UNIVERSITE PAUL SABATIER – TOULOUSE III FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2009 Thèse n° 2009-TOU3-3045

THESE

En vue de l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE Présentée et soutenue publiquement par

DELARUE Mickaël

Le 19 octobre 2009

LE SYNDROME D'EHLERS DANLOS : IMPLICATIONS EN ODONTO-STOMATOLOGIE

Directeur de thèse : Docteur Bruno SOUCHE

JURY

Professeur Damien DURAN

Docteur Frédéric VAYSSE

Assesseur

Docteur Sarah COUSTY

Assesseur

Docteur Bruno SOUCHE

Assesseur



FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

→

DIRECTION

DOYEN

Mr SIXOU Michel

ASSESSEURS DU DOYEN

ENSEIGNANTS

Mr AUTHER Alain Mme GRÉGOIRE Geneviève Mr HAMEL Olivier Mr POMAR Philippe

• <u>ÉTUDIANT</u>

Mr COSSIÉ Alban

CHARGÉS DE MISSION

Mme GRIMOUD Anne-Marie Mr PALOUDIER Gérard

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme GALINIER Christine

-

PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section : Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE Assistants : Mlle BAQUÉ, Mlle PRINCE-AGBODJAN

Chargé d'Enseignement : Mlle FAURE, Mr TOULOUSE

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section : Mr BARON

Maîtres de Conférences: Mr BARON, Mr FAURE, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants: Mr CRESSEAUX, Mr GARNAULT, Mr LIMERAT

Chargés d'Enseignement : Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section : Mr HAMEL

Professeur d'Université : Mr PALOUDIER, Mr SIXOU Maître de Conférences : Mr HAMEL, Mme NABET

Assistant: Mr VERGNES

Chargés d'Enseignement : Mr DURAND, Mr LACOMBE, Mr PARAYRE

-

HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean + Mr LODTER Jean-Philippe Mr PALOUDIER Gérard Mr SOULET Henri

4

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : Mr BRUNEL
Professeur d'Université : Mr BRUNEL

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mr DUFFORT Assistants : Mr CALVO. Mr LAFFORGUE

Chargés d'Enseignement : Mr CHAMOUX, Mme DALICIEUX-LAURENCIN, Mr JUSTUMUS, Mr PIOTROWSKI

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : Mr CAMPAN
Professeur d'Université : Mr DURAN

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mile COUSTY, Mme GUICHARD

Assistants: Mr ESTRADE, Mr SALEFRANQUE, Mr SOUCHE

Chargés d'Enseignement : Mr BENTAIBA, Mr GABRIEL-ROBEZ, Mr GANTE, Mr PLANCHAND

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE. GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

Chef de la sous-section : Mr SIXOU

Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT, Mr LODTER Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET

Assistants: MIIe BARBET, Mr BARRÉ, MIIe KADDECH, Mr SIGNAT

Chargés d'Enseignement : Mme DJOUADI-ARAMA, Mr KEMOUN, Mme LORQUIN-VAYSSE

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : Mr AUTHER

Maîtres de Conférences : Mr AUTHER, Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN Assistants : Mr BALGUERIE, MIle BASSO, Mr ELBEZE, Mr GUINOT, MIle MARET, MIle

VALLAEYS

Chargés d'Enseignement: Mr BELAID, MIle BORIES, Mr CHELEUX, Mr MALLET, MIle PRATS, MIle ROSÉ

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

Chef de la sous-section : Mr CHAMPION

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr GUYONNET, Mr POMAR Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN

Assistants: Mme CAZALOT-LASMOLLES, MIle FUSARO, Mr LUCAS, Mr MIR, Mr RAYNALDY

Chargés d'Enseignement : Mr DARTHEZ, Mr DEILHES, Mr FARRÈ, Mr FOLCH, Mr FLORENTIN, Mr

GHRENASSIA,

Mr KAHIL, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGEANT, MIle VIGARIOS

58.03 <u>SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX,</u> BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : Mme GRÉGOIRE
Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE

Maîtres de Conférences : Mr ETIENNE, Mme JONIOT
Assistants : Mlle BAYLE, Mr DABSIE, Mr NASR
Chargés d'Enseignement : Mme MAGNE, Mr MOUNET, Mr VERGÈ

Je dédie ce travail :

- A la mémoire de mon père et de mon grand-père: Je reste fidèle aux principes que vous m'avez inculqué. Je pense très souvent à vous et imagine très bien tous les conseils que vous pourriez me donner dans ma vie.
- A la mémoire de ma mère: Ton soutien et tes encouragements permanents m'ont aidé à supporter ces seize dernières années. Je suis fier de l'éducation que tu m'as donné et admiratif du courage dont tu as fait preuve jusqu'à la fin.
- A mon frère et sa famille : Je vous remercie pour votre soutien au cours de cette année.
- A ma grand-mère et Sœur Edme : Vous avez toujours été présentes à nos côtés et m'avez toujours appris à donner le meilleur de moi-même. Je vous en remercie.
- A Jean, Maïté et Anna: Votre présence et soutien dans les moments difficiles a toujours été un réconfort pour moi. Je vous remercie pour votre accueil lors de mon arrivée à Toulouse.
- <u>A Brubru et PH</u>: Dès le premier jour une amitié est née entre nous trois et c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous. Merci de nous montrer ton « génie » en soirée Bruno. Pierre-Henri, ta réussite personnelle et professionnelle restent un exemple pour moi.
- <u>A Vincent, Jaja et Pierre</u>: Vous avez contribué à rendre plus sympathique la vie étudiante. J'espère continuer à passer d'aussi bons moments en votre compagnie, et conserver ces petits pèlerinages « culturels ». Votre amitié est importante à mes yeux.
- <u>Aux filles</u>: Marie, Marion, Claire, Alice. Merci pour toutes ces soirées et week- end passer en votre compagnie. Je suis heureux et fier d'être votre ami.
- A Arthur G et son cinquième ingrédient : Merci pour avoir contribuer à toutes ces soirées.
- A tous mes proches et amis.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Damien DURAN,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier des Centres de Soins,
 d'Enseignement et de Recherche Dentaires,
- Coordonnateur du Pôle d'Odontologie du CHU de TOULOUSE,
- Chef de Service odontologie hospitalière de PURPAN,
- Docteur en Chirurgie-Dentaire,
- Docteur en Sciences Odontologiques,
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R.),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Vous nous faites l'honneur de présider notre thèse et nous vous en remercions.

Nous avons pu apprécier votre enseignement et votre compétence pendant toutes ces années.

Veuillez recevoir l'expression de notre plus profonde gratitude.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Frédéric VAYSSE,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaires,
- Chef de la sous-section de Pédodontie,
- Docteur en Chirurgie-Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de prendre part à notre jury. Nous vous remercions pour votre contribution à ce travail.

Veuillez recevoir ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux et de notre considération distinguée.

A notre jury de thèse,

Madame le docteur Sarah COUSTY,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaires,
- D.E.A « Rayonnements et Imagerie en Médecine » (option : Imagerie Morphologique, Métabolique et Fonctionnelle),
- Diplôme d'Etudes Supérieures de Chirurgie Buccale (D.E.S.C.B),
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Ancienne Interne des Hôpitaux de Toulouse,
- Diplôme d'Université de Formation à la Recherche Epidémiologique en Odontologie (D.U.F.R.E.O.),
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous sommes très reconnaissants pour votre présence au sein de ce jury.

Vous nous avez transmis votre savoir toujours avec enthousiasme.

Soyez assuré de notre profond respect.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Bruno SOUCHE,

- Ancien assistant hospitalo-universitaire des Centres de Soins,
 d'Enseignement et de Recherche Dentaires,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Master de Sciences Biologiques et Médicales,
- Diplôme d'Etudes Supérieures de Chirurgie Buccale (D.E.S.C.B.),
- C.E.S. Chirurgie Dentaire: Odontologie Chirurgicale,
- C.E.S. Chirurgie Dentaire : Technologies des matériaux employés en art dentaire.

Nous vous remercions d'avoir inspiré ce sujet de thèse et de nous avoir guidé avec patience et compétence.

Ce fut un plaisir de travailler avec vous durant ces années passées à l'Hôtel Dieu et sur ce travail.

Ce fut pour nous un grand honneur. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de toute notre gratitude

SOMMAIRE

INTRO	DUCTION	16
PARTI	E 1 : UN CAS CLINIQUE DE SYNDROME D'EHLERS DANLOS	. 18
I.	Anamnese	19
1.	Examen exo buccal	
2.	Examen endobuccal	20
	1.1 examen dentaire	
,	1.2 examen radiologique	
II.	EXAMENS GENERAUX COMPLEMENTAIRES	.23
1.	Anamnèse	
2.	Explorations fonctionnelles complémentaires	23
3.	Examens biologiques	24
PARTII	E 2 : LE SYNDROME D'EHLERS DANLOS	
II.	LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS	
1.		
	1.1 manifestations dermatologiques	
	1.2 manifestations articulaires	
,	1.3 manifestations tissulaires	
	1.3.1 fragilité cutanée	
	1.3.2 fragilité cardio-vasculaire	
	1.3.3 fragilité viscérales	
2	La classification de Berlin	32
	2.1 le syndrome d'Ehlers Danlos de type I ou type gravis [6]	
	2.2 le syndrome d'Ehlers Danlos de type II ou type gravis [6]	
	2.3 le syndrome d'Ehlers Danlos de type III ou bénin hypermobile	
	2.4 le syndrome d'Ehlers Danlos de type IV ou type ecchymotique ou	. 55
	artériel de SACK – BARABAS	34
	2.5 le syndrome d'Ehlers Danlos de type V ou type lié à l'X	
	2.6 le syndrome d'Ehlers Danlos de type VI ou type oculoscoliotique	35
	2.7 le syndrome d'Ehlers Danlos de type VII ou types arthrocholasique	
	et dermatosparaxis	
	2.7.1 le SED de type VIIA et VIIB	
	2.7.2 le SED de type VIIC ou dermatosparaxis	
2	2.8 le syndrome d'Ehlers Danlos de type VIII ou type parodontal	
	2.9 le syndrome d'Ehlers Danlos de type IX ou syndrome de la corne	
	occipitale	.37

2.10 le syndrome d'Ehlers Danlos de type X	38
2.11 le syndrome d'Ehlers Danlos de type XI ou syndrome d'hyper	
articulaire familiale	
articulaire farrillale	30
3 La classification de Villefranche sur Mer	
3.1 le syndrome d'Ehlers Danlos de type classique	39
3.2 le syndrome d'Ehlers Danlos de type hypermobile	39
3.3 le syndrome d'Ehlers Danlos de type vasculaire	
3.4 le syndrome d'Ehlers Danlos cyphoscoliotique	
, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
,	
3.6 le syndrome d'Ehlers Danlos de type dermatosporaxis	
3.7 les autres types de syndrome d'Ehlers Danlos	43
4 Synthèse des principales classifications	43
J	
III	4-
III. LES IMPLICATIONS DE CES ANOMALIES EN MEDECINE ET CHIRURGIE	47
1. Implications médicales	47
1.1 les douleurs	47
1.2 la fatigue	47
1.3 implications sur la continence urinaire et anale	
- J	
1.4.1 complications maternelles	
1.4.2 complications fœtales	
1.5 les fonctions sensorielles	49
1.6 les fonctions orofaciales	50
1.7 les fonctions cognitives et intellectuelles	50
1.8 les aspects psychologiques de la maladie	
1.0 100 dopodio poyonologiqueo de la maidale	
2 L	5 :
2 Implications chirurgicales	
2.2 la cicatrisation	
2.3 la prise en charge des complications vasculaires	
2.3.1 traitement conservateur	53
2.3.2 chirurgie endovasculaire	53
2.3.3 chirurgie vasculaire ouverte	
2.3.4 précautions dans l'utilisation de médicaments et la vie quotidie	
2.4 la prise en charge des complications viscérales	
2.4.1 les perforations digestives	
2.4.2 les hernies	55
PARTIE 3: ASPECTS HISTOLOGIOUES ET MOLECULAIRES	ם אות ב
DIFFERENTS SED PAR RAPPORT AU COLLAGENE NORMAL	57
I. HISTOLOGIE DU COLLAGENE	59
1. Les différents types de collagène	
1.1 les collagènes interstitiels	
1.1.1 les trois types	
1.1.2 particularités communes aux collagènes interstitiels	59
1.2 le collagène des membranes basales	60
1.3 le collagène péri-cellulaire	

	1.4 les autres types de collagenes	
	1.5 localisation des différents collagènes	60
2	2. Les rôles du collagène	6/
	2. Les roies au conagene	04
3	3. Structure de la protéine collagènique	64
4	4. Structure de la triple hélice	64
5	5. Biosynthèse du collagène	
	5.1 contrôle de la biosynthèse	
	5.2 événements nucléaires	
	5.3 modifications post-transcriptionnelles	
	5.3.1 Hydroxylation	
	5.3.2 Glycolysation	
	5.3.3 formation de la triple hélice	
	5.4 Excrétion	
	5.5 les étapes extracellulaires	
	5.5.1 transformation du pro collagène en collagène	
	5.5.2 formation et stabilisation des fibrilles du collagène	
	5.5.3 formation des fibres	69
6	6. Dégradation du collagène	60
U	5. Degradation an conagene	05
ı.	LES ANOMALIES HISTOLOGIQUES ET MOLECULAIRES A L'ORIGINE DU SEI	70
-		
1	l. Quelques rappels de génétique	70
	1.1 les mutations simples	
	1.1.1 les substitutions de bases	70
	1.1.2 les délétions et insertions	71
	1.2 échange de séquences d'ADN	71
	1.2.1 le mésappariement par glissement de brins ou mis-match	71
	1.2.2 les échanges d'ADN par crossing-over	
	1.3 les localisations préférentielles des mutations pathogènes	72
	1.4 les facteurs influençant l'expression des mutations pathogènes	3 73
2	O	
	2.1 aspects histologiques	
	2.2 les anomalies au niveau du collagène de type V	
	2.3 les anomalies au niveau du collagène de type I	
	2.4 les anomalies au niveau du collagène de type III	77
_		7.5
3	3 Les anomalies des protéines de la matrice extra-cellulaire	
	3.1 les ténascines	
	3.1.1 description des ténascines	
	3.1.2 les signes cliniques et histologiques d'un déficit en ténascine X	
		78
	3.1.3 le rôle de la ténascine X dans le SED	78 79
	3.1.3 le rôle de la ténascine X dans le SED	78 79 80
	 3.1.3 le rôle de la ténascine X dans le SED. 3.2 la décorine. 3.2.1 les rôles de la décorine et son implication dans le SED. 	78 79 80
	3.1.3 le rôle de la ténascine X dans le SED	78 79 80 80

4 Les altérations enzymatiques impliquées dans le SED	
4.1 la procollagène amino-peptidase	
4.1.1 descriptions des protéines ADAMTS	82
4.1.2 le rôle de la protéine ADAMTS-2 dans le SED	83
4.2 la β4-galactosyl transférase	84
4.3 la lysyl-hydroxylase	
4.3.1 description de la lysyl-hydroxylase	
4.3.2 conséquences biologiques des mutations du gène PLOD1	85
4.3.3 les différentes mutations connues à ce jour	
5 Les autres anomalies moléculaires impliquées dans la pathologie	87
5.1 l'altération du transporteur du zinc SLC39A13	87
5.1.1 étude de la mutation chez la souris	88
5.1.2 implication du SLC39A13 dans le SED	89
5.2 les prédispositions génétiques	91
5.2.1 le chromosome 12p13	91
5.2.2 le chromosome 8p21	91
5.3 les causes médicamenteuses	92
PARTIE 4: LES AUTRES SYNDROMES PROVOQUES I ALTERATIONS DES FIBRES COLLAGENQUE OU ELASTIQUE	
I. LES CUTIS LAXA	94
1. Les signes cliniques	94
1.1 les manifestations dermatologiques	
1.5 les manifestations viscérales	
1.5.1 atteintes pulmonaires	
1.5.2 atteintes cardiovasculaires	
1.5.3 atteintes digestives	
1.5.4 autres manifestations	
2 Classifications	95
2.1 les cutis laxa acquis	
2.2 les cutis laxa héréditaires	
2.2.1 les cutis laxa autosomiques dominants	
2.2.2 les cutis laxa liés à l'X	
2.2.3 les cutis laxa autosomiques récessifs	
3. Les anomalies histologiques et génétiques	97
II. LE SYNDROME DE MARFAN	98
1. Les manifestations cliniques	99
1.1 les atteintes squelettiques	
1.2 les atteintes oculaires	
1.3 les atteintes cardiovasculaires	100
1.4 les atteintes pulmonaires	
1.5 les manifestations cutanées	101
	101
les manifestations au niveau du système nerveux central 1.7 les manifestations bucco-faciales	101 101

