

Alterations de l'éruption des molaires permanentes

B. CASTANEDA, C. CHOUKROUNE

Alterations of the permanent molars eruption

B. CASTANEDA. Laboratoire de Physiopathologie Orale et Moléculaire, INSERM1138, Université d'Antioquia, Colombie. Service d'Orthodontie, Université Paris Diderot, Hôpital La Pitié Salpêtrière. C. CHOUKROUNE. Service d'Orthodontie, Université Paris Diderot, Hôpital La Pitié Salpêtrière.

INTRODUCTION

L'éruption dentaire est un processus physiologique qui influence le développement normal du complexe cranio-facial. C'est un événement unique : la dent est le seul organe à faire son apparition quelques mois ou années après la naissance. Elle se déplace de sa crypte osseuse vers la cavité buccale afin de devenir un organe pleinement fonctionnel. L'éruption des dents déciduales et permanentes est un phénomène chronologiquement défini mais qui reste mal connu. Pendant de nombreuses années des théories de l'éruption ont prévalu. Récemment, les connaissances sur l'éruption dentaire ont progressé, grâce notamment aux avancées technologiques, qui ont permis de mettre à mal ces anciennes théories et de montrer le rôle clé du follicule dentaire. Des interactions complexes ont été mises en évidence entre les ostéoblastes, les ostéoclastes et le follicule dentaire, impliquant de nombreux gènes. L'étude de multiples désordres génétiques ou acquis nous ont permis de comprendre les mécanismes de l'éruption et nous ont montré en quoi ces interactions sont essentielles pour l'établissement de la denture. En effet, une rupture du processus d'éruption peut survenir dans le cadre de troubles locaux, systémiques ou en tant que désordre d'origine génétique ; le tableau clinique pouvant aller d'un retard à une absence complète d'éruption. Souvent, une altération de l'éruption est la première, voire la seule, manifestation d'une pathologie systémique ou génétique. C'est pourquoi il est important d'identifier précisément la cause d'une altération de l'éruption afin d'affiner le diagnostic, de définir le plan de traitement global et le moment du traitement orthodontique.

INTRODUCTION

Tooth eruption is a physiological process which influences the normal development of the craniofacial complex. It is a unique process: teeth are the only organs to appear a few months or years after birth. They come out of their bony crypt into the oral cavity to become a completely functional organ. The eruption of deciduous and permanent teeth is a chronologically defined phenomenon which remains poorly understood. For many years, the theories of eruption have prevailed. Recently, the knowledge on tooth eruption has evolved, due to technological breakthroughs which allowed to shake up the former theories and show the key-role of the dental follicle. Complex interactions were highlighted between osteoblasts, osteoclasts and dental follicle, involving numerous genes. The study of multiple genetic or acquired disorders allowed us to understand the mechanisms of tooth eruption and showed us how these interactions are essential in the development of dentition. Indeed, the tooth eruption process might be stopped due to local, systemic disorders or genetic disorders; the clinical picture includes simple delays as well as complete absence of eruption. An alteration of the eruption is often the first and sometimes the only manifestation of a systemic or genetic pathology. That is why it is important to identify precisely the cause of this kind of alteration in order to make an accurate diagnosis, to define a global treatment plan and determine the proper moment for the orthodontic treatment.

Depuis toujours, les orthodontistes se sont intéressés aux causes générales qui affectent la croissance de la région cranio-faciale. Toutefois, les manifestations cliniques des désordres systémiques et génétiques responsables de troubles éruptifs sont mal connues des praticiens. La prise en charge pluridisciplinaire, l'approfondissement de nos connaissances orthodontiques et surtout médicales permettra d'affiner le diagnostic et d'adapter nos thérapeutiques afin de mieux répondre à la demande de ces patients et de leur famille.

I. PHYSIOLOGIE DE L'ÉRUPTION

L'éruption est définie comme le mouvement du germe dentaire puis de la dent depuis son site de développement dans les procès alvéolaires jusqu'à sa position fonctionnelle dans la cavité orale (Massler et Schour 1941). L'éruption primaire est le processus qui conduit une dent à se déplacer depuis son site germinatif osseux initial jusqu'à son site fonctionnel sur l'arcade. L'éruption continue traduit les déplacements axiaux de la dent après sa mise en place fonctionnelle (Lorimier et Kemoun, 2012).

Avant leur mise en place fonctionnelle sur l'arcade, les dents subissent de nombreux mouvements. Ceux-ci sont complexes et peuvent être organisés en 3 phases pour Ten Cate (Nanci et Ten Cate 2013) :

- Mouvements pré-éruptifs : effectués par les dents déciduales et permanentes au sein même des tissus avant que l'éruption ne commence.
- Mouvements éruptifs : effectués par la dent de sa position intra-osseuse à sa position fonctionnelle sur l'arcade. Cette phase peut être divisée en éruption intra-alvéolaire et supra-alvéolaire.
- Mouvements post-éruptifs : qui maintiennent la dent dans sa position fonctionnelle et lui permette de s'adapter à la croissance des mâchoires et à l'usure proximale et occlusale.

Ces 3 phases font écho aux 5 stades décrits par Sandy Marks et Hubert Schroeder (Marks et Schroeder, 1996) : mouvements pré-éruptifs, éruption intra-osseuse, éruption trans-muqueuse, mouvements pré-occlusaux, mouvements post-éruptifs.

A. PHASE PRÉ-ÉRUPTIVE

Lors de son développement, le germe va subir des mouvements intra-alvéolaires (Bhaskar 1991, Carlson 1944, Weinmann 1944). Ces mouvements locaux ne s'effectuent pas dans la direction de l'éruption. En effet, les dents déciduales du fait de leur rapide développement, vont se chevaucher à un moment donné au sein des mâchoires. La croissance de ces dernières va permettre aux germes des deuxième molaires temporaires d'effectuer un déplacement vers l'arrière et aux germes des dents antérieures un déplacement vers l'avant afin de lever cet encombrement. Dans le même temps, les germes effectuent un mouvement vers l'extérieur et le haut, concomitamment à l'accroissement des mâchoires (Nanci et Ten Cate 2013).

En ce qui concerne les germes des dents permanentes (DP), ils sont initialement dans la même crypte osseuse que les dents temporaires (DT) sur leur versant lingual (Nanci et Ten Cate 2013). Après l'éruption des dents

For a long time, orthodontists have focused on the general causes affecting growth of the craniofacial region. However, the clinical manifestations of the systemic and genetic disorders provoking eruptive disorders are not familiar to practitioners. A multi-disciplinary care as well as a greater orthodontic and medical knowledge will allow to make an accurate diagnosis and to adapt our therapeutics to meet the patients and their family's requests.

I - PHYSIOLOGY OF THE ERUPTION

The eruption is defined as the movement of the tooth bud and then the movement of the tooth from its site of development in the alveolar processes to its functional position in the oral cavity (Massler and Schour 1941). The primary eruption is the process which forces a tooth to move from its initial osseous tooth bud site up to its functional site on the arch. The continuous eruption translates the axial movements of the tooth after its functional positioning (Lorimier and Kemoun, 2012).

Before their functional positioning on the arch, teeth undergo numerous movements. These are complex and can be classified into 3 phases for Ten Cate (Nanci and Ten Cate 2013):

- Pre-eruptive movements: performed by deciduous and permanent teeth within tissues before the eruption begins.*
- Eruptive movements: performed by the tooth from its intraosseous position to its functional position on the arch. This phase can be divided into intra-alveolar and supra alveolar eruption.*
- Post-eruptive movements: they maintain the tooth in its functional position and allow it to adapt to the growth of jaws and to proximal and occlusal wear.*

These 3 phases match the 5 stages described by Sandy Marks and Hubert Schröder (Marks and Schroeder, 1996) pre-eruptive movements, intraosseous eruption, trans-mucosal eruption, pre-occlusal movements, post-eruptive movements.

A. PRE-ERUPTIVE PHASE

During its development, the tooth bud is going to undergo intra-alveolar movements (Bhaskar 1991, Carlson 1944, Weinmann 1944). These local movements are not made in the direction of the eruption. Indeed, deciduous teeth because of their fast development, are going to overlap at some point within jaws. The growth of the latter is going to allow buds of the temporary second molars to move towards the back and buds of the anterior teeth to move forwards in order to eliminate this congestion. At the same time, buds move outwards and upwards, concomitantly to the growth of jaws (Nanci and Ten Cate 2013).

Concerning buds of the permanent teeth (PT), they are initially in the same bony crypt as the temporary teeth (TT) on their lingual slope (Nanci and Ten Cate 2013). After the eruption of the deciduous teeth, the PT are in

déciduales, les DP sont dans leur propre crypte. Elles vont considérablement se déplacer au cours de la croissance, passant par exemple d'une position linguale pour les germes de prémolaires, à une position plus vestibulaire située entre les racines des molaires temporaires (fig. 1).

Les molaires définitives n'ont pas de prédécesseur. Elles se développent à partir d'une extension distale de la lame dentaire. Au début de leur développement, la croissance des maxillaires n'est pas suffisante pour leur permettre de se positionner correctement. Au maxillaire, on verra donc leurs surfaces occlusales orientées vers l'arrière. Puis lorsque le maxillaire aura suffisamment grandi, la dent effectuera une rotation sur elle-même afin d'atteindre sa position optimale verticale (fig. 2).

their own crypt. They will move a lot during growth, moving for example from a lingual position for buds of premolars, to a more vestibular position situated between the roots of the temporary molars (fig. 1).

The definitive molars have no predecessor. They develop from a distal extension of the dental blade. At the beginning of their development, the growth of the maxillary is not sufficient to allow them to position correctly. In the maxillary, we will then see their occlusal surfaces directed to the back. Later, when the maxillary is big enough, the tooth will rotate on itself to reach its vertical optimal position (fig. 2).

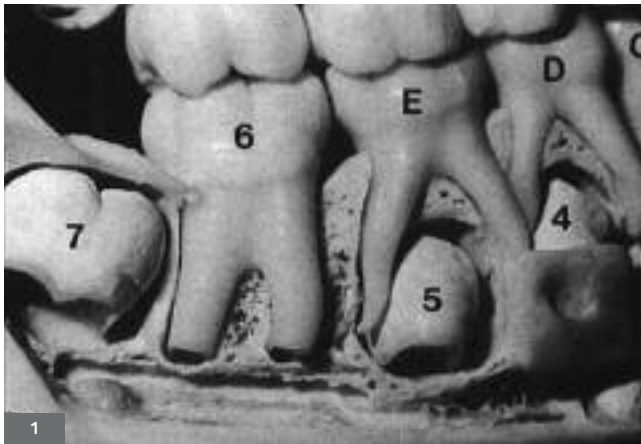


Fig. 1. Coupe de mandibule sèche d'un enfant de 7 ans montrant des germes de prémolaires (4 et 5) situés entre les racines des molaires temporaires. Noter l'inclinaison mésiale de la 2^e molaire permanente (7) (d'après Marks et Schroeder, 1996).

Fig. 1. Cross-section of dry mandible in a 7-year old child showing buds of premolars (4 and 5) located between the roots of the temporary molars. Notice the mesial inclination of the permanent second molar (7) (from Marks and Schroeder, 1996).

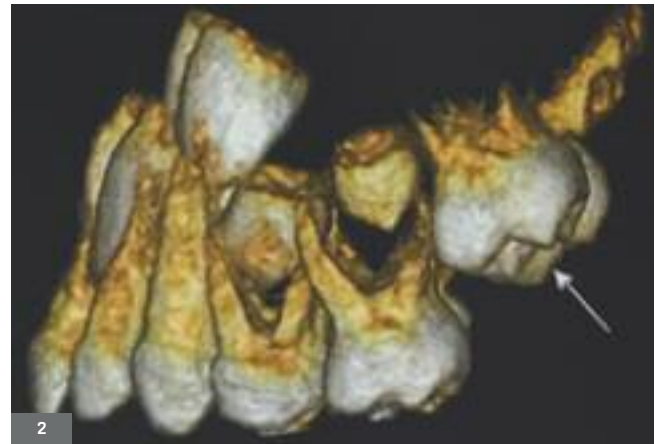


Fig. 2. Reconstitution d'un CBCT maxillaire montrant l'axe disto-coronaire de la première molaire (d'après Ten Cate, 2013).

Fig. 2. Reconstruction of a maxillary CBCT showing the coronal-distal axis of the first molar (from Ten Cate, 2013).

À la mandibule, les molaires se développent initialement avec une inclinaison mésiale qui se redressera petit à petit au fur et à mesure de la croissance mandibulaire (fig. 3a, b, c, d). Ces mouvements pré-éruptifs visent à positionner le germe dans sa position définitive avant d'amorcer le mouvement éruptif. Ils résultent de la combinaison de deux facteurs : d'une part les mouvements effectués par le germe lui-même, et d'autre part, les mouvements « passifs » du germe dus à la croissance des maxillaires (Nanci et Ten Cate 2013). Un défaut de croissance des maxillaires peut donc perturber ces mouvements. Au cours de ces mouvements pré-éruptifs, la crypte osseuse va se modifier : lors de mouvements à direction mésiale, la paroi antérieure de la crypte va subir une résorption osseuse, alors que la paroi postérieure va subir une apposition osseuse.

Peu de choses sont connues concernant ces mécanismes pré-éruptifs et il est difficile de savoir s'ils sont prédéterminés ou s'ils représentent une réponse adaptative. Ils servent à positionner correctement le germe et sa crypte osseuse avant que ne débute l'éruption à proprement parler (Bhaskar 1991).

In the mandible, molars develop initially with a mesial slope which will recover little by little according to the mandibular growth (fig. 3a, b, c, d). These pre-eruptive movements aim at positioning the bud in its definitive position before beginning the eruptive movement. They result from the combination of two factors: on one hand the movements made by the bud itself, and on the other hand, the "passive" movements of the bud due to the growth of jaws (Nanci and Ten Cate 2013). Thus a defect of growth of jaws can alter these movements. During these pre-eruptive movements, the bony crypt is going to change: during movements with mesial direction, the anterior wall of the crypt is going to undergo an osseous resorption, while the posterior wall is going to undergo an osseous apposition.

Few things are known concerning these pre-eruptive mechanisms and it is difficult to know if they are predetermined or if they are an adaptive answer. They help to properly position the bud and its bony crypt before the eruption strictly speaking (Bhaskar 1991) begins.

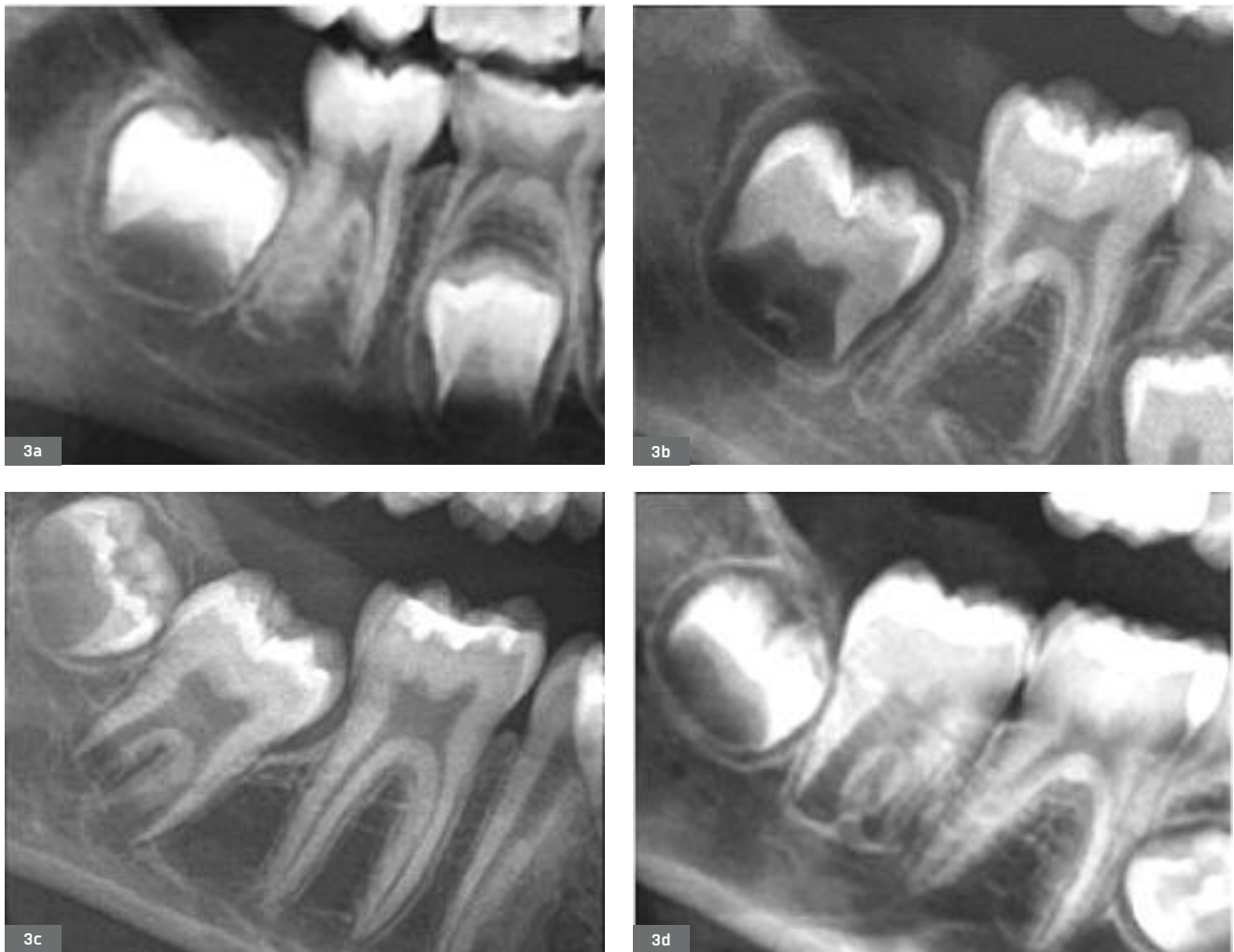


Fig. 3. Les différentes phases de l'éruption. **a.** Phase pré-éruptive intra-osseuse. **b.** Phase éruptive intra-osseuse. **c.** Éruption trans-muqueuse. **d.** Éruption pré-occlusale. (Service d'ODF Hôpital La Pitié Salpêtrière).

