite mais aussi à la MIH.

Les gènes codant pour les protéines morphogénétiques osseuses (BMP2, BMP4 et BMP7) ont également été étudiés dans l'étude de Jeremias et al. de 2016 (59).

L'élimination des amélogénines pendant l'étape de maturation est cruciale dans la minéralisation de l'émail, comme vu précédemment. Les protéines BMP2 et BMP4 ont pour fonction de réguler l'expression des protéines MMP20 (aussi appelée émailysine) et KLK4, sécrétées par les améloblastes, qui participent au clivage des extra-protéines de la matrice extracellulaire (102). Ce stade important de l'amélogénèse permet aux cristaux d'émail de se développer progressivement dans l'espace précédemment occupé par des protéines, en plus de permettre une minéralisation adéquate de l'émail (37).

Ainsi, l'échec de dégradation des protéines de la matrice de l'émail peut interférer l'épaississement des cristaux d'émail, conduisant à un émail poreux et plus susceptible à une dégradation post-éruptive (103). Les déséquilibres dans les niveaux de KLK4 et MMP20 ont des conséquences importantes sur la minéralisation de l'émail, car ils provoquent une augmentation des niveaux d'albumine, empêchant la bonne croissance des cristaux d'hydroxyapatite (104). En l'absence de MMP20, l'émail est fin, contient moins de minéraux et plus de protéines et d'eau (105,106).

De plus, le gène BMP4 code pour une protéine ayant une fonction régulatrice vitale tout au long du développement dans l'induction du mésoderme, le développement des dents, la formation des membres, l'induction osseuse et la réparation des fractures (107). L'absence du gène BMP4 diminue la signalisation BMP mais aussi l'expression de trois facteurs de transcription que sont DLX3, DLX5 et Osterix. DLX3 est fortement exprimé dans les améloblastes et contrôle de nombreux gènes impliqués dans l'amélogénèse, comme l'améloblastine et l'amélogénine (108).

Le gène DLX3 régule les gènes AMELX, ENAM, ODAM et KLK4 en se liant à leurs régions activatrices. Des mutations de DLX3 perturbent cette fonction régulatrice (109). Une suppression de ce gène dans l'organe de l'émail a été associée au développement d'un émail hypominéralisé chez le rat (110).

Une association entre la fréquence plus élevée de MIH et des mutations dans les gènes FAM83H et FGFR1 qui sont liés à l'amélogénèse a été observée (mais leur rôle dans le processus n'a pas été défini) (59).

Le gène FAM83H peut être impliqué dans la différenciation des pré-améloblastes en améloblastes et dans la calcification de la matrice de l'émail selon Lee et al. (111). Zhang et al. (109) ont montré que FAM83H pouvait influencer la biominéralisation de l'émail et la formation de dentine. Des mutations dans ce gène ont été associées à l'amélogénèse imparfaite hypocalcifiée autosomique dominante. Les mécanismes et fonctions de cette protéine lors de la formation de l'émail et de la dentine restent cependant flous (109).

Des modifications dans le gène FAM83H affectent les améloblastes au cours de la phase de sécrétion de l'amélogénèse (112) et ont été associées à l'amélogénèse imparfaite (113). La densité minérale de l'émail chez les individus affectés par des mutations de ce gène est réduite (114).

La fonction de sécrétion des améloblastes est compromise chez des souris présentant des mutations de FGFR1, entraînant un émail avec des défauts similaires à l'amélogénèse imparfaite (114).

L'étude qui a effectué une analyse de ségrégation a indiqué que le modèle codominant constitue le modèle de transmission le plus probable de la MIH, et que plus d'un gène peut être impliqué dans le développement de la maladie, mais elle n'a pas déterminée le modèle exact de transmission (60). Le modèle codominant désigne le fait que deux variantes différentes d'un gène (allèles), participent en commun à la détermination d'un trait particulier : aucun allèle n'est dominant dans la transmission des gènes (115,116).

L'étude de Koruyucu et al. (61), qui a étudié la fente labio-palatine isolée en tant que syndrome, a mis en avant le fait que les formes isolées de fentes labiales et palatines sont assez rares, et que la majorité des cas est accompagnée de signes au niveau de la dentition. L'analyse menée

dans l'étude a mis en évidence que des polymorphismes présents dans certains gènes sont associés à une hypominéralisation des molaires et des incisives, mais aussi lorsque la MIH est associée avec une fente labiale et palatine (labio-palatine) chez un même individu.

Le gène SCUBE, impliqué dans la biologie vasculaire, participe aussi au développement crânio-facial (117) et dans les mécanismes de suppression des signaux BMP dans le germe dentaire en développement (118). Ainsi, le polymorphisme dans ce gène semble interférer avec la minéralisation de l'émail dentaire provoquant des défauts de développement d'émail (10).

L'étude de Kühnisch et al. (10) a aussi mis en évidence que plusieurs SNPs sont associés à une fréquence plus élevée de MIH, mais ils ne sont pas directement liés à l'amélogénèse ou la réponse immunitaire.

