

# Mutations génétiques dans certaines affections de la tête et du cou présentant un intérêt pour le dentiste

- **George K.B. Sándor**, MD, DDS, FRCD(C), FRCS(C), FACS •
- **Robert P. Carmichael**, DMD, MSc, MRCD(C) •
- **Loris Coraza**, BSc, DDS •
- **Cameron M.L. Clokie**, DDS, PhD, FRCD(C) •
- **Richard C.K. Jordan**, DDS, PhD, FRCD(C) •

L'article est affiché au complet en anglais sur le site Web de l'eJADC à : <http://www.cda-adc.ca/jadc/vol-67/issue10/594.html>

**Mots clés MeSH :** craniofacial abnormalities/genetics; human; genome; mutation

© J Can Dent Assoc 2001; 67(10):594-9  
Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.

La modification accidentelle de l'ADN est le fondement de nombreuses maladies. Les mutations génétiques, c'est-à-dire les modifications du génome d'une personne, peuvent être héréditaires et toucher des cellules qui se divisent perpétuellement (mutation des cellules germinales) ou survenir à un moment quelconque de la vie de cette personne (mutations somatiques). Certaines mutations ont des effets très divers allant de l'absence ou de l'altération de la synthèse des protéines ou des tissus à des changements structuraux. Pour comprendre ces modifications, il est nécessaire de connaître le code génétique de base. La tentative la mieux connue et la plus importante de déchiffrer le code génétique humain est le Projet du génome humain ([www.nhgri.nih.gov](http://www.nhgri.nih.gov)).

On nomme ainsi les efforts entrepris avec l'aide de fonds gouvernementaux en vue d'établir la carte du génome humain dans ses détails moléculaires<sup>1</sup>. Ce projet ambitieux devait se terminer en 2003. Dès avril 2000, Francis Collins, directeur du Projet du génome humain, annonçait qu'on avait établi la séquence des 2/3 du code génétique humain<sup>2</sup>. Le projet a toutefois suscité un tel intérêt que la société privée Celera Genomics est maintenant entrée dans la course à l'établissement de la carte du génome humain. En 2001, Celera annonçait qu'elle avait décodé 99 % des gènes humains<sup>3</sup>. Les enjeux sont considérables et ils incluent l'obtention de brevets concernant l'information génétique humaine, particulièrement importante pour l'industrie pharmaceutique<sup>2</sup>.

L'étendue de l'information génétique humaine est immense. En effet, le génome humain contient à peu près

3 milliards de nucléotides, représentant environ 100 000 allèles contenus dans 46 chromosomes. La transcription de ces chromosomes révèle l'information nécessaire à la synthèse d'environ 6000 protéines. Ces protéines forment les milliards de cellules à la base des quelque 4000 structures anatomiques qui constituent l'être humain<sup>4</sup>. La mutation du génome, c'est-à-dire sa modification accidentelle, peut causer des affections ou des syndromes héréditaires touchant différents aspects de la croissance et du développement.

Les syndromes héréditaires dont il sera question dans le présent article représentent seulement une partie des anomalies que le dentiste peut rencontrer. En plus de décrire chaque syndrome, l'article examine l'hérédité génétique connue et les mutations responsables du syndrome. Même si certains syndromes comportent aussi d'autres caractéristiques cliniques ou radiographiques, nous nous limiterons ici à diverses anomalies de la tête et du cou. Le **tableau 1** résume les syndromes examinés. Vu le développement rapide de la génétique, on s'attend à une évolution et à un élargissement constants des connaissances.

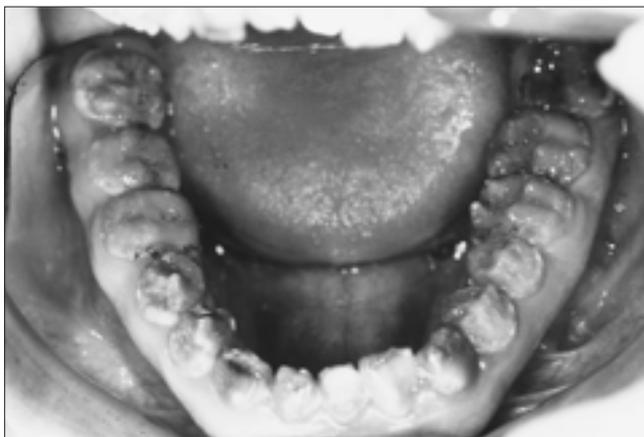
## Amélogenèse hypoplasique imparfaite

L'amélogenèse hypoplasique imparfaite est caractérisée par la présence d'émail très dur, mais anormalement mince et irrégulier qui cause l'apparence microdontique des dents affectées (**ill. 1**). Dans la plupart des cas, l'amélogenèse imparfaite est une affection héréditaire à caractère autosomique dominant, mais la forme hypoplasique est héréditaire à caractère

