

Histoire de la biologie dans l'art dentaire

An history of biology in dental art

Roland Benoît

DCD, DSO, Dr d'État, HDR, professeur ODF, Paris V

Mots clés

- ◆ dents
- ◆ historique
- ◆ génétique
- ◆ embryologie
- ◆ biologie du développement
- ◆ cellules souches

Keywords

- ◆ teeth
- ◆ History
- ◆ Genetics
- ◆ Embryology
- ◆ Biology of the development
- ◆ Stem cells

Résumé

Cette revue historique des deux derniers siècles a permis de dégager les rapides progrès de la génétique et de l'embryologie. À la fin du XX^e siècle, ces deux disciplines se sont fondues dans une science nouvelle, la biologie du développement. Ces dernières connaissances ont permis de dégager des diagnostics étiologiques de plusieurs maladies et malformations dento-crânio-faciales. En thérapeutique, les cellules souches manifestent leur activité réparatrice dans les tissus osseux et musculaires. Elles permettent, à partir de la pulpe dentaire de reconstituer l'organe en totalité

Abstract

This historical review of the last two centuries, made it possible to point out the rapid progress of genetics and embryology. At the end of the XXth century, these two disciplines were melted into a new science, biology of development. This last knowledge made it possible to establish the etiologic diagnoses of several dento-cranio-facial diseases and malformations. As for therapeutics, the stem cells express their repairing activity in bone and muscular tissues. They allow, starting from dental pulp to reconstitute the whole organ.

Au cours de l'évolution, les fossiles des mammifères retrouvés se résument souvent à quelques dents et fragments de mâchoires. Plus récemment au XIX^e siècle, la dent et son environnement ont été, et restent, un excellent modèle expérimental dans les recherches génétiques et embryologiques.

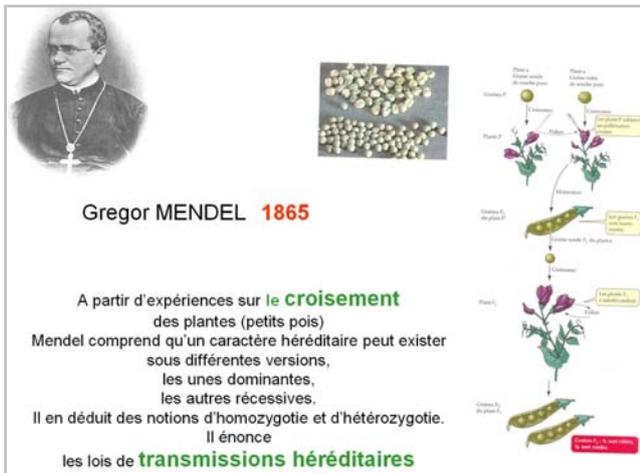
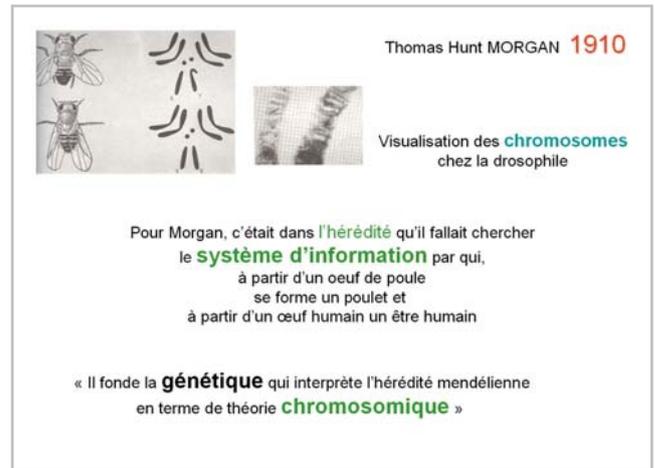
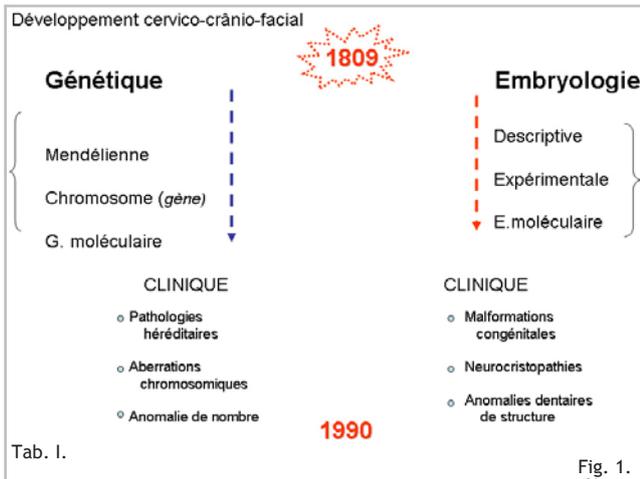
Naissance de la génétique

