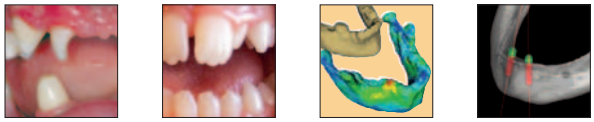
François CLAUSS(1,4,5)
Matthieu SCHMITTBUHL(2,4,5)
Etienne WALTMANN(3,5)
Frédéric OBRY(1,5)
Marie-Cécile MANIÈRE(1,5)



Phénotypes et thérapeutiques implanto-prothétiques précoces de la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X (DEX)

Phenotypes and early implants therapy of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED)

Résumé

Les manifestations phénotypiques dentaires et crânio-faciales de la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X (DEX) sont une oligodontie de sévérité variable, des anomalies morphologiques coronaires et des dysmorphies crânio-faciales indiquant une prise en charge thérapeutique prothétique, voire implanto-prothétique précoce.Le bilan pré-implantaire, les étapes chirurgicales et prothétiques des thérapeutiques implantaires précoces présentent des spécificités liées au contexte anatomo-physiopathologique de la DEX. La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis favorable à la mise en place de deux à quatre implants symphysaires mandibulaires sous-prothétiques, à partir de l'âge de 6 ans dans le cadre de phénotypes mandibulaires sévères et d'un échec au traitement prothétique conventionnel. La mise en place précoce d'implants ostéointégrés n'est pas associée à des complications d'ordre systémique, crânio-facial ou local et doit donc être considérée comme une possibilité thérapeutique des agénésies dentaires multiples liées à la DEX et à d'autres maladies génétiques.

(1)Unité Fonctionnelle d'Odontologie pédiatrique
(2)Unité Fonctionnelle de Radiologie et d'Imagerie
(3)Unité fonctionnelle de Prothèse
(4)UMR INSERM U595. Faculté de Médecine. 11, rue Humann, 67000 Strasbourg
(5)Centre de référence pour les manifestations odontologiques des maladies rares
(1,2,3,5)Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. 1, place de l'hôpital, 67000 Strasbourg

Summary

Dento-craniofacial phenotypic features of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) associate oligodontia, cone-shaped teeth and craniofacial dysmorphology requiring prosthetic and implants therapy. Pre-operative examinations, surgical and prosthetic aspects of early implants therapy need specific attention linked to the pathological context of XLHED. Early placement of two osteointegrated implants is recommended for patients exhibiting severe mandibular oligodontia and therapeutic failure of conventional prosthetic treatment. Early implants therapy is not associated to general, craniofacial or local complications and should be considered as a promising therapy of syndromic or non-syndromic multiple dental ageneses.

Référence de l'article : Clauss F., Schmittbuhl M,. Waltmann E., Obry F,. Manière M.-C.
Phénotypes et thérapeutiques implanto-prothétiques précoces de la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X (DEX).
Rev. Francoph. Odontol. Pediatr. 2009 ; 4 (3) : 116-130

Mots clés :
Dysplasie ectodermique ; phénotype ; implants ; croissance.

Key-words:
Ectodermal dysplasia; phenotype; implants; growth.

Correspondance : **Docteur François Clauss - françois.clauss@chru-strasbourg.fr - Tel : 03 68 85 39 24 - Fax : 03 68 85 38 67**
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - 1, place de l'hôpital - 67000 Strasbourg.

I Manifestations phénotypiques dentaires et crânio-faciales de la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X (DEX)

1 Bases moléculaires de la DEX [16]

Les dysplasies ectodermiques hypohidrotiques (DEH) forment un vaste groupe nosologique d'environ 200 syndromes polymalformatifs caractérisés par une forte variabilité d'expression sur le plan phénotypique et moléculaire [24,57,58]. Une anomalie du développement et de la morphogenèse des dérivés ectodermiques (dents, phanères, glandes exocrines, adéno-hypophyse) constitue la base étiologique des DEH (Fig. 1) [24,55].

L'étiopathogénie moléculaire de la forme la plus prévalente, la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X (DEX) (OMIM 305100) est une mutation du gène codant pour le facteur morphogène ectodermique de la famille des Tumor Necrosis Factor, l'ectodysplasine (EDA) [49]. La voie de transduction intracellulaire NF-kappaB de l'EDA est impliquée dans l'initiation et l'organogenèse ectodermique[46,47,50], mais également l'ostéogenèse, la différentiation ostéoclastique, les réponses immunitaires ou l'apoptose[60]. Une altération de cette voie de signalisation moléculaire entraîne une dyshistogenèse ectodermique et des troubles de l'organisation cellulaire.

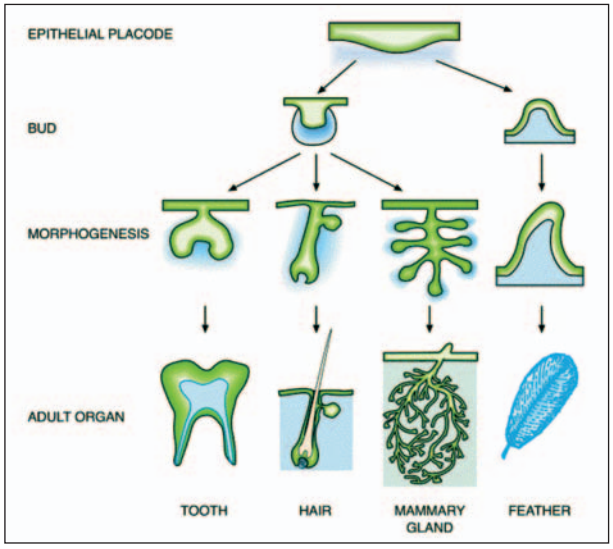


Fig. 1 : Les dérivés ectodermiques (selon Pispa et coll.).
Ectodermal derivatives (from Pispa et al.).

Les formes autosomiques dominantes et récessives de DEH (OMIM 224900) [15], indissociables sur le plan phénotypique, sont liées à une mutation sur le récepteur de l'EDA (EDAR) entraînant un dysfonctionnement de la voie EDA-EDAR-NF-kappaB. Des anomalies neurologiques ou osseuses sont intégrées au tableau clinique expliquant l'extension du spectre phénotypique des DEH [58].

Dans le prolongement des classifications phénotypiques des DEH [55], les classifications clinico-moléculaires identifient, à côté des formes pures, des formes syndromiques avec phénotypes squelettiques, cutanés, rétiniens, immunitaires ou neurologiques associés [38,57]. Ces classifications clinico-moléculaires distinguent 2 groupes majeurs en fonction des atteintes moléculaires : le groupe 1 avec altérations des interactions épithélio-mésenchymateuses et de la voie de transduction des TNF-TNF récepteurs (TNFR)-NF-kappaB. Le groupe 2 est défini par des anomalies de l'homéostasie cytosquelettique et de la stabilité cellulaire [57].

Les DEH syndromiques sont classées en fonction des manifestations phénotypiques associées, le groupe 1 intégrant les atteintes purement ectodermiques ainsi que les atteintes neurologiques, squelettiques et endocriniennes associées. Le groupe 2 distingue les DEH avec hyperkératose, anomalie cornéenne-surdité, fente labio-palatine et dégénérescence rétinienne associées [57] (Tableau 1).

Des **corrélations génotype-phénotype** ont été établies pour certaines DEH syndromiques, facilitant ainsi la démarche du diagnostic moléculaire, en l'occurrence les DEH avec atteintes squelettiques et fentes labio-palatines : EEC (Ectrodactylie-Ectodermal Dysplasia-Cleft lip palate), AEC (Ankyloblepharon-Ectodermal Dysplasia-Cleft lip palate) et le syndrome de Rapp-Hodgkin, qui sont liés à une mutation du gène p63, appartenant à la famille du proto-oncogène p53 [13].

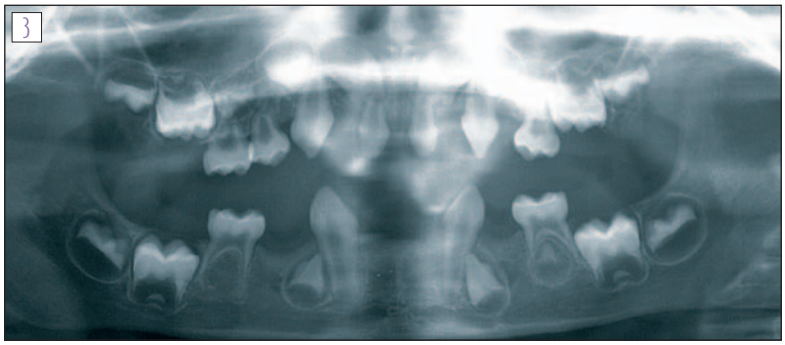


Fig. 2 & 3 : DEX : Oligodontie et dysmorphies coronaires des canines temporaires - *Dental manifestations of XLHED with oligodontia and cone-shaped canines.*

