

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2025

N° 18

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
Le 04 avril 2025

par

HINSCHBERGER Léna

Née le 12 novembre 1999 à DOLE

**MEDECINE BUCCO-DENTAIRE PERSONNALISEE : L'EXPERIENCE DU PANEL GENODENT**

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur MINOUX Maryline  
Professeur JUNG Sophie  
Docteur DE FONTAINE Sarah

Membre invité : Professeur SCHLUTH BOLARD Caroline





## **FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE ROBERT FRANK DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG**

**Doyen :** **Professeur Florent MEYER**  
**Doyens honoraires :** Professeurs Youssef HAIKEL, Corinne TADDEI-GROSS  
**Professeur émérite :** Professeur Anne-Marie MUSSET

**Responsable administrative :** Madame Marie-Renée MASSON

---

### **Professeurs des Universités :**

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAIKEL	Odontologie conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Davide MANCINO	Odontologie conservatrice - Endodontie
Maryline MINOUX	Odontologie conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Santé publique
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences anatomiques et Physiologie - Imagerie



**Maitres de Conférences :**

Sophie BAHI-GROSS	Chirurgie orale
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie orale
Claire EHLINGER	Odontologie conservatrice – Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ DE GRADO	Santé publique
Florence FIORETTI	Odontologie conservatrice – Endodontie
Pierre-Yves GEGOUT	Parodontologie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie
Nadia LADHARI	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie conservatrice – Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses
Claire WILLMANN	Prothèses

**A Madame le Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN**

*Présidente du jury et directrice de thèse,*

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre patience, votre gentillesse et votre accompagnement tout au long de la rédaction de ce manuscrit.

Merci pour vos enseignements en odontologie pédiatrique qui m'ont fait particulièrement apprécier cette discipline qui représentera, je l'espère, une grande partie de ma pratique.

**A Madame le Professeur Maryline MINOUX**

*Membre du jury,*

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de siéger dans ce jury et je vous remercie pour les précieux enseignements dont vous m'avez fait bénéficier tout au long de mes années de pré-clinique et de clinique. Je garde de bons souvenirs des années en clinique passées dans votre vacation.

**A Madame le Professeur Sophie JUNG**

*Membre du jury,*

Je vous remercie de siéger dans ce jury, ainsi que pour vos enseignements et votre gentillesse au cours de mes années d'études.

**A Madame le Docteur Sarah DE FONTAINE**

*Membre du jury,*

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury, j'ai apprécié pouvoir vous assister lors de quelques soins durant mes années de clinique.

**A Madame le Professeur Caroline SCHLUTH BOLARD**

*Membre invité du jury,*

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et d'avoir donné de l'attention à ce travail de thèse.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2025

N° 18

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
Le 04 avril 2025

par

HINSCHBERGER Léna

Née le 12 novembre 1999 à DOLE

**MEDECINE BUCCO-DENTAIRE PERSONNALISEE : L'EXPERIENCE DU PANEL GENODENT**

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur MINOUX Maryline  
Professeur JUNG Sophie  
Docteur DE FONTAINE Sarah

Membre invité : Professeur SCHLUTH BOLARD Caroline

# Table des matières

<b>Table des figures.....</b>	<b>4</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>A) Le panel GENODENT : un outil diagnostique pour les maladies rares à expressions bucco-dentaires.....</b>	<b>8</b>
1) Maladies rares .....	8
a) Définition et prévalence .....	8
b) Les maladies rares à expressions bucco-dentaires .....	8
c) Le réseau O-Rares .....	9
2) Le projet RARENET et le panel GENODENT : vers un diagnostic génétique de précision .....	10
a) Le projet RARENET.....	10
i. Le séquençage nouvelle génération (NGS) .....	11
ii. Elaboration du panel de recherche GENODENT (2015) (6) .....	12
iii. Transposition du panel de recherche en panel diagnostique (2019) .....	13
3) Les anomalies bucco-dentaires .....	17
a) Généralités .....	17
b) L'odontogenèse .....	17
i. Régionalisation des arcs pharyngés et stade d'initiation .....	17
ii. Formation de la couronne dentaire.....	19
iii. Dentinogenèse .....	21
iv. Amélogénèse.....	23
v. Fin de l'odontogenèse et éruption dans la cavité buccale.....	25
c) Description des grandes familles d'anomalies bucco-dentaires (3).....	26
i. Rappels anatomiques de la cavité buccale .....	26
ii. Anomalies bucco-dentaires.....	29

<b>B) Classification des gènes associés aux anomalies bucco-dentaires :</b>	
<b>méthodologie et résultats du panel GENODENT .....</b>	<b>38</b>
1) Objectifs .....	38
2) Matériel et méthode .....	38
3) Résultats.....	53
4) Discussion .....	59
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>69</b>

## Table des figures

Figure 1 : Initiation du développement dentaire (15) .....	19
Figure 2 : Signalisation et régulation lors du développement dentaire (13).....	21
Figure 3 : Différenciation des cellules souches mésenchymateuses en odontoblastes et régulation génétique de la dentinogenèse (19).....	22
Figure 4 : Différenciation des cellules de l'épithélium dentaire interne en améloblastes et régulation génétique de l'amélogenèse (24).....	25
Figure 5 : Anomalies bucco-dentaires (24).....	29
Figure 6 : gènes impliqués dans les anomalies parodontales et gingivales. (3) .....	44
Figure 7 : gènes impliqués dans les anomalies d'éruption. (3) .....	45
Figure 8 : gènes impliqués dans les anomalies de la dentine. (3) .....	46
Figure 9 : gènes impliqués dans les anomalies de l'émail. (3).....	47
Figure 10 : gènes impliqués dans les anomalies de morphologie dentaire. (3) .....	48
Figure 11 : gènes impliqués dans les anomalies de nombre (dents surnuméraires). (3)..	49
Figure 12 : gènes impliqués dans les anomalies de nombre (agénésies dentaires), partie 1. (3) .....	50
Figure 13 : gènes impliqués dans les anomalies de nombre (agénésies dentaires), partie 2. (3) .....	51
Figure 14 : répartition des grandes familles d'anomalies bucco-dentaires en fonction du nombre de gènes impliqués .....	54
Figure 15 : Répartition des gènes du panel GENODENT selon leur fréquence d'implication dans les anomalies bucco-dentaires .....	57
Figure 16 : Processus de développement des dents et principales voies de signalisation (48) .....	61

## Table des tableaux

Tableau 1 : le panel GENODENT V7.0 (2024), composé de 676 gènes	16
Tableau 2 : liste des composants de la matrice dentinaire. (16)	23
Tableau 3 : tableau récapitulatif des codes HPO utilisés pour la classification des gènes du panel	42
Tableau 4 : nombre de gènes impliqués dans chaque grande famille d'anomalies bucco-dentaires	55
Tableau 5 : nombre de familles d'anomalies dans lesquelles sont impliqués les gènes du panel	58

## INTRODUCTION

Une maladie est dite rare si elle touche moins de 1 personne sur 2000. A ce jour, plus de 7000 maladies ont été recensées, dont environ 900 présentent des manifestations bucco-dentaires. Le diagnostic génétique des maladies rares constitue un défi majeur pour la médecine contemporaine, en raison de la diversité des mutations impliquées, de la complexité des pathologies concernées ainsi que de la rareté de chaque cas. Parmi ces maladies, les troubles affectant la sphère orale représentent un domaine de recherche particulièrement intéressant, car ils peuvent être liés à des syndromes et orienter le diagnostic. En effet, les patients atteints de maladies rares attendent en moyenne 5 à 7 ans pour obtenir un diagnostic. La réduction du temps d'errance diagnostique est un défi pour les laboratoires d'analyses génétiques et pour les cliniciens confrontés à des patients atteints de maladies rares, car un diagnostic précoce et fiable permet la mise en place d'une prise en charge ainsi que de traitements adaptés au patient. Parmi les éléments mis en place pour améliorer la prise en charge des patients on retrouve la création des centres de références et de réseaux de santé spécialisés, dont les efforts sont orientés vers un diagnostic génétique de précision afin de permettre une prise en charge optimisée de chaque patient. En France, le centre de référence des maladies rares orales et dentaires (CRM O-Rares), coordinateur du réseau français O-Rares, siégeant dans le pôle de médecine et de chirurgie bucco-dentaire de Strasbourg, est un des piliers du projet RARENET et du panel GENODENT. (1)

Le panel GENODENT est un outil génétique, réalisé dans le cadre du projet RARENET, dédié à l'analyse des maladies rares liées à la dentition. Il contient à ce jour 676 gènes dont leurs implications dans des anomalies bucco-dentaires sont prouvées ou suspectées. Ce panel offre une quantité d'informations conséquente et très utiles dans la prise en charge et le diagnostic des patients atteints de maladies rares à expressions bucco-dentaires. Cependant, la densité d'informations présentes dans ce panel peut rendre son utilisation et sa lecture longue et délicate pour les chirurgiens-dentistes. Or, son utilisation dans les cabinets de ville et le partage des connaissances concernant les maladies rares peuvent être des éléments clés pour l'orientation, le diagnostic et la prise en charge adaptés aux patients.

Dans cette perspective, l'optimisation de l'utilisation du panel GENODENT, par le biais de sa division en sous-panels spécifiques, apparaît comme une solution intéressante. Cette segmentation permet de simplifier l'interprétation des résultats génétiques en se concentrant sur des groupes de gènes directement impliqués dans des pathologies précises. Elle facilite ainsi l'identification des mutations responsables, tout en réduisant les coûts et le temps nécessaire pour établir un diagnostic. En outre, cette approche peut jouer un rôle clé dans la mise en place de la médecine personnalisée, en offrant des diagnostics de précision plus rapides ainsi que des traitements adaptés aux profils génétiques des patients. Le présent travail de thèse a pour but d'objectiver le panel GENODENT en sous panels basés sur les grandes familles d'anomalies bucco-dentaires afin de répondre à ces objectifs.

Dans un premier temps nous nous intéresserons aux structures impliquées dans ce projet ainsi qu'à la méthodologie de création et aux objectifs de ce panel. Dans un second temps, nous décrirons le travail de recherche réalisé afin de proposer un tableau récapitulatif de la division du panel en sous panels spécifiques. Enfin, nous discuterons des résultats obtenus ainsi que des perspectives offertes par les nouvelles technologies de séquençage.

## **A) Le panel GENODENT : un outil diagnostique pour les maladies rares à expressions bucco-dentaires**

### **1) Maladies rares**

#### a) Définition et prévalence

Une maladie rare est une maladie touchant moins d'une personne sur 2000. Leur prévalence en Europe est inférieure à 0,05%. Leur rareté pose des problèmes spécifiques, aussi bien au niveau de leur diagnostic que de leur prise en charge. Le nombre de maladies rares connues s'élève aujourd'hui à environ 7000, cependant de nouvelles maladies sont régulièrement décrites dans la littérature. (2)

Les maladies rares sont en majorité d'origine génétique, dans environ 80% des cas, mais peuvent également avoir des causes infectieuses, auto-immunes, cancéreuses ou idiopathiques. Ce sont des maladies souvent chroniques et évolutives, dont les manifestations peuvent être visibles dès la naissance ou se déclarer plus tard dans la vie du patient.

#### b) Les maladies rares à expressions bucco-dentaires

Plus de 900 maladies rares ont une expression bucco-dentaire. Les anomalies dentaires dans le cadre des maladies rares peuvent être isolées ou associées à d'autres symptômes dans un syndrome. Elles peuvent se traduire par des anomalies de nombre, de forme, de taille, d'éruption, de structure ou de position des dents, et par des anomalies du parodonte. (3) La détection des anomalies dentaires liées à des maladies rares peut permettre d'aiguiller le diagnostic pour les patients, qui sont souvent confrontés à des errances médicales de plusieurs années. En moyenne, un patient souffrant d'une maladie rare attend 4 ans avant d'obtenir un diagnostic. (1)

### c) Le réseau O-Rares

L'un des enjeux du troisième plan national sur les maladies rares (2018-2022) est de tendre vers des diagnostics de certitude et d'entrer dans l'ère du dépistage génétique afin de réduire l'errance médicale et l'impasse diagnostique. Des centres de référence et de compétences maladies rares existent en France dont le centre de référence des maladies rares orales et dentaires, le CRMR O-Rares, du pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) est le coordinateur du réseau français. (4)

Le réseau O-Rares est un réseau appartenant à la filière Santé Maladies Rares Tête et Cou et est composé d'un site coordinateur (le CRMR O-Rares du pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg), de quatre sites constitutifs (Paris Rothschild, Paris Mondor, Marseille et Toulouse) ainsi que de 21 centres de compétences (Angoulême, Besançon, Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Dijon, Evreux, Ford de France (*Martinique*), Lille, Lyon, Mamoudzou (*Mayotte*), Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Niort, Paris Bretonneau, Paris Charles Foix, Paris Pitié Salpêtrière, Pointe à Pitre (*Guadeloupe*) et Reims).

La mise en place de ce réseau a plusieurs objectifs, tous ayant pour but d'améliorer la qualité de vie et la prise en charge médicale des patients. Ce réseau a pour buts de permettre aux malades et à leurs proches de trouver une prise en charge globale, de guider et coordonner les professionnels de santé non spécialisés pour la prise en charge de ces patients, de participer à la surveillance épidémiologique de la maladie, de s'engager dans une dynamique de coordination entre centres, d'être l'interlocuteur des autorités administratives et des associations de malades pour œuvrer à l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des malades et de leurs familles et de coordonner des travaux de recherche. (3)

Afin de réussir à atteindre ces objectifs, un des éléments mis en place par le CRMR O-Rares des HUS de Strasbourg a été le projet RARENET.

## **2) Le projet RARENET et le panel GENODENT : vers un diagnostic génétique de précision**

### a) Le projet RARENET

Les maladies rares sont des pathologies peu répandues dans la population générale et les connaissances à leur sujet ainsi que la rareté de leur apparition rendent les diagnostics longs et compliqués. Les patients souffrant de ces pathologies peuvent rester plusieurs années en errance diagnostique. Afin d'améliorer la prise en charge de ces patients et de leurs pathologies, le développement de la recherche ainsi que le regroupement des connaissances concernant ces maladies sont essentiels. Cette amélioration représente un des objectifs principaux du projet RARENET.

RARENET est un projet qui s'est déroulé entre 2016 et 2019 et qui a regroupé plusieurs hôpitaux et professionnels de santé et de recherche au sein d'une équipe pluridisciplinaire travaillant ensemble sur la recherche concernant les maladies rares, à l'aide de descriptions cliniques et génétiques. L'objectif est de pouvoir mettre en parallèle des signes cliniques et leurs causes génétiques afin de pouvoir orienter les diagnostics plus rapidement. (5)

Le projet RARENET a créé un réseau de coopération franco-germano-suisse financé par le programme INTERREG V de l'Union Européenne, dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge ainsi que la santé des patients atteints de maladies rares. Un des avantages de ce regroupement transfrontalier est de faciliter l'accès aux données patients et ainsi d'augmenter la taille de la cohorte de patients utilisée pour la collection biologique concernant les maladies rares. Les outils développés ont été : une collection biologique partagée et dupliquée en miroir entre l'Allemagne et la France ainsi que des outils de séquençage et des panels NGS (*Next Generation Sequencing*) pour obtenir un accès au diagnostic moléculaire. Les recherches menées à l'aide de cette collection biologique ont permis l'élaboration d'un panel de gènes : le panel GENODENT. (6)

### b) Le panel GENODENT

Le panel GENODENT est une des réalisations du projet RARENET. Il vise à mettre en commun toutes les informations génétiques et moléculaires connues des maladies rares afin de les regrouper et de permettre une analyse plus rapide des gènes impliqués dans les maladies rares. Un des objectifs de la réalisation de ce panel est de pouvoir proposer des diagnostics plus rapides et des prises en charge adaptées aux patients. L'élaboration de ce panel permet de s'orienter vers une médecine personnalisée par le génome pour établir des diagnostics cliniques et moléculaires.

Le panel a été conçu en 2015 dans un premier temps en tant que panel de recherche afin de permettre une analyse ciblée des gènes sélectionnés pour leur implication dans les maladies rares à expressions bucco-dentaires à l'aide du séquençage nouvelle génération (NGS). (6) En 2019, le panel est transposé en panel diagnostic dans les laboratoires de diagnostic génétique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. (7)

#### i. Le séquençage nouvelle génération (NGS)

Dans les années 1980, un projet de séquençage du génome humain a démarré afin de séquencer la totalité du génome humain. Ce projet a duré une quinzaine d'années avant d'aboutir à un séquençage total du génome humain grâce à la méthode « Sanger ». Cette méthode, longue et coûteuse, a été remplacée 10 ans après le premier séquençage complet du génome humain, par la méthode de séquençage nouvelle génération (NGS). (8) Le NGS est une technique de séquençage de l'ADN et de l'ARN et de détection des variants et des mutations, qui permet une analyse du génome entier en une journée en effectuant le séquençage de plusieurs fragments d'ADN en parallèle. (9) Le NGS nécessite plusieurs étapes afin de pouvoir réaliser le séquençage : la fragmentation de l'ADN, la préparation de la bibliothèque, le séquençage parallèle massif et l'analyse bio-informatique. Une fois que toutes ces étapes sont réalisées on obtient une identification et une annotation de tous les variants des gènes séquencés. (10)

La première étape du NGS est la fragmentation de l'ADN : l'ADN extrait de l'échantillon prélevé sur le patient est divisé en plusieurs segments courts. Une fois cette

fragmentation réalisée, on extrait les segments cibles. L'extraction peut être faite directement sur l'échantillon fragmenté ou il peut y avoir une étape d'amplification des fragments d'ADN selon les cas.

Ces fragments récoltés sont ensuite utilisés pour la préparation de la bibliothèque. Lors de cette préparation, les fragments sont modifiés afin que chacun ait un index spécifique à l'échantillon et on ajoute un adaptateur de séquençage sur chacun d'entre eux qui servira de lien pour les amorces de séquençage. A la fin de cette étape, le séquençage peut commencer.

Le NGS utilise plusieurs types de séquenceurs selon la technique utilisée (Flow Cell ou puces de séquençage) qui vont permettre une lecture des segments d'ADN ciblés et un séquençage parallèle massif.

Les résultats de ce séquençage sont ensuite analysés lors d'une analyse bio-informatique puis les données récoltées sont traitées afin de comparer les séquences étudiées à des séquences de référence du génome. Cette analyse va permettre d'identifier des variants ainsi que de les annoter. Ces annotations vont ensuite être interprétées afin d'identifier des potentielles significations biologiques et/ou cliniques.  
(10)

Cette technique de séquençage nouvelle génération a de nombreux avantages : elle permet une analyse plus rapide du matériel génétique grâce à l'analyse simultanée de plusieurs gènes cibles en un seul test. Elle est également utilisable pour l'analyse du génome entier, de l'exome entier, du transcriptome ou d'un panel de gènes ciblés, comme elle est utilisée pour le panel GENODENT.

## ii. Elaboration du panel de recherche GENODENT (2015) (6)

En 2015 les équipes du projet GENODENT ont réalisé un test de séquençage ciblé de nouvelle génération pour le diagnostic moléculaire des maladies génétiques avec des atteintes bucco-dentaires. Afin de réaliser ce projet, un panel de gènes a été établi. Ce panel est divisé en 2 : un sous panel diagnostique incluant tous les gènes dont l'implication

est avérée dans des pathologies avec manifestations bucco-dentaires chez l'homme, et un sous panel de recherche incluant des gènes impliqués dans des phénotypes avec anomalies dentaires dans les modèles murins. Le panel contient des gènes exprimés lors du développement dentaire et de la cavité buccale chez l'homme et/ou chez la souris.

Le test de séquençage a été réalisé sur une cohorte de patients adressés au centre de référence des maladies rares à expressions bucco-dentaires de Strasbourg par 13 hôpitaux et 32 cabinets libéraux. De l'ADN a été récolté chez ces patients avec des prélèvements de salive ou des prélèvements sanguins et leurs phénotypes ont été enregistrés dans la base de données D4/phenodent développée par le CRMR O-Rares de Strasbourg. (11)

Les échantillons d'ADN ont ensuite été séquencés et analysés à l'aide du NGS ce qui a permis l'identification et l'annotation de plusieurs variants pathogènes sur les gènes du panel ciblés par le séquençage.

Afin de s'assurer de la fiabilité des résultats obtenus par la méthode NGS, les mutations ont été validées par un séquençage Sanger.

Ce projet a permis le développement d'un test NGS de gènes ciblés pour le diagnostic et la découverte de mutations sous-jacentes à des troubles génétiques rares avec des manifestations bucco-dentaires. (6)

A la fin de l'étude de 2015, le panel était à sa deuxième version et contenait 585 gènes. Aujourd'hui, le panel est à sa septième version (V7.0) et inclut 676 gènes. (*Tableau 1*)

### iii. Transposition du panel de recherche en panel diagnostic (2019)

Un des objectifs de l'élaboration du panel GENODENT de recherche en 2015 était de l'utiliser à des fins de diagnostic moléculaire des gènes connus pour leur implication dans les maladies rares à expressions bucco-dentaires. C'est dans ce but qu'en 2019 le panel GENODENT a été transposé en panel diagnostic afin d'en faire un test génétique utilisable par les praticiens et généticiens et pouvant permettre un diagnostic génétique pour les patients.