En 1809, Jean-Baptiste-Antoine de Moret, chevalier Lamarck, auteur de *Philosophie zoologique*, peut être considéré comme un protagoniste de la génétique. Il défend l'idée d'une complexification croissante des êtres vivants, de leur diversification en fonction du milieu où ils évoluent, ainsi que l'hérédité

des caractères acquis. Après cette première contribution, Charles Darwin, après plusieurs travaux, se décide à publier en 1859, *De l'origine des espèces par voie de sélection naturelle*. Il s'interroge sur le système d'information qui permet de comprendre l'évolution des espèces et la transmission héréditaire des caractères évolutifs d'une génération à l'autre. Mais la génétique, non encore formulée, n'a vraiment commencé qu'avec le botaniste Gregor Mendel (Tableau I). En 1865, il publie un article donnant des résultats de ses recherches sur la transmission des caractères morphologiques après croisement de petits pois différents. Il confirme ainsi, génétiquement parlant, le principe même de l'évolution et de la transmission des caractères visibles (4). En outre, Gregor Mendel comprend qu'un caractère héréditaire peut exister sous diffé-

Correspondance :

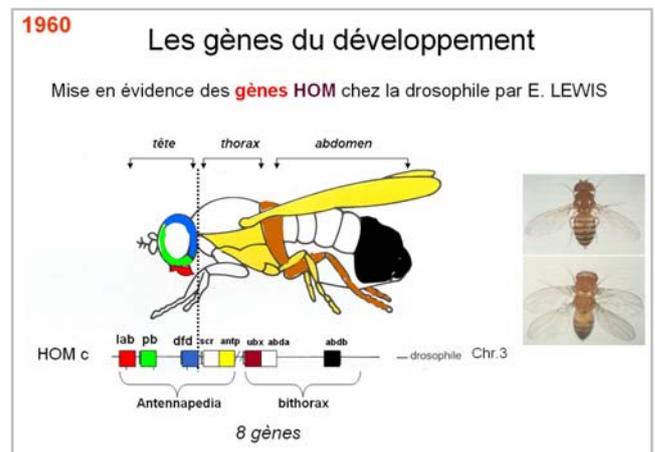
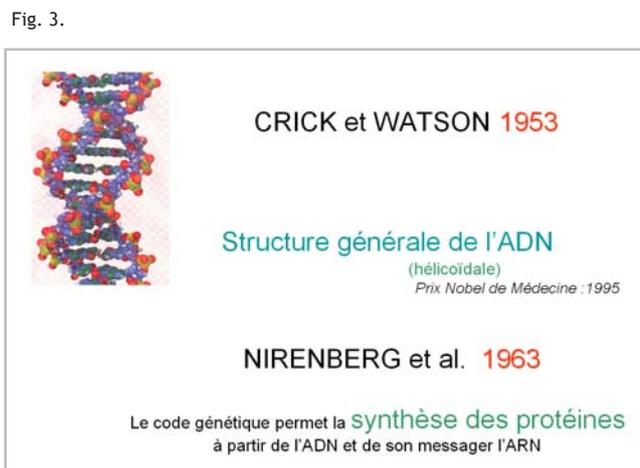
41, Route de Doulaincourt, 52300 DONJEUX (rolandbenoit1@free.fr)



rentes versions : les unes dominantes, les autres récessives. Il en déduit des notions d'homozygotie et d'hétérozygotie. Ainsi il énonce les lois de transmission héréditaire (3) (Fig. 1). Mais Darwin n'avait jamais entendu parler de ces travaux. Cependant les lois de Mendel furent vérifiées sur un grand nombre de plantes (mutations ou anomalies chez *Digitalis purpurea*) par Émile Gallé (1889). En 1880, après observation au microscope optique, sur des bases de réflexion et des raisonnements théoriques, Oskar Hertwig et Édouard Strasburger déduisent que le noyau des cellules est le siège de l'hérédité. Trente ans après la disparition de Darwin, William Bateson en Angleterre, devient le plus ardent défenseur des lois de Mendel avec son livre *Gregor Mendel principle of hereditary* (1902). Il propose en 1906 le nom féminin de génétique pour désigner la science de l'hérédité.

À partir de 1902 les lois de Mendel furent systématiquement analysées chez les végétaux et chez l'homme. Certaines pathologies humaines furent identifiées comme dépendantes de l'hérédité. Ainsi la brachydactylie fût la première maladie héréditaire autosomique dominante observée (William C. Faraber, 1902). En 1910, Thomas H. Morgan et son équipe (Columbia University New York) étudient pendant plusieurs années la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*) (4). C'est le début de la génétique en tant que domaine scientifique indépendant (Fig. 2). Il interprète l'hérédité mendélienne en termes de théorie chromosomique. Les recherches de son équipe aboutissent à la découverte de la disposition des gènes sur les chromosomes. La structure et la fonction d'un gène restent encore inconnues.