Groupe 1 : altérations interactions épithélio-mésenchymateuses **Voie TNF-TNRF-NF-kappaB**	**- Implications ectodermiques** **- Immunodéficience (ID), anomalies du SNC** **- Implications squelettiques** **- Implications endocriniennes**	- DEX, DEH autosomiques, DE hydrotique, syndrome amélo-onycho-hypohidrotique - *Incontinentia Pigmenti*, DE-ID, DE-ID-ostéopétrose-lymphoedème, onycho-tricho dysplasie-neutropénie, syndrome amélo-cérébro-hypohidrotique, ataxie cérébelleuse et DE - EEC, AEC, syndrome de Rapp-Hodgkin. Dysplasie chondro-ectodermique, syndrome de Sensenbrenner (dysplasie crânio-ectodermique), Syndrome TDO - Syndrome ANOTHER, syndrome de Fryns-Soekerman (DE-fente labio-palatine)
Groupe 2 : anomalies du cytosquelette et stabilité cellulaire Connexines, protéines NAP, PDZ	**- Hyperkératose-kératodermie (mutations des connexines)** **- Anomalies cornéennes, surdité** **- Fentes labio-palatines** **- Dégénerescence rétinienne**	- Syndrome de Clouston, DE-fragilité cutanée - Surdité-onychodystrophie, - Syndrome de Rieger - DE type Margarita - Syndrome de Bork, oculo-tricho-dysplasie

Tableau I : Classifications clinico-moléculaires des DEH pures et syndromiques (d'après Priolo et coll., 2001). *Clinical and molecular classification of HED (from Priolo & coll., 2001).*

Fig. 4 : DEX : Incisives et canines conoïdes chez un patient de 8 ans. *XLHED : Dental dysmorphologies with cone-shaped incisors and canines.*

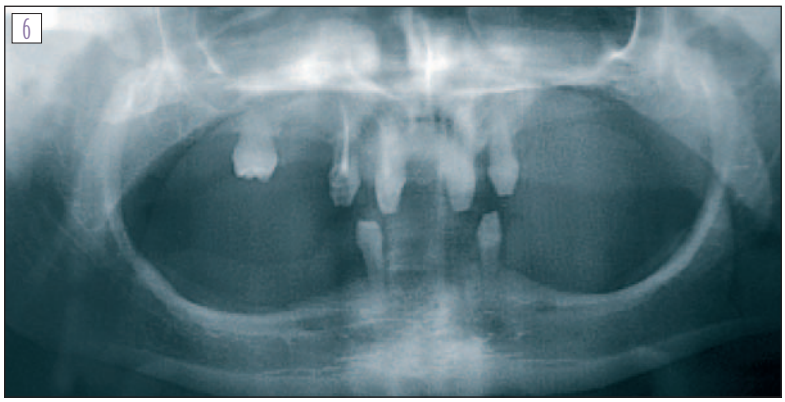


Fig. 5 & 6 : Oligodontie en denture permanente chez un patient DEX âgé de 38 ans - *Severe oligodontia in permanent dentition in a HED 38-year-old patient.*

	Phénotype dentaire en denture temporaire	Phénotype dentaire en denture permanente
Agénésies les plus prévalentes	Incisives mandibulaires > Incisives latérales maxillaires > Premières molaires mandibulaires > Premières molaires maxillaires	Incisives latérales maxillaires > Incisives centrales mandibulaires > Incisives latérales mandibulaires > Secondes prémolaires et molaires mandibulaires > Secondes prémolaires et molaires maxillaires
Nombre moyen d'agénésies maxillaires	**3,5**	**6,8**
Nombre moyen d'agénésies mandibulaires	**5,33**	**7,9**

Tableau 2 : Distribution topographique et nombre d'agénésies maxillaires et mandibulaires dans la DEX (d'après les données de Barberia et coll., 2006 et Prager et coll., 2006) [2, 56] - *Topographic distribution maxillary and mandibular agenesis number in XLHED (from Barberia et al., 2006 and Prager et al., 2006)* [2, 56].

Les DEH avec immunodéficience ou ostéopétrose, tout comme *Incontinentia Pigmenti*, ont pour étiologie moléculaire une mutation du gène NEMO/IKK (NF-kappa B Essential modulator) participant à l'activation du facteur transcriptionnel NF-kappa B [19,60].

2 Manifestations phénotypiques dentaires : oligodontie et dysmorphies coronaires

Le phénotype dentaire en denture temporaire de la DEX est représenté par les agénésies fréquentes des incisives mandibulaires, des incisives latérales maxillaires, tout comme des premières molaires temporaires maxillaires et mandibulaires [64] (Fig. 2 et 3) (Tableau 2). Une anodontie, correspondant au phénotype le plus sévère, peut également être observée en denture temporaire [4].

Un taurodontisme ou des cuspides surnuméraires au niveau des secondes molaires provisoires, ainsi qu'un diastème médian inter-incisif peuvent être associés à l'oligodontie [26].

Des résorptions radiculaires externes, ainsi qu'une persistance des molaires ou canines temporaires sont d'autres manifestations phénotypiques dentaires [66]. Les incisives et canines maxillaires temporaires présentent des dysmorphies coronaires, de type dents conoïdes (Fig. 4). Des effets délétères sur le plan de l'intégration psycho-sociale et des fonctions oro-faciales justifient une thérapeutique précoce par reconstitution composite.

Le phénotype dentaire en denture permanente correspond aux agénésies, par ordre décroissant de prévalence, des incisives latérales maxillaires, des incisives centrales et latérales mandibulaires, des secondes prémolaires et molaires maxillaires et mandibulaires [56] (Fig. 5 et 6) (Tableau 2). Une altération préférentielle de l'odontogenèse mandibulaire, liée à la mutation du gène *ED1*, semble donc être associée à la DEX. Les mêmes anomalies morphologiques avec des dents antérieures conoïdes sont retrouvées en denture permanente.

Une forte variabilité phénotypique dentaire caractérise les DEH, rendant difficile l'établissement de corrélations génotype/phénotype dentaire [65].

Un phénotype modéré d'hypodontie avec microdontie ou dents conoïdes caractérise les femmes vectrices hétérozygotes pour la mutation *ED1*, les femmes homozygotes présentant un phénotype plus sévère. Ces manifestations cliniques constituent des signes d'appel permettant l'identification des femmes hétérozygotes pour la mutation *ED1* [26] (Fig. 7).

Les manifestations phénotypiques dentaires associées à la DEX sont liées aux perturbations des fonctions moléculaires morphogènes de la voie EDA-EDAR-NF-kappa B dans l'odontogenèse.

3 Manifestations phénotypiques crânio-faciales associées à la DEX

La dysmorphie crânio-maxillo-faciale observée dans la DEX se traduit par des modifications anthropométriques et céphalométriques avec une hypoplasie et une rétrognathie maxillaire, des relations squelettiques sagittales de classe III, une proéminence frontale et une réduction des hauteurs faciales caractéristiques [11,22,40] (Fig. 8 et 9). La croissance faciale antérieure est inférieure à la croissance ramique menant à un profil hypodivergent [11]. L'hypoplasie du tiers médian de la face associée à la DEX s'accentue durant la croissance crânio-faciale [11]. Une étiologie multi-factorielle est à la base de cette dysmorphie crânio-faciale avec une contribution fonctionnelle et un éventuel rôle d'une altération de la croissance osseuse (Fig. 8 et 9).

L'importance des modifications morphologiques crânio-faciales, notamment l'hypoplasie maxillaire, est corrélée au nombre d'agénésies maxillaires, ce qui correspond à une altération de la croissance squelettique liée à l'oligodontie [40].

La croissance de l'os basal semble moins influencée que la croissance osseuse alvéolaire. Néanmoins, une réduction de la longueur antérieure de la base du crâne et de l'angle basi-crânien ainsi qu'une malposition antérieure de l'ethmoïde ont été décrites [40]. Ces manifestations osseuses basi-crâniennes de la DEX, indépendantes du phénotype dentaire, montrent l'existence d'une altération de la croissance squelettique liée à la mutation *ED1*.

D'après Bergendal et Tarjan, une prise en charge thérapeutique précoce par prothèse pédiatrique permettrait une amélioration des paramètres céphalométriques, des hauteurs faciales et des praxies oro-faciales [6,63].

4 Phénotype osseux associé à la DEX

L'EDA est exprimé durant le développement embryonnaire au niveau des ostéoblastes en phase de sécrétion matricielle, suggérant une fonction moléculaire de l'EDA dans l'ostéogenèse et la possibilité d'anomalies structurales et métaboliques osseuses associées au phénotype de la DEX [36,51,59]. Une altération de développement des crêtes neurales céphaliques et du mésoderme, menant à des anomalies structurales osseuses au niveau du squelette maxillo-facial, a été suggérée [59].

Une hyper-minéralisation médullaire de la région symphysaire mandibulaire, accompagnée d'éventuelles altérations de la vascularisation osseuse, doit être prise en compte lors de la phase chirurgicale des thérapeutiques implantaires précoces.

Fig. 7 : Incisives et canines mandibulaires dysmorphiques chez une patiente hétérozygote - *Heterozygous female patient exhibiting dysmorphic incisors and canines.*

5 Croissance osseuse maxillo-faciale et implications thérapeutiques

› *Croissance palato-maxillaire*

La croissance osseuse crânio-maxillo-faciale est un processus dynamique incluant des mécanismes d'ossification différents. En effet, une croissance suturaire transversale du complexe palato-maxillaire, grâce au jeu sutural internasal et intermaxillaire, intervient dans la croissance maxillaire [34,48]. Les implications thérapeutiques sont importantes avec la nécessité d'éviter toute interférence avec la croissance osseuse [6]. Le remodelage osseux des planchers des cavités sinusiennes et nasales, ainsi que l'apposition osseuse remodelante du palais contre-indiquent la mise en place précoce d'implants maxillaires. Ces mécanismes complexes de remodelage osseux constituent un facteur principal de réduction du taux de réussite des implants maxillaires mis en place durant la croissance chez des patients atteints de DEX [28]. Une croissance osseuse verticale par apposition au niveau des sutures frontales et zygomatiques, tout comme des processus alvéolaires, est à l'origine d'enfouissements implantaires maxillaires, complication la plus fréquente des thérapeutiques implantaires précoces [41]. Une temporisation jusqu'à la fin de la croissance crânio-faciale est donc préférable pour la mise en place d'implants endo-osseux maxillaires.

