

Dysplasie ectodermique
Oligodontie
Mini-implants
Croissance

Ectodermal dysplasia
Oligodontia
Mini implants
Growth

L'implantologie dans les cas de dysplasie ectodermique

F. CLAUSS, F. OBRY, S. JUNG, J.-C. DAHLET, E. WALTMANN, A. BLOCH-ZUPAN, V. VOGT, M.-C. MANIÈRE

Implantology in cases of ectodermal dysplasia

F. CLAUSS. (IPU-PH). Unité Fonctionnelle d'Odontologie Pédiatrique, Faculté de Chirurgie Dentaire, Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-dentaires, Strasbourg. Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. UMR INSERM 1109, « Nanomédecine Régénérative Ostéo-articulaire et Dentaire », Strasbourg. F. OBRY. (MCU-PH). Unité Fonctionnelle d'Odontologie Pédiatrique, Faculté de Chirurgie Dentaire, Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-dentaires, Strasbourg. Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. S. JUNG. (MCU-PH). Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. J.-C. DAHLET. (Attaché Hospitalier). Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. E. WALTMANN. (MCU-PH). Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. A. BLOCH-ZUPAN. (IPU-PH). Unité Fonctionnelle d'Odontologie Pédiatrique, Faculté de Chirurgie Dentaire, Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-dentaires, Strasbourg. Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. V. VOGT. (Attaché Hospitalier). Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. M.-C. MANIÈRE. (IPU-PH). Unité Fonctionnelle d'Odontologie Pédiatrique, Faculté de Chirurgie Dentaire, Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-dentaires, Strasbourg. Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. UMR INSERM 1109, « Nanomédecine Régénérative Ostéo-articulaire et Dentaire », Strasbourg.

RÉSUMÉ

Les thérapeutiques implantaire précoces des patients atteints de dysplasie ectodermique présentent des spécificités chirurgicales, anatomiques et physiologiques en rapport avec le phénotype osseux et la croissance. Le degré de maturité squelettique et psychique, le phénotype dentaire et les antécédents prothétiques sont des éléments diagnostiques essentiels. L'imagerie sectionnelle CBCT pré-opératoire est essentielle dans ce contexte et permet une évaluation qualitative et mensurative du support osseux symphysaire. En fonction des observations cliniques et tomographiques, le praticien s'orientera vers la mise en place d'implants standards de faible dimension ou de mini-implants, dans les cas d'anodontie ou d'hypotrophie osseuse très marquée. La différence de taille entre ces deux approches est la nécessité de déposer des mini-implants à la fin de la croissance et leur remplacement par des implants ostéointégrés standards. Des études multi-centriques, un recul clinique et radiologique plus important sont nécessaires pour mieux étudier le comportement de ces mini-implants à long terme. Un suivi rigoureux de l'ostéointégration et un renouvellement prothétique régulier de la prothèse adjointe supra-implantaire, en fonction du rythme de croissance des bases osseuses, sont nécessaires.

ABSTRACT

Early implant therapies in patients affected with ectodermal dysplasia present surgical, anatomical and physiological specificities related to growth and osseous phenotypes. The degree of skeletal and psychological maturity, the dental phenotype and the prosthetic history are essential diagnostic elements. The preoperative cross-sectional imaging CBCT provides precious information in this context; it allows a qualitative assessment and gives measurements of the osseous support of the symphysis. According to the clinical and tomographic observations, the practitioner will choose to place either small-sized regular implants or mini implants, in cases of anodontia or severe osseous hypotrophy. The fundamental difference between these two approaches is the necessity to remove the mini implants at the end of the growth and replace them with osseointegrated regular implants. Multicentric studies as well as a longer clinical and radiological hindsight are necessary to study and fully understand the behavior of these long-term mini implants. A rigorous follow-up of the osseointegration and a regular prosthetic renewal of the implant-stabilized removable prosthesis, according to the speed of growth of the skeletal bases, are necessary.

INTRODUCTION**ASPECTS MOLÉCULAIRES ET NOSOLOGIQUES**

Les dysplasies ectodermiques hypohidrotiques (DEH) constituent un groupe d'anomalies du développement embryonnaire caractérisées par un défaut de différenciation des dérivés du feuillet ectodermique (peau, glandes sudoripares et autres glandes exocrines, follicules pileux, partie épithéliale de la dent, ongles, segment antérieur de l'œil...) [Itin 2014]. Une forte hétérogénéité clinique caractérise ce groupe de pathologies qui peuvent se présenter sous forme de dysplasies ectodermiques (DE) avec atteintes purement ectodermiques ou de DE avec manifestations extra-ectodermiques [Visinoni et coll., 2009 ; Pagnan et coll., 2014]. La forme la plus prévalente est la DE hypohidrotique liée à l'X (DEX), dont l'étiologie moléculaire est une mutation du gène EDA, codant pour l'ectodysplasine [Vincent et coll., 2001]. L'isoforme EDA-A1 active la voie de signalisation NF-KB, jouant un rôle primordial dans la morphogenèse ectodermique [Bayès et coll., 1998].

Les signes cliniques consistent en atteintes dermatologiques, hypofonctionnement sudoral, hypotrichose, oligodontie, et atteintes ophtalmologiques à type de dysplasie cornéenne (**tableau I**). Des classifications cliniques basées uniquement sur le type de structure ectodermique atteinte ont été complétées par des classifications biologiques et clinico-moléculaires, prenant en compte les mécanismes étiopathogéniques et les voies de signalisations impliquées [Pinheiro et Freire-Maia, 1994 ; Lamartine 2003 ; Simeosson, 2009]. Une première classification biologique distingue 2 groupes, le premier caractérisé par une anomalie des interactions épithélio-mésenchymateuses et le second par des défauts de stabilité cellulaire et cytosquelettique [Priolo et Lagana, 2001].

Au sein du groupe 1, on trouve des DE avec atteintes purement ectodermiques (dont la DEX et les DEH autosomiques), avec implications squelettiques (DE avec ostéopétrose), immunitaires (Incontinentia Pigmenti, DE avec ostéopétrose-immunodéficience), neurologiques ou endocriniennes. Le groupe 2 comprend des DE avec hyperkératose, surdité, fente labio-

INTRODUCTION**MOLECULAR AND NOSOLOGIC ASPECTS**

Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) constitutes a group of anomalies of embryonic development characterized by a defect in the differentiation of derivatives of the ectodermal layer (skin, sweat glands and other exocrine glands, hair follicles, epithelial part of the tooth, nails, anterior segment of the eye...) [Itin, 2014]. A high clinical heterogeneousness characterizes this group of pathologies which can appear in the form of ectodermal dysplasia (ED) with strictly ectodermal lesions or of ED with extra-ectodermal manifestations [Visinoni et al., 2009; Pagnan et al., 2014]. The most prevalent form is X-linked hypohidrotic ED (XLHED); its molecular etiology is a mutation of the EDA gene, encoding for ectodysplasin [Vincent et al., 2001]. The EDA-A1 isoform activates the NF-KB signaling pathway, playing a key role in the ectodermal morphogenesis [Bayès et al., 1998].