Un progrès important est réalisé par Avery et coll. en 1944 à l'institut Rockefeller de New York, montrant qu'une longue chaîne d'acides nucléiques (acide désoxyribonucléique, ADN), est le support de l'information génétique chez la bactérie (E. Passarge, 2003) (1). James D. Watson et Francis H. Crick de l'université de Cambridge proposent dans un article publié dans *Nature* en 1953, une structure en double hélice pour l'ADN et ajoutent "il ne nous a pas échappé que l'appariement spécifique que nous avons proposé, suggère immédiatement la possibilité d'un mécanisme de copie du matériel génétique" (Fig. 3). La découverte de la structure de l'ADN assure la voie à la génétique moléculaire. En 1963, Nuremberg et coll. montrent que le code de génétique permet la synthèse de protéines à partir de l'ADN et de son messenger l'ARN. Les chercheurs français François Jacob et Jacques Monod en 1961 avaient mis en évidence l'existence d'une molécule servant de lien entre le génome et les protéines, l'ARN messenger. De nouvelles méthodologies, des progrès considérables dans la



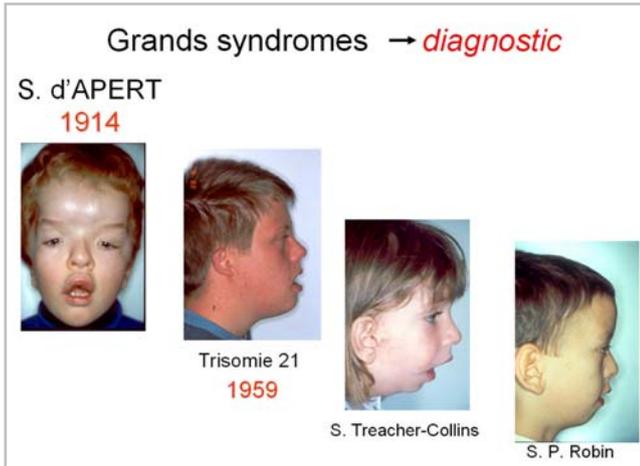


Fig. 5.

compréhension de la responsabilité génétique des maladies de l'homme, ont été permis grâce à la génétique moléculaire. Dans un autre domaine, l'idée que le développement embryonnaire chez la drosophile et les vertébrés est contrôlé par l'action des gènes ne commencera à être envisagée qu'après les expériences des généticiens (Edgar Lewis en 1960 chez la drosophile) et Naesslein-Wolhard associé à Wieshaus en 1981 chez la souris (prix Nobel de médecine en 1995 (Fig. 4)). En 1978, Lewis avait suggéré que l'identité des segments thoraciques et abdominaux chez la drosophile est contrôlée par une régulation spatiale de l'expression de différents gènes du complexe bithorax. C'est ainsi que les mutations chez la mouche ont permis de mettre en évidence les premiers niveaux de contrôle du plan du corps dans un organisme complexe par les gènes et leurs produits.

Génétique médicale

Des recherches cliniques vont émerger progressivement. Chez l'homme, le docteur Apert, pédiatre à l'Hôpital des Enfants malades à Paris, désireux de mettre en évidence les problèmes pouvant relever de la prophylaxie, s'attache à distinguer des malformations congénitales acquises pendant la grossesse les pathologies proprement héréditaires. Ces dernières sont des maladies incurables qui se transmettent selon les lois de Mendel. Il est le premier à les introduire dans la médecine

Fig. 7.

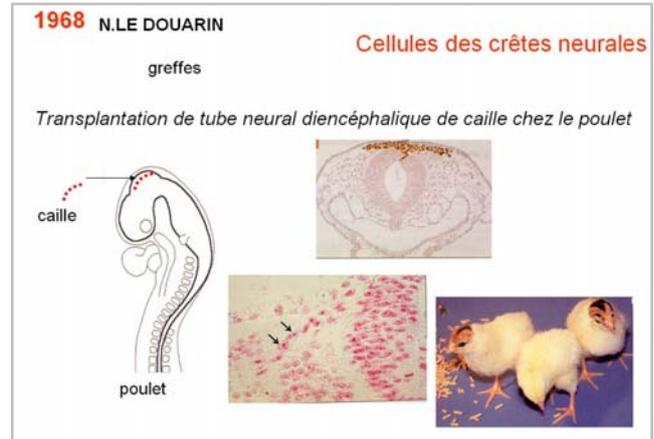
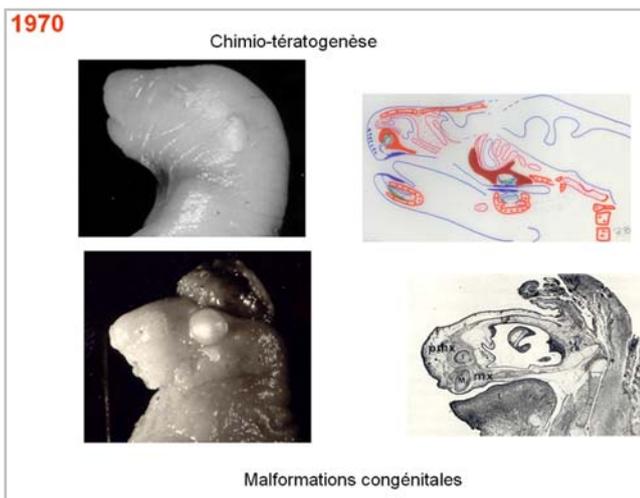


