

## Cas clinique et revue de littérature

# Colorations coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux tétracyclines : cas clinique et revue de littérature

Marie Dubar<sup>\*</sup>, Cédric Seckinger, Daniel Anastasio

Pôle Tête, Cou, chirurgie plastique, chirurgie des brûlés, service d'odontologie, CHR Metz-Thionville, hôpital Bel-Air, Thionville, France

(Reçu le 5 juin 2014, accepté le 28 septembre 2014)

**Mots clés :**  
coloration dentaire /  
tétracycline /  
lymécycline

**Résumé – Introduction :** Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre, connues depuis les années 1960 pour provoquer des colorations dentaires lors de l'odontogenèse. Leur prescription est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes. Depuis les années 1990, les traitements contre l'acné inflammatoire modérée à sévère chez l'adolescent et le jeune adulte font systématiquement appel aux tétracyclines et ses dérivés semi-synthétiques. Un cas de colorations radiculaire et coronaire de troisièmes molaires visualisées après avulsion est rapporté dans cet article. **Observation :** Nous rapportons ici le cas d'une patiente âgée de 17 ans présentant des colorations jaune d'or en bandes au niveau coronaire et radiculaire de ses troisièmes molaires découvertes après leur avulsion, non présentes chez sa sœur jumelle. Ces dyschromies ont fait évoquer la prise d'un traitement à base de tétracycline. L'interrogatoire médical a confirmé la prise d'un traitement contre l'acné à base de lymécycline, dérivé semi-synthétique des tétracyclines, non pris par sa sœur. **Discussion :** La localisation et la teinte de la dyschromie concordait avec la prise du traitement ; tout ceci était étayé par l'absence de coloration chez la sœur jumelle. Même si les colorations dentaires dues aux tétracyclines sont connues depuis longtemps, aucun article dans la littérature ne fait référence à des colorations qui seraient dues à la lymécycline.

**Key words:**  
Tooth staining /  
Tetracycline /  
Lymecycline

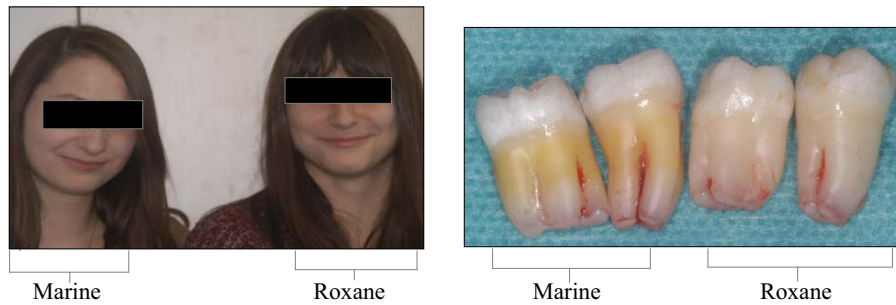
**Abstract – Root and coronary stainings of the third molars caused by tetracyclines: case report and literature review. Introduction:** Tetracyclines are broad-spectrum antibiotics, known since the 60s to cause tooth staining during odontogenesis. Their prescription is forbidden in children until 8 years of age and pregnant women. Since the 90s, treatments for moderate to severe inflammatory acne in teenagers and young adults always involve tetracyclines and their semi-synthetic derivatives. This article relates a root and coronary staining case involving third molars discernible after being removed. **Case report:** This case report concerned a 17-year-old female patient with golden yellow strips which stained the third molars' roots and the crown. The staining was discovered after their extraction and was not present on the wisdom teeth of her twin sister. These dyschromias called to mind the absorption of a tetracycline-based treatment. Medical interrogation confirmed the intake of lymecycline (a semi-synthetic tetracycline)-based treatment for acne which her twin sister was not treated with. **Discussion:** The dyschromia's localisation and shade agree with the taking of the treatment. Moreover, the lack of staining on the sister's tooth backs this assertion up. Although dental staining caused by tetracyclines has been known about for some time, there are no articles in the literature which refer to dental staining caused by lymecycline.