The clinical signs include dermatological lesions, sweat glands hypoactivity, hypotrichosis, oligodontia, and ophthalmological lesion such as corneal dysplasia [table I]. Clinical classifications exclusively based on the type of the affected ectodermal structure were completed with biological and clinical-molecular classifications, taking into account etiopathogenic mechanisms and active signaling pathways [Pinheiro and Freire-Maia, 1994, Lamartine, 2003; Simeosson, 2009]. A first biological classification discriminates 2 groups : the first is characterized by an anomaly in the epithelial-mesenchymal interactions and the second by defects in cellular and cytoskeletal stability [Priolo and Lagana, 2001].

Within the group 1, we find ED with ectodermal lesions exclusively (among which the XLHED and autosomal HED), with skeletal implications (ED with osteopetrosis), immune implications (incontinentia pigmenti, ED with immunodeficiency osteopetrosis), neurological or endocrine implications. Group 2 includes ED with hyperkeratosis, deafness, cleft lip and palate as well as

palatine et anomalies cornéennes (Priolo et Lagana, 2001). Une autre approche plus fonctionnelle, mais qui recoupe en de nombreux points la classification décrite ci-dessus distingue quatre groupes de pathologies caractérisées respectivement par des anomalies de la communication inter-cellulaire et de la signalisation (dont la DEX et les DEH autosomiques), des défauts de la régulation transcriptionnelle (syndromes P63, dysplasie chondro-ectodermique), de l'adhésion (DE avec fragilité cutanée et mutation de la plakophilin 1) et du développement (Lamartine 2003). Ces classifications mettent en évidence la complexité des phénotypes et mécanismes physiopathologiques des DE. Ce spectre phénotypique très étendu justifie une démarche diagnostique exhaustive et une prise en charge multi-disciplinaire précoce, sur les plans dentaire et médical.

corneal anomalies (Priolo and Lagana, 2001). Another more functional approach which however takes numerous points of the classification mentioned above distinguishes four groups of pathologies respectively characterized by anomalies in the inter-cellular communication and the signaling process (among which the autosomal XLHED and HED), defects of the transcriptional regulation (P63 syndromes, chondroectodermal dysplasia), of adherence (ED with cutaneous fragility and mutation in the plakophilin 1 gene) and of development (Lamartine, 2003). These classifications highlight the complexity of ED phenotypes and physiopathological mechanisms. This extremely wide phenotypic spectrum justifies an exhaustive diagnostic approach and an early multi-disciplinary treatment, both on dental and medical levels.

TABLEAU 1 – TABLE 1

Structures atteintes dans les différents types de dysplasie ectodermique et phénotypes associés.
Affected structures in the different types of ectodermal dysplasia and associated phenotypes.

TYPE DE STRUCTURE ATTEINTE NATURE OF AFFECTED STRUCTURE	SIGNES CLINIQUES CLINICAL SIGNS
PEAU ET SES ANNEXES SKIN AND CUTANEOUS ANNEXES	<ul style="list-style-type: none"> • Xérose cutanée - Xerosis • Lésions eczématoïdes - Eczematous lesions • Dermatite - Dermatitis • Têlangiectasies - Telangiectasia • Hyperkératose - Hyperkeratosis • Atopie - Atopic dermatitis • Alopecie - Alopecia • Trichodysplasie - Trichodysplasia • Hypofonctionnement sudoral - Sudoral Hypofunction
ANOMALIES DES AUTRES GLANDES EXOCRINES ABNORMALITIES OF OTHER EXOCRINE GLANDS	<ul style="list-style-type: none"> • Hypofonctionnement lacrymal - Lacrimal hypofunction • Uvéite - Uveitis • Dystrophie des glandes séro-muqueuses digestives et respiratoires avec atteintes inflammatoires <i>Dystrophy of digestive and respiratory seromucous glands with inflammatory lesions</i>
ONGLES NAILS	<ul style="list-style-type: none"> • Onychodysplasie - Onychodysplasia • Leuchonychie - Leukonychia
DENTS TEETH	<ul style="list-style-type: none"> • Oligodontie en denture temporaire et permanente <i>Oligodontia in primary and permanent dentitions</i> • Anomalies morphologiques coronaires <i>Coronal morphologic abnormalities</i> • Taurodontisme - Taurodontism • Crête osseuse hypotrophique - Hypotrophic bone crest
MASSIF FACIAL FACE	<ul style="list-style-type: none"> • Dysmorphie faciale - Facial dysmorphia • Hypoplasie du tiers médian de la face <i>Hypoplasia of the middle third of the face</i> • Proéminence frontale - Prominent forehead • Anomalies de la croissance maxillaire et basi-crânienne <i>Anomalies of the maxillary and basal-cranial development</i>
SEGMENT ANTÉRIEUR DE L'ŒIL ANTERIOR SEGMENT OF EYE	<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie cornéenne - Corneal dysplasia • Sténose lacrymale - Lacrimal stenosis

I) TABLEAUX CLINIQUES ET INDICATIONS DES TRAITEMENTS IMPLANTAIRES PRÉCOCES DANS LES DEH

Dans le cadre des DEH, les anomalies du développement dentaire sont nombreuses et polymorphes, elles s'expriment principalement sous forme d'agénésies dentaires multiples, d'anomalies morphologiques, de troubles de l'éruption ou de l'exfoliation, ainsi que de malpositions (**fig. 1**). Ces multiples anomalies nécessitent une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce, qui visera également à familiariser le patient avec les traitements prothétiques dès le plus jeune âge. Les répercussions sur le plan psychologique de ces syndromes à manifestations faciales sont majeures et constituent un paramètre essentiel dans l'indication de réhabilitation précoce.



I) CLINICAL PICTURES AND INDICATIONS FOR EARLY IMPLANT TREATMENTS IN HED

HED-related anomalies of the dental development are numerous and polymorphic, they mainly consist in multiple tooth agenesis, morphological anomalies, eruption or exfoliation disorders, as well as malpositions (**fig. 1**). These multiple anomalies need to be diagnosed and treated as early as possible, and this approach will also aim at familiarizing the patient with prosthetic treatments from an early age. The psychological consequences of these syndromes with visible facial signs are considerable and stand for an essential parameter in the indication for early rehabilitation.

Fig. 1. Phénotype dentaire associé à la dysplasie ectodermique liée à l'X avec oligodontie et dents coniques.

Fig. 1. Dental phenotype associated to X-linked ectodermal dysplasia with oligodontia and cone-shaped teeth.

Le tableau clinique est sévère en denture temporaire et permanente, que ce soit dans la DEX, les DEH autosomiques ou les autres formes de DE avec atteintes extra-ectodermiques. Le nombre moyen d'agénésies dentaires en denture temporaire est de 8 et est compris en 11 et 16, selon les études, en denture permanente, avec un phénotype plus sévère au niveau mandibulaire (**fig. 2**) (More et coll., 2013). Un paramètre essentiel à considérer sur le plan diagnostique et thérapeutique est la distribution topographique des agénésies dentaires. En effet, les incisives mandibulaires sont le plus fréquemment concernées par les agénésies en denture temporaire et permanente dans les DEH, ce qui permet la mise en place d'implants symphysaires en cours de croissance dans la plupart des cas (**fig. 2**). L'absence de germes dentaires au niveau de la région symphysaire est un des critères d'indication des thérapeutiques implantaires précoces de l'oligodontie. La distribution des agénésies est différente en ce qui concerne les autres dents entre la denture temporaire et permanente. En effet, après les incisives mandibulaires, ce sont les incisives latérales maxillaires, les molaires mandibulaires, puis les premières molaires maxillaires qui sont le plus souvent absentes en denture temporaire, alors que ce sont les incisives latérales, secondes prémolaires, puis les secondes molaires en denture permanente.