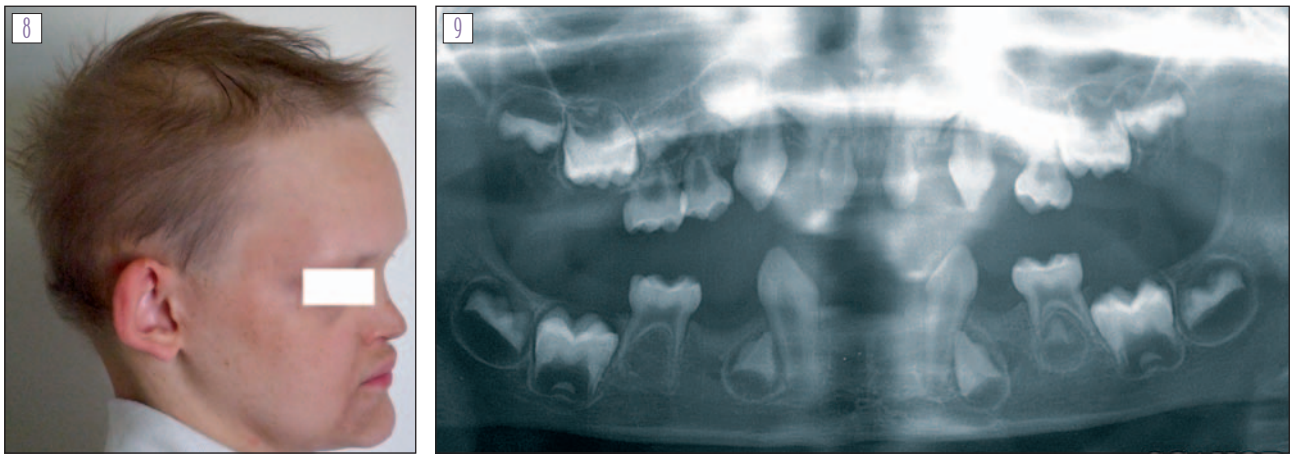


Fig. 8 & 9 : Manifestations phénotypiques crânio-faciales de la DEX - *Craniofacial phenotype associated to XLHED.*

› *Croissance mandibulaire*

La croissance osseuse mandibulaire fait appel à des mécanismes d'ossification membranaire avec une composante endochondrale au niveau des cartilages condyliens, symphysaires et coronoïdes. Des mécanismes d'apposition et de résorption osseuse sont responsables de la croissance modelante mandibulaire archiale dans le plan sagittal et frontal. La croissance mandibulaire se caractérise par un déplacement en direction postéro-latérale du condyle, néanmoins l'angle de l'arc mandibulaire reste constant à partir de l'âge de 6 ans (Fig. 10) [42]. La croissance de la région symphysaire supérieure est plus importante dans le plan vertical et durant la période pubertaire [14], alors que dans le plan sagittal, elle consiste en un déplacement en direction linguale des repères anatomiques symphysaires [14].

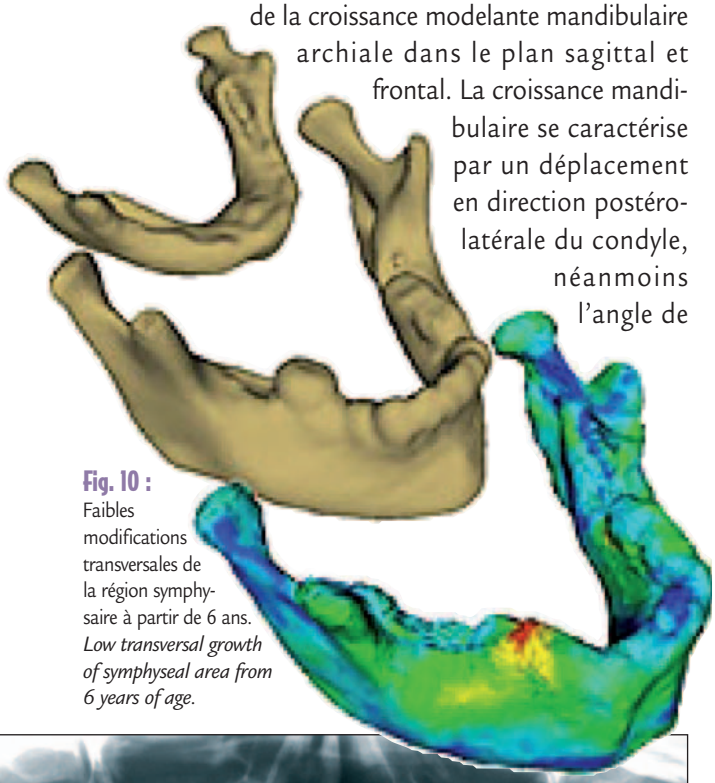


Fig. 10 : Faibles modifications transversales de la région symphysaire à partir de 6 ans. *Low transversal growth of symphyseal area from 6 years of age.*

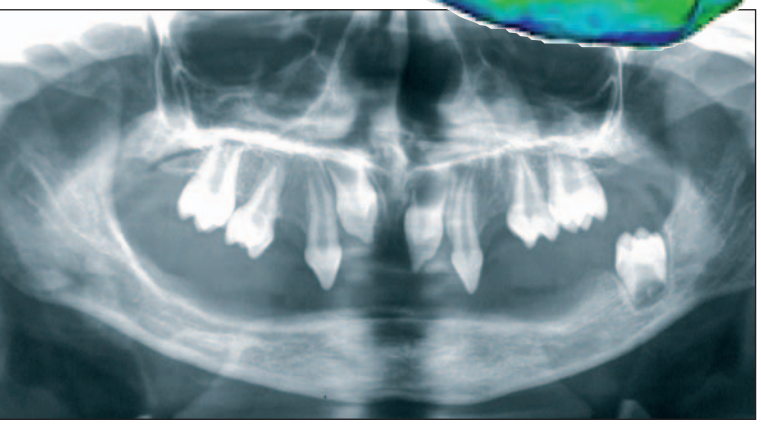


Fig. 11 : Orthopantomogramme d'un patient DEX âgé de 6 ans. *Panoramic X-ray of a 6-year-old XLHED patient.*

Fig. 12 : Aspect clinique de deux implants symphysaires. *Clinical aspect of mandibular implants.*

Ces mécanismes de croissance osseuse symphysaire devront être pris en compte lors de la mise en place d'implants en cours de croissance. C'est ainsi que celle-ci affecte peu les dimensions transversales de la région symphysaire mandibulaire, à partir de l'âge de 6 ans et permet donc la mise en place d'implants endo-osseux [9,28,30,42].

II Mise en place d'implants symphysaires avant la fin de la croissance. Prothèses stabilisées sur implants

La mise en place d'implants ostéo-intégrés en cours de croissance dento-squelettique est généralement contre-indiquée en raison des risques décrits au niveau des germes dentaires en développement et de la croissance squelettique. Néanmoins, les thérapeutiques implantaires précoces sont indiquées dans des contextes d'oligodontie ou d'anodontie mandibulaire, avec échec prothétique antérieur [3,9,30]. En effet, la prise en charge thérapeutique de première intention se fait préférentiellement par prothèse adjointe conventionnelle jusqu'à la fin de la croissance squelettique [7,8,35].

Le pronostic prothétique à long terme requiert souvent la mise en place d'implants endo-osseux. Dans des situations d'instabilité prothétique ou d'intolérance prothétique pour des raisons fonctionnelles ou psychologiques, la mise en place d'implants symphysaires précoces a été décrite par différentes équipes [1,3,9,25,31,41] et évaluée par le service d'évaluation des actes professionnels de la HAS en 2004 : « Pose d'implants pré-prothétiques dans le traitement des agénésies dentaires multiples liées aux dysplasies ectodermiques ou à d'autres maladies rares ». Un avis favorable a été également rendu en 2006 par la HAS : « Traitement des agénésies dentaires multiples liées aux dysplasies ectodermiques ou à d'autres maladies rares chez l'enfant atteint d'oligodontie, avec pose de 2 implants (voire 4 maximum) uniquement dans la région antérieure mandibulaire, au-delà de 6 ans et ce jusqu'à la fin de la croissance, après échec ou intolérance de la prothèse conventionnelle ».

1 Indications

› *Pathologies concernées*

La forte variabilité moléculaire et phénotypique des DEH complique la démarche du diagnostic génétique, de par les différents exons du locus *ED1* et les nombreux gènes impliqués dans les formes liées à l'X, autosomiques ou syndromiques [33,43-44]. De ce fait, le diagnostic moléculaire ne peut être considéré comme un critère d'éligibilité absolu et indispensable de la thérapeutique implantaire précoce. Dans les formes non-*ED1* de DEH, le diagnostic moléculaire s'étendra aux formes autosomiques par séquençage des gènes EDAR (25 % des formes non-*ED1*) et *EDARADD* [15].

Les DEH syndromiques (Tableau 1), tout comme les oligodonties non syndromiques liées à une mutation de gènes homéotiques, de type Msx1, Pax 9 ou Axin2, correspondent également aux critères d'éligibilité des patients pour la thérapeutique implantaire précoce.