2	. Physiopathologie et génétique	107
	2.1 Anatomopathologie	107
	2.2 la fibrilline-1	107
	2.3 anomalies génétiques à l'origine du syndrome de Marfan	107
3	. Prise en charge de ces patients	109
	3.1 les professionnels impliqués	109
	3.2 éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie	110
	3.3 traitements pharmacologiques	
	3.4 rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres élé	
	de compensation des déficiences	111
	3.5 chirurgie	
	1.5.1 chirurgie cardiovasculaire	
	1.5.2 les autres chirurgies	
	3.6 grossesse	113
4	Le syndrome de Loeys-Dietz	
	4.1 signes cliniques	
	4.2 anomalies génétiques	114
III.	LES OSTEOGENESES IMPARFAITES	115
1	. Les signes cliniques	115
1	1.1 les signes ostéo-articulaires	
	1.2 les manifestations oro-faciales	
	1.2.1 manifestations cranio-faciales	
	1.2.2 manifestations alvéolo-dentaires	
	1.2.3 manifestations dentaires	
	1.3 les autres manifestations	
2	. Anomalies biologiques et moléculaires	120
	2.1 les anomalies biologiques	
	2.2 les anomalies moléculaires	
3	Classification	121
	3.1 l'ostéogenèse imparfaite de type I	
	3.2 l'ostéogenèse imparfaite de type II	
	3.3 l'ostéogenèse imparfaite de type III	
	3.4 l'ostéogenèse imparfaite de type IV	
	3.5 l'ostéogenèse imparfaite de type V	123
	3.6 l'ostéogenèse imparfaite de type VI	123
	3.7 l'ostéogenèse imparfaite de type VII	
4	The end of the east pulled in	
	4.1 traitement orthopédique	
	4.2 traitements médicamenteux	
	4.2.1 traitement hormonal	
	4.2.2 suppléments vitamino-calciques	
	4.2.3 les biphosphonates	124

	E 5: LES CONSEQUENCES DU SYNDROME D'EHLERS DANLOS EN FOSTOMATOLOGIE127
l.	LES MANIFESTATIONS ORO-FACIALES DU SYNDROME D'EHLERS DANLOS128
1.	Manifestations cranio-faciales
2.	Manifestations dentaires
3.	Atteintes parodontales
4.	Atteintes muqueuses
5.	Atteintes articulaires.1325.1 Les douleurs articulaires1335.2 Les luxations condylodiscales1335.3 Les luxations condyloglénoïdiennes1335.4 L'arthrose134
II. ODON	PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS PAR LE SED EN ITOSTOMATOLOGIE
2.	Les soins conservateurs
3.	Les soins parodontaux
4.	Les traitements chirurgicaux
5.	Les traitements orthodontiques
6.	La prise en charge des complications articulaires
CONCI	LUSION141
ANNEX	XES144
BIBLIC	OGRAPHIE172

INTRODUCTION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est un nom générique pour un groupe d'affections héréditaires affectant les collagènes. Les caractéristiques communes sont entre autres une hypermobilité des grandes et petites articulations, l'hyper élasticité de la peau, la fragilité tissulaire et la tendance aux saignements, des problèmes au niveau des valvules cardiaques et aortiques chez certains patients, et enfin des douleurs articulaires chroniques. L'affection est généralement héréditaire, autosomique dominant responsable ainsi d'une transmission à 50 % des enfants, sans distinction de sexe.

Bien que des cas aient été décrits chez certaines populations dès l'antiquité, le syndrome d'Ehlers Danlos ne commencera à être réellement documenté les médecins qu'à partir de la fin du 19^{ème} siècle, pour être réellement connu pendant le 20^{ème} siècle.

Les progrès en génétique et biologie moléculaire au cours de ces dernières décennies ont permis de comprendre la physiopathologie de ce syndrome, qui bien qu'intéressant majoritairement le collagène, peut faire intervenir d'autres molécules ou enzymes impliquées dans l'élaboration de la matrice extracellulaire, ce qui ouvre de grands débouchés sur le diagnostic précoce, voire une éventuelle thérapie génique.

Cette pathologie comprend des formes bénignes, qui passent très souvent inaperçues et restent donc non diagnostiquées, mais également de formes sévères, responsables du décès précoce des sujets. En raison de la grande variabilité des symptômes et de leur intensité, il est actuellement impossible de connaître la prévalence exacte de cette pathologie, qui peut toucher seulement un certains nombres de familles, ou au contraire se retrouver dans 1 naissance sur 5000 pour les formes le plus souvent bénignes. Malgré la prévalence importante de formes hypermobiles, le syndrome d'Ehlers Danlos reste classé parmi les maladies orphelines.

A la grande variabilité des syndromes d'Ehlers Danlos se rajoute le problème lié à la proximité de cette pathologie avec d'autres syndromes caractérisés également par l'altération de la trame collagènique ou élastique : les cutis laxa, le syndrome de Marfan et les ostéogenèses imparfaites. Ces syndromes présentent souvent des symptômes communs qui peuvent affecter les différents systèmes de manière plus ou moins grave. Certains de ces syndromes sont très bien connus par les professions médicales et possèdent même des thérapeutiques qui ne permettent malheureusement pas de guérir de la pathologie, mais donne une occasion pour le patient de voir une diminution des symptômes les plus gênants sur le plan fonctionnel, et surtout permettent une augmentation de l'espérance de vie.

Les complications des manifestations accompagnant les pathologies du collagène sont importantes à connaître par tous les professionnels de la santé afin de pouvoir assurer une prise en charge précoce, mais surtout de ne pas passer à côté d'un diagnostic potentiellement grave. Il est surtout nécessaire aux chirurgiens de bien connaître ces implications à cause de leur répercussion sur la cicatrisation et la réalisation des sutures, en raison de la fragilité tissulaire et

17

vasculaire accrue. Il convient d'éviter toute chirurgie intempestive, certaines formes présentant un risque vasculaire potentiellement vital.

Bien que le chirurgien dentiste soit rarement à l'origine du diagnostic d'un syndrome d'Ehlers Danlos, malgré la présence de quelques manifestations orofaciales typiques qui peuvent être contributives au diagnostic, il doit tenir compte de la physiopathologie et des répercussions générales ou locales des anomalies engendrées par les altérations du collagène. Ces altérations vont jouer un rôle important dans la cicatrisation et le risque hémorragique.

Ces patients verront une augmentation du temps de cicatrisation avec donc une augmentation des risques infectieux au niveau du site opératoire. Il conviendra donc de prendre certaines précautions pour réaliser des traitements chez ces malades.

Dans ce travail, nous présenterons dans un premier temps un cas de syndrome d'Ehlers Danlos dont le diagnostic a été initié par la présence de signes bucco-dentaires qui ont incité le praticien à demander la réalisation d'examens complémentaires. Nous étudierons ensuite les différentes formes et classifications de cette pathologie, ainsi que les complications médico-chirurgicales rencontrées dans ce syndrome. Dans une troisième partie, nous évoquerons les connaissances histologiques et moléculaires actuelles sur cette maladie. Nous verrons ensuite les autres principaux syndromes qui se caractérisent par une altération de la trame collagènique ou élastique. Enfin, nous terminerons par les répercussions et surtout la prise en charge de ces patients en odontostomatologie.

PARTIE 1

Partie 1 : Un cas clinique de syndrome d'Ehlers Danlos

Au cours d'une visite de contrôle d'une jeune patiente âgée de 7ans chez son dentiste, le Dr Frédéric VAYSSE constate au niveau bucco-dentaire des pétéchies palatines et des anomalies de forme des dents. Ces signes l'incitent à rechercher l'existence d'une pathologie générale. Des investigations complémentaires sont alors réalisées pour documenter cette pathologie.

I. Anamnèse

La jeune patiente ne présente aucune altération de l'état général. Ses parents évoquent une difficulté à cicatriser lors de blessures mineures avec l'apparition de cicatrices dystrophiques, une tendance aux hématomes, mais également la présence d'une fragilité articulaire avec des luxations fréquentes de certaines articulations lors d'actes non traumatisants. Ainsi, la jeune fille s'est luxée l'épaule droite à sept reprises et souffre d'entorses à répétition au niveau de la cheville et du pouce droit.

1. Examen exo buccal

La forme générale du visage est ovalaire.

La base du nez est large avec une ensellure nasale très peu marquée. Les oreilles sont décollées.

On remarque de discrets épicanthus donnant aux yeux l'impression d'une forme en amande.

La patiente présente une légère classe II squelettique.

Quand on pince la peau de la jeune fille entre deux doigts, au niveau de l'avantbras, et qu'on la tire, on remarque que celle-ci est hyperélastique, et qu'elle reprend sa place dès qu'on la lâche. La peau de la patiente est fine au niveau du visage et des membres inférieurs. Elle est veloutée et peut donner l'impression d'un décollement par rapport aux plans hypodermiques et musculaires.



<u>Figures 1 et 2</u>: Examen exobuccal de la patiente, on note les oreilles décollées, les yeux en amandes, une forme ovalaire du visage.

2. Examen endobuccal

1.1 examen dentaire

Les molaires présentent des sillons et des cuspides plus anfractueux que la normale, le reste de la denture ne présente pas d'anomalies visibles ou du moins marquantes.



<u>Figures 3 et 4</u>: Sillons et cuspides plus anfractueux au niveau des secteurs molaires.

En occlusion, on retrouve une supracclusie très importante avec une légère tendance à la rétro-mandibulie, ce qui confirme l'existence d'une classe II 2. Le palais est étroit et profond.



Figure 5 : Importante supracclusie chez la jeune patiente

On note la présence de pétéchies situées au niveau du voile du palais.



Figure 6 : Pétéchies palatines

Les pétéchies sont une extravasation des globules rouges dans le derme. Quand le diamètre est supérieur ou égal à 3mm, on parle de purpura. Au contraire, quand il est inférieur ou égal à 2mm, on parle de pétéchies. Ces lésions se retrouvent dans de nombreuses pathologies, et le praticien doit rechercher d'autres localisations sur le corps, surtout au niveau des chevilles, du thorax et des bras. On peut évoquer la présence de ces lésions dans de nombreuses situations qui seront développées en annexe 1 (pp.145-148) [1, 2].

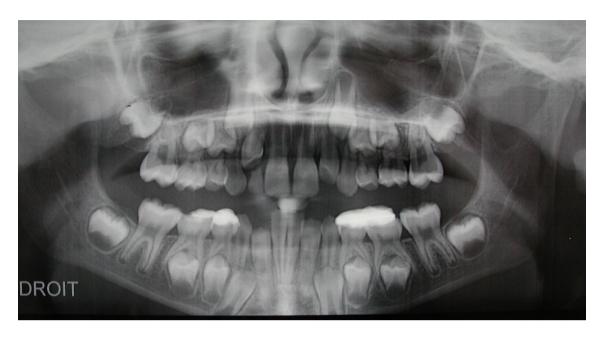
1.2 examen radiologique

L'orthopantomogramme montre un taurodontisme modéré au niveau molaire qui correspondrait à un hypotaurodontisme selon la classification de SHAW [3]. En fonction des différentes formes rencontrées, SHAW distingue trois types de taurodontisme :

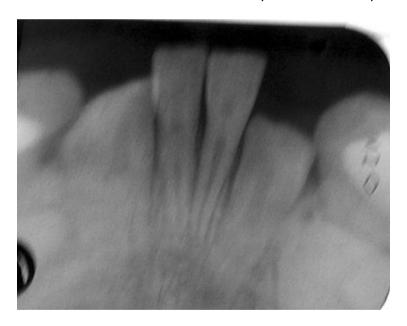
- l'hypotaurodontisme, présent chez notre patiente ;
- le mésotaurodontisme dans lequel la chambre pulpaire occupe près de la moitié de la hauteur radiculaire normale ;
- l'hypertaurodontisme dans lequel la division en canaux radiculaires se réalise à proximité des apex.

La prévalence du taurodontisme dans la population saine est de 2.6%, mais passe à 51% dans la trisomie 21 et 94% dans les syndromes poly-X. Cette anomalie est très fréquente dans les syndromes comportant une atteinte des dérivés ectodermiques [4]. Il peut être associé à certains cas d'amélogenèse imparfaite.

On retrouve aussi des calcifications intra pulpaires au niveau des molaires et surtout des incisives mandibulaires. Ces anomalies sont confirmées par des clichés rétro-alvéolaires.



<u>Figure 7</u>: Orthopantomogramme de l'enfant, montrant un taurodontisme au niveau des molaires et des cales molaires pour lever la supracclusie.



<u>Figure 8</u> : Cliché rétro-alvéolaire des incisives mandibulaires qui montre des calcifications intra-pulpaires.

La présence des pétéchies palatines, les anomalies bucco-dentaires relevées, ainsi que l'aspect amaigri de la patiente font suspecter la présence d'un trouble syndromique responsable d'anomalies de formation des différents tissus.

II. Examens généraux complémentaires

Afin d'établir un diagnostic plus précis, nous adressons notre patiente au service d'endocrinologie pédiatrique du Professeur J.P. SALLES (CHU de Toulouse, Hôpital de Purpan).

1. Anamnèse

Le dossier médical de la patiente nous permet d'apprendre que lors de sa naissance, qui est survenue au bout de la 33 ^{ème semaine} d'aménorrhée, son poids était de 1,9kg. La patiente a donc dû être hospitalisée dix jours afin de prendre en charge cette prématurité.

La patiente présente une taille de 128cm pour un poids de 23.5kg soit un indice de masse corporelle (IMC) de 13.85kg/m². La patiente présente donc une importante insuffisance pondérale.

L'évaluation de la laxité montre un score de BEIGHTON à 6 (voir p.30), révélant ainsi une laxité généralisée sévère. Lors d'une visite de contrôle ultérieure, ce score était évalué à 8.

Les antécédents familiaux révèlent que sa mère et sa grand-mère présentent une hyperlaxité modérée. Sa jeune sœur de 4 ans présente les mêmes signes mais à un degré moindre.

A ce stade, une pathologie héréditaire du collagène tel que le Syndrome de Marfan ou le Syndrome d'Ehlers Danlos semble être des diagnostics possibles.

2. Explorations fonctionnelles complémentaires

L'échographie cardiaque montre un diamètre aortique à la limite supérieure de la normale soit 18mm. L'IRM permet de retrouver une dilatation modérée de l'aorte ascendante au niveau des sinus de Valsalva. La patiente ne présente aucune anomalie valvulaire.

L'échographie abdominale révèle une aorte abdominale de diamètre normal et régulier sur toute la hauteur, sans perte du parallélisme pariétal.

La densitométrie osseuse (annexe 2, p.149) est de 0.778 g/cm². Chez un patient de cet âge, la valeur minimale retenue par le radiologue est de 0.8 g/cm². Chez l'enfant de moins de 20ans, il n'existe pas de réelles valeurs statistiques, il faut donc se référer à l'âge statural si l'enfant est de petite taille, c'est-à-dire l'âge correspondant d'un enfant de taille normale. Il est également nécessaire d'interpréter l'examen en fonction du stade de développement de l'enfant et souvent tenir compte de l'âge osseux et du stade pubertaire. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, on conserve les critères diagnostic établis par l'OMS :

- pour un T-score compris entre -1 et -2.5, nous sommes en présence d'une ostéopénie;
- pour un T-score inférieur à -2.5, nous sommes en présence d'une ostéoporose.

Par conséquent, la fillette présente une légère ostéopénie qui peut être causé par un trouble de la trame osseuse collagènique.

A ce stade, l'hypothèse d'un syndrome de Marfan peut être éliminée. En effet, ce syndrome associe des modifications squelettiques caractéristiques dont une proportion anormalement élevée des membres par rapport au tronc liée à une augmentation de la longueur des os longs, produisant des extrémités longues et fines (dolichosténomélie) et des doigts excessivement longs (arachnodactylie). Bien que la patiente soit grande pour son âge (128cm), elle ne présente aucun critère majeur retenu dans le diagnostic de cette maladie, et encore moins d'antécédents familiaux pour cette maladie ou pour un décès précoce par dissection aortique. Bien qu'à cet âge il n'existe aucun problème de diamètre aortique, celui-ci doit quand même faire l'objet d'une surveillance régulière par échographie cardiaque afin de réaliser une prise en charge précoce du problème si le diamètre aortique augmente de manière anormale ou trop rapide.

L'ostéodensitométrie de la patiente révèle un trouble du métabolisme osseux dont l'origine peut être guidée par des analyses biologiques.

3. Examens biologiques

On réalise un bilan phosphocalcique afin d'évaluer la croissance de la patiente ainsi que le métabolisme osseux. Cet examen biologique comporte un bilan sanguin et un autre urinaire.

Le bilan sanguin nous montre les valeurs suivantes :

- IGF-1: 3.61 ng/ml;
- IGF-BP3: 3.6 ng/ml
- 25-OH-vitamine D3: 29 ng/ml

Ces trois valeurs sont normales. Les taux d'IGF-1 et d'IGF-BP3 sont corrélés au taux d'hormone de croissance sérique, et montrent donc l'absence de trouble de la croissance.