The clinical picture is severe both in primary and permanent dentition, whether in XLHED, autosomal HED or in the other forms of ED with extra-ectodermal lesions. The average number of tooth agenesis in a primary dentition is 8 and is included between 11 and 16 according to studies, in permanent dentitions, with a more severe phenotype in the mandible (**fig. 2**) (More et al., 2013). A key parameter that needs to be considered in the diagnostic and therapeutic process is the topographic distribution of the tooth agenesis. Indeed in HED, mandibular incisors are the most frequently affected with agenesis in the primary and permanent dentition, which allows the placement of symphyseal implants during the growth in most cases (**fig. 2**). The absence of tooth buds in the symphyseal region is one of the criteria of indication for early implant therapeutics in cases of oligodontia. The distribution of agenesis varies for other teeth in the primary and permanent dentitions. After the mandibular incisors, the maxillary lateral incisors, the mandibular molars and the maxillary first molars are generally absent in the primary dentition while in the permanent dentition, the lateral incisors, the second premolars, and the second molars are generally absent.



Fig. 2. Radiographie panoramique montrant une oligodontie sévère et des anomalies morphologiques coronaires associées à la dysplasie ectodermique liée à l'X.

Fig. 2. Panoramic X-ray showing severe oligodontia and coronal morphological anomalies associated with X-linked ectodermal dysplasia.

D'autres anomalies dentaires doivent être considérées dans le champ des DEH et correspondent aux anomalies morphologiques coronaires, microdonties, taurodontisme et anomalies de l'exfoliation (Gros et coll., 2010). Les couronnes conoïdes concernent souvent les incisives et canines temporaires et permanentes et peuvent être mises en rapport avec les anomalies des fonctions morphogénétiques de la voie EDA-NF-KB. Des anomalies de l'organisation cuspidienne des molaires peuvent également être observées, tout comme une microdontie touchant les incisives ou les molaires. Les retards d'exfoliation sont fréquemment associés aux DEH, en rapport direct avec les agénésies multiples. Sur le plan orthodontique, des malpositions et des anomalies de la croissance des bases squelettiques, se manifestant notamment par une endognathie maxillaire, doivent être prises en compte dans la planification thérapeutique. En effet, les agénésies multiples sont à l'origine de troubles des fonctions oro-faciales et de la croissance des bases osseuses (**fig. 3**). De plus, la mutation *EDA* participe également aux anomalies squelettiques morphologiques et structurales observées chez ces patients (Clauss et coll., 2008 ; Lesot et coll., 2009).

*Other dental anomalies due to HED must be taken into account and correspond to coronal morphological anomalies, microdontia, taurodontism and exfoliation anomalies (Gros et al., 2010). Conoid crowns often affect primary and permanent canines and incisors and can be related to anomalies in the morphogenesis of the EDA-NF-KB pathway. Anomalies in the cuspal organization of molars may also be observed, as well as microdontia affecting incisors or molars. Delayed exfoliation is frequently associated with HED, in direct relationship with multiple agenesis. Orthodontically, malpositions and anomalies in the development of the skeletal bases, consisting in maxillary hypotrophy, must be taken into account in the therapeutic planning. Indeed, multiple agenesis generate disorders in the orofacial functions and in the development of the osseous bases (**fig. 3**). Besides, the *EDA* mutation also participates in the morphological and structural skeletal anomalies observed in these patients (Clauss et al., 2008; Lesot et al., 2009).*



Fig. 3. Coupe sagittale CBCT montrant l'hypodéveloppement osseux maxillaire et mandibulaire.

Fig. 3. CBCT sagittal cross-section showing maxillary and mandibular bone hypodevelopment.

II) LES THÉRAPEUTIQUES IMPLANTO-PROTHÉTIQUES

1) AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Un avis favorable a été donné par la HAS en 2006 portant sur la mise en place d'implants sous-prothétiques symphysaires en cours de croissance dans les contextes d'agénésies multiples liés aux dysplasies ectodermiques ou à d'autres maladies rares. Les critères d'indications qui ont été définis par la HAS sont une oligodontie mandibulaire isolée ou syndromique (agénésies de 6 germes de dents permanentes), des antécédents d'échec prothétique antérieur, l'absence de germes dans la région symphysaire. L'oligodontie peut être isolée ou syndromique, il convient également de préciser que l'identification de l'étiologie moléculaire n'est pas nécessaire à la prise en charge par la CPAM et à la mise en place de la thérapeutique implantaire précoce. Ce protocole de prise en charge implantaire précoce présente des limites en termes de remboursement des prothèses adjointes supra-implantaires ou conventionnelles, ces derniers s'avérant réduits. Ainsi, cette prise en charge ne permet de répondre que partiellement aux demandes des patients, notamment des adolescents, en termes de prothèses fixes supra-implantaires. Des spécificités anatomiques et physiologiques en rapport avec l'hypotrophie osseuse mandibulaire et la croissance doivent être prises en compte durant les phases pré-chirurgicales, implantaires et prothétiques. Les risques de complications liées à ces thérapeutiques implantaires précoces, consistant en traumatismes chirurgicaux des germes, interférences avec la croissance osseuse ou modifications de la position et de l'axe implantaires notamment, rendent nécessaire le respect des indications étroites définies par la HAS.

2) CROISSANCE SQUELETTIQUE ET IMPLICATIONS SUR LES TRAITEMENTS IMPLANTAIRES PRÉCOCES

La prise en compte des mécanismes de croissance mandibulaire est essentielle, ces derniers sont complexes et caractérisés par une association de l'ossification enchondrale (processus condylien, coronoïde) et membranaire. Un des aspects le plus important est l'ossification précoce de la symphyse mandibulaire entre 1 et 2 ans, ce qui explique la possibilité de mise en place d'implants dans cette zone durant la croissance, et non pas au niveau du maxillaire, caractérisé par une croissance suturale transversale plus tardive. Les modifications verticales et antéro-postérieures maxillaires, associées aux phénomènes de remodelage sont importantes et contre-indiquent la mise en place d'implants maxillaires durant la croissance (Mishra et coll., 2013). Toutefois, des modifications dimensionnelles symphysaires existent durant la croissance et correspondent à une croissance osseuse verticale, une apposition osseuse sous-périostée et une résorption à l'origine d'une légère croissance transversale symphysaire jusqu'à 6 ans. Dans les cas d'oligo-anodontie, cette croissance verticale et transversale est faible. Durant la petite enfance, la principale composante de croissance transversale mandibulaire est postérieure, en rapport avec les croissances condylienne et ramique. L'apposition osseuse au niveau des processus coronoïde et condylien avec divergence des ramis permet une augmentation de la dimension inter-ramique supérieure. La croissance

III) IMPLANT-PROSTHETIC THERAPEUTICS

1) OPINION OF THE HAS, THE FRENCH HEALTH AUTHORITY

A favorable opinion was given by the HAS in 2006 about the placement of symphyseal implants during the growth in the context of multiple agenesis multiple due to ectodermal dysplasia or to other rare diseases. The criteria of indications that were defined by the HAS are isolated or syndromic mandibular oligodontia (agenesis of 6 permanent tooth buds), history of previous prosthetic failure, absence of tooth buds in the symphyseal region. Oligodontia may be isolated or syndromic; it is also interesting to note that the identification of the molecular etiology is not necessary for the coverage by Social Security nor to start the early implant therapeutics. This early implant protocol has limits in financial terms since supra-implant or conventional removable prostheses are barely reimbursed. As a consequence, this kind of treatment plan only partially meets the patients' requests, particularly for teenagers, in terms of fixed supra-implant prostheses. Anatomical and physiological specificities related to the mandibular osseous hypotrophy and the growth must be taken into account during the pre-surgical phases, both implant and prosthetic. The risks of complications due to early implant therapeutics involving surgical traumas of buds, interferences with bone growth or modifications of the implant position and axis, require to follow closely the indications defined by the HAS.