**Tableau 1 Syndromes héréditaires présentant un intérêt pour le dentiste**

Affection	Hérédité	Emplacement de la mutation
Amélogénèse hypoplasique imparfaite	Dominante liée à l'X	Délétion possible à un locus situé à la position Xp22
Dysplasie cléïdo-crânienne	Dominante autosomique	Délétion possible à la position 6p21 ou 8q22, ou translocation à t(6;18)(p12;q18)
Fissure labiale avec ou sans fissure palatine	Multifactorielle, récessive autosomique ou dominante autosomique	Peut-être associée à la translocation ou à la délétion de la région 6p; l'emplacement de <i>TGFalpha</i> peut jouer un rôle
Dentinogénèse imparfaite	Dominante autosomique	Mutation possible à 4q13–q21
Ostéopétrose	Principalement récessive autosomique, avec dominance autosomique modérée dans certains cas	Chez les souris, mutation possible du gène du facteur stimulant la prolifération des macrophages; emplacement inconnu chez les humains
Dysostose mandibulo-faciale	Dominante autosomique	Possibilité de translocation équilibrée dans la région 5q32–33.2
Hypodontie	Multifactorielle	Inconnu
Naevomatose baso-cellulaire	Dominante autosomique	9p22.3, gènes <i>Smoothened</i> , <i>Patched</i> et <i>Sonic Hedgehog</i>
Syndrome de Crouzons	Dominante autosomique	Possibilité de mutation contresens du gène <i>FGFR2</i>

*TGFalpha* = facteur de croissance transformant *alpha*  
*FGFR2* = facteur de croissance des fibroblastes

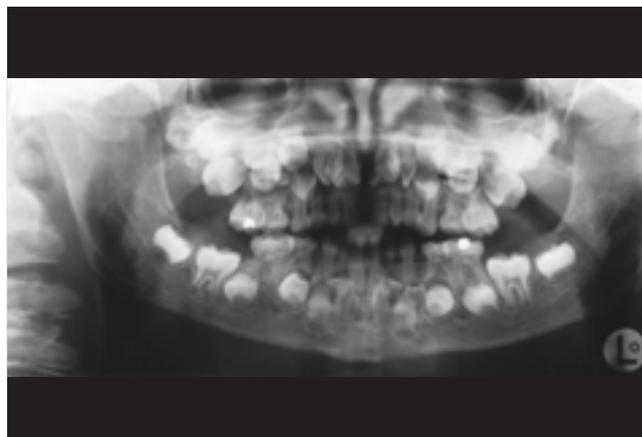


**Illustration 1 :** Amélogénèse hypoplasique imparfaite. La photographie clinique montre une formation irrégulière et une attrition grave de l'émail dentaire.

dominant lié à l'X<sup>5</sup>. Les manifestations des formes hypoplasiques diffèrent selon qu'elles touchent des hommes ou des femmes; ces différences peuvent s'expliquer chez les femmes par l'inactivation aléatoire de gènes placés sur le chromosome X normal ou affecté, connue sous le nom de «phénomène de Lyon»<sup>6</sup>. Les chercheurs ont découvert que le locus de l'amélogénèse hypoplasique imparfaite se trouve sur la partie distale du bras court (p) du chromosome X<sup>7-10</sup>.