› *Tableau clinique*

Les manifestations phénotypiques dentaires sont une oligodontie sévère, soit au moins 6 agénésies de dents permanentes mandibulaires (sans considérer les dents de sagesse) ou une anodontie mandibulaire (Fig. 11).

› *Âge et maturité squelettique*

Le recours aux implants symphysaires mandibulaires sous-prothétiques visant la stabilisation d'une prothèse adjointe implanto-portée est préconisé à partir de l'âge de 6 ans dans la région symphysaire mandibulaire [41-42]. Selon Beikler, décrivant l'utilisation d'implants dans le cadre de pathologies métaboliques osseuses ou de xérostomie [5], la thérapeutique implantaire n'est pas contre-indiquée dans le cadre des DEH. La chirurgie implantaire ne saurait être envisagée avant l'âge de 6 ans pour des raisons anatomiques et d'immaturité neuro-psychique.

Différentes méthodes ont été décrites permettant l'appréciation de la maturité squelettique, notamment celles de Greulych et Pyle ou Tanner et White-House [32]. La méthode de Greulych et Pyle, consistant en la comparaison d'une radiographie de face de la main et du poignet gauche avec un atlas de référence, est la méthode la plus simple et reproductible d'étude de la maturité squelettique. La fusion des cartilages de croissance épiphysaire, correspondant à la fin de la croissance osseuse intervient vers 14-15 ans chez les filles et 17-18 ans chez les garçons avec néanmoins une forte variabilité inter-individuelle. Cette évaluation de la maturation squelettique sera préalable à la mise en place d'implants endo-osseux mandibulaires et maxillaires lorsqu'un doute existe concernant la fin de la croissance osseuse du patient.

› *Nombre d'implants et site anatomique*

La mise en place d'implants endo-osseux est préconisée dans la région symphysaire mandibulaire. Le nombre de 2 implants symphysaires est suffisant dans le cadre d'une prothèse implanto-stabilisée (Fig. 12). La mise en place de 4 implants symphysaires sous-prothétiques ne présente pas d'intérêt supérieur sur le plan biomécanique. Néanmoins, dans le cadre d'une réhabilitation fixée plurale supra-implantaire, 4 implants symphysaires seraient nécessaires. Il s'agit, dans ce cas, d'un pont scindé au niveau de la ligne médiane avec 2 extensions postérieures ne correspondant pas aux recommandations de la HAS [1].

› *Antécédents prothétiques*

Le traitement de première intention est la réhabilitation prothétique précoce par prothèse adjointe conventionnelle à base résine [9]. L'échec ou l'intolérance de la prothèse pédiatrique conventionnelle constituent un autre critère d'éligibilité des patients.

› *Anesthésie générale*

La chirurgie implantaire chez l'enfant est caractérisée par des conditions anatomiques peu favorables, l'anesthésie générale est donc indiquée en première intention, selon l'âge et la coopération du patient. En effet, selon le rapport de l'ANAES 2004, le recours à l'anesthésie générale doit être envisagé dans le cadre d'une intervention longue et complexe, à côté des indications liées à une atteinte systémique, cardiaque ou hématologique, ou en rapport avec une déficience psychomotrice. Toute contre-indication liée au risque anesthésique ou au rapport bénéfice/risque défavorable sera discutée et remettra en question la thérapeutique implantaire précoce.

1 Bilan pré-implantaire

Une fois l'indication posée, l'analyse des antécédents médicaux, ainsi que des manifestations crânio-faciales et dentaires est intégrée au bilan pré-implantaire, qui doit être rigoureux et exhaustif. L'examen clinique est complété par un bilan radiographique.

2 Imagerie pré-implantaire

Un **orthopantomogramme** permet l'analyse du phénotype dentaire avec l'identification des agénésies en denture temporaire et permanente, ainsi que des anomalies morphologiques, inclusions dentaires ou malpositions.

Une première approche non mensurative et anatomique de la région symphysaire est complétée par l'étude des structures anatomiques vasculo-nerveuses (foramen mentonnier, canal mandibulaire) et dento-alvéolaires. L'hypotrophie osseuse alvéolaire et basale est évaluée de manière mensurative lors du bilan tomodensitométrique.

La **téléradiographie de profil** et l'analyse céphalométrique permettent la réalisation d'un bilan des éléments dysmorphiques crânio-faciaux:

- Degré d'hypoplasie maxillaire;
- Hauteur osseuse au niveau de la région symphysaire mandibulaire précédant les analyses mensuratives réalisées à partir du scanner;
- Relations squelettiques dans le plan sagittal;
- Profil musculo-cutané et rapport avec la ligne esthétique;
- Degré d'hypodivergence mandibulaire;
- Hauteur faciale inférieure, hauteur faciale antérieure et postérieure.

Un suivi céphalométrique longitudinal permettra une évaluation des effets de la thérapeutique implanto-prothétique sur la croissance du complexe crânio-facial.
Les clichés radiologiques intra-oraux permettent un bilan des secteurs dentés, une analyse de la structure osseuse trabéculaire et son suivi longitudinal.
Un bilan tomodensitométrique de la mandibule permet une évaluation mensurative et qualitative du support osseux de la région symphysaire. L'examen tomodensitométrique est réalisé en coupes jointives d'une épaisseur maximale de 2 mm et consiste en plans d'acquisition transversale (Fig. 13) et en reconstitutions dans le plan sagittal et frontal (Fig. 14 et 15). La réalisation d'une reconstruction tri-dimensionnelle de la mandibule à partir des coupes tomodensitométriques est indiquée car elle permet une visualisation du support osseux et du pédicule vasculo-nerveux alvéolaire inférieur (Fig. 16 et 17). Le phénotype osseux, à prédominance corticalisé (Type I) ou spongieux (Type IV), est identifié sur l'examen tomodensitométrique, ce qui constitue une information importante pour le protocole chirurgical, la stabilité implantaire primaire et l'ostéointégration.
Les coupes tomodensitométriques sagittales permettent une évaluation de la hauteur osseuse au niveau de la région symphysaire, mais également de la morphologie osseuse. Un profil sagittal en « goutte d'eau » est caractéristique de la DEX et peut nécessiter une régularisation par ostéoplastie durant la phase chirurgicale (Fig. 14).
Le type d'implant, son diamètre et sa longueur sont déterminés en fonction des examens tomodensitométriques et de la simulation thérapeutique implantaire (Fig. 18 et 19).

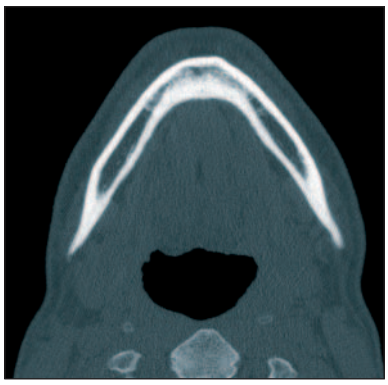


Fig. 13 : Coupe tomodensitométrique transversale de la mandibule d'un patient DEX. *Mandibular transversal scanographic section of a XLHED patient.*

De nouvelles techniques d'imagerie trouvent leurs indications dans le cadre du bilan pré-implantaire de la DEX, comme la **tomographie volumique** ou la **tomographie à faisceau conique**, permettant une analyse structurale osseuse. L'utilisation d'un **logiciel de simulation implantaire** est particulièrement pertinente dans le contexte anatomique de la DEX et préconisée par la HAS (Fig. 18 et 19). En effet, la simulation thérapeutique implantaire assistée par ordinateur permet de visualiser en 3D le degré d'hypotrophie osseuse, les rapports anatomiques avec les éléments vasculo-nerveux et le support osseux des implants mis en place virtuellement (Fig. 18 et 19).

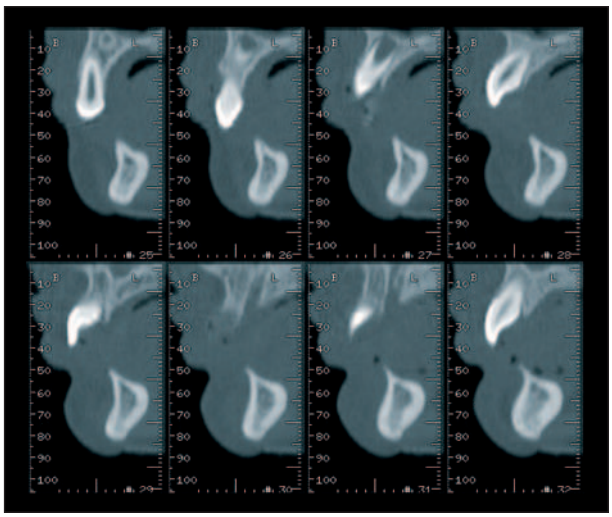


Fig. 14 : Coupes scanner sagittales de la région symphysaire d'un patient DEX âgé de 6 ans - *Mandibular sagittal scanographic sections of a 6-year-old XLHED patient.*