2) SKELETAL GROWTH AND REPERCUSSIONS ON EARLY IMPLANT TREATMENTS

It is necessary to take into account the mechanisms of mandibular growth. These are complex and characterized by an association of endochondral ossification (condylar and coronoid process) and intramembranous ossification. One of the most significant aspects is the early ossification of the mandibular symphysis between 1 and 2 years old, which explains why implants can be placed in this zone during growth, and not in the maxillary characterized by a late transverse sutural growth. The maxillary vertical and anterior-posterior modifications associated with the remodeling process are considerable and do not allow the placement of maxillary implants during the growth (Mishra et al., 2013). However, the symphyseal dimension changes during growth and these changes relate to a vertical bone growth, a sub-periosteal bone apposition and a resorption generating a slight symphyseal transverse growth until 6 years old. In cases of oligo-anodontia, this vertical and transverse growth is weak. During the early childhood, the main component of the mandibular transverse growth is posterior, related to condyle and ramus growths. The bone apposition in the coronoid and condyle process with a divergence of the rami allows an increase of the superior inter-ramus dimension. The mandibular growth rotation also needs

rotationnelle mandibulaire doit également être prise en compte et peut être à l'origine d'une modification de l'axe implantaire (Mishra et coll., 2013). Dans les contextes d'oligo-anodontie, la croissance par apposition osseuse au niveau des régions antérieure et latérale mandibulaires est faible de par l'absence de processus alvéolaire. Selon certains auteurs (Guckes et coll., 1991), une croissance osseuse alvéolaire verticale et sagittale est présente dans les phénotypes modérés d'oligodontie et justifierait un report de la mise en place des implants à l'âge de 13 ans. En effet, à cet âge les conditions anatomiques seraient plus favorables et cela réduirait également la probabilité de modifications de la position implantaire avec la croissance. Dans les contextes d'anodontie, les modifications dimensionnelles symphysaires sont très faibles, par rapport aux cas d'oligodontie, voire inexistantes, ce qui justifie une mise en place d'implants plus précoce vers 6-8 ans (Bergendal et coll., 2015).

3) MISE EN PLACE D'IMPLANTS STANDARDS DE FAIBLES DIMENSIONS DANS LA RÉGION SYMPHYSAIRE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ATTEINTS DE DEH.

La phase pré-chirurgicale est essentielle et consiste en la mise en place du protocole d'affection longue durée hors liste (ALD hors liste) et en un bilan clinique et d'imagerie exhaustif. Les paramètres diagnostiques essentiels sont la sévérité de l'oligodontie, la distribution topographique des agénésies (absence de dents temporaires ou de germes dans la région symphysaire), l'hypotrophie de la crête osseuse symphysaire (fig. 3, 4, 5), le degré de maturité squelettique.

to be taken into account and may modify the axis of the implant (Mishra et al., 2013).

In cases of oligo-anodontia, growth by osseous apposition in the anterior and lateral mandibular regions is weak due to the absence of the alveolar process. According to some authors (Guckes et al., 1991), a vertical and sagittal alveolar bone growth does exist in the moderate phenotypes of oligodontia and would justify to postpone the placement of implants at the age of 13. At this age indeed, the anatomical conditions seem to be more favorable; it would also reduce the likely changes of the implant position due to growth. In cases of anodontia, the symphyseal dimension changes are very small compared with cases of oligodontia, sometimes even absent, which justifies an earlier placement of implants around 6-8 years old (Bergendal et al., 2015).

3) PLACEMENT OF STANDARD SMALL IMPLANTS IN THE SYMPHYSEAL REGION IN CHILDREN AND TEENAGERS AFFECTED WITH HED.

The pre-surgical phase is essential and consists in the activation of the long-term illness scheme (ALD hors liste) as well as in an exhaustive clinical and radiological check-up. The essential diagnostic parameters are the severity of the oligodontia, the topographic distribution of agenesis (absence of temporary teeth or buds in the symphyseal region), the hypotrophy of the symphyseal bone crest (fig. 3, 4, 5), the degree of skeletal maturity.



Fig. 3. Coupe sagittale CBCT montrant l'hypodéveloppement osseux maxillaire et mandibulaire.

Fig. 3. CBCT sagittal cross-section showing maxillary and mandibular bone hypodevelopment.

Fig. 4. Ostéotomie de régularisation osseuse.

Fig. 4. Bone regularization with osteotomy.

Fig. 5. Coupe frontale CBCT montrant l'anodontie mandibulaire et l'hypotrophie osseuse. Voir aussi (fig. 8).

Fig. 5. CBCT front cross-section showing mandibular anodontia and osseous hypotrophy. See also (fig. 8).

Différentes méthodes de détermination de la maturation squelettique sont décrites, basées sur l'analyse de radiographies du poignet (méthode de Greulich et Pyle) ou la superposition de tracés céphalométriques. Les aspects psychologiques sont essentiels et doivent également être pris en compte, notamment les conséquences négatives du syndrome sur l'intégration psycho-scolaire, le degré de compréhension et la future compliance du patient. D'autres paramètres doivent être réunis pour un succès thérapeutique, notamment la possibilité d'un suivi post-opératoire à long terme, ainsi qu'une implication positive de la famille dans la prise en charge. De nombreux cas cliniques d'implantation précoce ont été reportés dans la littérature, caractérisés par des âges et des phénotypes variables (Johnson et coll., 2002 ; Alcan et coll., 2006 ; Kramer et coll., 2007 ; Bulut et coll., 2010 ; Aydenbelge et coll., 2013 ; Toomarian et coll., 2014 ; Filius et coll., 2014). Globalement, un taux de succès implantaire et prothétique très satisfaisant est décrit, avec une faible fréquence de complications de l'ostéointégration, de pertes osseuses ou d'interférences avec la croissance squelettique. Le bon pronostic implantaire et prothétique est confirmé par un recul clinique qui va jusqu'à 30 ans pour les premiers patients atteints de DEX ayant bénéficié d'un traitement implantaire précoce (Bergendal et coll., 2015). Une étude portant sur un nombre limité de patients relate toutefois une prévalence supérieure de lyse osseuse péri-implantaire et de perte d'implants chez les enfants atteints de DEH, de l'ordre de 60 %, en comparaison à des patients atteints d'oligodontie non syndromique ou avec antécédents traumatiques (Bergendal et coll., 2008). Une autre étude semble montrer que les traitements implanto-prothétiques ne permettent toutefois pas une normalisation de la croissance squelettique, avec une persistance d'anomalies céphalométriques chez les patients DEH traités (Johnson et coll., 2002). Cette étude suggère que certaines des anomalies squelettiques peuvent être intrinsèques à la mutation EDA, en plus des éléments dysmorphiques liés aux dysfonctions et à l'oligodontie.