Fig. 3. The different phases of tooth eruption. **a.** Intraosseous pre-eruptive phase. **b.** Intraosseous eruptive phase. **c.** Transmucosal eruption. **d.** Pre-occlusal eruption. (Unit of Facial Orthodontics, La Pitié Salpêtrière Hospital).

B. PHASE ÉRUPTIVE

1. ÉRUPTION INTRA-OSSEUSE

Elle débute dès que la formation de la couronne est achevée (Carlson 1944). Elle correspond à toute la phase d'éruption du germe à travers l'os et s'effectue selon des mouvements principalement axiaux (Bhaskar 1991). Elle est similaire pour les deux dentures. De nombreux autres événements accompagnent l'éruption intra-osseuse du germe : l'élongation radiculaire est initiée ainsi que le développement du ligament parodontal et de la jonction gingivale. Concernant les molaires, la croissance postérieure du maxillaire et de la mandibule permet aux germes d'avoir assez d'espace pour se développer. Comme les incisives et canines, la résorption de l'os alvéolaire situé au-dessus du germe est nécessaire pour permettre son passage (figures 3).

B. ERUPTIVE PHASE

1. INTRAOSSEOUS ERUPTION

It begins as soon as the formation of the crown is finished (Carlson 1944). It refers to the entire phase of eruption of the bud through the bone and is made according to axial movements essentially (Bhaskar 1991). It is similar for both dentitions. Many more events accompany the intra-osseous eruption of the bud: the radicular strain is introduced as well as the development of the periodontal ligament and the gingival junction. Concerning molars, the posterior growth of the maxillary and the mandible allows the buds of credit note enough space to develop. As for incisors and canines, the resorption of the alveolar bone situated over the bud is necessary to allow its passage (figures 3).

2. ÉRUPTION SUPRA-OSSEUSE

Éruption trans-muqueuse

C'est le processus par lequel la dent émerge dans la cavité buccale. Lorsque la dent temporaire tombe, l'os qui entourait la racine se résorbe. Avec l'éruption de la dent permanente, l'os alvéolaire se reconstruit grâce à l'activité ostéogénétique du ligament parodontal. Durant les semaines qui s'écoulent entre la perte de la dent déciduale et l'arrivée de la dent permanente, le défaut gingival se répare et le procès alvéolaire se construit (Van Der Linden 2013).

Juste avant l'émergence dans la cavité buccale, le tissu conjonctif, situé entre l'épithélium buccal et l'épithélium externe de l'organe de l'émail, s'appauvrit en cellules et en vaisseaux, puis se réduit jusqu'à son effacement complet. Cette dégradation tissulaire est engendrée par la pression mécanique, mais requiert la participation d'un processus enzymatique particulier (Toto et Sicher, 1966). En effet, l'épithélium de l'émail est à l'origine de la libération de métalloprotéinases matricielles (MMP) permettant la dégradation de la matrice extracellulaire et du collagène (Pierce et coll., 1986). Dès le passage de la barrière conjonctive, l'épithélium adamantin et l'épithélium buccal se trouvent en contact. En effet, à la fin de l'amélogénèse, l'organe de l'émail se modifie considérablement : l'effondrement et la dégénérescence du réticulum étoilé permettent le rapprochement puis l'accolement des épithélia externe et interne. L'épithélium interne est alors composé de cellules cubiques, car les améloblastes, qui ont terminé leur fonction, ont une taille réduite. Ceux sont donc des cellules épithéliales redevenues banales qui se trouvent en présence de cellules malpighiennes dont la nature et la structure sont désormais très voisines. La coalescence des deux tissus peut alors s'effectuer et permettre le passage du bord incisif ou de la pointe cuspidienne. À mesure que la couronne émerge dans la cavité buccale, l'épithélium gingival vient relayer et remplacer les vestiges de l'organe de l'émail qui siègent autour de la couronne. Ce remplacement s'effectue progressivement jusqu'à la jonction amélo-cémentaire. Cet attachement sera constamment déplacé en direction apicale au fur et à mesure que l'éruption continue (Marks et coll., 1994). On assiste alors à la formation de l'épithélium de jonction qui est en fait un dérivé de l'épithélium de l'émail (Schroeder et Listgarden, 1977).

Le déplacement de la dent jusqu'au plan d'occlusion est assuré par l'élongation radiculaire et la formation osseuse au niveau apical et au niveau des septa inter-radiculaires (Marks et Schroeder, 1996).

Éruption pré-occlusale

Une fois que la dent a effectué la percée de la muqueuse buccale, la vitesse d'éruption augmente jusqu'à ce que la dent atteigne le plan d'occlusion (Glorieux et coll., 2012). Les taux d'éruption peuvent atteindre 75 microns par jour (Proffit et coll., 1991). Lorsque la dent fait son apparition dans la cavité buccale, elle est soumise aux facteurs environnementaux qui vont l'accompagner jusqu'à sa position finale sur l'arcade. Ces facteurs sont notamment : les pressions musculaires des joues, de la langue et des lèvres

2. SUPRAOSSEOUS ERUPTION

Transmucosal eruption

It is the process by which the tooth emerges in the oral cavity. When the temporary tooth falls, the bone which surrounded the root is resorbed. With the eruption of the permanent tooth, the alveolar bone regenerates thanks to the osteogenetic activity of the periodontal ligament. During the weeks going by between the loss of the decidual tooth and the eruption of the permanent tooth, the gingival defect repairs and the alveolar process develops (Van Der Linden 2013).

Just before the emergence in the oral cavity, the connective tissue, situated between the oral epithelium and the external epithelium of the enamel organ, loses cells and vessels, then is reduced until its complete disappearance. This tissue degradation is engendered by the mechanical pressure, but requires the participation of a specific enzymatic process (Toto and Sicher, 1966). Indeed, the epithelium of the enamel is at the origin of the release of matrix metalloproteinases (MMP) allowing the degradation of the extracellular matrix and the collagen (Pierce et al., 1986). From the passage of the conjunctive barrier, the adamantine epithelium and the oral epithelium are in contact. Indeed, at the end of the amelogenesis, the enamel organ changes a lot: the collapse and the degeneration of the stellate reticulum allow the external and internal epithelia to get closer until they stick together. The internal epithelium consists of cubic cells, because ameloblasts, which ended their function, have a smaller size. The epithelial cells have thus become nonspecific again and are in the presence of malpighian cells fitted with a nature and a structure that are now very similar. Both tissues can then coalesce and allow the passage of the incisive edge or the cuspal point. As the crown emerges in the oral cavity, the gingival epithelium comes to relieve and to replace the vestiges of the organ of the enamel which sit around the crown. This replacement is gradually made until the cemento-enamel junction. This attachment will constantly be moved apically as the eruption continues (Marks et al., 1994). We can see then the formation of the junctional epithelium which is in fact a by-product of the enamel epithelium (Schroeder and Listgarden, 1977).

The movement of the tooth up to the occlusal plane is provided by the radicular strain and the osseous formation at the apical level and at the level of interradicular septa (Marks and Schroeder, 1996).

Pre-occlusal eruption

When the tooth made the breakthrough of the oral mucous membrane, the speed of eruption increases until the tooth reaches the occlusal plane (Glorieux et al., 2012). The rates of eruption can reach 75 microns a day (Proffit et al., 1991). When the tooth makes its appearance in the oral cavity, it is submitted to environmental factors which are going to accompany it until the final position on the arch. These factors: the

ainsi que les forces éruptives des dents adjacentes (Nanci et Ten Cate 2013). À l'approche du plan d'occlusion la vitesse d'éruption ralentit considérablement.

C. PHASE POST-ÉRUPTIVE

Ce sont tous les mouvements réalisés après que la dent ait atteint le plan d'occlusion. Ils peuvent être divisés en :

- Mouvements d'adaptation à la croissance des maxillaires.
- Mouvements de compensation de l'usure occlusale et proximale.

Les mouvements d'adaptation à la croissance s'effectuent de 14 à 18 ans. On remarque notamment que les apex des dents mandibulaires s'éloignent de 2 à 3 mm par rapport au canal dentaire.

Les mouvements de compensation de l'usure occlusale s'effectuent dans un plan axial. Ce sont des mouvements qui ressemblent au processus d'éruption. Ils peuvent s'effectuer alors que les apex ne sont pas complètement formés, ce qui suggère que le ligament desmodontal serait impliqué dans ces mouvements plus que l'élongation radiculaire.

Les mouvements de compensation de l'usure proximale ont une composante mésiale, ils résultent de la combinaison des forces occlusales, de la contraction du ligament desmodontal et des pressions des tissus mous (Nanci et Ten Cate 2013).

II. ALTERATIONS DE L'ÉRUPTION

- L'étiologie est locale lorsque les retards d'éruption concernent une dent, et ce sont les cas les plus fréquents.
- Lorsque les retards d'éruption concernent un groupe de dents ou la totalité de la denture, l'étiologie est systémique ou génétique (associée ou non à un syndrome).

Lorsque le retard d'éruption intéresse l'ensemble de la denture permanente, il faut plutôt rechercher une cause générale. Il existe des étiologies systémiques et génétiques.

A. ÉTIOLOGIES

1. ÉTIOLOGIES ENDOCRINIENNES

Les perturbations du fonctionnement des glandes endocriniennes ont des répercussions sur la physiologie du corps humain, y compris dans le phénomène éruptif des dents. Il existe des retards d'éruption dans les cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme, d'hypoparathyroïdie et d'hypogonadisme (Moulis et coll., 2003).

L'hypothyroïdie, rarement génétique, est liée à une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes (comme la parathormone) par la glande thyroïde (Baume et coll., 1954). Or, ces hormones sont impliquées dans un grand nombre de fonctions dont la croissance et le développement. L'absence de traitement substitutif entraîne des retards de croissance si l'hypothyroïdie est congénitale. De surcroît, une étude menée sur un adolescent souffrant d'hypothyroïdie a montré que simultanément au retard de croissance squelettique, le patient présentait d'autres retards au niveau de la cavité

muscular pressures of cheeks, tongue and lips as well as the eruptive strengths of the adjacent teeth (Nanci and Ten Cate 2013). When getting to the occlusal plane, the speed of eruption considerably slows down.

C. POST-ERUPTIVE PHASE

This phase relates to the movements after the tooth reached the plan of occlusion. They can be divided into two categories:

- *Movements of adaptation to the growth of jaws.*
- *Movements of compensation of the occlusal and proximal wear.*

The movements of adaptation to the growth are made from 14 to 18 years. We notice in particular that the apexes of the mandibular teeth go away from 2 to 3 mm with regard to (compared with) the dental canal.

The movements of compensation for the occlusal wear are made in an axial plan. It is movements which look like the process of eruption. They can be made while apexes are not completely formed, what suggests that the periodontal ligament would be involved in these movements more than the radicular elongation.

The movements of compensation for proximal wear have a mesial component, they result from the combination of the occlusal strengths, the contraction of the periodontal ligament and the pressures of soft tissues (Nanci and Ten Cate 2013).

II. CHANGES OF THE ERUPTION

- *The etiology is local when the delays of eruption concern a tooth, and they are the most frequent cases.*
 - *When the delays of eruption concern a group of teeth or all of the set of teeth, the etiology is systematic or genetic (associated or not with a syndrome).*
- When the delay of eruption interests the whole permanent dentition, it is rather necessary to look for a general cause. There is systematic and genetic etiologies.*

A. ETIOLOGIES

1. ENDOCRINE ETIOLOGIES

The disturbances of the functioning of the endocrine glands have repercussions on the physiology of the human body, including in the eruptive phenomenon of teeth. There are delays of eruption in the cases of hypothyroidism, of hypopituitarism, of hypoparathyroidism and of hypogonadism (Moulis et al., 2003).

The hypothyroidism, rarely genetic, is due to an insufficient production of thyroid hormones (as the parathyroid hormone) by the thyroid gland (Baume et al., 1954). Yet, these hormones are involved in a large number of functions among which growth and development. The absence of substitution therapy generates delays of growth if the hypothyroidism is congenital. Besides, a study led on an unwell teenager of hypothyroidism showed that simultaneously in the delay of scrawny growth, the patient presented other delays at

buccale, en particulier des retards d'éruption des dents permanentes (Mg'ang'a et Chindia 1990).

Les maladies de l'axe hypothalamo-hypophysaire conduisent à l'insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou plusieurs hormones de l'hypophyse (comme l'hormone de croissance ou somatotropine) et/ou de l'hypothalamus qui sont secondaires à une cause traumatique, infectieuse (encéphalite ou méningite), tumorale, nécrotique (après hémorragie ou collapsus) ou iatrogène (dont les formes post-chirurgicales). Une étude comparative a montré que les patients souffrant d'un déficit en hormone de croissance ou d'un retard de croissance idiopathique ont un retard d'éruption dentaire de 1,3 ans et de maturation dentaire de 1,2 ans (Kjellberg et Beiring 2000).

Les hormones gonadiques (LH) et (FSH) permettent l'accélération de la vitesse de croissance à la puberté. L'hypogonadisme est caractérisé par un défaut de fonctionnement des gonades.

Il serait mis en cause dans des retards d'éruption de dents permanentes à éruption post-pubertaire (Vaysse et coll., 2010).

2. ÉTIOLOGIES CARENTIELLES

Les carences en vitamines A et D (le rachitisme) comptent parmi les causes systémiques les plus fréquentes des retards d'éruption en denture permanente (Moulis et coll., 2003).

La vitamine A liposoluble est présente dans l'alimentation d'origine animale sous forme de rétinol et dans les végétaux sous forme de carotène. Cette vitamine est impliquée dans la croissance de l'os. Sa carence entraîne une altération de la croissance osseuse allant même jusqu'à un arrêt de croissance globale pouvant entraîner un retard d'éruption des dents permanentes (Denden 2015).

Une carence en vitamine D entraîne un rachitisme avec une altération caractérisée par une mauvaise calcification des os qui perdent de leur rigidité et se déforment. Ceci entraîne un retard de croissance et des anomalies de la denture dont un émail hypoplasique et des troubles de l'éruption (Denden 2015, Cadona 2010).

3. ÉTIOLOGIES SYSTÉMIQUES

Des causes systémiques variées peuvent aussi être responsables du trouble d'éruption des dents permanentes. C'est le cas du rayonnement ionisant (Cetiner et Alpaslan 2004), des intoxications accidentelles à l'uranium (Pujadas Bigi et Ubios 2007) ou de la chimiothérapie.

Le tabac a aussi un rôle dans ces troubles de l'éruption (Denden 2015, Kieser et Groeneveld 1996).

4. ÉTIOLOGIES MÉDICAMENTEUSES

De nombreux traitements peuvent ralentir la vitesse d'éruption, comme la chimiothérapie au long court ou les médicaments qui inhibent la voie des prostaglandines en réduisant l'activité ostéoclastique dans les tissus paradentaires (aspirine, acétaminophène, ibuprofène, indométhacine, clodronate). La prise de biphosphonate entraîne aussi un retard d'éruption.

the level of the oral cavity, in particular delays of eruption of the permanent teeth (Mg'ang'a and Chindia 1990).

Diseases of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis generate an insufficient synthesis or secretion of one or several hormones of the pituitary gland (as the growth hormone or somatotropin) and/or of the hypothalamus which are secondary in a traumatic, infectious cause (encephalitis or meningitis), tumoral, necrotic (after bleeding or collapse) or iatrogenic (among which the post-surgical forms). A comparative study showed that the patients suffering from a deficit in hormone of growth or from a delay of idiopathic growth have a delay of dental eruption of 1.3 years and dental maturation of 1.2 years (Kjellberg and Beiring 2000).

Gonadic hormones (LH) and (FSH) allow to accelerate the speed of growth during the puberty. Hypogonadism is characterized by a defect of functioning of gonads. It would be involved in delays of eruption of permanent teeth with post-juvenile eruption (Vaysse et al., 2010).

2. DEFICIENCY ETIOLOGIES

Vitamins and D deficiencies A and D (rickets) are among the most frequent systematic causes of the delays of eruption in permanent dentition (Moulis et al., 2003).

Fat-soluble vitamin A is present in the animal-derived food in the form of retinol and in the vegetables in the form of carotene. This vitamin is involved in the growth of the bone. Its deficiency generates a change of the osseous growth and may even stop the global growth which can generate a delay of eruption of the permanent teeth (Denden 2015).

A deficiency in vitamin D causes rickets with a change characterized by a bad calcification of the bones which lose of their rigidity and deform. This generates a delay of growth and teeth anomalies, such as hypoplastic enamel and disorders in the eruption (Denden 2015, Cadona 2010).