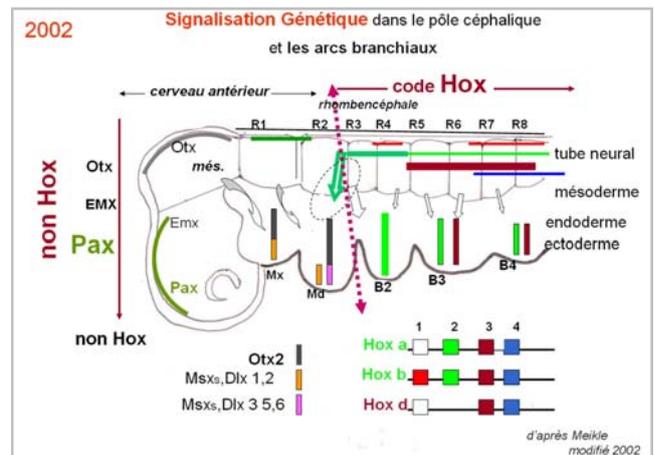
Fig. 6.

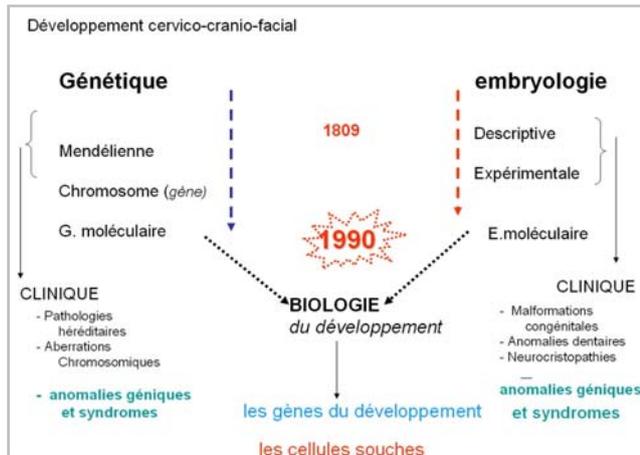
française en 1914. Plus tard, la pédiatrie va se diversifier en plusieurs branches. L'une d'entre elles, sous l'impulsion du professeur Turpin, dans la continuité des orientations du docteur Apert, met progressivement en place une pédiatrie génétique en 1956. Il identifie avec le docteur Lejeune une aberration chromosomique : la trisomie 21 comme responsable du mongolisme (Fig. 5). En 1962, Pierre Royer, après la réforme Robert Debré, prend la direction de la pédiatrie générale et lui donne une impulsion nouvelle en créant avec la DGRST, puis avec l'INSERM des groupes de recherches sur les maladies de l'enfant, ceci à but diagnostique et thérapeutique (13). Ainsi les jumeaux se présentent en 1960 comme un matériel de choix pour l'étude des caractères morphologiques héréditaires au niveau des mâchoires et les dents (8). Dans les années 1980, les recherches des anomalies dentaires de nombre ou de structure se sont faites en clinique sur des familles où se manifestaient des anomalies sur plusieurs générations (FTA pour les anomalies de nombre : Families Tooth Anomalies). L'association d'anomalies dentaires de nombre avec certains syndromes chromosomiques, avait permis de localiser certains gènes suspectés (12).

Embryologie

Le développement d'un être vivant a été longtemps mystérieux et passionnant. Au XIXe siècle et début du XXe, on a cherché à comprendre ce développement sous forme descriptive chez différentes espèces animales. Après que l'oeuf a été fécondé, l'embryon puis le fœtus, vont passer de façon progressive et dynamique à l'âge adulte. L'embryon sert de médiateur entre les gènes hérités (le génotype), et l'apparence

Fig. 8.





Tab. II.