BILAN D'IMAGERIE SECTIONNELLE ET SPÉCIFICITÉS DU PHÉNOTYPE OSSEUX

Un examen d'imagerie sectionnelle de type CBCT pré-implantaire est indiqué, avec une reconstruction tridimensionnelle mandibulaire. Cet examen permettra une analyse quantitative et mesurative du support osseux symphysaire, ce qui déterminera le choix et la dimension des implants. Dès cette étape, un choix devra être fait entre implants standard de faibles dimensions et mini-implants, dans les contextes d'hypotrophie osseuse marquée. Un des avantages de la mise en place d'implants standards de faible dimension par rapport aux mini-implants est la possibilité de les conserver après la fin de la croissance squelettique. Un logiciel de simulation implantaire assistée par ordinateur permet une visualisation des futurs axes implantaires, des rapports anatomiques, un choix optimal des dimensions implantaires, ainsi qu'une bonne préparation de la phase chirurgicale. L'hypotrophie osseuse caractéristique peut être associée, dans les cas de DEX, à une hypercorticalisation qui peut être à l'origine de difficultés chirurgicales (Clauss et coll., 2008).

Various methods to determine the maturity are described, based on the analysis of X-rays of hand and wrist (method of Greulich and Pyle) or the superimposition of cephalometric tracings. The psychological aspects also matter a lot and must be taken into account, particularly the negative consequences of the syndrome regarding school integration, the degree of understanding and the patient's compliance in the long run. Other parameters must be gathered for a therapeutic success, in particular the possibility of a long-term post-operative follow-up, as well as a family positive involvement in the treatment. According to the literature, many clinical cases of early implant treatment were postponed, characterized by variable ages and phenotypes (Johnson et al., 2002; Alcan et al., 2006; Kramer et al., 2007; Bulut et al., 2010; Aydenbelge et al., 2013; Toomarian et al., 2014; Filius et al., 2014). Globally, a very satisfactory implant and prosthetic success rate is described, with a small number of complications of osseointegration, of bone loss or interferences with the skeletal growth. The good implant and prosthetic prognosis is confirmed by a 30-year clinical experience up for the first patients affected with XLHED who got an early implant treatment (Bergendal et al., 2015). A study including a limited number of patients however reports a greater prevalence of peri-implant bone resorption and losses of implants in children affected with HED, in the order to 60%, compared to patients affected with non syndromic oligodontia or with traumatic histories (Bergendal et al., 2008). Another study seems to show that implant-prosthetic treatments do not generate a normalization of the skeletal growth, with a persistence of cephalometric anomalies in the treated HED patients (Johnson et al., 2002). The study suggests that some of the skeletal anomalies may be intrinsic to the EDA mutation, in addition to the dysmorphic elements due to dysfunctions and oligodontia.

CROSS-SECTIONAL IMAGING AND SPECIFICITIES OF THE OSSEOUS PHENOTYPE

A pre-implant radiological examination such as CBCT is indicated, with a mandibular three-dimensional reconstruction. This examination will allow to quantify and measure the symphyseal bone support, which will determine the type and the size of the implants. At this stage, it is necessary to choose between conventional small-sized implants and mini-implants, in cases of severe bone hypotrophy. One of the advantages of conventional small-sized implants compared to mini-implants is that they can be kept after the end of the skeletal growth. An implant simulation software allows to visualize the future implant axes and anatomical relationships; it also allows an optimal choice of the implant sizes, as well as a proper preparation of the surgical phase. The typical bone hypotrophy may be associated, in cases of XLHED, to a hypercorticalization which might cause surgical difficulties (Clauss et al., 2008).

SPÉCIFICITÉS DE LA PHASE CHIRURGICALE ET DE L'OSTÉOINTÉGRATION IMPLANTAIRE

Le traitement implantaire précoce peut être mis en place dès l'âge de 6 ans, selon l'avis de la HAS, toutefois, en pratique, la mise en place des implants vers 9-10 ans semble plus favorable sur le plan psychologique et anatomique. Dans les cas sévères d'anodontie mandibulaire, les auteurs s'accordent pour dire qu'un report de la mise en place des implants a moins d'intérêt, a plus forte raison en cas de difficultés prothétiques majeures.

Sur le plan chirurgical, l'hypotrophie osseuse et l'axe de la crête osseuse symphysaire doivent être bien évalués en phase pré-opératoire, cliniquement et en se basant sur l'imagerie CBCT (fig. 6). Un protocole chirurgical en 2 temps est indiqué pour optimiser l'ostéointégration (Kramer et coll., 2007). L'axe de la crête osseuse peut être lingualé, ce qui nécessite une adaptation de l'axe de forage implantaire. Ces difficultés anatomiques peuvent mener à des compromis entre impératifs anatomiques et prothétiques. Une morphologie de la crête osseuse en lame de couteau peut indiquer une ostéotomie de régularisation, préalablement au forage implantaire. Les greffes osseuses ou chirurgies de type distraction ostéogène ne sont pas indiquées avant la fin de la croissance, ainsi en cas de contexte anatomique défavorable, les mini-implants seront indiqués à la place des implants standards.

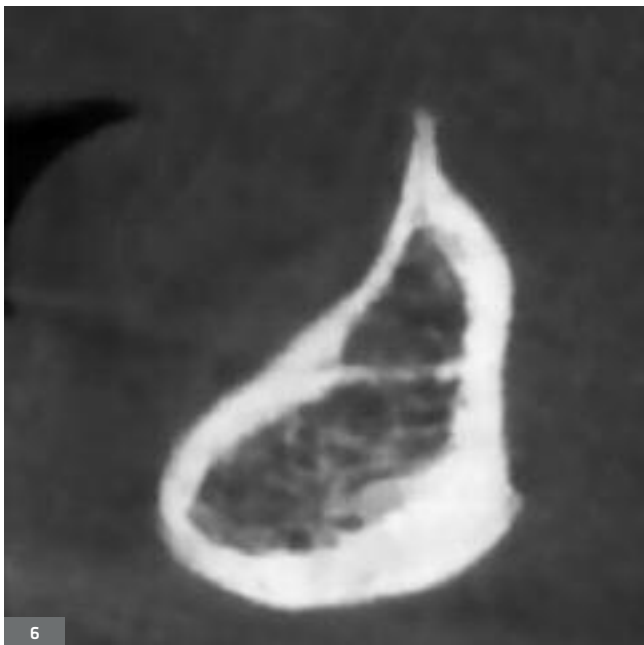


Fig. 6. Coupe sagittale médiane CBCT de la symphyse mandibulaire.

Fig. 6. CBCT median sagittal cross-section of the mandibular symphysis.

En fonction des examens CBCT, des implants standards à partir de 2,8 x 8 mm (Anthogyr®), 3 x 8 mm ou 3,3 x 10 mm (Nobel Biocare®) peuvent être posés si l'épaisseur osseuse péri-implantaire est suffisante. La durée d'ostéointégration est idéalement augmentée à 3 mois dans un contexte syndromique, en évitant tout micro-mouvement ou contrainte liée à la prothèse.

SPECIFICITIES OF THE SURGICAL PHASE AND THE IMPLANT OSSEOINTEGRATION

The early implant treatment can start from the age of 6, according to the HAS recommendation. In practice however, it seems better on both psychological and anatomical levels to place the implants around 9-10 years old. In severe cases of mandibular anodontia, authors agree to say that postponing the implant procedure is rather pointless, particularly in cases of major prosthetic difficulties.