L'interaction entre les SNPs dans le gène AQP5 est associé à une fréquence plus élevée de MIH (62). Ce gène est responsable de la protéine aquaporine 5, une protéine exprimée dans les glandes salivaires, lacrymales et les cellules épithéliales (119). Ce gène interagit avec les améloblastes et l'ion fluor, et donc des polymorphismes dans ce dernier pourraient modifier la sensibilité à la MIH (62). Des études supplémentaires sont nécessaires pour tester cette hypothèse.

L'étude de Tynior et al. portant sur la méthylation de l'ADN a montré que les mêmes facteurs environnementaux sont responsables à la fois du développement de la MIH et des altérations de la méthylation de l'ADN, mais elle n'a pas pu démontrer une corrélation entre le niveau global de méthylation de l'ADN et la présence de MIH (48). D'autres études sont nécessaires sur le sujet.

CONCLUSION

Les données des études incluses dans l'analyse descriptive de cette revue systématique de la littérature sont en accord avec les preuves actuelles selon lesquelles l'hypominéralisation molaire-incisive est une maladie multifactorielle, avec vraisemblablement une composante génétique qui apparaît plus préminente dans les preuves récemment établies. L'identification des facteurs susceptibles de sensibiliser les améloblastes lors de la minéralisation des premières molaires et des incisives permanentes étant difficile, la compréhension de l'étiologie de la MIH reste un défi à relever pleinement.

De plus, de multiples facteurs sont impliqués dans le développement de la maladie : il y a un lien entre la présence de polymorphismes nucléotidiques dans les gènes de l'amélogénèse, dans les gènes liés à la réponse immunitaire, l'interaction génique entre ces gènes, l'interaction gène-environnement et la survenue de MIH, d'après toutes les études incluses dans cette revue systématique. Cependant, il est important de noter qu'un polymorphisme nucléotidique significativement lié à l'apparition de la maladie n'est pas nécessairement la variante causale car il peut être lié à d'autres polymorphismes nucléotidiques véritablement positifs et qui n'ont pas encore été identifiés dans un gène particulier.

Cette revue systématique a l'avantage de fournir un aperçu global de l'influence de la génétique et de l'épigénétique dans la survenue des MIH. Il persiste néanmoins des limites : le faible nombre de publications sur le rôle de la génétique et de l'épigénétique dans la survenue de la MIH, la variabilité des facteurs étudiés et les faibles tailles d'échantillons rendent difficile des conclusions plus précises.

En effet, l'hétérogénéité méthodologique des études incluses nuit à leur comparabilité, empêchant une méta-analyse. La majorité des études incluses présentaient un faible risque de biais, mais la certitude des preuves était très faible/faible.

De plus, le faible nombre d'études longitudinales limite l'évaluation de la temporalité et la détermination de la causalité des résultats détectés.

Il est recommandé que d'autres études, à plus grande échelle et sur différentes populations du monde évaluent l'influence de la génétique et l'épigénétique sur la survenue des MIH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-Incisor Hypomineralisation. *Caries Res.* 2001;35(5):390–1.
2. Lygidakis N, Garot E, Somani C, Taylor G, Rouas P, Wong F. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022 Feb;23(1):3–21.
3. Alaluusua S. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53–8.
4. Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022 Feb;23(1):23–38.
5. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção LRDS, Brancher JA, Reis A, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019 Oct;47(5):407–15.
6. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ.* 2001 Sep;65(9):896–905.
7. Vieira AR, Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2016 Apr 26;50(2):166–9.
8. Bussaneli DG, Restrepo M, Fragelli CMB, Santos-Pinto L, Jeremias F, Cordeiro RCL, et al. Genes regulating immune response and amelogenesis interact in increasing the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Caries Res.* 2019;53(2):217–27.
9. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura LFAD, 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.
10. The GINI-10 plus study group, The LISA-10 plus study group, Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler CMT, et al. Genome-wide association study (GWAS) for molar–incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig.* 2014 Mar;18(2):677–82.
11. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler 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 Oct;58(10):1434–42.
12. Weerheijm KL, Mejàre I. Molar-incisor hypomineralization: a questionnaire inventory of its occurrence in member countries of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD). *Int J Paediatr Dent.* 2003;
13. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010 Apr;11(2):75–81.
14. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent.* 2018 Mar;28(2):170–9.
15. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent.* 2018 Jan;68:10–8.
16. 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.* 2015 Jun;16(3):247–55.
17. Estivals J, Fahd C, Baillet J, Rouas P, Manton DJ, Garot E. The prevalence and characteristics of and the association between MIH and HSPM in South-Western France. *Int J Paediatr Dent.* 2023 May;33(3):298–304.

18. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*. 2002 Jan;12(1):24–32.
19. Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2016 Aug 1;17(4):245–50.
20. Lima LJS, Ramos-Jorge ML, Soares MEC. Prenatal, perinatal and postnatal events associated with hypomineralized second primary molar: a systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021 Dec;25(12):6501–16.
21. Tourino LFPG, Corrêa-Faria P, Ferreira RC, Bendo CB, Zarzar PM, Vale MP. Association between Molar Incisor Hypomineralization in Schoolchildren and Both Prenatal and Postnatal Factors: A Population-Based Study. Macchiarelli R, editor. *PLOS ONE*. 2016 Jun 9;11(6):e0156332.
22. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization-A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016. 2016;44(4):342–53.
23. Hoberg C, Klein C, Klein D, Meller C. Perinatal hypoxia and the risk of severe Molar-Incisor Hypomineralisation (MIH): a retrospective analysis of the pH value of umbilical arterial blood after birth. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):109–15.
24. Butera A, Maiorani C, Morandini A, Simonini M, Morittu s, Barbieri S, et al. Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of deciduous molar hypomineralization (Dmh), hypomineralized second primary molar (hspm) and molar incisor hypomineralization (mih): A narrative review. *Children* [Internet]. 2021;8(6). Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/6/432>
25. Cuy JL, Mann AB, Livi KJ, Teaford MF, Weihs TP. Nanoindentation mapping of the mechanical properties of human molar tooth enamel. *Arch Oral Biol*. 2002 Apr;47(4):281–91.
26. Nolla CM. The Development of the Permanent Teeth. *J Dent Child*. 1960;27:254–66.
27. Simmer JP, Hu JCC. Expression, structure, and function of enamel proteinases. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2–3):441–9.
28. Paine ML, Zhu DH, Luo W, Bringas P, Goldberg M, White SN, et al. Enamel biomineralization defects result from alterations to amelogenin self-assembly. *J Struct Biol*. 2000 Dec;132(3):191–200.
29. Suga S. Enamel Hypomineralization Viewed From the Pattern of Progressive Mineralization of Human and Monkey Developing Enamel. *Adv Dent Res*. 1989 Sep;3(2):188–98.
30. Robinson C, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC, Kirkham J. Enamel Maturation. In: Chadwick DJ, Cardew G, editors. *Novartis Foundation Symposia* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2007 [cited 2024 Jan 27]. p. 156–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470515303.ch11>
31. Stephanopoulos G, Garefalaki ME, Lyroudia K. Genes and related proteins involved in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2005 Dec;84(12):1117–26.
32. Chan HC, Estrella NMRP, Milkovich RN, Kim JW, Simmer JP, Hu JCC. Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds. *Eur J Oral Sci*. 2011 Dec;119 Suppl 1(Suppl 1):311–23.
33. Deutsch D, Leiser Y, Shay B, Fermon E, Taylor A, Rosenfeld E, et al. The human tuftelin gene and the expression of tuftelin in mineralizing and nonmineralizing tissues. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2–3):425–34.
34. Iwasaki K, Bajenova E, Somogyi-Ganss E, Miller M, Nguyen V, Nourkeyhani H, et al. Amelotin--a Novel Secreted, Ameloblast-specific Protein. *J Dent Res*. 2005 Dec;84(12):1127–

- 32.
35. Nakayama Y, Holcroft J, Ganss B. Enamel Hypomineralization and Structural Defects in Amelotin-deficient Mice. *J Dent Res*. 2015 May;94(5):697–705.
36. Yoon H, Blaber SI, Li W, Scarisbrick IA, Blaber M. Activation profiles of human kallikrein-related peptidases by matrix metalloproteinases. *bchm*. 2013 Jan 1;394(1):137–47.
37. Lu Y, Papagerakis P, Hu JCC, Bartlett JD, Simmer JP. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem*. 2008;389(6):695–700.
38. Farah RA, Monk BC, Swain MV, Drummond BK. Protein content of molar–incisor hypomineralisation enamel. *J Dent*. 2010 Jul;38(7):591–6.
39. Thomas HEAMS. GÉNOTYPE / PHÉNOTYPE, notion de [en ligne]. In *Encyclopædia Universalis* [s.d.]. Disponible sur : <https://www.universalis-edu.com/encyclopedie/genotype-phenotype-notion-de/?tag64=LzE0Nzc0NzIxNDYvNTgxMDcwMzc1YzNlOQ==>.
40. Perrot Tafforeau F. Épigénétique et génétique tissent le fil de soi: Insistance. 2018 Jan 23;n° 13(1):137–52.
41. Sokolowski MB, Boyce WT. Interaction gènes-environnement et processus épigénétiques. Dans: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. Sokolowski MB, Boyce WT, eds. thème. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [en ligne]. <https://www.enfant-encyclopedie.com/epigenetique/selon-experts/interaction-genes-environnement-et-processus-epigenetiques>. Publié : Novembre 2017. Consulté le 2 février 2024.
42. Vieira AR, Manton DJ. On the Variable Clinical Presentation of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res*. 2019;53(4):482–8.
43. Korzeniewski S, Hofman P, Brest P. Des polymorphismes silencieux plutôt bruyants. *médecine/sciences*. 2013 Feb;29(2):124–6.
44. Wu H, Tao J, Sun YE. Regulation and function of mammalian DNA methylation patterns: a genomic perspective. *Brief Funct Genomics*. 2012 May 1;11(3):240–50.
45. Shayevitch R, Askayo D, Keydar I, Ast G. The importance of DNA methylation of exons on alternative splicing. *RNA*. 2018 Oct;24(10):1351–62.
46. Jin Z, Liu Y. DNA methylation in human diseases. *Genes Dis*. 2018 Mar;5(1):1–8.
47. Tynior W, Ilczuk-Rypuła D, Hudy D, Strzelczyk JK. Is Aberrant DNA Methylation a Key Factor in Molar Incisor Hypomineralization? *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Jun 29;44(7):2868–78.
48. Tynior W., Ilczuk-Rypula D., Hudy D., Strzelczyk J.K. Is Aberrant DNA Methylation a Key Factor in Molar Incisor Hypomineralization? *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(7):2868–78.
49. Gleiser, Izaac, Hunt Jr, Edward E. The permanent mandibular first molar: Its calcification, eruption and decay. *Am J Phys Anthropol*. 1955;13(2):253–83.
50. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l’écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 2015 Jan;15(157):39–44.
51. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
52. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015 Sep;13(3):147–53.
53. Wells, GA, Shea, B, O’Connell, D, Welch, V, Peterson, JE, Losos, M. The Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyse. The Ottawa Hospital Research Institute. 2012.
54. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality

(risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res.* 2020 Dec;7(1):7.

55. Bezamat L, Souza JF, Silva FM, Corrêa EG, Fatturi AL, Brancher JA, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS One.* 2021;16(1):Article e0241898.

56. Elzein R, Abdel-Sater F, Mehawej C, Jalkh N, Ayoub F, Chouery E. Identification by whole-exome sequencing of new single-nucleotide polymorphisms associated with molar-incisor hypomineralisation among the Lebanese population. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022;23(6):919–28.

57. Fragelli CMB, Jeremias F, Santos-Pinot L. Manifestation of molar-incisor hypomineralisation in twins : clinical case reports. *Braz Dent Sci.* 2013;16(3):90–4.

58. Hočevár L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A. The possible influence of genetic aetiological factors on molar–incisor hypomineralisation. *Arch Oral Biol.* 2020 Oct;118:104848.

59. Jeremias F, Pierri R, Souza J, Fragelli C, Restrepo M, Finoti L.S., et al. Family-based genetic association for molar-incisor hypomineralization. *Caries Res.* 2016;50(3):310–8.

60. Jeremias F, Bussaneli DG, Restrepo M, Pierri RAG, Souza JF, Fragelli CMB, et al. Inheritance pattern of molar-incisor hypomineralization. *Braz Oral Res.* 2021;35(Article 035).

61. Koruyucu M, Kasimoğlu Y, Seymen F, Bayram M, Patir A, Ergöz N, et al. Rethinking isolated cleft lip and palate as a syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Apr;125(4):307–12.

62. Pang L, Li X, Wang K, Tao Y, Cui T, Xu Q, et al. Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* 2019;111(104637).

63. Vieira A.R. On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization. *Int J Paediatr Dent.* 2019;29(1):2–3.

64. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses. 2017.

65. Pallot A, Rostagno S. Newcastle-Ottawa Scale : traduction française de l'échelle de qualité méthodologique pour les études de cohorte. *Kinésithérapie Rev.* 2021 Jul;21(235):3–4.

66. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:272–81.

67. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining Subphenotypes for Oral Clefts Based on Dental Development. *J Dent Res.* 2007 Oct;86(10):986–91.

68. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, Jakowlew S, Alvarez-Mon M, Derynck R, et al. Pillars Article: production of transforming growth factor β by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med.* 1986. 163: 1037-1050. *J Immunol.* 2014;192(7):2939–52.

69. Martelossi Cebinelli GC, Paiva Trugilo K, Badaró Garcia S, Brajão de Oliveira K. TGF- β 1 functional polymorphisms: A review. *Eur Cytokine Netw Montrouge.* 2016;27(4):81–9.

70. Haruyama N, Thyagarajan T, Skobe Z, Wright JT, Septier D, Sreenath TL, et al. Overexpression of transforming growth factor- β 1 in teeth results in detachment of ameloblasts and enamel defects. *Eur J Oral Sci.* 2006;1:30–41.

71. Gao Y, Li D, Han T, Sun Y, Zhang J. TGF-beta1 and TGFBR1 are expressed in ameloblasts and promote MMP20 expression. *Anat Rec.* 2009;292(6):885–90.

72. Benedete APS, Sobral APV, Lima DMC, Kamibeppu L, Soares FA, Lourenço SV. Expression of Transforming Growth Factor- β 1, - β 2, and - β 3 in Human Developing Teeth: Immunolocalization According to the Odontogenesis Phases. *Pediatr Dev Pathol.* 2008 May;11(3):206–12.