3. SYSTEMATIC ETIOLOGIES

Various systematic causes can also generate disorders in the eruption of permanent teeth. It is the case of ionizing radiation (Cetiner and Alpaslan 2004), accidental poisoning with uranium (Pujadas Bigi and Ubios 2007) or chemotherapy.

The tobacco also plays a role in these disorders of the eruption (Denden 2015, Kieser and Groeneveld 1996).

4. LEDICINAL ETIOLOGIES

Numerous treatments can slow down the speed of eruption, as the chemotherapy in the long court or the medicine which inhibit the way of prostaglandins by reducing the osteoclastic activity in paradental tissues (aspirin, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, clodronic acid). Taking biphosphonates can also delay

Les biphosphonates sont habituellement utilisés dans le traitement de certains cancers osseux, de l'ostéogenèse imparfaite et de l'ostéoporose pour diminuer la fragilité osseuse. Une étude sur les rats a confirmé l'hypothèse selon laquelle les biphosphonates entraînent un retard d'éruption (Kamoun-Goldrat et coll., 2008). Certains auteurs ont remarqué 1.6 ans de retard d'éruption en moyenne par rapport à la moyenne chez les jeunes patients traités par du biphosphonate (Denden 2015).

5. ÉTIOLOGIES GÉNÉTIQUES

De très nombreux syndromes sont associés à des retards d'éruption en denture permanente (Moulis et coll., 2003) :

Syndrome de Down ou trisomie 21.

Syndrome de Turner (XO).

Syndrome de Gardner ou polypose adénomateuse familiale.

Dysostose cléidocrânienne ou maladie de Pierre-Marie et Foy et Sainton.

Dysplasie ectodermique anhidrotique ou maladie de Christ-Siemens-Touraine.

Syndrome d'Hutchinson-Gilford ou progéria (nanisme et pseudosénilité, souvent associé à des retards dentaires, des dysplasies dentinaires ainsi qu'à des anomalies de position (dysplasies).

Syndrome de Bloch-Sulzberger ou « incontinentia pigmenti » est une affection qui serait transmise selon le mode dominant lié à l'X et qui associe aux retards dentaires une oligodontie.

Syndrome d'Apert ou acrocéphalosyndactylie associe craniosynostose, syndactylies des pieds et des mains, des synostoses diverses ainsi que de fréquents encombrements dentaires.

Syndrome d'Axenfeld-Rieger associe oligodontie, multiples retards dentaires et dysgénésie mésodermique primaire de l'iris.

Amélogénèse imparfaite associe des retards dentaires aux anomalies de l'émail.

Les syndromes associés à des Primary Failure of Eruption (PFE) vraies sont : **Maladie d'Albers-Schoenberg ou ostéopétrose** : elle est caractérisée par une condensation osseuse généralisée due à un trouble de l'équilibre entre la formation osseuse et résorption osseuse. Les perturbations dentaires comprennent des retards d'éruption, des impactions dentaires, des arrêts d'éruption, des hypoplasies amélaire ou encore des anomalies de forme (Dick et Simpson 1972).

Syndrome d'Anderson Pindborg ou syndrome GAPD : ces enfants présentent pseudoanodontie par défaut d'éruption des bourgeons dentaires primaires et définitifs, un retard de croissance sévère, une alopecie, une craniosténose et une atrophie optique. Cette affection a une transmission autosomique récessive.

Syndrome de Fairbanks : ce syndrome associe une petite stature, une craniosténose avec prognathisme mandibulaire, des ostéolyses métaphysales et des arrêts multiples d'éruption.

Sa transmission est autosomique dominante (Piette et Reyhler 1991).

- **Syndrome de Rutherford** : ce syndrome, à transmission autosomique dominante, est associé à une fibromatose gingivale entraînant des retards

the eruption. Biphosphonates are usually used in the treatment of certain osseous cancers, osteogenesis imperfecta and osteoporosis to decrease the osseous fragility. A study on rats confirmed the hypothesis according to which biphosphonates delay tooth eruption (Kamoun-Goldrat et al., 2008). Certain authors noticed 1.6 years of delay in the eruption on average with regard to the average at young patients treated with biphosphonates (Denden 2015).

5. GENETIC ETIOLOGIES

Very numerous syndromes are associated to delays of eruption in dentition (Moulis et al., 2003):

Down's Syndrome or trisomy 21.

Syndrome of Turner (XO).

Gardner's syndrome or family adenomatous polyposis. Cleidocranial dysostosis or disease of Pierre-Marie and Foy and Sainton.

Anhidrotic ectodermal dysplasia or disease of Christ-Siemens-Touraine.

Progeria Hutchinson-Gilford syndrome (dwarfism and pseudosenility, often associated with dental delays, dentin dysplasia as well as anomalies of dental positions (dysplasia).

Syndrome of Bloch-Sulzberger or incontinentia pigmenti is a disease which could be transmitted according to the dominant mode connected to X and which associates dental delays and oligodontia.

Syndrome of Apert or acrocephalosyndactyly associates craniosynostosis, syndactylies of feet and hands, various synostoses as well as frequent dental congestions.

Syndrome of Axenfeld-Rieger associates oligodontia, multiple dental delays and primary mesodermal dysgenesis of the iris.

Amelogenesis imperfecta associate dental delays with anomalies of the enamel.

The syndromes associated to Primary Failures of Eruption (PFE) are:

Disease of Albers-Schoenberg or osteopetrosis: it is characterized by a generalized osseous condensation due to a disorder of the balance between the osseous formation and the osseous resorption. Dental disorders include eruption delays, dental impactions, stop of eruption, enamel hypoplasia or anomalies in shape (Dick and Simpson 1972).

Anderson Pindborg's syndrome or syndrome GAPD: these children present pseudoanodontia by default of eruption of the primary and definitive dental buds, a severe growth delay, alopecia, a craniostenosis and an optic atrophy. This disease has an autosomal recessive transmission.

Syndrome of Fairbanks: this syndrome associates a small stature, a craniostenosis with mandibular prognathism, metaphyseal osteolysis and multiple stops of eruption.

Its transmission is autosomal dominant (Piette and Reyhler 1991).

Rutherford's syndrome: this syndrome, in autosomal dominant transmission, is associated with a gingival

d'éruption. Il peut également y avoir une absence d'éruption dentaire, pouvant être accompagnée de résorptions radiculaires (Piette et Reychler 1991).

B. TYPES D'ALTÉRATIONS DE L'ÉRUPTION DES MOLAIRES

1. ÉRUPTION ECTOPIQUE

Une éruption est qualifiée d'ectopique lorsqu'il y a un défaut du chemin d'éruption, c'est-à-dire quand la dent n'est pas dans son axe d'éruption physiologique.

Lorsque la 2^e molaire est bloquée au niveau de la proéminence apicale de la face distale de la 1^{ère} molaire, on parle d'éruption ectopique (fig. 4).

2. IMPACTION

Une dent est impactée s'il y a un arrêt de l'éruption causé par un obstacle détectable radiologiquement ou cliniquement sur le trajet d'éruption (MFE) ou à cause d'un changement de l'angulation d'éruption, mésiale ou distale pour les molaires maxillaires et mésiale pour les molaires mandibulaires (fig. 5). Il faut être vigilant en cas d'angulation mésiale supérieure à 25° (Sonis et Ackerman 2011).

fibromatosis generating delays in the eruption. There may also be an absence of dental eruption, with possible radicular resorptions (Piette and Reychler 1991).

B. TYPES OF ALTERATIONS IN THE MOLAR ERUPTION

1. ECTOPIC ERUPTION

An eruption is described as ectopic when there is a defect in the eruption path, i.e when the tooth is not in its axis of physiological eruption.

When the 2nd molar is blocked in the apical prominence of the distal face of the 1st molar, we can speak of an ectopic eruption (fig. 4).

2. IMPACTION

A tooth is impacted if there is a stop of the eruption caused by a detectable obstacle radiologically or clinically on the route of eruption (MFE – mechanical failure of eruption) or because of a change of the angulation of eruption, mesial or distal for the maxillary molars and mesial for the mandibular molars (fig. 5). It is necessary to be particularly careful in case of a mesial angulation higher than 25° (Sonis and Ackerman 2011).



Fig. 4. Position ectopique de la 27. Patient suivi dans le service d'ODF de La Pitié-Salpêtrière.

Fig. 4. Ectopic position of 27. Patient is followed in the Unit of Facial Orthodontics, La Pitié Salpêtrière.



Fig. 5. Impaction de la 47 due à une angulation mésiale supérieure à 25°. Patient suivi dans le Service d'ODF de l'Hôpital La Pitié Salpêtrière.

Fig. 5. Impacted 47 due to a mesial angulation superior to 25°. Patient followed in the Unit of Facial Orthodontics, La Pitié Salpêtrière.

Les MFE représentent la cause principale des impactions. Il n'y a pas de dégagement du chemin d'éruption et les dents distales à la dent atteinte sont normales.

MFES are the main cause of impactions. There is not a release of the way of eruption and teeth distal in the reached tooth are normal.

Voici les différents obstacles qui peuvent se trouver sur le trajet d'éruption d'une dent :

- Obstacles dentaires : DDM par macrodontie relative, fermeture d'espace, dent surnuméraire ou odontome.
- Obstacles gingivaux : hyperplasie gingivale, fibrome gingival.
- Obstacles tumoraux : kyste péricoronaire, kyste folliculaire (fig. 6).
- Obstacles osseux : augmentation locale de la densité osseuse.
- Obstacles muqueux : interférences des joues, des lèvres.



Here are the various obstacles which can be on the route of eruption of a tooth:

- Dental Obstacles: DDM by macrodontia relative, closure of space, supernumerary tooth or odontoma.
- Gingival Obstacles: gingival hyperplasia, gingival fibroid.
- Tumoral obstacles: pericoronal cyst, follicular cyst (fig. 6).
- Osseous Obstacles: local increase of the osseous density.
- Mucous Obstacles: interferences of cheeks, lips.

Fig. 6. Kyste folliculaire au niveau de la 46 chez une patiente de 8 ans suivie dans le service d'ODF de l'Hôpital La Pitié-Salpêtrière.

Fig. 6. Follicular cyst in 46 in an 8-year-old patient followed in the Unit of Facial Orthodontics of La Pitié Salpêtrière.

3. RÉTENTION PRIMAIRE

Une rétention primaire est un arrêt de l'éruption d'un germe sain, au cours de la phase pré-éruptive, pour lequel aucune barrière physique n'a pu être identifiée, aucun chemin anormal d'éruption n'a pu être détecté et sans signe d'ankylose (fig. 7). On suspecte une dent en rétention primaire quand elle n'a pas fait son éruption deux ans après l'âge normal d'éruption. L'étiologie reste inconnue, mais des altérations de la résorption de l'os au-dessus du germe ont été trouvées. Elles peuvent être dû à des anomalies au niveau du follicule dentaire qui empêchent l'initiation du métabolisme nécessaire à la résorption.

Il peut s'agir d'une PFE (Primary Failure of Eruption), traduit en français par « Défaut Primaire d'Eruption » (DPE).

3. PRIMARY RETENTION

A primary retention is a stop of the eruption of a healthy bud, during the pre-eruptive phase, for which no physical barrier could be identified, no abnormal way of eruption could be detected and with no sign of ankylosis (fig. 7). We suspect a tooth in primary retention when it did not make his eruption two years after the normal age of eruption. The etiology remains unknown, but changes of the reduction of the bone over the germ were found. They can be due to anomalies at the level of the dental follicle which prevent the initiation of the metabolism necessary for the reduction.

It can involve a PFE (Primary Failure of eruption).



Fig. 7. Rétention primaire de la 16 chez un patient de 12 ans suivi dans le service d'ODF de La Pitié-Salpêtrière.

Fig. 7. Primary retention of 16 in a 12-year old patient followed in the Unit of Facial Orthodontics of La Pitié Salpêtrière.

4. RÉTENTION SECONDAIRE

La réinclusion secondaire est due à un arrêt de l'éruption après émergence de la dent dans la cavité buccale, en l'absence de tout obstacle physique au phénomène éruptif ou toute malposition de la dent (**fig. 8**).

Plusieurs hypothèses ont été proposées : présence d'un foyer local d'ankylose, traumatisme, infection, désordres métaboliques locaux, hypercémentose, force éruptive insuffisante ou encore anomalie de croissance de l'os alvéolaire.



Fig. 8. Rétention secondaire de la 36 chez un patient de 17 ans suivi dans le Service d'ODF de l'Hôpital La Pitié-Salpêtrière.

Fig. 8. Secondary retention of 36 in a 17-year old patient followed in the Unit of Facial Orthodontics of La Pitié Salpêtrière..

Une rétention secondaire inclut la submergence, la réimpaction, la réinclusion, PFE et ankylose. La réinclusion secondaire est rare et est souvent retrouvée sous le nom d'ankylose partielle ou de submersion dentaire. Une rétention secondaire peut être causée par une altération localisée du ligament parodontal ou plus fréquemment par la présence de zones partielles d'ankylose (le plus souvent situées au niveau de la furcation et de la surface inter-radiculaire) (Raghoobar et coll., 1989).

L'infraclusion d'une molaire à un âge où elle devrait normalement être en occlusion est le seul signe clinique fiable.

Une étiologie génétique a été proposée, avec une histoire familiale retrouvée dans 10 % des cas (Raghoobar et coll., 1992).

5. PFE (PRIMARY FAILURE ERUPTION)

Le terme de *Primary Failure of Eruption* (PFE), ou Défaut Primaire d'Éruption (DPE), a été proposé par Proffitt et Vig en 1981 à la suite d'un constat de béance postérieure chez plusieurs patients (Proffit et Vig 1981).

4. SECONDARY RETENTION

The secondary re-inclusion is due to a stop of the eruption after emergence of the tooth in the oral cavity, in the absence of any physical obstacle to the eruptive phenomenon or any malposition of the tooth (fig. 8).

Several hypotheses were proposed: presence of a local home (foyer) of ankylosis, trauma, infection, local metabolic disorders, hypercementosis, insufficient eruptive strength or anomaly of growth of the alveolar bone.

A secondary retention includes the submergence, the reimpaction, the reinclusion, PFE and ankylosis. The secondary reinclusion is rare and is often found under the name of partial ankylosis or of dental flood. A secondary retention can be caused by a change located in the periodontal ligament or more frequently by a presence of partial zones of ankylosis (most of the time situated at the level of the furcation and of the inter-radicular surface) (Raghoobar et al., 1989).

The infraocclusion of a molar at an age where it should normally be in occlusion is the only reliable clinical sign.

A genetic etiology was proposed, with family history found in 10% of the cases (Raghoobar et al., 1992).

5. PFE (PRIMARY FAILURE ERUPTION)

The term of Primary Failure of eruption (PFE) was suggested by Proffitt and Vig in 1981 after posterior open bite has been detected in several patients (Proffit and Vig 1981).

Il atteste d'un état non syndromique dans lequel un défaut d'éruption a lieu. La (les) dent(s) concerné(s) ne sont pas ankylosées, mais son (leur) éruption(s) ne se fait pas à cause d'un dysfonctionnement du mécanisme d'éruption. Le chemin d'éruption se forme bien mais la dent ne fait pas, ou partiellement, son éruption. Elle stoppe son mouvement et se retrouve parfois submergée ou en « réinclusion » (Stellzig-Eisenhauer et coll., 2013).

Le diagnostic se base sur les symptômes suivants :

- Les dents postérieures sont le plus souvent atteintes.
- Les dents postérieures à la première dent atteinte sont en général atteintes.
- Le chemin d'éruption se forme mais l'éruption est totalement ou partiellement avortée.
- Les DT et DP peuvent être atteintes.
- L'atteinte peut être symétrique ou asymétrique.
- Les dents atteintes ne sont pas ankylosées mais tendent à le devenir lorsque l'on applique une force de traction orthodontique.

Il résulte de ces défauts d'éruption une béance latérale sévère et une croissance du procès alvéolaire déficitaire du coté atteint.

Deux types de PFE ont été mis en évidence (Frazier-Bowers et coll., 2007) :

- Le type I dans lequel le potentiel éruptif de toutes les dents est affecté de la même manière, une béance latérale progressive est alors présente (fig. 9).



It shows a non syndromic condition in which a defect of eruption occurs. The affected teeth are not ankylosed, but they cannot erupt because of a dysfunction in the eruption mechanism. The eruption path is properly formed but the tooth does not erupt, or erupts partially. Its movement is stopped and the tooth may be submerged or in "reinclusion" (Stellzig-Eisenhauer and coll., 2013).

The diagnosis is based on the following symptoms:

- *Posterior teeth are most of the time affected.*
- *Posterior teeth at the first affected tooth are generally affected.*
- *The eruption path is adequately formed but the eruption totally or partially fails.*
- *Primary and permanent teeth can be affected.*
- *Lesions can be symmetric or asymmetric.*
- *The affected teeth are not ankylosed but tend to be under an orthodontic traction.*

These eruption defects result in a severe lateral open bite and a growth of the deficient alveolar process on the affected side.

Two types of PFE were highlighted (Frazier-Bowers and coll., 2007):

- *Type I: the eruptive potential of all teeth is affected in the same way, a progressive lateral open bite can be noticed (fig. 9).*

Fig. 9. Patient de 33 ans atteint d'un PFE de type I (Service d'ODF, Hôpital Pitié-Salpêtrière).

