

Introduction

Ariane BERDAL*, Alain LAUTROU

En orthopédie dento-faciale, la croissance est un événement qui apparaît dans la conscience des praticiens au XVIII^e siècle, en particulier grâce à Hunter qui publie en 1771 ses expériences de coloration vitale de l'os néoformé et de déplacement relatif de ligatures dans la branche verticale de la mandibule de porcs. Case, au début du XX^e siècle sera le premier à proposer de changer le nom de la spécialité orthodontique en « orthopédie faciale » ; une démarche identique se manifesterà à la fin de ce siècle pour l'*American Journal of Orthodontics* qui ajoutera « dento-facial orthopedics » à son titre en juillet 1986.

Tout au long du XX^e siècle, les croyances orthodontiques en matière de croissance et de morphogénèse cranio-faciale évoluent. Cette évolution est étroitement liée à celle des techniques orthodontiques, les cliniciens cherchant à conforter leurs pratiques cliniques par des considérations théoriques.

L'évolution des croyances orthodontiques en matière de croissance a toujours reconnu l'existence de deux acteurs : l'un squelettique et l'autre non-squelettique que des auteurs comme Bjørk [1] ou Moss [15] ont appelé l'unité squelettique et l'unité matricielle. C'est en attribuant à l'une ou à l'autre de ces entités des responsabilités dans leur propre croissance que diverses théories ont vu le jour.

Au XX^e siècle, on peut considérer que trois principaux courants d'idées sont nés, se sont succédé ou ont cohabité :

- Dès le début du siècle, un courant fonctionnaliste, fondé sur les idées de Roux et les lois de

Wolff accepte l'idée selon laquelle la fonction crée et entretient l'organe et que tout changement de fonction au niveau de la face modifie l'architecture interne et la forme du squelette. Cette conception permet à Angle de justifier son refus catégorique des extractions orthodontiques et d'exploiter au maximum les capacités mécaniques des appareils qu'il invente et aux orthopédistes européens de proposer les traitements fonctionnels : Andresen, avec Häupl [25, 26], admet qu'il existe un « optimum individuel de croissance » qui ne peut être atteint chez les patients dysmorphiques qu'en « activant » les fonctions de l'appareil manducateur. Plus tard, ce courant trouvera des partisans avec Moss [15], Enlow [7] et Fränkel [8] qui privilégient le rôle de la matrice fonctionnelle dans le développement de la face.

- Dans les années trente, dans le contexte du prix Nobel de Thomas Morgan qui explique le rôle des chromosomes dans l'hérédité, un courant génétique apparaît et permet à Broadbent [25, 26] et à Brodie [2] d'interpréter les résultats d'études céphalométriques (en particulier celle de Bolton) comme une preuve irréfutable du caractère immuable de la croissance faciale qui ne peut être modifiée par le traitement. Dans la foulée, les élèves d'Angle (Brodie [2], Tweed [22], Strang [20]...) vont développer l'orthodontie mécanique multibague et prescrire des extractions thérapeutiques qui permettent d'obtenir des compensations dento-alvéolaires aux malocclusions squelettiques.

* Auteur pour correspondance : biol_odonto_fr@yahoo.com

– Un courant synthétique naît dans les années soixante et Van Limborgh [24], en 1970, classe les facteurs responsables de la croissance cranio-faciale en facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, facteurs auxquels il attribue des rôles d'importance variable en fonction des étapes du développement, des régions anatomiques et des tissus concernés. Ces idées ont donné lieu à de nombreuses études expérimentales qui ont permis de préciser les facteurs qui influencent la croissance de la face. L'étude du cartilage condylien a fait l'objet d'une attention particulière (en particulier autour de Pétrovic [16] à Strasbourg et de McNamara [14] à Ann Arbor). Des études longitudinales de la croissance (Bjørk [2] à Copenhague, Riolo, *et al.* [18] à Ann Arbor. . .) ont souligné la diversité des schémas faciaux et des dynamiques de croissance. Des études cliniques fondées sur des résultats à long terme ont permis de préciser les indications et la conduite des traitements en fonction des schémas faciaux [5, 17].