Le bilan phosphocalcique urinaire révèle :

- créatinine : 1.4 g/l
- calciurie, dosée par le test de Nordin : 0.3 mg/mg, soit une valeur doublée par rapport à la normale
- rapport phosphore sur créatinine : 0.04 mg/mg, soit une valeur diminuée de moitié par rapport à la normale qui est de 0.08mg/mg

Les autres analyses de sang sont normales, avec :

- glycémie à jeun : 0,7 g/l. Cette glycémie permet d'éliminer la présence d'un éventuel diabète qui aurait pu expliquer l'IMC. En effet, un trouble staturo-pondéral est fréquemment retrouvé dans le diabète de type l.
- cholestérol total : 1,51 g/l, la valeur normale est comprise entre 1.6 et 2.3 g/l;
- triglycérides : 0,74 g/l, la valeur normale étant comprise entre 0.35 et 1.4g/l :
- numération de la formule sanguine et taux de plaquettes normaux.

Ces examens permettent de mettre en évidence un trouble métabolique au niveau de la fixation calcique, trouble traité par la mise en place d'Uvedose 100 000 UI[®], injecté tous les deux mois pendant un an.

L'hypothèse diagnostic d'un syndrome d'Ehlers Danlos peut être fortement évoquée à ce niveau. Comme aucun signe n'évoque le type vasculaire (forme la plus sévère), l'équipe du Pr. SALLES n'a pas jugé utile de réaliser une biopsie cutanée, et par conséquent le typage exact de ce SED est inconnu. Cependant, l'augmentation importante de l'hyperlaxité articulaire avec l'âge pourrait évoquer un type hypermobile.

Le diagnostic précoce chez cette patiente permet la mise en place de mesures préventives pour éviter les traumatismes. Un aménagement du matériel scolaire a été réalisé à son école lui permettant ainsi de suivre une scolarité normale tout en diminuant au maximum la fatigabilité de la jeune fille. Bien entendu, les activités sportives doivent être évitées afin de réduire les récidives de luxations. Ces risques sont également diminués par le port de vêtements compressifs qui permettent un maintient des articulations.

D'un point de vue médical, il n'existe aucun traitement. Nous pouvons seulement mettre en place une prophylaxie à base d'UVEDOSE 100 000 UI (hors AMM) qui se caractérise par une injection tous les trimestres et cela dans le but d'améliorer la fixation calcique. Au niveau cardiaque, la patiente doit subir une échographie tous les deux ans.

PARTIE 2

Partie 2: Le syndrome d'Ehlers Danlos

Le syndrome d'Ehlers Danlos correspond à un groupe de pathologies héréditaires du collagène se traduisant par une synthèse anormale de celui-ci, affectant la peau, les ligaments, les articulations, les vaisseaux sanguins et bien d'autres systèmes.

Bien que décrit dès l'antiquité, il faudra attendre la fin du 19^{ème} siècle pour avoir un début de réelle description, et le milieu du 20^{ème} siècle pour commencer à voir apparaître des classifications.

Les différentes classes de SED sont responsables d'altérations des tissus dont il nous faut tenir compte en chirurgie.

I. Historique du syndrome d'Ehlers Danlos

Dès 400 avant J-C, Hippocrate évoque dans ses manuscrits des cas de populations nomades dans lesquelles il a pu observer des problèmes de laxités articulaires et de multiples cicatrices [5].

C'est en 1657 que le chirurgien néerlandais Job JANSZOON VAN MEEK'REN décrit le cas d'un jeune Espagnol qui présentait une hyperlaxité extrême de la peau. Ce cas a été présenté à l'académie de LEYLAN [5].

En 1891, le Dr TSCHERNOGOBOW présente le cas d'un patient de 17 ans à la société moscovite de vénérologie et dermatologie. Ce jeune homme, épileptique, souffrait de dislocations répétées des articulations, mais présentait également de pseudo tumeurs molluscoïdes au niveau de coudes ou genoux. La peau de ce patient était hyper extensible et fragile, et présentait de multiples cicatrices suite à de multiples traumatismes.

TSCHERNOGOBOW conclut que ces manifestations cliniques résultent d'une anomalie du tissu conjonctif [5, 6].

En Russie, le syndrome d'Ehlers Danlos porte le nom de ce médecin.

Durant le 19^{ème} siècle et le début du 20^{ème}, de nombreuses personnes présentant ce syndrome ont travaillé dans des cirques ou des foires, sous des noms tels que la femme élastique ou l'homme caoutchouc, du fait de leur souplesse qui leur permettait de prendre des positions non physiologiques (annexe 3, pp.150).

Le danois EHLERS présente, en 1899, le cas d'un étudiant devant la société parisienne de vénérologie et dermatologie ainsi que devant la société danoise de dermatologie. Ce jeune homme présentait une hyperlaxité articulaire, des complications orthopédiques, une peau hyperextensible et des cicatrices faisant suite à des traumatismes bénins [5, 6].

En 1908, le français DANLOS expose de nouvelles observations devant la société parisienne de vénérologie et dermatologie. Il émet alors l'hypothèse selon laquelle les lésions situées au niveau des protubérances osseuses seraient des « pseudotumeurs » post-traumatiques qui apparaissent chez des sujets présentant des anomalies constitutionnelles qu'il dénomme « cutis laxa » [5].

Au début du 20^{ème} siècle, de nombreux cas ont été décrits de manière isolée à travers le monde. C'est en 1936 que le Dr WEBER propose d'appeler cette

maladie « syndrome d'Ehlers Danlos », dans un article publié dans le Journal Anglais de Dermatologie [5, 6].

Dès 1949, JOHNSON et FALLS émettent la théorie selon laquelle ce syndrome serait une maladie autosomique dominante. JANSEN suggère en 1955 une anomalie génétique du collagène, hypothèse soutenue en 1962 par SESTAK [5].

Au début des années 60, les différents auteurs commencèrent à classifier les différents types de SED. Ainsi, en 1988, BEIGHTON propose une classification internationale dans laquelle il définit 11 types de SED, il s'agit de la classification de Berlin.

Grâce au progrès de la recherche médicale, et surtout de la génétique, cette classification a été simplifiée pour ne retenir que 6 types majeurs de SED dans la classification de Villefranche, présentée en 1998 par BEIGHTON [5].

Il est très probable que cette classification va encore évoluer dans les prochaines années. Cependant, ces deux classifications restent d'actualité pour identifier un SED, il est donc important et nécessaire de les connaître afin de diagnostiquer un syndrome d'Ehlers Danlos.

II. Les différentes classifications

Le syndrome d'Ehlers Danlos se diagnostique à partir de manifestations majeures, retrouvées dans quasiment tous les types de SED, mais aussi grâce à des signes qualifiés de mineurs en raison du caractère ponctuel de ces symptômes, qui permettent alors de différencier des sous-classes de ce syndrome.

1. Les signes majeurs du syndrome d'Ehlers Danlos

Le SED forme donc une famille hétérogène de plusieurs maladies génétiques du tissu conjonctif, ayant en commun la triade clinique suivante :

- Hyper élasticité cutanée ;
- Hyperlaxité articulaire qui touche toutes les articulations :
- Fragilité tissulaire qui se retrouve au niveau vasculaire et cutané.

Ces signes sont présents à des degrés différents dans chaque type de SED [7].

1.1 manifestations dermatologiques

La plus importante et la plus connue est l'hyper élasticité de la peau. Ce signe se retrouve dans tous les types de SED, excepté le SED de type vasculaire [7].

L'hyper élasticité motive rarement la consultation. Elle est mise en évidence par pincement et traction. Ces tests révèlent que la peau se laisse étirer de façon souvent impressionnante (annexe 4, pp.150). Une fois relâchée, la peau revient aussitôt en position normale, on parle alors de « cutis hyperelastica » et non de « cutis laxa » [8].

La zone de référence pour rechercher l'hyper élasticité est la face antérieur de l'avant bras, mais on peut la retrouver partout, sur des régions où la peau est assez mobile sur les plans profonds, ce qui est le cas au niveau des coudes, des genoux et du cou. Elle peut également se retrouver dans les endroits où la peau est peu extensible comme par exemple la face externe des jambes [9].

Dans le cadre du SED de type vasculaire, la peau est anormalement fine, laissant ainsi transparaître le réseau veineux, ceci se remarque surtout au niveau thoracique [9].

D'autres signes cutanés peuvent survenir après la résorption d'hématomes, ce qui est le cas pour la formation des pseudos tumeurs molluscoïdes, des lésions papuleuses pseudoxanthomateuses ou des grains nodulaires [9].

La survenue de pseudotumeurs molluscoïdes se réalise essentiellement au niveau du coude ou du genou suite à une hernie du tissu adipeux sous cutané à travers le derme, avec une encapsulation et une calcification secondaire.

Dans le cadre du SED de type VIII, le patient peut présenter des plaques atrophiques pré tibiales semblables à une nécrose lipoïdique diabétique.

Certains signes peuvent avoir pour origine les défauts du tissu conjonctif, comme par exemple l'élastome perforant de Lutz-Miescher ou les fréquentes papules piézogéniques [9].

L'élastome intra papillaire perforant de Lutz-Miescher peut se retrouver dans d'autres affections héréditaires du tissu conjonctif (syndrome de Marfan, ostéogenèse imparfaite, cutis laxa, pseudo xanthome élastique), et de manière constante dans la trisomie 21. Cette lésion siège préférentiellement sur la nuque ou les faces latérales du cou, et peut être présente, par ordre décroissant, au niveau des bras, des avant-bras, dans la région pré auriculaire, le front, les sourcils, et très rarement sur les membres inférieurs ou le tronc.

La papule piézogénique est une hernie du tissu sous-cutané dans le derme qui se présente sous la forme d'un nodule mollasse de couleur chair. Elle apparaît le plus souvent sur la face médiane du talon lors de la mise en charge, et disparaît quand la pression est supprimée. Ces papules sont fréquentes et passent souvent inaperçues dans la population générale mais peuvent parfois être douloureuses.

Les auteurs ont décrit quelques cas d'acrocyanoses, compliqués ou non d'engelures [9]. Ces signes sont également évocateurs du syndrome de Raynaud, pathologie caractérisée par des épisodes d'ischémies paroxystique des extrémités évoluant classiquement en trois phases :

- ischémie par spasme artériel, avec un aspect blanc livide des doigts, bien délimité;
- cyanose par dilatation des capillaires et des veinules ;
- levée du vasospasme : aspect rouge clair des doigts, douleur pulsatile et sensation de chaleur.

Remarque: Il faut distinguer la maladie de Raynaud du phénomène de Raynaud. La maladie de Raynaud se caractérise par une atteinte progressive, symétrique, touchant principalement les doigts. Cette forme touche surtout la femme entre 15 et 45ans. Au contraire, le phénomène de Raynaud peut être unilatéral, asymétrique et ne toucher qu'un ou deux doigts.

1.2 manifestations articulaires

L'hyperlaxité articulaire, élément diagnostic le plus connu dans la population ou le milieu médical, est habituellement généralisée, mais son intensité varie selon les patients, et l'âge de ceux-ci [7].

Ce phénomène, qui peut être asymétrique, se caractérise par des amplitudes articulaires excessives (annexes 5 et 6, pp.150-151) et des mobilités pathologiques qui peuvent aller jusqu'à la subluxation ou luxation réductible [6, 7]. Lors de l'accouchement, le nouveau-né peut présenter une luxation uni- voire bilatérale des hanches [6].

Les patients peuvent également souffrir d'entorses récidivantes, d'épanchements articulaires voire hémarthroses, ou encore de spondylolisthésis. A long terme, en raison de l'installation d'une arthrose secondaire, certaines articulations s'enraidissent progressivement, surtout la hanche et le coude [8].

Il est fréquent qu'une asthénie musculaire, avec hypotonie et amyotrophie, accompagne cette instabilité articulaire [9].

En général, les articulations luxées chez ces patients ne nécessitent aucun traitement de contention pour retrouver leur efficience originelle. Cependant, pour éviter les luxations, des conseils dans la pratique qualitative et quantitative du sport doivent être donnés.

L'hypermobilité se manifeste également au niveau du rachis, avec entre autre une instabilité lombaire et cervicale, ce qui augmente le risque d'accident lors de manipulations vertébrales [6].

La sévérité de cette hyperlaxité articulaire est évaluée grâce au barème de BEIGHTON, dans lequel un score supérieur ou égal à cinq sur neuf signe une hypermobilité articulaire.

Articulation testée	Négative	Unilatéral	Bilatéral
Dorsiflexion passive de l'auriculaire supérieure à 90°	0	1	2
Flexion passive du pouce sur l'avant bras	0	1	2
Hyperextension du coude supérieure à 10°	0	1	2
Hyperextension du genou supérieure à 10°	0	1	2
Flexion du tronc, les mains au sol, sans flexion des	0	1 : présent	
genoux			

Tableau 1 : barème de BEIGTHON [6]

L'hyperlaxité peut se retrouver au niveau de la chaîne des osselets, ce qui aura des répercussions sur l'équilibre des patients atteints [6].

En règle générale, l'hypermobilité articulaire est impressionnante mais non douloureuse.

1.3 manifestations tissulaires

La fragilité tissulaire se retrouve à différents niveaux :

- au niveau cutané ;
- au niveau cardio-vasculaire ;
- au niveau viscéral.

Il est important de connaître cet élément diagnostic car de ces fragilités dépendent les éventuelles complications tant pathologiques que thérapeutiques.

1.3.1 fragilité cutanée

La fragilité cutanée ou dermatorrhexie est responsable de déchirure dès le plus petit traumatisme. La vitesse de cicatrisation est normale, voire légèrement accélérée, mais sa qualité médiocre, ce qui sera responsable de cicatrices disgracieuses. Les zones les plus exposées à ces traumatismes présentent des cicatrices caractéristiques, atrophiques, qui peuvent parfois être saillantes, pseudo molluscoïdes, formant des bourrelets brunâtres dépressibles (annexe 7, pp.151) [8]. La peau au niveau de ces cicatrices est très souvent comparée à du papier de cigarette [9] en raison de son aspect fragile et de la finesse du revêtement cutané.

Dès l'acquisition de la marche, la fragilité cutanée devient évidente. La peau se déchire lors de chocs minimes, surtout pendant l'enfance lors d'activités sportives ou ludiques. Chez les enfants en bas âge, cette capacité à se blesser facilement doit être un signe d'appel du SED [7, 9]. Ce diagnostic sera évoqué après des examens ophtalmologiques et l'élimination d'une éventuelle dyspraxie.

1.3.2 fragilité cardio-vasculaire

La fragilité vasculaire, fréquente au niveau des vaisseaux cutanés ou muqueux, est à l'origine d'hématomes après un traumatisme insignifiant (annexe 8, pp.151). Contrairement à la fragilité des gros vaisseaux surtout observée dans le syndrome d'Ehlers Danlos de type vasculaire, cette fragilité n'a pas de signification pronostique [8].

La rupture des vaisseaux est parfois le signe de découverte de la maladie, dans le cadre de l'urgence, surtout lors de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), d'un anévrysme aortique, ou d'un accident ischémique temporaire (AIT). Ce diagnostic doit être évoqué chez un sujet jeune présentant une hémorragie au niveau des cavités séreuses, ou encore des fistules artério-veineuses [9]. Ces ruptures artérielles sont rares avant 10 ans. Dans 25% des cas elles surviennent avant 20 ans, et dans 80% des cas avant 40 ans [9].

Les patients présentant une fragilité vasculaire au niveau des gros vaisseaux nécessitent une très grande prudence quant aux indications d'éventuelles interventions chirurgicales ou d'investigations para cliniques comportant une ponction artérielle [8].

Une échographie cardiaque doit être systématiquement réalisée à la recherche d'un prolapsus valvulaire mitral ou tricuspide [8].

Dans le cadre des SED de types classiques, hypermobiles et cyphoscoliotique, on observe une dilatation de la racine aortique semblable à celle du syndrome de Marfan. Bien que cette dilatation ne possède pas la même évolutivité dans les deux pathologies, elle nécessite quand même la même surveillance échographique.

1.3.3 fragilité viscérales

Les fragilités de la paroi abdominale sont souvent responsables d'hernies inguinales ou ombilicales (annexe 9, pp.152), ainsi que de prolapsus. Les parois digestives sont fragiles, surtout dans le cas du SED de type vasculaire, ce qui peut entraîner un méga œsophage, un méga duodénum, une diverticulose, voire dans les cas les plus graves une perforation digestive [6, 8, 9]. Ces événements peuvent survenir dans tous les types de SED, mais semblent plus fréquents dans les formes sévères.

Cette fragilité peut également se retrouver dans les poumons, où elle est responsable de pneumothorax, et parfois d'une dilatation bronchique [9].