Fig. 9. 33-year old patient affected with PFE type I (FO Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital).

- Le type II au sein duquel le potentiel éruptif des dents n'est pas atteint de la même manière (fig. 10a, b, c).

Certains patients présentent les deux types de PFE en bouche.

On remarque que les dents temporaires sont souvent ankylosées et qu'un historique familial de défaut d'éruption est présent dans de nombreux cas (Glorieux et coll., 2012).

- *Type II: the eruptive potential of teeth is not affected in the same way (fig. 10a, b, c).*

Some patients present both types of PFE.

We notice that the temporary teeth are often ankylosed and that there is in a lot of cases a family history of eruption defect (Glorieux et al., 2012).



10a



10b



10c

Fig. 10a, b, c. Patiente de 16 ans atteinte d'un PFE de type 2 (Service d'ODF, Hôpital Pitié-Salpêtrière).

Fig. 10a, b, c. 16-year old patient affected with PFE type II (FO Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital).

Il est important de faire le diagnostic différentiel entre PFE et ankylose. Il est permis par l'imagerie 3D qui améliore grandement la visibilité des zones pathologiques par rapport à la radiographie 2D. Cela évitera à l'orthodontiste de mettre en place un traitement long et difficile qui aboutira forcément à l'échec, puisque les dents atteintes de PFE s'ankyloseront et entraîneront le reste de l'arcade dans le cas où la mécanique choisie est une technique multiattache. Actuellement, le diagnostic différentiel ne peut se faire que par une analyse génétique.

Afin de comprendre le processus physiopathologique des altérations de l'éruption, une meilleure compréhension des événements moléculaires et cellulaires régulant l'ostéoclastogenèse et l'ostéogénèse s'avère nécessaire.

It is important to make the differential diagnosis between PFE and ankylosis. In this purpose, 3D imaging is very useful since it considerably improves the visibility of the pathological zones compared to 2D radiography. With this kind of images, the orthodontist does not need to set up a long and difficult treatment which will inevitably fail because teeth affected with PFE will get ankylosed and will pull the rest of the arch if the chosen mechanism is a multiple attachment technique. Until now, the differential diagnosis can only be made with a genetic analysis.

To understand the physiopathological process of the alterations of eruption, it is necessary to fully understand the molecular and cellular events regulating the osteoclastogenesis and the osteogenesis.

III. ACTEURS MOLÉCULAIRES DE L'ÉRUPTION

A. RÔLE DE LA PARTIE CORONAIRE DU FOLLICULE : PRINCIPALES MOLÉCULES IMPLIQUÉES DANS L'OSTÉOCLASTOGÉNÈSE.

1. DENTAL FOLLICULE 95 (DF-95)

Cette protéine a été mise en évidence en 1988 par Gorski et al., chez le chien (Gorski et coll., 1988). Elle augmente avant le début de l'éruption et sa concentration chute au moment de l'éruption : 3 protéines apparaissent au même moment et seraient les produits de dégradation de DF-95. La dégradation de DF-95 serait à l'origine du stimulus déclencheur de l'éruption.

Lorsque la fin de la phase de sécrétion de l'émail approche, l'organe de l'émail subit de nombreux changements, il s'amincit et devient l'Épithélium Réduit de l'Email (ERE) et l'éruption intra-osseuse ne commence qu'après tous ces changements. Pour Cahill et coll., (1988), la dégénérescence de l'organe de l'émail en ERE représenterait le stimulus pour le déclenchement de l'éruption pré-fonctionnelle : l'éruption serait régulée par une « horloge biologique » et la dégradation de DF-95 pourrait représenter l'événement déclencheur du processus éruptif (Cahill et coll., 1988).

2. MATRIX METALLOPROTEINASES : MMP

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont des protéases dégradant la matrice extracellulaire (MEC). Les MMP jouent un rôle fondamental au cours de l'embryogenèse, du remodelage des tissus normaux, des mécanismes de cicatrisation et de l'angiogenèse. Des analogies faites avec le processus d'invasion tumorale suggèrent un rôle des protéases dans le processus d'extravasation des monocytes avant l'éruption. Gorski et Marks (1992) détectent une activité MMP dans le sac folliculaire SF avant le début de l'éruption chez le chien. Ils suggèrent que les MMP détruisent la MB des capillaires du SF permettant aux monocytes de passer à l'intérieur. DF-95 servirait également de signal indiquant aux monocytes de migrer vers l'os alvéolaire afin de fusionner pour former des ostéoclastes (Gorski et Marks 1992, Pandey et coll., 2014). La dégradation plus tard de DF-95 arrêtera la migration des monocytes (Pandey et coll., 2014).

3. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA 1 : TGF- β 1

La famille des facteurs de croissance TGF- β est impliquée dans de nombreux phénomènes biologiques. Elles sont synthétisées par de nombreux types cellulaires, notamment les plaquettes, les macrophages et les fibroblastes. L'isoforme TGF- β 1 a été la plus étudiée. Elle est transcrite sous l'action paracrine et autocrine de cytokines proinflammatoires telles que le TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) et IL-1 (Interleukine 1). Le TGF- β 1 a une double localisation lors de l'éruption : spatiale et temporelle (Wise et Fan 1991). Il est retrouvé dans le réticulum étoilé seulement au cours des 2 jours post-natals chez les rats. TGF- β 1 est une molécule fortement chimiotactique pour les monocytes. Son expression coïncide avec l'arrivée

III. MOLECULAR DETERMINANTS OF TOOTH ERUPTION

A. ROLE OF THE CORONAL PART OF THE FOLLICLE: MAIN MOLECULES INVOLVED IN THE OSTEO- CLASTOGENESIS.

1. DENTAL FOLLICULE 95 (DF-95)

This protein was highlighted in 1988 by Gorski et al in dogs (Gorski et al., 1988). It increases before eruption starts and its concentration decreases during the eruption; 3 proteins appear at the same moment and might be the products of the DF-95 degradation. DF-95 degradation would be at the origin of the stimulus trigger of the eruption.

At the end of the secretory stage of enamel formation, the enamel organ undergoes many changes, it gets thinner and becomes the Reduced Enamel Epithelium (REE); the intra-osseous eruption only begins after all these changes. To Cahill et al., (1988), the degeneration of the enamel organ into REE could be the stimulus to the release of the pre-functional eruption: the eruption would be regulated by a "biological clock" and the degradation of DF-95 could be the triggering event of the eruptive process (Cahill et al., 1988).

2. MATRIX METALLOPROTEINASES: MMPs

Matrix metalloproteinases (MMPs) are proteases degrading the extracellular matrix (ECM). MMPs play a key role during embryogenesis, during the reshaping of normal tissues, mechanisms of healing and the angiogenesis. Analogies made with the process of tumoral invasion suggest a role of proteases in the process of extravasation of monocytes before the eruption. Gorski and Marks (1992) have detected an activity of MMPs in the follicular sac (FS) before the beginning of eruption in dogs. They suggest that MMPs destroy the MB of the FS capillaries allowing the monocytes to pass inside. DF-95 would also be a signal indicating to the monocytes to migrate towards the alveolar bone in order to merge and create osteoclasts (Gorski et Marks 1992, Pandey et al., 2014). Later, the degradation of DF-95 will stop the migration of monocytes (Pandey et al., 2014).

3. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA 1: TGF- β 1

The family of growth factors TGF- β is involved in numerous biological phenomena. They are synthesized by numerous cellular types, in particular plaques, macrophages and fibroblasts. The isoform TGF- β 1 has been the most studied. It is transcribed under the paracrine and autocrine actions of proinflammatory cytokines such as TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) and IL-1 (Interleukine 1). The TGF- β 1 has a double localization during the eruption: spatial and temporal (Wise and Fan 1991). It is found in the stellate reticulum only during the 2 postnatal days in rats. TGF- β 1 is a highly chemotactic molecule for monocytes. Its expres-

des monocytes au 3^e jour post-natal. Ceux-ci seraient attirés hors des vaisseaux sanguins du follicule dentaire grâce à la présence de TGF- β 1 dans le follicule. De plus, le TGF- β 1 est produit par les ostéoblastes et agit de façon autocrine sur ces cellules afin de stimuler la formation osseuse. Cependant, la brève augmentation de TGF- β 1 dans le réticulum étoilé ne peut stimuler la formation osseuse puisque celle-ci continue longtemps après la disparition de TGF- β 1 du réticulum étoilé. D'autres auteurs montrent que TGF- β 1 stimule la production de matrice extracellulaire par les cellules du SF ; ils supposent que cette fonction pourrait participer à la formation du ligament parodontal (Wise et coll., 1992).

4. INTERLEUKINE-1 ALPHA : IL-1 α

Cette cytokine fait partie de la famille des IL-1 qui comprend 11 membres. Elle est impliquée dans de nombreuses réponses immunitaires, processus inflammatoires et l'hématopoïèse. Elle est produite par les monocytes et macrophages en réponse aux blessures cellulaires et à l'apoptose. L'IL-1 α et son ARNm (Acide Ribonucléique messenger) sont retrouvés in vitro et in vivo dans les cellules du réticulum étoilé de rat juste avant le début de l'éruption (entre J0 et J3) (Wise et coll., 1995), puis il se produit un net déclin pour n'être plus détectable à J11. Wise montre qu'il est capable d'augmenter l'expression de CSF-1 (une autre molécule de l'éruption) dans les cellules du SF (Wise 1998). Ils supposent donc que l'IL-1 α sécrétée dans le réticulum étoilé, migre dans le follicule dentaire afin d'initier la cascade moléculaire menant à l'ostéoclastogenèse (Wise et Yao 2006). Les auteurs ont également prouvé que TGF- β 1 augmente in vitro l'expression de l'IL-1 α dans les cellules du RE (Wise et coll., 1995). Le blocage du gène de l'IL-1R (récepteur pour l'IL-1 α) chez le rat entraîne un retard d'éruption généralisé (Huang et Wise 2000).

5. EPIDERMAL GROWTH FACTOR : EGF

L'EGF stimule la prolifération et la différenciation cellulaire, aussi bien in vivo qu'in vitro (Topham et coll., 1987). Le rôle de l'EGF dans l'éruption a été constaté après l'éruption prématurée d'incisives de rats suite aux injections d'EGF (Topham et coll., 1987). L'EGF a été retrouvé dans les résidus épithéliaux de Malassez, dans les cellules mésenchymateuses du foramen apical et dans des follicules de prémolaires chez l'humain (Topham et coll., 1987). Wise, Lin et Fan montrent que l'EGF et l'EGFR sont intensément exprimés dans le SF de molaires de rat juste avant le début de l'arrivée des monocytes dans le follicule (donc avant le début de l'éruption) (Wise et coll., 1992). Puis progressivement, leur présence décroît au fur et à mesure que l'on se rapproche du moment de l'éruption à proprement parler.

Ces phénomènes conduisent les auteurs à supposer que l'EGF joue un rôle dans la régulation de l'éruption, d'autant plus que d'autres auteurs ont montré avant eux que l'injection d'EGF dans les jours suivant la naissance permettait d'induire une éruption précoce des incisives (Topham et coll., 1987).

tion coincides with the arrival of monocytes on the 3rd postnatal day. The monocytes would be attracted outside the blood vessels of the dental follicle thanks to the presence of TGF- β 1 in the follicle. Furthermore, TGF- β 1 is produced by osteoblasts and acts in an autocrine way on these cells to stimulate the osseous formation. However, the brief increase of TGF- β 1 in the stellate reticulum cannot stimulate the osseous formation since it continues a long time after the disappearance of TGF- β 1 in the stellate reticulum. Other authors show that TGF- β 1 stimulates the production of extracellular matrix with FS cells; they think that this function could participate in the formation of the periodontal ligament (Wise et al., 1992).

4. INTERLEUKINE-1 ALPHA: IL-1 α

This cytokine belongs to the IL-1 family which includes 11 members. It is involved in numerous immune responses, inflammatory processes and hematopoiesis. It is produced by monocytes and macrophages in response to cellular injuries and to apoptosis. IL-1 α and its ARNm (Ribonucleic Acid messenger) are found in vitro and in vivo in the cells of the stellate reticulum (SR) in rats just before the beginning of tooth eruption (between D0 and D3) (Wise et al., 1995), then there is a sudden decrease; they cannot be detected any more on day 11. Wise shows that it is capable of increasing the expression of CSF-1 (another molecule of the eruption) in the cells of FS (Wise 1998). They thus suppose that IL-1 α secreted in the stellate reticulum, migrates into the dental follicle to activate the molecular process leading to the osteoclastogenesis (Wise and Yao 2006). The authors also proved that TGF- β 1 increases in vitro the expression of IL-1 α in the cells of the SR (Wise et al., 1995). The blocking of the IL-1R gene (receptor for IL-1 α) in rats provokes a generalized delay of eruption (Huang and Wise 2000).

5. EPIDERMAL GROWTH FACTOR: EGF

The EGF stimulates the proliferation and the cellular differentiation, both in vivo and in vitro (Topham et al., 1987). The role of EGF in the eruption was noticed after the premature eruption of incisors in rats following injections of EGF (Topham et al., 1987). EGF was found in the epithelial rests of Malassez, in the mesenchymal cells of the apical foramen and in the follicles of premolars in the human being (Topham et al., 1987). Wise, Lin and Fan have shown that the EGF and the EGFR are intensely expressed in the FS of molars in rats just before monocytes start arriving in the follicle (thus before the beginning of the eruption) (Wise et al., 1992). Then gradually, their presence decreases as we get closer to the moment of the eruption strictly speaking. These phenomena have led the authors to assume that EGF plays a role in the regulation of the eruption, especially as other authors showed before them that the injection of EGF in the days following the birth allowed to generate a premature eruption of incisors (Topham et al., 1987).

Lin et Wise ont montré in vitro que l'EGF stimulait significativement l'expression de TGF- β 1 dans les cellules du RE de rats (Lin et Wise 1993). Ils concluent que l'EGF peut être à la base de la chaîne de signalisation, induisant une augmentation de la production de TGF- β 1 dans le réticulum étoilé. Celui-ci migrerait ensuite à proximité des capillaires fenestrés du follicule afin d'attirer les monocytes et initier la cascade cellulaire aboutissant à l'ostéoclastogénèse.

Les auteurs se sont ensuite penchés sur le lien unissant EGF et Il-1 α : l'injection post-natale d'EGF chez des rats a eu pour effet d'augmenter la production d'Il-1 α dans les cellules du RE (Wise et coll., 1995). TGF- β 1 augmente également l'expression d'Il-1 α . Ainsi, la séquence de signalisation pourrait donc être : EGF > TGF- β 1 > Il-1 α (Wise et coll., 1995).

6. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-ALPHA : TGF- α

Protéine de 50 acides aminés sécrétée par presque toutes les cellules de l'organisme (entres autres les monocytes et les kératinocytes). Cette cytokine a pour cible presque toutes les cellules de l'organisme. Son action principale est d'induire la prolifération et la différenciation de nombreuses cellules. Néanmoins, l'éruption peut avoir lieu sans TGF- α (Que et Wise 1998). En effet, l'éruption a lieu chez des souris knock-out pour le gène codant TGF- α . Ils supposent donc que l'EGF prend le relais du TGF- α puisqu'il se lie au même récepteur (Que et Wise 1997).

Encore une fois, nous retrouvons un exemple de redondance fonctionnelle. Cela explique la multiplicité des facteurs mis en jeu dans l'initiation de l'ostéoclastogénèse, processus indispensable à l'éruption.

7. COLONY STIMULATING FACTOR-1 : CSF-1

Cette cytokine contrôle la production et la différenciation des cellules hématopoïétiques et la fonction des monocytes, macrophages, cellules dendritiques et ostéoclastes (Stanley et Heard 1976). Elle est aussi connue sous le nom de Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF). Elle est présente dans la circulation sanguine, produite par de nombreuses cellules d'origine mésenchymateuse ou épithéliale. Deux équipes se sont intéressées aux effets de CSF-1 sur l'éruption dentaire (Marks et coll., 1992, Wise et Lin 1994). Ils les ont étudiés chez des rats présentant une mutation particulière (toothless rat, tl) induisant une ostéopétrose avec absence de dents dans la cavité buccale. L'ostéopétrose est une maladie osseuse caractérisée par une sclérose osseuse généralisée due à une résorption osseuse fortement diminuée, voire nulle. Le rat tl présente très peu d'ostéoclastes, qui quand ils sont présents sont petits, avec de petites vacuoles intra-cytoplasmiques et qui expriment très peu les phosphatases acides tartrate-résistantes. L'éruption dentaire est complètement bloquée chez ces rats puisque la formation du chemin d'éruption ne se fait pas. De nombreuses équipes ont prouvé que les souris ostéopétrotiques (op/op) atteintes d'une mutation différente de celle du rat tl, présentent un défaut de production de CSF-1, et que l'administration de ce facteur augmente la résorption osseuse et permet une éruption partielle des molaires. Le nombre d'ostéoclastes augmente après l'administration de CSF-1, mais reste tout de même inférieur au taux d'ostéoclastes du rat sauvage (Marks et coll., 1992).

Lin and Wise showed in vitro that the EGF significantly stimulated the expression of TGF- β 1 in the cells of the rats' SR (Lin and Wise 1993). They conclude that EGF may be part of the basis of the signaling pathways, generating an increase of TGF- β 1 production in the stellate reticulum. The SR would then migrate near the fenestrated capillaries of the follicle to attract monocytes and trigger the cellular process resulting in osteoclastogenesis.