Surgically, the bone hypotrophy and the axis of the symphyseal osseous crest must be properly assessed during the preoperative phase - clinically and according to the CBCT analysis (fig. 6). A two-step surgical protocol is indicated to optimize the osseointegration (Kramer et al., 2007). The axis of the osseous crest may be lingualized, which requires to adjust the axis of implant drills. These anatomical difficulties will result in compromises between the anatomical and prosthetic requirements. An osseous crest with a knife blade shape may require to regularize the osteotomy before the implant drill. Bone grafts or surgical procedures such as distraction osteogenesis are not indicated before the end of growth; in case of unfavorable anatomical context, mini-implants will then be indicated instead of conventional implants.

According to CBCT examinations, standard implants of 2.8 x 8 mm (Anthogyr®), 3 x 8 mm or 3.3 x 10 mm (Nobel Biocare®) can be placed provided the peri-implant bone thickness is big enough. The length of osseointegration is ideally increased to 3 months in a syndromic context; any micro-movement or constraint due to the prosthesis must be avoided.

Sur le plan prothétique, une prothèse adjointe supra-implantaire est indiquée et doit être adaptée de façon régulière à la croissance résiduelle verticale ou antéro-postérieure. En cas de croissance verticale ou de submergence implantaire plus marquée, un chargement des piliers supra-implantaires peut permettre une correction.

4) MISE EN PLACE DE MINI-IMPLANTS

Les mini-implants se définissent comme des implants biocompatibles transitoires en alliage de titane de petite dimension, d'un diamètre compris entre 1,6 à 2,4 mm et correspondent à une pratique chirurgicale plus récente. Le recul clinique est réduit en ce qui concerne les thérapeutiques implantaire des patients atteints d'oligodontie syndromique (Sfeir et coll., 2014 ; Mello et coll., 2015). Les dimensions les plus courantes de ces mini-implants sont 2 x 10 mm ou 2,2 x 10 mm. Ils trouvent leurs indications dans les cas d'anodontie mandibulaire associée aux DEH, caractérisés par un hypo-développement osseux symphysaire très marqué dans les sens vertical ou sagittal. Le nombre de cas cliniques décrits dans la littérature s'avère faible, avec dans certains cas des indications ne correspondant pas aux recommandations de la HAS (Güler et coll., 2005 ; Artopoulou et coll., 2009 ; Sfeir et coll., 2014 ; Mello et coll., 2015). Une série de 3 patients âgés de 11-12 ans atteints d'oligodontie a été décrite par Sfeir et coll., (2014). Un patient a bénéficié de la mise en place de 2 mini-implants symphysaires sous prothétiques, avec une ostéointégration satisfaisante à 2 ans post-opératoire. Deux autres patients ont fait l'objet de la mise en place de mini-implants maxillaires et mandibulaires, sans complications de l'ostéointégration. D'autres auteurs décrivent la mise en place de deux mini-implants symphysaires d'un diamètre de 1,6 mm et d'une longueur de 10 mm mis en place à l'âge de 9 ans, sans complications de l'ostéointégration ou de résorption osseuse symphysaire à 6 ans post-opératoire, avec un résultat prothétique satisfaisant. L'indication des mini-implants doit être soigneusement évaluée en phase pré-opératoire en fonction des données cliniques et de l'imagerie CBCT.

III) EXEMPLE D'UN PATIENT PRIS EN CHARGE AU CENTRE DE RÉFÉRENCE POUR LES MANIFESTATIONS DENTAIRES DES MALADIES RARES DE STRASBOURG AVEC MISE EN PLACE DE MINI-IMPLANTS SYMPHYSAIRES

Le patient, âgé de 10 ans, présente un phénotype d'oligodontie sévère associée à une DEX, dont l'étiologie moléculaire a été identifiée et consiste en une délétion du gène EDA. Il est suivi sur le plan prothétique depuis l'âge de 3 ans au Centre de Référence pour les Manifestations Dentaires des Maladies Rares de Strasbourg et une indication de traitement implantaire précoce a été posée afin d'améliorer la stabilité de la prothèse complète mandibulaire. Les examens d'imagerie CBCT pré-implantaire ont mis en évidence une crête osseuse très hypotrophique dans le sens sagittal (épaisseur de l'ordre de 5 mm) et vertical (hauteur de l'ordre de 12 mm), avec une morphologie en lame de couteau. Cette situation anatomique a mené à l'indication de mise en place sous anesthésie générale de deux mini-implants symphysaires de type Era-mini® d'une dimension 2,2 x 10 mm.

On the prosthetic plane, a removable implant-supported prosthesis is indicated and must be regularly adjusted to the vertical or anterior-posterior residual growth. In case of vertical growth or of greater implant submergence, loading the implant-supported abutments may be a good solution.

4) PLACEMENT OF MINI-IMPLANTS

Mini-implants are small transitory biocompatible implants in titanium alloy, with a diameter ranging from 1.6 to 2.4 mm; they reflect a more recent surgical practice. The clinical hindsight is still small regarding the implant therapeutics for patients affected with syndromic oligodontia (Sfeir et al., 2014; Mello et al., 2015). The most frequent sizes of these mini-implants are 2 x 10 mm or 2.2 x 10 mm. They are indicated in cases of mandibular anodontia associated with HED, characterized by a symphyseal bone hypo-development which is vertically or sagittally acute. The number of clinical cases described in the literature is small; in certain cases, the indications do not even match the HAS recommendations (Güler et al., 2005; Artopoulou et al., 2009; Sfeir et al., 2014; Mello et al., 2015). A series of 3 11-to-12-year-old patients affected with oligodontia was described by Sfeir et al. in 2014. One of the patients received 2 symphyseal mini-implants with a satisfactory osseointegration 2 years after surgery, allowing a prosthesis stabilization. Two other patients were treated with maxillary and mandibular mini-implants, with no osseointegration complications. Other authors have described the placement of two symphyseal mini-implants with a 1.6-mm-diameter and a 10-mm-length in a 9-year-old patient, with no osseointegration complications or symphyseal bone resorption 6 years after surgery, with a satisfactory prosthetic result. The indication of mini-implants must be carefully assessed during the preoperative phase, based on clinical data and CBCT imaging.

III) CASE REPORT OF A PATIENT TREATED AT THE REFERENCE CENTER FOR DENTAL MANIFESTATIONS OF RARE DISEASES IN STRASBOURG WITH PLACEMENT OF SYMPHYSEAL MINI-IMPLANTS

The 10-year-old patient presents a phenotype of severe oligodontia associated to XLHED, with a molecular diagnosis consisting in an EDA gene deletion. He has been followed on the prosthetic aspect since the age of 3 at the Reference Center for Dental Manifestations of Rare Diseases in Strasbourg and an indication for an early implant treatment was decided to improve the stability of the mandibular complete prosthesis. The analysis of pre-implant CBCT imaging highlighted a very hypotrophic osseous crest both sagittally (5-mm-thick) and vertically (12-mm-high), with a knife blade shape. This anatomical situation resulted in the indication of a placement under general anesthesia of two symphyseal mini-implants, type Era-mini® 2.2 x 10 mm.