### Dysplasie cléïdo-crânienne

La dysplasie cléïdo-crânienne, nommée antérieurement «dysostose cléïdo-crânienne», inclut des caractéristiques telles

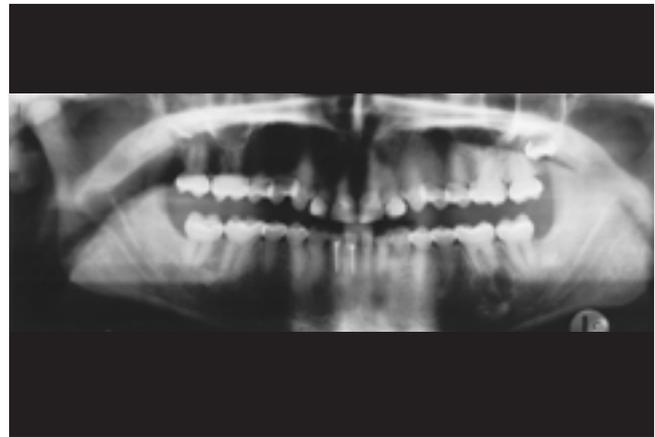


**Illustration 2 :** Dysplasie cléïdo-crânienne. Le panorex révèle la présence de plusieurs dents surnuméraires et la rétention de dents primaires.

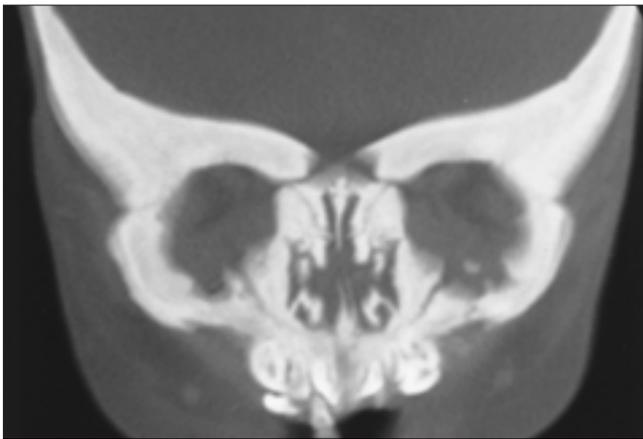
que la brachycéphalie, la saillie des bosses frontales, un sillon métopique dans la soudure des os du crâne, l'hypoplasie ou l'aplasie des clavicules permettant le rapprochement anormal des épaules, le retard de l'exfoliation des dents primaires, le retard de l'éruption des dents permanentes, la position ectopique des dents et la présence de plusieurs dents surnuméraires (**ill. 2**). La dysplasie cléïdo-crânienne est une affection autosomique dominante héréditaire. Trois anomalies possibles ont été décelées sur le bras long du chromosome 8 ou sur le bras court du chromosome 6. Il existe aussi une possibilité de translocation entre les 2 bras du chromosome 6<sup>11-14</sup>.



**Illustration 3 :** Fissures labiale et palatine bilatérales.



**Illustration 4 :** Dentinogenèse imparfaite. Le panorax montre l'oblitération de la pulpe et un abcès périapical à la dent 36.



**Illustration 5 :** Ostéopétrose. La tomographie axiale de la tête et du cou commandée par ordinateur (coupe des os) révèle la densité accrue de l'os, l'oblitération des espaces médullaires et l'épaisseur accrue de l'os cortical.

### Fissure labiale non syndromique avec ou sans fissure palatine

La fissure labiale avec ou sans fissure palatine (**ill. 3**) semble associée à des changements génétiques complexes. Se fondant sur une étude multigénérationnelle, Carter et autres<sup>15</sup> ont conclu que l'explication la plus plausible était le modèle de seuil multifactoriel et que l'intervention d'un seul gène mutant était improbable. Eiberg et autres<sup>16</sup> ont en revanche suggéré une délétion du bras court du chromosome 6, tandis que, selon d'autres chercheurs, l'hérédité est compatible avec un modèle de seuil multifactoriel ou avec un modèle précisant plusieurs locus interactifs<sup>17</sup>.

### Dentinogenèse imparfaite

La dentinogenèse imparfaite est tout à fait distincte de l'ostéogenèse imparfaite. La dentinogenèse imparfaite touche seulement les dents et n'est pas associée à un taux accru de fractures des os longs. Les dents ont une teinte bleu-gris ou brun ambré et elles sont opalescentes. La radiographie montre des racines étroites pour ainsi dire dénuées de chambre

pulpaire ou de canal radiculaire (**ill. 4**). Les couronnes sont bulbeuses et présentent un profil fortement émergent. Il arrive que l'émail se sépare facilement de la dentine quand il est soumis à des forces occlusales ou autres.

La dentinogenèse imparfaite est héréditaire à caractère autosomique dominant. Roulston et autres<sup>18</sup> ont conclu que la dentinogenèse imparfaite de type I se situe sur le chromosome 4, à la position q13-q21.