The authors then dealt with the link uniting EGF and Il-1 α : the postnatal injection of EGF to rats had increased the production of Il-1 α in the SR cells (Wise et al., 1995). TGF- β 1 also increases the expression of Il-1 α . As a consequence, the signaling sequence could be: EGF > TGF- β 1 > Il-1 α (Wise et al., 1995).

6. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-ALPHA: TGF- α

It is the protein of 50 amino acids secreted by almost all the cells of the body (among which monocytes and keratinocytes). This cytokine almost targets all body cells. Its main action is to initiate the proliferation and the differentiation of numerous cells. Nevertheless, the eruption can occur TGF- α (Que and Wise 1998). Indeed in knockout mice, eruption occurs for the gene coding TGF- α . They thus assume that EGF takes over from TGF- α because it is connected to the same receptor (Que and Wise 1997).

Once again, we can see an example of functional redundancy. It explains the multiplicity of factors involved in the activation of osteoclastogenesis, the essential process to eruption.

7. COLONY STIMULATING FACTOR-1: CSF-1

Cytokine controls the production and the differentiation of hematopoietic cells and the function of monocytes, macrophages, dendritic cells and osteoclasts (Stanley and Heard 1976). It is also known under the name of Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF). It is present in blood circulation, produced by numerous cells of mesenchymal or epithelial origin. Two teams were interested in the effects of CSF-1 on dental eruption (Marks et al., 1992, Wise and Lin 1994). They studied them in rats presenting a specific mutation (toothless rat, tl) generating osteopetrosis with absence of teeth in the oral cavity. Osteopetrosis is an osseous disease characterized by a generalized osseous sclerosis due to a highly decreased osseous resorption, which might even be totally inexistent. The rat tl has a small number of osteoclasts, which, when they are present, are small, with small intracytoplasmic vacuoles and that barely express tartrate-resistant acid phosphatases. Tooth eruption is completely blocked in these rats because the path of eruption is not formed. A lot of teams proved that osteopetrotic (op/op) mice affected with a mutation different from the rat tl's mutation, presented a defect in the production of CSF-1, and that the administration of this factor increases the osseous resorption and allows a partial eruption of molars. The number of osteoclasts increases after the administration of CSF-1, but still remains lower than the rate of osteoclasts in wild rats (Marks et al., 1992).

D'autre part, les auteurs suggèrent qu'il existe un laps de temps précis (une « fenêtre temporelle ») au cours duquel la cascade de signalisation doit se produire au sein du follicule pour obtenir l'activation des ostéoclastes. Si ce moment est dépassé une ankylose se développe et l'éruption est alors impossible. Le timing d'administration du facteur est donc très important pour obtenir l'éruption des dents chez ces rats, démontrant encore une fois la nécessité de la formation du chemin d'éruption pour le bon déroulement de l'éruption.

Une autre étude montre que les injections de CSF-1 chez le rat ostéopétritique augmentent le nombre de monocytes du follicule (Wise et Lin 1994). Il en est de même chez le rat normal, chez qui une augmentation des ostéoclastes et une accélération de l'éruption des molaires est notée. Le follicule serait donc lui-même à l'origine de l'initiation de l'éruption en synthétisant CSF-1, permettant le recrutement des monocytes nécessaires à l'ostéoclastogénèse précédant l'éruption (Que et Wise 1997). Wise et Lin prouvent que l'injection de CSF-1 a une action prolongée sur le recrutement des monocytes, suggérant une action autocrine stimulante de CSF-1 sur les cellules du follicule dentaire (Wise et Lin 1994).

8. MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 : MCP-1

MCP-1 régule la migration et l'infiltration des monocytes, des lymphocytes T et des cellules Natural Killer (NK). Que et Wise démontrent son rôle dans l'éruption (Que et Wise 1997). MCP-1 est exprimé *in vitro* et *in vivo* dans les cellules du SF de molaires de rats. Son expression est maximale à J3 post-natals, suivi d'un déclin progressif dans les jours suivants, jusqu'à n'être plus détectable à J9. Encore une fois, l'augmentation de l'expression de MCP-1 coïncide avec l'afflux de monocytes à J3. On retrouve donc un lien chronologique entre l'expression de CSF-1 et celle de MCP-1. Ceci a amené les auteurs à supposer que CSF-1 stimulerait la production de MCP-1 par les cellules endothéliales des vaisseaux du follicule, attirant ainsi les monocytes hors de la circulation sanguine.

Devant la redondance des actions de CSF-1 et MCP-1, il serait possible que CSF-1 se substitue à MCP-1 afin d'attirer les monocytes dans le follicule. Cependant, le pouvoir chimiotactique de CSF-1 est beaucoup moins important que celui de MCP-1 (Wise et coll., 1999). Encore une fois, cela montre l'importance du follicule dans le recrutement des monocytes et la résorption osseuse qui en découle (Que et Wise 1998, Wise et coll., 1995).

9. NUCLEAR FACTOR-KB : NF-KB

NF-KB fait partie d'une famille de facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de nombreux processus cellulaires (tels que la réponse inflammatoire, le développement et la croissance cellulaire et l'apoptose). En 1997, Iotsova et coll., étudient chez la souris l'effet de l'inhibition des gènes codant pour les sous-unités NF-KB1 et NF-KB2. Il en résulte une ostéopérose et une absence d'éruption dentaire, suggérant que NF-KB est impliqué dans le processus de l'éruption (Iotsova et coll., 1997). Que et coll., (1999) montrent que NF-KB est traduit et transcrit par les cellules du SF de molaires de rats. Le maximum de l'expression de NF-KB est atteint

On the other hand, the authors suggest that there is a precise time lapse (a "temporal window") during which the signaling process must occur within the follicle to obtain the activation of osteoclasts. If we miss this "window", ankylosis develops and the eruption is then impossible. The timing of administration of the factor is thus very important to obtain the eruption of teeth in these rats, confirming once again the necessary formation of the eruption path for the good progress of the eruption.

Another study shows that injections of CSF-1 to the osteopetrotic rat increase the number of monocytes of the follicle (Wise and Lin 1994). It's the same in the normal rat, in which an increase of osteoclasts and an acceleration of the eruption of molars can be noticed. The follicle would thus be itself at the origin of the triggering of the eruption by synthesizing CSF-1, allowing the recruitment of monocytes necessary to the osteoclastogenesis preceding the eruption (Que and Wise 1997). Wise and Lin have shown that the injection of CSF-1 has a prolonged action on the recruitment of monocytes, suggesting a stimulating autocrine action of CSF-1 on the cells of the dental follicle (Wise and Lin 1994).

8. MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1: MCP-1

MCP-1 regulates the migration and the infiltration of monocytes, T- lymphocytes and Natural Killer cells (NK). Que and Wise have highlighted its role in the eruption process (Que and Wise 1997). MCP-1 is expressed in vitro and in vivo in the FS cells of rats molars. Its expression is maximal on postnatal Day 3, followed by a progressive decline over the next days, until it cannot be detected any more on Day 9. Once again, the increase of the expression of MCP-1 coincides with the influx of monocytes on Day 3. We thus find a chronological link between the expression of CSF-1 and the expression of MCP-1. This brought the authors to assume that CSF-1 would stimulate the production of MCP-1 with the endothelial cells of the follicle vessels, thus attracting monocytes outside the blood circulation.

In front of the redundancy of the actions of CSF-1 and MCP-1, it would be possible that CSF-1 replaces MCP-1 to attract monocytes in the follicle. However, the chemiotactic property of CSF-1 is much weaker than the one of MCP-1 (Wise et al., 1999). Once again, it shows the importance of the follicle in the recruitment of monocytes and the resulting osseous resorption (Que and Wise 1998, Wise et al., 1995).

9. NUCLEAR FACTOR-KB: NF-KB

NF-KB is a part of a family of transcription factors involved in the control of numerous cellular processes (such as the inflammatory response, the cellular development and growth and the apoptosis). In 1997, Iotsova et al., studied in mice the effect of the inhibition of the genes coding for the subunits NF-KB1 and NF-KB2. The result is an osteopetrosis and an absence of dental eruption, suggesting that NF-KB is involved in the process of the eruption (Iotsova et al., 1997). Que et al., (1999) show that NF-KB is translated and transcribed by the FS cells of rats' molars. NF-KB reaches its

à J3 post-natals, encore une fois au moment de l'afflux de monocytes (1999). Les auteurs montrent, *in vitro*, que l'Il-1 α augmente l'expression de NF-KB dans des cellules de follicules dentaires de rats (1999). Il-1 α pourrait donc être à l'origine de l'expression maximale de NF-KB à J3 *in vivo*. Les auteurs ont donc supposé que l'absence de NF-KB entraîne une réduction voire une absence de CSF-1 et donc une impossibilité pour les monocytes de se différencier en ostéoclastes. NF-KB serait donc l'intermédiaire entre Il-1 α et CSF-1.

10. PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN : PTHrP

La PTHrP est exprimée et agit dans de nombreux tissus avec des rôles dans le développement et le métabolisme. La PTHrP a des effets sur l'apparition des dents, la croissance des cheveux, la maturation des chondrocytes le développement de la glande mammaire et la réponse vasculaire dans l'arthérosclérose. Le récepteur commun à la PTH et à PTHrP est PTH1R. Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La liaison de PTHrP à son récepteur active différentes voies de signalisation en fonction du type cellulaire (Houillier 2008). Elle a été identifiée en 1995 dans les cellules du RE juste avant le début de l'éruption et dans les cellules de l'épithélium oral de molaires de rats. Son expression persiste lors de la formation de l'épithélium de jonction (Beck et coll., 1995). Elle est retrouvée ensuite dans l'épithélium de jonction et dans les cellules de l'attache épithéliale de toutes les dents. Chez les rats jeunes adultes elle est retrouvée dans les débris épithéliaux de Malassez (Beck et coll., 1995). Philbrick et coll. apportent la preuve que PTHrP est nécessaire à l'éruption. En effet, ils créent des souris knockout (KO), dont le phénotype comprend (Philbrick et coll., 1998) :

- une petite taille,
- de nombreux défauts développementaux tels qu'une chondrodystrophie crânienne et une absence d'éruption dentaire.

Les dents se développent normalement mais sont bloquées au sein de leur crypte osseuse (Retention primaire). Le remplacement de PTHrP dans les cellules du RE restaure l'éruption. Il semble que la différenciation et la formation des ostéoclastes de la crypte osseuse soient normales chez ces animaux, d'autant qu'ils ne présentent pas d'ostéopétrose, le remodelage osseux semble donc normal. Les auteurs supposent donc que c'est le fonctionnement des ostéoclastes qui est perturbé lors de l'éruption dentaire en particulier, l'éruption étant la démonstration d'un découplage de l'apposition-résorption classiquement observée. Pour eux, ce sont les récepteurs des ostéoclastes à la PTHrP qui sont dysfonctionnels. D'autre part, chez les rats normaux, l'expression de PTHrP est augmentée dans les cellules du RE juste avant la formation du chemin d'éruption. De plus, la présence de récepteurs à PTHrP dans les cellules du follicule amène les auteurs à supposer que la liaison PTHrP/PTH1R augmente l'activité ostéoclastique lors de l'éruption. Cette liaison est encore un exemple de la communication épithélium/mésenchyme nécessaire à de nombreux processus développementaux.

Plus tard, Wise et al., ont montré que l'expression de PTH1R des cellules du SF est augmentée lorsqu'ils incubent ces cellules en présence d'Il-1 α (Wise et coll., 2000). De plus, PTHrP augmente *in vitro* l'expression des gènes de

maximal expression on postnatal Day 3, once again at the time of the influx of monocytes (1999). The authors show, in vitro, that Il-1 α increases the expression of NF-KB in cells of the dental follicles of rats (1999). Il-1 α could thus be at the origin of the maximal expression of NF-KB on Day 3 in vivo. The authors supposed that the absence of NF-KB generates a reduction and even an absence of CSF-1 and thus an impossibility for monocytes to differentiate into osteoclasts. NF-KB would then be an intermediary between Il-1 α and CSF-1.

10. PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN: PTHrP

The PTHrP is expressed and acts in a great number of tissues, impacting the development and the metabolism. PTHrP has effects on teeth eruption, hair growth, maturation of chondrocytes, development of the mammary gland and the vascular response in atherosclerosis. The common receptor for PTH and to PTHrP is PTH1R. It belongs to the family of receptors coupled to g-protein. The connection of PTHrP to its receptor activates various ways of signaling according to the cellular type (Houillier 2008). It was identified in 1995 in the cells of the SR just before the beginning of the eruption and in the cells of the oral epithelium of rats' molars. Its expression persists during the formation of the junctional epithelium (Beck et al., 1995). It is then found in the junctional epithelium and in the cells of the epithelial attachment of all teeth. In young adult rats, it is found in the epithelial rests of Malassez (Beck et al., 1995). Philbrick et al. brought the evidence that PTHrP is necessary in the eruption process. Indeed, they created knockout mice, in which the phenotype included (Philbrick et al., 1998):

- a small size,
- numerous developmental defects such as cranial chondrodystrophy and an absence of dental eruption.

Teeth develop normally but are blocked within their bony crypt (primary retention). The replacement of PTHrP in the SR cells restores the eruption. It seems that the differentiation and the formation of the osteoclasts in the bony crypt are normal in these animals, especially as they do not present osteopetrosis – bone reshaping thus seems normal. The authors consequently assume that the functioning of the osteoclasts is disrupted, particularly during dental eruption, the eruption being the manifestation of the typical apposition-resorption decoupling. To them, the receptors of osteoclasts to the PTHrP are dysfunctional. On the other hand, in normal rats, the expression of PTHrP increases in the SR cells just before the formation of the eruption path. Besides, the presence of PTHrP receptors in the cells of the follicle bring the authors to suppose that the connection PTHrP/PTH1R increases the osteoclastic activity during the eruption. This connection is another example of the epithelial-mesenchymal communication that is required in numerous developmental processes.

Later, Wise and al. showed that the expression of PTH1R in the FS cells is increased when they incubate these cells with Il-1 α (Wise et al., 2000). Furthermore, PTHrP increases in vitro the expression of MCP-1 and CSF-1

MCP-1 et CSF-1, ainsi que la sécrétion de ces molécules par les cellules du follicule (Wise et coll., 2000).

PTHrP serait responsable de l'activation du signal menant à l'expression de MCP-1 et CSF-1 : PTHrP est sécrétée dans le RE, puis migre dans le FD où il se lie à son récepteur PTH1R et active la voie de la PKA (Protéine Kinase Adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dépendante), entraînant la transcription de MCP-1 et CSF-1. Lorsque PTHrP est bloqué, des spicules osseux envahissent le germe. Les auteurs suggèrent donc que PTHrP protège celui-ci de l'envahissement osseux le temps de son développement (Yao et coll., 2007).

Il a été également démontré que :

- l'inactivation de PTHrP dans les ostéoblastes de souris entraîne une ostéoporose,
- que PTHrP augmente l'expression du récepteur BMP IA, ce qui augmentait l'ostéoblastogénèse dans les cellules mésenchymateuses.

Il se pourrait donc que PTHrP joue également un rôle dans la formation osseuse qui se produit à la base de l'alvéole.

En 2008, une équipe a mis en évidence une mutation du gène PTH1R, situé sur le chromosome 3, chez 15 patients (OMIM: 168468) atteints de PFE. La mutation, non syndromique, entraîne un récepteur PTH1R tronqué conduisant à la dégradation prématurée du récepteur dysfonctionnel. L'haplo-insuffisance du récepteur PTH1R serait donc le mécanisme à l'origine du PFE (Decker et coll., 2008). À ce jour, il existe 14 mutations de PTH1R associées au PFE (Risom et coll., 2013). Les auteurs n'expliquent pas pourquoi une telle variabilité d'expression existe. Il n'y a pas non plus d'explication au fait que les dents postérieures soient préférentiellement touchées, bien que les auteurs supposent une expression chronologiquement et spatialement régulée de PTH1R lors de l'éruption (Frazier-Bowers et coll., 2010). Ils n'excluent pas que d'autres gènes soient impliqués dans le PFE.

PTH1R est un récepteur couplé aux protéines G, qui se lie à PTHrP. Comme nous l'avons vu, PTHrP est sécrétée par les cellules du RE et est nécessaire à l'éruption puisqu'elle induit la production de CSF-1 et RANKL. Ainsi, Frazier-Bowers et al., suggèrent un lien entre PTH1R, PFE et le remodelage osseux nécessaire à l'éruption. Ce lien est détaillé (fig. 11).

genes, as well as the secretion of these molecules by the follicle cells (Wise et al., 2000).

PTHrP would activate the signal leading to the expression of MCP-1 and CSF-1: PTHrP is secreted in the SR, then migrates into the dental follicle (DF) where it connects to its PTH1R receptor and activates the path for PKA (cyclic adenosine monophosphate dependent protein kinase (AMPC), provoking the transcription of MCP-1 and CSF-1. When PTHrP is blocked, bony spicules invade the tooth bud. The authors then suggest that PTHrP protects the bud from the osseous invasion during its development (Yao et al., 2007).

It was also demonstrated that:

- the inactivation of PTHrP in the osteoblasts of mice provokes osteoporosis,
- PTHrP increases the expression of the BMP IA receptor, which increases the osteoblastogenesis in mesenchymal cells.