Parallèlement à ces études fonctionnelles et cliniques, en relation avec les découvertes fondamentales qui expliquent le rôle des gènes dans l'hérédité, les déterminants cellulaires et moléculaires de la morphogenèse cranio-faciale et dentaire furent peu à peu élucidés, notamment dans les travaux et la vision de chercheurs comme Harold C. Slavkin [19], Andrew Lumsden [10], Nicole LeDouarin [6], Jean-Victor Ruch [12], Irma Thesleff [21], Paul T. Sharpe [27] parmi d'autres, nombreux et tout aussi grands. Suivant l'identification de ces gènes, une approche expérimentale de leur impact fonctionnel a été construite, de plus en plus sophistiquée et réduite sur chacun de ces déterminants moléculaires. Cette démarche a associé les méthodologies classiques de biologie du développement aux innovations découvrant de la biochimie et de la génétique moléculaire.

L'identification des molécules impliquées dans les communications cellulaires entre les différentes composantes du massif cranio-facial au cours du développement précoce a connu une accélération brutale depuis les années quatre-vingt-dix. Cette première vague moléculaire a été d'une richesse et d'une puissance démonstrative exemplaires comme pour tout autre domaine en biologie et en médecine. Cette évolution a rompu des barrières interdisciplinaires et créé un continuum de compréhension fonctionnelle,

bien résumé dans le traité de *Biologie du développement* de Gilbert. Enfin, une lisibilité des schémas physiologiques et physio-pathologiques se faisait jour à l'échelle cellulaire et moléculaire, de la clinique, à la biologie intégrée, à la génétique et même à l'évolution des espèces animales. Un facteur très limitatif pour la compréhension de la croissance (et de la physiologie post-natale en général) est que les expériences génétiques portent sur les phases précoces du développement. Chaque gène a été exploré, surpris dans sa fonction première, à savoir la mise en place des ébauches. Les mutants nuls meurent souvent à la naissance. Ainsi, la quantité d'informations portant spécifiquement sur des théories explicatives de la croissance à l'échelle moléculaire est elle extrêmement restreinte comparativement à celle disponible sur le développement initial. La syndromologie cranio-faciale constitue un véritable jardin d'Eden des généticiens et des pédiatres ainsi que de quelques odontologistes. On peut citer les craniosténoses et *Msx2*, les agénésies dentaires et *Msx1*, *Pax9*, les fentes palatines et *Msx1*, *Twist*.

Ce qui émerge des premières données sur la croissance et la physiopathologie post-natale est que les mêmes gènes semblent contrôler la destinée cellulaire, de la mise en place de l'ébauche initiale (le patron, difficile traduction du terme « pattern » de la littérature internationale) à :

- la morphogenèse, permettant la définition des sous-territoires morphologiques : par exemple, une cuspide sous la responsabilité d'un nœud de l'émail, une série dentaire, la mandibule, le maxillaire ou tout autre pièce squelettique du massif cranio-facial ;
- la croissance permettant un modelage fin de ces territoires dans un ensemble fonctionnel dédié aux fonctions de mastication ;
- l'état stationnaire de l'âge adulte, maintenu stable lors de l'équilibre, en recherche d'un nouvel état d'équilibre lors de modifications fonctionnelles (un traitement orthodontique par exemple) ou pathologique et évolutif à bas bruit, lors de la sénescence : miroir de la croissance. Un exemple assez frappant est la continuité spatiale dans la sphère cranio-faciale de l'expression de *Msx1*, sujet d'un article de ce rapport.

Les découvertes marquantes et explicatives du développement et de la croissance orale sont nombreuses

dans la méthode « gène par gène ». Elles sont renforcées par la confrontation à la syndromologie clinique des patients porteurs de mutations, expérience naturelle. Ceci apporte une clarté des schémas fonctionnels maintenant mieux compris pour :

- l'origine cellulaire et la singularité de gènes-maîtres distincts des crêtes neurales et du mésoderme dans la composante squelettique ;
- le germe dentaire dans la morphogenèse identifiant des centres de signalisation « les nœuds de l'émail ».