On peut aussi observer une fragilité oculaire qui se traduira par une coloration bleutée de la sclérotique, semblable à celles observées dans les altérations collagènique osseuses (syndrome de VROLIK; syndrome de VAN DER HOEVE), voire dans certain cas la rupture du globe dans le cadre du SED de type cyphoscoliotique. Une dégénérescence de la lame vitrée de la choroïde avec stries angloïdes (craquelures au niveau de la membrane de Bruch), des hémorragies ou des déchirures des enveloppes oculaires peuvent entraîner des décollements parcellaires de la rétine ou encore une dégénérescence maculaire [8, 9].

A partir de l'évaluation de l'intensité de ces signes majeurs, mais aussi grâce à l'examen des symptômes spécifiques de chaque type de SED, il a été possible d'établir les différentes classifications. Ces dernières évoluent en fonction des découvertes surtout sur le plan biologiques.

2 La classification de Berlin

Les classifications modernes du SED ont commencé à être développées par BARABAS puis complétées par BEIGHTON à partir des années 1960. A partir de l'étude des phénotypes des patients, puis d'études biochimiques et génétiques, BEIGHTON a pu présenter en 1988 une première classification comportant 11 types de SED [10].

2.1 le syndrome d'Ehlers Danlos de type I ou type gravis [6]

La transmission de ce type de SED se fait sur le mode autosomique dominant.

Les patients atteints présentent une peau hyperextensible douce, avec un aspect velvétique.

La fragilité cutanée est très marquée, avec l'apparition de nombreuses cicatrices atrophiques suite à des traumatismes minimes. Les zones soumises à des chocs répétés peuvent également présenter des dépôts pigmentaires en plus de ces cicatrices. La peau peut aussi être porteuse de pseudotumeurs molluscoïdes, petites accumulations de tissu conjonctif, voire des nodules calcifiés sous-cutanés chez certains patients.

L'hypermobilité articulaire est importante, et son augmentation est souvent associée à l'apparition précoce d'une pathologie articulaire dégénérative.

Selon les statistiques, près de la moitié des enfants atteints naissent avec 4 à 8 semaines d'avance en raison de la rupture prématurée des membranes.

Beaucoup de patients porteurs de ce syndrome possèdent un prolapsus de la valve mitrale, asymptomatique dans quelque cas. Les anomalies cardiaques ne semblent pas plus fréquentes dans le SED que dans la population normale. Généralement, dans le SED de type I, la scoliose est rare, et se limite traditionnellement aux vertèbres lombaires quand elle est présente.

La prévalence précise du SED de type I est inconnue, principalement en raison des formes non diagnostiquées [6]. Elle est estimée à environ 1 cas sur 20000.

Contrairement à d'autres types, l'espérance de vie est normale.

2.2 le syndrome d'Ehlers Danlos de type II ou type mitis [6]

Ce type est lui aussi lié à une transmission de type autosomique dominante.

Il se caractérise par une laxité articulaire, une peau velvétique, hyperextensible et fragile.

Généralement, le tableau clinique est moins sévère que pour le type I. Les accouchements prématurés sont rares, les varices veineuses sont moins fréquentes et la fragilité cutanée est moins importante.

Le prolapsus de la valve mitrale est fréquent et quelques patients développent une arthrite dégénérative de manière précoce.

2.3 le syndrome d'Ehlers Danlos de type III ou bénin hypermobile

Cette maladie, transmise sur le mode dominant, se caractérise par une hypermobilité articulaire importante, par de fréquentes et récurrentes luxations articulaires, et par une peau douce mais ni hyperextensible, ni fragile [6].

En raison de l'hyperlaxité articulaire, l'apprentissage de la marche peut être plus tardif chez les enfants atteints par cette pathologie, surtout si ceux-ci présentent une hypotonie musculaire.

Le prolapsus de la valve mitrale est fréquent. Quand cette malformation se retrouve seule, sans insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire, le

patient est considéré comme ne présentant pas de risque d'endocardite infectieuse. Dans le cas contraire, il présente un risque modéré d'endocardite et nécessitera alors une antibioprophylaxie avant la réalisation d'actes invasifs. Cependant, la SFAR ou même l'AFSSAPS ne référencent pas ce syndrome en tant que tel dans leurs recommandations pour l'antibioprophylaxie.

Ce type est probablement le plus fréquent, mais on ne possède aucune incidence précise, et la distinction entre l'hypermobilité physiologique et pathologique est souvent délicate.

2.4 le syndrome d'Ehlers Danlos de type IV ou type ecchymotique ou artériel de SACK – BARABAS

Ce type représente 5 à 10% de la totalité des cas de syndrome d'Ehlers Danlos [11]. La transmission du type vasculaire est essentiellement autosomique dominante [8].

Les individus porteurs de ces altérations présentent une peau fine et transparente à travers laquelle on peut voir le réseau veineux du thorax, de l'abdomen, voire des extrémités. Cette finesse peut être responsable d'un caractère acrogérique chez le patient quand elle est localisée au niveau des mains et des pieds. Suite à des chocs minimes, le patient présente facilement des ecchymoses [10].

L'hypermobilité articulaire est faible et peut être limitée aux petites articulations des mains et des pieds [10].

L'intensité de la fragilité tissulaire diffère selon les patients mais également chez un même patient en fonction de son âge et de la localisation des tissus étudiés [10].

Certains patients présentent un morphotype facial typique avec un regard fixe, des yeux proéminents, un nez fin et pincé, des lèvres minces et peu ourlées, et enfin, des joues creuses [10].

Les varices veineuses des membres inférieures peuvent apparaître de manière précoce, sans distinction de sexe, et celles-ci peuvent se révéler d'évolution rapide.

Les principales complications qui accompagnent ce type de SED sont [10] :

- rupture artérielle dont la localisation détermine la symptomatologie;
- la rupture du colon, surtout la portion sigmoïde :
- la rupture de l'utérus gravide, généralement durant les deux derniers mois de grossesse ou pendant le travail.

Ces complications entraînent fréquemment le décès des patients durant la troisième et quatrième décade en raison de la rapidité et de l'importance de l'hémorragie, mais également des difficultés liées à la fragilité tissulaire [10].

La littérature a décrit plusieurs patients présentant une exophtalmie unilatérale suite à une fistule carotido-caverneuse [10].

La connaissance de ce type de SED est capitale en raison de la gravité des complications et de l'importance d'une intervention chirurgicale rapide et efficace [10].

2.5 le syndrome d'Ehlers Danlos de type V ou type lié à l'X

Ce type de SED est décrit dans seulement deux familles [10].

Il se caractérise par des symptômes similaires à ceux retrouvés dans le SED de type II. Dans les deux familles présentant ce syndrome, l'hémorragie intramusculaire est l'élément commun.

L'hérédité de cette pathologie est récessive, liée à l'X. D'un point de vue moléculaire, on retrouve un déficit un lysyl-oxydase.

Les auteurs initiaux suggéraient que ce désordre était rare. STEINMANN et al ont émis l'idée que cette entité n'était pas assez fréquente pour mériter une désignation spécifique [10].

2.6 le syndrome d'Ehlers Danlos de type VI ou type oculoscoliotique

Ce type, transmis sur le mode autosomique récessif, se caractérise par une peau hyperextensible, une hyperlaxité articulaire, une cyphoscoliose et une fragilité oculaire.

La cyphoscoliose est parfois présente dès la naissance et augmente avec l'âge. Quand elle est sévère, elle peut être responsable de défaillances cardio-pulmonaires qui entraînent le décès du patient dans la troisième décade.

Les complications oculaires les plus fréquentes sont la microcornée, la myopie, des décollements de rétine ou des ruptures du globe suite à des traumatismes minimes, ce qui peut être responsable de cécité.

En raison des complications oculaires, il est conseillé aux patients porteurs de ce type de SED de réaliser des contrôles ophtalmologiques réguliers.

2.7 le syndrome d'Ehlers Danlos de type VII ou types arthrocholasique et dermatosparaxis

Le SED de type VII regroupe trois désordres dans lesquels on observe un défaut dans la conversion du pro collagène de type I en collagène.

2.7.1 le SED de type VIIA et VIIB

Ces deux types, à caractère autosomique dominant, se caractérisent par une anomalie au niveau des sites d'action des enzymes N-protéases situés sur les chaînes pro α 1 et pro α 2 [10].

Les patients présentent une hypermobilité articulaire, des luxations articulaires fréquentes, et une luxation bilatérale congénitale de la hanche, souvent difficile à réduire. La fréquence de ces luxations articulaires peut expliquer la petite taille retrouvée chez certains sujets [10].

Les principales complications associées à ce type de SED sont l'apparition précoce d'une pathologie articulaire dégénérative, et de fractures osseuses.

L'incidence précise n'est pas réellement connue, mais ce type semble rare.

2.7.2 le SED de type VIIC ou dermatosparaxis

Dans ce type, l'anomalie réside dans l'enzyme qui participe à la conversion du pro collagène en collagène : la N-protéinase. Cette pathologie est transmise sur le mode autosomique récessif.

La peau des patients est fragile, extrêmement douce, avec la capacité de se déchirer très facilement. L'hyperlaxité articulaire est marquée, la sclérotique est bleutée.

On retrouve une micrognathie, une hernie ombilicale, et parfois un hirsutisme.

Aucuns sujets atteints ne présentent d'anomalies vasculaires majeures. Quelques nouveaux nés ont présenté une hémorragie du système nerveux central durant les quelques semaines qui ont suivi leur naissance. Leur développement intellectuel est normal.

2.8 le syndrome d'Ehlers Danlos de type VIII ou type parodontal

Ce SED, rare et décrit dans peu de familles, est transmis de manière autosomique dominant.

En plus des signes classiques d'hyperextensibilité de la peau, de fragilité cutanée et d'hyperlaxité articulaire, on retrouve une parodontite associée à d'importante récession gingivale et des mobilités dentaires très marquées. Classiquement, la perte totale des dents intervient lors de la troisième décade [12]. Habituellement, l'hyperélasticité articulaire est minime, et l'hypermobilité articulaire est limitée aux doigts.

Dans 96% des cas, les auteurs ont décrit des plaques brunes atrophiques causées par l'étalement des ecchymoses et la confluence des cicatrices.

Dans 83% des cas, les patients possèdent un phénotype marfanoïde, et chez 33% des sujets, on note un faciès caractéristique [10] avec entre autre :

- une hypoplasie malaire, une face haute et étroite, une enophtalmie et des fentes palpébrales orientées vers le bas ;
- une voûte palatine profonde et ogivale, avec encombrement dentaire ;
- et enfin une rétrognatie mandibulaire et parfois maxillaire.

2.9 le syndrome d'Ehlers Danlos de type IX ou syndrome de la corne occipitale

Dans ce cas, il s'agit d'un trouble du métabolisme du cuivre. Les patients présentent un taux de cuivre élevé dans les cellules, mais les taux sériques de ce métal et de céruleo-plasmine sont bas. La mutation responsable de cette anomalie entraîne une diminution de l'activité de l'enzyme lysyl oxydase, cuivre dépendante, essentielle au pontage des fibres de collagène et d'élastine. Le gène codant cette enzyme étant situé sur le chromosome X, cette variante du SED est transmise sur un mode récessif lié à l'X.

Dans ce type, les principaux signes évocateurs du SED, à savoir l'hyperlaxité articulaire, l'hyperétirabilité cutanée et la fragilité tissulaire, sont modérées. Contrairement à l'hyperlaxité articulaire qui peut être quantifiée grâce au barème de BEIGHTON, il n'existe pas de moyens physiques pour évaluer l'hyperélasticité cutanée. A ce jour, aucune étude comparative n'a été réalisée pour comparer l'élasticité de la peau d'un patient sain et celle d'un patient atteint de SED, si on applique une force connue. Par conséquent, l'évaluation exacte de l'hyperélasticité est une notion relative qui dépend de l'appréciation du praticien et de son expérience clinique.

On retrouve des anomalies squelettiques caractéristiques :

- Tout d'abord des exostoses occipitales causées par la calcification des insertions musculaires au niveau des protubérances occipitales externes. Cette anomalie, présente dans tous les cas décrits, donne un aspect de cornes occipitales.
- On note dans 85% des cas décrits une courbure et un élargissement des os longs au niveau des insertions tendineuses et ligamentaires.
- Dans 85% des cas, les sujets présentent des anomalies de la clavicule (courte avec une cavité médullaire élargie et une malformation en marteau de l'extrémité distale). Ce symptôme fait penser à la dysostose cléido-crânienne qui se caractérise par l'absence totale ou partielle des clavicules avec parfois la présence de ses segments interne et externe. Les patients atteints de cette dysostose ont la capacité de réaliser des mouvements anormaux des épaules qui peuvent se joindre.
- Au niveau thoracique, le patient peut présenter un rétrécissement de la cage thoracique avec souvent des côtes fracturées.
- On retrouve une platyspondylie chez 14% des sujets porteurs de ce syndrome.

L'examen radiologique permet de mettre en évidence une ostéoporose généralisée.

Les complications vasculaires sont classiquement présentes. Elles incluent des anévrysmes aortiques, mais également des tortuosités vasculaires intracrâniennes qui favorisent l'apparition d'un éventuel accident ischémique transitoire (AIT).

L'IRM révèle chez les sujets porteurs des anomalies de myélinisation, ainsi que des atrophies cérébrales et cérébelleuses, présentes dès la 5^{ème} semaine chez certains enfants. Ces anomalies sont responsables d'un retard mental en plus des signes classiques d'atteintes du système nerveux central, à savoir une hypotonie thoracique, des anomalies dans le contrôle de la tête, et des réflexes hyperactifs.

A la naissance, qui peut être prématurée, il est fréquent que le nouveau-né présente une hypothermie, une hypoglycémie, une hyporbilirubinémie, une hernie ombilicale, et une hypotonie. Il est difficile de déterminer si l'origine de ces problèmes est liée au SED ou à l'immaturité de la fonction hépatique associée à la prématurité.

2.10 le syndrome d'Ehlers Danlos de type X

Ce type de SED, décrit dans une seule famille, est transmis sur le mode autosomique récessif. Il se caractérise par un déficit en fibronectine.

Les patients porteurs de ce syndrome présentent une hypermobilité articulaire, des difficultés de cicatrisation, et des défauts dans l'agrégation plaquettaire.

2.11 le syndrome d'Ehlers Danlos de type XI ou syndrome d'hypermobilité articulaire familiale

Les relations réelles avec le SED n'ont jamais été réellement définies.

En raison de la ressemblance des symptômes décrits dans certains types de SED, mais également de l'existence de chevauchements entre les différents types ou avec d'autres syndromes (surtout l'ostéogenèse imparfaite), il est rapidement devenu évident que cette classification nosologique ne permettait pas de distinguer de manière précise les différents types de SED entre eux ou avec d'autres syndromes proches. Ces imprécisions sont responsables d'un retard voire d'errance diagnostique, ce qui peut, à plus ou moins long terme, entraîner des erreurs dans la prise en charge médicale, mais surtout chirurgicale de ces patients. De plus, la détermination des bases moléculaires à l'origine de plusieurs types de SED a permis de donner une nouvelle dimension à la caractérisation de ce groupe de désordres. Ainsi, si la classification de Berlin repose uniquement sur la symptomatologie, celle de Villefranche sur Mer s'intéresse également à l'aspect biologique de la pathologie.

3 La classification de Villefranche sur Mer

La conférence de consensus de Villefranche sur Mer, en 1998, a permis d'établir une classification basée sur les origines moléculaires des différents types de SED, mais également sur des critères de diagnostics majeurs et mineurs définis pour chaque types et complétés quand cela est possible par des analyses de laboratoires.

Les critères majeurs ont une haute spécificité dans le diagnostic en raison de la rareté dans d'autres conditions ou dans la population générale. La présence d'au moins un de ces signes est nécessaire au diagnostic clinique ou pour suspecter la présence d'un SED.

Les signes mineurs sont moins spécifiques du diagnostic, mais la présence d'au moins un de ces critères contribue au diagnostic du type spécifique de SED.

3.1 le syndrome d'Ehlers Danlos de type classique

Ce type regroupe les formes I et II de la précédente classification.

La pathologie, de caractère autosomique dominant, se caractérise par des anomalies des chaînes pro $\alpha 1(V)$ et pro $\alpha 2(V)$ du collagène de type V.

Pour établir leur classification, les auteurs ont retenus trois critères majeurs [13] :

- l'hyperextensibilité de la peau ;
- la présence de cicatrices atrophiques, signe de la fragilité tissulaire;
- l'hypermobilité articulaire.