It would thus be possible that PTHrP also plays a role in the bone formation occurring at the base of the alveolus. In 2008, a team highlighted a mutation of the PTH1R gene, placed on the chromosome 3, in 15 patients (OMIM: 168468) suffering from PFE. The non syndromic mutation generates a truncated PTH1R receptor causing the premature degradation of the dysfunctional receptor. The haploinsufficiency of the PTH1R receptor could thus be the mechanism at the origin of the PFE (Decker et al., 2008). Up to now, there are 14 mutations of PTH1R associated with PFE (Risom et al., 2013). Authors cannot explain why such a variability of expression exists. There is also no explanation of the fact than the posterior teeth are preferentially affected, although the authors assume there must be a chronologically and spatially regulated expression of PTH1R during the eruption (Frazier-Bowers et al., 2010). They do not exclude that other genes are involved in the PFE.

PTH1R is a receptor coupled to G proteins, that is bound to PTHrP. As we saw, PTHrP is secreted by the SR cells and is necessary for the eruption because it generates the production of CSF-1 and RANKL. That is why Frazier-Bowers et al. suggest the existence of a link between PTH1R, PFE and the osseous reshaping necessary for the eruption. This link is described in (fig. 11).

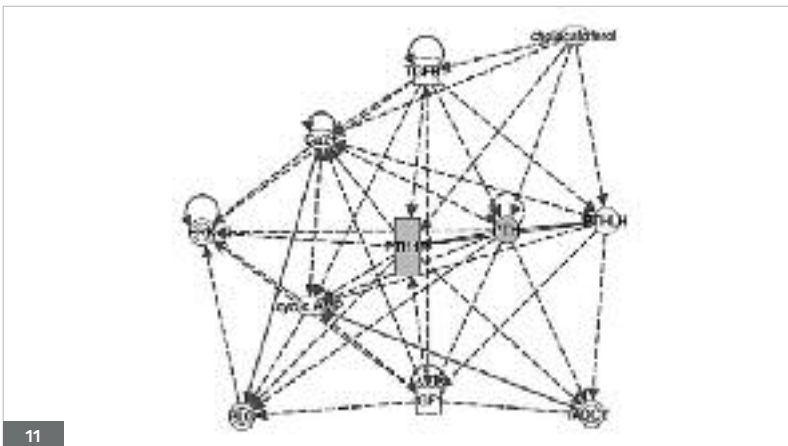


Fig. 11. Lien existant entre PTH1R et PTHrP (PTH1R dans le schéma) (d'après Frazier Bowers et coll., 2010).

Fig. 11. Link existing between PTH1R and PTHrP (PTH1R in the diagram) (according to Frazier Bowers et al., 2010).

11. RANK/RANKL (RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KB/RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KB LIGAND)

Le système RANK/RANKL a été identifié au milieu des années 1990. RANKL est une protéine de la superfamille des TNF, ligand du récepteur RANK situé sur la membrane des pré-ostéoclastes et des ostéoclastes. Il est aussi connu sous les noms de ligand de l'OPG (OPGL), de facteur de différenciation des ostéoclastes (ODF) ou de cytokine induite par activation du TNF (TRANCE). Trois isoformes ont été identifiées : RANKL1 et 2, transmembranaires et RANKL3, soluble. RANKL est sécrété par les ostéoblastes et par les cellules stromales et est le médiateur principal de l'activation des ostéoclastes. Il est essentiel pour leur activation, leur différenciation et leur survie (Jimi et coll., 1999).

RANK est une protéine transmembranaire présente sur les ostéoclastes, les cellules dendritiques, les fibroblastes et les lignées de cellules T et B. RANKL se lie spécifiquement à RANK avec une haute affinité et cette interaction est nécessaire à l'ostéoclastogénèse (Fouque-Aubert 2008). Ce couple est régulé par l'Ostéoprotégérine (OPG) qui agit comme un leurre pour RANKL et bloque le signal de résorption osseuse. Lorsque cette triade est déséquilibrée, on constate dans les modèles animaux une ostéopétrose (OPG en excès ou déficit en RANKL) ou une ostéoporose (OPG en déficit ou RANKL en excès). Le système est régulé par les hormones calcitropes et différentes cytokines telles que la PTH, l'IL-1, le TNF- α (Le Bras et Charbonnel 2009).

Les souris KO pour le gène de RANKL développent une ostéopétrose avec absence d'ostéoclastes et d'éruption dentaire (Kong et coll., 1999). Yao et coll., (2004) montrent que RANKL est exprimé in vivo par les cellules du SF de rat, et ils concluent que le follicule est la source de RANKL nécessaire à l'ostéoclastogénèse. Son expression serait stimulée par des différents facteurs, dont TGF- β 1. Il est possible que le TGF- β 1, qui est exprimé par les cellules folliculaires, participe à l'activation de RANKL dans les cellules épithéliales. D'autres auteurs ont montré que PTHrP pourrait participer à l'augmentation de l'expression de RANKL à J9-11 chez le rat.

Une équipe a trouvé des résultats similaires en 2015 en cultivant des cellules folliculaires issues de dents de sagesse humaines. PTHrP et CSF-1 augmentent l'expression de RANKL dans ces cellules (Sun et coll., 2015). CSF-1 serait un régulateur positif dans les pré-ostéoclastes : il permettrait d'induire l'expression de RANK (Arai et coll., 1999). Wise et Yao (2006) montrent que l'expression de RANKL est spatio-temporellement régulée. Son expression est augmentée par rapport aux molécules ostéogènes (telles que BMP-2), dans la portion coronaire du follicule. À l'inverse, l'expression des molécules ostéogènes est augmentée dans la partie basale du follicule par rapport à la partie coronaire. L'expression des deux types de molécules est augmentée aux alentours de J10, concomitamment au deuxième pic d'ostéoclastogénèse, sans cette régulation spatio-temporelle, des signaux contradictoires empêcheraient la formation du chemin d'éruption (Wise et Yao 2006).

11. RANK/RANKL (RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KB/RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KB LIGAND)

The RANK/RANKL system was identified in the middle of the 1990s. RANKL is a protein of the TNF superfamily, ligand of the RANK receptor situated on the membrane of pre-osteoclasts and osteoclasts. It is also known under the names of osteoprotegerin ligand (OPGL), osteoclast differentiation factor (ODF) or TNF-induced cytokine (TRANCE). Three isoforms were identified: transmemucosal RANKL1 and 2 and soluble RANKL3. RANKL is secreted by osteoblasts and by stromal cells and is the main mediator in the activation of osteoclasts. It is essential to their activation, their differentiation and their survival (Jimi et al., 1999).

RANK is a transmemucosal protein found on osteoclasts, dendritic cells, fibroblasts and lineages of T and B cells. RANKL specifically connects to RANK with a high affinity and this interaction is necessary for the osteoclastogenesis (Fouque-Aubert 2008).

This couple is regulated by osteoprotegerin (OPG) which acts as a decoy for RANKL and blocks the signal of osseous resorption. When this triad is unbalanced, we notice in the animal models osteopetrosis (excess OPG or deficit in RANKL) or osteoporosis (deficit of OPG or excess RANKL). The system is regulated by calcitropic hormones and various cytokines such as PTH, IL-1, TNF- α (Le Bras and Charbonnel 2009).

KO mice for the RANKL gene develop an osteopetrosis with an absence of osteoclasts and dental eruption (Kong et al., 1999). Yao et al., (2004) have shown that RANKL is expressed in vivo by the FS cells of the rat, and they concluded that the follicle is the source of RANKL necessary for the osteoclastogenesis. Its expression would be stimulated by various factors, among which TGF- β 1. It is possible that TGF- β 1, which is expressed by the follicular cells, participates in the activation of RANKL in the epithelial cells. Other authors showed that PTHrP could participate in the increase of the expression of RANKL on days 9-11 in rats.

A team found similar results in 2015 by cultivating follicular cells stemming from human wisdom teeth. PTHrP and CSF-1 increase the expression of RANKL in these cells (Sun et al., 2015). CSF-1 would be a positive regulator in pre-osteoclasts: it would allow to induce the expression of RANK (Arai et al., 1999). Wise and Yao (2006) show that the expression of RANKL is spatio-temporally regulated. Its expression is higher compared with osteogenic molecules (such as BMP-2), in the coronal portion of the follicle. On the contrary, the expression of osteogenic molecules is increased in the basal part of the follicle compared to the coronal part. The expression of both types of molecules increases around Day 10, concomitantly to the second peak of osteoclastogenesis; without this spatiotemporal regulation, contradictory signals would prevent the formation of the eruption path (Wise and Yao 2006).

En 2010, Castaneda et coll., montrent que le nombre d'ostéoclastes est augmenté chez des souris transgéniques sur-exprimant RANK (souris RankTg). Ils constatent également une éruption dentaire précoce et une édification radiculaire plus rapide que chez les souris. Le niveau d'expression des molécules pro-ostéoclastogéniques (RANKL, PTHrP et TNF- α) et du gène de la cathepsine K est également augmenté dans l'os alvéolaire des souris RANKTg (Castaneda et coll., 2011).

12. L'OSTÉOPROTÉGÉRINE (OPG)

La diminution transitoire de l'expression d'OPG permet à RANKL d'activer les pré-ostéoclastes et ainsi initier la résorption osseuse lors du pic d'ostéoclastogénèse (Wise et coll., 2000). En 2005, une équipe a mis en évidence l'expression spatio-temporelle spécifique de 3 molécules de l'éruption chez la souris : CSF-1, RANKL et OPG (Heinrich et coll., 2005). Au niveau occlusal de la crypte osseuse, l'activité ostéoclastique était maximale à J5 et était corrélée à l'expression maximale de CSF-1 et RANKL. Au niveau basal de la crypte, à J5, l'activité ostéoclastique diminuait, l'expression d'OPG étant plus importante que RANKL. C'est donc la diminution du ratio RANKL/OPG qui permet l'ostéogénèse à la base de la crypte.

13. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)

Facteur angiogénique dont en combinaison avec le CSF-1 est capable de stimuler la prolifération des pré-ostéoclastes (Yao et coll., 2006). PTHrP augmente l'expression du VEGF dans les cellules folliculaires et celui ci pourrait être impliqué dans le second influx d'ostéoclastogénèse à J10 (Yao et coll., 2007). Le VEGF a également été impliqué dans l'ostéogénèse : le VEGF aurait aussi la capacité d'induire la différenciation des cellules du follicule dentaire en ostéoblastes (Chen et coll., 2007) par la stimulation de l'activité d'ALP (phosphatase alcaline), marqueur de la différenciation ostéoblastique.

14. TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)

L'expression de TNF- α augmente dans les cellules folliculaires à partir de J3 post-natal, pour atteindre son maximum à J9 (Wise et Yao 2003). L'expression de CSF-1 est maximale à J3 puis décroît, il est donc peu probable que TNF- α régule l'expression de CSF-1 (Wise et Yao 2003). D'autre part, l'incubation des cellules en présence de TNF- α a pour effet d'augmenter l'expression de MCP-1 et VEGF (Wise et Yao 2003). Ainsi, TNF- α : stimule la production de chimiokines (telles que MCP-1), participe dans le recrutement des monocytes de la circulation et stimule le recrutement et la différenciation des ostéoclastes grâce à VEGF (Yao et Wise 2003).

16. C-Fos

Grigoriadis et coll., (1994) montrent que c-Fos est nécessaire à la production des ostéoclastes, dont ceux nécessaires à l'éruption dentaire. Wise et coll., (1996) montrent que le gène et la protéine c-Fos sont exprimés dans le SF

In 2010, Castaneda et al. showed that the number of osteoclasts is higher in transgenic mice overexpressing RANK (mouse RankTg). They also notice a premature dental eruption and a radicular construction that is faster than in mice. The level of expression of pro-osteoclastogenic molecules (RANKL, PTHrP and TNF- α) and of the gene of cathepsin K is also increased in the alveolar bone of mice RANKTg (Castaneda et al., 2011).

12. OSTEOPROTEGERIN (OPG)

The transitory decrease of the expression of OPG allows RANKL to activate pre-osteoclasts and thus to initiate the osseous resorption during the peak of osteoclastogenesis (Wise et al., 2000). In 2005, a team highlighted the specific spatiotemporal expression of 3 molecules of tooth eruption in the mouse: CSF-1, RANKL and OPG (Heinrich et al., 2005). In the occlusal area of the bony crypt, the osteoclastic activity was maximal on Day 5 and was correlated to the maximal expression of CSF-1 and RANKL. At the base of the crypt, on Day 5, the osteoclastic activity decreased, the expression of OPG being higher than RANKL. Consequently, it is the decrease in the RANKL/OPG ratio that allows the osteogenesis at the base of the crypt.

13. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)

angiogenic factor which, in combination with CSF-1, is capable of stimulating the proliferation of pre-osteoclasts (Yao et al., 2006). PTHrP increases the expression of VEGF in the follicular cells and might be involved in the second influx of osteoclastogenesis on Day 10 (Yao et al., 2007). VEGF was also involved in osteogenesis: VEGF may also be able to induce the differentiation of the dental follicle cells into osteoblasts (Chen et al., 2007) by stimulating the activity of ALP (alkaline phosphatase), marker of osteoblast differentiation.

14. TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)

The expression of TNF- α increases in the follicular cells from postnatal Day 3, to reach its maximum on Day 9 (Wise and Yao 2003). The expression of CSF-1 is maximal on Day 3 and decreases afterwards, it is thus not very probable that TNF- α regulates the expression of CSF-1 (Wise and Yao 2003). On the other hand, the incubation of cells with TNF- α increases the expression of MCP-1 and VEGF (Wise and Yao 2003). So, TNF- α : stimulates the production of chemokines (such as MCP-1), participates in the recruitment of the circulation monocytes and stimulates the recruitment and the differentiation of osteoclasts thanks to VEGF (Yao and Wise 2003).

16. C-Fos

Grigoriadis et al. (1994) show that c-Fos is necessary to produce osteoclasts, among which those necessary in the tooth eruption process. Wise et al., (1996) have shown that c-Fos gene and protein are expressed in the

de molaires de rats et que l'EGF et le CSF-1 augmentent son expression *in vitro*. *In vivo*, l'expression de c-Fos est importante dans les jours suivant la naissance, moment auquel l'afflux de monocytes est maximal dans le follicule. À J10, son expression est fortement réduite dans le SF (Wise et coll., 1996). Les souris mutées pour c-Fos n'ont pas d'ostéoclastes mais on constate la présence de cellules mononucléées. C-Fos serait donc impliqué dans la différenciation des pré-ostéoclastes et non dans leur recrutement.

B. RÔLE DE LA PARTIE BASALE DU FOLLICULE : MOLÉCULES IMPLIQUÉES DANS L'OSTÉOGÉNÈSE.

Le concept de croissance alvéolaire comme force de l'éruption n'est pas nouveau. En effet, Sicher (Sicher et Weinmann 1944) ainsi que Marks et Cahill (Marks et Cahill 1986, Marks et Cahill 1987) ont noté l'existence d'une apposition osseuse à la base de molaires humaines et murines. Ils ont montré que le retrait de la partie basale du follicule d'un germe en développement empêche l'éruption et l'apposition osseuse à la base de la crypte. Des observations plus récentes par MEB montrent une croissance osseuse rapide à la base de la crypte de premières molaires mandibulaires de rats en cours d'éruption de J3 à J9, qui se poursuit jusqu'à l'éruption de la molaire à J18 (Wise et coll., 2007).

Voici une présentation des principaux facteurs impliqués dans cette apposition osseuse.

1. RunX2/Cbfa1

Membre de la famille de gènes de facteurs de transcription RUNX. Runx2 (aussi appelé Cbfa1) code pour une protéine essentielle à la différenciation ostéoblastique et à la morphogenèse squelettique : RUNX2/CBFA1. RUNX2 est impliqué dans la formation osseuse, la maturation des chondrocytes et la résorption osseuse. RUNX2 est essentiel pour la différenciation des ostéoblastes. Des mutations du gène Runx2 ont été associées à la dysplasie cléido-cranienne (DCC). Les souris KO pour Runx2 (-/-) n'ont pas d'os, pas d'ostéoblastes et meurent à la naissance. En revanche, les souris hétérozygotes (+/-) montrent un phénotype ressemblant à celui de la DCC, c'est-à-dire un os dense, des dents surnuméraires et une éruption retardée, voire une impaction de certaines dents. Yoda et coll., (2004) ont examiné l'éruption dentaire chez les souris hétérozygotes (+/-) et KO pour le gène Runx2/Cbfa1. Ils ont trouvé que l'éruption dentaire est sensiblement retardée chez les souris hétérozygotes par rapport aux souris témoins. Du 8^e au 10^e jour post-natal, une résorption active de l'os alvéolaire et un accroissement de l'ostéoclasie ont été notés chez les deux génotypes. Cependant, cette augmentation est sensiblement inférieure chez les souris KO. Ce défaut de recrutement ostéoclastique pourrait être l'un des mécanismes cellulaires expliquant les retards d'éruption dentaire observés chez les patients atteints de Dysostose Cléido Cranienne DCC (Yoda et coll., 2002).

Pour Wise et al., c'est la fonction des ostéoblastes chez les souris hétérozygotes qui est déficiente. Il y a un déséquilibre dans le remodelage osseux, menant à une hyperdensité osseuse et des problèmes d'éruption.