## Introduction

Les tétracyclines, introduites pour la première fois en 1948, sont une famille d'antibiotiques de la classe des cyclines à large spectre. Elles possèdent quatre cycles accolés d'où leur nom. Elles sont bactériostatiques contre les bactéries à Gram + et Gram – [1] et capables de pénétrer à l'intérieur des cellules

eucaryotes où elles inhibent la traduction des protéines en se liant de manière réversible à la sous-unité 30S du ribosome. Leur biodisponibilité est très bonne et leur pénétration tissulaire excellente. Cependant, du fait d'un usage trop large, de nombreuses résistances sont apparues chez la plupart des pathogènes bactériens communs. Leur usage est donc réservé aux infections pour lesquelles elles possèdent un avantage

\* Correspondance : dubar.marie@wanadoo.fr



**Fig. 1.** Les sœurs jumelles et leurs dents de sagesse : colorations jaune d'or en bandes présentes au niveau des dents 28 et 38 de Marine, absentes chez Roxane.

*Fig. 1. The twin sisters and their wisdom teeth: golden yellow strips staining on Marine's teeth 28 and 38. Lack of staining on Roxane's teeth.*

particulier et vis-à-vis d'organismes pour lesquels il existe peu d'alternatives :

- infections à *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma* et *Brucella* ;
- *Borrelia* (maladie de Lyme) ;
- acné (action sur *Propionibacterium acnes* et effet favorable sur la production de sébum) ;
- alternative pour les pneumonies atypiques et pour les infections à *Neisseria*.

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus contraignant est la photosensibilisation (sensibilisation anormale de la peau lors d'exposition aux rayons du soleil). Les tétracyclines ont la capacité de chélater les ions calcium et donc de s'incorporer à l'intérieur des dents, du cartilage et du tissu osseux lors de leur formation. Elles sont également utilisées pour produire des dérivés semi-synthétiques tels que la doxycycline, la minocycline ou la lymécycline. La doxycycline, développée au début des années 1960, la minocycline, apparue pour la première fois en 1967, et la lymécycline, outre des indications spécifiques dans différents domaines tels que la pneumologie ou les maladies infectieuses, sont toutes les trois employées en dermatologie dans le traitement de fond contre l'acné.

## Cas clinique

Roxane et Marine, jumelles homozygotes âgées de 17 ans, nous avaient été adressées pour l'avulsion de leurs quatre dents de sagesse incluses par leur orthodontiste pour manque de place sur l'arcade empêchant leur évolution complète. Les interrogatoires des deux adolescentes au premier abord n'ont rien révélé de particulier.

Les avulsions ont été réalisées en deux séances sous anesthésie loco-régionale. Les premières dents extraites furent les 28 et 38 chez les deux adolescentes. Les deux dents de Marine présentaient alors des colorations coronaire et radiculaire en bandes jaune d'or s'étendant du quart apical de la couronne à la moitié coronaire de la racine sur la dent maxillaire comme sur la dent mandibulaire sans altération structurelle. Par

comparaison, chez Roxane, ces deux dents étaient de forme et de taille parfaitement similaire mais aucune coloration coronaire ou radiculaire n'était visible (Fig. 1).

Suite à cette constatation, nous avons repris l'interrogatoire médical en recherchant un traitement par voie systémique ou local qui aurait été prescrit et observé chez Marine mais pas chez Roxane. Marine a bénéficié d'un traitement contre l'acné que sa sœur n'a pas eu. Ce traitement consistait en deux cures de lymécycline (Tétralysal®) de 300 mg/j pendant 1 mois la première fois au printemps 2010 et la seconde en 2012. En ce qui concerne les dents 18 et 48, les mêmes particularités ont été observées.

## Revue de littérature et discussion

### Colorations et mécanismes

Dans les années 1960, il a été montré que les tétracyclines pouvaient être responsables de colorations dentaires. Le premier rapport fut établi par Shwachman et Schuster en 1956 puis Wallman et Hilton en 1962 ; ils notèrent l'association entre ingestion de tétracyclines et présence de colorations des dents lactéales et suggèrent la notion de dose reçue. La même constatation concernant cette fois des dents permanentes fut réalisée par Harcourt, Johnson et Storey la même année. En 1963, il a été démontré par Kutscher et al. que les tétracyclines pouvaient passer la barrière placentaire et donc que des colorations de dents lactéales pouvaient résulter de l'administration de tétracyclines chez la femme enceinte durant le dernier trimestre. Par la suite, l'association entre coloration dentaire et tétracycline a été prouvée par de nombreux essais cliniques et tests de laboratoire démontrant entre autres que les tétracyclines ont une affinité particulière pour les tissus calcifiés, se déposent et persistent dans les régions osseuses en remaniement [2] et que cette affinité pour les tissus minéralisés est le résultat d'une liaison au calcium formant un complexe orthophosphate de tétracycline-calcium [3].