Le protocole GENODENT permet une analyse ciblée du génome du patient à l'aide du NGS en suivant des étapes définies. (7)

La première étape du protocole est le recueil des consentements du patient. Il y a trois consentements à recueillir. Le premier consentement concerne le recueil des données phénotypiques ainsi que leur intégration dans la base de données D4/phenodent, le deuxième concerne le recueil des échantillons biologiques et leur partage dans une collection biologique et le troisième l'analyse des données génétiques à partir des échantillons de la collection biologique. Une fois les consentements collectés, le patient bénéficie d'un examen clinique afin d'analyser son phénotype et d'un diagnostic clinique pour orienter les tests génétiques. En effet, selon le phénotype, une liste de gènes contenus dans le panel à tester est élaborée. Cette liste sera divisée en deux : une première contenant les gènes pour lesquels il existe des preuves de leur implication dans des maladies à expressions bucco-dentaires, et une deuxième contenant des gènes dont l'implication est suspectée. Les données du patient ajoutées à la base de données D4/phenodent génèrent un numéro d'identification de l'échantillon biologique du patient.

La seconde étape est la collecte d'échantillons biologiques auprès du patient. Les échantillons sont de la salive ou du sang appartenant au patient, et on prélève également des échantillons d'ADN chez les parents du patient. Ces échantillons sont ensuite anonymisés avant d'être séquencés en suivant le protocole de séquençage NGS ciblant les gènes sélectionnés lors de l'examen du phénotype.

Une fois le séquençage réalisé, les résultats sont analysés afin de déterminer si des variants pathogènes sont retrouvés dans la liste d'annotations obtenues. A la fin de ces analyses les résultats sont remis au patient.

La réalisation de ce panel ainsi que sa transposition en outil de diagnostic de précision génétique ont pour buts de diminuer l'errance diagnostique ainsi que de permettre des prises en charge plus adaptées aux patients.

L'objectif de ce travail de thèse est d'objectiver les gènes analysés par grandes familles d'anomalies dentaires, afin de faciliter leur analyse et d'améliorer la disponibilité et l'accès aux tests génétiques par le biais d'une communication plus lisible. Cette

organisation des gènes en fonction des anomalies dentaires ainsi que des pathologies dans lesquelles ils sont impliqués va également permettre une meilleure visibilité du test diagnostique élaboré par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sur le site Orphanet. En effet, Orphanet est une ressource créée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) en 1997 rassemblant les connaissances sur les maladies rares afin de faciliter la prise en charge des patients. Cette initiative française est devenue un effort européen à partir de l'an 2000 et regroupe aujourd'hui 40 pays. (2) Sur le site Orphanet il est possible de retrouver les laboratoires médicaux spécialisés dans les tests diagnostiques des maladies rares, en fonction de la pathologie recherchée ou du gène étudié. Lors de la recherche d'une pathologie sur le site, les résultats donnés par l'algorithme sont tous les panels pour lesquels les gènes liés à la pathologie sont présents. Cependant le panel GENODENT de Strasbourg apparaît dans un groupe de pathologies plus large nommé « Maladie odontologique rare ». La création d'un document organisant le panel des gènes en fonction des anomalies bucco-dentaires liées ainsi que des pathologies impliquant les gènes va permettre une meilleure mise en avant du laboratoire de tests diagnostiques de Strasbourg et une meilleure identification des maladies rares ciblées par ce panel.

AAAS	ABCA5	ABCB1	ABCC9	ACP4	ACVR1	ADAM10	ADAM15	ADAMTS1	ADAMTS10	ADAMTS2	ADAMTS3	ADCY5	ADGRE2	ADGRV1
ADNP	AGL	AHCY	AIMP2	AIP	AIRE	AKAP13	AKT1	ALDH3A2	ALPL	Alx1	ALX3	Alx4	AMBN	AMELX
AMELY	AMER1	AMTN	ANKH	ANKRD11	ANOS1	ANTXR1	ANTXR2	AP1G2	AP3B1	APAF1	APC	APP	AQP5	AR
ARHGAP29	ARHGAP6	Arid1a	ARID1B	ATP6V0A2	ATP6V1A	ATP6V1B2	ATP6V1C2	ATR	ATRIP	ATRX	AXIN2	B3GAT3	B4GALT7	BANF1
BAZ1B	BCL11B	BCOR	BGLAP	BGN	BLM	BMP1	BMP2	BMP4	Bnip2	BRAF	BRF1	C1R	C1S	CA2
CACNA1S	CACNA2D3	CACNB2	CAMK4	CARD9	CASP14	CCBE1	CCDC134	CCDC8	CCN6	CD96	CDC6	CDH1	CDH11	CDH23
CDH3	CDKN1B	CDKN1C	CDON	CELSR1	CELSR3	CENPJ	CEP152	CFDP1	CHD7	CHPF	CHST3	CHSY1	CHUK	CIAPIN1
CIB2	CKAP2L	CLCN1	CLCN6	CLCN7	CLDN1	CLDN10	CLDN15	CLDN16	CLDN19	CLDN3	CLEC7A	CLRN1	CNNM4	COG6
COL10A1	COL11A1	COL12A1	COL15A1	COL17A1	COL1A1	COL1A2	COL24A1	COL2A1	COL3A1	COL4A1	COL5A1	COL5A2	COL6A1	COL7A1
COL9A1	COL9A2	COX7B	CREB3L1	CREBBP	CROT	CRTAP	CRTC2	CSNK1A1	CSPP1	CTBP1	CTNNB1	CTNND1	CTSC	CTSK
CUL7	CXXC1	CYBA	CYBB	CYP27B1	DCAF17	DCN	DDR2	DEPTOR	DGKG	DHCR24	DHCR7	DHODH	DKC1	DKK1
DLL1	DLX3	Dlx4	DLX5	DMP1	DMTF1	DNM1	DNM1L	DOCK8	DOK2	DSG4	DSP	DSPP	DVL1	DVL3
EDA	EDAR	EDARADD	EFNB1	EHMT1	EIF2AK1	ELANE	ELMO2	ELN	EMILIN1	ENAM	ENPP1	EP300	ERCC3	ERCC4
ERCC8	ETV6	EVC	EVC2	EXT1	EXT2	EYA1	Ezh2	EZR	FADD	FAM111B	FAM20A	FAM20B	FAM20C	FAM83H
FBN1	FER1L6	FERMT1	FERMT3	FGD1	FGF10	FGF12	FGF13	FGF17	FGF20	FGF23	FGF3	FGF8	FGF9	FGFR1
FGFR2	FGFR3	FKBP10	FLNA	FLNB	FN1	FOSL2	FOXC1	FOXC2	FRAS1	FREM2	FST	G6PC	GALC	GALNS
GALNT3	GAS1	GBP5	GDF2	GDF5	GDNF	GJA1	GJB1	GJB2	GJB3	GJB4	GJB6	GLA	GLB1	GLI2
GLI3	GNAS	GOLIM4	GORAB	GPC3	GPC4	GPC6	GPR68	GREM1	GREM2	GRHL2	GRHL3	GRIP1	GTF2I	GTF2IRD1
H1-7	H19	HAX1	HCCS	HEMK1	HENMT1	HMBS	HMCN1	HNFB1	HOXB1	HOXB13	HOXD13	HRAS	Hs6st2	HSPG2
IBSP	IDS	IDUA	IFI16	IFIH1	IFITM5	IFNG	IFT122	IFT140	IFT20	IFT43	IGF1R	IGFBP7	IGSF3	IKBK
IL11RA	IL17F	IL17RA	INSR	IPO4	IRF6	IRF8	IRX5	ITGA11	ITGA2	ITGA6	ITGA7	ITGB2	ITGB4	ITGB6
ITPR3	JAG1	KANSL1	KAT6B	KATNB1	KAZN	KCNH1	KCNJ1	KCNJ2	KCNK4	KCNN3	KCNQ1	KCTD1	KDF1	KDM6A
KIF7	KISS1	KISS1R	KL	KLK4	KMT2C	KMT2D	KRAS	KREMEN1	KRT14	KRT16	KRT17	KRT5	KRT6A	KRT6B
KRT6C	KRT83	LAMA3	LAMB3	LAMC1	LAMC2	LAMC3	LEF1	LEMD3	LIFR	LIMK1	LMCD1	LMNA	LONP1	LRFN2
LRP4	LRP5	LRP6	LSS	LTBP2	LTF	LYSMD4	LYST	MAP2K1	MAP2K2	MASP1	MBTPS2	MED1	MED12	MED25
MEGF8	MEIS2	MEIS3	MEN1	MEPE	MIA3	MID1	MKKS	MMP1	MMP11	MMP12	MMP13	MMP14	MMP15	MMP16
MMP2	MMP20	MMP24	MMP9	MPPE1	MSX1	MSX2	MT-CO2	MTERF2	mTOR	MUTYH	MYCBP2	MYMX	MYO1H	MYO7A
NAA10	NACC1	NCF1	NCF2	NCF4	NDN	NECTIN1	NECTIN4	NFKBIA	NHS	NIPBL	NKG7	NLRP1	NOD2	NOP10
Notch1	NOTCH2	NOTCH3	NOTUM	NRAS	NSD1	NSD2	NSUN2	NTRK1	OBSL1	OCLN	OCRL	ODAM	ODAPH	OFD1
ORAI1	ORC1	OSTM1	OXT	P3H1	PAX3	PAX9	PCDH11X	PCDH11Y	PCDH15	PCNT	PDGFRB	PDZD7	PEX1	PEX26
PEX6	PHEX	PHGDH	PHKA2	PIEZO1	PIEZO2	PIGA	PIGL	PIK3CA	PIK3R1	PITX2	PKP1	PLEC	PLEKHM1	PLG
PLK4	PLOD1	PLXNB1	PLXNB2	PLXNB3	PLXND1	POC1A	POLD1	POLR1C	POLR1D	POLR3A	POLR3B	POLR3GL	PORCN	PPIB
PRKAR1A	PROK2	PROKR2	PSAP	PTCH1	PTCH2	PTDSS1	PTH1R	PTHLH	PTPN11	PTPN14	RAB23	RAI1	RAPSN	RASGRP2
RBBP8	RBM28	RECQL4	RELN	RELT	REST	RFC2	RFX2	RIMS4	RIN2	RMRP	RNF10	RNF216	ROGD1	ROR2
RP6	RPS6KA3	RUNDC1	RUNX2	SALL4	SAMD12	SAT1	SATB2	SCARF2	SCUBE3	SEC23A	SEC24D	SERPINF1	SERPING1	SERPINH1
SFRP2	SH3BP2	SH3PXD2B	SHH	SIRT4	SIX3	SLC10A1	SLC10A7	SLC13A5	SLC20A1	SLC20A2	SLC24A4	SLC26A2	SLC29A3	SLC2A1
SLC34A1	SLC34A2	SLC34A3	SLC35C1	SLC37A4	SLC39A13	SLC4A4	SLC9A1	SLC9A3R1	SMAD3	SMAD4	SMARCAL1	SMARCD2	SMG9	SMO
SMOC2	Smpd3	SNRPN	SNX33	SOBP	SOS1	SOST	SOX10	SOX11	SOX18	SOX2	SOX21	SOX9	SP6	SP7
SPARC	SPARCL1	SPECC1L	SPRED1	SPRY4	SQSTM1	SSUH2	STAT1	STAT3	STIM1	SUFU	SUMO1	SUOX	TACR3	TBCE
TBX1	TBX2	TBX22	TBX3	TCEAL7	TCIRG1	TCOF1	TCTEX1D2	TENT5A	TERC	TERT	TFAP2A	TFAP2B	TGFA	TGFB1
TGFB2	TGFB3	TGFBR1	TGFBR2	TGIF1	THRA	TIMP1	TIMP3	TINF2	TMCO1	TMEM165	TMEM38B	TNC	TNFRSF11A	TNFRSF11B
TNFSF11	TNR	TNXB	TP63	TRAF6	TRIM37	TRIP10	TRIP11	TRPC3	TRPC6	TRPM3	TRPM7	TRPM8	TRPS1	TRPV3
TRPV4	TSC1	TSC2	TSPEAR	TUFT1	TWIST1	TWIST2	TXNL4A	UBB	UBE3B	UBR1	UHRF1	USH1C	USH1G	USH2A
USP10	USP19	VAV1	VCAN	VDR	VIPAS39	VPS13A	VPS13B	VPS33B	VPS4B	WDR19	WDR35	WDR6	WDR72	WDR83
WHRN	WNT1	WNT10A	WNT10B	WNT3	WNT5A	WRN	XPR1	ZEB1	ZEB2	ZFHX4	ZFPM1	ZIC2	ZMPSTE24	ZNF469
ZNF878														

Tableau 1 : le panel GENODENT V7.0 (2024), composé de 676 gènes

### 3) Les anomalies bucco-dentaires

#### a) Généralités

Le panel GENODENT se concentre sur les gènes impliqués dans des maladies rares présentant des anomalies bucco-dentaires. Les anomalies bucco-dentaires peuvent être divisées en plusieurs grandes familles : les anomalies de nombre, de forme, de taille, d'éruption, de structure ou de position des dents, et les anomalies du parodonte. Ces anomalies peuvent être isolées ou entrer dans le cadre de syndromes. Elles peuvent être une aide précieuse pour le diagnostic de pathologies rares. (12) Leur détection par les chirurgiens-dentistes peut être une étape cruciale du diagnostic pour les patients. En effet, la morphogenèse de la cavité buccale est sous contrôle génétique strict et implique un grand nombre de gènes et de protéines également responsables du développement d'autres organes. Les connaissances concernant l'embryologie de la cavité buccale et l'odontogenèse sont très utiles dans l'élaboration du panel GENODENT. Voici quelques rappels évoquant les processus biologiques et les acteurs moléculaires impliqués dans les anomalies bucco-dentaires.

#### b) L'odontogenèse

##### i. Régionalisation des arcs pharyngés et stade d'initiation

Lors du développement embryonnaire 3 feuillettes se mettent en place : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Les cellules de la crête neurales céphaliques (CCNC) proviennent de l'ectoderme de la plaque neurale et, lors de la phase de neurulation et après une transition ectomésenchymateuse, migrent vers le premier arc pharyngé. Les arcs pharyngés sont des plicatures obtenues à la suite d'un mouvement antéro-postérieur de l'embryon et sont constitués de mésenchyme recouvert d'ectoderme. Le premier arc pharyngé est à l'origine des bourgeons maxillaires et mandibulaires.

La migration des CCNC est sous contrôle génétique strict permettant l'organisation spatio-temporelle des cellules. Les cellules du prosencéphale et de la partie rostrale du mésencéphale donneront l'ectomésenchyme des incisives maxillaires. Les cellules de la

partie caudale du mésencéphale ainsi que de l'extrémité céphalique du rhombencéphale sont à l'origine des arcades maxillaire et mandibulaire et des autres dents. L'organe dentaire a une double origine embryologique : ectodermique (1<sup>er</sup> arc pharyngé) qui est impliquée dans la formation de l'émail et des améloblastes, et ectomésenchymateuse (CCNC) pour la pulpe dentaire, les pré-odontoblastes, la dentine, le ciment, le ligament parodontal et l'os alvéolaire. La migration ainsi que la différenciation des CCNC est sous contrôle génétique des gènes à homéoboîtes divergentes et moléculaire, en impliquant notamment les facteurs BMP (bone morphogenetic protein), FGF (fibroblast growth factor) et WNT.(13)

Les interactions entre les cellules épithéliales de l'ectoderme et l'ectomésenchyme (aussi appelées interaction épithélio-mésenchymateuses) sont essentielles à la formation des éléments issus de l'ectoderme : les phanères, l'épithélium dentaire interne et externe, les glandes exocrines, les poumons et l'adénohypophyse. Lors du stade d'initiation de l'organe dentaire, la partie épithéliale s'invagine dans la papille mésenchymateuse sous-jacente : cette initiation est guidée par les facteurs BMP, WNT, SHH et TNF. Les cellules ectomésenchymateuses expriment à leur surface des récepteurs pour ces facteurs de croissance sécrétés au niveau de l'épithélium de la membrane basale. Shh (Sonic Hedgehog), BMP4, FGF8 transfèrent un potentiel inductif à l'ectomésenchyme. Le premier facteur de transcription est PITX2 (paired like homeodomain 2) exprimé dans l'épithélium : le premier signal odontogène est donné par l'ectoderme (FGF8, BMP4). (14) Les gènes exprimés en retour dans l'ectomésenchyme lors de l'initiation dentaire sont des gènes à homéoboîtes divergents : ils régulent l'expression ainsi que la synthèse des autres gènes et permettent la régionalisation des identités des territoires. (*Figure 1*) De nombreuses répercussions bucco-dentaires peuvent découler des mutations de ces gènes, notamment des agénésies dentaires.

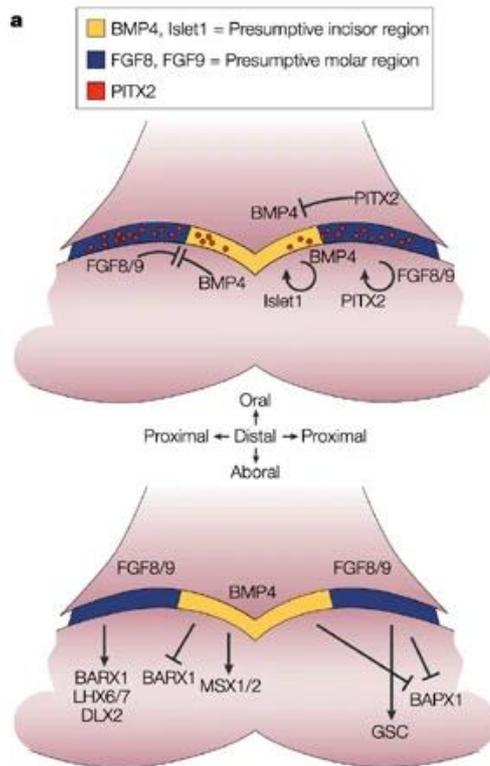


Figure 1 : Initiation du développement dentaire (15)

Schéma illustrant les interactions épithélio-mésenchymateuses impliquées dans les premiers stades de développement de la dent. Les protéines de la famille des BMP (bone morphogenetic protein) et des FGF (fibroblast growth factor) de l'épithélium induisent et inhibent l'expression des gènes à homéoboites divergents.

## ii. Formation de la couronne dentaire

L'épaississement et l'invagination de l'épithélium oral dans l'ectomésenchyme sous-jacent forme la lame dentaire. De cette lame dentaire vont se former, à la suite d'un bourgeonnement épithélial, les placodes. La lame dentaire primaire va former 10 placodes par arcade correspondants aux dents temporaires. Puis la lame dentaire secondaire se forme à partir de la lame dentaire primaire et forme 16 placodes par arcade correspondants aux dents définitives. Les placodes s'invaginent ensuite dans le mésenchyme en formant les bourgeons dentaires. Dans l'épithélium de ce bourgeon sont

sécrétées les molécules TNF (tumor necrosis factor), TGF bêta (transforming growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) et dans le mésenchyme les molécules BMP, FGF, WNT. A la suite de ces signaux, l'épithélium enveloppe l'ectomésenchyme en formant le capuchon dentaire. Dans l'organe de l'émail au stade de capuchon dentaire se développe un centre de signalisation, aussi appelé nœud de l'émail, dont la formation est régulée par les facteurs WNT et BMP. Les couches externe et interne de l'organe de l'émail deviennent respectivement l'épithélium externe et interne de l'émail et l'espace formé entre elles est appelé le réticulum stellaire. Le mésenchyme condensé entouré par l'épithélium interne de l'émail est appelé papille dentaire et est à l'origine du tissu pulpaire et des odontoblastes. Le mésenchyme entourant le germe dentaire est le sac folliculaire. Il est à l'origine du ciment, du ligament parodontal et de l'os alvéolaire. Il se forme également une zone de condensation cellulaire dans la zone centrale de l'épithélium interne de l'émail : il s'agit du nœud d'émail, dans lequel sont exprimés les facteurs Shh, BMP et FGF. (16) (*Figure 2*)

C'est à partir de ce stade que la morphogenèse dentaire débute. S'ensuit le stade de la cloche dentaire qui fixe la forme définitive de la dent. Les nœuds de l'émail secondaires produisent des facteurs de signalisation dans l'épithélium au niveau des cuspides qui vont permettre la différenciation des odontoblastes.