Les signes mineurs utilisés pour établir le diagnostic de SED de type classique sont au nombre de 9. On retrouve [13] :

- une peau d'aspect lisse et veloutée ;
- des pseudotumeurs molluscoïdes ;
- des nodules sous-cutanés;
- les complications de l'hypermobilité articulaire avec entre autre luxation et subluxation fréquente au niveau de l'épaule, du genou, et de l'articulation temporo-mandibulaire;
- une hypotonie musculaire qui peut retarder le développement moteur;
- une facilité à présenter des ecchymoses ;
- des manifestations liées à l'hyperextensibilité et à la fragilité tissulaire avec surtout des hernies;
- des complications postopératoires telles que des hernies postopératoires;
- les antécédents familiaux.

Les patients se plaignent fréquemment de fatigue.

3.2 le syndrome d'Ehlers Danlos de type hypermobile

Cette pathologie, autosomique dominant, correspond au type III de la classification de Berlin.

Dans ce type, les deux critères majeurs utiles au diagnostic sont les anomalies cutanées avec une hyperlaxité d'intensité variable associée ou non à une peau d'aspect veloutée. L'autre symptôme retenu est l'hypermobilité articulaire

généralisée, manifestation dominante de la pathologie, associée à des luxations fréquentes de certaines articulations [13].

Parmi les trois signes mineurs, on retrouve les luxations articulaires fréquentes, des douleurs au niveau des articulations et des membres qui apparaissent de manière précoce et qui peuvent rapidement devenir handicapantes. Enfin, on peut retrouver une histoire familiale de ce type de SED.

3.3 le syndrome d'Ehlers Danlos de type vasculaire

Ce syndrome est causé par un défaut de structure de la chaîne pro $\alpha 1(III)$ du collagène, codée par le gène COL3A1. Cette anomalie est transmise sur un caractère autosomique dominant. La prévalence précise de cette pathologie n'est pas connue, on l'estime aux alentours de 1/150000 [13].

Parmi les critères majeurs utilisés pour établir le diagnostic de ce SED, il faut retenir :

- une peau fine et translucide qui permet de distinguer le réseau veineux sous-cutané, surtout au niveau du thorax et de l'abdomen;
- la fragilité tissulaire est très importante et responsables de complications parfois mortelles ;
- des hématomes de grandes tailles qui ont tendance à augmenter;
- un faciès caractéristique en raison de la diminution du tissu adipeux sous cutané. Ce visage se caractérise par un nez étroit et pincé, les lèvres sont horizontales et peu ourlées. Les pommettes sont saillantes sous une peau rétractée, ce qui contribue à donner un aspect osseux aux joues du patient. Les lobules des oreilles sont volontiers hypoplasiques, et les yeux apparaissent globuleux et enfoncés dans leurs orbites. [14]

Les critères mineurs qui aident au diagnostic sont [13] :

- l'acrogérie ;
- l'hypermobilité des petites articulations, surtout des doigts ;
- la rupture des tendons et des muscles ;
- l'apparition précoce de varices veineuses ;
- la présence de fistule artério-veineuses voire carotidocaverneuse,
- un pneumothorax, et chez certains patients un pneumo hémothorax;
- des récessions gingivales ;
- les antécédents familiaux, ainsi que la mort subite d'un parent.

La présence d'au moins deux critères majeurs nous donne une forte présomption du diagnostic. Les tests biologiques sont alors fortement conseillés.

L'étude génomique est réalisée à partir de l'ADN complémentaire des patients, après la mise en culture des fibroblastes issus de biopsies cutanées. Cette technique impose 3 à 6 mois de délais avant d'obtenir un résultat [13].

Les complications viscérales apparaissent en moyenne vers 23.5 ans. Les principales complications viscérales présentées par les patients sont :

- d'origine artérielle dans 43% des cas ;
- dans 19% des cas, il s'agit d'une perforation intestinale ;
- et dans 5% des cas, on retrouve une rupture d'organe plein. [14]

Chacune de ces complications est grevée d'une mortalité de 12%. Selon les études, 38% des patients qui ont survécu à une première complication présentent un second épisode majeur [14].

Les principales complications vasculaires retrouvées sont [14] :

- dissection et anévrysme disséquant dans 66% des cas ;
- rupture artérielle dans 64% des cas ;
- fistules artério-veineuses dans 15% des cas ;
- anévrysme fusiforme dans 14% des cas, plus volontiers au niveau de l'artère splénique. Sa rupture est un mode fréquent de révélation de la maladie.

Selon BERGQVIST, les ruptures et dissections des artères surviennent plus fréquemment sur des vaisseaux de calibre conservé que sur des artères anévrysmales [15].

Il existe plusieurs situations cliniques qui doivent faire penser à un SED vasculaire :

- une fistule carotido-caverneuse directe, chez un sujet jeune ;
- la présence d'anévrysmes disséquant des carotides internes sus bulbaires, des artères iliaques et des branches digestives de l'aorte. Dans l'étude de PERDU et Al, ces anévrysmes sont fréquemment de découverte fortuite, et évoluent de manière subaiguë ou chronique vers la calcification pariétales. Elles se compliquent peu de rupture [14].

Le SED de type vasculaire s'accompagne également de complications digestives, avec entre autres la rupture spontanée du colon sigmoïde dans 80% des cas, en raison des pressions internes exercées à ce niveau. Les ruptures sont rares pour l'intestin grêle ou l'estomac. Quelques rares cas de ruptures spontanées du foie ou de la rate ont été décrits.

En raison de la fragilité tissulaire, il est fréquent que les patients présentent des hernies inguinales, ombilicales, hiatales, ou encore de la ligne blanche.

Chez un patient atteint de ce type de SED, un abdomen aigu peut correspondre soit à une perforation digestive, soit à une dissection artérielle. Dans ce cas, il faut systématiquement réaliser une angiotomodensitométrie abdominale.

Les complications obstétricales ne sont pas négligeables chez les patientes porteuses de SED vasculaire. La mortalité maternelle est estimée à 11.5% soit suite à la rupture artérielle ou vasculaire au cours du travail et de l'accouchement, soit en raison d'une hémorragie lors du post-partum immédiat ou tardif.

3.4 le syndrome d'Ehlers Danlos cyphoscoliotique

Cette maladie, rare, correspondant à l'ancien type VI et se transmet sur un mode autosomique dominant.

Il existe 4 critères majeurs qui permettent de nous aider au diagnostic de ce SED [13] :

- l'hyperlaxité articulaire généralisée ;
- l'hypotonie musculaire à la naissance ;
- la présence d'une scoliose à la naissance, qui augmente avec l'âge ;
- la fragilité de la sclérotique qui peut être responsable de la rupture du globe oculaire même lors d'un traumatisme minime.

Chez le nouveau-né, la présence de trois de ces signes est évocatrice du diagnostic de SED cyphoscoliotique, un examen biologique est alors fortement recommandé. La mesure du taux d'hydroxylysine est aisée, à partir de la mesure de l'hydroxy lysyl pyridinole urinaire et de la lysyl pyridinole.

Parmi les critères mineurs qui permettent de préciser le diagnostic clinique, on retrouve [13] :

- la fragilité tissulaire ;
- la présence d'ecchymoses suite à de petits traumatismes ;
- des ruptures artérielles ;
- un phénotype marfanoïde;
- la présence d'une microcornée : il s'agit d'une anomalie de la cornée, généralement bilatérale, qui se caractérise par un diamètre horizontal inférieur à 10mm, alors que l'œil à une taille normale. Cette malformation, qui n'est pas responsable de trouble de la transparence, peut s'associer à des anomalies du segment antérieur (hypertonie, cataracte, colobome), et peut entraîner à long terme un glaucome aigu par blocage de l'angle;
- une ostéopénie radiologiquement visible ;
- des antécédents familiaux.

Certains auteurs ont décrit une forme moins sévère avec une activité normale de lysyl hydroxylase et un taux normal d'hydroxylysine cutanée. Cette forme est encore plus rare que la forme classique de SED cyphoscoliotique.

3.5 le syndrome d'Ehlers Danlos arthrochalasique

Ce type de SED, transmis sur un mode autosomique dominant, est causé par une mutation au niveau de l'exon 6, responsable d'anomalies au niveau amino terminal des $pro\alpha 1(I)$ pour l'ancien type VIIA et des $pro\alpha 2(I)$ pour l'ancien type VIIB.

Afin de diagnostiquer de ce type, on utilise deux critères majeurs. On note une sévère hypermobilité articulaire généralisée avec de fréquentes subluxations. Les patients sont également porteurs d'une luxation bilatérale congénitale de la hanche qui peut être présente dès la naissance.

Les critères mineurs sont au nombre de six. On retrouve [13] :

- l'hyperextensibilité de la peau ;
- la fragilité tissulaire ;
- une hypotonie musculaire ;
- des ecchymoses;

- une cyphoscoliose ;
- une ostéoporose modérée visible sur les radiographies à l'âge adulte.

La petite taille retrouvée chez ces patients n'est pas une manifestation, mais une complication de cyphoscoliose et/ou de la luxation des hanches.

3.6 le syndrome d'Ehlers Danlos de type dermatosporaxis

Transmis sur le mode autosomique récessif, ce SED se caractérise par un déficit en amino protéase. Peu de cas ont été décrits dans la littérature.

Il existe deux critères majeurs utiles au diagnostic [13]. En premier lieu, les patients présentent une fragilité cutanée sévère. Ils possèdent également une peau flasque, de texture douce, qui donne au visage un aspect semblable à celui des cutis laxa.

Dans le cadre des cutis laxa, la peau étirée revient lentement à sa position initiale. De plus, contrairement à la peau des patients présentant un SED, la texture et l'épaisseur cutanée sont normales.

Les critères mineurs sont les conséquences de la fragilité tissulaire. Ainsi, on retrouve des ecchymoses suite à des traumatismes minimes, mais aussi des hernies, ou encore une rupture prématurée des membranes fœtales chez la femme enceinte.

Contrairement aux autres types, on ne retrouve pas d'altération de la capacité de cicatrisation, et les cicatrices n'ont pas de caractères atrophiques.

3.7 les autres types de syndrome d'Ehlers Danlos

Dans ce groupe, on trouve les SED avec une prévalence encore plus faible que pour les autres. Ainsi, les SED de type V et X ne sont décris que dans une seule famille chacun. Le SED de type VIII ressemble au type classique mais présente en plus une parodontite. Enfin, le SED de type IX a rapidement été classé avec le syndrome de Menkes.

4 Synthèse des principales classifications

Classification de Villefranche	Classification de Berlin	Prévalence	Transmission	Gène	Critères majeurs	Critères mineurs
SED classique	Type I et II	1/20 000 à /	AD	COL5A1 COL5A2	Hyperélasticité de la peau Cicatrices atrophiques Hyperlaxité articulaire	Peau douce, veloutée Pseudotumeurs molluscoïdes Acrocyanose Complications de l'hypermobilité articulaire Hypotonie musculaire Hématomes faciles Complications de l'hyperétirabilité et de la fragilité cutanée Complications chirurgicales Complications vasculaires
		,	AR	COL1A1 Tenascin-X	Phénotype du SED classique sans cicatrices	•
SED hypermobile	Type III	1/5 000 à /	AD	Tenascin- XB	Hypermobilité articulaire généralisée Peau douce et veloutée avec hyperélasticité variable	•

SED vasculaire	Type IV	1/50 000 à AD 1/250 000	COL3A1	Peau fine, translucide Fragilité et rupture artérielle Saignements importants Faciès caractéristique	Acrogeria Hypermobilité des petites articulations Luxation congénitale des hanches Rupture musculaire et tendineuse Pieds bots Varices précoces Fistules vasculaires Pneumothorax, pneumo hémothorax Récession gingivale Antécédents familiaux, mort subite chez des parents proches
SED cyphoscoliotique	Type VI	1/100 000 AR	PLOD1	Hyperlaxité articulaire généralisée Hypotonie musculaire Cyphoscoliose Fragilité de la sclère Rupture du globe oculaire	Hyperélasticité de la peau Fragilité tissulaire Hématomes aisés Rupture artérielle vitale Prolapsus de la valve mitrale Dilatation de la racine aortique Phénotype marfanoïde Microcornée, myopie grave, glaucome et décollement rétinien Ostéoporose diffuse marquée Antécédents familiaux
SED arthrochalasique	Type VIIA e VIIB	t Très rare AD (30 cas décrits)	COL1A1 COL1A2	Hypermobilité articulaire généralisée sévère Subluxations et luxations récidivantes Luxation congénitale de la hanche	Fragilité tissulaire Hématomes aisés Hypotonie musculaire

SED desmatosparaxis	Type VIIC	10 cas décrits	AR	ADAMTS2	Fragilité cutanée extrême Peau relâchée et redondante	Peau douce, pâteuse Hématomes faciles Rupture précoce des membranes Hernies importantes
Autres types	Type V	Une seule famille	Lié à l'X	Inconnu	Fragilité tissulaire Scoliose Antécédents familiaux	
	Type VIII	Rare	AD	Inconnu	Mêmes signes que SED classique Parodontite Chute des dents avant 30 ans	
	Type X	Une seule famille	?	Déficit en fibronectine	Hypermobilité articulaire Cicatrisation difficile Défaut de l'agrégation plaquettaire	
	Forme progéroïde		AR	XGPT1 B4GALT7		
	Variante de SED avec hétérotopie péri ventriculaire		Lié à l'X	FLNA		

<u>Tableau 2</u>: caractéristiques des différents types de SED [9, 11,14]

AD : autosomique dominant AR : autosomique récessif

Le SED, du fait des signes qu'il présente, a un nombre important d'implications tant médicales que chirurgicales. Certaines de ces implications sont directement liées aux signes fonctionnels de la pathologie, d'autres sont plus le fait d'erreurs de la part des professionnels de santé en raison de la méconnaissance de la pathologie.

III. Les implications de ces anomalies en médecine et chirurgie

1. Implications médicales

1.1 les douleurs

Les douleurs sont fréquentes (23 cas sur 25 dans une étude de HAMONET et al publiée en 2001) à un moment ou l'autre de la maladie [6]. Elles se caractérisent par un caractère diffus et parfois très intense, impliquant de manière fréquente le recours à des antalgiques puissants [6]. Cette étude ne différencie pas les différents types de SED, on ne peut donc pas comparer la douleur en fonction des formes de SED.

Les horaires de survenue, souvent nocturne, sont évocateurs. La position couchée est mal tolérée par le patient au bout d'un certain temps, ce qui le réveille et l'oblige à changer de position, voire à se lever. Les positions debout et assise nécessitent des appuis prolongés, et ne peuvent donc être maintenues longtemps. Dans certaine forme, la douleur et la fatigue peuvent être responsable d'une limitation de la marche [6].

Le mécanisme exact de ces douleurs est inconnu. Les circonstances de déclenchement, l'efficacité des dispositifs anti-escarres, des orthèses de repos et des courants antalgiques plaident en faveur de l'étirement et de la compression des nerfs et des capteurs sensitifs [6].

1.2 la fatigue

La fatigabilité et la désadaptation à l'effort sont particulièrement fréquentes et handicapantes. Ces phénomènes sont caractérisés par une asthénie et une gêne musculaire à laquelle se rajoute des douleurs articulaires et une protection réflexe des instabilités articulaires afin de diminuer les capacités fonctionnelles [6].

L'effort physique est pénible. Les patients peuvent ressentir des sensations diffuses d'épuisement et de lassitude, avec parfois des envies de dormir irrépressibles. Ces phénomènes augmentent au cours de la journée, et peuvent être aggravés par la prise de médicaments myorelaxants prescrits dans certains centres antidouleur [6]. On peut d'ailleurs discuter de l'intérêt de prescrire des myorelaxants à des patients présentant déjà une laxité des tissus conjonctifs. En effet, ces molécules vont accentuer le relâchement musculaire et donc être à l'origine d'une aggravation du phénomène au niveau des tissus collagèniques.

D'un point de vue physiologique, les aspects morphologiques des fibres musculaires et l'électromyographie sont normaux, ce qui montre l'absence de

dénervation musculaire ou d'atteintes des fibres musculaires. L'hyperétirabilité des tendons et des cloisons musculaires ainsi que la laxité des ligaments entraînent une diminution importante de l'efficience musculaire qui paraît pseudo paralytique. A ce phénomène s'ajoute une fatigabilité importante [6].

1.3 implications sur la continence urinaire et anale

En raison du relâchement des sphincters, l'existence d'une incontinence urinaire à l'effort doit systématiquement être recherchée, surtout chez la femme [6]. Chez l'enfant de sexe masculin, la diminution de la force du jet urinaire doit faire rechercher la présence d'un éventuel diverticule géant de la vessie qui peut entraîner une compression urétrale [9].

Sur le plan anorectal, la distensibilité des parois du tube digestif explique les difficultés d'élimination dont peut souffrir les patients, justifiant ainsi le recours à différents procédés d'accélération du transit, soit de manière chimique, soit de manière mécanique [6].

Dans certaines formes graves, la présence d'un prolapsus vésical ou rectal accompagne et complique la prise en charge de ces difficultés de continence [6].