de l'adulte (le phénotype). La biologie du développement s'intéresse à l'étude des développements qui aboutissent à l'adulte. Dès la fécondation au quatrième jour chez l'homme, la cellule fécondée se divise en huit cellules environ et ressemble à une petite mûre : la morula. Du quatrième jour au septième jour, la morula s'implante dans l'utérus et se transforme en une petite sphère creuse. Elle prend alors le nom de blastocyste, les cellules s'organisent et se séparent en un bouton embryonnaire et en un trophoblaste. À partir du septième jour, le sac vitellin et la cavité amniotique s'individualisent, le bouton embryonnaire prend la forme d'un disque comprenant deux feuillettes : l'ectoderme et l'endoderme. Le blastocyste s'enfouit alors plus profondément dans l'utérus. Du 13^e au 19^e jour, à partir de la plaque ectodermique, le noeud de Hensen, invagination de cellules, conduit à la formation de mésoderme intra-embryonnaire. La concentration de ce dernier, permet la formation de la corde limitée en avant par la plaque précordiale. De chaque côté de la corde s'individualise le mésoderme para-axial. Le noeud de Hensen est une structure à l'origine des organes axiaux de l'embryon considéré comme le centre organisateur de la gastrulation, et le premier signe morphologique de l'existence d'une symétrie bilatérale, c'est le stade gastrula. À la fin de cette période, apparaissent la plaque normale et de chaque côté de celle-ci les crêtes neurales. Du 20^e au 23^e jour, la plaque devient gouttière. Elle se ferme en tube neural. Le troisième feuillet, le mésoderme se segmente en somites, les crêtes neurales et la corde s'allongent, délimitant la tête et les vertèbres cervicales. À trois semaines, se forment les vésicules primitives dans le tube neural et le système circulatoire se met en place. À cinq semaines, la tête est infléchie, les vésicules cérébrales s'individualisent. Les vésicules optiques et otiques sont constituées. Les trois premiers arcs branchiaux sont complétés par un quatrième et les bourgeons des membres sont visibles. À sept semaines, les courbures buccales et pontiques sont visibles, les crêtes digitales sont dessinées au niveau de la main. La période embryonnaire se termine. Le développement du jeune embryon sera alors épigénétique car il dépendra de l'activité des gènes et des modifications éventuelles de leur expression dépendante des premiers complexes cellulaires trophoblastiques nourriciers. De la huitième semaine à la neuvième semaine, la tête et le cou se redressent et représentent alors la moitié de la longueur du fœtus. Les paupières ont fusionné. L'organisation de la tête précède celle du tronc et des membres. À six mois, la tête bien formée se couvre de cheveux. Les sourcils et les cils sont visibles. Le corps est potelé et les ongles ont atteint les extrémités des doigts et des orteils. La peau est recouverte de *vermix caseosa*. Le fœtus est viable.

En 1935, Étienne Wolff explore systématiquement les territoires du germe de poulet au niveau crânien en provoquant des

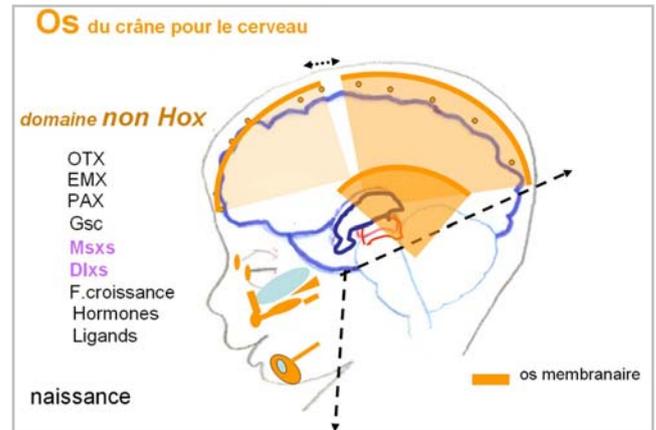


Fig. 9.

malformations aux rayons X. Pierre Chibon, en utilisant un marqueur radioactif, la thymidine tritiée, chez le triton avait permis de dissocier un neuro-crâne entièrement formé de mésoderme et un viscéro-crâne, dont les mâchoires étaient constituées de cellules issues des crêtes neurales. À partir de 1970, Nicole Le Douarin, Christine Lelièvre et Gérard Couly (7), consacrent leurs efforts pour suivre de façon plus précise le devenir des cellules des crêtes neurales au niveau de la tête en particulier. Les transplantations de l'ébauche neurale céphalique primitive entre caille et poulet, allaient permettre de préciser la contribution du mésoderme et des cellules des crêtes neurales dans les diverses structures de la tête (Fig. 6). À la même époque, Roland Benoît et Georges Bordet, reprenant les expériences de Giroux et Martinet en chimio-tératogénèse (hypervitaminose A) chez la mère gestante provoquent des malformations crânio-faciales, des fentes palatines, et des malpositions dentaires chez l'embryon de rats (Fig. 7). Gérard Couly, en 1991, établit une classification des anomalies du pôle céphalique en responsabilisant les cellules des crêtes neurales quant à leur position sur le tube neural et leur participation aux différentes structures crânio-faciales, il les appelle neuro-cristopathies.

Depuis les années 1990, des recherches entreprises sur les structures amélaire et dentinaires anormales dans les grandes familles informatives ont permis de relever des protéines déficientes améloblastines, énamélines, cyalophosphoprotéines liées à des groupes de gènes. Ces dernières ont été localisées, en particulier, sur le chromosome humain quatre q 21 (6).

Biologie du développement

Jusqu'en 1990, la génétique et l'embryologie étaient deux sciences jalouses de leur recherche dans les domaines différents. Mais les très fortes homologues existant entre les gènes qui régulent le développement embryonnaire chez différents organismes et les similarités des structures génomiques ont fait disparaître les barrières. Cette évolution des esprits a conduit à fédérer les deux disciplines dans la biologie du développement (tableau II).