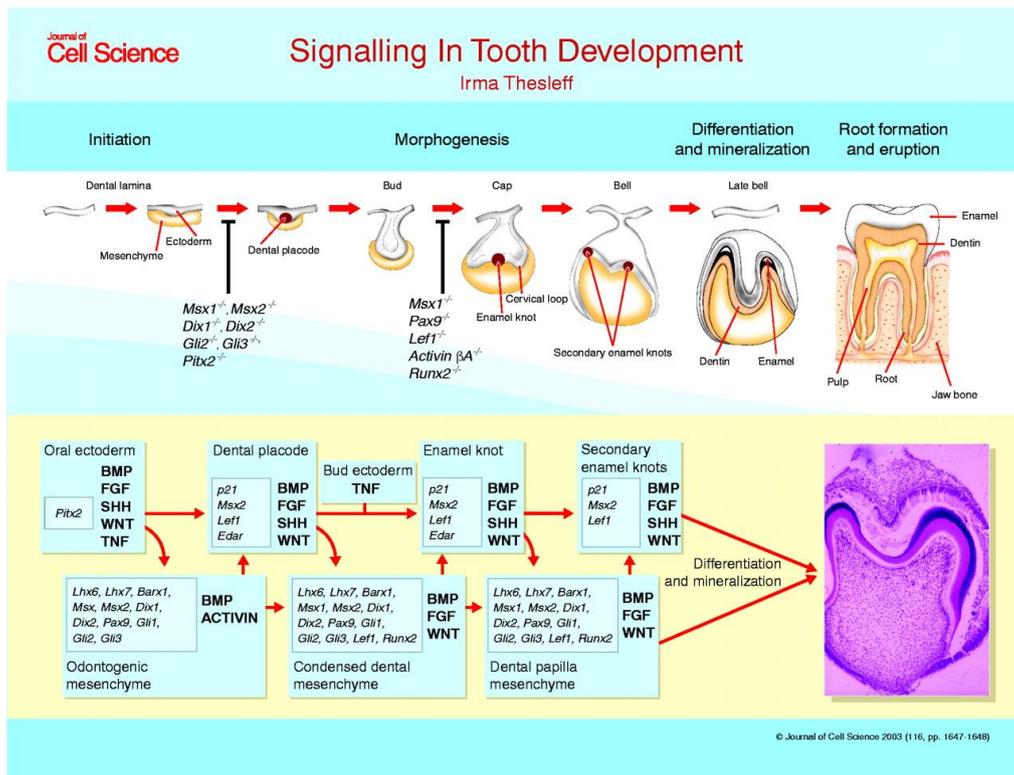


Figure 2 : Signalisation et régulation lors du développement dentaire (13)

Ce schéma illustre la régulation génétique de l'odontogenèse et les interactions épithélio-mésenchymateuses du stade de lame dentaire jusqu'au stade de cloche dentaire.

### iii. Dentinogenèse

La morphogénèse ainsi que la formation de la papille dentaire débutent entre les stades de bourgeon et de cloche dentaire grâce à des signaux épithéliaux provenant de l'organe de l'émail qui sécrète les facteurs de signalisation BMP, FGF, Shh, WNT. (17) Ces signaux permettent la différenciation des odontoblastes. (18)

Les cellules de la papille dentaire sont reliées aux cellules de l'épithélium interne de l'émail par une membrane basale et débutent leur différenciation en odontoblastes au niveau des futures cuspides. Lors de leur différenciation les odontoblastes s'éloignent de la membrane basale en direction de la papille dentaire en formant les processus odontoblastiques qui les relient à la membrane basale. (Figure 3) Celle-ci devient discontinue et disparaît lorsque la minéralisation de la dentine débute. Ce n'est que

lorsque les odontoblastes sont totalement différenciés qu'ils commencent à sécréter la matrice dentinaire. (Tableau 2) Puis la minéralisation de la matrice débute avec le dépôt de minéraux dans celle-ci. (16)

La différenciation des odontoblastes et la formation de la dentine précèdent légèrement l'amélogénèse.

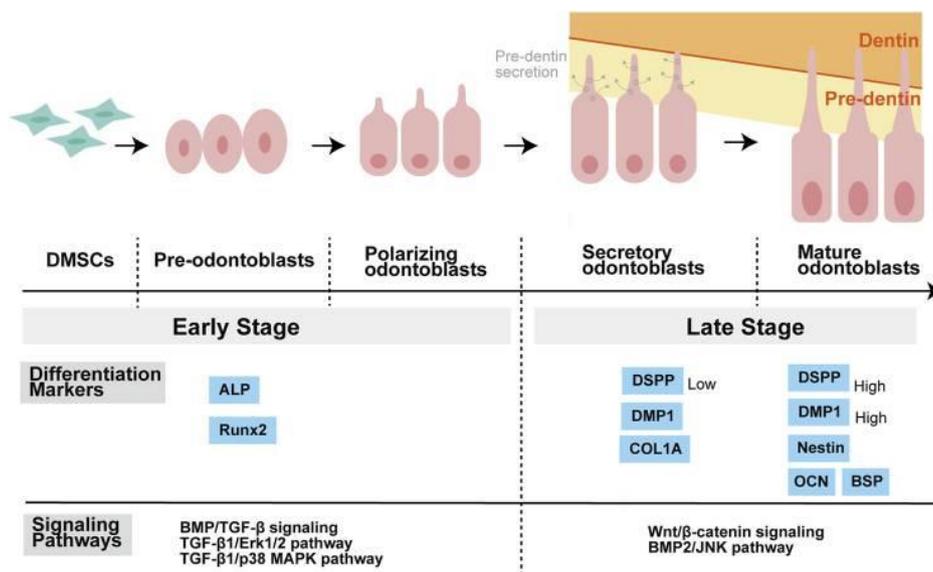


Figure 3 : Différenciation des cellules souches mésenchymateuses en odontoblastes et régulation génétique de la dentinogénèse (19)

Schéma illustrant les différents stades de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (DMSC) en odontoblastes avec leur modification morphologique ainsi que les implications génétiques à chaque stade de différenciation.

---

Collagen
Type I, Type III, Type V
Non-collagenous proteins
Proteoglycans
chondroitin sulfate (biglycan, decorin),
heparan sulfate (entactin, perlecan)
keratan sulfate
dermatan sulfate
Phosphorylated matrix proteins (SIBLINGs)
DSPP (DSP, DPP)*, DMP-1, OPN, MEPE, IBSP
Non-phosphorylated matrix proteins
matrix Gla <sup>1</sup> protein, OC (BGLAP <sup>2</sup> ), osteonectin (SPARC <sup>3</sup> )
Growth factors
TGF- $\beta$ (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3)
BMP (BMP-2, BMP-4, BMP-7)
FGF (FGF-2)
IGF (IGF-1, IGF-2)
PDGF, VEGF <sup>4</sup> , NGF <sup>5</sup>
Others
MMP <sup>6</sup> s (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-20)
TIMP <sup>7</sup> s (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3)
Annotation
1: gamma-carboxyglutamate
2: bone gamma-carboxyglutamate protein
3: secreted protein acidic and rich in cysteine
4: vascular endothelial growth factor
5: nerve growth factor
6: matrix metalloproteinase
7: tissue inhibitors of metalloproteinases
For other abbreviations, please refer to the original text.

---

\* DPP and DSP are the cleavage products of DSPP.

*Tableau 2 : liste des composants de la matrice dentinaire. (16)*

#### iv. Amélogénèse

Les améloblastes sont issus de la différenciation des cellules de l'épithélium dentaire interne reliées aux odontoblastes. (16) Ce sont des cellules hautement polarisées qui débutent leur différenciation avec un décalage temporel par rapport aux odontoblastes : la différenciation des améloblastes débute lors de l'initiation de la sécrétion de la matrice dentinaire et lors de la disparition de la membrane basale. Les cellules vont se polariser et se transformer en améloblastes sécrétoires afin de former la matrice de l'émail en

strates successives avec un déplacement en direction coronaire. Il y a deux stades majeurs dans l'amélogénèse : la phase de sécrétion de la matrice amélaire et la phase de maturation de l'émail. (20) Lors des changements de stades les améloblastes subissent des modifications morphologiques importantes permettant de les différencier aisément. Les améloblastes sécrétoires sont des cellules très longues et hautement polarisées, reconnaissables notamment par leurs prolongements de Tomes, tandis que les améloblastes de maturation sont des cellules beaucoup plus courtes. (21)

Lors de la phase de sécrétion, les améloblastes sécrètent les protéines de la matrice extracellulaire de l'émail, avec notamment l'amélogénine (AMELX), l'améloblastine (AMBN) et l'énaméline (ENAM). Durant cette phase, les cellules sécrétrices s'éloignent de la jonction amélo-dentinaire sans se séparer des autres cellules, ni de la matrice sécrétée, et ce du début de la sécrétion de la matrice extracellulaire jusqu'à la maturation de l'émail. Ces liaisons sont assurées par les intégrines (ITGB6), les laminines (LAMA3, LAMB3, LAMC2) et le collagène (COL17A1). Lors de la phase de transition entre le stade sécrétoire et le stade de maturation, les améloblastes changent de morphologie et l'expression des gènes *AMELX*, *AMBN* et *ENAM* diminue tandis qu'on note une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la protéolyse (*KLK4*, *MMP20*), le transport des ions (*WDR72*, *SLC24A4*) et l'homéostasie du pH (*GPR68*, *ACPT*). On note également une augmentation de la sécrétion des protéines amélotine (AMTN), les odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) et les métalloprotéase matricielles (MMP). Ces modifications morphologiques et au niveau de l'expression génétique vont permettre la maturation et la minéralisation de l'émail. Des cristaux d'hydroxyapatite vont être déposés dans la matrice extracellulaire qui va être dégradée afin d'obtenir l'émail définitif. (22) (*Figure 4*)

L'émail est une structure acellulaire, les améloblastes dits de protection restent en surface de l'émail une fois la minéralisation terminée et disparaissent en fusionnant avec l'épithélium oral lors de l'éruption. (23)

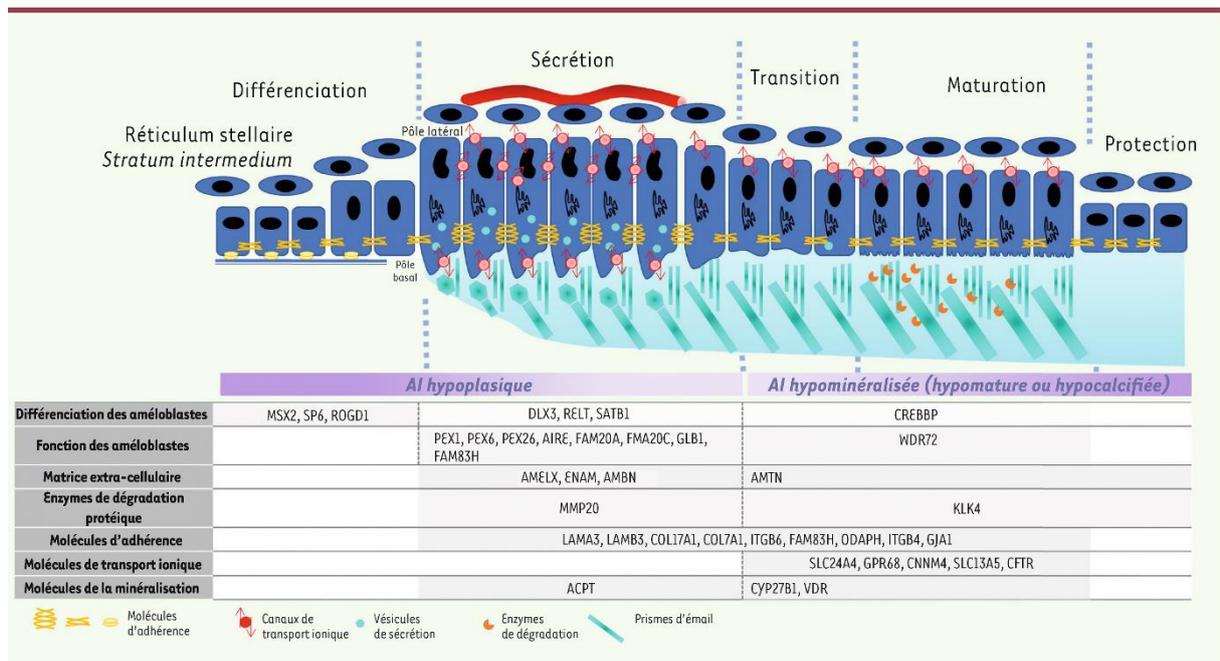


Figure 4 : Différenciation des cellules de l'épithélium dentaire interne en améloblastes et régulation génétique de l'amélogénèse (24)

Le schéma illustre la différenciation des cellules épithéliales en pré-améloblastes (préAb), améloblastes sécréteurs (AbS), améloblastes de transition (AbT) et enfin améloblastes de maturation (AbM) ainsi que les expressions génétiques à chaque stade de la différenciation. Les mutations des gènes exprimés durant ces différents stades conduisent à des amélogénèses imparfaites (AI).

#### v. Fin de l'odontogénèse et éruption dans la cavité buccale

Une fois la formation de la couronne terminée, les épithéliums interne et externe de l'émail s'accolent au niveau de la boucle cervicale et s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent en formant la gaine de Hertwig qui induit la différenciation des odontoblastes ainsi que la sécrétion de la dentine radiculaire. Les cellules de la couche interne de la gaine de Hertwig initient la formation du cément qui se dépose sur la dentine radiculaire. Durant le développement de la racine, la gaine épithéliale se divise et les cellules

individuelles migrent de la racine vers la région du futur ligament parodontal afin de créer les débris de Malassez.

L'os alvéolaire et le ligament parodontal proviennent du mésenchyme entourant le germe dentaire. (25)

L'odontogenèse est un processus qui débute lors du développement embryonnaire, à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine in utero, et qui se termine lors de la fermeture des apex des dents une fois leur éruption faite dans la cavité buccale. Chaque étape de la formation dentaire est sous un contrôle génétique très strict. Une anomalie bucco-dentaire peut révéler un désordre génétique. Le type d'anomalie peut, grâce aux connaissances acquises concernant la régulation moléculaire de l'odontogenèse, orienter les investigations diagnostiques ainsi que les tests génétiques.

### c) Description des grandes familles d'anomalies bucco-dentaires (3)

#### i. Rappels anatomiques de la cavité buccale

La cavité buccale est composée de la muqueuse buccale (joues, langue, lèvres, palais, gencive), des glandes salivaires (parotides, sublinguales, sous mandibulaires, glandes accessoires), des dents et des tissus de soutien des dents (os alvéolaire, ligament parodontal, gencive).

#### ➤ Les muqueuses buccales

La muqueuse buccale peut être divisée en 3 catégories : la muqueuse non-masticatoire, la muqueuse masticatoire et la face dorsale de la langue.

La muqueuse non-masticatoire est une muqueuse non kératinisée, souple et mobile car elle est peu attachée à son tissu conjonctif sous-jacent. Elle est séparée de la muqueuse masticatoire par la ligne muco-gingivale. Elle tapisse la face interne des joues, le plancher de la langue, le voile du palais et la face interne des lèvres.

La muqueuse masticatoire est un tissu kératinisé et très adhérent à son tissu conjonctif sous-jacent. Elle est plus épaisse et moins mobile que la muqueuse non-masticatoire et recouvre les gencives ainsi que le palais dur.

La face dorsale de la langue est un tissu spécifique, kératinisé et possédant de nombreuses papilles gustatives.

### ➤ Les dents

La dent humaine est composée de structures dures minéralisées (émail, dentine, cément) et d'un tissu conjonctif mou (pulpe dentaire). La forme de chaque dent ainsi que sa localisation sont corrélées à la fonction de la dent. L'homme possède 4 types de dents : les incisives, les canines, les prémolaires et les molaires. Chaque dent peut être divisée en 3 parties : la couronne (partie visible en bouche), la ou les racines selon le type de dent (partie ancrée dans l'os alvéolaire) et le collet (zone de jonction entre la couronne et la racine).

L'homme possède deux dentitions : la dentition temporaire et la dentition permanente, et trois dentures : la denture temporaire, la denture mixte et la denture permanente. La denture temporaire est composée de 20 dents : 8 incisives, 4 canines et 8 molaires. La denture permanente est composée de 32 dents : 8 incisives, 4 canines, 8 prémolaires et 12 molaires. La première éruption dentaire survient à environ 6 mois et la fin de la dentition permanente entre 18 et 25 ans.

#### ○ Les structures minéralisées de la dent

##### ● L'émail

L'émail est une structure acellulaire, minéralisée à 98%. Il a un aspect lisse, brillant et translucide. Il est présent au niveau de la couronne dentaire, avec une épaisseur supérieure au niveau des cuspides et plus faible au niveau du collet des dents. Il représente la couche externe de la couronne dentaire.

- La dentine

La dentine est un tissu cellulaire, moins minéralisé que l'émail. Elle est présente au niveau de la couronne et de la racine dentaire et entoure la pulpe. Elle contient des tubulis dans lesquels on retrouve les prolongements cytoplasmiques des odontoblastes présents autour de la pulpe. La présence de ces cellules lui octroie une capacité de régénération en cas d'agression.

- Le ciment

Le ciment entoure la dentine au niveau de la racine, il est également moins minéralisé que l'émail et on peut retrouver des cémentoblastes à sa surface, notamment au niveau apical et au niveau des furcations radiculaires. Il sert d'ancrage au desmodonte.

- La pulpe dentaire

La pulpe dentaire est un tissu conjonctif présent au niveau de la chambre pulpaire des dents ainsi que dans les canaux radiculaires. Elle est composée d'odontoblastes, de fibroblastes, de cellules ectomésenchymateuses non différenciées, de cellules immunitaires, de vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses.

- Le parodonte

Le parodonte est le tissu de soutien de la dent, il comprend :

- L'os alvéolaire
- Le ligament parodontal
- La gencive

Chacun de ces éléments de la cavité buccale peut être atteint d'une anomalie d'origine génétique pouvant permettre un diagnostic d'une maladie rare.

## ii. Anomalies bucco-dentaires

Les anomalies dentaires peuvent affecter le nombre, la forme, la taille, la structure minéralisée, le séquence d'éruption et la position des dents. Les anomalies peuvent être isolées ou syndromiques. (Figure 5)

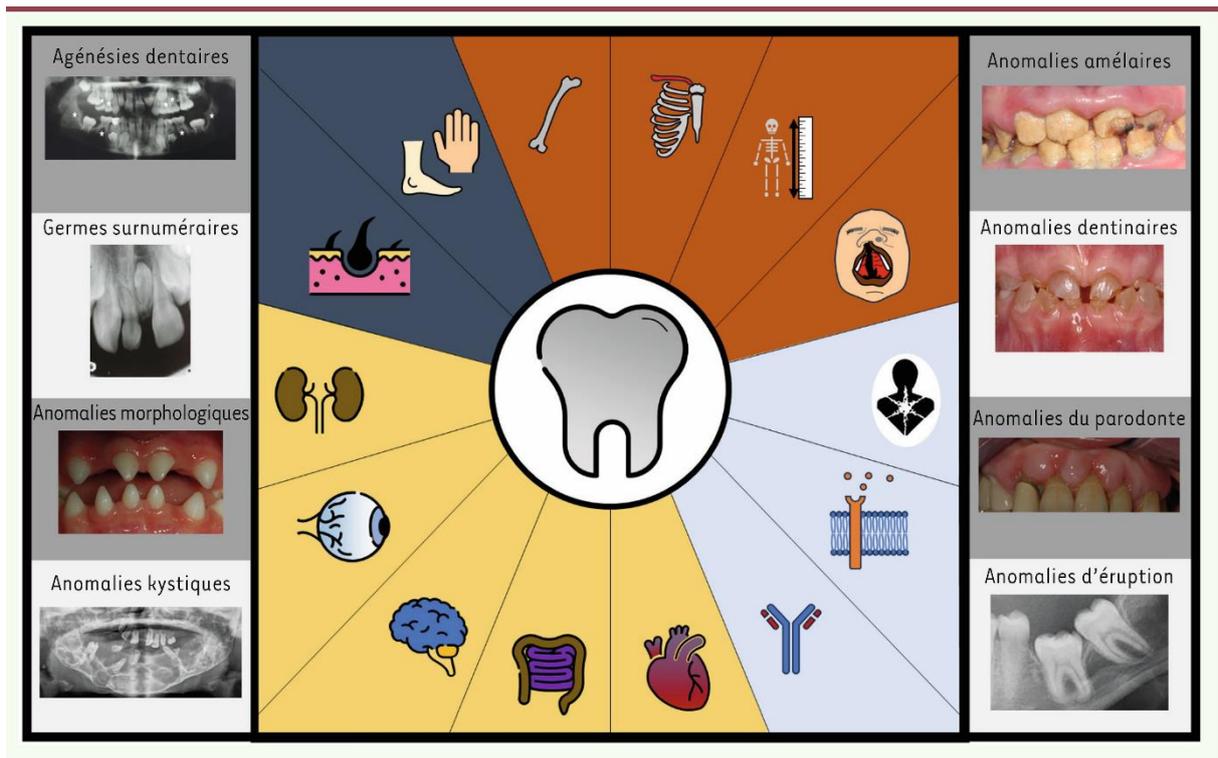


Figure 5 : Anomalies bucco-dentaires (24)

Les anomalies bucco-dentaires sont divisées en plusieurs familles d'anomalies qui peuvent être isolées ou associées à des maladies syndromiques atteignant d'autres organes.