Comme en orthopédie dento-faciale, différents courants de pensée ont coexisté en biologie expérimentale, avec une dominante pour les notions d'épigénèse conditionnant la destinée d'une cellule à son microenvironnement cellulaire et matriciel puis une dominante génétique calquée sur les modèles de biologie du développement des axes corporels sous le contrôle des homéogènes de type Hox.

Cette opposition initiale a trouvé sa résolution dans l'énoncé de « voies de signalisation » qui unifient les deux aspects sur un plan cellulaire. Ces schémas furent simples pour les premiers : facteurs de croissance BMP2/4 – facteurs de transcription Msx1/2 dans la morphogenèse de la cupule de la molaire de souris. La relation BMP2,4/Msx1,2 constituait le couple fonctionnel des années 1990 [23]. Ces voies de signalisation se sont enrichies et complexifiées avec les travaux expérimentaux ajoutant un nouveau gène. Il existe aujourd'hui une petite dizaine de facteurs de croissance en amont de Msx1, et réciproquement BMP2/4 sont connus pour stimuler de nombreux facteurs de transcription en aval.

L'explosion récente des informations disponibles en génétique (annotation de plusieurs génomes dont celui du philosophe) génère une certaine ivresse du chercheur ou plutôt, un embarras pour la gestion future de la masse de données et la conception des travaux expérimentaux à réaliser si l'on envisage toujours une approche « gène par gène » pour chacun d'eux (il n'en existe que quelque 30 000 dans l'espèce humaine avec des formes exprimées variables et significatives fonctionnellement). Le développement d'outils biochimiques, de biologie moléculaire et de bioinformatique rend en effet accessibles des méthodes dites « globales » : le transcriptome (ARN messagers), le protéome (protéines), le phosphoprotéome (protéines phosphorylées) qui représentent la signature moléculaire d'une cellule ou d'un

ensemble de cellules dans une circonstance physiologique donnée. Aujourd'hui, les démonstrations basées sur une hypothèse et des schémas expérimentaux « cause-effet » rentrent en compétition et/ou en synergie avec une biologie basée sur des modélisations mathématiques ou des sciences de l'information. On peut anticiper que le cerveau humain aura besoin d'un tuteur, sans doute de nature informatique, pour manipuler les informations générées grâce à son inventivité biologique. Nos enfants sont rendus différents dans la communication écrite par le formatage pédagogique de leurs ordinateurs. Les scientifiques et les cliniciens devront formaliser leurs données pour gérer les paramètres d'un niveau élevé de complexité et d'interactivité, comme dans la « vraie vie ». La croissance cranio-faciale est un exemple particulièrement démonstratif de ce niveau de complexité puisqu'elle intègre des paramètres génétiques, environnementaux, physiologiques notamment biomécaniques et thérapeutiques. Ce dernier courant de recherche théorique en modélisation mathématique des voies de signalisation [9] est encore dans ces phases balbutiantes en biologie orale. Celle-ci représente un domaine scientifique relativement appliqué et donc à distance de préoccupations purement théoriques. Mais, cette mini-révolution mentale commence déjà à Helsinki sous le guidage bienveillant d'une orthodontiste dédiée à la biologie, Irma Thesleff [21] dont l'intelligence et le travail ont permis, avec les nombreux acteurs contemporains de la recherche, de faire émerger la recherche dentaire d'une discipline de spécialité vers un domaine attractif pour de grands laboratoires de biologie du développement et de génétique [3, 4, 11, 13].

Les jeunes praticiens qui ont constitué les chapitres de ce rapport sont le témoignage vivant d'une évolution culturelle significative de la chirurgie dentaire et maxillo-faciale. En faut-il des efforts pour devenir un clinicien de qualité et néanmoins savoir lire, intégrer et suivre au jour le jour les informations issues des laboratoires de recherche, ayant souffert dans l'apprentissage aux bords d'une paillasse ou d'un ordinateur. Comme aurait dit notre ami Robert Weill : « C'est comme cela que je les avais rêvé. » Ils sont là... Quel bonheur et quel honneur d'écrire cette introduction.

L'enthousiasme de découvrir les différentes facettes des interrelations entre clinique et expérimentation naturelle ou de laboratoire. Laissez-vous

séduire et ouvrez ce roman de la Nature. Vous y trouverez sans doute plus de questions que de réponses. Mais la recherche n'est-elle pas simplement une formation de la pensée qui consiste à savoir poser une question ?