1.4la grossesse

Les formes les plus fréquentes de SED sont autosomique dominante, ce qui signifie un risque d'atteinte de 50% pour la descendance. Dans le cadre des formes autosomiques récessives, ce risque est de 25%, ce qui implique une bonne information des parents chez qui le diagnostic est connu [9].

Les complications obstétricales dépendent à la fois de la mère et de son enfant.

1.4.1 complications maternelles

Les femmes atteintes de SED doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lors de leur grossesse. L'accouchement nécessite une bonne information de l'obstétricien et de son équipe [6].

Chez la mère atteinte, les douleurs pelviennes avec laxité et même subluxation sont fréquentes dans tous les types de SED, de même que les fausses couches et hémorragies durant la période du pré ou post-partum. L'accouchement par voie basse peut s'accompagner d'hémorragies, de déchirures périnéales, voire d'élargissement des cicatrices d'épisiotomie [8, 9].

Des complications maternelles graves du SED sont surtout à redouter dans le cadre des types I et IV, pendant les périodes du pré et post-partum, avec de sévères hémorragies nécessitant parfois une hystérectomie d'urgence. Dans le SED vasculaire, ce risque obstétrical s'accompagne de 10 à 25% de mortalité [8]. L'augmentation volémique liée à la grossesse est souvent mal supportée sur le plan cardiovasculaire [9].

Chez les femmes porteuses d'un SED de type vasculaire, en raison des risques hémorragiques accrus, la grossesse est contre indiquée. Si cet événement survient, ou si l'anomalie génétique a déjà été identifiée dans la famille, la sévérité des risques peut justifier un diagnostic prénatal sur les cellules fœtales obtenues par amniocentèse, entre les 15 ème et 18 ème semaines, ou par les villosités choriales, entre les 10 ème et 12 ème semaines. Il faut toutefois se souvenir que l'amniocentèse peut comporter des risques chez la mère [9].

Dans le cadre de ce type de SED, le repos au lit strict a été recommandé dès la $32^{\text{ème}}$ semaine. L'hospitalisation pour la réalisation d'une césarienne précoce doit être discutée. En effet, la césarienne permet de limiter les variations de pressions artérielles et du débit cardiaque responsables des ruptures artérielles, et permet également d'éviter les complications utérines et périnéales. Si l'accouchement par voie basse est préféré, l'utilisation des forceps est contre indiquée, et des mesures de renforcement périnéal doivent systématiquement être mises en œuvre. La prescription de β bloquants limite les contraintes mécaniques sur les artères lors du travail et des efforts d'expulsion [14].

1.4.2 complications fœtales

Les complications fœtales comprennent surtout une rupture précoce des membranes en raison de l'altération du collagène de la membrane chorionique du fœtus [14]. L'accouchement prématuré est très fréquent dans le type I [9].

Comme dans les grossesses normales, la présentation par le siège, qui peut être responsable d'une luxation des hanches ou d'une atteinte du plexus brachial, ou par la face est possible. Cependant, la fréquence de ces types d'événements semble plus importante dans le SED de type hypermobile du fait de l'hypotonie de l'enfant.

Un retard de croissance intra utérin est fréquent. Dans le SED cyphoscoliotique, la déformation rachidienne est déjà présente avec des membres de longueurs disproportionnée, marfanoïde [8, 9].

1.5 les fonctions sensorielles

Des troubles de la vision ont surtout été rapportés dans le cadre du SED de type cyphoscoliotique. Ces anomalies peuvent atteindre les annexes oculaires et être ainsi responsable de l'éversion aisée de la paupière supérieure, d'un strabisme avec épicanthus, voire d'un ptôsis.

L'atteinte du globe oculaire est plus grave en raison de la répercussion sur la vision. Elle est peut se présenter sous la forme d'un amincissement des membranes avec des sclérotiques bleues, d'un kératocône, d'un relâchement du ligament suspenseur du cristallin à l'origine de subluxation, d'une dégénérescence de la lame vitrée de la choroïde avec stries angloïdes, d'hémorragies ou de déchirures des enveloppes oculaires pouvant entraîner des décollements parcellaires de la rétine, voire une dégénérescence maculaire.

En raison des répercussions des troubles visuels sur la vie des patients atteints de SED, ceux-ci doivent effectuer au minimum un bilan ophtalmologique annuel [8].

Concernant l'audition, les troubles sont mal connus. Dans le cadre d'une étude publiée en 2003, HAMONET et al observent, sur une série de vingt cinq sujets, trois personnes présentant des modifications de l'audition dont deux cas de surdité sévère non appareillables. Des acouphènes sont parfois observés [6]. Les troubles de l'audition associés au SED sont peu décrits dans la littérature. En 1974, MAIR et al [16] ont rapporté une surdité causée par une otosclérose chez un patient atteint de SED et d'un syndrome de Melkersson-Rosenthal. En 1996, THOMAS et al [16] ont publié le cas d'un homme de 61 ans, présentant un SED et une surdité de conduction. Ce problème auditif semble être lié aux anomalies collagèniques qui affectent la membrane tympanique et les ligaments ossiculaires.

1.6 les fonctions orofaciales

Dans quelques cas, des difficultés de déglutition existent sans être majeures, et seront surtout à types de dyskinésies.

Les difficultés de mastications sont fréquentes, en raison des douleurs et éventuelles subluxations de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM), ainsi que la fatigabilité des muscles masticateurs. Dans d'autres cas, ces difficultés masticatrices sont liées aux problèmes parodontaux (pp.) [6].

1.7 les fonctions cognitives et intellectuelles

Généralement, les SED ne s'accompagnent pas d'atteintes des aptitudes intellectuelles, du langage ou des praxies [6].

Il existe quelques cas dans lesquels on retrouve une association SED – polymicrogyrie bi frontale (PMG), ce qui se caractérise par un retard mental et une hyperkinésie [17].

La PMG est une forme de dysplasie corticale avec gyration anormale. Dans bon nombre de cas, elle correspond à une pathologie vasculaire post migratoire. Dans un nombre plus limité, il s'agit d'un trouble de la migration neuronale d'origine génétique. Ces dernières formes impliquent des protéines de contact entre le neurone et son guide gliale pendant la migration neuronale. CUPO et al suggèrent qu'un collagène anormal puisse être responsable d'une perturbation de la migration des neurones primitifs entraînant des hétérotopies neuronales [17].

En se fondant sur des expériences in vitro, PERRIS a confirmé que de nombreux sous-types de collagène sont impliqués dans la migration neuronale. Le collagène joue un rôle important dans le contrôle de la croissance cellulaire, la différenciation, le métabolisme et la migration neuronale par l'activation directe des récepteurs de la tyrosine kinase. D'autres protéines de la matrice extracellulaire, telles que la ténascine qui intervient dans la croissance et différenciation neuronale, sont impliquées dans la genèse du SED [17].

1.8 les aspects psychologiques de la maladie

En raison de la permanence et de l'intensité des douleurs, de la fatigue permanente et de la restriction de l'espace social qu'ils peuvent ressentir, les patients peuvent souffrir d'un retentissement sur l'appétit de vivre, sur l'humeur, voire souffrir d'états dépressifs [6].

D'une manière générale, la maladie est inconnue du patient jusqu'à la survenue d'une complication plus ou moins importante chez le sujet ou un des membres de sa famille proche (fratrie, enfants). Quand l'existence du syndrome est connue, le point de vue du patient sur sa pathologie est évolutif. Les personnes porteuses de ce syndrome ainsi que leur famille veulent connaître le diagnostic, d'abord pour ne plus errer d'un médecin à l'autre sans résultats, ensuite pour espérer, grâce aux progrès de la recherche, un traitement du mécanisme lésionnel du syndrome [6, 14].

La manière de considérer son corps, comme différent, « anormal », inesthétique en raison des cicatrices, voire monstrueux pour certains patients, est à prendre en considération, surtout lors d'interventions chirurgicales [6].

La sensation d'être fragile, de ne plus avoir confiance en ces capacités fonctionnelles, d'être diminué, est un facteur de démobilisation et de découragement face à la pérennité de l'état fonctionnel [6].

Enfin, le sentiment d'être en marge ou exclu, surtout chez l'enfant, est à prendre en considération dans la prise en charge de ces patients [6]. En raison des risques de traumatismes encourus, la pratique de sports collectifs doit être contre-indiquée.

La prise en charge psychologique et psychiatrique des patients est basée sur la difficulté de ces personnes de se savoir atteints d'une pathologie grave et de se sentir en situation de danger permanent, sur le sentiment de culpabilité d'avoir transmis la maladie à sa descendance, et même parfois celui d'être indemne de la maladie familiale. Certaines variables psychologiques, telles que l'anxiété ou la dépression, peuvent intervenir dans la survenue de complications [14].

2 Implications chirurgicales

2.2 la cicatrisation

Chez les patients porteurs de SED, la cicatrisation est lente et de mauvaise qualité. En plus des désunions après sutures ou de la mauvaise qualité mécaniques des cicatrices, on retrouve des aspects disgracieux en raison de cicatrices irrégulières, parfois en « pelures d'oignon », inégales dans leurs pigmentations et particulièrement fragiles. Ces aspects peuvent être accentués par la survenue d'hématomes liée à la fragilité vasculaire [6]. Au niveau des points de frottement, les cicatrices prennent souvent un aspect papyracé. L'élargissement avec le temps est habituel [14].

Ces cicatrices peuvent être reprises chirurgicalement, avec une amélioration appréciable si les sutures sont très soigneuses. Elles doivent être réalisées de la manière la plus soigneuse possible pour tout traumatisme récent [9].

Afin de diminuer le risque de formation de cicatrices anormales, les sutures doivent rester deux à trois fois plus longtemps que dans les circonstances normales [10]. La réalisation des sutures doit faire appel à un fil non résorbable quand la dépose des points est possible par voie externe et, quand cela est possible, les berges doivent être rapprochées par des adhésifs [14]. Si l'accès aux sutures est impossible par voie externe, on utilisera un vicryl lent.

Après l'intervention le repos du patient est essentiel pour éviter que les sutures ne lâchent.

2.3 la prise en charge des complications vasculaires

Les complications vasculaires se retrouvent de manières fréquentes dans le cadre des SED de type I, IV et VI. La rupture spontanée des gros vaisseaux, des anévrismes intracrâniens, et les fistules artério-veineuses sont typiques du type IV mais peuvent également se retrouver dans les types I et VI. De manière classique, les hémorragies artérielles surviennent plus fréquemment chez le jeune homme après la puberté. La localisation préférentielle de ce type d'hémorragie est la cavité abdominale et implique plus volontiers les petits vaisseaux que l'aorte ellemême [18].

Les anévrismes intracrâniens, les fistules carotido-caverneuses et les dissections artérielles sont les complications vasculaires cérébrales les plus sérieuses dont la mortalité peut atteindre 12% [14]. Dans la plupart des cas, les dissections atteignent les artères intra et extra-crâniennes. Les signes cliniques dépendent de l'artère atteinte. Dans le cadre du SED vasculaire, 2% des patients présentent un risque de dissection spontanée de l'artère cervicale ascendante [19].

Le diagnostic d'une dissection artérielle ou d'un anévrisme doit nécessairement faire appel à une technique non invasive (echodoppler, angioscan, IRM). Le rapport bénéfices – risques doit être soigneusement évalué avant la réalisation d'une procédure diagnostique invasive, et l'artériogramme ne sera réalisé que si une embolisation artérielle est planifiée [11]. En effet, la morbidité qui accompagne la ponction artérielle est située entre 17 et 67%, et sa mortalité varie entre 6 et 20%, ce qui explique qu'elle sera proscrite en dehors de toute urgence vitale ou de geste endovasculaire indispensable [14].

DITRICH et al ont démontré qu'il n'existait pas de réelles différences entre les patients porteurs d'une pathologie du collagène et ceux qui ont subit un infarctus du myocarde lié à une autre étiologie [19].

BRANDT et al ont émis l'hypothèse selon laquelle les patients présentant une dissection artérielle cervicale possèdent une prédisposition génétique. Ils ont conclu que l'anomalie ultra structurale de la peau peut être un marqueur phénotypique chez ces personnes et pourrait donc être utilisée dans le cadre de futures études génétiques familiales. ULRICHT et al ont conclu que les facteurs de risques mineurs, normalement incapables d'induire une rupture artérielle, peuvent

faciliter l'apparition d'une dissection artérielle cervicale en raison de la fragilité tissulaire [19].

2.3.1 traitement conservateur

Le traitement conservateur est toujours privilégié en première intention. Lors d'hématomes ou de faux anévrysmes, il sera symptomatique avec repos au lit, antalgique, compression locale, transfusion et desmopressine pour certains auteurs [14]. Dans le cadre des dissections artérielles, l'anti coagulation utilise de l'héparine non fractionnée (HNF) avec une surveillance étroite de l'héparinémie [11, 14]. On peut discuter de l'intérêt de cette molécule par rapport à l'héparine de bas poids moléculaires (HBPM). En effet, l'HNF possède de nombreux effets indésirables :

- risque d'hémorragies, de gravité variable ;
- risque de thrombopénies précoces (avant le 5^{ème} jour) ou tardives;
- risque d'hypersensibilité;
- au niveau du point d'injection, possibilité de voir se développer un hématome voire une nécrose ;
- possibilité d'hyperkaliémie et d'augmentation des transaminases ;
- risque d'ostéoporose en cas de traitement prolongé.

Les effets indésirables observés avec l'héparine de bas poids moléculaire sont rares. De plus, l'HBPM présente une bio disponibilité totale, non dose-dépendante contrairement à l'HNF, et une demi-vie deux fois plus longue, ce qui permet d'espacer les injections.

2.3.2 chirurgie endovasculaire

La chirurgie endovasculaire doit être le traitement de choix chez les patients atteints de SED nécessitant une intervention chirurgicale. L'approche endovasculaire présente de nombreux avantages. Tout d'abord, le clampage de l'aorte et le point de suture sont inutiles. Ensuite, le point d'entrée du cathétérisme au niveau de l'artère fémorale est de petite taille, superficiel, extra-abdominal, et donc plus facile d'accès pour la compression. Enfin, les gaines intra luminaires permettent de contrôler le saignement et de limiter les dommages des parois vasculaires [20].

Le traitement endovasculaire est indiqué pour réaliser l'embolisation sélective d'une artère dans un but d'hémostase et pour l'occlusion de fistules artérioveineuses, en particulier carotido-caverneuses. La ponction artérielle ainsi que le traumatisme entraîné par le guide lors du cathétérisme sont les principaux risques associés à cette technique. Pour les réduire, il est préférable d'utiliser des cathéters fins et souples, et de réaliser une injection à faible pression du produit de contraste. L'utilisation d'endoprothèses couvertes est utile pour l'occlusion de faux anévrysmes ou de fistules artério-veineuses, mais présente un risque d'échec par formation d'un anévrisme circulant péri prothétique ou de complication locale quand se développe un faux anévrisme par dissection au site d'implantation du stent [14].

2.3.3 chirurgie vasculaire ouverte

Chez les patients atteints de SED, la chirurgie ouverte est un véritable défi totalement aléatoire. En règle générale, elle n'est conseillée qu'en situation d'urgence. La chirurgie vasculaire ouverte peut s'accompagner de la perte de plusieurs litres de sang, et la cautérisation au bistouri électrique ne permet pas de réaliser la coagulation et le contrôle de l'hémorragie. C'est pour ces raisons que de nombreux chirurgiens ayant l'habitude d'opérer ces patients proposent de stabiliser l'hémodynamique des personnes présentant une rupture artérielle par un repos au lit avec immobilité, compression et transfusion sanguine. Si l'instabilité hémodynamique persiste ou que le traitement conservateur échoue, l'intervention sera alors nécessaire avec une ligature artérielle plutôt qu'une reconstruction [20].

En raison de la friabilité et de l'aspect de tissu mouillé, ou de papier buvard, des vaisseaux, l'option chirurgicale sera souvent utilisée en dernier recours. Lors d'hémorragie per opératoire, la mortalité est évaluée entre 19 et 44%, et peut atteindre 100% lorsque l'aorte est lésée. Les principales difficultés comprennent le clampage, l'hémostase et les sutures des vaisseaux et de la paroi. La majorité des auteurs privilégie les ligatures simples et n'envisage de pontage ou de chirurgie reconstructrice qu'en situation de sauvetage d'un membre ou d'un organe. Ainsi, il est parfois préférable de réaliser un geste de chirurgie vasculaire simple au dépend d'un organe. Selon une étude de BERGQVIST, la réalisation de cette attitude s'associe à une mortalité significativement plus faible (p < 0.05) [15].

Au niveau veineux, l'éveinage de la grande saphène est contre indiqué en raison du risque de déchirure de la veine fémorale commune lors de la traction sur la crosse de la saphène interne [14].