- Anomalies de nombre
  - Dents manquantes

On peut retrouver l'absence en bouche d'une ou plusieurs dents pour plusieurs raisons :

- Echec d'éruption : la dent est présente, avec un stade de développement plus ou moins avancée mais son éruption a été stoppée (obstacle, arrêt d'édification...)

- Echec de développement : il n'y a pas de germe dentaire, c'est ce que l'on appelle une agénésie
- Perte de la dent après son éruption

La détermination de l'étiologie de l'absence de la dent va être faite à l'aide d'examens cliniques et radiologiques et grâce aux antécédents du patient.

- Les agénésies

Les agénésies représentent l'absence d'une ou plusieurs dents, temporaires et/ou définitives, due à un échec de développement. On peut diagnostiquer l'agénésie à l'aide d'un examen radiologique qui révèle l'absence complète de germe.

En fonction du nombre de dents manquantes on classe les agénésies dans 3 catégories différentes :

- Hypodontie : absence de 5 dents ou moins
- Oligodontie : absence de 6 dents ou plus
- Anodontie : absence de toutes les dents d'une des deux dentures ou des deux

- Incisive centrale maxillaire médiane unique

L'incisive centrale maxillaire médiane unique est une anomalie caractérisée par la présence d'une seule incisive maxillaire centrale positionnée en position médiane. Cette position médiane la différencie d'une agénésie d'une des deux incisives centrales, car dans ce cas l'incisive fait son éruption au niveau de la ligne médiane. Elle traduit souvent d'une anomalie de développement de la ligne médiane.

- Dents surnuméraires

Il s'agit de la présence d'une ou plusieurs dents en plus des 20 dents temporaires ou des 32 dents définitives. C'est une anomalie de nombre peu commune.

- Mésiodens

Lorsque la dent surnuméraire est positionnée entre les incisives maxillaires, cette anomalie se nomme une mésiodens. Les mésiodens sont en général plus petites que les autres dents et de forme conique ou hétérogène.

- Dents natales

Ce sont des dents présentes dès la naissance ou faisant leur éruption lors des 4 premiers mois de vie. Elles sont le plus souvent en position antérieure et ne présentent pas de développement radiculaire ce qui les rend très mobiles.

- Anomalies de forme

Les anomalies de formes vont inclure toutes les variations anatomiques des dents. On retrouve dans cette famille les perles d'émail, les cuspidés surnuméraires, les anomalies de forme de la couronne (conique, en « tonneau », bulbeuses, en « cheville », en « pelle », les dents en dente, les dents crantées, les dents en demi-lune...), les anomalies de forme de la racine (radiculomégalie, racines courtes, formation double).

- Anomalies de taille

Les dents peuvent avoir des tailles différentes d'un individu à l'autre, cependant si ces variations au niveau du diamètre mésio-distal de la dent sont supérieures à 2 écart-types de la moyenne on parle de macrodontie, et si elles sont inférieures on parle de microdontie.

- Anomalies des structures minéralisées

- Odontodysplasie

L'odontodysplasie est causée par une hypominéralisation de l'émail et de la dentine de la dent. A la radiographie la dent est radio-claire. La quantité d'émail et de dentine est également diminuée et la taille de la chambre pulpaire est augmentée.

Elle touche plus souvent le maxillaire mais peut toucher les deux arcades ainsi que les dents permanentes et temporaires.

- Anomalies de couleur

Les dents peuvent présenter plusieurs anomalies de couleur : jaune, marron, grise, verte et rouge. Ces anomalies de couleurs peuvent avoir plusieurs étiologies : extrinsèques ou intrinsèques. Les colorations extrinsèques peuvent être provoquées par des bactéries ou des éléments extérieurs (alimentation : tanins, café, thé...). Les causes intrinsèques proviennent d'anomalies au niveau des structures minéralisées ou de pathologies pulpaire.

- Anomalies de la dentine

Les anomalies de la dentine comprennent toutes les anomalies de structure de la dentine. Les anomalies de ce type sont liées à des anomalies génétiques. Elles peuvent être isolées ou syndromiques.

- Dysplasie de la dentine

La dysplasie dentinaire comprend une anomalie de la dentine, des racines courtes et pointues et des calcifications intra-pulpaire. Elle peut être isolée ou syndromique et touche la denture temporaire et/ou permanente.

- Dentinogénèse imparfaite (DI)

La dentinogénèse imparfaite comprend une anomalie de la structure de la dentine, une coloration spécifique, une couronne bulbeuse, des racines courtes et des calcifications intrapulpaire. Chacun de ces signes est plus ou moins présent selon le type de dentinogénèse imparfaite. Elle peut être isolée ou syndromique et touche la denture temporaire et/ou permanente.

- Anomalies de l'émail

Les anomalies de l'émail comprennent toutes les altérations de couleur, de forme et de structure de l'émail. Les dysplasies de l'émail représentent une altération qualitative et/ou quantitative de la structure de l'émail. Elles comprennent les hypoplasies de l'émail, les hypominéralisations, hypomaturations et les amélogénèses imparfaites.

- Hypoplasie de l'émail

L'hypoplasie amélaire est un défaut quantitatif de l'émail. Il y a moins d'émail présent à la surface de la dent que la normale. Ce défaut peut être isolé ou exister dans un cadre syndromique, localisé ou généralisé, de cause génétique ou environnementale et peut toucher les dents temporaires comme les dents définitives. Elle peut apparaître cliniquement sous forme de puits (enamel pits) ou de stries. Quand la dent ne possède pas du tout d'émail, on parle d'agénésie de l'émail.

- Hypominéralisation de l'émail

L'émail hypominéralisé est un émail avec une coloration brune et un aspect opaque, mat. L'émail est plus fragile que la normale. C'est un défaut qualitatif de l'émail. Ce défaut peut être isolé ou exister dans un cadre syndromique, localisé ou généralisé, de cause génétique ou environnementale et peut toucher les dents temporaires même s'il touche plus souvent les dents définitives. Les dents peuvent être sensibles. On retrouve notamment cette hypominéralisation dans les cas de HSPM (Hypomineralized Second Primary Molars) et de MIH (Molar Incisor Hypomineralisation). (26)

- Hypomaturation de l'émail

L'émail hypomature présente des tâches de couleur brune ou blanche et non translucides, sans zone d'hypoplasie. C'est un défaut qualitatif de l'émail qui n'a pas fini sa maturation et possède encore des protéines de la matrice extracellulaire qui n'ont pas été éliminées à la fin de l'amélogénèse. Elle est différente de l'hypominéralisation car l'émail est relativement dur.

- Amélogénèse imparfaite (AI)

Les amélogénèses imparfaites regroupent les colorations de l'émail et/ou les dysplasies. Elles comprennent les hypoplasies, les hypominéralisations et les hypomaturations de l'émail des dents définitives et/ou temporaires, lorsque leur cause est héréditaire. (4)

- Anomalies du ciment
  - Hypoplasie

Il s'agit de la diminution ou de l'absence de ciment sur la partie radiculaire de la dent. Cette absence entraîne une perte prématurée des dents.

- Hyperplasie

Il s'agit de l'augmentation de la quantité de ciment sur la partie radiculaire de la dent.

- Anomalies pulpaire
  - Calcifications pulpaire

Les calcifications pulpaire sont des masses calcifiées sphériques et irrégulières présentent au niveau de la pulpe dentaire. Elles peuvent être localisées n'importe où dans la pulpe dentaire et peuvent être diagnostiquées à la radiographie. Elles peuvent être isolées ou associées à des calcifications dans d'autres parties du corps (carotides, reins...)

- Oblitération pulpaire

L'oblitération pulpaire correspond à une minéralisation totale de la chambre pulpaire.

- Taurodontisme

Les patients présentent une augmentation de la taille de la couronne par rapport à la taille des racines. Cette anomalie engendre une augmentation de la taille de la chambre pulpaire ainsi qu'une apicalisation de la zone de furcation des racines.

➤ Anomalies d'éruption

L'éruption d'une dent correspond au moment où la dent perce la muqueuse de la cavité buccale. Les phases de dentition suivent un ordre chronologique et spatial spécifique.

○ Retard d'éruption

Une dent est considérée en retard d'éruption lorsque son éruption dépasse de deux écarts-types la moyenne d'âge d'éruption. L'absence de dent sur l'arcade à l'âge habituel d'éruption peut être liée à un retard d'éruption si le germe de la dent est présent, ou à une agénésie dentaire. Le diagnostic sera fait à l'aide d'un examen radiologique.

○ Echec d'éruption

On parle d'échec d'éruption lorsqu'une dent a fini son édification radiculaire sans avoir fait son éruption dans la cavité buccale. La dent a perdu son potentiel éruptif et en l'absence de traitement elle ne pourra plus faire son éruption seule. L'échec d'éruption est à différencier de la dent retenue qui est une dent retenue dans l'os alvéolaire à cause d'un obstacle sur son trajet d'éruption. Une fois l'obstacle retirée la dent retenue continue son éruption car elle conserve son potentiel éruptif. L'échec d'éruption touche souvent une dent de manière isolée et asymétrique. Elle touche plus souvent les dents postérieures et les deux dentitions peuvent être touchées.

○ Perte prématurée

On parle de perte prématurée des dents lorsque les dents temporaires sont exfoliées plus tôt que l'âge moyen (2 écarts types de différence). Pour les dents permanentes, leur chute est anormale.

- Eruption prématurée

On parle d'éruption prématurée lorsque les dents apparaissent sur l'arcade plus tôt que l'âge moyen (2 écarts types de différence).

- Ankylose

L'ankylose correspond à une fusion de la dent (couronne ou racine) avec l'os alvéolaire qui l'entoure. Le ligament desmodontal disparaît et la dent perd toute mobilité.

- Malposition

Chaque dent a une position définie sur l'arcade. Lorsqu'une ou plusieurs dents ne se trouvent pas à leur position on parle de malposition.

- Encombrement

Les encombrements dentaires résultent d'un manque de place sur l'arcade dentaire ce qui va provoquer des chevauchements. Ils peuvent avoir plusieurs origines : arcades trop petites, macrodontie, dents surnuméraires...

- Diastème

Les diastèmes correspondent à un espacement des dents entre elles : les dents d'une même arcade n'ont pas de point de contact avec les dents adjacentes.

- Anomalies d'occlusion

Les anomalies d'occlusion regroupent toutes les anomalies de contact inter-arcades.

- Béance

La béance correspond à un manque de contacts entre les dents maxillaires et mandibulaires en occlusion. Il y a un écart visible entre les 2 arcades. On retrouve des béances au niveau des blocs antérieur et postérieur.

- Articulé croisé

L'articulé croisé correspond à une inversion des contacts intermaxillaires dans le plan frontal. Les cuspides maxillaires et mandibulaires sont partiellement ou totalement inversées et l'articulé croisé peut être unilatéral, bilatéral, antérieur ou postérieur.

- Supraclusie

La supraclusie correspond à une augmentation du recouvrement des dents antérieures maxillaires. Les couronnes des incisives mandibulaires ne sont plus visibles.

- Overjet

L'overjet correspond à une augmentation du surplomb des dents antérieures maxillaires. Les dents maxillaires sont espacées des dents mandibulaires dans le plan sagittal, sans modification du recouvrement.

- Anomalies parodontales

- Hyperplasie gingivale

L'hyperplasie gingivale correspond à une augmentation du volume de la gencive. Elle peut avoir plusieurs causes (infectieuse, inflammatoire, médicamenteuse, génétique).

Le panel GENODENT inclut 676 gènes dont l'implication dans une ou plusieurs de ces anomalies est avérée ou suspectée. La division du panel en sous panels correspondant à chaque famille d'anomalies bucco-dentaires réalisée dans ce travail de thèse a pour but d'offrir une meilleure lisibilité du panel afin de permettre une recherche plus ciblée et

rapide des gènes responsables des anomalies bucco-dentaires retrouvées chez les patients atteints de maladies rares.

## **B) Classification des gènes associés aux anomalies bucco-dentaires : méthodologie et résultats du panel GENODENT**

### **1) Objectifs**

Dans le cadre de l'analyse du panel GENODENT, nous avons procédé à la classification des 676 gènes qu'il contient en les regroupant en sous-panels, chacun correspondant à des anomalies bucco-dentaires spécifiques. Cette approche a permis de créer un document exhaustif qui établit des liens entre chaque gène du panel et les pathologies présentant des répercussions bucco-dentaires. (*Annexe 1*)

### **2) Matériel et méthode**

Pour la classification des gènes du panel GENODENT, une approche systématique a été adoptée, divisant les 676 gènes en onze grandes familles d'anomalies bucco-dentaires. Sept de ces familles sont basées sur la classification présentée dans l'article *Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders* de de La Dure-Molla *et al.* (3), qui comprend les agénésies, les dents surnuméraires, les anomalies morphologiques, les anomalies de l'émail, les anomalies de la dentine, les anomalies d'éruption, et les anomalies parodontales. La huitième famille a été spécifiquement dédiée aux pertes de dents prématurées, la neuvième concerne les anomalies de position des dents, la dixième famille s'intéresse aux anomalies squelettiques (mâchoires et palais) et la onzième concerne les anomalies morphologiques de la cavité buccale.

La sélection des familles s'est appuyée sur la classification fournie par de La Dure-Molla *et al.* (3) ainsi que sur le répertoire D4/phenodent, qui propose une référence complète des signes cliniques associés aux anomalies bucco-dentaires. (11) Afin de décrire les

particularités de chaque grande famille, l'ontologie du phénotype humain (HPO) a été intégrée, permettant ainsi une description précise et standardisée des anomalies observées (*tableau 3*). L'HPO est une classification standardisée qui décrit les phénotypes associés aux maladies génétiques. (27) Elle fournit une terminologie largement acceptée pour décrire les signes cliniques des pathologies, facilitant ainsi la communication entre chercheurs et cliniciens. L'HPO permet d'organiser les informations phénotypiques et de les uniformiser dans une classification commune. Son utilisation est cruciale pour la recherche génomique, car elle aide à relier des variations génétiques à des manifestations cliniques précises. (28) Cette ontologie est utilisée par les bases de données telles que D4/phenodent ou encore Orphanet, ce qui permet une mise en commun des informations plus rapide et plus lisible.

<b>Tooth malposition HP:0000692</b>	<b>Tooth agenesis HP:0009804</b>	<b>Supernumerary tooth HP:0011069</b>	<b>Abnormal dental morphology HP:0006482</b>
Dental malocclusion HP:0000689	Agenesis of permanent teeth HP:0006349	Supernumerary maxillary incisor HP:0006332	Microdontia HP:0000691
Widely spaced teeth HP:0000687	Hypodontia HP:0000668	Mesiodens HP:0011067	Macrodontia HP:0001572
Open bite HP:0010807	Oligodontia HP:0000677		Conical tooth HP:0000698
Cross bite HP:0033792	Anodontia HP:0000674		Peg-shaped maxillary lateral incisors HP:0006342
Dental crowding HP:0000678	Agenesis of incisor HP:0006485		Screwdriver-shaped incisors HP:0006346
Overjet HP:0011095	Agenesis of canine HP:0012738		Shovel-shaped maxillary central incisors HP:0006358
Diastema HP:0000699	Agenesis of premolar HP:0011051		Talon cusp HP:0011087
	Agenesis of molar HP:0011054		Double tooth HP:0011089
	Solitary median maxillary central incisor HP:0006315		Fused teeth HP:0011090
			Dens in dente HP:0011088
			Abnormality of the dental root morphology HP:0006486
			Abnormal dental pulp morphology HP:0006479
			Pulp obliteration HP:0006350
			Taurodontia HP:0000679

<b>Abnormality of dental structure HP:0011061</b>	<b>Abnormal dentin morphology HP :0010299</b>	<b>Abnormality of dental eruption HP:0006292</b>	<b>Premature loss of teeth HP:0006480</b>
Abnormal dental enamel morphology HP:0000682	Abnormal dentin morphology HP:0010299	Delayed eruption of teeth HP:0000684	Premature loss of permanent teeth HP:0006357
Localized hypoplasia of dental enamel HP:0011074	Dentinogenesis imperfecta limited to primary teeth HP:0011060	Delayed eruption of primary teeth HP:0000680	Premature loss of primary teeth HP:0006323
Generalized hypoplasia of dental enamel HP:0006282	Dentinogenesis imperfecta of primary and permanent teeth HP:0011086	Delayed eruption of permanent teeth HP:0000696	
Dental enamel pits HP:0009722	Dentin dysplasia HP:0033784	Multiple impacted teeth HP:0001571	
Hypocalcification of dental enamel HP:0011084	Dentinogenesis imperfecta HP:0000703	Impacted tooth HP:0011079	
Hypomature dental enamel HP:0011085		Advanced eruption of teeth HP:0006288	
Amelogenesis imperfecta HP:0000705		Natal tooth HP:0000695	
Enamel pearls HP:0033776		Eruption failure HP:0000706	
Grayish enamel HP:0000683			

<b>Abnormality of the gingiva HP:0000168</b>	<b>Abnormality oral cavity morphology HP:0000163</b>	<b>Abnormal facial skeleton morphology HP:0011821</b>
Gingival fibromatosis HP:0000169	High palate HP:0000218	Cleft palate HP:0000175
Gingival overgrowth HP:0000212	Microstomia HP:0000160	Hypoplasia of the maxilla HP:0000327
Gingival hyperkeratosis HP:0000222	Macrostomia HP:0000154	Micrognathia HP:0000347
Periodontitis HP:0000704	Macroglossie HP:0000158	Mandibular prognathia HP:0000303

*Tableau 3 : tableau récapitulatif des codes HPO utilisés pour la classification des gènes du panel*

*Le tableau est divisé en 3 pour des raisons de lisibilité dans le manuscrit. La première ligne de chaque colonne correspond à une des grandes familles d'anomalies déterminées pour la classification des gènes dans le tableau final. Chaque entête est coloré en référence aux couleurs utilisées dans le tableau final (annexe 1) pour séparer visuellement chaque famille afin de faciliter la lecture du tableau.*

Ensuite il a été nécessaire de classer le panel de 676 gènes en deux grandes catégories : la partie diagnostique et la partie recherche. Cette distinction est essentielle pour orienter les stratégies d'investigation et de prise en charge des anomalies bucco-dentaires.

La partie diagnostique regroupe les gènes dont l'implication dans des anomalies du développement bucco-dentaire a été établie chez plusieurs patients. Ces gènes sont associés à des malformations dentaires spécifiques, et sont également documentés dans le contexte de syndromes génétiques reconnus. Par exemple, des gènes tels que *MSX1*, *PAX9*, et *AXIN2* ont été identifiés comme des acteurs clés dans des pathologies telles que les hypodonties et d'autres anomalies dentaires. (29)

La partie recherche comprend les gènes impliqués dans le développement dentaire chez l'homme ou chez les modèles murins. Cette section inclut également les gènes impliqués dans des complexes en interaction pendant le développement dentaire. Les gènes sont organisés en réseaux génétiques qui orchestrent les processus de morphogénèse dentaire. Les interactions entre ces gènes peuvent entraîner, en cas de dysfonctionnement, des anomalies bucco-dentaires. Par exemple, les gènes appartenant à la voie de signalisation *WNT* sont cruciaux pour la régulation des voies de signalisation nécessaires à la formation des dents. (30) De plus, cette catégorie inclut des gènes candidats, souvent associés à des cas uniques d'anomalies dentaires, dont les rôles fonctionnels restent à explorer. Ces gènes pourraient révéler de nouvelles pistes de recherche pour comprendre les variations phénotypiques observées dans les anomalies bucco-dentaires.

Après avoir identifié les grandes familles d'anomalies et divisé le panel de 676 gènes en deux catégories distinctes, il a été attribué à chaque gène une lettre pour indiquer sa classification : **D** pour les gènes diagnostiques et **R** pour les gènes de recherche.