### Ostéopétrose

L'ostéopétrose également nommée «maladie des os de marbre» ou «maladie d'Albers-Schonberg» est caractérisée par la formation excessive d'os trabéculaire dense et de cartilage calcifié, en particulier dans les os longs, entraînant l'oblitération de l'espace médullaire (**ill. 5**). L'anémie qui en résulte est accompagnée de métaplasie myéloïde et d'hépatosplénomégalie. Les patients constatent une surdité et une cécité progressives dues à la pression exercée sur les nerfs du crâne aux forams. L'ostéopétrose résulte de la résorption défectueuse des os immatures en raison de l'absence ou du fonctionnement insuffisant des ostéoclastes.

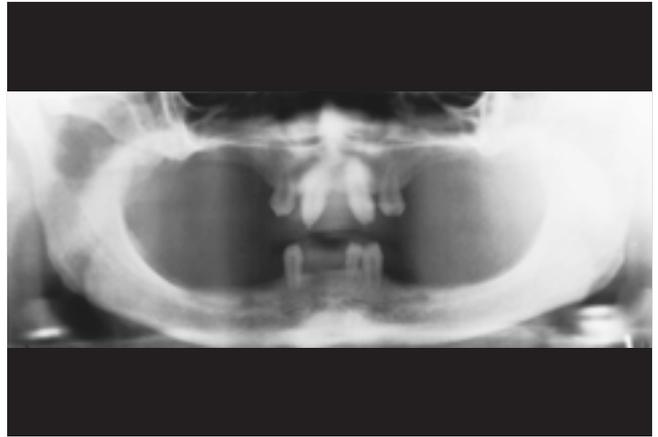
L'hérédité de l'ostéopétrose est principalement récessive autosomique, même s'il existe des formes légères dominantes autosomiques. On ne connaît pas l'emplacement exact du gène responsable de cette affection. Toutefois, Coccia et autres<sup>19</sup> ont transplanté de la moëlle osseuse d'un enfant non touché sur un frère ou une sœur présentant une ostéopétrose maligne. Chez l'enfant affecté, l'ostéopétrose a été fortement atténuée par le transfert d'ostéoclastes liés à l'Y et par la restauration de la fonction monocyte-macrophage antérieurement défectueuse.

### Dysostose mandibulo-faciale

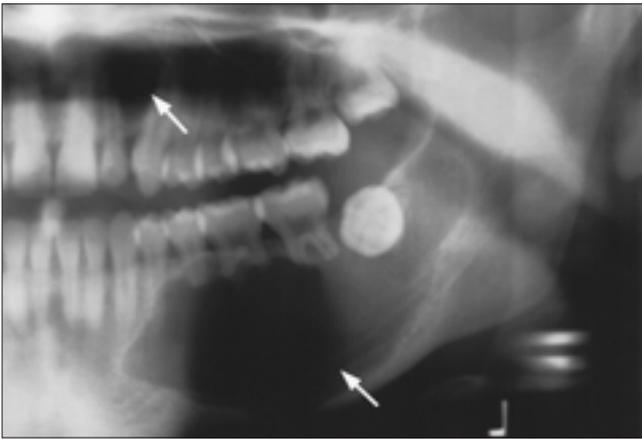
La dysostose mandibulo-faciale, également nommée «syndrome de Treacher Collins» ou «syndrome de Treacher Collins-Franceschetti», est caractérisée par une obliquité antimongoloïque des yeux, un colobome des paupières inférieures, une fente palatine, une micrognathie, une microtie et d'autres difformités des oreilles, une hypoplasie des arcades zygomatiques et une macrostomie (**ill. 6**).



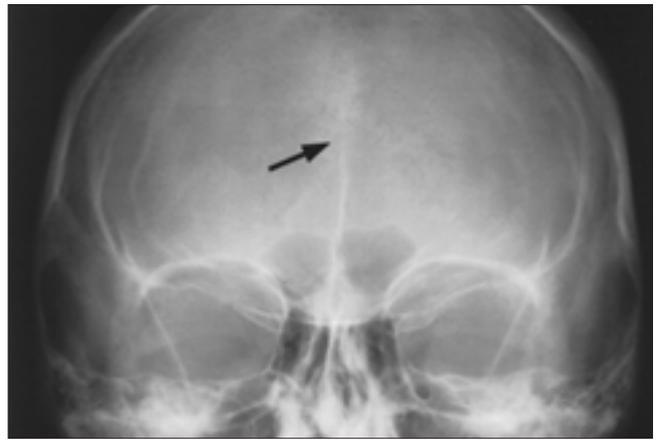
**Illustration 6 :** Dysostose mandibulo-faciale.