73. Cho A, Haruyama N, Hall B, Danton MJS, Zhang L, Arany P, et al. TGF- β regulates enamel mineralization and maturation through KLK4 expression. *PLoS One*. 2013;8(11):e82267–e82267.
74. Suzuki M, Shin M, Simmer JP, Bartlett JD. Fluoride Affects Enamel Protein Content via TGF- β 1-mediated KLK4 Inhibition. *J Dent Res*. 2014;93(10):1022–7.
75. Bartlett JD. Dental Enamel Development: Proteinases and Their Enamel Matrix Substrates. *ISRN Dent*. 2013;2013:684607–24.
76. Hu JCC, Chun YHP, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel Formation and Amelogenesis Imperfecta. *Cells Tissues Organs*. 2007;186(1):78–85.
77. Wright JT, Hart TC, Hart PS, Simmons D, Suggs C, Daley B, et al. Human and Mouse Enamel Phenotypes Resulting from Mutation or Altered Expression of AMEL, ENAM, MMP20 and KLK4. *Cells Tissues Organs*. 2009;189(1–4):224–9.
78. Xu X, Jeong L, Han J, Ito Y, Bringas Jr P, Chai Y. Developmental expression of Smad1-7 suggests critical function of TGF- β /BMP signaling in regulating epithelial-mesenchymal interaction during tooth morphogenesis. *Int J Dev Biol*. 2003;47(1):31–9.
79. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family – Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;76(1):25–37.
80. Sun CQ, Arnold R, Fernandez-Golarz C, Parrish AB, Almekinder T, He J, et al. Human β -defensin-1, a potential chromosome 8p tumor suppressor: Control of transcription and induction of apoptosis in renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 2006;66(17):8542–9.
81. Jälevik B, Norén JG, Klingberg G, Barregård L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci*. Accepted for publication April 2001. 2001;109(4):230–4.
82. Dantas Neta NB, Figueiredo MS, Lima CCB, Bendo CB, Andrade EMM, Lima MDM, et al. Factors associated with molar–incisor hypomineralisation in schoolchildren aged 8–10 years: A case–control study. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(6):570–7.
83. Willmott NS, Bryan RA, Duggal MS. Molar-incisor-hypomineralisation: A literature review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 9(4):172–9.
84. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19(2):73–83.
85. Du J, Han JC, Zhang YJ, Qi GB, Li HB, Zhang YJ, Cai S. Single-Nucleotide Polymorphisms of IL-17 Gene Are Associated with Asthma Susceptibility in an Asian Population. *Med Sci Monit*. 2016 Mar;8(22):780–7.
86. Huang ZY, Cheng BJ, Wan Y, Zhou C. Meta-analysis of the IL-10 promoter polymorphisms and pediatric asthma susceptibility. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
87. Emonts M. Genetic Polymorphisms in Immunoresponse Genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 Are Associated With Recurrent Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2007;120(4):814–24.
88. O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine Signaling in 2002. *Cell*. 2002;109(2):S121–31.
89. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004 Mar;15(117):1281–3.
90. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, Aznabaeva YG, Zagidullin Sh Z, Victorova TV. Inflammatory and immune response genes polymorphisms are associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Tatars population from Russia. *Bio-Chem Genet*. 2016;(54):388–412.
91. Pinto LA, Steudemann L, Depner M, Klopp N, Illig T, Weiland SK, et al. STAT1 gene variations, IgE regulation and atopy. *Allergy*. 2007;62(12):1456–61.
92. Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J. Essentiality of early diagnosis of molar incisor hypomineralization in children and review of its clinical presentation, etiology and