FS of rats' molars and that the EGF and the CSF-1 increase its in vitro expression. In vivo, the expression of c-Fos is important in the days following the birth, when the influx of monocytes is maximal in the follicle. On day 10, its expression is considerably reduced in the FS (Wise et al., 1996). Genetically modified mice for c-Fos have no osteoclasts but we notice the presence of mononuclear cells. C-Fos would thus be involved in the differentiation of pre-osteoclasts and not in their recruitment.

B. ROLE OF THE BASAL PART OF THE FOLLICLE: MOLECULES INVOLVED IN OSTEOGENESIS.

The concept of alveolar growth as force of the eruption is not new. Indeed, Sicher (Sicher and Weinmann 1944) as well as Marks and Cahill (Marks and Cahill 1986, Marks and Cahill 1987) noted the existence of an osseous apposition at the base of human and murine molars. They showed that removing the basal part of the follicle of a developing bud prevents the eruption and the osseous apposition at the base of the crypt. More recent SEM observations show a fast osseous growth at the base of the crypt of the first mandibular molars of rats during the eruption from day 3 to day 9, which continues until the eruption of the molar on day 18 (Wise et al., 2007).

Here is a presentation of the main factors involved in this osseous apposition.

1. RunX2/Cbfa1

Member of the gene family of RUNX transcription factors. Runx2 (also called Cbfa1) codes for an essential protein in the osteoblastic differentiation and in the skeletal morphogenesis: RUNX2/CBFA1. RUNX2 is involved in the bone formation, the maturation of chondrocytes and the osseous resorption. RUNX2 is essential for the differentiation of osteoblasts. Mutations of the Runx2 gene were associated with the cleidocranial dysplasia (CCD). KO mice for Runx2 (-/-) have no bones, no osteoblasts and die at birth. On the other hand, heterozygous mice (+/-) show a phenotype similar to the one of CCD, i.e dense bones, supernumerary teeth and a delayed eruption, even an impaction of certain teeth. Yoda et al., (2004) examined the dental eruption in the heterozygous mice (+/-) and KO mice for the gene Runx2/Cbfa1. They noticed that the eruption is considerably delayed in the heterozygous mice compared with the control mice. From the 8th to 10th day after birth, an active resorption of the alveolar bone and an increase of the osteoclasia were noted in both genotypes. However, this increase is significantly lower in KO mice. This defect of osteoclastic recruitment could be one of the cellular mechanisms explaining the delays of dental eruption observed in patients affected with Cleidocranial Dysostosis (CCD) (Yoda et al., 2002).

To Wise et al., the function of osteoblasts in the heterozygous mice is deficient. There is an imbalance in the osseous reshaping, leading to an osseous hyperdensity and problems of eruption. For these

Pour ces auteurs, le défaut d'apposition osseuse par les ostéoblastes constitue la base des retards d'éruption constatés (Wise et coll., 2002). En 2013, une équipe a mis en évidence que la mutation du gène *RUNX2* causant une DCC chez l'homme affectait l'expression des molécules de l'éruption. Ainsi, les patients atteints de DCC présentaient des ratios *RANKL/OPG* et *RANKL/RANK* significativement diminués, résultant en une balance ostéoclastogénèse/ostéogénèse diminuée. Cela pourrait expliquer les problèmes d'éruption retrouvés chez ces patients (Dorotheou et coll., 2013).

2. BONE MORPHOGENETIC PROTEIN : BMP

Les BMP appartiennent à la superfamille des TGF- β . Il est aujourd'hui connu que les BMP jouent de nombreux rôles dans la prolifération, la différenciation, l'apoptose ou la migration cellulaire. Elles sont ubiquitaires dans le temps et l'espace. Au cours du développement, les BMP jouent un rôle crucial dans la formation du tissu squelettique, notamment lors de la différenciation des cellules mésenchymateuses ou stromales en ostéoblastes (Wise et Yao, 2006). Wise et coll., ont mis en évidence que BMP-2 est exprimée in vivo par les cellules du follicule dentaire chez le rat. BMP-2 stimule la production d'OPG par les cellules du SF. Le niveau maximal d'expression de BMP-2 se situe à J9. Ainsi, il se pourrait que l'ostéogénèse observée à la base de la crypte osseuse lors de l'éruption soit due à l'augmentation d'OPG par BMP-2 couplé à un effet direct sur les ostéoblastes (Nanci et Ten Cate 2013, Wise et coll., 1992). Dans une étude de 2007, Yao et coll., ont mis en évidence que le PTH-rP peut augmenter l'expression de BMP-2 par les cellules folliculaires. L'augmentation de PTH-rP à ce moment pourrait participer à la régulation positive de BMP-2 et induire l'apposition osseuse dans la partie basale de la crypte (Yao et coll., 2007). D'autre part, BMP-2 régulait négativement l'expression de *RANKL* et positivement l'expression d'OPG dans les cellules folliculaires humaines. Ainsi, BMP-2 possède la capacité de supprimer directement l'ostéoclastogénèse en agissant à la fois sur *RANKL* et sur OPG (Sun et coll., 2015).

L'expression d'autres gènes ostéogéniques dans la partie basale du SF a été étudiée dans les molaires mandibulaires de rats (Wise et coll., 2011). BMP-6 en particulier, était augmenté à J11 dans la partie basale, et son blocage précoce inhibe la formation osseuse à la base de la crypte, mis en évidence par l'impaction de la première molaire. Ces études ont permis de conclure que les BMP sont nécessaires à l'éruption et que la force motrice de l'éruption lors de la phase intra-osseuse semble être la croissance alvéolaire basale (Wise et coll., 2011).

3. MEMBRANE-TYPE 1 MATRIX MÉTALLOPROTEINASE : MT1-MMP

Les Métalloprotéases matricielles (MMP) forment une famille de 24 endopeptidases qui présentent des homologues de structure. Elles dégradent la plupart des composants de la matrice extra-cellulaire. La délétion du gène de MT1-MMP entraîne un retard de l'éruption bien que le chemin d'éruption était formé (Retention primaire). Il a été suggéré que MT1-MMP a un rôle dans la croissance osseuse se produisant lors du processus éruptif (Bartlett et coll., 2003 ; Philbrick et coll., 1998).

authors, the defect of osseous apposition by osteoblasts is at the origin of the noticed delays of eruption (Wise et al., 2002).

*In 2013, a team highlighted that the mutation of the gene *RUNX2* causing CCD in man affected the expression of the eruption molecules. Patients affected with CCD presented significantly decreased *RANKL/OPG* and *RANKL/RANK* ratios, resulting in a decreased osteoclastogenesis/osteogenesis balance. This might explain the problems of eruption found in these patients (Dorotheou et al., 2013).*

2. BONE MORPHOGENETIC PROTEIN: BMP

*BMPs belong to the TGF- β superfamily. It is today acknowledged that BMPs play many roles in the proliferation, the differentiation, the apoptosis or the cellular migration. They are ubiquitous in time and space. During the development, the BMP plays a crucial role in the formation of the skeletal tissue, particularly during the differentiation of mesenchymal or stromal cells into osteoblasts (Wise and Yao, 2006). Wise et al. highlighted that BMP-2 is expressed in vivo by the cells of the dental follicle in rats. BMP-2 stimulates the production of OPG by the FS cells. The maximal level of expression of BMP-2 occurs on day 9. So it might be possible that the osteogenesis observed at the base of the bony crypt during the eruption is due to the increase of OPG by BMP-2 coupled with a direct effect on osteoblasts (Nanci and Ten Cate 2013, Wise et al., 1992). In a study of 2007, Yao et al., highlighted that PTH-rP can increase the expression of BMP-2 by the follicular cells. The increase of PTH-rP at this moment could participate in the positive regulation of BMP-2 and lead to the osseous apposition in the basal part of the crypt (Yao et al., 2007). On the other hand, BMP-2 regulated negatively the expression of *RANKL* and positively the expression of OPG in the human follicular cells. So, BMP-2 has the capacity to eliminate directly the osteoclastogenesis by acting at the same time on *RANKL* and on OPG (Sun et al., 2015).*

The expression of other osteogenic genes in the basal part of the FS was studied in the mandibular molars of rats (Wise et al., 2011). BMP-6 in particular increased on day 11 in the basal part, and its early blocking inhibits the osseous formation at the base of the crypt, highlighted by the impaction of the first molar. These studies allowed to conclude that the BMP is necessary for the eruption and that the driving force of tooth eruption during the intra-osseous phase seems to be the basal alveolar growth (Wise et al., 2011).

3. MEMBRANE TYPE 1 MATRIX METALLOPROTEINASE: MT1-MMP

Matrix Metalloproteases (MMPs) form a family of 24 endopeptidases which present structural homologues. They degrade most of the components of the extra-cellular matrix. The deletion of the gene of MT1-MMP generate a delay of the eruption although the eruption path was formed (primary Retention). It was suggested that MT1-MMP plays a role in the osseous growth occurring during the eruptive process (Bartlett et al., 2003; Philbrick et al., 1998).

Les tableaux suivants récapitulent les différents acteurs moléculaires intervenant lors de l'éruption en fonction de leur implication ostéoclastogénique (**tableau 1**) ou ostéogénique (**tableau 2**) et de leur localisation.

The following tables display the various molecular actors during tooth eruption according to their osteoclastogenic implication (**table 1**) or osteogenic (**table 2**) and of their localization.

TABLEAU 1 – TABLE 1

Localisation des molécules impliquées dans l'ostéoclastogénèse lors de l'éruption (inspiré de Wise et coll., 2002).
 Localization of the molecules involved in the osteoclastogenesis during eruption (inspired from Wise et al., 2002).

MOLÉCULE - MOLECULE	SF-SF	RE-RE	ANIMAL - ANIMAL
EGF	+		Rat, souris, chien, humain - Rat, mouse, dog, human
EGF-R	+		Rat, souris - Rat, mouse
TGF- α	+		Souris - Mouse
CSF-1		+	Rat, souris, humain - Rat, mouse, human
CSF-1R	+		Rat - Rat
IL-1 α			Rat - Rat
IL-1R	+		Rat - Rat
c-Fos	+		Rat, souris - Rat, mouse
NF-kB	+		Rat, souris - Rat, mouse
MCP-1	+		Rat, souris - Rat, mouse
TGF- β 1		+	Rat - Rat
PTHrP		+	Rat, souris, humain - Rat, mouse, human
Cbfa1	+		Souris - Mouse
VEGF	+		Rat, humain - Rat, human
PKA	+		Rat - Rat
PKC	+		Rat - Rat
OPG	+		Rat, souris, humain - Rat, mouse, human
RANKL	+		Rat, souris, humain - Rat, mouse, human
TNF- α	+		Rat - Rat
EMAP-II	+		Rat - Rat
SFRP-1	+		Rat - Rat

TABLEAU 2 – TABLE 2

Localisation des molécules impliquées dans l'ostéogénèse lors de l'éruption.
 Localization of the molecules involved in the osteogenesis during eruption.

MOLÉCULE - MOLECULE	FD-FD	RE-RE	ANIMAL - ANIMAL
Runx2/Cbfa1	+		Souris, humain - Mouse, human
BMP	+		Rat, souris, humain - Rat, mouse, human
MT1-MMP	+		Rat - Rat

CONCLUSION

L'éruption dentaire est un phénomène unique très finement régulé. Le follicule dentaire en est un acteur majeur et de nombreux gènes, molécules et cellules participent à ce processus. Les théories de l'éruption sont unanimes : l'ostéolyse est nécessaire et indispensable à l'accomplissement du phénomène éruptif. Les recherches se sont concentrées sur cette phase essentielle de l'éruption, mettant en évidence les nombreuses molécules nécessaires, entrant en jeu à des stades différents, parfois de façon redondante. Nous pouvons citer les molécules agissant directement sur le recrutement des monocytes (précurseurs des ostéoclastes) : CSF-1, MCP-1 et NF-κB. D'autres molécules, telles que PTH-rP, RANKL, Il-1α ou TGF-β, vont agir de façon indirecte sur le recrutement monocyttaire en stimulant l'expression des molécules précitées ou en agissant directement sur les ostéoclastes.

Une faible partie des recherches s'est concentrée sur la phase, non moins essentielle, de formation osseuse se produisant à la base de l'alvéole lors de l'éruption. Des molécules ostéogénétiques ont été mises en évidence, il s'agit des BMP, de Runx2 ou des MMP.

L'éruption dentaire peut parfois présenter des anomalies chronologiques. Elle peut être retardée voire complètement interrompue. Les étiologies peuvent être locales (non détaillées dans cet article), systémiques ou génétiques.

La compréhension des mécanismes pathologiques a bien souvent permis l'explication des phénomènes physiologiques. Ainsi, l'étude de ces maladies a permis de mettre en évidence les phénomènes moléculaires et biologiques à la base de l'éruption.

Un défaut génétique non syndromique, le PFE, est une anomalie particulière, qui a participé à la compréhension du processus éruptif. Son tableau clinique est limité à la dentition. Les bases génétiques de cette pathologie sont des mutations du gène PTH1R, récepteur à la PTH-rP, molécule nécessaire à l'éruption. La distinction de cette pathologie avec l'ankylose ne peut être effectuée que par un test génétique recherchant la présence d'une des mutations de PTH1R. A ce jour, le traitement des PFE se limite à une prise en charge ortho-chirurgico-prothétique, souvent lourde et complexe.

L'orthodontiste intervient dans le dépistage précoce des retards d'éruption, permettant d'améliorer les taux de succès des traitements. La cause d'une anomalie de l'éruption doit systématiquement être recherchée et le patient orienté vers un généticien si un doute survient.

Les thérapies actuelles se limitent à la traction purement mécanique des dents incluses ou en retard d'éruption. Cependant, les avancées récentes en biologie moléculaire permettent d'espérer un changement de nos pratiques. Les voies de recherches ouvertes par la compréhension des pathologies associées à des retards d'éruption permettent d'entrevoir de nouveaux modes de traitement dans lesquels les thérapies génique ou moléculaire auraient toute leur place.

Demande de tirés-à-part :

Dr Beatriz CASTANEDA

Professeur des Universités, Associé, Université Paris 7

UFR Odontologie

Laboratoire de Physiopathologie Orale Moléculaire INSERM1138

CONCLUSION

Tooth eruption is a unique phenomenon which is very accurately regulated. The dental follicle is a major element and numerous genes, molecules and cells participate in the process. The theories on tooth eruption are unanimous: osteolysis is necessary and essential to the completion of the eruptive process. Researches have focused on this essential phase of the eruption, highlighting the numerous necessary molecules, activated at different stages, sometimes in a redundant way. We can point out the molecules acting directly on the recruitment of monocytes (precursors of osteoclasts): CSF-1, MCP-1 and NF-κB. Other molecules, such as PTH-rP, RANKL, Il-1α or TGF-β, will act indirectly on the monocyte recruitment by stimulating the expression of the above mentioned molecules or by acting directly on osteoclasts.

A smaller part of the studies have concentrated on the phase, as essential as the previous one, of osseous formation occurring at the base of the alveolus during tooth eruption. Osteogenic molecules have been highlighted : BMP, Runx2 or MMP.

Tooth eruption can sometimes present chronological anomalies. It may be delayed or even completely interrupted. Etiologies can be local (not detailed in this article), systemic or genetic.

The understanding of the pathological mechanisms often allowed to explain the physiological phenomena. Studying these diseases allowed to highlight the molecular and biological processes activating the eruption.

A non syndromic genetic defect, the PFE, is a specific anomaly which helped to a better understanding of the eruptive process. Its clinical picture is limited to the dentition. The genetic bases of this pathology are mutations of the PTH1R gene, receptor of PTH-rP, the molecule necessary to the eruption. The distinction of this pathology with ankylosis can only be made with a genetic test tracking the presence of one of the possible mutations of PTH1R. Until now, the treatment of PFE has been limited to an orthodontic-surgical-prosthetic plan, that often turns out to be heavy and complex.

The orthodontist intervenes in the early screening of delayed tooth eruption, allowing to improve the success rates of treatments. The cause of an anomaly in the eruption must systematically be tracked down and the patient directed to a geneticist in case of any doubt.

Current therapies are limited to the purely mechanical drive of the inclusive or delayed teeth. However, the recent advances in molecular biology allow to hope for a change in our practices. The new research directions provided by the understanding of the pathologies associated with delayed tooth eruption allow to glimpse new types of treatment in which the genic or molecular therapies will play a major role.