Les gènes du développement squelettique (Fig. 8) :

Les cellules des crêtes neurales du territoire mésencéphalique et des rhombomères R1, R2 migrent dans les bourgeons maxillaires et mandibulaires sous la responsabilité du gène OTX. Par la suite, la localisation en blastèmes des cellules squelettogènes est associée à l'expression des gènes MSX1, DLXs et GSC (5 11). Dans le domaine HOX, le mésoblaste para-axial est la source presque unique de l'ostéogénèse, et de sa localisation sous le contrôle de HOX a, HOX b, HOX d (Fig. 10). Dans le domaine non HOX à partir de la sixième semaine, les diffé-

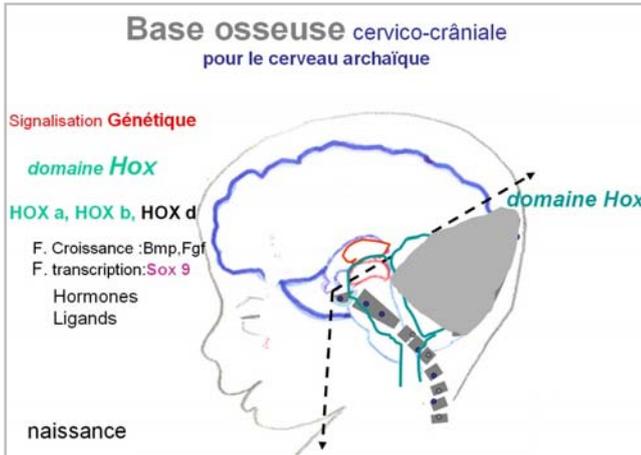


Fig. 10.

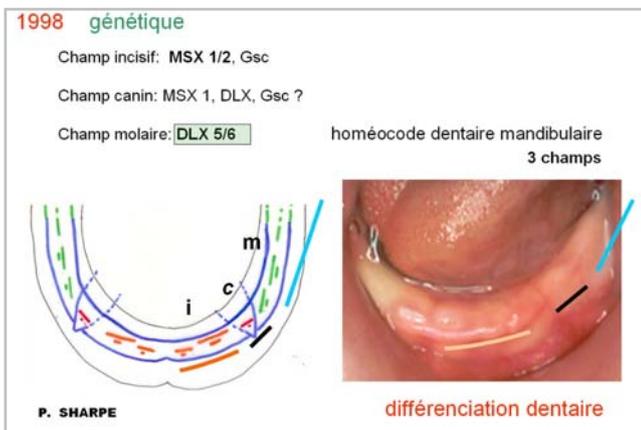


Fig. 11.

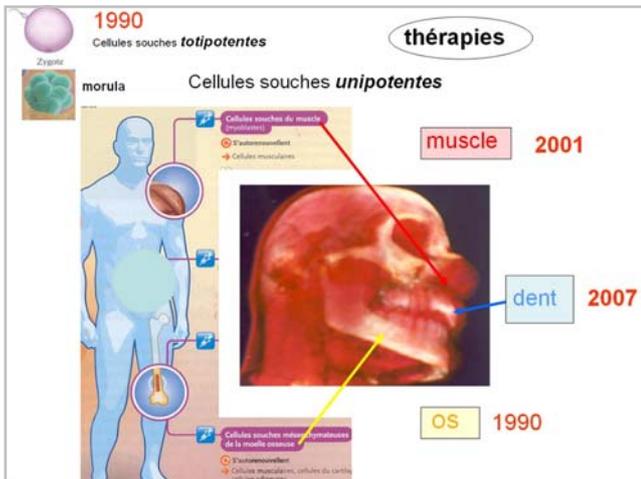


Fig. 12.

rents éléments squelettiques ont pour origine soit une ossification membranaire, soit une ossification enchondrale. De nombreux facteurs de transcription et de signalisation interviennent (Fig. 9). Dans le domaine HOX, dans l'ossification enchondrale du squelette axial, interviennent des facteurs de transcription, des signaux moléculaires associés dans une deuxième étape à des facteurs de croissance et des récepteurs ainsi qu'à des hormones (Fig. 10). Cette biologie du développement explicative et non plus seulement d'observation, apporte beaucoup à la connaissance du système dentaire. Une page se tourne et une nouvelle histoire commence. La connaissance des gènes responsables du développement dentaire, par unités à l'intérieur de trois champs,

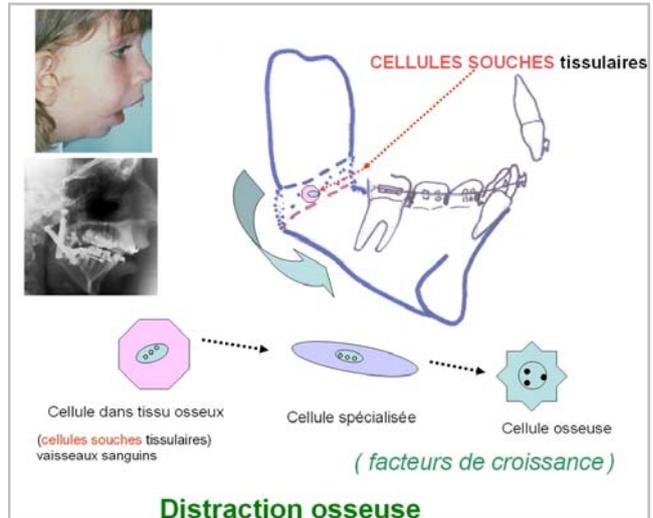


Fig. 13.