L'anatomie de la crête en situation para-symphysaire est caractérisée par une concavité osseuse (**fig. 7**), il est donc décidé de placer les mini-implants en situation médiane. La phase chirurgicale a consisté en une ostéotomie de régularisation du sommet de la crête, suivie de forages pilotes (**fig. 8, 9**), des forages implantaire et de la mise en place des mini-implants ERA® et d'un matériau de substitution osseuse de type phosphate tricalcique (**fig. 10, 11**). Le suivi clinique et radiologique de l'ostéointégration a montré une absence de complications ou de lyse osseuse péri-implantaire (**fig. 12**). La mise en charge des mini-implants a été réalisée à 4 mois post-opératoire avec la mise en place d'une prothèse adjointe mandibulaire supra-implantaire et un résultat prothétique satisfaisant (**fig. 13**).

*The crestal anatomy in parasymphyseal position being characterized by a bone concavity (**fig. 7**), it is decided to place mini-implants in a median position. The surgical phase consisted in a regularization osteotomy of the top of the crest, followed by pilot drills (**fig. 8, 9**), implant drills and placement of ERA® mini-implants plus a bone substitute such as tricalcium phosphate (**fig. 10, 11**). The clinical and radiological follow-up of the osseointegration showed no complications and no peri-implant bone lysis (**fig. 12**). The mini-implants were loaded 4 months after the surgical procedure with the placement of a mandibular implant-supported partial prosthesis and a satisfactory prosthetic result (**fig. 13**).*

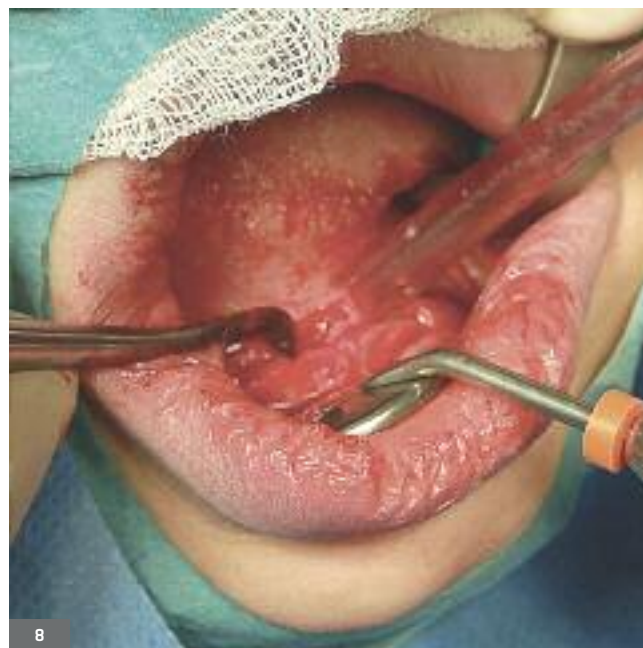
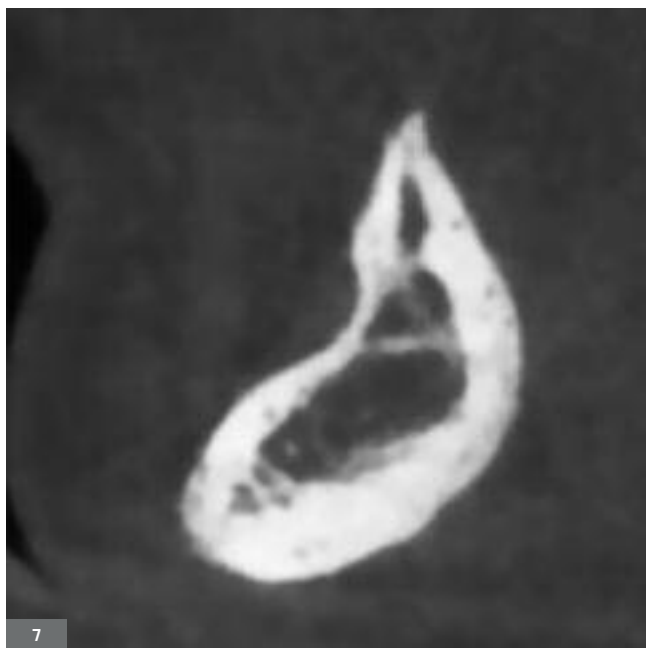


Fig. 7. Coupe sagittale CBCT para-symphysaire.

Fig. 7. Parasymphyseal CBCT sagittal cross-section.

Fig. 8. Crête osseuse symphysaire en vue per-opératoire. Voir aussi (**fig. 4**).

*Fig. 8. Peroperative view of the symphyseal bone crest. See also (**fig. 4**).*

Fig. 9. Pré-forages au niveau symphysaire.

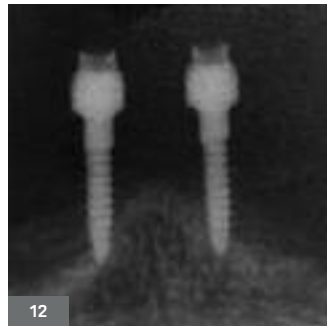
Fig. 9. Pre-drillings in the symphyseal area.



10



11



12



13

Fig. 10. Mini-implants ERA[®] mis en place.

Fig. 10. ERA[®] mini-implants have been placed.

Fig. 11. Matériau de comblement osseux de type phosphate tricalcique mis en place au niveau des mini-implants.

Fig. 11. Bone filling material such as tricalcium phosphate is put around mini-implants.

Fig. 12. Suivi radiologique de l'ostéointégration des mini-implants ERA[®] à 3 mois post-opératoire.

Fig. 12. Radiological follow-up of the osseointegration of ERA[®] mini-implants 3 months after surgery.

Fig. 13. Vue clinique après insertion de la prothèse mandibulaire supra-implantaire et de la prothèse complète maxillaire.

Fig. 13. clinical view after insertion of the mandibular implant-supported prosthesis and of the maxillary complete prosthesis.

CONCLUSIONS

En conclusion, un recul clinique considérable caractérise ces traitements implantaires précoces et montre des résultats implantaires et prothétiques satisfaisants. Le contexte particulier de maladie rare dans lequel s'inscrivent ces thérapeutiques doit être pris en compte et entraîne une demande importante de la part des familles. Les mini-implants présentent un potentiel thérapeutique considérable et permettraient une implantation précoce et la mise en place d'une prothèse mandibulaire implanto-stabilisée dans les cas d'hypotrophie osseuse extrême associée aux DEH ou à d'autres syndromes caractérisés par des anomalies du développement dento-crânio-facial.

De larges études multi-centriques et un recul clinique et radiographique plus important apparaissent toutefois nécessaires afin de mieux évaluer le comportement des mini-implants durant la croissance et leur ostéointégration. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique multi-disciplinaire dans un centre de référence présente tout son intérêt dans ces contextes syndromiques.

Le diagnostic moléculaire de l'oligodontie, pouvant être réalisé à partir de prélèvements salivaires, est un autre paramètre intégré à la démarche des centres de référence et vise de futures corrélations génotype-phénotype osseux-ostéointégration implantaire. Ces traitements multi-disciplinaires permettent une amélioration de la qualité de vie des enfants atteints d'oligodontie, ce qui constitue l'objectif thérapeutique premier.

Travail soutenu par le programme Offensive Sciences INTERREG IV, A27 (FEDER) « Manifestations bucco-dentaires des maladies rares et le programme RARENET INTERREG V ».