En 1975, au vu de leur effet sur le développement des tissus durs et de leur capacité à passer la barrière placentaire, les tétracyclines et leurs dérivés ne furent plus prescrits aux femmes enceintes ni aux enfants de moins de 8 ans après une déclaration officielle de l'American Academy of Pediatrics [4]. En 1977, Cohlman confirme que les facteurs déterminant la quantité de dépôt des tétracyclines provoquant des colorations allant du jaune d'or au gris-brun sont le dosage et la durée du traitement. Puis, en 1984, Guggenheimer prouve que les tétracyclines se lient de manière irréversible à la structure dentaire calcifiée durant l'odontogenèse.

C'est à partir de 1984 que des cas de colorations intra-orales et extra-orales qui seraient dues à la minocycline apparaissent dans la littérature. Le premier rapport fut réalisé par Fendrich et Brooke concernant une pigmentation de la muqueuse orale puis par Gordon et al. concernant une coloration noire de la thyroïde intitulée « black thyroid ». En 1985, elle est impliquée dans des colorations de dents permanentes sur arcade après leur éruption par Poliak et al. et des hyperpigmentations de la peau et des ongles de la main par Gordon et al. Puis, en 1988, Cale démontra la présence de dépôts de minocycline dans l'os alvéolaire. Le premier cas de colorations radiculaires fut rapporté par Cohen et Abrams en 1989. Il s'agissait de troisièmes molaires. Par la suite, de nombreux rapports de cas de colorations dues à la minocycline ont été établis [5, 6] et encore de nos jours [7].

En 2006, Nelson et Parker exposèrent le premier et seul cas de coloration dentaire qui serait due à la doxycycline chez une femme de 20 ans. Une étude réalisée en 2007 par Volovitz et al. chez de jeunes enfants a montré l'absence de coloration dentaire détectée après un traitement par doxycycline.

Aucun cas de coloration dentaire due à la lymécycline n'est retrouvé dans la littérature.

Depuis les années 2000, des revues de littérature comparant les différents effets secondaires des tétracyclines et de leurs dérivés sont parues. Chacune a essayé de comprendre les mécanismes de coloration des tétracyclines mais surtout de la minocycline au vu de ses effets sur les différentes parties du corps humain [8, 9]. Toutes affirment un mécanisme différent entre tétracycline et minocycline, cette dernière n'ayant qu'une faible affinité pour les ions calcium. Plusieurs théories ont été avancées. La première est la chélation des ions ferriques avancée par Primosh en 1980. La deuxième est appelée théorie extrinsèque, selon laquelle les colorations seraient dues à une excrétion en grande concentration dans le fluide salivaire de la minocycline qui serait capable de minéraliser l'émail. Elle fut émise par Siller et al. en 1994. La troisième, appelée théorie intrinsèque, stipule que la minocycline se lie aux protéines du plasma sanguin et qu'elle est alors distribuée aux différents tissus du corps humain où une réaction d'oxydation la transforme en pigment. Elle fut avancée par Bowles et al. en 1997.

Cependant, une étude récente basée sur l'évaluation de plusieurs cas de colorations de troisièmes molaires par la minocycline tend à montrer que cette molécule, de manière similaire aux autres tétracyclines, s'incorporerait dans les tissus minéralisés lors de la formation des dents et provoquerait des colorations brunes de la couronne et des racines [10].

Les mécanismes de colorations dentaires des tétracyclines ou de leur dérivés ne sont à l'heure actuelle pas totalement élucidés.