Pour déterminer les anomalies associées à chaque gène et les positionner dans les sous panels correspondants, plusieurs sources d'informations ont été utilisées. En premier lieu, nous avons exploité les données collectées lors de l'élaboration du panel V1.0. Pour une partie des gènes (366 gènes) les anomalies bucco-dentaires associées étaient déjà documentées dans la première version du panel. Nous avons également mis en parallèle la liste de gènes avec les conclusions de l'article écrit par De La Dure-Molla *et al.*, qui fournit des informations supplémentaires sur les liens entre certains gènes et les anomalies du développement dentaire. (3)

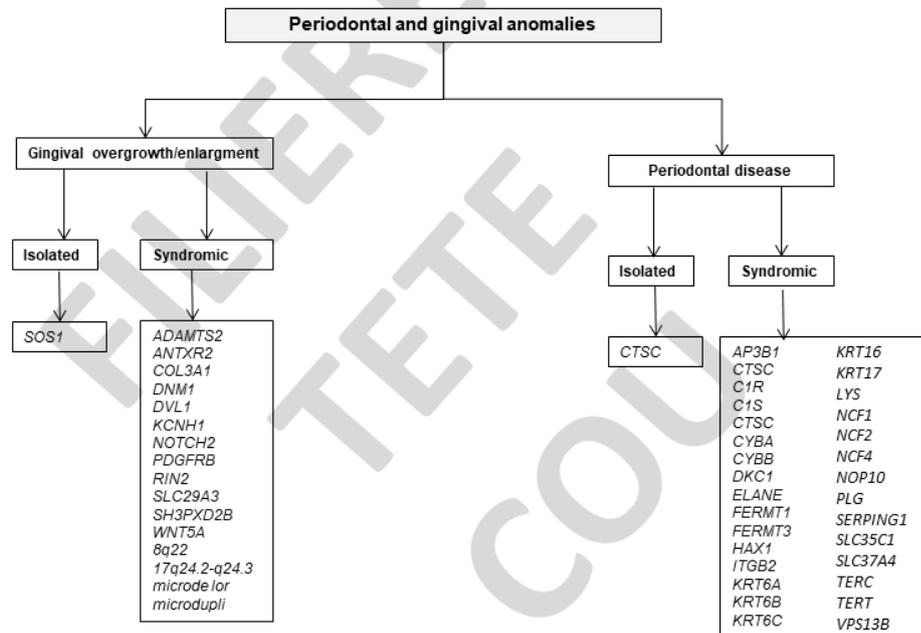


Figure 6 : gènes impliqués dans les anomalies parodontales et gingivales. (3)

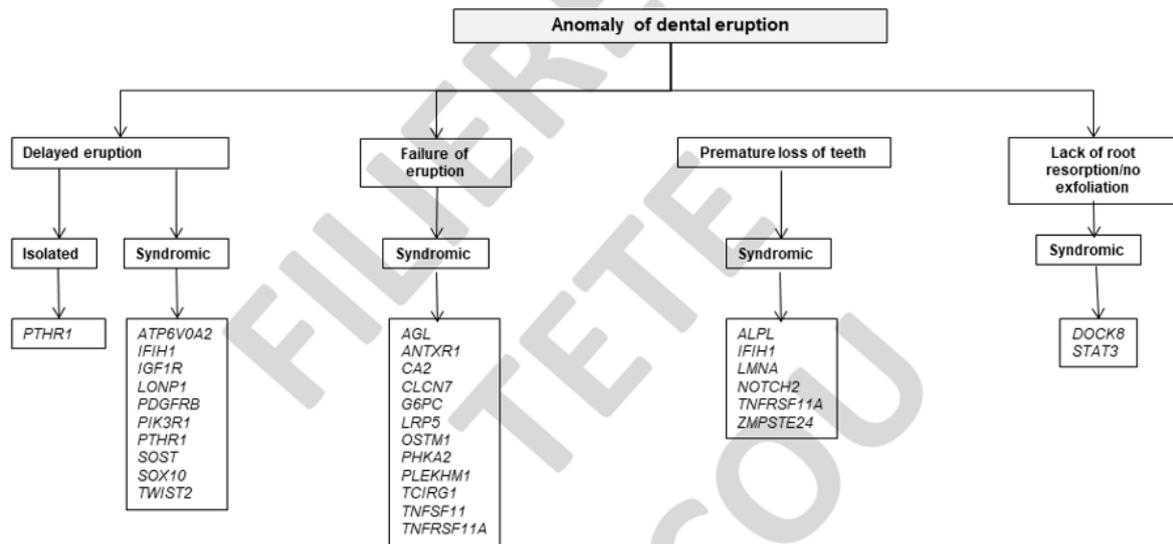


Figure 7 : gènes impliqués dans les anomalies d'éruption. (3)

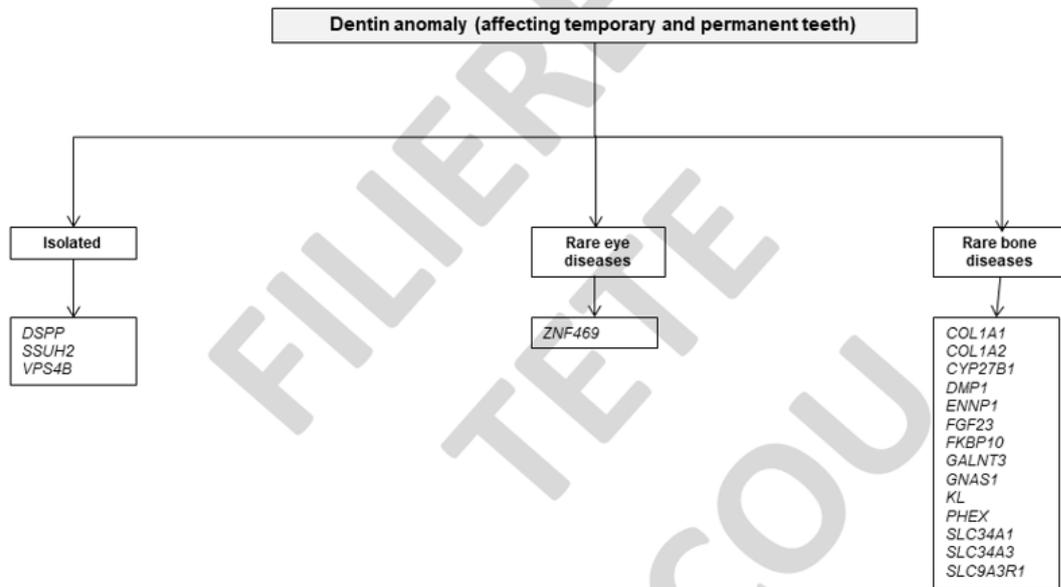
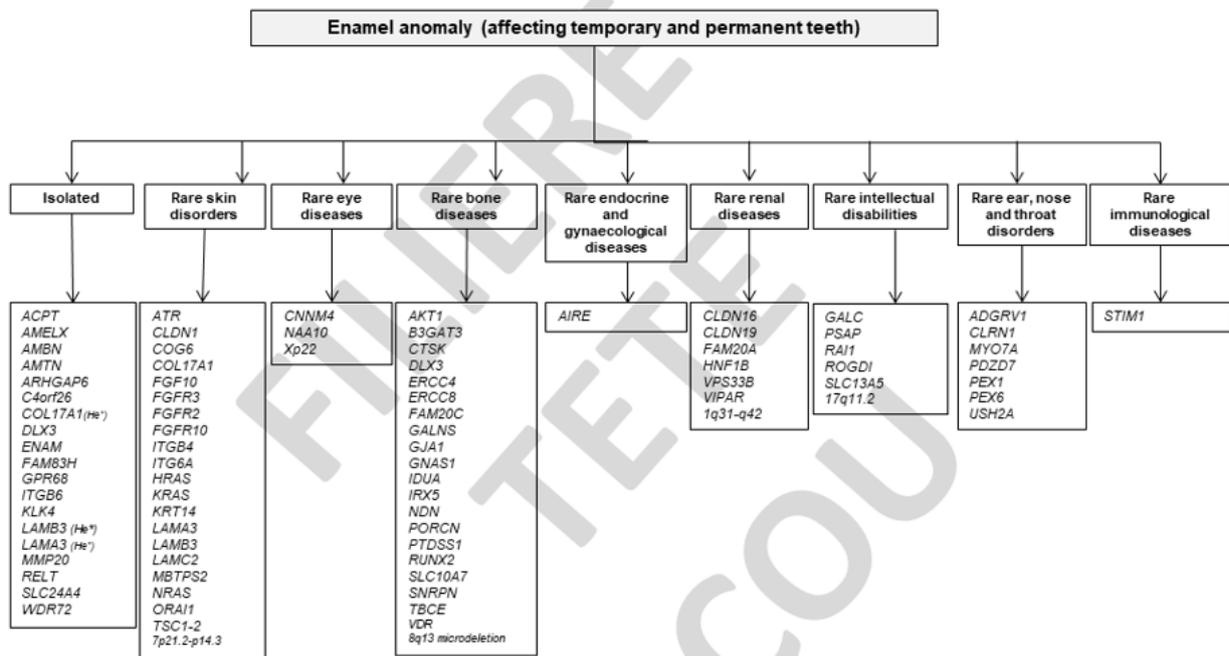


Figure 8 : gènes impliqués dans les anomalies de la dentine. (3)



\* He: homozygote, He Hétérozygote



Figure 9 : gènes impliqués dans les anomalies de l'émail. (3)

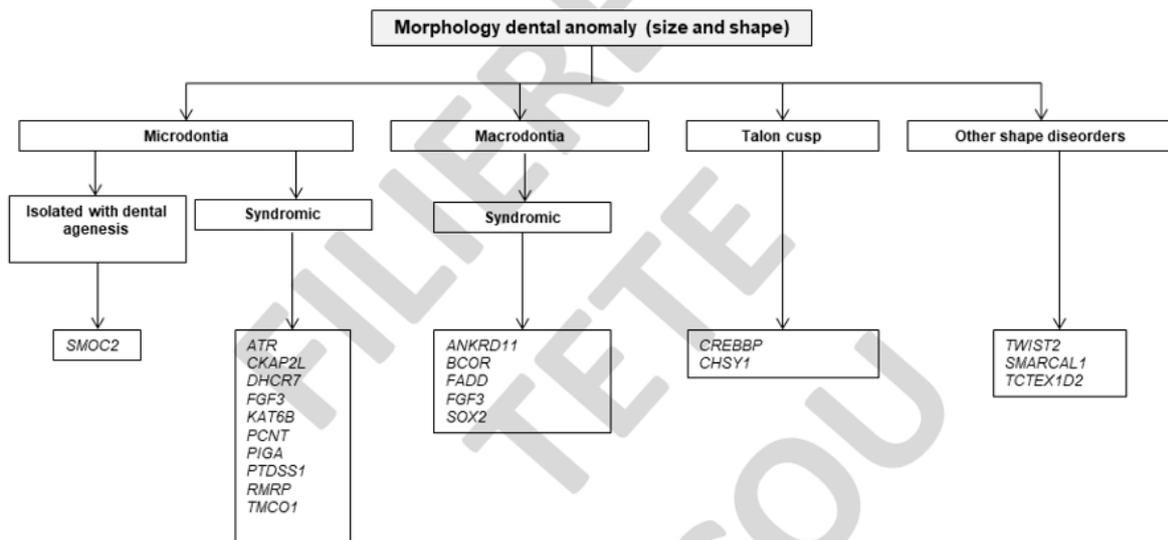


Figure 10 : gènes impliqués dans les anomalies de morphologie dentaire. (3)

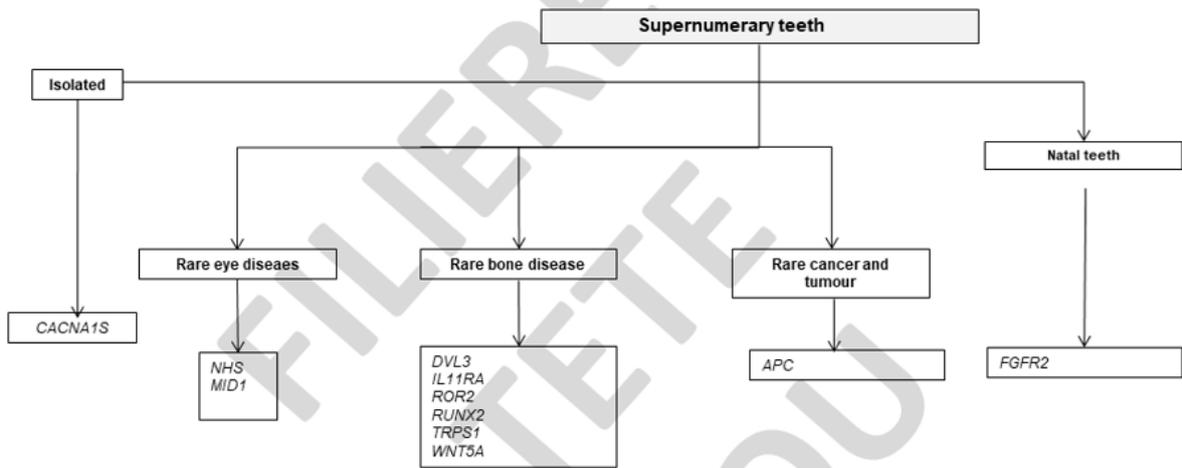


Figure 11 : gènes impliqués dans les anomalies de nombre (dents surnuméraires). (3)

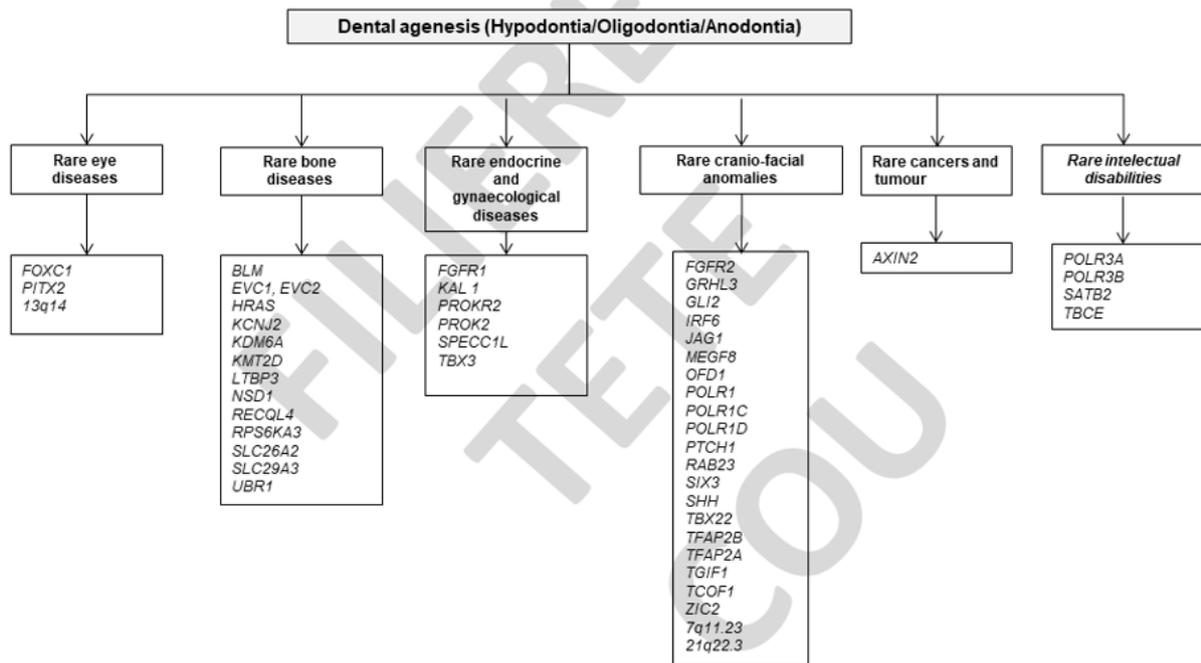


Figure 12 : gènes impliqués dans les anomalies de nombre (agénésies dentaires), partie 1. (3)

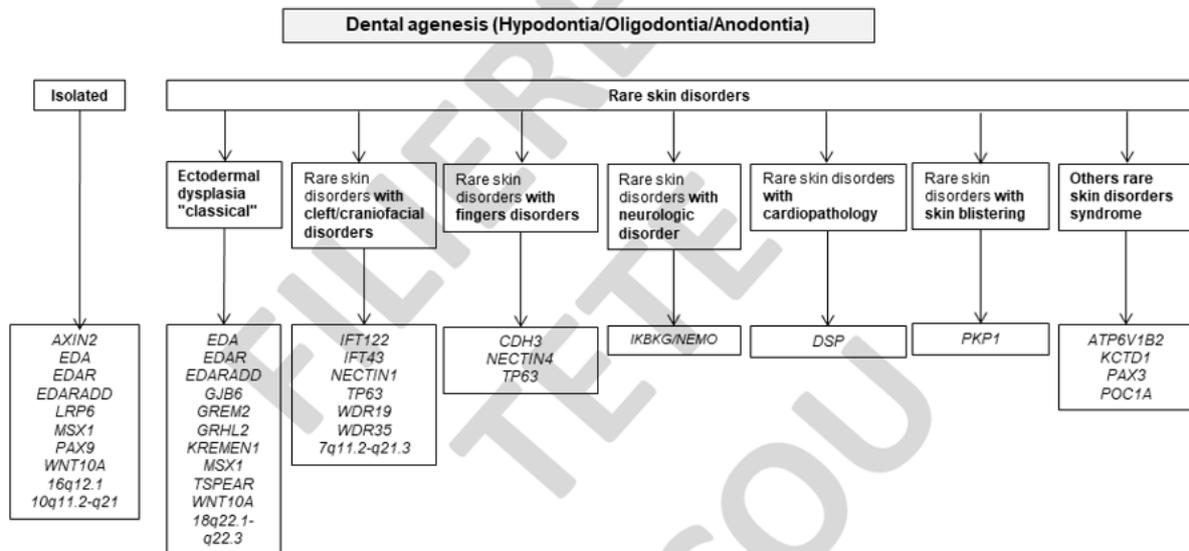


Figure 13 : gènes impliqués dans les anomalies de nombre (agénésies dentaires), partie 2. (3)

Les figures 6 à 13 sont les conclusions de l'article *Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders* par De La Dure-Molla et al. (3) qui offre une classification de nombreux gènes du panel impliqués dans des anomalies bucco-dentaires, isolées ou syndromiques. Les conclusions de cet article ont été utilisées dans la classification des gènes du panel GENODENT en commun avec cet article.

Pour les 310 gènes restants, une méthode de recherche systématisée a été mise en place afin de garantir une approche exhaustive et rigoureuse. Nous avons commencé par effectuer des recherches dans la base de données PubMed (65), en utilisant les combinaisons de termes "Nom du gène" + *TOOTH* et "Nom du gène" + *ORAL*. Lors de l'absence de résultats avec ces deux termes, la recherche était précisée en se basant sur des termes plus précis tels que *ENAMEL*, *DENTIN*, *GINGIVA*, *ODONTOGENESIS*, etc... Cette approche a permis d'identifier, quand il y en avait, des articles détaillant les

anomalies dentaires associées à ces gènes ou leur implication dans le processus de développement dentaire.

Par la suite, la fiche de chaque gène sur le site OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) a été examinée. (31) Cette étape a offert des informations détaillées sur les gènes et a permis de consulter les fiches des pathologies liées à ces gènes pour identifier les anomalies bucco-dentaires potentielles.

De plus, nous avons exploré la base de données Orphanet (2) pour chaque gène, en lisant les fiches cliniques des syndromes associés afin de repérer toute mention d'anomalies bucco-dentaires. Nous avons ensuite effectué des recherches dans la littérature concernant les syndromes associés aux gènes du panel mentionnés dans les bases de données OMIM et Orphanet en recherchant les phénotypes de ces syndromes.

En parallèle de ces recherches, la base de données OMIM a systématiquement été consultée pour chacun des 676 gènes du panel. Cela a permis d'obtenir leur nom entier, leur localisation chromosomique ainsi que leur code OMIM, complétant ainsi le profil de chaque gène.

Le tableau final (*annexe 1*) contient donc plusieurs colonnes :

- Colonne A : nom du gène abrégé
- Colonne B : appartenance au groupe « Diagnostic » représenté par la lettre **D**, ou au groupe « Recherche » représenté par la lettre **R**
- Colonne C : nom entier du gène
- Colonne D : localisation chromosomique du gène
- Colonne E : code OMIM du gène
- Colonne F : syndromes associés aux gènes ainsi que le numéro OMIM correspondant
- Colonne G : hérédité génétique, abrégée par **AR** pour Autosomique Récessive, **AD** pour Autosomique Dominante, **XLD** pour Hérédité lié à l'X Dominante, **XLR** pour Hérédité lié à l'X Récessive et **O** en cas d'hérédité inconnue

Les colonnes suivantes correspondent aux familles d'anomalies bucco-dentaires présentées dans le tableau 3.

Pour chaque gène, en cas d'implication dans une des sous familles divisant les onze grandes familles d'anomalies, un « 1 » a été ajouté à la case correspondante. Une fois tous les gènes analysés, les informations ont été mises en commun dans les onze colonnes correspondantes aux grandes familles d'anomalies (cellules colorées dans le tableau 3). Si dans une des sous familles un ou plusieurs « 1 » apparaît, un « 1 » se note automatiquement dans la case correspondant à la grande famille d'anomalie. Dans le cas où aucune case n'est remplie, un « 0 » se note. Cette suite de « 1 » et de « 0 » a permis de dénombrer le nombre de gènes impliqués dans chaque famille d'anomalie, ainsi que le nombre d'anomalies pour lesquelles chaque gène est impliqué.

### **3) Résultats**

Grâce à cette méthodologie, nous avons pu établir un tableau énumérant les gènes du panel et les associant aux différentes familles d'anomalies dentaires déterminées préalablement. De cette classification est ressorti de nombreux éléments utiles à la compréhension des anomalies bucco-dentaires liées à des variants pathogènes de certains gènes du panel. Le tableau de synthèse (*annexe 1*) nous a permis de faire apparaître la répartition des grandes familles d'anomalies bucco-dentaires en fonction du nombre de gènes impliqués (*Figure 6, Tableau 4*) ainsi que la répartition des gènes du panel selon le nombre d'anomalies bucco-dentaires qu'ils provoquent (*Figure 7, Tableau 5*).