Bibliographie

- [1] Bjørk A, Skieller V. Normal and abnormal growth of the mandible: a synthesis of longitudinal cephalometric implant studies over a period of 25 years. *Eur J Orthod* 1983;5:1-46.
- [2] Brodie AG. Facial patterns: A theme on variation. *Angle Orthod* 1946;16:75-87.
- [3] Chai Y, Maxson RE Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn* 2006;235(9):2353-2375.
- [4] Chen Y, Zhang Y, Jiang TX, Barlow AJ, St Amand TR, Hu Y, *et al.* Conservation of early odontogenic signaling pathways in *Aves*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(18):10044-10049.
- [5] Delaire J. Les mécanismes de croissance du squelette faciale. In: Chateau M. *Orthopédie dento-faciale : Bases fondamentales*. Paris: Prêlat éd., 1975:72-124.
- [6] Dupin E, Creuzet S, Le Douarin NM. The contribution of the neural crest to the vertebrate body. *Adv Exp Med Biol* 2006;589:96-119.
- [7] Enlow DH. *Facial growth*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
- [8] Fränkel R, Fränkel C. *Orofacial orthopedics with the function regulator*. Basel: S. Karger ed., 1989.
- [9] Kangas AT, Evans AR, Thesleff I, Jernvall J. Nonindependence of mammalian dental characters. *Nature* 2004;432(7014):211-214.
- [10] Kontges G, Lumsden A. Rhombencephalic neural crest segmentation is preserved throughout craniofacial ontogeny. *Development* 1996;122(10):3229-3242.
- [11] Kratochwil K, Galceran J, Tontsch S, Roth W, Grosschedl R. FGF4, a direct target of Lef1 and Wnt signaling, can rescue the arrest of tooth organogenesis in *Lef1(-/-)* mice. *Genes Dev* 2002;16(24):3173-3185.
- [12] Lesot H, Lisi S, Peterkova R, Peterka M, Mitolo V, Ruch JV. Epigenetic signals during odontoblast differentiation. *Adv Dent Res* 2001;15:8-13.
- [13] Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Retinoic acid signalling in the development of branchial arches. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14(5):591-598.
- [14] Mc Namara JA. *Control mechanism in craniofacial growth*. Monograph N° 3, Craniofacial Growth Series, Center for Human Growth and Development, Ann Arbor: University of Michigan, 1979.
- [15] Moss ML. The primacy of functional matrices in orofacial growth. *Dent Pract* 1968;19:65-73.
- [16] Petrovic A. Recherche sur les mécanismes histophysiologiques de la croissance osseuse cranio-faciale. *Ann Biol* 1970;9:303-311.
- [17] Ricketts RM. The influence of orthodontic treatment on facial growth and development. *Angle Orthod* 1960;30:103-131.
- [18] Riolo ML, Moyers RE, MacNamara JA, Hunter WS. *An atlas of craniofacial growth*. Monograph 2. Craniofacial growth series. Center for human growth and development. Ann Arbor: Univ. Michigan, 1974, 379 p.
- [19] Slavkin HC. The future of dentistry, interview with Harold C Slavkin, DDS. *Dent Today* 2006;25(10):90-92.
- [20] Strang RHW, Thompson WM. *A textbook of orthodontic*. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger ed., 1958.
- [21] Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontol Scand* 2000;58(5):191-194.
- [22] Tweed CH. *Clinical Orthodontics*. Saint Louis: Mosby ed., 1966.
- [23] Vainio S, Karavanova I, Jowett A, Thesleff I. Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. *Cell* 1993;75(1):45-58.
- [24] Van Limborgh J. A new view on the control of morphogenesis of the skull. *Acta Morphol Neerl Scand* 1970;8:143-160.
- [25] Wahl N. *Orthodontics in 3 millennia*. Chapter 2: Entering the modern era. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:510-515.
- [26] Wahl N. *Orthodontics in 3 millennia*. Chapter 9: Functional appliances to midcentury. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:829-833.
- [27] Yen AH, Sharpe PT. Regeneration of teeth using stem cell-based tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(1):9-16.