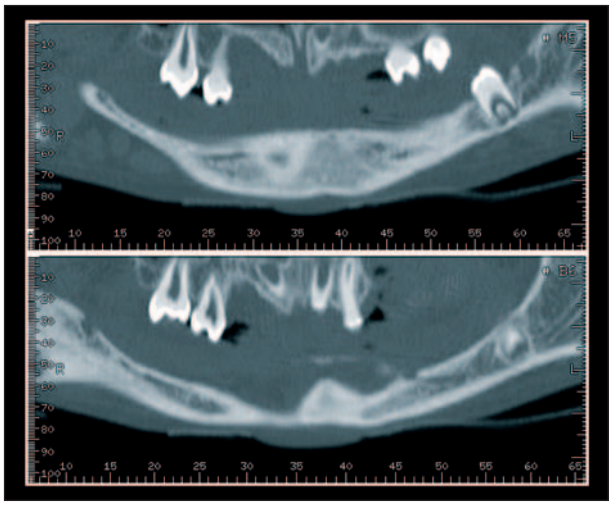
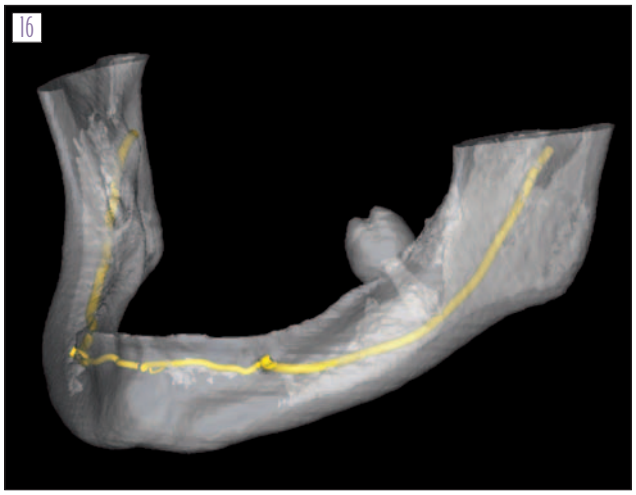


Fig. 15 : Coupes scanner frontales de la mandibule d'un patient DEX âgé de 6 ans - *Frontal scanographic sections of a 6 year-old XLHED patient mandible.*



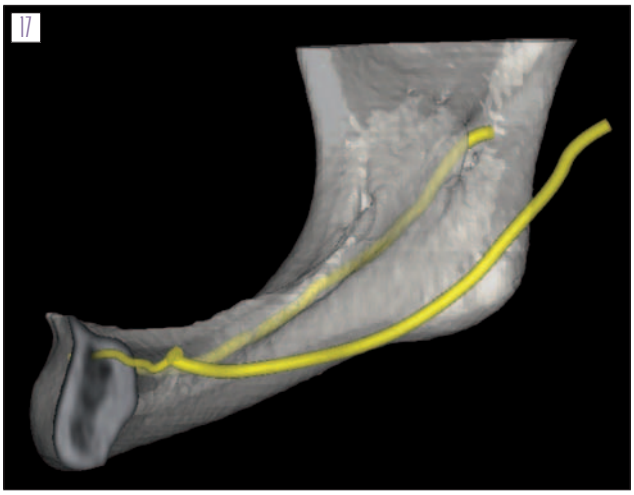


Fig. 16 & 17 : Reconstruction tridimensionnelle de la mandibule d'un patient DEX âgé de 6 ans - *Three-dimensional mandibular reconstruction of a 6 year-old patient.*

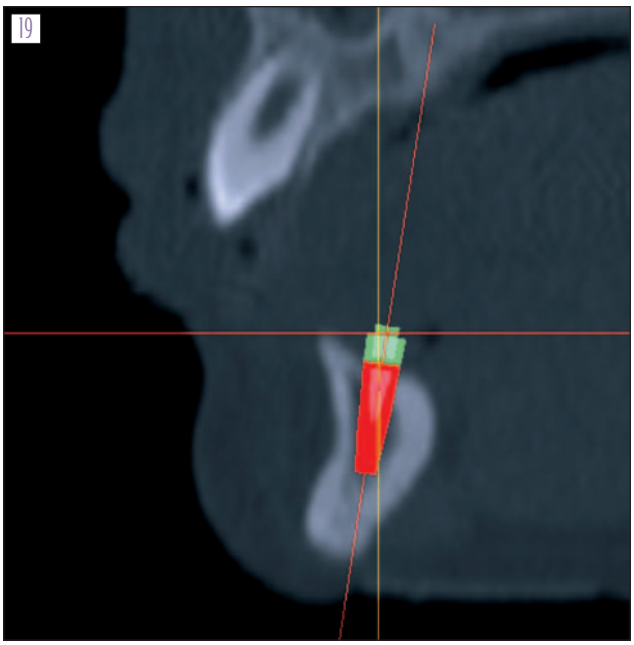


Fig. 18 & 19 : Simulation thérapeutique implantaire chez un patient DEX âgé de 6 ans - *Mandibular implants therapy simulation for a 6 year-old patient.*

Ces logiciels utilisent les examens tomodensitométriques numérisés et intègrent une fonction d'analyse densitométrique osseuse et de réalisation du guide chirurgical.

Étude prothétique pré-implantaire et réalisation du guide radiologique et chirurgical

Simulation des objectifs thérapeutiques sur moulages

Des empreintes primaires à l'alginate, un enregistrement des rapports intermaxillaires par une cire d'occlusion et un montage sur articulateur des modèles d'étude permettent une analyse de la dimension verticale d'occlusion et des rapports interarcade dans le plan sagittal et transversal. Un montage de dents prothétiques sur la base en cire précède l'essayage esthétique et la vérification de la dimension verticale d'occlusion.

Réalisation des guides radiologiques et chirurgicaux pré-implantaire

Les guides radiologiques et chirurgicaux sont réalisés selon les protocoles conventionnels décrits en implantologie. L'utilisation d'un logiciel de simulation implantaire permet la réalisation assistée par ordinateur du guide chirurgical directement à partir des examens tomodensitométriques (HAS : Traitements des agénésies dentaires multiples liées aux dysplasies ectodermiques ou à d'autres maladies rares. 2006).

Choix du type d'implants

Il existe une grande variété de diamètres et de longueurs adaptés à la pratique pédiatrique et à la DEX. Des longueurs d'implants comprises entre 10 et 13 mm sont généralement préconisées dans le cadre des thérapeutiques implantaires précoces [9,61], avec des diamètres implantaires de 3 mm, 3,25 mm ou de 3,75 mm [12].

Des diamètres implantaires de 2,5 mm et 2,75 mm sont également disponibles mais sont plus fragile. Des longueurs implantaires minimales de 8 mm sont adaptées à l'implantation symphysaire même dans des situations de faible support osseux.

3 Étape chirurgicale

Un plateau technique adapté et une équipe multidisciplinaire sont indispensables. Principaux éléments à considérer durant cette phase et la période post-opératoire :

- Risque infectieux : antibioprophylaxie de rigueur ;
- Anesthésie générale indiquée dans la plupart des cas en fonction de l'âge du patient ;
- Os alvéolaire hypotrophique et faibles dimensions du support osseux dans le sens vertical et sagittal à évaluer en phase pré- et per-opératoire ;
- Vitesse de forage osseux basse et irrigation externe durant la phase chirurgicale minimisant le traumatisme thermique ;
- Période initiale d'ostéointégration de 4 mois étant donné les éventuelles altérations structurales et métaboliques osseuses justifiant un allongement de la période d'ostéointégration ;
- Seuil de micro-mouvement implantaire inférieur à 100µ afin d'optimiser l'ostéointégration.

Technique en 1 ou 2 temps chirurgicaux

L'ensemble des cas cliniques de DEX avec implantation précoce décrits dans la littérature est caractérisé par un protocole implantaire en 2 temps chirurgicaux [1,9,12,25,30,41,61].

La technique en 1 temps chirurgical ne prévoit pas d'enfouissement implantaire sous-muqueux durant l'ostéointégration. Elle présente l'avantage d'utiliser des implants en 1 seule pièce sans « micro-gap » entre le pilier et l'implant. L'autre avantage est l'absence d'un second temps chirurgical pour dénuder l'implant.

La technique traditionnelle en 2 temps utilisant des implants de type Brånemark consiste en une première phase chirurgicale de mise en place, suivie d'une période d'ostéointégration de 3 à 6 mois puis de la mise en charge implantaire par technique vissée ou scellée.

La technique en 2 temps chirurgicaux reste privilégiée dans un contexte de DEX avec xérostomie, risque infectieux et anomalies osseuses, permettant une optimisation de l'ostéointégration. La technique en 1 temps chirurgical ne doit cependant pas être exclue.

4 Les moyens de liaison

Les moyens de liaison de la prothèse adjointe supra-implantaire sont de 2 types :

a. Attachements sphériques unitaires.

b. Barre de conjonction avec cavaliers au niveau de l'intrados prothétique fixés de manière directe ou indirecte. Ce moyen de liaison est inadapté aux traitements implantaires précoces car il est trop rigide et accroît les risques de restriction de la croissance squelettique mandibulaire.

Les moyens de liaison sphérique unitaire sont donc à privilégier car il s'agit d'un système plus flexible permettant des modifications mineures durant la croissance mandibulaire (HAS, 2006).

5 Complications des thérapeutiques implantaires précoces

La complication la plus fréquente des thérapeutiques implantaires précoces, décrite notamment par Becktor et coll. et Kearns et coll., est l'**enfouissement** [3,41]. Ce phénomène est lié à la croissance dento-alvéolaire verticale des zones adjacentes, l'implant étant ankylosé et non influencé par la croissance. Un geste chirurgical mineur ou l'adaptation du système d'attache supra-implantaire permettent de traiter l'enfouissement implantaire.

La réintervention ne peut être considérée comme une complication étant donné la nécessité de s'adapter à la croissance (HAS, 2006).

Une absence d'ostéointégration mène à l'ablation de l'implant sans résection osseuse. L'ablation de l'implant avec résection osseuse est un acte chirurgical plus lourd indiqué en cas de nécessité de renouvellement implantaire ou de fracture.