Ces résultats nous permettent de mettre en lumière les rôles des gènes inclus dans le panel grâce à une classification des anomalies bucco-dentaires les plus fréquemment apparues lors des recherches.

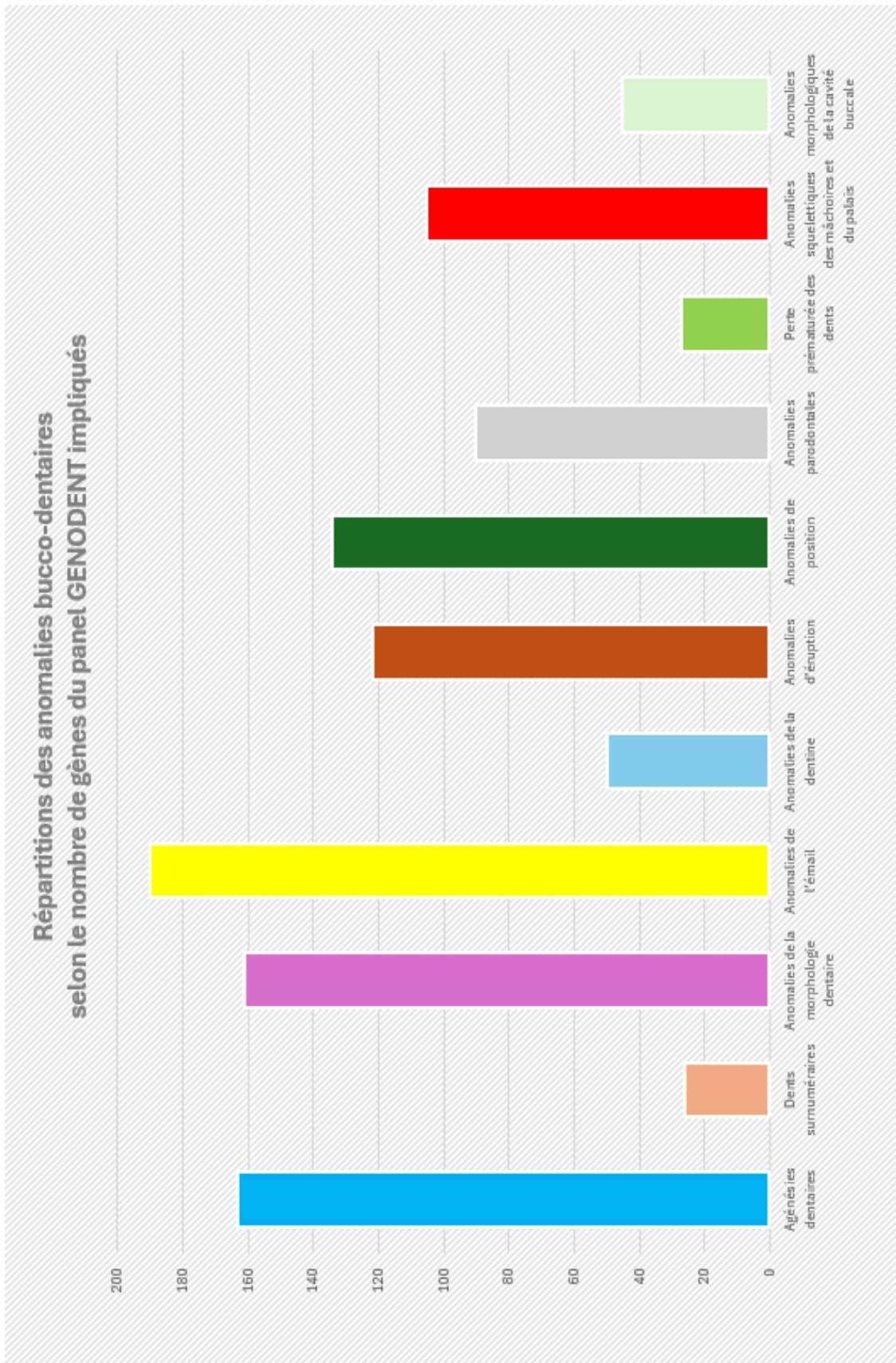


Figure 14 : répartition des grandes familles d'anomalies bucco-dentaires en fonction du nombre de gènes impliqués

<b>FAMILLES D'ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES</b>	<b>NOMBRE DE GENES IMPLIQUES</b>
Agénésies dentaires	183
Dents surnuméraires	31
Anomalies de la morphologie dentaire	172
Anomalies de l'émail	225
Anomalies de la dentine	73
Anomalies d'éruption	137
Anomalies de position	139
Anomalies parodontales	122
Perte prématurée des dents	30
Anomalies squelettiques des mâchoires et du palais	117
Anomalies morphologiques de la cavité buccale	46

*Tableau 4 : nombre de gènes impliqués dans chaque grande famille d'anomalies bucco-dentaires*

En première position du classement on retrouve les anomalies de l'émail, avec l'implication de 225 gènes du panel. Les amélogénèses imparfaites sont des anomalies très documentées et le processus d'amélogénèse est traité par de nombreux articles. On retrouve donc dans la littérature un grand nombre d'éléments permettant d'établir des liens entre certains gènes et les anomalies amélares. La prévalence de cette anomalie, relativement élevée pour une pathologie rare (entre 1/700 et 1/14000 patients selon les populations étudiées) nous offre une documentation riche concernant les mécanismes génétiques impliqués dans cette famille d'anomalie. (32)

La deuxième anomalie la plus retrouvée dans le tableau de résultats est l'anomalie de nombre par agénésie dentaire. Le panel englobe 184 gènes reconnus comme impliqués dans des cas cliniques présentant des agénésies dentaires (absence d'une ou plusieurs dents temporaires ou permanentes). L'odontogénèse et les phases d'initiation du

développement du germe dentaire sont soumis à un contrôle génétique spatio-temporel très strict et impliquant de nombreuses voies de signalisation. Un variant pathogène dans un des gènes codant pour une protéine incluse de ces voies de signalisation peut engendrer un arrêt complet de la formation du germe dentaire. Selon le gène impliqué et le moment de son expression, le nombre de dents manquantes ainsi que la localisation des agénésies diffèrent. (33)

La troisième famille d'anomalie la plus retrouvée dans le panel correspond aux anomalies morphologiques. Les anomalies morphologiques englobent toutes anomalies de formes et de taille des dents pouvant toucher la couronne, la racine ou la pulpe dentaire. On retrouve dans le panel 172 gènes impliqués. La présence d'un nombre aussi important de gènes dans cette sous famille résulte également des liens étroits entre les autres anomalies et la forme des dents. Par exemple, les patients présentant des anomalies de types amélogénèses imparfaites hypoplasiques auront des dents avec une couche d'émail réduite ou inexistante, provoquant ainsi une microdontie due à l'absence de la couche d'émail. (34) D'autres exemples peuvent être cités tels que les anomalies de la morphologie pulpaire et radiculaires retrouvées dans les cas de dysplasie dentinaires. (35) Les dents surnuméraires sont également souvent associées à des anomalies de forme. (36)

On retrouve ensuite les anomalies de position, les anomalies d'éruption, les anomalies squelettiques, les anomalies parodontales, les anomalies dentinaires, les anomalies de morphologie de la cavité buccale, les pertes prématurées des dents et en dernière position les dents surnuméraires.

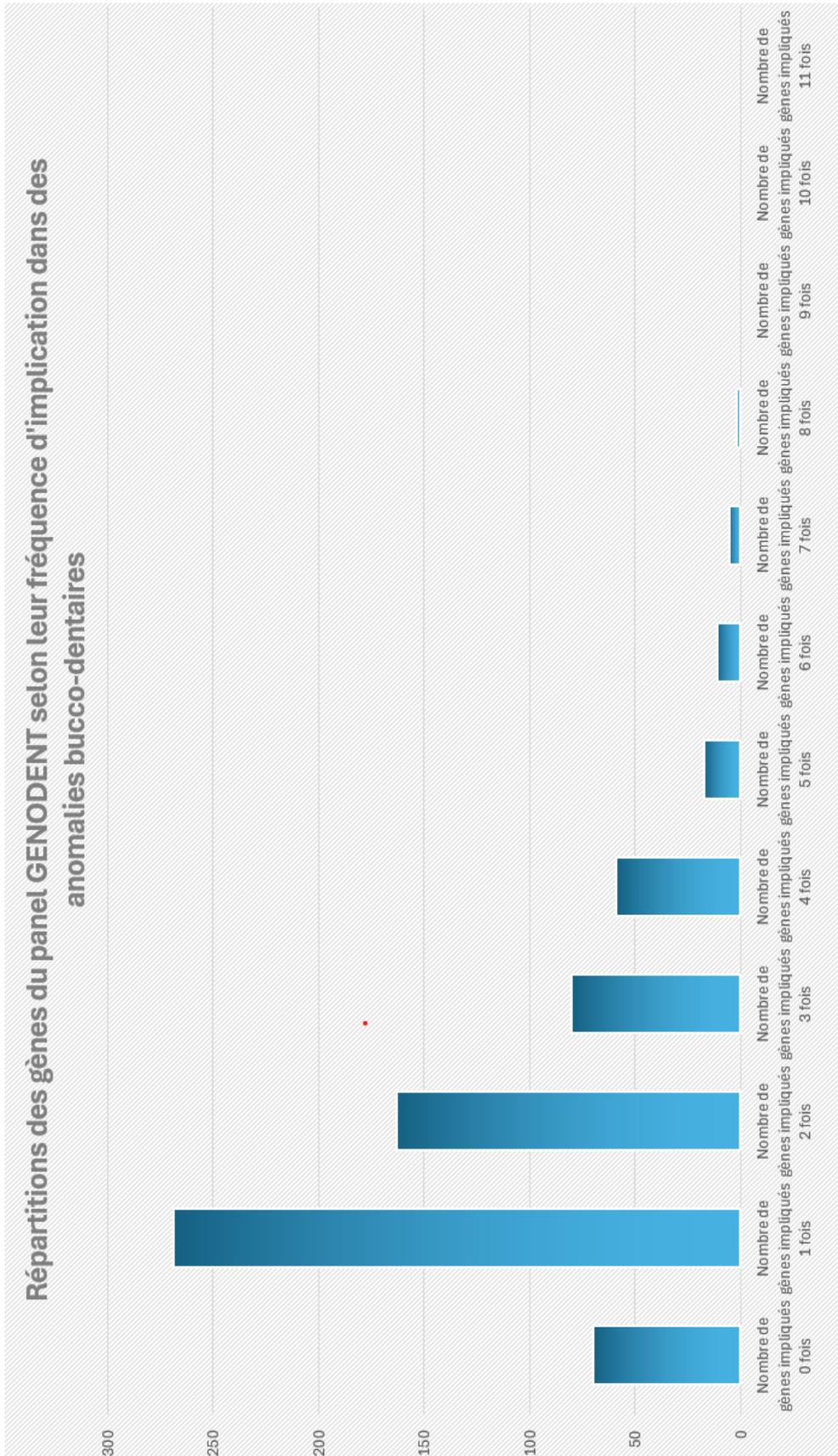


Figure 15 : Répartition des gènes du panel GENODENT selon leur fréquence d'implication dans les anomalies bucco-dentaires

0 implication	69
1 implication	269
2 implications	162
3 implications	82
4 implications	59
5 implications	17
6 implications	12
7 implications	5
8 implications	1
9 implications	0
10 implications	0
11 implications	0

*Tableau 5 : nombre de familles d'anomalies dans lesquelles sont impliqués les gènes du panel*

L'analyse des résultats révèle les gènes les plus impliqués dans les anomalies bucco-dentaires. Le gène provoquant le plus d'anomalies de développement de la sphère bucco-dentaire est le gène *DHCR7*.

Le gène *DHCR7* est impliqué dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, qui est un syndrome très grave avec de lourdes répercussions, notamment bucco-dentaires. Ce syndrome est dû à un variant pathologique du gène *DHCR7* provoquant un défaut de synthèse du cholestérol. Le tableau clinique des patients atteints est très large avec notamment un retard mental, un retard de croissance, des malformations congénitales et des anomalies bucco-dentaires telles que des encombrements, des diastèmes, une oligodontie, des dents surnuméraires, une éruption prématurée des dents, une hypoplasie de l'émail, et des anomalies des bases osseuses telles qu'une micrognathie, une rétrognathie et une fente labio-palatine. *DHCR7* est le seul gène porté responsable de ce syndrome, c'est pour cela que tous les symptômes lui sont attribués. (37)

Les résultats révèlent les rôles ainsi que les étapes dans lesquels sont impliqués les gènes du panel.

On retrouve 5 gènes impliqués 7 fois, 12 gènes impliqués 6 fois, 17 gènes impliqués 5 fois, 59 gènes impliqués 4 fois, 82 gènes impliqués 3 fois, 162 gènes impliqués 2 fois et 269 gènes impliqués 1 fois.

Nous observons donc que certains gènes sont présents dans plusieurs familles d'anomalies. Par exemple, le gène *NAA10* est impliqué dans 5 familles d'anomalies bucco-dentaires. En effet, ce gène est responsable de deux syndromes d'origine génétique : la microphthalmie de Lentz et le syndrome d'Odgen. Ces deux syndromes possèdent des signes cliniques importants et caractéristiques, avec des anomalies bucco-dentaires associées. Par exemple on retrouve dans la microphthalmie de Lentz des anomalies morphologiques des incisives, une fente labio-palatine ainsi qu'un retard d'éruption et des anomalies de l'émail. (38) Les patients atteints du syndrome d'Odgen présentent des anomalies du palais ainsi qu'une hyperplasie gingivale. (39)

Nous pouvons observer que pour des nombres d'implication plus faibles nous retrouvons plus de gènes impliqués. Cela s'explique par le fait que certains gènes du panel sont exprimés lors de moins d'étapes de l'embryogénèse ou possèdent un rôle très précis sur une étape du développement bucco-dentaire.

Par exemple les gènes *AMELX* et *ENAM* sont impliqués dans 2 familles d'anomalies bucco-dentaires : dans les amélogénèses imparfaites ainsi que dans les anomalies morphologiques, ils sont notamment responsables de microdontie. Le rôle de ces gènes est très précis lors de l'odontogénèse : ils interviennent au moment de l'amélogénèse. Ces gènes provoquent des amélogénèses imparfaites hypoplasiques : l'émail est présent en moindre quantité ce qui provoque une diminution du volume de la dent. (40) Malgré le rôle essentiel de ces gènes au développement de la dent, leur implication très précise lors d'une étape du développement explique leur faible nombre d'apparition dans les résultats des recherches.

#### **4) Discussion**

L'analyse 676 gènes du panel GENODENT met en lumière l'importance du moment d'expression des gènes au cours de l'embryogenèse. En effet, les mutations des gènes impliqués lors des stades précoces du développement embryonnaire ont tendance à provoquer des anomalies majeures comme l'absence de dents (agénésie, hypodontie, oligodontie, anodontie), la présence de dents surnuméraires (hyperdontie) ou encore des anomalies de fusion des bourgeons faciaux provoquant des anomalies crâniofaciales telles que les fentes labio-palatines ou l'holoprosencéphalie. (41,42)

Par exemple, les gènes *MSX1* et *PAX9*, essentiels durant la formation initiale des bourgeons dentaires, sont fortement impliqués dans les agénésies dentaires, et une mutation de ces gènes peut entraîner des anomalies de nombre. (43,44) Par ailleurs, plusieurs membres de la famille *FGF* et le gène *SHH*, qui sont des gènes majeurs exprimés au début de la formation crâniofaciale, sont associés aux fentes labio-palatines et aux malformations faciales sévères en cas de mutation. (45,46) Ces observations montrent que les altérations des gènes actifs aux stades précoces de l'embryogenèse affectent principalement la formation et l'organisation spatiale des structures bucco-dentaires, provoquant des anomalies de nombres et de position des dents ainsi que des structures crânio-faciales.

À l'inverse, les gènes exprimés plus tard dans l'embryogenèse, durant la phase de morphogenèse dentaire, sont plus fréquemment impliqués dans des anomalies structurelles et dans les anomalies de forme. Des mutations dans des gènes tels que *AMELX* et *ENAM* (impliqués dans la formation de l'émail) ou *COL1A1* (impliqué dans la formation de la dentine), qui sont exprimés lors de la différenciation terminale des améloblastes et odontoblastes, entraînent des défauts des structures dentaires comme l'amélogénèse imparfaite, la dentinogénèse imparfaite, ou des anomalies de racine. (40,47)

Certains gènes présentent une expression à plusieurs stades de l'odontogénèse, expliquant leur implication dans diverses catégories d'anomalies bucco-dentaires. (Figure 16) On parle de la pléiotropie de certains gènes : ce terme fait référence au phénomène dans lequel un seul locus affecte plusieurs traits phénotypiques. Par exemple, les gènes *FGF* et *SHH* évoqués précédemment pour leur rôle dans les anomalies crânio-faciales avec les fentes labiopalatines par exemple sont également

impliqués dans d'autres anomalies bucco-dentaires. En effet, ces gènes sont d'abord impliqués dans la fusion des bourgeons maxillaires, puis sont exprimés dans l'ectoderme oral, ce qui permet l'initiation du développement dentaire. On retrouve ces gènes exprimés tout au long des stades de développement de l'organe dentaire et également lors de l'amélogenèse et de la dentinogenèse. (48)

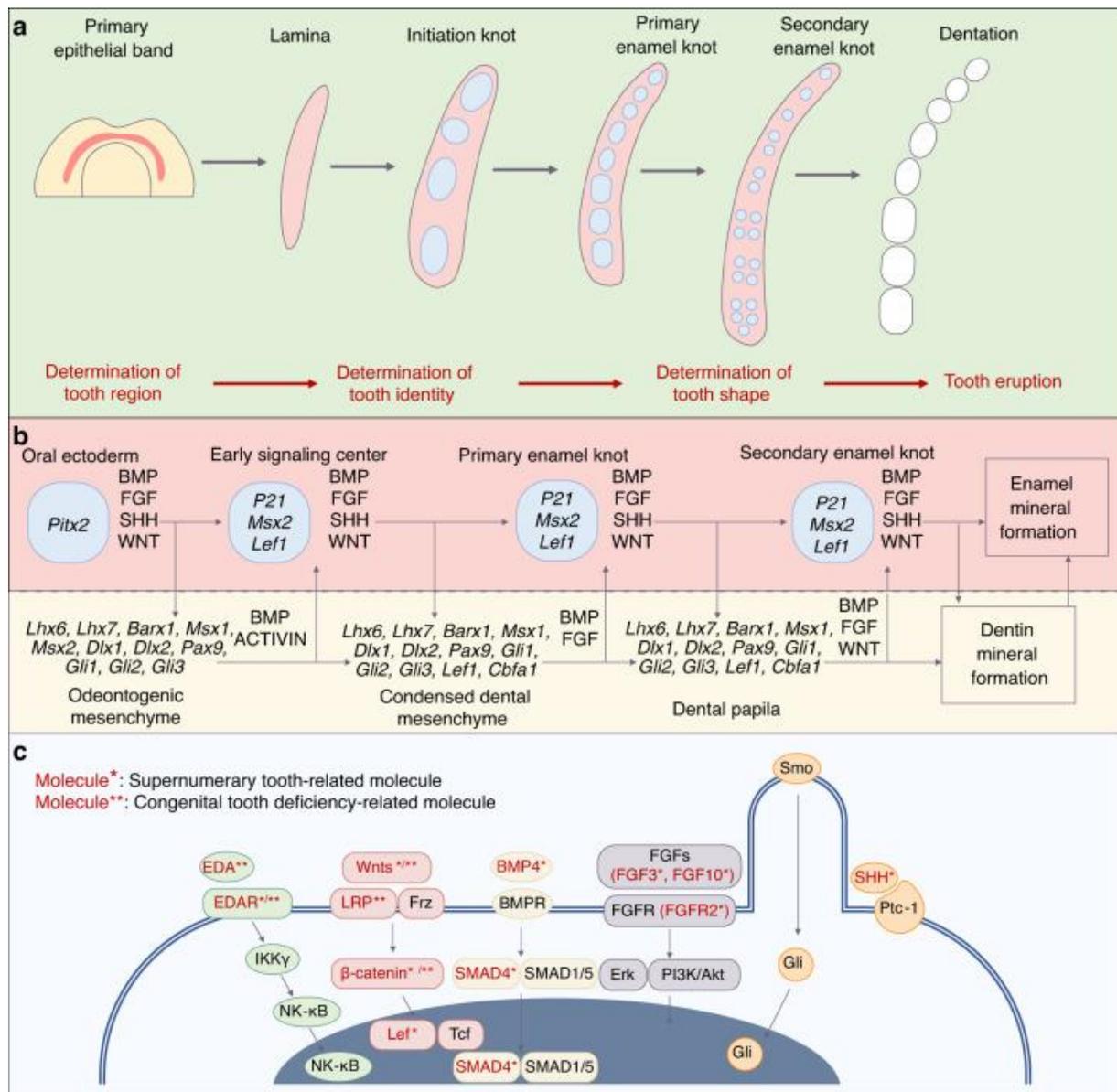


Figure 16 : Processus de développement des dents et principales voies de signalisation (48)

- a. Schéma illustrant les différents stades de développement dentaire de la lame dentaire à la denture finale.
- b. Molécules et voies de signalisations impliquées à chaque étape du développement dentaire.
- c. Principales voies de signalisation impliquées dans les anomalies de nombre.