- management. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012 Sep;5(3):190–6.
93. Gachova D, Lipovy B, Deissova T, Izakovicova Holla L, Danek Z, Borilova Linhartova P. Polymorphisms in genes expressed during amelogenesis and their association with dental caries: a case–control study. *Clin Oral Investig*. 2022 Nov 24;27(4):1681–95.
 94. Elzein R, Chouery E, Abdel-Sater F, Bacho R, Ayoub F. Molar-incisor hypomineralisation in Lebanon: association with prenatal, natal and postnatal factors. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2021 Apr;22(2):283–90.
 95. Wang S, Choi M, Richardson AS, Reid BM, Seymen F, Yildirim M, et al. STIM1 and SLC24A4 Are Critical for Enamel Maturation. *J Dent Res*. 2014;93(7_suppl):94S-100S.
 96. Bori E, Guo J, Rácz R, Burghardt B, Földes A, Kerémi B, et al. Evidence for Bicarbonate Secretion by Ameloblasts in a Novel Cellular Model. *J Dent Res*. 2016;95(5):588–96.
 97. Lyaruu DM, Bronckers ALJJ, Mulder L, Mardones P, Medina JF, Kellokumpu S, et al. The anion exchanger Ae2 is required for enamel maturation in mouse teeth. *Matrix Biol*. 2008 Mar;27(2):119–27.
 98. Deutsch D, Dafni L, Palmon A, Hekmati M, Young MF, Fisher L. Tuftelin: Enamel Mineralization and Amelogenesis Imperfecta. *CIBA Found Symp*. 1997;205:135–47.
 99. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, Borysewicz-Lewicka M, Nowicki M. Chosen single nucleotide polymorphisms (SNPs) of enamel formation genes and dental caries in a population of Polish children. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(6):899–906.
 100. Chisini I, Cademartori MG, Gonde MCM, Tovo-Rodrigues L, Correa MB. Genes in the pathway of tooth mineral tissues and dental caries risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2020;24(11):3723–38.
 101. Wen X, Lei YP, Zhou YL, Okamoto CT, Snead ML, Paine ML. Structural organization and cellular localization of tuftelin-interacting protein 11 (TFIP11). *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(9):1038–46.
 102. Xie X, Liu C, Zhang H, Jani PH, Lu Y, Wang X, et al. Abrogation of epithelial BMP2 and BMP4 causes Amelogenesis Imperfecta by reducing MMP20 and KLK4 expression. *Sci Rep*. 2016;6(1):25364–25364.
 103. Papagerakis P, Lin HK, Lee KY. Premature Stop Codon in MMP20 Causing Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res*. 2008;87(1):56–9.
 104. Mukhtar U, Goyal A, Luthra-Guptasarma M. Label-free quantitative proteomics reveals molecular correlates of altered biomechanical properties in molar incisor hypomineralization (MIH): an in vitro study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23:179–91.
 105. Bartlett JD, Beniash E, Lee DH, Smith CE. Decreased Mineral Content in MMP-20 Null Mouse Enamel is Prominent During the Maturation Stage. *J Dent Res*. 2004 Dec;83(12):909–13.
 106. Caterina JJ, Skobe Z, Shi J, Ding Y, Simmer JP, Birkedal-Hansen H, et al. Enamelysin (Matrix Metalloproteinase 20)-deficient Mice Display an Amelogenesis Imperfecta Phenotype. *J Biol Chem*. 2002 Dec;277(51):49598–604.
 107. Bakrania P, Efthymiou M, Klein JC, Salt A, Bunyan DJ, Wyatt A, et al. Mutations in BMP4 Cause Eye, Brain, and Digit Developmental Anomalies: Overlap between the BMP4 and Hedgehog Signaling Pathways. *Am J Hum Genet*. 2008 Feb;82(2):304–19.
 108. Gluhak-Heinrich J, Guo D, Yang W, Harris MA, Lichtler A, Kream B, et al. New roles and mechanism of action of BMP4 in postnatal tooth cytodifferentiation. *Bone*. 2010;46(6):1533–45.
 109. Zhang Z, Thian H, Wang W, Jia Z, Wang S. Transcriptional Factor DLX3 Promotes the Gene Expression of Enamel Matrix Proteins during Amelogenesis. *PLoS ONE*. 2015;10(3).
 110. Duverger O, Ohara T, Bible PW, Zah A, Morasso MI. DLX3-Dependent Regulation of Ion Transporters and Carbonic Anhydrases is Crucial for Enamel Mineralization. *J Bone Miner*

Res. 2017;32(3):641–53.

111. Lee MJ, Lee SK, Lee KE, Kang HY, Jung HS, Kim JW. Expression patterns of the Fam83h gene during murine tooth development. *Arch Oral Biol.* 2009;54(9):846–50.

112. Zheng Y, Lu T, Chen J, Li M, Xiong J, He F, et al. The gain-of-function FAM83H mutation caused hypocalcification amelogenesis imperfecta in a Chinese family. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2915–23.

113. Wang SK, Zhang H, Hu CY, Liu JF, Chadha S, Kim JW, et al. FAM83H and autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2021;100(3):293–301.

114. Takamori K, Hosokawa R, Xu X, Deng X, Bringas P, Chai Y. Epithelial fibroblast growth factor receptor 1 regulates enamel formation. *J Dent Res.* 2008;87(3):238–43.

115. De Meeûs T. Initiation à la génétique des populations naturelles: Applications aux parasites et à leurs vecteurs [Internet]. IRD Éditions; 2012 [cited 2024 Jan 19]. Available from: <http://books.openedition.org/irdeditions/9292>

116. Sun X. Segregation Analysis Using the Unified Model. In: Elston RC, editor. *Statistical Human Genetics* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cited 2024 Mar 8]. p. 233–56. (Methods in Molecular Biology; vol. 1666). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7274-6_12

117. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE. *J Biol Chem.* 2008;283(18):12478–88.

118. Xavier GM, Sharpe PT, Cobourne MT. Scube1 is expressed during facial development in the mouse. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2009;312 B(5):518–24.

119. Felszeghy S, Modis L, Németh P, Nagy G, Zelles T, Agre P., et al. Expression of aquaporin isoforms during human and mouse tooth development. *Arch Oral Biol.* 2004;49(4):247–57.