6 Suivi clinique et radiologique post-implantaire

Le suivi rigoureux sur le plan clinique et radiologique institué en phase post-implantaire comporte les paramètres suivants :

- Vérification de l'absence de mobilité implantaire, de douleurs ou de pathologie péri-implantaire ;
- Prophylaxie au niveau des tissus mous péri-implantaires ;
- Téléradiographie intra-buccale centrée sur les implants tous les 6 mois la première année, puis annuellement : suivi radiologique de l'ostéointégration, vérification de l'absence d'ostéolyse péri-implantaire ;
- Téléradiographie et analyse céphalométrique : suivi longitudinal de la croissance crânio-faciale ;
- Modifications éventuelles des piliers supra-implantaires en cas d'enfouissement ou de variation de l'axe implantaire liée à la croissance rotationnelle mandibulaire ;
- Suivi de l'usure des attachements sphériques unitaires ;
- Rebasage de l'intrados prothétique et renouvellement prothétique visant une adaptation à la croissance osseuse.

III Bilan des données de la littérature traitant des thérapeutiques implantaires précoces de la DEX

La prise en charge thérapeutique d'enfants atteints de DEX avec un tableau clinique d'oligodontie est multi-disciplinaire, implique l'odontologie pédiatrique, l'orthopédie dento-faciale et la prothèse à côté des spécialités médicales concernées par le syndrome (génétique, dermatologie pédiatrique, oto-rhino-laryngologie, ophtalmologie, gastro-entérologie). Une expérience solide dans le domaine de l'implantologie orale chez des patients adultes avec des édentements sévères et une atrophie osseuse marquée est un avantage pour le développement d'indications pédiatriques [30,41,61]. Un recul clinique de plus de 15 ans est rapporté dans le domaine des traitements implantaires de la DEX en cours de croissance squelettique (Tableau 4). Néanmoins une évaluation à plus long terme de l'ostéointégration et une étude des implications au niveau de la croissance crânio-faciale et de la structure osseuse seraient nécessaires.

En effet, dès 1991, une équipe a décrit l'implantation précoce dans la région symphysaire mandibulaire de jeunes patients atteints de DEX [9]. Cette équipe, forte d'une large expérience dans le domaine de la prise en charge prothétique de la DEX, a procédé à la mise en place d'implants chez un patient âgé de 6 ans dans un contexte d'atrophie osseuse marquée [9].

La première conférence de consensus traitant des thérapeutiques implantaires précoces de la DEX s'est tenue à Stockholm en 1996 (Consensus conference on oral implants in young patients) [42].

› *Survie implantaire et ostéointégration chez 53 patients atteints de DEH en fonction de l'âge : Étude de Guckes et coll., 2002 [28]*

Une large étude longitudinale de l'ostéointégration et de la survie implantaire a porté sur 264 implants posés chez 53 patients atteints de DEH dont l'âge était compris entre 8 et 68 ans (Tableau 3). Cette étude a permis d'évaluer l'implication des facteurs locaux (hypotrophie osseuse, xérostomie) et systémiques (modifications métaboliques osseuses et immunitaires), ainsi que le rôle de la croissance dento-squelettique dans l'ostéointégration. Le protocole implantaire était en 2 temps chirurgicaux, avec un suivi clinique post-opératoire de 6 ans. Les implants mis en place étaient majoritairement mandibulaires (243 implants symphysaires mandibulaires contre 21 implants maxillaires). Un taux de survie implantaire de 95 % a été apporté pour les implants mis en place après la fin de la croissance. Cette donnée permet de confirmer l'absence de contre-indications locales ou générales à la thérapeutique implantaire chez des patients atteints de DEX.

Les implants mis en place en cours de croissance ont présenté respectivement un taux de survie implantaire de 91 % et 89 % pour le groupe de patients 11-18 ans et celui des patients âgés de moins de 11 ans. Le suivi longitudinal à 2 ans post-opératoire a montré un taux de survie implantaire de 87 % et 85 % pour ces mêmes groupes. Ces données ont mis en évidence un impact relatif des modifications osseuses liées à la croissance sur la survie implantaire. La diminution du taux de survie implantaire concernait principalement les implants maxillaires qui ne présentaient que 76 % d'ostéointégration. Selon ces auteurs, le volume, la densité osseuse et la croissance maxillaire semblaient incompatibles avec la mise en place précoce d'implants.

Le suivi à long terme de ces patients traités au NIDCR (National Institute of Dental and Cranio-facial Research) (n = 53) présenté à la conférence internationale ED06 (Copenhague, 2006) a montré une absence de différence du taux de complications implantaires entre enfants et adultes. Un taux de satisfaction de 64 % et une fonction masticatrice supérieure par rapport à la prothèse conventionnelle sur un os mandibulaire atrophique ont également été décrits. 72 % de patients ont eu des avulsions durant la phase pré-implantaire et 21 %, un traitement orthodontique pré-implantaire. Un taux d'infection de 11 % et 38 % de complications prothétiques ont été rapportés.

Âge	Nb d'implants	Nb d'échec implantaire	% survie Implantaire **6 mois**	% survie Implantaire **12 mois**	% survie Implantaire **18 mois**	% survie Implantaire **24 mois**
< 11 ans	46	6	89 %	89 %	85 %	85 %
11-18 ans	122	1,15	88 %	88 %	87 %	87 %
> 18 ans	96	5	95 %	95 %	95 %	95 %

Tableau 3 : Bilan de l'étude de l'ostéointégration de Guckes et coll. [28] - *Data from the osteointegration study of Guckes et ali. [28].*

Auteurs, année	Patients (N) Âge Tableau clinique	Nombre et type d'implants Technique chirurgicale	Suivi	Résultats
Bergendal et coll. 1991 [9]	N = 1, 6 ans Anodontie mandibulaire atrophie osseuse	2 implants symphysaires Brånemark 2 temps chirurgicaux avec ostéointégration de 8 mois	4 ans	Absence de complications implantaires ou prothétiques Prothèse mandibulaire stable et fonctionnelle
Smith et coll. 1993 [60]	N = 1, 5 ans Anodontie mandibulaire	1 implant symphysaire Brånemark 2 temps avec 3 mois d'ostéointégration	5 ans de suivi clinique et radiologique	Pas de retard de cicatrisation ou d'ostéointégration Pas d'effets sur la croissance crânio-faciale
Gückes et coll. 1997 [29]	N = 1, 3 ans Anodontie mandibulaire	4 implants symphysaires IMZ 2 temps avec 1 mois d'ostéointégration	5 ans	Suivi de la croissance mandibulaire par les implants
Davarpanah et coll. 1997 [16]	N = 1, 14 ans	4 implants symphysaires Brånemark 2 temps avec 4 mois d'ostéointégration	-	Impact positif sur le plan fonctionnel, esthétique et psychologique
Escobar et coll. 1998 [19]	N = 2, 9 ans Anodontie mandibulaire	10 implants Brånemark 2 temps avec 4 mois d'ostéointégration	5 ans de suivi clinique et radiologique	Pas d'ostéolyse Induction d'une croissance osseuse alvéolaire de 3 mm Stabilité prothétique
Kearns et coll. 1999 [40]	N = 6 11, 2 ans Anodontie N = 2 Oligodontie N = 4	41 implants 3I : 22 implants mandibulaires et 19 implants maxillaires 2 temps avec 4 mois d'ostéointégration	7, 8 ans de suivi clinique et radiologique	40 implants ostéointégrés 4 enfouissements maxillaires 1 enfouissement mandibulaire Pas de restriction de la croissance sagittale ou transversale
Becktor et coll. 2001 [3]	N = 1, 8 ans Oligodontie mandibulaire	8 implants Brånemark avec 4 implants maxillaires et 4 implants symphysaires mandibulaires 2 temps avec 10 mois d'ostéointégration	12 ans de suivi	Suivi de la croissance mandibulaire Modification de l'axe implantaire liée à la croissance rotationnelle de la mandibule et enfouissement implantaire au niveau maxillaire
Bonin et coll. 2001 [12]	N = 1, 3 ans Anodontie mandibulaire	2 implants symphysaires recouverts d'hydroxyapatite 2 temps avec 6 mois d'ostéointégration	4 ans de suivi	Croissance crânio-faciale normale Pas de submergence implantaire
Giray et coll. 2003 [24]	N = 1, 14 ans Oligodontie mandibulaire	3 implants symphysaires ITI 2 temps avec 6 semaines d'ostéointégration	4 ans	Suivi par les implants de la croissance rotationnelle mandibulaire
De Rezende et Amado 2004 [17]	N = 1, 10 ans Anodontie avec fente labio-palatine bilatérale associée	2 implants mandibulaires 2 temps avec 5 mois d'ostéointégration	32 mois	Prothèse supra-implantaire fonctionnelle
Alcan et coll. 2006 [1]	N = 1, 8 ans Anodontie mandibulaire	4 implants symphysaires Frialit 3 mois d'ostéointégration	6 ans de suivi avec prothèse fixée supra-implantaire	Croissance normale Evolution vers un profil brachyfacial

Tableau 4 : Cas de DEX avec thérapeutiques implantaires précoces : âge, tableaux cliniques, suivi de l'ostéointégration.
Early implant therapy in XLHED patients: age, clinical characteristics, osteointegration follow-up.

› Étude de l'ostéointégration chez 14 patients atteints de DEH par Sweeney et coll., 2005 [62].