### Acné et traitements à base de tétracycline ou ses dérivés

Depuis une cinquantaine d'années, les antibiotiques ont été systématiquement utilisés pour traiter l'acné vulgaire chez l'adolescent, véritable maladie chronique ayant des conséquences sur la qualité de vie et le bien-être psychologique des individus atteints [11, 12] et demandant des traitements prolongés. Depuis les années 1990, la molécule de référence pour ces traitements est la tétracycline ou ses dérivés. L'explication de l'utilisation de ces antibiotiques contre l'acné est leur effet sur *Propionibacterium acnes*, bactérie retrouvée entre autres dans l'acné inflammatoire [13]. Une revue de 2002 de Garner et al. a conclu à une efficacité équivalente entre minocycline, tétracycline et doxycycline avec cependant un effet plus rapide pour la minocycline [14]. De même, une étude de 2003 a montré que la lymécycline était aussi efficace que la minocycline ou la doxycycline [15].

Une différence d'efficacité dans le traitement de l'acné vulgaire inflammatoire entre tétracycline, doxycycline, minocycline et lymécycline n'a donc pas été prouvée. Le choix de l'antibiotique n'est donc pas réalisé sur son efficacité mais sur la pharmacologie, les résistances, les effets secondaires, la tolérance et le coût. Les dérivés semi-synthétiques de la tétracycline ont un avantage pharmacologique : l'absorption est plus rapide, l'élimination plus lente et l'observance du traitement pour les patients plus aisée [16].

Cependant, compte tenu de certains effets indésirables rares mais sévères de la minocycline [17], et en particulier le syndrome DRESS, les traitements à base de minocycline sont réservés actuellement aux échecs des autres cyclines donc en traitement de seconde intention [18, 19]. Le syndrome DRESS est une réaction d'hypersensibilité sévère pouvant associer de manière variable des adénopathies, érythèmes maculopapuleux, atteintes rénales, hépatiques ou pulmonaires, arthralgies, hyperleucocytose et éosinophilie.

Aujourd'hui, en France, 14 spécialités contre l'acné à base de doxycycline, 12 spécialités à base de minocycline et 1 seule à base de lymécycline ont une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

### Discussion

L'acné est principalement soignée entre 14 et 24 ans. Les traitements coïncident donc potentiellement avec la formation

de la troisième molaire. La troisième molaire ou « dent de sagesse » est la dernière molaire à faire son éruption sur arcade. Celle-ci est instable et varie entre 16 et 25 ans environ. Souvent, son éruption n'est pas complète, soit par manque de place sur l'arcade, soit à cause d'un mauvais axe d'éruption. Ce n'est que vers 4 ou 5 ans qu'apparaît le germe de la troisième molaire avec une avance des dents maxillaires sur les dents mandibulaires [20], le début de la calcification intervient entre 8 et 11 ans [21, 22] et l'achèvement de la couronne entre 12 et 15 ans. Le mouvement ascensionnel de la dent débute alors et elle redresse son axe. L'émergence dans la cavité buccale se situe entre 17 et 21 ans et la place dont elle dispose dépend de la croissance dans la région postérieure de l'arcade. L'édification radiculaire se termine entre 18 et 25 ans [20, 23, 24].

Lors de la première cure, Marine était alors âgée de 14 ans et allait vers ses 15 ans. Cette période correspondrait donc à la fin de l'édification coronaire. Puis lors de la seconde cure, elle avait 16 ans et allait vers ses 17 ans. La fin de l'édification radiculaire s'effectuant entre 18 et 25 ans, la bande radiculaire pourrait correspondre avec le début de l'édification radiculaire. Les bandes visibles correspondraient donc avec les périodes des cures de lymécycline. De plus, la coloration jaune d'or est typique des colorations dentaires dues aux cyclines.

Cela peut être mis en relation avec les résultats d'une étude récente réalisée en 2011 par Antonini *et al.* sur 17 troisièmes molaires de neuf patients présentant des colorations brunâtres avec analyse microscopique. En effet, si la thérapie contre l'acné a lieu avant que la formation de la couronne dentaire ne soit terminée, c'est-à-dire avant l'âge de 15 ans, la couronne présente une coloration plus ou moins uniforme ; et si la thérapie a lieu entre 15 et 22 ans, des rayures annulaires sont constatées sur les racines [10]. Dans le cas rapporté ici, les deux périodes étaient engagées. Cependant, nous pouvons nous interroger sur le fait que les deux cures à deux périodes différentes n'aient pas engendré deux zones de coloration bien distinctes. Les mécanismes exacts de son incorporation mériteraient d'être approfondis.