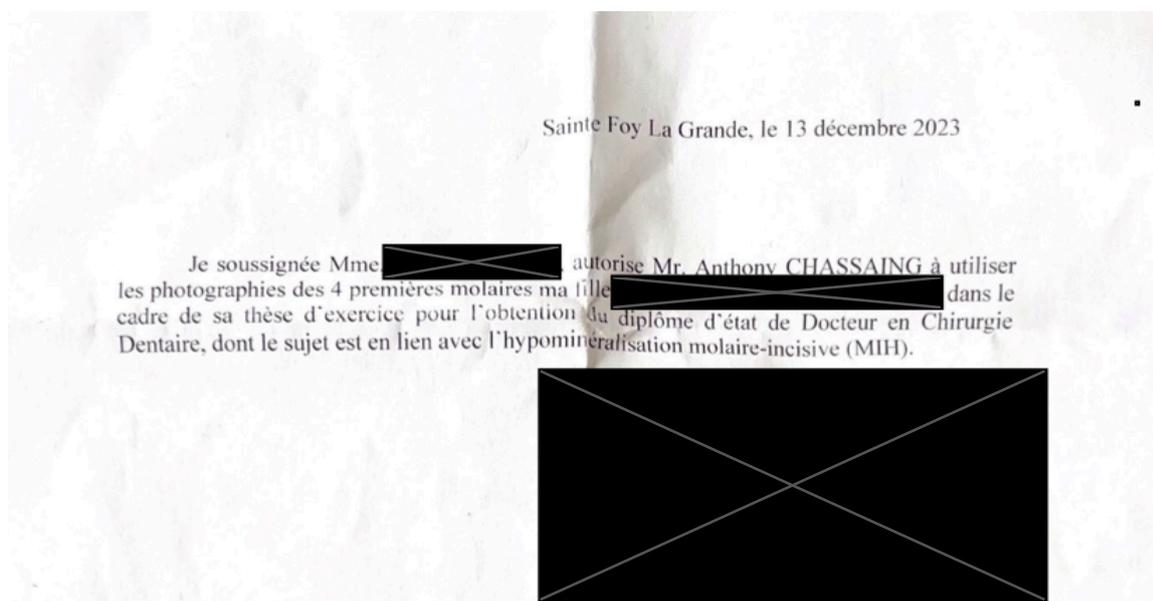
ANNEXES

Annexe 1 : critères de diagnostic de la MIH établis par l'EAPD

Table 3 EAPD Diagnostic criteria of MIH (adopted from Weerheijm et al. 2003; Lygidakis et al. 2010)

Diagnostic feature	Description of the defect
Teeth involved	One to all four permanent first molars (FPM) with enamel hypomineralisation Simultaneously, the permanent incisors can be affected At least one FPM has to be affected for a diagnosis of MIH The more affected the molars, the more incisors involved and the more severe the defects The defects may also be seen at the second primary molars, premolars, second permanent molars and the tip of the canines
Demarcated opacities	Clearly demarcated opacities presenting with an alteration in the translucency of the enamel Variability in colour, size and shape White, creamy or yellow to brownish colour Only defects greater than 1 mm should be considered
Post-eruptive enamel breakdown	Severely affected enamel breaks down following tooth eruption, due to masticatory forces Loss of the initially formed surface and variable degree of porosity of the remaining hypomineralised areas The loss is often associated with a pre-existing demarcated opacity Areas of exposed dentine and subsequent caries development
Sensitivity	Affected teeth frequently reveal sensitivity, ranging from mild response to external stimuli to spontaneous hypersensitivity MIH molars may be difficult to anesthetize
Atypical restorations	The size and shape of restorations are not conforming to the typical caries picture In molars the restorations are extended to the buccal or palatal/lingual smooth surface An opacity can be frequently noticed at the margins of the restorations First permanent molars and incisors with restorations having similar extensions as MIH opacities are recommended to be judged as that
Extraction of molars due to MIH	Extracted teeth can be defined as having MIH when there are: - Relevant notes in the records - Demarcated opacities or atypical restorations on the other first molars - Typical demarcated opacities in the incisors

Annexe 2 : autorisation de divulgation de photographies intra-buccales réalisées sur enfant mineure



Annexe 3 : liste de contrôle PRISMA



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Annexe 4 : articles exclus après lecture intégrale