Demande de tirés-à-part :

Dr François Clauss

Unité Fonctionnelle d'Odontologie Pédiatrique

Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg

Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-Dentaire

des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

8, rue Ste Elisabeth - 67000 STRASBOURG.

francois.clauss@chru-strasbourg.fr

CONCLUSION

A significant clinical experience is necessary in these contexts of early implant treatments, showing satisfactory implant and prosthetic results. The specific context of rare diseases related to these multi-disciplinary treatments must be taken into account and leads to a great number of requests from families. Mini-implants present a considerable therapeutic potential and could allow an early placement of a mandibular implant-stabilized prosthesis in cases of severe osseous hypotrophy associated with HED or with other syndromes characterized by craniodental and facial developmental defects.

Large-scale multicentric studies as well as a greater clinical and radiographic hindsight seem nonetheless necessary to assess more accurately the behavior of mini-implants during growth and their osseointegration. A multi-disciplinary diagnosis and treatment plan in a reference center is particularly relevant in these syndromic contexts.

As the molecular diagnosis of oligodontia can be performed from saliva samples, future implant osseointegration-genotype correlations will be possible. These multi-disciplinary treatments improve the quality of life of children affected with oligodontia, which is the first therapeutic objective.

Traduction : Marie Chabin

Bibliographie

L'IMPLANTOLOGIE DANS LES CAS DE DYSPLASIE ECTODERMIQUE

- ALCAN T., BASA S., KARGÜL B. – Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: 6-year follow-up. *J Oral Rehabil*; 33 : 175-182, 2006. Cat 4
- ARTOPOULOU I., MARTIN J.W., SUCHKO G.D. – Prosthodontic rehabilitation of a 10-year-old ectodermal dysplasia patient using provisional implants. *Pediatr Dent*; 31 : 52-57, 2009. Cat 4
- AYDINBELGE M., GUMUS H.O., SEKERCİ A.E., DEMETOĞLU U., ETOZ O.A. – Implants in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia: an alternative approach to esthetic management: case report and review of the literature. *Pediatr Dent*; 35 : 441-446, 2013. Cat 3
- BAYÉS M., HARTUNG A.J., EZER S., PISPA J., THESLEFF I., SRIVASTAVA A.K., KERE J. – The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet*; 7 :1661-9, 1998. Cat 2
- BERGENDAL B., EKMAN A., NILSSON P. – Implant failure in young children with ectodermal dysplasia: a retrospective evaluation of use and outcome of dental implant treatment in children in Sweden. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 23 : 520-524, 2008. Cat 1
- BERGENDAL B., BJERKLIN K., BERGENDAL T., KOCH G. – Dental Implant Therapy for a Child with X-linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia--Three Decades of Managed Care. *Int J Prosthodont*; 28 : 348-356, 2015. Cat 4
- BULUT E., GULER A.U., SEN TUNC E., TELCIOĞLU N.T. – Oral rehabilitation with endosseous implants in a child with ectodermal dysplasia: a case report. *Eur J Paediatr Dent*; 11 : 149-152, 2010. Cat 4
- CLAUSS F., MANIÈRE M.-C., OBRY F., HADJ-RABIA S., BODEMER C., ALEMBIK Y., LESOT H., SCHMITTBUHL M. – Dentocraniofacial Phenotypes and Underlying Molecular Mechanisms in Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED). *J Dent Res*; 98 : 1089-1099, 2008. Cat 3
- FILIUS M.A., VISSINK A., RAGHOEBAR G.M., VISSER A. – Implant-retained overdentures for young children with severe oligodontia: a series of four cases. *J Oral Maxillofac Surg*; 72 :1684-90, 2014. Cat 4
- GROS C., CLAUSS F., OBRY F., MANIÈRE M.-C., SCHMITTBUHL M. – Quantification of Taurodontism : interest in the early diagnosis of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Oral Dis*; 16 : 292-298; 2010. Cat 1
- GUCKES A.D., BRAHIM J.S., MCCARTHY G.R., RUDY S.F., COOPER L.F. – Using endosseous dental implants for patients with ectodermal dysplasia. *J Am Dent Assoc*; 122 : 59-62, 1991. Cat 3
- GÜLER N., CILDIR S., ISERI U., SANDALLI N., DILEK O. – Hypohidrotic ectodermal dysplasia with bilateral impacted teeth at the coronoid process: a case rehabilitated with mini dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 99 : 34-38, 2005. Cat 4
- ITIN P.H. – Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A*; 164A : 2472-2477, 2014. Cat 1
- JOHNSON E.L., ROBERTS M.W., GUCKES A.D., BAILEY L.J., PHILLIPS C.L., WRIGHT J.T. – Analysis of craniofacial development in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet*; 112 : 2002 : 327-334, 2002. Cat 1
- KRAMER F.J., BAETHGE C., TSCHERNITSCHEK H. – Implants in children with ectodermal dysplasia: a case report and literature review. *Clin Oral Implants Res* ; 18 : 140-146, 2007. Cat 1
- LAMARTINE J. – Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol*; 28 : 351-355, 2003. Cat 1
- LESOT H., CLAUSS F., MANIÈRE M.-C., SCHMITTBUHL M. – Consequences of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia for the human jaw bone. *Frontiers Oral Biol*; 13 : 93-99, 2009. Cat 1
- MELLO B.Z., SILVA T.C., RIOS D., MACHADO M.A., VALARELLI F.P., OLIVEIRA T.M. – Mini-implants: alternative for oral rehabilitation of a child with ectodermal dysplasia. *Braz Dent J*; 26 : 75-78, 2015. Cat 1
- MISHRA S.K., CHOWDHARY N., CHOWDHARY R. – Dental implants in growing children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*; 31 : 3-9, 2013. Cat 1
- MORE C.B., BHAVSAR K., JOSHI J., VARMA S.N., TAILOR M. – Hereditary ectodermal dysplasia: A retrospective study. *J Nat Sci Biol Med*; 4 : 445-50, 2013. Cat 1
- PAGNAN N.A., VISINONI A.F. – Update on ectodermal dysplasias clinical classification. *Am J Med Genet A*; 164A : 2415-2423, 2014. Cat 1
- PINHEIRO M., FREIRE-MAIA N. – Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet*; 53 : 153-156, 1994. Cat 1
- PRIOLO M., LAGANÀ C. – Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet*; 38 : 579-585, 2001. Cat 1
- SFEIR E., NASSIF N., MOUKARZEL C. – Use of mini dental implants in ectodermal dysplasia children: follow-up of three cases. *Eur J Paediatr Dent*; 15 : 207-212, 2014. Cat 4
- SIMEONSSON R.J. – Classifying functional manifestations of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A*; 149A : 2014-2019, 2009. Cat 1
- TOOMARIAN L., ARDAKANI M.R., RAMEZANI J., ADLI A.R., TABARI Z.A. – Using implants for prosthodontic rehabilitation of a 4-year-old with ectodermal dysplasia. *Gen Dent*; 62 : 1-5, 2014. Cat 4
- VINCENT M.C., BIANCALANA V., GINISTY D., MANDEL J.L., CALVAS P. – Mutational spectrum of the ED1 gene in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet*; 9 : 355-363, 2001. Cat 1
- VISINONI A.F., LISBOA-COSTA T., PAGNAN N.A., CHAUTARD-FREIRE-MAIA E.A. – Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet A*; 149A :1980-2002, 2009. Cat 1