## Conclusion

Dans cette observation, nous pouvons donc conclure à une très probable corrélation entre les deux cures de lymécycline et les colorations coronaires et radiculaires.

Même si les colorations dentaires dues aux tétracyclines sont connues depuis les années 1960, aucune étude ne fait aujourd'hui référence à des colorations dentaires coronaires ou radiculaires qui pourraient être dues à la lymécycline. De même, dans la littérature, beaucoup de rapports de cas sont retrouvés mais peu d'études longitudinales prospectives ou rétrospectives concernant les colorations dentaires provoquées par les dérivés des tétracyclines.

**Conflits d'intérêt :** aucun

## Références

1. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Dokumed, Basel, 2009.
2. Dhen A, Piret N, Fortunati D. Tetracyclines, doxycycline and calcified tissues. *Scand J Infect Dis* 1976;9:42-6.
3. Eisenberg E, Bernick SM. Anomalies of the teeth with stains and discolorations. *J Prev Dent* 1975;2:7-20.
4. Yaffe SJ, Bierman CW, Cann HM, Cohen SN, Freeman J, Segal S, Soyka LF, Weiss CF, Chudzik G. Requiem for tetracyclines: Committee on Drugs. *Pediatrics* 1975;55:142-3.
5. Westbury LW, Najera A. Minocycline-induced intraoral pharmacogenic pigmentation: case reports and review of the literature. *J Periodontol* 1997;68(1):84-91.
6. Morrow GL, Abbott RL. Minocycline-induced scleral, dental, and dermal pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1998;125(3):396-7.
7. Johnston S. Feeling blue? Minocycline-induced staining of the teeth, oral mucosa, sclerae and ears - a case report. *Br Dent J* 2013;215(2):71-3.
8. Good ML, Hussey DL. Minocycline: stain devil? *Br J Dermatol* 2003;149(2):237-9.
9. Sánchez AR, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol* 2004;43(10):709-15.
10. Antonini LG, Luder HU. Discoloration of teeth from tetracyclines-even today? *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121(5):414-31.
11. Koo J. The psychosocial impact of acne: patient's perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S26-S30.
12. Tan JKL. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett* 2004;9(7):1-3, 9.
13. Jain A, Sangal L, Basal E, Kaushal GP, Agarwal SK. Anti-inflammatory effects of erythromycin and tetracycline on *Propionibacterium acnes* induced production of chemotactic factors and reactive oxygen species by human neutrophils. *Dermatol Online J* 2002;8(2):2.
14. Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li Wan Po A. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3 ed.: Oxford: Update Software, 2002.
15. Cunliffe W, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw D, Hachem JP, Briantais P, Sidou F, Soto P. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymécycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymécycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(3 Suppl):S218-S26.
16. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(10):828-41.
17. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007;87:246-54.
18. Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):327-41.
19. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : Traitement de

- l'acné par voie locale et générale [Internet]. 2007 [cité 13 avr 2014]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f8a2a78ecb307240d64d20dfbe8a429b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f8a2a78ecb307240d64d20dfbe8a429b.pdf)
20. Willershausen B, Löffler N, Schulze R. Analysis of 1202 orthopantomograms to evaluate the potential of forensic age determination based on third molar developmental stages. *Eur J Med Res* 2001;6(9):377-84.
  21. Sisman Y, Uysal T, Yagmur F, Ramoglu SI. Third-molar development in relation to chronologic age in Turkish children and young adults. *Angle Orthod* 2007;77(6):1040-5.
  22. Liversidge HM. Timing of human mandibular third molar formation. *Ann Hum Biol* 2008;35:294-321.
  23. De Salvia A, Calzetta C, Orrico M, De Leo D. Third mandibular molar radiological development as an indicator of chronological age in a European population. *Forensic Sci Int* 2004;146S:S9-S12.
  24. Knell B, Ruhstaller P, Prieels F, Schmeling A. Dental age diagnostics by means of radiographical evaluation of the growth stages of lower wisdom teeth. *Int J Legal Med* 2009;123:465-9.