**Illustration 7 :** Oligodontie présentée à l'aide d'un panorex.



**Illustration 8 :** Naevomatose baso-cellulaire. Le panorex montre plusieurs kystes aux mâchoires (flèches blanches) : on distingue en particulier un de ces kystes au maxillaire supérieur entre les dents 22 et 23, puis un autre dans le corps et la branche montante du maxillaire inférieur qui cause le déplacement vers le bas du nerf alvéolaire inférieur et la résorption des racines des dents permanentes 34, 35, 36 et 37. La troisième molaire permanente (dent 38) est incluse transversalement.



**Illustration 9 :** Naevomatose baso-cellulaire. La céphalographie postéro-antérieure montre la calcification de la faux du cerveau (flèche noire).

La dysostose mandibulo-faciale est une affection héréditaire de gravité variable à caractère dominant autosomique. L'allèle, également nommé «gène de Treacle», peut résulter d'une translocation équilibrée<sup>20</sup>.

## Hypodontie

La personne atteinte d'hypodontie possède un nombre de dents inférieur à la normale. Chez les personnes souffrant d'oligodontie, forme grave de l'hypodontie, au moins 6 dents permanentes, à l'exclusion des troisièmes molaires, omettent de se développer (ill. 7). Peu de troubles dentaires ont été étudiés de façon aussi approfondie que l'hypodontie. Le généticien considère l'hypodontie comme une des anomalies les plus fréquentes chez les êtres humains, alors que l'orthodontiste y voit une malocclusion. Pour l'archéologue, l'hypodontie représente une anomalie permettant d'établir un lien

entre plusieurs restes fossiles.

Selon la plupart des chercheurs, l'hypodontie résulte d'un seul gène dominant<sup>21</sup>. En se fondant sur 2 modèles à seuils multiples, Suarez et Spence<sup>22</sup> ont toutefois montré que les données sur l'hypodontie répondent mieux à un modèle polygénique qu'à un modèle reposant sur un seul gène principal, ce qui sous-entend que l'affection est causée à la fois par des facteurs environnementaux et génétiques. On n'a pas encore découvert l'emplacement du gène responsable de l'oligodontie ou de l'hypodontie.

## Naevomatose baso-cellulaire

La naevomatose baso-cellulaire, également nommée «syndrome de Gorlin-Goltz», est une affection autosomique dominante caractérisée par des carcinomes baso-cellulaires multiples de la peau et par d'autres tumeurs telles que le

médulloblastome, le rhabdomyosarcome, le fibrome de l'ovaire et les méningiomes. Les personnes touchées par cette affection présentent un certain nombre de malformations structurales (érosion ponctuée de la paume de la main et de la plante du pied, anomalies de la colonne vertébrale et des côtes, calcifications ectopiques et malformations du cerveau médian — ainsi qu'un visage grossier caractéristique avec saillie des bosses frontales<sup>23</sup>. Ce syndrome (ill. 8 et 9) est également caractérisé par la présence de kératokystes odontogènes et souvent multiples des mâchoires<sup>24</sup> qui contrastent avec les kératokystes odontogènes sporadiques et habituellement solitaires rencontrés dans les cas non liés à ce syndrome. Les caractéristiques cliniques de la naevomatose baso-cellulaire laissent penser depuis longtemps que le trouble génétique sous-jacent est la mutation d'un gène suppresseur de tumeur. Le gène responsable du syndrome a été décelé pour la première fois par clonage positionnel. Cette opération a permis de circonscrire à 9p22.3 la région minimale de délétion sur le chromosome 9 où le gène est censé se trouver<sup>25</sup>. Il est intéressant de noter que l'importance de ce gène dans la formation de kératokystes sporadiques (non syndromiques) a été confirmée par la découverte de la perte de gène dans la région 9p22.3 de l'ADN extrait d'échantillons de biopsie de ces kystes<sup>26</sup>.