Articles exclus	Auteurs	Titre	Revue / année / volume / numéro / pages	Critères d'exclusion
1	Apolinário-Calazans et al.	Impact of oral health-related quality of life of molar-incisor hypomineralization : cas report in twins	CES Odontologia, 2018	Pas d'analyse réelle de l'hérédité
2	Hočevar et al.	Dataset on amelogenesis-related genes variants (<i>ENAM</i> and <i>ENAM</i> interacting genes) and on human leukocyte antigen alleles (DQ2 and DQ8) distribution in children with and without molar-incisor hypomineralisation (MIH)	Data in Brief, 2020 ; 32, 106224.	Étude préliminaire, Résultats publiés dans l'article de recherche associée
3	Joshi, Nikita et al.	Management of molar–incisor hypomineralization and hypodontia in monozygotic twins: a case report	Dental Update, 2022 ; 49, 6 483-488.	Pas d'analyse réelle de l'hérédité
4	Parker, K., Pabla, R., Hay, N. et al.	Common dental features and craniofacial development of three siblings with Ter Haar syndrome	European Archive of Paediatric Dentistry, 2014 ; 15, 59–64.	Notion de MIH non abordée
5	Satoh et al.	Brothers with novel compound heterozygous mutations in <i>COL27A1</i> causing dental and genital abnormalities	European Journal of Medical genetics, 2021 ; 64(2), 104125.	Notion de MIH non abordée

Annexe 5 : liste d'évaluation critique du JBI pour les études rapportant des données de prévalence

Box 1 Joanna Briggs Institute's critical appraisal checklist for studies reporting prevalence data

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were study participants sampled in an appropriate way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the sample size adequate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were valid methods used for the identification of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was there appropriate statistical analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 6 : échelle de Newcastle-Ottawa d'évaluation de la qualité des études cas-témoins

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Titre : Prédiposition génétique et MIH : une revue systématique de la littérature

Résumé : **Objectif :** l'étiologie des MIH n'étant pas entièrement élucidée et les études scientifiques récemment publiées avançant de plus en plus que les facteurs génétiques et/ou épigénétiques sont en lien avec cette maladie, l'objectif de cette étude est de déterminer l'association existant entre ces facteurs et la MIH. **Matériel et méthode :** il s'agit d'une revue systématique de la littérature réalisée selon les recommandations PRISMA, et dont le protocole a été enregistré dans PROSPERO sous le numéro CRD42023394208. Les bases de données Medline (via Pubmed), Scopus, EBSCO, Lilas et Cochrane Library ont été interrogées. Les références retrouvées ont été extraites de chaque base de données vers Zotero à la date du 4 décembre 2023. Une sélection s'est faite par lecture des titres, des résumés puis par lecture intégrale des textes. Les études répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été incluses. L'extraction des données a été effectuée par un premier examinateur, puis vérifiée par un second et le risque de biais a été évalué individuellement pour chaque étude en utilisant les critères proposés par le Joanna Briggs Institute et l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa. **Résultats :** 14 articles ont été inclus dans la revue. Les études incluses rapportaient toutes un lien entre certains facteurs génétiques et/ou épigénétiques et la survenue de MIH. **Conclusion :** cette revue systématique fournit un aperçu global du lien entre la présence de polymorphismes nucléotidiques dans les gènes de l'amélogenèse, dans les gènes liés à la réponse immunitaire, l'interaction géniques entre tous ces gènes, l'interaction gène-environnement et la survenue de MIH. Néanmoins, le faible nombre d'études sur le rôle des facteurs génétiques et/ou épigénétiques dans la survenue des MIH, la variabilité des facteurs étudiés et les faibles tailles d'échantillons rendent difficile des conclusions plus précises. D'autres études, à plus grande échelle et sur différentes populations doivent être entreprises. **Mots-clés :** Hypominéralisation Molaire-Incive (MIH), génétique, épigénétique, polymorphisme nucléotidique (PSN), ADN.

Titre : Genetic predisposition and MIH : a systematic review of the literature

Abstract : **Aim :** as the etiology of MIH is not fully elucidated and recently published studies increasingly suggest that genetic and/or epigenetic factors are linked to this disease, the objective of this study is to determine the association between these factors and MIH. **Material and method :** this is a systematic review of the literature following PRISMA recommendations, using Medline, Scopus, Lilas and Cochrane Library databases, and the protocol of which was registered in PROSPERO under the number CRD42023394208. The references found were extracted from each database to Zotero on December 4, 2023. The informations have been selected on a primary reading of the titles and the abstracts, which then led to a full reading of the articles. Studies meeting inclusion and exclusion criteria were included. Data extraction was carried out by a first reviewer, then checked by a second and the risk of bias was assessed individually for each study using the criteria proposed by the Joanna Briggs Institute and the quality assessment scale from Newcastle-Ottawa. **Results :** 14 articles have been included in the revue. The included studies all reported a link between certain genetic and/or epigenetic factors and the occurrence of MIH. **Conclusion :** this systematic review provides a global overview of the link between the presence of nucleotide polymorphisms in amelogenesis genes, in genes linked to immune response, the gene interaction between all these genes, the gene-environment interaction and the occurrence of MIH. However, the small number of studies on the role of genetic and/or epigenetic factors in the occurrence of MIH, the variability of the factors studied and the small sample sizes make it difficult to draw more precise conclusions. Other studies, on a larger scale and on different populations, must be undertaken. **Keywords :** Molar-Incisor Hypomineralization (MIH), genetic, epigenetic, Single Nucleotide Polymorphism (SNP), DNA.