Traduction : Marie Chabin

- F. ARAI, T. MIYAMOTO, O. OHNEDA, T. INADA, T. SUDO, K. BRASEL, et al. – Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J. Exp. Med.* 190 (1999) 1741–1754. Cat 2
- J.D. BARTLETT, Z. ZHOU, Z. SKOBE, J.M. DOBECK, K. TRYGGVASON. – Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice. *Connect. Tissue Res.* 44 Suppl 1 (2003) 300–304. Cat 2
- L.J. BAUME, H. BECKS, H.M. EVANS. – Hormonal control of tooth eruption. I. The effect of thyroidectomy of the upper rat incisor and the response to growth hormone, thyroxin, or the combination of both. *J. Dent. Res.* 33 (1954) 80–90. Cat 2
- F. BECK, J. TUCCI, A. RUSSELL, P.V. SENIOR, M.W. FERGUSON. – The expression of the gene coding for parathyroid hormone-related protein (PTHrP) during tooth development in the rat. *Cell Tissue Res.* 280 (1995) 283–290. Cat 2
- S.N. BHASKAR. – Urban's oral histology and embryology. Saint Louis : Mosby-Year Book, 1991. Cat 3
- M. LE BRAS, B. CHARBONNEL. Le blocage du système RANK-RANK ligand : une nouvelle stratégie thérapeutique dans les pathologies ostéopéniantes ? D'après la conférence de Jean-Jacques Body (Bruxelles). Journées françaises d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme, 23 novembre 2007. *Ann. Endocrinol.* 70 (2009) 267–268. Cat 3
- V. CADONA. – Le retard d'éruption des dents permanentes : étologies, diagnostics, conduites à tenir, cas cliniques. 2010. Cat 4
- D. CAHILL, S.J. MARKS, G. WISE, J. GORSKI. – A review and comparison of tooth eruption systems used in experimentation - a new proposal on tooth eruption. In: *The Biological Mechanisms of Tooth Eruption and Root Resorption. Proceedings of the International Conference Held at the Great Southern Hotel, Columbus, Ohio, (1988).* Cat 2
- H. Carlson. Studies on the rate and amount of eruption of certain human teeth. *Am. J. Orthod. Oral Surg.* 42 (1944) 78–91. Cat 4
- B. CASTANEDA, Y. SIMON, J. JACQUES, E. HESS, Y.-W. CHOI, C. BLIN-WAKKACH et al. – Bone resorption control of tooth eruption and root morphogenesis: Involvement of the receptor activator of NF- κ B (RANK). *J. Cell. Physiol.* 226 (2011) 74–85. Cat 2
- S. CETINER, C. ALPASLAN. – Long-term effects of cancer therapy on dental development: a case report. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 28 (2004) 351–353. Cat 4
- X. CHEN, H. QIAN, J. WU, X. MA, Z. GU, H. SUN et al. – Expression of vascular endothelial growth factor in cultured human dental follicle cells and its biological roles. *Acta Pharmacol. Sin.* 28 (2007) 985–993. Cat 2
- E. DECKER, A. STELLZIG-EISENHAEUER, B.S. FIEBIG, C. RAU, W. KRESS, K. SAAR et al. – PTHR1 loss-of-function mutations in familial nonsyndromic primary failure of tooth eruption. *Am. J. Hum. Genet.* 83 (2008) 781–786. Cat 1
- N. DENDEN. – Troubles de l'éruption des deuxième molaires permanentes. 2015. Cat 3
- H.M. DICK, W.J. SIMPSON. – Dental changes in osteopetrosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 34 (1972) 408–416. Cat 4
- D. DOROTHEOU, N. GKANTIDIS, M. KARAMOLEGKOU, D. KALYVAS, S. KILIARIDIS, E. KITRAKI. – Tooth eruption: altered gene expression in the dental follicle of patients with cleidocranial dysplasia. *Orthod. Craniofac. Res.* 16 (2013) 20–27. Cat 1
- A. FOUQUE-AUBERT, R. CHAPURLAT. – Influence d'une inhibition de RANKL sur le système immunitaire dans le traitement des maladies osseuses. *Rev. Rhum.* 75 (2008) 8–12. Cat 3
- S.A. FRAZIER-BOWERS, K.E. KOEHLER, J.L. ACKERMAN, W.R. PROFFIT. – Primary failure of eruption: further characterization of a rare eruption disorder. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. Off. Publ. Am. Assoc. Orthod. Its Const. Soc. Am. Board Orthod.* 131 (2007) 578.e1–11. Cat 4
- S.A. FRAZIER-BOWERS, D. SIMMONS, J.T. WRIGHT, W.R. PROFFIT, J.L. ACKERMAN. – Primary failure of eruption and PTH1R: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. Off. Publ. Am. Assoc. Orthod. Its Const. Soc. Am. Board Orthod.* 137 (2010) 160.e1–7; discussion 160–161. Cat 4
- F.H. GLORIEUX, J.M. PETTIFOR, H. JÜPPNER. – *Pediatric Bone: Biology & Diseases*. Academic Press, 2012. Cat 3
- J. GORSKI, S. MARKS, D. CAHILL, G. WISE. – Biochemical analysis of the extracellular matrix of the dental follicle at different stages of tooth eruption. In: *The Biological Mechanisms of Tooth Eruption and Root Resorption. Proceedings of the International Conference Held at the Great Southern Hotel, Columbus, Ohio, in: Ze'ev Davidovitch, 1988.* Cat 2
- J.P. GORSKI, S.C. MARKS. – Current concepts of the biology of tooth eruption. *Crit. Rev. Oral Biol. Med. Off. Publ. Am. Assoc. Oral Biol.* 3 (1992) 185–206. Cat 3
- A.E. GRIGORIADIS, Z.Q. WANG, M.G. CECCHINI, W. HOFSTETTER, R. FELIX, H.A. FLEISCH et al. – c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science.* 266 (1994) 443–448. Cat 2
- J. HEINRICH, S. BSOUK, J. BARNES, K. WOODRUFF, S. ABOUD. – CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogenesis during murine tooth eruption. *Arch. Oral Biol.* 50 (2005) 897–908. Cat 2
- P. HOUILLIER. – Physiologie des parathyroïdes, EMC - Endocrinol. - Nutr. 5 (2008) 1–13. Cat 3
- H. HUANG, G.E. WISE. – Delay of tooth eruption in null mice devoid of the type I IL-1R gene. *Eur. J. Oral Sci.* 108 (2000) 297–302. Cat 2
- V. IOTSOVA, J. CAAMAÑO, J. LOY, Y. YANG, A. LEWIN, R. BRAVO. – Osteopetrosis in mice lacking NF- κ B1 and NF- κ B2. *Nat. Med.* 3 (1997) 1285–1289. Cat 2
- E. JIMI, S. AKIYAMA, T. TSURUKAI, N. OKAHASHI, K. KOBAYASHI, N. UDAGAWA et al. – Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* 163 (1999) 434–442. Cat 2
- A. KAMOUN-GOLDRAT, D. GINISTY, M. LE MERRER. – Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur. J. Oral Sci.* 116 (2008) 195–198. Cat 2
- J.A. KIESER, H.T. GROENEVELD, P. DA SILVA. – Delayed tooth formation in children exposed to tobacco smoke. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 20 (1996) 97–100. Cat 1
- H. KJELLBERG, M. BEIRING, K. ALBERTSSON WIKLAND. – Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur. J. Oral Sci.* 108 (2000) 359–367. Cat 4
- Y.Y. KONG, H. YOSHIDA, I. SAROSI, H.L. TAN, E. TIMMS, C. CAPPARELLI et al. – OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 397 (1999) 315–323. Cat 2
- F. VAN DER LINDEN. – *Development of the Human Dentition (Book)*, (2013). Cat 3
- F. LIN, G.E. WISE. – Effect of epidermal growth factor on expression of transforming growth factor-beta 1 mRNA in stellate reticulum cells of rat mandibular molars. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 198 (1993) 22–27. Cat 2
- S.C. MARKS, D.R. CAHILL. – Ultrastructure of alveolar bone during tooth eruption in the dog. *Am. J. Anat.* 177 (1986) 427–438. Cat 2
- S.C. MARKS, D.R. CAHILL. – Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J. Oral Pathol.* 16 (1987) 164–169. Cat 2
- S.C. MARKS, A. WOJTOWICZ, M. SZPERL, E. URBANOWSKA, C.A. MACKAY, W. WIKTOR-JEDRZEJCZAK et al. – Administration of colony stimulating factor-1 corrects some macrophage, dental, and skeletal defects in an osteopetrotic mutation (toothless, tl) in the rat. *Bone.* 13 (1992) 89–93. Cat 2
- P.M. MG'ANG'A, M.L. CHINDIA. – Dental and skeletal changes in juvenile hypothyroidism following treatment: case report. *Odonto-Stomatol. Trop. Trop. Dent. J.* 13 (1990) 25–27. Cat 4
- E. MOULIS, C.F.D. THIERRENS, M.-C. GOLDSMITH, J.-H. TORRES. – Anomalies de l'éruption. *Encycl Med Chir Stomatol.* 22-032-10 Pédiatrie -014-C-60 2003. (n.d.). Cat 3
- A. NANCI, A.R. TEN CATE. – *Ten Cate's oral histology: development, structure, and function*, 8th ed. Elsevier, St. Louis, Mo, 2013. Cat 3
- A.K. PANDEY, T.P. CHATURVEDI, B.L. PANDEY, S.B. DESHPANDE. – Physiology of tooth eruption. *Indian J. Dent.* 5 (2014) 48–51. Cat 2
- W.M. PHILBRICK, B.E. DREYER, I.A. NAKCHBANDI, A.C. KARAPLIS. – Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95 (1998) 11846–11851. Cat 2
- E. PIETTE, H. REYCHLER. – *Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale*. Bruxelles De Boeck Université, 1991. Cat 3
- W.R. PROFFIT, K.W. VIG. – Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open-bite. *Am. J. Orthod.* 80 (1981) 173–190. Cat 4
- M.M. PUJADAS BIGI, A.M. UBIOS. – Catch-up of delayed tooth eruption associated with uranium intoxication. *Health Phys.* 92 (2007) 345–348. Cat 2
- B.G. QUE, S.J. LUMPKIN, G.E. WISE. – Implications for tooth eruption of the effect of interleukin-1alpha on nuclear factor-kappaB gene expression in the rat dental follicle. *Arch. Oral Biol.* 44 (1999) 961–967. Cat 2

Bibliographie

ALTERATIONS DE L'ÉRUPTION DES MOLAIRES PERMANENTES

- B.G. QUE, G.E. WISE. – Colony-stimulating factor-1 and monocyte chemoattractant protein-1 chemotaxis for monocytes in the rat dental follicle. *Arch. Oral Biol.* 42 (1997) 855–860. Cat 2
- B.G. QUE, G.E. WISE. – Tooth eruption molecules enhance MCP-1 gene expression in the dental follicle of the rat. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 212 (1998) 346–351. Cat 2
- G.M. RAGHOEBAR, G. BOERING, H.W. JANSEN, A. VISSINK. – Secondary retention of permanent molars: a histologic study. *J. Oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol.* 18 (1989) 427–431. Cat 1
- G.M. RAGHOEBAR, L.P. TEN KATE, C.A. HAZENBERG, G. BOERING, A. VISSINK. – Secondary retention of permanent molars: a report of five families. *J. Dent.* 20 (1992) 277–282. Cat 4
- L. RISOM, L. CHRISTOFFERSEN, J. DAUGAARD-JENSEN, H.D. HOVE, H.S. ANDERSEN, B.S. ANDRESEN ET AL. – Identification of six novel PTH1R mutations in families with a history of primary failure of tooth eruption. *PLoS One.* 8 (2013) e74601. Cat 1
- F. SAILHAN, A. COURVOISIER, O. LAFFENËTRE, L. OBERT. – Ostéo-inducteurs en orthopédie, EMC – Tech. Chir. – Orthopédie – Traumatol. 5 (2010) 1–16. Cat 3
- H. SICHER, J.P. WEINMANN. – Bone growth and physiologic tooth movement. *Am. J. Orthod. Oral Surg.* 30 (1944) C109–C132. Cat 3
- A. Sonis, M. Ackerman, E-space preservation. *Angle Orthod.* 81 (2011) 1045–1049. Cat 1
- E.R. STANLEY, P.M. HEARD. – Factors regulating macrophage production and growth: identity of colony-stimulating factor and macrophage growth factor. *J. Exp. Med.* 143 (1976) 631–647. Cat 2
- A. STELLZIG-EISENHAEUER, E. DECKER, P. MEYER-MARCOTTY, C. RAU, B.S. FIEBIG, W. KRESS et al. – Défaut primaire d'éruption (DPE). Analyse génétique clinique et moléculaire. *Orthod. Fr.* 84 (2013) 10. Cat 1
- H. SUN, Q. LI, Y. ZHANG, Y. BI, X. LI, Y. SHU et al. – Regulation of OPG and RANKL expressed by human dental follicle cells in osteoclastogenesis. *Cell Tissue Res.* (2015). Cat 1
- R.T. TOPHAM, D.J. CHIEGO, V.H. GATTONE, D.A. HINTON, R.M. KLEIN. – The effect of epidermal growth factor on neonatal incisor differentiation in the mouse. *Dev. Biol.* 124 (1987) 532–543. Cat 2
- F. VAYSSE, E. NOIRRIET, I. BAILLEUL-FORESTIER, A. BAH, D. BANDON. – Les anomalies de l'éruption dentaire. *Arch. Pédiatrie.* 17 (2010) 756–757. Cat 3
- J. WEINMANN. – Bone changes related to eruption of the teeth. *Angle Orthodon.* (1944) 11:83–99. Cat 2
- G.E. WISE. – In vivo effect of interleukin-1 alpha on colony-stimulating factor-1 gene expression in the dental follicle of the rat molar. *Arch. Oral Biol.* 43 (1998) 163–165. Cat 2
- G.E. WISE, D. DING, S. YAO. – Regulation of secretion of osteoprotegerin in rat dental follicle cells. *Eur. J. Oral Sci.* 112 (2004) 439–444. Cat 2
- G.E. WISE, W. FAN. – Immunolocalization of transforming growth factor beta in rat molars. *J. Oral Pathol. Med.* 20 (1991) 74–80. Cat 2
- G.E. WISE, S. FRAZIER-BOWERS, R.N. D'SOUZA. – Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit. Rev. Oral Biol. Med. Off. Publ. Am. Assoc. Oral Biol.* 13 (2002) 323–334. Cat 3
- G.E. WISE, H. HE, D.L. GUTIERREZ, S. RING, S. YAO. – Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars. *Eur. J. Oral Sci.* 119 (2011) 333–338. Cat 2
- G.E. WISE, F. LIN. – Regulation and localization of colony-stimulating factor-1 mRNA in cultured rat dental follicle cells. *Arch. Oral Biol.* 39 (1994) 621–627. Cat 2
- G.E. WISE, F. LIN, W. FAN. – Effects of transforming growth factor-beta 1 on cultured dental follicle cells from rat mandibular molars. *Arch. Oral Biol.* 37 (1992) 471–478. Cat 2
- G.E. WISE, F. LIN, W. FAN. – Localization of epidermal growth factor and its receptor in mandibular molars of the rat prior to and during prefunctional tooth eruption. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 195 (1992) 121–126. Cat 2
- G.E. WISE, F. LIN, L. ZHAO. – Immunolocalization of interleukin-1 alpha in rat mandibular molars and its enhancement after in vivo injection of epidermal growth factor. *Cell Tissue Res.* 280 (1995) 21–26. Cat 2
- G.E. WISE, S.J. LUMPKIN, H. HUANG, Q. ZHANG. – Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. *J. Dent. Res.* 79 (2000) 1937–1942. Cat 2
- G.E. WISE, B.G. QUE, H. HUANG. – Synthesis and secretion of MCP-1 by dental follicle cells—implications for tooth eruption. *J. Dent. Res.* 78 (1999) 1677–1681. Cat 2
- G.E. WISE, B.G. QUE, H. HUANG, S.J. LUMPKIN. – Enhancement of gene expression in rat dental follicle cells by parathyroid hormone-related protein. *Arch. Oral Biol.* 45 (2000) 903–909. Cat 2
- G.E. WISE, S. YAO. – Expression of tumour necrosis factor-alpha in the rat dental follicle. *Arch. Oral Biol.* 48 (2003) 47–54. Cat 2
- G.E. WISE, S. YAO. – Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. *Eur. J. Oral Sci.* 114 (2006) 512–516. Cat 2
- G.E. WISE, S. YAO, W.G. HENK. – Bone formation as a potential motive force of tooth eruption in the rat molar. *Clin. Anat. N. Y. N.* 20 (2007) 632–639. Cat 2
- G.E. WISE, L. ZHAO, F. LIN. – Effects of epidermal growth factor (EGF) and colony-stimulating factor-1 (CSF-1) on expression of c-fos in rat mandibular molars: implications for tooth eruption. *Cell Tissue Res.* 284 (1996) 1–7. Cat 2
- G. WISE, F. LIN, S. MARKS, J. GORSKI. – The molecular basis of tooth eruption. In: *Biological Mechanisms of Tooth Eruption, Resorption and Replacement by Implants*. International Conference (Sheraton Tara Hotel and Resort, Danvers, Massachusetts), in: Ze'ev Davidovitch, 1994. Cat 3
- S. YAO, D. LIU, F. PAN, G.E. WISE. – Effect of vascular endothelial growth factor on RANK gene expression in osteoclast precursors and on osteoclastogenesis. *Arch. Oral Biol.* 51 (2006) 596–602. Cat 2
- S. YAO, F. PAN, G.E. WISE. – Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption. *Arch. Oral Biol.* 52 (2007) 228–232. Cat 2
- S. YAO, S. RING, W.G. HENK, G.E. WISE. – In vivo expression of RANKL in the rat dental follicle as determined by laser capture microdissection. *Arch. Oral Biol.* 49 (2004) 451–456. Cat 2
- S. YAO, G.E. WISE. – Regulation of gene expression of tumour necrosis factor-alpha by protein kinase C in the rat dental follicle. *Arch. Oral Biol.* 48 (2003) 643–648. Cat 2
- S. YODA, N. SUDA, Y. KITAHARA, T. KOMORI, K. OHYAMA. – Delayed tooth eruption and suppressed osteoclast number in the eruption pathway of heterozygous Runx2/Cbfa1 knockout mice. *Arch. Oral Biol.* 49 (2004) 435–442. Cat 2