D'autres gènes illustrent aussi les expressions multiples d'un même gène à différents stades du développement embryonnaire. Par exemple, le gène *GRHL2* est impliqué dans un syndrome de dysplasie ectodermique autosomique récessive et cause une hypodontie ainsi qu'une hypoplasie de l'émail. (49) On peut également remarquer dans les fonctions multiples des gènes que de nombreux gènes responsables d'anomalies de nombre, de taille et de forme sont mutés dans les trois familles d'anomalies. On peut citer comme illustration de ce continuum d'anomalies l'association entre l'agénésie de l'incisive latérale maxillaire et la dent controlatérale riziforme, notamment lors des mutations de *EDA* et *WNT10A*. (50) La diversité des effets observés résulte de l'expression temporelle différente de ces gènes, soulignant l'importance de leur implication à plusieurs étapes du développement. La pléiotropie de certains gènes engendre également des anomalies au niveau d'autres organes : la détection et les connaissances des mécanismes responsables des anomalies bucco-dentaires peuvent également permettre la détection d'anomalies en dehors de la sphère orale. Nous pouvons prendre comme exemple le syndrome émail-rein (ERS) qui est une maladie génétique rare, due à des mutations bi-alléliques du gène *FAM20A*. Ce syndrome se manifeste par une amélogénèse imparfaite de type hypoplasique, une éruption dentaire perturbée, des calcifications intrapulpaire, une fibromatose gingivale, ainsi qu'une néphrocalcinose. Les dépôts de calcium au niveau des reins vont entraîner une altération de la fonction rénale. Le diagnostic clinique de l'amélogénèse imparfaite ainsi que le diagnostic génétique de la mutation *FAM20A* peuvent permettre une prise en charge plus rapide des complications rénales liées à ce syndrome. (51)

Il est important de noter que certains gènes inclus dans notre panel n'ont pas encore été clairement associés à des anomalies bucco-dentaires spécifiques, bien que leur rôle

dans le développement crâniofacial ou dentaire soit fortement suspecté. Certains de ces gènes ont été inclus en raison de leurs fonctions régulatrices générales dans la croissance et le développement embryonnaire. Par exemple, le gène *SLC34A1* est exprimé lors du développement dentaire, cependant son rôle dans des anomalies n'a pas encore été prouvé. (52) L'étude de ces gènes dans des modèles animaux, notamment via le transcriptome murin, offre des perspectives intéressantes pour mieux comprendre leur rôle dans le développement dentaire. Une étude réalisée en 2013 a mis en place une analyse transcriptomique du développement des incisives mandibulaires, des molaires mandibulaires ainsi que des molaires maxillaires chez des modèles murins. Le but était d'analyser l'expression différentielle des gènes conduisant à la génération de types de dents spécifiques afin de comprendre comment des mêmes voies de signalisation moléculaires pouvaient aboutir à des organes différents. Cette étude a permis de construire plusieurs réseaux de régulation impliqués dans le développement des incisives et des molaires murines ainsi que d'analyser leur niveau d'expression selon la localisation de la dent. Cette étude a permis de mettre en lumière plus de 200 gènes impliqués dans le développement dentaire chez les modèles murins qui n'étaient pas décrits dans la littérature jusqu'ici, ainsi que de quantifier leur niveau d'expression. Plusieurs de ces gènes ont été inclus dans le panel GENODENT, par exemple on retrouve *ALX1*, *ALX3*, *PAX3*, *CACNA2D3*. (53) L'analyse comparative des gènes exprimés chez la souris et l'homme permet d'identifier des gènes candidats potentiels pour des études plus approfondies concernant la recherche dans les maladies rares humaines.

Parmi les gènes du panel dont l'implication dans des anomalies bucco-dentaires n'a pas encore été démontrée dans la littérature, on retrouve également les gènes candidats, impliqués dans des cas cliniques isolés. Un cas clinique isolé ou une famille présentant une anomalie bucco-dentaire spécifique peuvent ainsi conduire à l'identification de nouveaux gènes responsables. Dans ces cas isolés, les analyse de l'exome ou du génome entier permettent de mettre en lumière des gènes candidats, dont les mutations peuvent être responsables d'anomalies bucco-dentaires. Le nombre de gènes présents dans cette catégorie de gènes « candidats » est amenés à augmenter significativement dans les années à venir grâce au Plan Médecine France Génomique 2025 (PMFG 2025). Ce plan répond à une demande du Premier ministre français à Alliance Aviesan (l'alliance

nationale pour les sciences de la vie et de la santé) en 2015. Cette demande avait pour but d'améliorer l'accès au diagnostic génétique en France, notamment dans le cadre de la lutte contre le cancer, afin de mettre la France dans le peloton de tête de l'innovation génomique. La mise en place de ce plan a également pour objectif de diminuer l'errance diagnostic pour les patients atteints de maladies rares. Ce plan s'inscrit dans une perspective de médecine personnalisée, en exploitant les avancées dans le séquençage de l'ADN pour offrir des solutions diagnostiques et thérapeutiques plus précises grâce à des infrastructures de pointe, comme des plateformes de séquençage de nouvelle génération, et une base de données centralisée, afin d'identifier des mutations génétiques responsables, facilitant ainsi l'obtention d'un diagnostic et le développement de traitements adaptés. (54)

Ces découvertes peuvent être renforcées par des études d'association à l'échelle du génome (GWAS), qui permettent d'identifier des loci génétiques associés à une susceptibilité accrue aux anomalies bucco-dentaires. Le GWAS (*Genome-Wide Association Study*), ou étude d'association pangénomique, est une méthode utilisée en génétique pour identifier des variations génétiques associées à des traits spécifiques ou à des maladies. L'objectif principal du GWAS est de trouver des associations entre certaines variations génétiques, appelées polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs, *Single Nucleotide Polymorphisms*), et des caractéristiques phénotypiques ou des pathologies. Pour cela on compare les génomes de deux groupes d'individus : ceux qui ont un trait ou une maladie particulière (groupe « cas ») et ceux qui ne l'ont pas (groupe « contrôle »). Ensuite pour ces deux groupes on réalise une analyse génomique des SNPs qui sont examinés à travers l'ensemble du génome pour détecter les différences entre les deux groupes. L'objectif de cette recherche est de trouver les SNPs qui sont plus fréquents chez les individus malades ou avec un trait donné. Si un SNP est beaucoup plus présent dans le groupe « cas » que dans le groupe « contrôle », il peut être associé à une prédisposition à cette maladie ou à ce trait. Cependant, cela ne signifie pas nécessairement que ce SNP est la cause directe de la maladie. (55)

Le GWAS a permis de découvrir de nombreux gènes impliqués dans des maladies complexes, notamment dans les anomalies bucco-dentaires. (56) Ces études peuvent aider à prédire la susceptibilité génétique d'une personne à une maladie donnée, ouvrant

ainsi la voie à des traitements plus ciblés. Par exemple, une recherche utilisant le GWAS publiée en 2023 à montrer l'implication du gène *IRX5* dans les anomalies d'occlusion ainsi que dans les hypodonties en révélant des mutations récurrentes dans ce gène, ce qui permet de déterminer son rôle potentiel dans la pathogenèse de ces anomalies. (57)

Par ailleurs, bien que certains gènes identifiés n'aient pas encore montré d'association directe avec des anomalies bucco-dentaires, lors des recherches dans la littérature, ils se révèlent fréquemment impliqués dans des pathologies telles que les cancers, en particulier les cancers buccaux, digestifs ou colorectaux. Le processus cancéreux repose sur une réactivation de mécanismes embryonnaires ; l'implication de ces gènes dans les processus tumoraux renforce l'hypothèse de leur rôle dans le développement embryonnaire. Par exemple, le gène *AR* est impliqué dans plusieurs cancers, dont certains cancers digestifs comme le cancer colorectal. Il joue un rôle dans la prolifération cellulaire et la régulation des hormones, ce qui peut influencer le développement de certains cancers. (58)

D'autres gènes présentent un lien prouvé entre anomalies bucco-dentaires et cancer. Un exemple est *AXIN2*, déjà mentionné pour son rôle dans les agénésies dentaires, il est également un facteur de risque majeur pour les cancers colorectaux, hépatocellulaires, les cancers de la prostate, de l'ovaire ou du poumon. (59) Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les dents manquantes peuvent être un marqueur prédictif de prédisposition au cancer. (60)

De plus, il est intéressant de constater que plusieurs gènes identifiés dans cette étude sont également impliqués dans des myopathies. Les gènes *ORAI1* et *STIM1*, par exemple, sont connus pour leur rôle dans la signalisation calcique dans les cellules musculaires, mais des mutations de ces gènes ont également été associées à des anomalies de l'émail, comme l'amélogenèse imparfaite en étant impliqués dans une dysplasie ectodermique. Ces mutations ont cependant des effets différents selon le contexte pathologique : dans les myopathies, elles entraînent des gains de fonction aux gènes, tandis que dans les anomalies bucco-dentaires, elles provoquent des pertes de fonction, illustrant la plasticité fonctionnelle des gènes en fonction des tissus et des moments d'expression au cours du développement. (61) Cette observation ouvre des perspectives

intéressantes sur les relations génétiques et fonctionnelles entre des pathologies d'organes différents.

En somme, l'analyse génétique des anomalies bucco-dentaires souligne non seulement la complexité des processus de développement impliqués, mais aussi l'importance des études génétiques pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents. L'intégration de nouvelles approches, comme les études GWAS et les modèles animaux, devrait permettre d'identifier des gènes candidats supplémentaires et de mieux cerner leurs rôles dans le développement dentaire, avec des implications potentielles pour le diagnostic précoce et les traitements ciblés. De nombreux gènes montrent des implications multiples dans l'embryogenèse. En effet, les gènes codant pour des molécules exprimées uniquement lors du développement dentaire sont limités ; parmi eux on peut citer les gènes *AMELX*, *ENAM* ou encore *AMBN*. La cavité buccale ainsi que les anomalies de développement pouvant la toucher peuvent être des éléments diagnostics intéressants dans la détection précoce de maladies syndromiques. (24)

Le panel GENODENT est un regroupement de gènes associés à des maladies rares avec des expressions bucco-dentaires, il est donc en perpétuel amélioration. En effet, les maladies rares sont souvent difficiles à caractériser en raison de la variabilité de leurs symptômes et du nombre limité de cas disponibles pour l'étude. Chaque nouvelle recherche, découverte de cas, et les avancées dans les techniques d'analyse de l'ADN contribuent à l'extension et à la précision de ce panel. En effet, au cours des vingt dernières années, les panels de gènes, les microarrays, le séquençage de l'exome ainsi que les avancées en génomique, notamment dans les technologies de séquençage de nouvelle génération, ont permis d'identifier les mutations causales chez de nombreux patients atteints de maladies rares et ont également permis d'identifier des mutations jusqu'ici méconnues. Parmi ces technologies on retrouve le séquençage de l'ARN, la métabolomique, la protéomique et le profilage des méthylations, qui viennent compléter le séquençage génomique à lecture courte (NGS).

De nouveaux gènes impliqués dans des anomalies bucco-dentaire syndromiques ou non syndromiques sont découverts régulièrement à l'aide de ces technologies de

séquençages génétiques. L'actualisation régulière du panel est cruciale afin d'intégrer de nouveaux gènes associés aux manifestations bucco-dentaires.

De plus, chaque fois qu'un nouveau cas de maladie rare à expression bucco-dentaire est identifié, il enrichit les connaissances cliniques et génétiques disponibles. Cela permet non seulement de préciser le panel de gènes, mais aussi d'affiner notre compréhension des variantes génétiques et de leur lien avec les manifestations phénotypiques associées.

Les nouvelles avancées retrouvées dans les articles récents permettent de mettre à jour ce panel. Ces avancées peuvent être due à l'analyse de nouveaux cas cliniques ou à l'aide de nouvelles technologies de séquençage et de lecture de l'ADN. Différentes approches permettent d'améliorer le diagnostic et de mieux comprendre les mécanismes moléculaires des maladies rares. Ces technologies ont notamment permis d'identifier des mutations causales chez certains patients. Par ailleurs, la validation fonctionnelle des variantes génétiques identifiées via des modèles *in vitro* et *in vivo* est essentielle pour approfondir notre compréhension des mécanismes moléculaires des maladies et pour améliorer leur prise en charge avec des perspectives de thérapies ciblées. Il est également intéressant de mettre en place des outils informatiques automatisés et rapides, pour identifier de nouvelles associations gène-maladie. (62)

La question de la pertinence de l'utilisation de panel pour les diagnostics génétiques des maladies rares peut se poser également. En effet, de nombreux progrès technologiques ont été fait concernant les séquençages de l'exome et du génome, les rendant plus rapides et plus abordables. (63) Le séquençage par panel de gènes et le séquençage de l'exome complet sont deux approches de diagnostic génétique utilisées pour détecter des mutations liées à des maladies. Le séquençage par panel de gènes cible un groupe précis de gènes associés à une maladie ou à un ensemble de pathologies spécifiques, sélectionnés en fonction de leur lien établi avec l'état clinique suspecté. Le séquençage de l'exome complet, en revanche, analyse l'intégralité des régions codantes du génome (l'exome), qui représente environ 1 à 2 % du génome total mais contient la majorité des mutations génétiques connues pour causer des maladies. Ces deux approches sont

utilisées en fonction des indications cliniques et de la probabilité d'une base génétique identifiable.

Le séquençage par panel de gènes est une approche ciblée qui permet de concentrer l'analyse sur des gènes connus pour leur rôle dans certaines maladies, ce qui rend le test à la fois rentable et rapide à interpréter. Cela est particulièrement avantageux pour des pathologies bien définies avec une composante génétique clairement identifiée, permettant une détection rapide des variants pathogènes avec un coût réduit. En revanche, le séquençage de l'exome complet offre une couverture étendue des régions codantes, permettant de détecter un large éventail de variants pathogènes. Il est également utile pour identifier de nouvelles associations gène-maladie, ce qui le rend particulièrement précieux pour les cas de diagnostic complexe où plusieurs gènes pourraient être impliqués.

Malgré ses avantages, le séquençage par panel de gènes présente des limites, notamment une couverture restreinte qui exclut d'autres gènes susceptibles de jouer un rôle dans la maladie. Cette approche peut donc passer à côté de mutations non ciblées, limitant sa capacité à fournir une analyse exhaustive lorsque la cause génétique est incertaine. Quant au séquençage de l'exome complet, il est plus précis et génère une grande quantité de données, pouvant inclure des découvertes fortuites ; des variants génétiques non liés à la question clinique initiale. Bien que ces informations puissent être utiles pour la gestion préventive des risques, elles nécessiteront souvent une interprétation approfondie.

Le choix entre le séquençage par panel de gènes et le séquençage de l'exome complet dépend des caractéristiques cliniques du patient. Le séquençage par panel est particulièrement adapté aux maladies génétiques bien définies où un petit ensemble de gènes est généralement impliqué. En revanche, le séquençage de l'exome complet est recommandé pour les cas non mesurés ou présentant des symptômes atypiques, où une analyse plus large est nécessaire pour couvrir un large éventail de gènes. Il est également utile pour explorer les cas où la base génétique de la maladie est incertaine, permettant ainsi d'augmenter les chances de découvrir des mutations nouvelles ou rares. (64)

## CONCLUSIONS

Les maladies rares, définies en Europe comme touchant moins d'une personne sur 2 000, représentent un défi majeur pour les systèmes de santé. Avec plus de 7000 maladies répertoriées à ce jour, souvent d'origine génétique (80% des cas), leur diagnostic est complexe et long, prenant parfois des années, du fait de leur faible prévalence ainsi que de l'insuffisance des connaissances les concernant. Les patients et leurs familles doivent souvent faire face à un parcours médical long et incertain. Les enjeux majeurs du troisième plan national sur les maladies rares (PNMR3 2018-2024) ont été d'orienter la recherche et le soin vers les diagnostics de certitude et de précision via les tests génétiques afin de diminuer l'errance et les impasses diagnostique et thérapeutiques retrouvées dans ces maladies. Les personnes concernées sont prises en charge et suivies en interaction avec les réseaux des centres de référence (CRMR) et de compétences (CCMR) maladies rares comme le réseau des maladies rares orales et dentaires, O-Rares (1) coordonné par le Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Ce réseau appartient à la Filière de santé maladies rares TETECO. (4)

Parmi ces 7000 maladies rares plus de 900 présentent une ou plusieurs expressions bucco-dentaires avec des manifestations qui peuvent être isolées, c'est-à-dire limitées à la cavité buccale ou associées à d'autres symptômes dans le tableau clinique d'un syndrome. Ces anomalies du développement de la dent (anomalies du nombre, de la forme, de la taille des dents, de la structure des tissus minéralisés, du parodonte, de l'éruption...) et de la cavité buccale peuvent être suffisamment singulières et spécifiques pour constituer des signatures diagnostiques. Ainsi l'identification de ces signes d'appel et la reconnaissance par les chirurgiens-dentistes de ces anomalies et de leur rôle potentiel dans le diagnostic de certaines maladies rares peuvent être des éléments clés dans la diminution du temps d'errance médicale des individus atteints. Des examens bucco-dentaires réguliers peuvent révéler des anomalies majeures et orienter les recherches ainsi que les diagnostics cliniques et génétiques.

Le panel GENODENT est une des réalisations du projet RARENET (INTERREG V cofinancé par l'UE (FEDER) Rhin Supérieur) visant à proposer un diagnostic génétique complétant

le diagnostic des maladies rares à expressions bucco-dentaires. Ce panel a été élaboré premièrement dans un cadre de recherche en 2015 par Prasad *et al.* (6), puis transposé en panel diagnostic en 2019 par Rey *et al.* (7) dans le Laboratoire de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Il utilise les nouvelles technologies développées dans le domaine du séquençage génétique à haut débit (NGS) pour identifier les variants pathogènes dans les gènes responsables de ces maladies rares. A ce jour le panel contient 676 gènes (version 7.0). Il est cependant en constante évolution car il est mis à jour régulièrement selon les avancées de la recherche et les découvertes de nouveaux gènes.

Le panel GENODENT regroupe des gènes reconnus pour leurs implications dans des maladies rares à expressions bucco-dentaires chez l'homme, ces gènes représentent la partie dite « *Diagnostic* » du panel, mais également des gènes appelés « *Recherche* » connus pour leurs rôles durant l'embryogenèse, leur appartenance à des voies de signalisations importantes lors de l'odontogenèse, l'identification d'anomalies dentaires dans les modèles animaux d'inactivation ou la présence de variants identifiés dans l'exome ou le génome de patients atteints de maladies rares sans preuve démontrée de la pathogénicité de ces mutations dans la littérature au moment de leur incorporation dans le panel (nouveaux gènes, variants de signification inconnue).

Ce travail de thèse a pour but de classer les gènes analysés par grandes familles d'anomalies bucco-dentaires, afin de faciliter leur analyse et d'améliorer la disponibilité et l'accès aux tests génétiques.

Cette classification des gènes du panel a nécessité la réalisation d'un tableau (*annexe 1*) reliant chaque gène à la ou les manifestations bucco-dentaires dont il est responsable. Chaque gène a ainsi été rangé dans différents sous panels correspondants à ces grandes familles d'anomalies. Au total, onze sous panels ont été définis, en se basant notamment sur l'article de de La Dure-Molla *et al.* (2019) qui décrit ce champ d'expertise ainsi que selon la base de données D4/phenodent. (3,11) Chaque sous panel est nommé selon l'ontologie du phénotype humain (HPO). (27) Les onze sous panels ont également été divisés en plusieurs catégories afin de préciser davantage la ou les anomalies causées par les variants pathogènes de chaque gène.

Afin de compléter le tableau de synthèse, un travail de recherche approfondie dans la littérature a été effectué. Dans un premier temps une analyse de l'expression génétique lors des étapes embryologiques de l'odontogenèse a été nécessaire afin de déterminer les gènes majeurs impliqués dans le développement de la cavité buccale, ainsi que l'organisation temporelle des signaux moléculaires pour déterminer quelles étapes de l'odontogenèse peuvent être perturbées en cas de mutations pathogènes des gènes impliqués. Cette étape de recherche a permis l'organisation des gènes connus pour leurs implications dans des maladies rares à manifestations bucco-dentaires, ainsi que les gènes connus pour leur rôle crucial dans l'odontogenèse, et leur classification dans les ou les sous panels correspondants. Pour les gènes de la catégorie « Recherche », l'utilisation des bases de données Pubmed (65), OMIM (31) et Orphanet (2) a été nécessaire afin de croiser les informations présentes sur chacune d'entre elles pour déterminer les implications des gènes dans les anomalies bucco-dentaires.