Si une intervention chirurgicale est indispensable, le chirurgien pourra utiliser plusieurs techniques. Ces techniques comprennent l'utilisation de ballons vasculaires intraluminaux, ou de circulation externe pour contrôler la circulation sanguine. Les clamps vasculaires, même protégés, doivent être évités en raison du risque de lésions vasculaires [14, 20]. Les sutures artérielles peuvent se rompre, ce qui peut être prévenu par un renforcement avec du téflon et l'utilisation de points horizontaux séparés. Afin de diminuer les risques de rupture des sutures, celles-ci seront doublées. Les anastomoses peuvent être scellées à l'aide d'une colle à base de fibrine. Afin de réduire les tensions sur les sutures, l'anesthésie et l'assistance respiratoire peuvent être maintenues pendant 24 à 48 heures [20].

2.3.4 précautions dans l'utilisation de médicaments et la vie quotidienne

Quand des lésions artérielles sont présentes, un traitement antihypertenseur est légitime afin de réduire au minimum la pression artérielle du patient. Les sports, tels que le vélo ou le ski de fond, qui entraînent un stress mécanique en flexion des artères iliaques externes doivent être contre indiqués en cas de lésions iliaques avérées. En raison du risque de pneumothorax, la pratique de la plongée sous-marine est proscrite, il en est de même dans le cadre des autres pathologies du tissu conjonctif qui s'associent à une fragilité pulmonaire [14].

Chez les patients anxieux, l'utilité d'un bilan vasculaire est controversée en raison des répercussions psychologiques causées par la découverte de lésions anévrismales. Certains auteurs recommandent un examen annuel ou biennal comprenant un echodoppler et un scanner thoraco-abdominal avec injection prudente et à basse pression du produit de contraste. Lors de la découverte fortuite d'une lésion vasculaire compromettant le pronostic vital, en dehors de tout contexte d'urgence, l'acte chirurgical doit être planifié bien que les traitements postopératoires soient souvent compliqués par des hémorragies ou la rupture des anastomoses [11].

Chez les patients porteurs de SED vasculaire, les salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être proscrit ou du moins utilisés avec précaution, que ce soit seul ou associé aux pénicillines et céphalosporines. Les traitements d'anti-coagulation doivent être évités en raison du risque élevé d'hémorragie [18].

2.4 la prise en charge des complications viscérales

2.4.1 les perforations digestives

En raison de la localisation fréquente des perforations au niveau du colon sigmoïde, le traitement de choix est la colostomie partielle qui peut être secondairement suivie d'un rétablissement de la continuité. Une autre alternative réside en la réalisation d'une colostomie totale avec iléostomie. La fermeture du moignon rectal ou l'anastomose iléo rectale peut être proposée malgré le jeune âge du patient afin d'éviter la récidives des perforations. Il existe un risque significatif de rupture au niveau de l'anastomose [11].

Selon Hartmann, une colostomie initiale est le plus souvent réalisée lors de péritonite stercorale. La colectomie totale, réalisée d'emblée ou dans les formes récidivantes, peut être secondairement proposée avec remise en continuité par anastomose iléo rectale si la longueur du moignon rectal le permet. Cette stratégie limiterait le risque de certaines complications immédiates (telles que le lâchage des sutures, la fuite anastomosique, des fistules digestives, cutanées ou vasculaires, une hémorragie intra abdominale) dont la mortalité élevée peut atteindre 66% [14].

2.4.2 les hernies

Le nombre de hernies est relativement faible. On retrouve surtout un affaissement de la sangle abdominale.

L'importance des hernies diaphragmatiques ou hiatales peut s'expliquer par la fragilité tissulaire qui permet la propagation du phénomène. Un traumatisme ou une augmentation brutale de la pression intra-abdominale peuvent également expliquer la déchirure de ces tissus déjà fragilisés. Ces patients nécessitent un long suivi en raison des risques de récidives des hernies, mais aussi des problèmes de cicatrisation [21].

Dans le cadre des hernies pariétales, la mise en place systématique d'une plaque est justifiée pour éviter une récidive [14].

Bien que les complications du SED avec hernies hiatales et éventration diaphragmatique soient relativement fréquentes, les hernies diaphragmatiques sans sac ou adhésions sont rares. L'emprisonnement ou l'étranglement de l'organe atteint par l'hernie peut survenir [21].

Chez les patients souffrant d'une hernie, les techniques utilisables nécessitent une manipulation douce et un soin méticuleux dans la dissection et la suture des tissus et des vaisseaux [21].

La connaissance globale du SED, que ce soit les différentes classifications, les principaux signes, ou les implications médico-chirurgicales, sont de bonnes bases pour la compréhension de cette pathologie, mais restent insuffisantes. En effet, afin de bien comprendre cette maladie, il nous faut connaître les anomalies tissulaires et moléculaires à l'origine du syndrome, ce qui permet également d'évaluer les risques de transmission pour la descendance.

Dans notre exercice odonto-stomatologique, nous devons tenir compte des manifestations buccales de la pathologie tant au niveau des malformations dentaires et faciales que des conséquences tissulaires de l'anomalie collagènique. Lors de l'interrogatoire initial, nous devons nous intéresser aux antécédents aussi bien personnels que familiaux afin de connaître les éventuelles complications, surtout vasculaires, que pourra présenter notre patient. Il nous est également nécessaire de savoir si le patient présente un risque d'endocardite infectieuse liée à l'existence d'une malformation cardiaque. La bonne connaissance de l'état de santé du patient et de sa pathologie nous permettra de limiter les éventuelles complications liées à nos actes ultérieurs, surtout le risque hémorragique ou les défauts de cicatrisations rencontrés lors de soins chirurgicaux.

PARTIE 3

<u>Partie 3</u>: Aspects histologiques et moléculaires des différents SED par rapport au collagène normal

La matrice extra cellulaire (MEC) est constituée de quatre grandes familles de protéines qui peuvent s'auto assembler ou interagir entre elles ou grâce à des récepteurs avec les cellules :

- le collagène ;
- les protéoglycanes ;
- les glycoprotéines ;
- les protéines élastiques [22].

Le collagène, qui est apparu très précocement dans l'évolution, chez les spongiaires, représente environ un tiers des protéines de l'organisme [23]. Il forme une sorte d'ossature extracellulaire pour tous les métazoaires et on le trouve dans presque tous les tissus animaux.

I. Histologie du collagène

Il existe au moins 21 types de collagènes différents dont les chaînes α sont codées par 36 gènes différents situés sur au moins 14 chromosomes [9, 10].

Bien que certains collagènes soient présents en quantité très faible, ils peuvent jouer des rôles importants dans les propriétés physiques de ces tissus. Certaines protéines, telles que les composants C₁q du complément ou les protéines SP-A et SP-B du surfactant pulmonaire, renferment des domaines structuraux de type collagène mais ne sont pas classées dans la famille des collagènes [24].

1. Les différents types de collagène

On distingue les différents collagènes par la structure des chaînes polypeptidiques et par l'organisation spatiale des molécules de tropocollagènes, en particulier dans leur association avec les protéines de structure et les protéoglycanes [25].

Le collagène interstitiel est élaboré par les fibroblastes du tissu conjonctif, par les chondroblastes et ostéoblastes, ainsi que par les cellules de Schwann, les cellules endoneuronales et les méningocytes. Les autres types de collagènes peuvent être élaborés par d'autres catégories de cellules (endothéliales, épithéliales, musculaires...) [23].

1.1 les collagènes interstitiels

1.1.1 les trois types

1.1.1.1 le collagène de type l

Il s'agit du collagène le plus abondant et le plus caractéristique en microscopie électronique [25].

Il est formé de deux chaînes $\alpha 1(I)$ associées à une chaîne $\alpha 2(I)$, ou dans certains cas de trois chaînes $\alpha 1(I)$. Il s'agit du seul collagène des tendons, de l'osséine et

de la dentine. C'est la molécule collagènique la plus abondante du derme adulte [23].

Il forme des fibrilles de 50 à 300nm de diamètre, groupées en fibres de 1 à 50 microns d'épaisseurs [23]. Les molécules adjacentes sont décalées de 67nm, et il existe un espace de 35nm entre les molécules, intervalle dans lequel précipitent les sels de métaux lourds qui servent à contraster les coupes en microscopie électronique [25].

Ce collagène interagit peu avec les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure [25].

1.1.1.2 le collagène de type II

Il s'agit d'un trimère de chaîne $\alpha 1(II)$ qui se retrouve dans le cartilage sous forme de fibrilles grêles constituant un réseau [23]. Ces fibrilles sont étroitement liées aux protéoglycanes [25].

1.1.1.3 le collagène de type III

Ce trimère de chaînes $\alpha 1(III)$ constitue les fibres de réticulum [23, 25]. Ces fibres forment un réseau sous les membranes basales, autours des vaisseaux, des cellules adipeuses et musculaires. Il contribue à la charpente d'organe tel que le foie ou les organes lymphoïdes et hématopoïétiques [25]. On le retrouve également au niveau du tube digestif et du derme papillaire [23].

Ce collagène est le premier formé lors des réparations cicatricielles [23].

1.1.2 particularités communes aux collagènes interstitiels

Les propriétés de ces collagènes sont liées à leurs particularités biochimiques.

Les collagènes interstitiels possèdent une organisation hélicoïdale serrée sur toute leur longueur, ce qui permet rigidité et résistance aux protéases. Cette organisation est conditionnée par l'alternance régulière de résidus glycine.

L'organisation en fibrilles et en fibres est autorisée par :

- l'élimination complète des polypeptides terminaux, permettant l'alignement parallèle des molécules ;
- une glycosylation modérée, nécessaire à l'adhésion aux composants de la substance fondamentale.

Sur les trois types de collagènes interstitiels, le collagène de type III se distingue de part sa plus forte glycosylation. Cette importante glycosylation associée à l'élimination tardive des polypeptides terminaux explique que ce collagène réalise seulement des fibres peu épaisses [23].

1.2 le collagène des membranes basales

Il s'agit du collagène de type IV, protéine associant deux chaînes $\alpha 1$ (IV) à une chaîne $\alpha 2$ (IV).

Plusieurs propriétés biochimiques expliquent les propriétés particulières de ce collagène :

- les polypeptides terminaux sont conservés, interdisant ainsi l'organisation parallèle de ces molécules qui peuvent seulement former un réseau par établissement de liaisons entre les polypeptides terminaux;
- la glycosylation élevée favorise la liaison de la molécule aux protéoglycanes et glycoprotéines des membranes basales ;
- la distribution irrégulière de la glycine donne un caractère moins rigide et permet une dégradation plus facile par les protéases [23].

1.3 le collagène péri-cellulaire

Le collagène de type V est un collagène hétérotrimérique minoritaire dont la forme la plus fréquente est formée de deux chaînes $\alpha 1(V)$ et d'une chaîne $\alpha 2(V)$.

Il est associé au collagène de type I dont il régule le diamètre et l'organisation fibrillaire [9]. Il facilite également la mobilité des cellules conjonctives [25].

Ce collagène se trouve au contact direct de différentes cellules dans les membranes chorio-amniotiques, le foie, les muscles, l'os, les tendons et la peau [23].

1.4 les autres types de collagènes

Les autres types de collagènes ont surtout des rôles de liaisons entre les structures et dans la stabilisation de la matrice extracellulaire (MEC) [25].

1.5 localisation des différents collagènes

A l'exception des collagènes de type I, III, V et VI, qui sont distribués dans tous les tissus, la majorité des collagènes possède une distribution tissulaire spécifique. Ainsi, les collagènes de type II, IX, X et XI se retrouvent dans le cartilage hyalin, le fibrocartilage des disques intervertébraux et la vitrée de l'œil. Le type IV est présent dans les membranes basales, et le type VII contribue à la formation de jonctions épithélio-conjonctives. Les collagènes de type XV et XVIII présentent des séquences d'endostatines, impliquées dans la régulation de la formation des vaisseaux sanguins [10].

Type de collagène	Gènes	Localisation chromosomique	Protéines synthétisées	Pathologies	Localisation tissulaire
I	COL1A1	17q21.31-q22.06	proα1(I)	Ostéogenèse imparfaite SED de type VIIA	Forme $\alpha 1(I)_2 \alpha 2(I)$: ubiquitaire dans les tissus durs et mous; protéine majoritaire de l'os et de la
	COL1A2	7q22.1	proα2(I)	Ostéogenèse imparfaite SED de type VIIB SED de type II	peau. Forme $\alpha 1(I)_3$: rare, présence dans certaines tumeurs; cellules amniotiques
II	COL2A1	12q13.11-q13.2	proα1(II)	Syndrome de Stickler de type I Syndrome de Wagner type II Dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale Maladie de Kniest Hypochondrogénèse Achondrogénèse de type II Dysplasie métaphysaire Ostéoarthrose précoce Nécrose avasculaire primaire de la tête fémorale	Cartilage ; Vitrée ;
III	COL3A1	2q31	$pro\alpha 1(III)$	SED de type IV SED de type III	Tissus mous et organes creux
IV	COL4A1 COL4A2 COL4A3 COL4A4 COL4A5 COL4A6	13q34 13q34 2q36-q37 2q36-q37 Xq22 Xq22	proα1(IV) $proα2(IV)$ $proα3(IV)$ $proα4(IV)$ $proα5(IV)$ $proα6(IV)$	Syndrome d'Alport, récessif Syndrome d'Alport; récessif Syndrome d'Alport, lié à l'X Syndrome d'Alport, lié à l'X; leimyomatose	Membranes basales

V	COL5A1	9q34.2-q34.3	proα1(V)	SED de type I SED de type II	Tissus mous; Placenta;
	COL5A2 COL5A3	2q31	pro α 2(V) pro α 3(V)	SED de type I	Vaisseaux; Chorion
VI	COL6A1 COL6A2 COL6A3	21q22.3 21q22.3 2q37	$pro\alpha 1(VI)$ $pro\alpha 2(VI)$ $pro\alpha 3(VI)$	Myopathie de Bethlem Myopathie de Bethlem Myopathie de Bethlem	Microfibrilles dans les tissus mous et cartilages
VII	COL7A1	3p21.3	proα1(VII)	Epidermolyse bulleuse	Jonction épiderme-derme ; Fibrilles d'ancrage
VIII	COL8A1 COL8A2	3q12-q13.1 1q34.4-p32.3	pro α 1(VIII) pro α 2(VIII)		Cornée; Endothélium
IX	COL9A1	6q13	$pro\alpha 1(IX)$	Dysplasie polyépiphysaire Syndrome de Stickler type IV	Cartilage ; Vitrée
	COL9A2 COL9A3	1q33-p32.2 20q13.3	pro α 2(IX) pro α 3(IX)	Dysplasie polyépiphysaire Dysplasie polyépiphysaire	
X	COL10A1	6q21-q22.3	$pro\alpha 1(X)$	Dysplasie métaphysaire	
ΧI	COL11A1	1p21	$pro\alpha 1(XI)\alpha$	Syndrome de Stickler type II Syndrome de Marshall	$\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 1(II)$: cartilage
	COL11A2	6p21.3	proα2(XI)	Syndrome de Marshall Syndrome de Stickler type III Dysplasie otospondylomégaépyphysaire Surdité neurosensorielle Syndrome de Weissenbacher- Zweymuller	α1(XI)α2(V)α1(II) : vitrée

XII	COL12A1		proα1(XIII)	Tissus mous Collagène transmembranaire
XIV	COL14A1	·	proα1(XIII) proα1(XIV)	Tissus mous
ΧV	COL15A1	9q21-q22	proα1(XV)	Cellules
XVI	COL16A1	1p34	proα1(XVI)	Ubiquitaire
XVII	COL17A1	10q24.3	proα1(XVII) Epidermolyse bulleuse	Collagène transmembranaire des cellules épidermiques
XVIII	COL18A1	21q22.3	proα1(XVIII)	Cellules endothéliales
XIX	COL19A1	6q12-q14	proα1(XIX)	Ubiquitaire

<u>Tableau 3</u>: les différents types de collagènes, leurs localisations et les pathologies associées [23, 24, 25]

2. Les rôles du collagène

Les différents rôles du collagène sont liés à ses qualités mécaniques :

- la rigidité due à l'enroulement serré de la molécule :
- la résistance mécanique à la traction qui dépend des liaisons intermoléculaires au sein des fibrilles et de l'adhérence des molécules de la MEC :
- l'inextensibilité de la molécule de collagène.

Ces propriétés sont particulièrement marquées dans les tendons, les ligaments et aponévroses, ainsi que dans le derme réticulaire. Les molécules de collagènes assurent également la cohésion des tissus de tous les organes parenchymateux. Dans le cartilage, le collagène permet de maintenir les protéoglycanes sous tension.

La fixation de la fibronectine au collagène permet d'une part l'adhérence des cellules au support collagènique des différents tissus, mais également l'adhérence des plaquettes au collagène de type III des parois vasculaires après la destruction de l'endothélium et de sa basale, point de départ du processus d'hémostase.