## Conclusions

Notre connaissance du site de nombreuses mutations génétiques augmente rapidement. La mutation du gène du facteur de croissance des fibroblastes par exemple a récemment été mise en cause dans le syndrome de Crouzon<sup>27</sup>. La localisation des anomalies au sein du génome est une étape essentielle pour comprendre, et éventuellement corriger les troubles génétiques. La connaissance précise des sites responsables permettra peut-être d'introduire des changements thérapeutiques.

La thérapie génique et le génie génétique en sont encore à leurs débuts et il leur reste bien des obstacles à surmonter. Parmi les caractéristiques communes aux affections examinées dans le présent article figurent leur faible prévalence et la complexité de repérer avec précision le gène défectueux.

Malgré les progrès continus et remarquables effectués dans ces domaines, on doit se rappeler que la majeure partie des travaux ont porté sur des modèles animaux et que la connaissance de la génétique humaine présente encore de nombreuses lacunes. La modification permanente de la constitution génétique des individus suscite par ailleurs d'importantes préoccupations sur le plan de l'éthique. Il importera à l'avenir de perfectionner les techniques employées en nanotechnologie<sup>28,29</sup> et de débattre des questions philosophiques pertinentes afin de les concilier. ♦

---

*Le Dr Sándor est coordonnateur de chirurgie buccale et maxillo-faciale à l'Hôpital des enfants et au Centre pour enfants Bloorview MacMillan à Toronto (Ont.) et directeur du programme de formation de cycle supérieur en chirurgie buccale et maxillo-faciale à l'Hôpital général de Toronto, et professeur adjoint à la Faculté de médecine dentaire, Université de Toronto.*

*Le Dr Carmichael est coordonnateur du service de prosthodontie à l'Hôpital des enfants et au Centre pour enfants Bloorview MacMillan à Toronto (Ont.); il est aussi professeur agrégé à la Faculté de médecine dentaire de l'Université de Toronto.*

*Le Dr Coraza a été interne dentaire à l'Hôpital général de Toronto.*

*Le Dr Clokie est professeur agrégé et chef du service de chirurgie buccale et maxillo-faciale à l'Université de Toronto et l'Hôpital général de Toronto; il est aussi directeur du Groupe de recherche en orthobiologie, chirurgie buccale et maxillo-faciale, à l'Université de Toronto.*

*Le Dr Jordan est professeur agrégé de pathologie buccale et de pathologie à la Faculté de médecine dentaire et de médecine de l'University of California à San Francisco (Californie).*

*Écrire au : Dr George K.B. Sándor, Hôpital des enfants, S527-555, av. University, Toronto ON M5G 1X8. Courriel: gsandor@sickkids.ca.*

*Les auteurs n'ont aucun intérêt financier déclaré dans la ou les sociétés qui fabriquent les produits mentionnés dans cet article.*

---

## Références

1. Beardsley T. Vital data. *Sci American* 1996; 274(3):100-5.
2. Friend T. Investors rejoice in Celera promise: Complete human genetic blueprint expected this year. USA TODAY, Friday April 7, 2000.
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, and others. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304-51.
4. Spurder GH. Personal communication. American Cleft Palate and Craniofacial Association Meeting, New Orleans, April 1997.
5. Schultze C, Lenz FR. Ueber Zahnschmelzhyppoplasie von unvollständig dominatem geschlechtsgebundenen Egrgang. *Z. Mensch. Vererb. Konstitutions.* 1952; 31:104-14.
6. Rushton MA. Hereditary enamel defects. *Proc Roy Soc Med* 1964; 57:53-8.
7. Lau EC, Mohandas TK, Shapiro LJ, Slavkin HC, Snead ML. Human and mouse amelogenin gene loci are located on the sex chromosomes. *Genomics* 1989; 4(2):162-8.
8. Lau EC, Mohandas TK, Slavkin HC, Snead ML. Chromosomal localization of amelogenin gene on the S and/or Y chromosomes. (Abstract) *J Cell Biol* 105:241a only, 1987.
9. Lagerstrom M, Dahl N, Nakahori Y, Hakagome Y, Backman B, Landegren U, Pettersson U. A deletion in the amelogenin gene (AMG) causes X-lined amelogenesis imperfecta (AIH1). *Genomics* 1991; 10(4): 971-5.
10. Lagerstrom-Fermer M, Pettersson U, Landegren U. Molecular basis and consequences of a deletion in the amelogenin gene, analyzed by capture PCR. *Genomics* 1993; 17(1):89-92.
11. Brueton LA, Reeve A, Ellis R, Husband P, Thompson EM, Kingston HM. Apparent cleidocranial dysplasia associated with abnormalities of 8q22 in three individuals. *Am J Med Genet* 1992; 43(3):612-8.
12. Nienhaus H, Mau U, Zang KD, Henn W. Pericentric inversion of chromosome 6 in a patient with cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 1993; 46(6):630-1.
13. Mundlos S, Mulliken JB, Abramson DL, Warman ML, Knoll JHM, Olsen BR. Genetic mapping of cleidocranial dysplasia and evidence of a microdeletion in one family. *Hum Molec Genet* 1995; 4(1):71-5.
14. Narahara K, Tsuji K, Yokoyama Y, Seino Y. Cleidocranial dysplasia associated with a t(6;18)(p12;q24) translocation. *Am J Med Genet* 1995; 56(1):119-20.
15. Carter CO, Evans K, Coffey R, Roberts JA, Buck A, Roberts MF. A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 1982; 19(4):246-61.
16. Eiberg H, Bixler D, Nielsen LS, Conneally PM, Mohr J. Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6. *Clin Genet* 1987; 32(2):129-32.
17. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 1992; 51(2):323-32.
18. Roulston D, Schwartz S, Cohen MM, Suzuki JB, Weitkamp LR, Boughman JA. Linkage analysis of dentinogenesis imperfecta and juvenile periodontitis: creating a 5 point map of 4q. *Am J Hum Genet* 1985;