Une autre étude menée chez 14 patients et 61 implants mis en place dans différents sites anatomiques a été réalisée par l'équipe de Sweeney et coll. La moyenne d'âge des patients était de 17 ans $^1/_2$ pour les implants mandibulaires (patients entre 12 et 21 ans) et 18 $^1/_2$ pour les implants maxillaires (patients entre 17 et 20 ans). Les critères cliniques retenus pour l'évaluation de l'ostéointégration ont été une absence de douleurs, de mobilité et de saignements, tout comme la stabilité et la fonctionnalité de la prothèse supra-implantaire. Sur le plan radiologique, l'ostéointégration correspondait à une absence de signes d'ostéolyse péri-implantaire. Le suivi clinique et radiologique longitudinal de plus de 3 ans a montré un taux d'ostéointégration de 88,5 % dont la distribution a été la suivante : 91,3 % d'ostéointégration mandibulaire et 80 % d'ostéointégration maxillaire. Cette étude confirme donc l'absence de contre-indications à l'implantation précoce mandibulaire. De plus, les échecs étaient liés à des facteurs locaux comme des antécédents d'ostéotomie, d'extraction de canine incluse ou une proximité dento-implantaire. Cette étude montre également la nécessité d'une sélection rigoureuse du patient et du site anatomique, en fonction des antécédents locaux et généraux. Les principales complications postopératoires décrites ont été l'irritation tissulaire (1/61), la fracture ou la perte de l'attache supra-implantaire (2/61) et la perte de l'implant (7/61) sans cas de submergence implantaire.

› Étude rétrospective scandinave des thérapeutiques implantaires précoces

Bergendal et coll. ont recensé l'ensemble des patients ayant bénéficié d'implantations précoces avant l'âge de 16 ans en Suède. Ce travail a été présenté à la conférence internationale sur les Dysplasies Ectodermiques (ED06, Copenhague). Les patients (n = 26) étaient atteints d'agénésies dentaires non syndromiques (n = 14 patients et 25 implants avec une moyenne d'âge de 14,5 ans), de DEH (n = 5 patients et 14 implants avec un âge compris entre 5 et 12 ans) ou présentaient un antécédent de traumatisme dento-alvéolaire (n = 7 patients et 8 implants). Les résultats montraient un taux de complication implantaire plus élevé dans le groupe de patients DEH (Tableau 5). Selon Bergendal et coll., ce taux de complication était multi-factoriel, impliquant le protocole chirurgical et les sites implantaires. Une autre hypothèse concernait les paramètres osseux biologiques, physiologiques et morphologiques avec une corticale hyperminéralisée et un os médullaire hypovascularisé. La faible activité cellulaire ostéoblastique de l'os médullaire, ainsi que le faible volume d'os médullaire résiduel participeraient également aux complications durant l'ostéointégration. L'ostéodensitométrie pourrait donc trouver son indication en phase pré-implantaire. Un traumatisme chirurgical per-opératoire par échauffement pourrait être favorisé par l'hyperminéralisation osseuse.

Selon Bergendal et coll., les faibles dimensions de la région symphysaire dans le sens vertical et sagittal objectivées par les examens tomodensitométriques contribuaient à un faible volume osseux médullaire résiduel après mise en place des implants. De plus, l'hypotrophie osseuse dans le sens sagittal aurait entraîné un contact entre les corticales vestibulaire et linguale et les implants, amplifiant le traumatisme chirurgical per-opératoire. Une étude complémentaire a été présentée par ces mêmes auteurs et a décrit des résultats contradictoires concernant le taux de complication implantaire entre différentes équipes scandinaves. Cette étude intégrait 11 patients DEH (n = 6 avec 14 implants entre 6 et 11 ans pour les équipes norvégiennes et danoises et n = 5 avec 14 implants entre 5 et 12 ans pour l'équipe danoise). Aucune complication n'a été rapportée par les équipes norvégiennes et danoises, alors qu'un taux de complication implantaire de 64 % était décrit par l'équipe suédoise.

	Oligodontie non-syndromique	Antécédents de traumatisme dento-alvéolaire	DEH
Nombre de patients	14	7	5
Nombre d'implants	25	8	14
Nombre de complications implantaires	2	0	9
% de complications implantaires	8 %	0 %	**64 %**

Tableau 5 : Bilan des complications implantaires dans la DEH, les oligodonties non syndromiques et les antécédents traumatiques décrites par Bergendal et coll. (2006). *Implants osteointegrations complications in patients affected by HED, non-syndromic oligodontia and trauma described by Bergendal et al. (2006).*

Cette différence serait liée à la technique chirurgicale, aux critères d'inclusion des patients ou au phénotype osseux mandibulaire. En effet, les examens tomodensitométriques réalisés chez les patients suédois ont montré des hauteurs osseuses faibles dans la région symphysaire (14,5 mm dans la région incisive et 17,5 mm dans la région canine) qui pourraient être à l'origine de ces complications.

Conclusions

Les thérapeutiques implantaires précoces de la DEX sont indiquées dans le cadre de phénotypes mandibulaires sévères et limitées à la mise en place de 2 à 4 implants symphysaires à partir de l'âge de 6 ans. Les nombreux cas cliniques décrits ne rapportent pas de complications majeures au niveau local, systémique ou crânio-facial. Le rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques est donc favorable si les critères d'inclusion sont respectés et le bilan pré-implantaire, clinique et d'imagerie, réalisé de façon exhaustive et rigoureuse. Les reconstructions tridimensionnelles mandibulaires, à partir des examens tomodensitométriques, et les simulations thérapeutiques implantaires constituent des démarches diagnostiques pré-opératoires indispensables dans le contexte pathologique de la dysplasie ectodermique.

Références

1 **Alcan T, Basa S, Kargül B.** Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: 6-year follow-up. J Oral Rehabil. 2006; 33(3) : 175-82.

2 **Barberia E, Saavedra D, Arenas M, Maroto M.** Multiple agenesis and anhidrotic ectodermal dysplasia: a comparative longitudinal study of dental similarities and genetic differences in two groups of children. Eur J Paediatr Dent. 2006; 7(3): 113-21.

3 **Becktor KB, Becktor JP, Keller EE.** Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 2001; 16(6): 864-74.

4 **Beliakov I, Elizarova VM, Smirnova TA, Krotov VA.** Primary anodontia in X-linked hidrotic ectodermal dysplasia. Stomatologiia 1998; 77(4): 29-31.

5 **Beikler T, Flemmig TF.** Implants in the medically compromised patient. Crit Rev Oral Biol Med. 2003; 14(4): 305-16.

6 **Bergendal B.** Children with ectodermal dysplasia need early treatment. Spec Care Dentist. 2002; 22(6):212-3.

7 **Bergendal B.** Prosthetic habilitation of a young patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia and oligodontia: a case report of 20 years of treatment. Int J Prosthodont. 2001; 14(5): 471-9.

8 **Bergendal B.** The role of prosthodontists in habilitation and rehabilitation in rare disorders: the ectodermal dysplasia experience. Int J Prosthodont. 2001; 14(5): 466-70.

9 **Bergendal T, Eckerdal O, Hallonsten AL, Koch G, Kurol G, Kvint S.** Osseointegrated implants in the oral habilitation of a boy with ectodermal dysplasia report 1991; 41: 149-156.

10 **Boj JR, Duran J, Cortada M, Jimenez A, Golobart J.** Cephalometric changes in a patient with ectodermal dysplasia after placement of dentures. J Clin Pediatr Dent. 1993; 17(4): 217-20.

11 **Bondarets N, Jones RM, McDonald F.** Analysis of facial growth in subjects with syndromic ectodermal dysplasia: a longitudinal analysis. Orthod Craniofac Res. 2002 5 (2): 71-84.

12 **Bonin B, Saffarzadeh A, Picard A, Levy P, Romieux G, Goga D.** Early implant treatment of a child with anhidrotic ectodermal dysplasia. A propos of a case. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2001; 102(6): 313-8.

13 **Brunner HG, Hamel BC, Bokhoven H.** P63 gene mutation and human developmental syndromes. Am J Med Genet. 2002; 112 (3): 284-90.

14 **Buschang PH, Julien K, Sachdeva R, Demirjian A.** Childhood and pubertal growth changes of the human symphisis. Angle Orthod. 1992; 62(3): 203-10.

15 **Chassaing N, Bourthoumieu S, Cossee M, Calvas P, Vincent MC.** Mutations in EDAR account for one-quarter of non-ED1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. Hum Mutat. 2006; 27(3): 255-9.

16 **Clauss F, Manière MC, Obry F, Waltmann E, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Alembik Y, Lesot H, Schmittbuhl M.** Dento-craniofacial phenotypes and underlying molecular mechanisms in hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED): a review. J Dent Res. 2008 Dec;87(12): 1089-99.

17 **Davarpanah M, Moon JW, Yang LR, Celletti R, Martinez H.** Dental implants in the oral rehabilitation of a teenager with hypohidrotic ectodermal dysplasia: report of a case. Int J Oral Maxillofac Implants. 1997; 12(2): 252-8.

18 **De Rezende ML, Amado FM.** Osseointegrated implants in the oral rehabilitation of a patient with cleft lip and palate and ectodermal dysplasia: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 2004;19(6): 896-900.

19 **Doffinger R, Smahi A et coll.** X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. Nat Genet. 2001; 27(3): 277-85.

20 **Escobar V, Epker BN.** Alveolar bone growth in response to endosteal implants in two patients with ectodermal dysplasia. Int J Oral Maxillofac Surg. 1998; 27(6): 445-7.

21 **Ferguson BM, Thomas NS, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Zonana J.** Scarcity of mutations detected in families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: diagnostic implications. J Med Genet 1998; 35: 112-5.