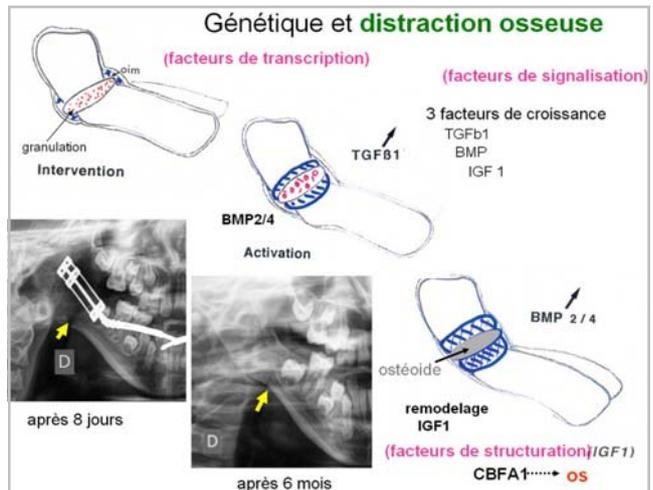


Fig. 14.

apporte des explications à certaines anomalies de nombre, de forme, de structures (Fig. 11). Ces données nouvelles permettent de remonter le phylum des mammifères jusqu'à son ancêtre de 300 millions d'années, le reptile mammalien évolué : cynodonte.

Les cellules souches. Les cellules souches embryonnaires isolées à partir de la morula embryonnaire, 18 cellules chez l'homme, ont la capacité de s'auto renouveler et de se différencier en n'importe quel type cellulaire, elles sont dites totipotentes. Dans notre activité thérapeutique d'aujourd'hui et de demain, ce seront les cellules souches unipotentes dérivées d'un seul tissu qui nous concerne puisqu'elles nous permettent d'intervenir au niveau des os, des muscles, des dents (Fig. 12).

Cellules souches osseuses : dans le syndrome de Treacher-Collins ou une hypoplasie ramale est importante, la distraction osseuse est pratiquée (Fig. 13). Après une ostéotomie partielle, l'os en formation est soumis à une contrainte longitudinale augmentant la formation d'os membranaire. L'ostéogénèse au cours de la distraction passe par trois stades : stade de latence où l'hématome est remplacé par un tissu de granulation. Une ossification intra-membranaire OIM débute après huit jours au contact du périoste. Pendant la période de distraction active, on assiste à la maturation d'os membranaire nouveau avec des points de calcification dans un tissu riche en vaisseaux et en cellules. Deux zones de minéralisation se forment de chaque côté de l'os membranaire. Un troisième stade de consolidation : la zone de croissance est à son tour

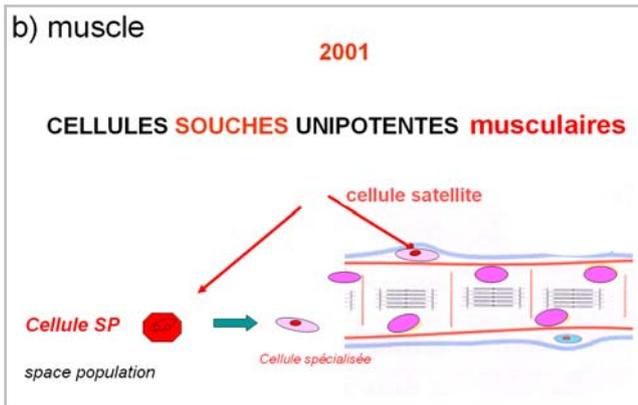


Fig. 15.

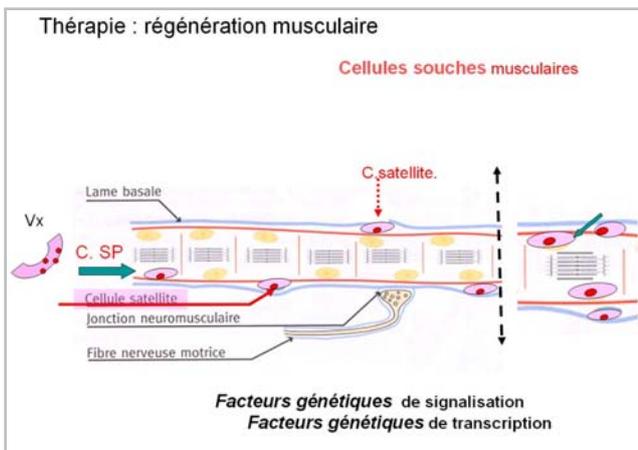


Fig. 16.

minéralisée avant que les parties précédemment calcifiées ne soient remaniées en os lamellaire. Au cours de la distraction, différents facteurs de croissance interviennent pendant l'ostéogenèse TGFb1, (transforming growth factor) stimule la prolifération des cellules mésenchymateuse ainsi que celle des cellules endothéliales des nouveaux vaisseaux. BMP 2, 4 provoquent la différenciation des cellules ostéoblastiques pour la formation de l'os membranaire. IGF1 (insuline growth factor) participe à la formation des ostéoblastes et des ostéoclastes nécessaires au remodelage osseux (Fig. 14).