37(Abstr):A206.

19. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J, Clawson C, Kersey JH, Kim TH, and others. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *New Eng J Med* 1980; 302(13):701-8.
20. Balestrazzi P, Baeteman MA, Mattei MG, Mattei JF. Franceschetti syndrome in a child with a denovo balanced translocation of (5;13)(q11;p11) and significant decrease of hexosaminidase B. *Hum Genet* 1983; 64(3):305-8.
21. Alvesalo L, Portin P. The inheritance pattern of missing, peg-shaped and strongly mesio-distally reduced upper lateral incisors. *Acta Odontol Scand* 1969; 27(6):563-75.
22. Suarez BK, Spence MA. The genetics of hypodontia. *J Dent Res* 1974; 53(4):781-6.
23. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 1995; 13(1):113-25.
24. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, and others. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69(3):299-308.
25. Goldstein AM, Stewart C, Bale AE, Bale SJ, Dean M. Localization of the gene for the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Hum Genet* 1994; 54(5):765-73.
26. Lench NJ, High AS, Markham AF, Hume WJ, Robinson PA. Investigation of chromosome 9p22.3-q31 DNA marker in odontogenic keratocysts. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B(3):202-6.
27. Everett ET, Britto DA, Ward RE, Hartsfield JK Jr. A novel FGFR2 gene mutation in Crouzon syndrome associated with non penetrance. *Cleft Palate Craniofac J* 1999; 36(6):533-41.
28. Yeager AL. Where will the genome lead us? Dentistry in the 21st century. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(6):801-7.
29. Slavkin HC. The human genome, implications for oral health and diseases, and dental education. *J Dent Educ* 2001; 65(5):463-79.

---

LE CENTRE DE  
DOCUMENTATION  
DE L'ADC

---

Le Centre de documentation peut effectuer des recherches et faire des copies d'articles sur MEDLINE en matière de syndromes discutés dans cet article. Les membres de l'ADC peuvent communiquer avec le Centre de documentation; tél. : **1-800-267-6354** ou **(613) 523-1770**, poste 2223; téléc. : **(613) 523-6574**; courriel : [info@cda-adc.ca](mailto:info@cda-adc.ca).

*Clinical Dental Seminars of Salinas, California presents*



**Non-Surgical Periodontal  
Therapy & Management**

— with —

**S. N. Bhaskar,**  
**D.D.S., M.S., Ph.D.**

AGD  
CREDIT  
7  
CEUS

Friday, Jan. 11, 2002 • New Orleans, Louisiana  
Saturday, Jan. 12, 2002 • Baton Rouge, Louisiana

Course  
runs  
9 am  
–5 pm

For info: Call **1-603-225-4146**, e-mail us at: [info@concordseminars.com](mailto:info@concordseminars.com)  
or visit our website at [www.concordseminars.com](http://www.concordseminars.com)