22 **Ferrario V, Dellavia C, Serrao G, Sforza C.** Soft-tissue facial areas and volumes in individuals with ectodermal dysplasia. Am J Med Genet. 2004; 126: 253-60.

23 **Freire-Maia N, Pinheiro M.** Precocious mortality in Christ-Siemens-Touraine syndrome. Am J Med Genet. 1990; 37(2): 299.

24 **Freire-Maia N, Lisboa-Costa T, Pagnan NA.** Ectodermal dysplasias: how many? Am J Med Genet. 2001 15; 104(1): 84.

25 **Giray B, Akca K, Iplikcioglu H, Akca E.** Two-year follow-up of a patient with oligodontia treated with implant- and tooth-supported fixed partial dentures: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003; 18(6): 905-11.

26 **Glavina D, Majstorovic M, Lulic-Dukic O, Juric H.** Hypohidrotic ectodermal dysplasia: dental features and carriers detection. Coll Antropol. 2001; 25(1): 303-10.

27 **Goepferd SJ, Carroll CE.** Hypohidrotic ectodermal dysplasia: a unique approach to esthetic and prosthetic management. J Am Dent Assoc. 1981; 102(6): 867-9.

28 **Guckes AD, Scurria MS, King TS, McCarthy GR, Brahim JS.** Prospective clinical trial of dental implants in persons with ectodermal dysplasia. J Prosthet Dent. 2002; 88(1): 21-5.

29 **Guckes A, Roberts M, Mc Carthy G.** Pattern of permanent teeth present in individual with ectodermal dysplasia and severe hypodontia suggests treatment with dental implants. Am Acad Ped Dentistry 1998; 20: 278-80.

30 **Guckes AD, McCarthy GR, Brahim J.** Use of endosseous implants in a 3-year-old child with ectodermal dysplasia: case report and 5-year follow-up Pediatr Dent. 1997;19(4): 282-5.

31 **Guckes AD, Brahim JS, McCarthy GR, Rudy SF, Cooper LF.** Using endosseous dental implants for patients with ectodermal dysplasia. J Am Dent Assoc. 1991; 122(10): 59-62.

32 **Neto F, Kurita LM, Menezes AV, Casanova MS.** Skeletal assessement: a comparison of 3 methods. Am J Orthod Dentocraniofacial Orthop. 2006; 130(4): 15-20.

33 **Hashiguchi T, Yotsumoto S, Kanzaki T.** Mutations in the ED1 gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. Exp Dermatol. 2003; 12(4): 518-22.

34 **Hesby RM, Marshall SD, Dawson DV, Southard KA, Casko JS, Franciscus RG, Southard TE.** Transverse skeletal and dentoalveolar changes during growth. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006; 130(6): 721-31.

35 **Hickey AJ, Vergo TJ Jr.** Prosthetic treatments for patients with ectodermal dysplasia. J Prosthet Dent. 2001; 86(4): 364-8.

36 **Hill NL, Laib A, Duncan MK.** Mutation of the ectodysplasin-A gene results in bone defects in mice. J Comp Pathol. 2002; 126(2-3): 220-5.

37 **Imirzalioglu P, Uckan S, Haydar SG.** Surgical and prosthodontic treatment alternatives for children and adolescents with ectodermal dysplasia: a clinical report. J Prosthet Dent. 2002; 88(6): 569-72.

Références *(suite)*

38 **Itin PH, Fistarol SK.** Ectodermal dysplasias. Am J Med Genet. 2004 15; 131(1): 45-51.

39 **Jaskoll T, Zhou YM, Trump G, Melnick M.** Ectodysplasin receptor-mediated signaling is essential for embryonic submandibular salivary gland development. Anat Rec 2003; 271(2): 322-31.

40 **Johnson EL, Roberts MW, Guckes AD, Bailey LJ, Phillips CL, Wright JT.** Analysis of craniofacial development in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. Am J Med Genet. 2002; 112(4): 327-34.

41 **Kearns G, Sharma A, Perrott D, Schmidt B, Kaban L, Vargervik K.** Placement of endosseous implants in children and adolescents with hereditary ectodermal dysplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999; 88(1): 5-10.

42 **Koch G, Bergendal T, Kvin S, Johansson UB.** Consensus conference on oral implants in young patients. Stockholm 1996.

43 **Kobielak A, Kobielak K, Wisniewski SA, Midro AT, Trzeciak WH.** Sequence polymorphisms of the EDA & the DL genes in the patients with an X-linked and an autosomal forms of anhidrotic ectodermal dysplasia. Folia Histochem Cytobiol. 2001; 39(2): 113-4.

44 **Kobielak K, Kobielak A, Roszkiewicz J, Wierzba J, Limon J, Trzeciak WH.** Mutations in the EDA gene in three unrelated families reveal no apparent correlation between phenotype and genotype in the patients with an X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia. Am J Med Genet. 2001; 100(3): 191-7.

45 **Lakomski J, Kobielak K, Kobielak A, Trzeciak WH.** Correcting facial dysmorphism in a patient with anhidrotic ectodermal dysplasia: a clinical report J Prosthet Dent. 1998; 80(5): 524-6.

46 **Laurikkala J, Pispa J, Jung HS, Nieminen P, Mikkola M, Wang X, Saarialho-Kere U, Galceran J, Grosschedl R, Thesleff I.** Regulation of hair follicle development by the TNF signal ectodysplasin and its receptor Edar. Development. 2002; 129(10): 2541-53.

47 **Laurikkala J, Mikkola M, Mustonen T, Aberg T, Koppinen P, Pispa J, Nieminen P, Galceran J, Grosschedl R, Thesleff I.** TNF signaling via the ligand-receptor pair ectodysplasin and edar controls the function of epithelial signaling centers and is regulated by Wnt and activin during tooth organogenesis. Dev Biol. 2001; 229(2): 443-55.

48 **Melsen B, Melsen F.** The postnatal development of the palatomaxillary region studied on human autopsy material. Am J Orthod. 1982; 82(4): 329-42.

49 **Mikkola ML, Pispa J, Pekkanen M, Paulin L, Nieminen P, Kere J, Thesleff I.** Ectodysplasin, a protein required for epithelial morphogenesis, is a novel TNF homologue and promotes cell-matrix adhesion. Mech Dev. 1999; 88(2): 133-46.

50 **Mikkola M, Thesleff I.** Ectodysplasin signaling in development. Cytokines and Growth factors Rev 2003; 14: 211-24.

51 **Montonen O, Ezer S et coll.** The gene defective in anhidrotic ectodermal dysplasia is expressed in the developing epithelium, neuroectoderm, thymus, and bone. J Histochem Cytochem. 1998; 46(3): 281-9.

52 **Nordgarden H, Johannessen S, Storhaug K, Jensen JL.** Salivary gland involvement in hypohidrotic ectodermal dysplasia. Oral Dis. 1998; 4(2): 152-4.

53 **Nordgarden H, Reintoft I, Nolting D, Fischer-Hansen, Kjaer I.** Craniofacial tissues including tooth buds in fetal hypohidrotic ectodermal dysplasia. Oral Dis 2001; 7: 163-170.

54 **Nordgarden H, Storhaug K, Lyngstadas S, Jensen JL.** Salivary gland function in persons with ectodermal dysplasias. Eur J Oral Sci 2003; 111: 371-376.

55 **Pinheiro M, Freire-Maia N.** Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. Am J Med Genet. 1994; 53(2): 153-62.

56 **Prager TM, Finke C, Miethke RR.** Dental findings in patients with ectodermal dysplasia. J Orofac Orthop. 2006; 67(5): 347-55.

57 **Priolo M, Lagana C.** Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. J Med Genet. 2001; 38(9): 579-85.

58 **Priolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R.** Ectodermal Dysplasia : not only skin deep. Clin Genet 2000; 58: 415-430.

59 **Ruhin B, Martinot V, Lafforgue P, Catteau B, Manouvrier-Hanu S, Ferri J.** Pure ectodermal dysplasia: retrospective study of 16 cases and literature review. Cleft Palate Craniofac J. 2001; 38(5): 504-18.

60 **Smahi A, Courtois G et coll.** The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. Hum Mol Genet. 2002; 11(20): 2371-5.

61 **Smith RA, Vargervik K, Kearns G, Bosch C, Koumjian J.** Placement of an endosseous implant in a growing child with ectodermal dysplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993; 75(6): 669-73.

62 **Sweeney IP, Ferguson JW, Heggie AA, Lucas JO.** Treatment outcomes for adolescent ectodermal dysplasia patients treated with dental implants. Int J Paediatr Dent. 2005; 15(4):241-8.

63 **Tarjan I, Gabris K, Rozsa N.** Early prosthetic treatment of patients with ectodermal dysplasia: a clinical report. J Prosthet Dent. 2005; 93(5):419-24.

64 **Vierucci S, Baccetti T, Tollaro I.** Dental and craniofacial findings in hypohidrotic ectodermal dysplasia during the primary dentition phase. J Clin Pediatr Dent. 1994; 18(4):291-7.

65 **Vincent M-C, Biancalana V, Ginisty D, Mandel JL, Calvas P.** Mutational spectrum of the ED1 in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. Eur J Hum Genet. 2001; 9: 355-63.

66 **Yavuz I, Baskan Z et coll.** Ectodermal dysplasia: Retrospective study of fifteen cases. Arch Med Res. 2006; 37(3): 403-9.

67 **Yenisey M, Guler A, Unal U.** Orthodontic and prosthodontic treatment of ectodermal dysplasia: a case report. Br Dent J. 2004 12; 196(11): 677-9.