Les cellules souches unipotentes musculaires peuvent exister sous la forme de cellules satellites au contact des myoblastes ou des myofibres. D'autres cellules souches existent dans le tissu musculaire : SP (Spice Population) (Fig. 15). Les cellules satellites assurent la croissance et la régénération des fibres musculaires (Fig. 16). Lors d'une nécrose des myofibres accidentelle ou pathologique, la régénération musculaire se fait à partir des cellules satellites et/ou des SP qui se différencient en myoblastes prolifératifs.

Depuis plusieurs années, les cellules souches dentaires apparaissent comme un outil pour reconstruire une dent, mais la complexité tissulaire de cet organe, ainsi que sa morphologie demeurent un défi (10). Cependant, dans ce domaine les recherches sont très avancées. Pour obtenir une "dent biologi-

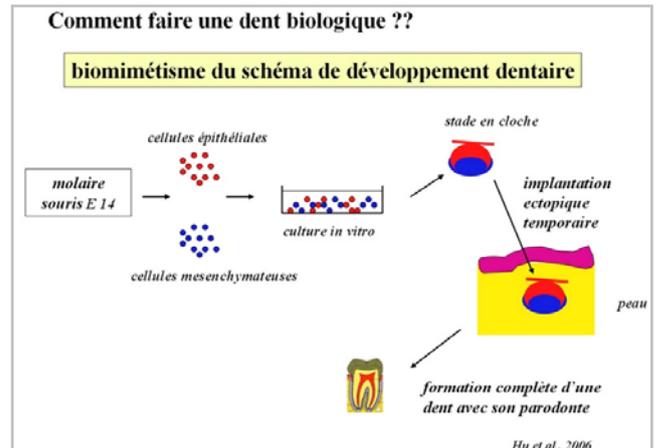


Fig. 17.

que" il faut cultiver des réassociations entre cellules épithéliales embryonnaires et un mésenchyme (pulpe de dents temporaires) pour reproduire l'histo-morphogénèse coronaire (9). L'implantation de ces réassociations, sous la peau d'une souris permet aujourd'hui d'obtenir le développement des racines avec parodonte et os néo-formé (Fig. 10). Ces travaux expérimentaux chez la souris laissent à penser qu'il est possible de construire les dents fonctionnelles.

Les cellules souches aujourd'hui, les thérapies géniques dans l'avenir, sont et seront des moyens thérapeutiques dans notre spécialité médicale.

Ouvrages à consulter

1. PASSARGE Eberhard. *Atlas de poche de génétique*, Paris, Flammarion, 2002
2. GILBERT Scott F., *Biologie du développement*, Paris, Ed. Gilbert, 2004
3. PURVES William, HELLER Craz, ORIANIS Gordon H., SAVADA David. *Le monde du vivant*, Paris, Flammarion, 2000
4. ROSTAND Jean, TÉTRY Andrée. *La Vie*, Paris, Larousse, 1962

Bibliographie spécifique

5. BENOÎT Roland Philippe. "Biologie du développement génétique crânio-facial", *Journal de l'Edgewise*, vol. 44, 2001, p. 9-39
6. BLOCH-ZUPAN Agnès, MACHWIRTH Fabienne. "Les amélogénèses imparfaites, vers une classification moléculaire", vol. 7, *JOSP*, n° 1, 1997, p. 81-88
7. LE DOUARIN Nicole. *Des chimères, des clones et des gènes*, Paris, Odile Jacob, 2000
8. LE POIVRE Maurice, POIDATZ Elisabeth. *Anomalies dentaires et buccales*, Paris, J. Prêlat, 1979
9. LESOT Hervé. "Contraintes biologiques en ingénierie dentaire", *com. Journée IFRO Paris*, 2008
10. MAGLOIRE Henri. "Évaluation des stratégies d'ingénierie tissulaire de la dent", *com. Journée IFRO Paris*, 2008
11. MEIKLE Murray C., *Craniofacial development, growth and evolution*, Bateson Publishing London, 2002
12. RODDE Jeanne. "Données récentes concernant l'étiologie des anomalies de nombre", *Ch. Dent. Fr.*, n° 998, 2000, p. 33-38
13. ROYER Pierre. *18 leçons sur la biologie du développement humain*, Paris, Fayard, 1975