Le tableau de synthèse du travail de recherche a permis d'analyser la répartition des gènes du panel et des anomalies bucco-dentaires. La réalisation de ce tableau de synthèse a été pensée dans le but de pouvoir trouver aisément les gènes les plus souvent impliqués dans des anomalies bucco-dentaires afin de pouvoir orienter le diagnostic génétique.

La réalisation de ces travaux de recherches ainsi que la classification du panel GENODENT en sous panels ont permis de mettre en lumière plusieurs éléments importants pour la compréhension des maladies rares. En effet, cette classification illustre la pléiotropie de certains gènes ainsi que l'importance du moment d'expression de ceux-ci dans le développement de l'organe dentaire. Des variants provoquant une inactivation ou un gain de fonction d'un gène impliqué durant les stades de développement précoces de la cavité buccale entraînent des répercussions différentes que ces mêmes variations sur un gène impliqué durant les phases plus tardives de l'embryogenèse. Un gène exprimé majoritairement en début d'odontogenèse provoquera principalement des anomalies de nombre ou des anomalies du développement crânio-facial tandis qu'une mutation pathogène d'un gène exprimé plus tard provoquera davantage des anomalies de structures dentaires, telles que les amélogenèses ou dentinogenèses imparfaites par exemple.

La pléiotropie des gènes est illustrée par la présence d'un même gène dans plusieurs familles d'anomalies bucco-dentaires. Cela met en lumière les expressions multiples de certains gènes : ces gènes sont exprimés à différents moments de l'odontogenèse, mais également dans différents tissus et organes, ce qui les implique dans des pathologies syndromiques. Cette observation permet également de souligner la présence de gènes dont les rôles sont cloisonnés au développement d'un élément de la cavité buccale uniquement, et dont la mutation n'affectera pas d'autres structures ou organes.

Le panel GENODENT est en constante évolution grâce à la progression de la recherche dans le domaine des maladies rares et de l'analyse génétique. L'augmentation des connaissances et des moyens permettant le séquençage génétique ainsi que la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) (54) laissent présager des mises à jour de plus en plus régulières de ce panel ainsi qu'une augmentation importante des connaissances concernant les maladies rares. Cependant, les nouvelles techniques de séquençage via l'exome ou le génome permettent des analyses génétiques de plus en plus rapides et exhaustives, et à un coût abordable, des variants génétiques chez les patients atteints de maladies rares et remettent en question la pertinence de l'utilisation de panels de gènes limités qui ne permettent qu'une analyse ciblée et déterminée à l'avance de certaines parties du génome, laissant ainsi des potentiels variants pathogènes non découverts.

Ce travail de subdivision du panel GENODENT selon les grandes familles d'anomalies du développement de la dent et de la cavité buccale et des maladies rares associées va permettre une meilleure mise en valeur de cet outil de diagnostic génétique et une identification plus facile par les professionnels de santé des maladies rares ciblées notamment dans les bases de données de référence comme Orphanet. (2)



## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : HINSCHBERGER Léna

Titre de la thèse : **Médecine bucco-dentaire personnalisée : l'expérience du panel GenoDENT**

Directeur de thèse : Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN

VU

Strasbourg, le : 17/01/2025  
Le Président du Jury,

Professeur A. BLOCH-ZUPAN

VU

Strasbourg, le : 11.02.2025  
Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur F. MEYER

## **Bibliographie**

1. O-Rares : Manifestations orales et dentaires des maladies rares - Strasbourg [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.o-rares.com/>
2. Orphanet [Internet]. [cited 2024 Sep 19]. Available from: <https://www.orpha.net/fr>
3. de La Dure-Molla, M., Fournier, B. P., Manzanares, M. C., Acevedo, A. C., Hennekam, R. C., Friedlander, L., Boy-Lefèvre, M. L., Kerner, S., Toupenay, S., Garrec, P., Vi-Fane, B., Felizardo, R., Berteretche, M. V., Jordan, L., Ferré, F., Clauss, F., Jung, S., de Chalendar, M., Troester, S., Kawczynski, M., Bloch-Zupan, A. (2019). Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *American journal of medical genetics. Part A*, 179(10), 1913–1981. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61316>
4. Filière TeteCou : Malformations rares tête cou dents [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.tete-cou.fr/>
5. RARENET [Internet]. [cited 2024 Sep 11]. Available from: <http://www.rarenet.eu/en/presentation/>
6. Prasad, M. K., Geoffroy, V., Vicaire, S., Jost, B., Dumas, M., Le Gras, S., Switala, M., Gasse, B., Laugel-Haushalter, V., Paschaki, M., Leheup, B., Droz, D., Dalstein, A., Loing, A., Grollemund, B., Muller-Bolla, M., Lopez-Cazaux, S., Minoux, M., Jung, S., Obry, F., ... Bloch-Zupan, A. (2016). A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *Journal of medical genetics*, 53(2), 98–110. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103302>
7. Rey, T., Tarabeux, J., Gerard, B., Delbarre, M., Le Béhec, A., Stoetzel, C., Prasad, M., Laugel-Haushalter, V., Kawczynski, M., Muller, J., Chelly, J., Dollfus, H., Manière, M. C., & Bloch-Zupan, A. (2019). Protocol GenoDENT: Implementation of a New NGS Panel for Molecular Diagnosis of Genetic Disorders with Orofacial Involvement. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1922, 407–452. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9012-2\\_36](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9012-2_36)
8. Muzzey, D., Evans, E. A., & Lieber, C. (2015). Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Current genetic medicine reports*, 3(4), 158–165. <https://doi.org/10.1007/s40142-015-0076-8>

9. Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing?. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 98(6), 236–238. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340>
10. Qin D. (2019). Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer biology & medicine*, 16(1), 4–10. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055>
11. D[4]/Phenodent [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <http://www.phenodent.org/travaux.php>
12. Scully, C., Bloch-Zupan, A., & Sedano, H. (2012). *Dento/Oro/Craniofacial Anomalies and Genetics*. Elsevier.
13. Thesleff I. (2003). Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *Journal of cell science*, 116(Pt 9), 1647–1648. <https://doi.org/10.1242/jcs.00410>
14. Thesleff, I., Vaahtokari, A., Kettunen, P., & Aberg, T. (1995). Epithelial-mesenchymal signaling during tooth development. *Connective tissue research*, 32(1-4), 9–15. <https://doi.org/10.3109/03008209509013700>
15. Tucker, A., & Sharpe, P. (2004). The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nature reviews. Genetics*, 5(7), 499–508. <https://doi.org/10.1038/nrg1380>
16. Kawashima, N., & Okiji, T. (2016). Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenital anomalies*, 56(4), 144–153. <https://doi.org/10.1111/cga.12169>
17. Thesleff, I., Keränen, S., & Jernvall, J. (2001). Enamel knots as signaling centers linking tooth morphogenesis and odontoblast differentiation. *Advances in dental research*, 15, 14–18. <https://doi.org/10.1177/08959374010150010401>
18. Thesleff, I., & Vaahtokari, A. (1992). The role of growth factors in determination and differentiation of the odontoblastic cell lineage. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia*, 88 Suppl 1, 357–368.

19. Pan, H., Yang, Y., Xu, H., Jin, A., Huang, X., Gao, X., Sun, S., Liu, Y., Liu, J., Lu, T., Wang, X., Zhu, Y., & Jiang, L. (2023). The odontoblastic differentiation of dental mesenchymal stem cells: molecular regulation mechanism and related genetic syndromes. *Frontiers in cell and developmental biology*, *11*, 1174579. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1174579>
20. Lacruz, R. S., Habelitz, S., Wright, J. T., & Paine, M. L. (2017). Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiological reviews*, *97*(3), 939–993. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2016>
21. Smith C. E. (1998). Cellular and chemical events during enamel maturation. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, *9*(2), 128–161. <https://doi.org/10.1177/10454411980090020101>
22. Smith, C. E. L., Poulter, J. A., Antanaviciute, A., Kirkham, J., Brookes, S. J., Inglehearn, C. F., & Mighell, A. J. (2017). Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. *Frontiers in physiology*, *8*, 435. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00435>
23. Lignon, G., de la Dure-Molla, M., Dessombz, A., Berdal, A., & Babajko, S. (2015). L'émail - Un autoassemblage unique dans le monde du minéral [Enamel: a unique self-assembling in mineral world]. *Medecine sciences : M/S*, *31*(5), 515–521. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153105013>
24. de La Dure-Molla, M., Gaucher, C., Dupré, N., Bloch Zupan, A., Berdal, A., & Chaussain, C. (2024). La dent : un marqueur d'anomalies génétiques du développement [The tooth: A marker of developmental abnormalities]. *Medecine sciences : M/S*, *40*(1), 16–23. <https://doi.org/10.1051/medsci/2023190>
25. Zeichner-David, M., Oishi, K., Su, Z., Zakartchenko, V., Chen, L. S., Arzate, H., & Bringas, P., Jr (2003). Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, *228*(4), 651–663. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10404>
26. Butera, A., Maiorani, C., Morandini, A., Simonini, M., Morittu, S., Barbieri, S., Bruni, A., Sinesi, A., Ricci, M., Trombini, J., Aina, E., Piloni, D., Fusaro, B., Colnaghi, A., Pepe, E., Cimarossa, R., & Scribante, A. (2021). 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 (Basel, Switzerland)*, 8(6), 432. <https://doi.org/10.3390/children8060432>

27. Ontologie du phénotype humain [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://hpo.jax.org/>
28. Köhler, S., Carmody, L., Vasilevsky, N., Jacobsen, J. O. B., Danis, D., Gourdine, J. P., Gargano, M., Harris, N. L., Matentzoglou, N., McMurry, J. A., Osumi-Sutherland, D., Cipriani, V., Balhoff, J. P., Conlin, T., Blau, H., Baynam, G., Palmer, R., Gratian, D., Dawkins, H., Segal, M., ... Robinson, P. N. (2019). Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic acids research*, 47(D1), D1018–D1027. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1105>
29. Duke, A., Paterson, M., P Ashley, M., & MacNab, L. (2023). The genetic basis of hypodontia in dental development. *British dental journal*, 235(7), 525–528. <https://doi.org/10.1038/s41415-023-6384-67>
30. Song, Y., Song, F., Xiao, X., Song, Z., & Liu, S. (2023). Expression Levels of WNT Signaling Pathway Genes During Early Tooth Development. *Organogenesis*, 19(1), 2212583. <https://doi.org/10.1080/15476278.2023.2212583>
31. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://omim.org/>
32. Bloch-Zupan, A., Rey, T., Jimenez-Armijo, A., Kawczynski, M., Kharouf, N., O-Rare consortium, Dure-Molla, M., Noirrit, E., Hernandez, M., Joseph-Beaudin, C., Lopez, S., Tardieu, C., Thivichon-Prince, B., ERN Cranio Consortium, Dostalova, T., Macek, M., Jr, International Consortium, Alloussi, M. E., Qebibo, L., Morkmued, S., ... Laugel-Haushalter, V. (2023). *Amelogenesis imperfecta*: Next-generation sequencing sheds light on Witkop's classification. *Frontiers in physiology*, 14, 1130175. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1130175>
33. Chhabra, N., Goswami, M., & Chhabra, A. (2014). Genetic basis of dental agenesis--molecular genetics patterning clinical dentistry. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 19(2), e112–e119. <https://doi.org/10.4317/medoral.19158>

34. Kammoun, R., Ghoul, S., Chaabani, I., Ben Salem, K., & Ben Alaya, T. (2024). Dental and jawbone abnormalities linked to amelogenesis imperfecta: A retrospective and analytic study comparing panoramic radiographs. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 44(3), 878–885. <https://doi.org/10.1111/scd.12935>
35. Barron, M. J., McDonnell, S. T., Mackie, I., & Dixon, M. J. (2008). Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-31>
36. Schmuckli, R., Lipowsky, C., & Peltomäki, T. (2010). Prevalence and morphology of supernumerary teeth in the population of a Swiss community. Short communication. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia*, 120(11), 987–993.
37. Rojare, C., Opdenakker, Y., Laborde, A., Nicot, R., Mention, K., & Ferri, J. (2019). The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *International orthodontics*, 17(2), 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2019.03.020>
38. Esmailpour, T., Riazifar, H., Liu, L., Donkervoort, S., Huang, V. H., Madaan, S., Shoucri, B. M., Busch, A., Wu, J., Towbin, A., Chadwick, R. B., Sequeira, A., Vawter, M. P., Sun, G., Johnston, J. J., Biesecker, L. G., Kawaguchi, R., Sun, H., Kimonis, V., & Huang, T. (2014). A splice donor mutation in NAA10 results in the dysregulation of the retinoic acid signalling pathway and causes Lenz microphthalmia syndrome. *Journal of medical genetics*, 51(3), 185–196. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101660>
39. Gogoll, L., Steindl, K., Joset, P., Zweier, M., Baumer, A., Gerth-Kahlert, C., Tutschek, B., & Rauch, A. (2021). Confirmation of Ogden syndrome as an X-linked recessive fatal disorder due to a recurrent NAA10 variant and review of the literature. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(8), 2546–2560. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62351>
40. Zhang, Z., Zou, X., Feng, L., Huang, Y., Chen, F., Sun, K., Song, Y., Lv, P., Gao, X., Dong, Y., & Tian, H. (2023). Splicing mutations in AMELX and ENAM cause

amelogenesis imperfecta. *BMC oral health*, 23(1), 893.  
<https://doi.org/10.1186/s12903-023-03508-8>

41. Barratt, K. S., & Arkell, R. M. (2018). ZIC2 in Holoprosencephaly. *Advances in experimental medicine and biology*, 1046, 269–299. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-7311-3\\_14](https://doi.org/10.1007/978-981-10-7311-3_14)
42. Ramakrishnan S., & Das, J. M. (2024). Holoprosencephaly. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
43. Peters, H., Neubüser, A., Kratochwil, K., & Balling, R. (1998). Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes & development*, 12(17), 2735–2747. <https://doi.org/10.1101/gad.12.17.2735>
44. Paixão-Côrtes, V. R., Braga, T., Salzano, F. M., Mundstock, K., Mundstock, C. A., & Bortolini, M. C. (2011). PAX9 and MSX1 transcription factor genes in non-syndromic dental agenesis. *Archives of oral biology*, 56(4), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.10.020>
45. Riley, B. M., Mansilla, M. A., Ma, J., Daack-Hirsch, S., Maher, B. S., Raffensperger, L. M., Russo, E. T., Vieira, A. R., Dodé, C., Mohammadi, M., Marazita, M. L., & Murray, J. C. (2007). Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(11), 4512–4517. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607956104>
46. Vaivads, M., Akota, I., & Pilmane, M. (2023). Characterization of SHH, SOX3, WNT3A and WNT9B Proteins in Human Non-Syndromic Cleft Lip and Palate Tissue. *Dentistry journal*, 11(6), 151. <https://doi.org/10.3390/dj11060151>
47. Barron, M. J., McDonnell, S. T., Mackie, I., & Dixon, M. J. (2008). Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-31>
48. Zhang, H., Gong, X., Xu, X., Wang, X., & Sun, Y. (2023). Tooth number abnormality: from bench to bedside. *International journal of oral science*, 15(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00208-x>

49. Petrof, G., Nanda, A., Howden, J., Takeichi, T., McMillan, J. R., Aristodemou, S., Ozoemena, L., Liu, L., South, A. P., Pourreyron, C., Dafou, D., Proudfoot, L. E., Al-Ajmi, H., Akiyama, M., McLean, W. H., Simpson, M. A., Parsons, M., & McGrath, J. A. (2014). Mutations in GRHL2 result in an autosomal-recessive ectodermal Dysplasia syndrome. *American journal of human genetics*, *95*(3), 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.001>
50. Ding, J. N., Liu, H. C., Yu, M., Liu, Y., & Han, D. (2023). *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology*, *58*(8), 821–828. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20230328-00119>
51. Desoutter, A., Cases, O., Collart Dutilleul, P. Y., Simancas Escorcía, V., Cannaya, V., Cuisinier, F., & Kozyraki, R. (2022). Enamel and dentin in Enamel renal syndrome: A confocal Raman microscopy view. *Frontiers in physiology*, *13*, 957110. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.957110>
52. Merametdjian, L., Beck-Cormier, S., Bon, N., Couasnay, G., Sourice, S., Guicheux, J., Gaucher, C., & Beck, L. (2018). Expression of Phosphate Transporters during Dental Mineralization. *Journal of dental research*, *97*(2), 209–217. <https://doi.org/10.1177/0022034517729811>
53. Laugel-Haushalter, V., Paschaki, M., Thibault-Carpentier, C., Dembelé, D., Dollé, P., & Bloch-Zupan, A. (2013). Molars and incisors: show your microarray IDs. *BMC research notes*, *6*, 113. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-113>
54. France médecine génomique 2025 – PFMG 2025 [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://pfm2025.aviesan.fr/presentation-2/>
55. Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature reviews. Genetics*, *20*(8), 467–484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>
56. Fujihara, C., Hafiyah, O. A., & Murakami, S. (2023). Identification of disease-associate variants of aggressive periodontitis using genome-wide association studies. *The Japanese dental science review*, *59*, 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.09.001>
57. Grgic, O., Prijatelj, V., Dudakovic, A., Vucic, S., Dharmo, B., Trajanoska, K., Monnereau, C., Zrimsek, M., Gautvik, K. M., Reppe, S., Shimizu, E., Haworth, S.,

- Timpson, N. J., Jaddoe, V. W. V., Jarvelin, M. R., Evans, D., Uitterlinden, A. G., Ongkosuwito, E. M., van Wijnen, A. J., Medina-Gomez, C., ... Wolvius, E. B. (2023). Novel Genetic Determinants of Dental Maturation in Children. *Journal of dental research*, 102(3), 349–356. <https://doi.org/10.1177/00220345221132268>
58. Xia, T., Sun, H., Huang, H., Bi, H., Pu, R., Zhang, L., Zhang, Y., Liu, Y., Xu, J., Onwuka, J. U., Liu, Y., Cui, B., & Zhao, Y. (2019). Androgen receptor gene methylation related to colorectal cancer risk. *Endocrine connections*, 8(7), 979–987. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0122>
59. Bailleul-Forestier, I., Molla, M., Verloes, A., & Berdal, A. (2008). The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *European journal of medical genetics*, 51(4), 273–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2008.02.009>
60. Hlouskova, A., Bielik, P., Bonczek, O., Balcar, V. J., & Šerý, O. (2017). Mutations in AXIN2 gene as a risk factor for tooth agenesis and cancer: A review. *Neuro endocrinology letters*, 38(3), 131–137.
61. Silva-Rojas, R., Laporte, J., & Böhm, J. (2020). *STIM1/ORAI1* Loss-of-Function and Gain-of-Function Mutations Inversely Impact on SOCE and Calcium Homeostasis and Cause Multi-Systemic Mirror Diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 604941. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.604941>
62. Marwaha, S., Knowles, J. W., & Ashley, E. A. (2022). A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome medicine*, 14(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01026-w>
63. Costain, G., Cohn, R. D., Scherer, S. W., & Marshall, C. R. (2022). Séquençage du génome comme test diagnostique. *Canadian Medical Association Journal*, 194(5), E174—E178. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210549-f>
64. Hirsch, P. (2023). Exploration de nos gènes par panel NGS, séquençage d'exome ou de génome entier : méthodologie et limites. *La Lettre du Cancérologue*, (1).
65. PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov. 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

HINSCHBERGER (Léna) – Médecine bucco-dentaire personnalisée : l'expérience du panel GENODENT.

(Thèse : 3<sup>ème</sup> cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2025 ; N°18 )

N°43.22.25.18

Résumé :

Les maladies rares, affectent moins d'une personne sur 2 000 en Europe et présentent un défi majeur en raison de leur diversité, de leur complexité diagnostique et de leur faible prévalence. Parmi ces 7000 maladies, plus de 900 présentent des manifestations bucco-dentaires, pouvant être isolées ou associées à des syndromes. Ces anomalies (nombre, taille, structure des dents, éruption, parodonte) peuvent servir de signatures diagnostiques, reflétant le rôle clé des chirurgiens-dentistes dans l'orientation des patients vers un diagnostic génétique. Le panel GENODENT, développé dans le cadre du projet RARENET, est un outil de diagnostic utilisant le séquençage à haut débit (NGS) pour identifier les gènes responsables de ces maladies. Ce travail de thèse a permis de classer ces gènes en onze sous-panels correspondant aux anomalies bucco-dentaires, en s'appuyant sur des bases de données D4/phenodent et HPO afin d'obtenir un tableau utilisable pour l'orientation des diagnostics génétiques des patients atteints de maladies rares à expressions bucco-dentaires.

Mots clés : Génétique ; NGS ; test diagnostique ; maladies rares ; anomalies dentaires

Me SH : Genetic ; NGS ; diagnosis ; rare diseases ; dental abnormalities

Jury :

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie  
Professeur MINOUX Maryline  
Docteur DE FONTAINE Sarah

Membre invité : Professeur SCHLUTH BOLARD Caroline

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :  
L. HINSCHBERGER  
45 rue de la course  
67000 STRASBOURG

Adresse de messagerie : lena.hinschberger39@orange.fr