Dans certains cas, le collagène peut influencer la différenciation cellulaire et l'organisation des tissus. Ainsi, la présence de collagène de type II permet la différenciation des cellules mésenchymateuses en chondrocytes. Au niveau de la cornée, le collagène synthétisé qui est déposé en réseau orthogonal guide l'invasion secondaire des fibroblastes. Le collagène de type III semble entraîner la différenciation des cellules musculaires et la charpente conjonctive formée par cette molécule guide la croissance et les ramifications de l'arbre bronchique dans le poumon fœtal [23].

3. Structure de la protéine collagènique

Chaque chaîne pré pro α possède une séquence signal d'environ vingt résidus permettant le passage à travers la membrane du réticulum endoplasmique granuleux (REG) et qui sera clivée pendant le transport dans le REG [10, 23].

A chacune de ces extrémités, la molécule de pro collagène présente des extensions polypeptidiques de 20 à 35 kDa, riches en résidus cystéines. Le polypeptide d'extension N-terminal ne présente que des ponts disulfures intrachaînes, alors que le polypeptide C-terminal forme des ponts intra et interchaînes. Le polypeptide C-terminal possède donc une forme globulaire qui facilite l'assemblage des chaînes, détermine la spécificité du collagène et entraîne la solubilité extracellulaire de la molécule. Après la sécrétion du pro collagène, ces deux polypeptides seront clivés par des amino et carboxy protéinases [23, 24].

4. Structure de la triple hélice

Chaque chaîne, de poids moléculaire 9.5Å, contient environ milles acides aminés et est spiralée vers la gauche en raison de la présence de la glycine, le plus petit acide aminé, mais aussi grâce à la répulsion mutuelle entre les prolines [23, 24]. L'association de trois chaînes entre elles entraîne une spiralisation vers la droite.

La triple hélice de collagène est formée d'une succession de triplet (Gly-X-Y)₃₃₈ dans lequel X et Y peut être n'importe quel acide aminé excepté le tryptophane et la cystéine.

Dans environ un tiers des triplets, la position Y est occupée par une hydroxyproline, précédée d'une proline. La position Y peut également être occupée par une lysine qui est souvent hydroxylée, en fonction du type de collagène [10].

Ainsi, tous les acides aminés 4-hydroxyproline et hydroxylysine sont exclusivement retrouvés en position Y, alors que la phénylalanine et la leucine seront présent en position X. L'arginine, acide aminé le plus basique, occupe préférentiellement la position Y, alors que l'acide glutamique, acide aminé le plus acide, est toujours retrouvé en position X [9, 10].

Cette distribution facilite la relation inter charge et augmente la résistance thermique de la triple hélice.

Les chaînes s'associent de telle manière que chaque chaîne respecte la chaîne adjacente. Ainsi, la glycine de la deuxième chaîne s'associe à l'acide aminé situé en position X de la première chaîne, et la glycine de la troisième chaîne est adjacente à l'acide aminé situé en position Y de la première chaîne [10].

La triple hélice est stabilisée par la création de liaison hydrogène entre les groupes amides de la glycine et l'oxygène des groupes carbonyles des acides aminés situés en position X des chaînes adjacentes. La structure en triple hélice est une des conditions du transport du collagène de type I à travers le réticulum endoplasmique granuleux (REG).

La structure en triple hélice du collagène offre une résistance à la dégradation par de nombreuses protéases, à l'exception des collagénases synthétisées par les cellules mésenchymateuses ou par certains micro-organismes. La résistance de la triple hélice aux protéases permet au collagène de présenter une structure extrêmement stable dans l'environnement extracellulaire. Une fois dénaturées, les chaînes sont légèrement plus sensibles aux protéases, ce qui assure un turn-over normal.

5. Biosynthèse du collagène

La biosynthèse du collagène se réalise en plusieurs étapes cellulaires et extracellulaires, ce qui nécessite l'intervention de plusieurs enzymes (Annexe 10, voir pp.153)

5.1 contrôle de la biosynthèse

Bien que la biosynthèse du collagène soit contrôlée à différents niveaux, tous les mécanismes qui interviennent dans ce processus ne sont pas encore connus. Par exemple, les gènes du collagène de type I sont localisés sur différents chromosomes, mais la relation physique pendant le cycle cellulaire est inconnue. Ces gènes sont présents en quantité identique, mais le taux de transcription est variable d'une chaîne à l'autre. L'expression des gènes est toujours coordonnée de manière à obtenir la synthèse de deux chaînes $pro\alpha 1(I)$ et d'une chaîne $pro\alpha 2(I)$ [10].

Une séquence nucléotidique située en amont du premier intron de COL1A1 et de COL1A2 permet de réguler l'expression du collagène dans un organe ou un tissu spécifique [10].

L'expression des gènes du collagène peut être altérée par de nombreux facteurs de croissance, mais également par l'absence de l'acide ascorbique, ce qui est le cas dans le scorbut [24].

La translation de certains ARN_m du collagène peut être influencée par des peptides qui dérivent des extensions N-terminales des chaînes de pro collagène de type I ainsi que par les séquences situées dans les extensions C-terminales des pro peptides [10].

Concernant les molécules hétérotrimériques, la proportion des différentes chaînes détermine la quantité de molécules disponibles, et la stabilité moléculaire est placée sous la dépendance de l'hydroxylation des prolines dont la quantité semble avoir une relation avec le taux de synthèse du collagène [10].

5.2 événements nucléaires

En moyenne, les gènes impliqués dans la synthèse du collagène possèdent plus de cinquante exons. Certains, tels que les gènes des collagènes de type VIII et X ont seulement trois exons, alors que d'autres, tel que le gène codant pour le collagène VII en a 118. Par conséquent, en raison de la quantité variable d'exons, l'épissage est un phénomène complexe [10].

On connaît peu de choses sur le contrôle de la translation de l'ARN_m du collagène. Des études réalisées par WIESTNER et al, ainsi que par NUSGENS et al, démontrent que des cellules humaines et animales qui présentent un défaut de clivage de la partie N-terminale du pro collagène de type I synthétisent moins de ce type de pro collagène que des cellules saines [10], ce qui suggèrent que le peptide amino-terminal participe à la régulation de la biosynthèse du collagène. Cette anomalie se retrouve dans le SED de type dermatosparaxis.

5.3 modifications post-transcriptionnelles

Les modifications post-transcriptionnelles se déroulent dans le réticulum endoplasmique granuleux (REG).

5.3.1 Hydroxylation

Ce phénomène, qui survient sur les chaînes pro- α avant l'organisation de celles ci en triple hélice, se produit sur les résidus lysine et proline [23].

L'hydroxylation de la proline permet d'obtenir l'hydroxyproline, molécule nécessaire à la stabilisation de l'hélice par des liaisons ioniques intramoléculaires. Ce phénomène est catalysé par deux proline hydroxylases qui agissent sur les prolines en position X et Y. L'hydroxyproline est un constituant pratiquement

spécifique du collagène, qui ne sera pas réutilisé après la dégradation de la molécule, et dont l'excrétion traduit le catabolisme de celle-ci [23].

La 4-proline-hydroxylase agit sur les résidus prolines situés en position Y. Pour entrer en action, cette enzyme nécessite au minimum le triplet X-Pro-Gly. Cette protéine, située au niveau de la membrane interne du REG, est un tétramère constitué de deux sous unités α et de deux sous unités β . La formation de la 4-hydroxyproline est essentielle à l'obtention de la stabilité thermique de la triple hélice [10].

Pour agir, la 3-proline-hydroxylase nécessite la séquence Gly-Pro-3HyPro-Gly. Le rôle exact de la 3-hydroxyproline n'est toujours pas connu [10].

L'hydroxylysine est obtenue à partir de l'hydroxylation de la lysine (Annexe 11, voir pp.154). Une partie de cette hydroxylysine sera le support de la glycosylation, le reste permet l'établissement des premières liaisons intermoléculaires qui conditionnent l'organisation du collagène en fibrille. Ce phénomène est catalysé par une lysyl-hydroxylase, molécule homodimérique située dans le REG [23].

Les lysyl et la prolyl-hydroxylases nécessitent la présence d'oxygène, d'ion Fe²⁺, d'alpha-céto-glutarate et d'un agent réducteur tel que l'ascorbate. L'action des enzymes sera déprimée par l'utilisation des corticoïdes, ce qui explique l'altération de la cicatrisation observée dans le cadre des corticothérapies pendant une longue durée [23, 24].

5.3.2 Glycolysation

Des molécules de galactose ou des complexes galactosyl-glucose sont fixés sur certaines hydroxylysine avant l'enroulement des molécules en triple hélice. Ce phénomène se réalise grâce à l'intervention de collagène-galactosyl-transférases et de collagène-glycosyl-transférases, à partir d'UDP-oses [23].

Ces chaînes osidiques participent aux liaisons qui s'établissent entre le collagène et les différents complexes glycoprotidiques (Annexe 12, voir pp.155). Dans le cadre du collagène interstitiel, ces liaisons conditionnent la résistance mécanique des fibres et les qualités mécaniques particulières de certains tissus tels que le cartilage. Elles assurent la structure des membranes basales dans le cas du pro collagène de type IV [10].

L'importance de la glycosylation dépend à la fois du temps de latence avant l'enroulement en triple hélice mais aussi de l'action des enzymes [23].

5.3.3 formation de la triple hélice

L'association et l'organisation des trois chaînes α en triple hélice débutent par la formation de liaisons disulfures entre des chaînes de cystine du polypeptide C-terminale. Cette conformation est ensuite stabilisée par des liaisons ioniques entre hydroxyproline [23].

A la fin de ces étapes, qui se déroulent dans le REG, on obtient un pro collagène rigide qui pourra être excrété.

5.4 Excrétion

L'excrétion concerne uniquement le pro collagène organisé en triple hélice, qui comporte donc une quantité suffisante d'hydroxyproline [10, 23].

Ce phénomène se réalise grâce à l'appareil de golgi. Il peut être compromis par l'utilisation de deux molécules qui entravent l'action des microtubules [23] :

- la vinblastine ou vincaleucoblastine, agent anti cancéreux ;
- la colchicine, alcaloïde utilisé pour le traitement de la goutte, qui possède aussi une activité anti-inflammatoire non spécifique, une action antimitotique et un effet leucopéniant transitoire. Son dérivé, la thiocolchicoside, exerce un effet myorelaxant.

5.5 les étapes extracellulaires

A la sortie du fibroblaste, les molécules de pro collagènes sont solubles, elles seront successivement insolubilisées sous forme de molécules de collagène, puis organisées en fibrilles et en fibres.

5.5.1 transformation du pro collagène en collagène

Cette transformation se réalise grâce à l'élimination des peptides terminaux, phénomène dépendant de l'action des pro collagènes N et C-peptidases. Ces enzymes seront fonctionnelles dans un milieu à pH neutre, et en présence d'un cation divalent tel que le Ca²⁺ [10].

Ces deux enzymes, sécrétées par les cellules conjonctives, agissent dans le milieu extracellulaire soit au voisinage immédiat des fibroblastes pour le collagène de type I, soit à distance des chondrocytes pour le collagène de type II [23].

5.5.2 formation et stabilisation des fibrilles du collagène

Suite à l'élimination des polypeptides terminaux, les molécules de collagène s'alignent régulièrement sous le contrôle des glycoprotéines de structure et des protéoglycanes dans le but de former des fibrilles de collagènes [23].

Les fibrilles ainsi formées n'acquièrent leur résistance mécanique qu'après l'établissement de liaison entre les chaînes α et entre les molécules de collagène. Ces liaisons débutent par la formation de groupes aldéhydes par désamination oxydative de la lysine et de l'hydroxylysine, sous l'action de la lysyl-oxydase dont le cofacteur est le cuivre. Cette enzyme est inhibée par l'action du béta-aminopropionitrile, neurotoxine retrouvée dans les pois du genre *lathyrus*, et qui agit comme analogue structural des neurotransmetteurs glutamate [23].

Dans un second temps, une condensation aldol permet d'établir des liaisons intramoléculaires à partir des aldéhydes de groupe allysines proches de l'extrémité N-terminale [23].

Les liaisons intermoléculaires s'établissent en plusieurs étapes :

- Formation de liaisons de type aldimines ou base de Schiff (CHOH-CH=N-CH₂), entre les groupes aldéhydes et amines des chaînons lysines, allysines, hydroxylysine et hydroxyallysines. Ces liaisons sont peu stables à la chaleur et aux acides dilués, et seront entravées par la pénicillamine.
- Certaines liaisons aldimines sont transformées en liaisons cétones (CO-CH₂-NH-CH₂), plus stables. La proportion de liaisons cétones dépend du taux d'hydroxylation préalable du collagène. Ainsi, ce type de liaison prédomine dans l'osséine et le cartilage, alors que les liaisons aldimines prédominent dans les tendons et le derme.

Les liaisons aldimines peuvent également être stabilisées par d'autres transformations, en particulier par l'oxydation et la formation d'une liaison peptide [23].

5.5.3 formation des fibres

Le processus conduisant au groupement des fibrilles en fibres ou faisceaux plus ou moins épais est encore inconnu. Il semble dépendre du type de collagène et des liaisons qu'il établit avec les complexes glycoprotidiques [10, 23].

6. <u>Dégradation du collagène</u>

Grâce à l'enroulement hélicoïdal, les molécules de collagènes sont protégées contre la protéolyse par les hydrolases et les protéases. Par conséquent, la molécule doit être déroulée pour permettre l'action de ces enzymes.

Les collagénases des mammifères interrompent les trois chaînes α aux trois quart de leur longueur, à partir de l'extrémité N-terminale. L'enroulement des deux fragments est instable et ils sont aisément protéolysés par les hydrolases et les protéases, avec ou sans phagocytose.

Ces collagénases sont en particulier sécrétées par les cellules phagocytaires, surtout les polynucléaires, sous forme de précurseurs inactifs, secondairement activés par diverses enzymes protéolytiques : plasmine, trypsine, protéases des polynucléaires. Leur action est donc inhibée par les anti protéases plasmatiques. La collagénase des macrophages intervient dans le remodelage permanent de l'os à partir des ostéoclastes.

Les collagénases bactériennes fragmentent les chaînes α sur toute leur longueur directement en oligopeptides et acides aminés.

La triple hélice des collagènes interstitiels peut être instable dans certaines conditions, les rendant ainsi accessibles aux protéases :

- le défaut d'ascorbate, observé dans le scorbut, s'associe à une diminution de la quantité d'hydroxyproline ;
- l'héparine diminue le nombre de liaisons intramoléculaires, ce qui participe à l'ostéolyse parfois observée sous héparinothérapie.

La phagocytose de fibres de collagène non dégradées est un phénomène peu fréquent qui peut intervenir lors de certains processus normaux de résorption tissulaire accélérée, tels que :

• l'involution de l'utérus gravide après l'accouchement :

• la régression de la gaine conjonctive du follicule pilaire pendant la phase catagène du cycle des poils [23].

II. Les anomalies histologiques et moléculaires à l'origine du SED

1. Quelques rappels de génétique

Au cours de l'évolution, l'ADN du génome humain est soumis à diverses modifications transmissibles: les mutations. Si une mutation germinale ne perturbe pas sérieusement la capacité de l'individu à avoir des descendants capables de transmettre cette mutation, elle est transmise aux autres membres de la population. On parle de polymorphisme de l'ADN quand plus d'un allèle est retrouvé au niveau de ce locus dans la population humaine avec une fréquence supérieure à 0.01.

En 1985, COOPER et al [26] ont calculé l'hétérozygotie moyenne de l'ADN génomique humain, et l'ont évalué à 0.0037. Par conséquent, environ une base sur 250 à 300 diffère entre les séquences allèliques.

1.1 les mutations simples

Ces mutations mettent en jeu une séquence d'ADN unique. Elles peuvent être introduites par une exposition à différents types de mutagènes extérieurs ou extracellulaires. Cependant, la principale source est due aux erreurs spontanées de réplication et de réparation de l'ADN.

Très souvent, une mutation génique délétère dans une cellule somatique est sans conséquence : la mutation peut entraîner la mort de cette cellule unique et n'aura donc aucune conséquence sur les autres cellules. Dans certains cas, elle peut conduire à la poursuite inappropriée de la mitose et être à l'origine du développement d'une tumeur.

1.1.1 les substitutions de bases

Elles sont parmi les mutations les plus fréquentes et peuvent être regroupées en deux classes [26] :

- les transitions qui correspondent à la substitution d'une pyrimidine par une autre pyrimidine (C ou T), ou d'une purine par une autre purine (A ou G);
- les transversions sont des substitutions d'une pyrimidine par une purine ou d'une purine par une pyrimidine.

Chez les mammifères, le taux de la transition est supérieur à celui de transversion car la transition conduit généralement à une meilleure conservation de la séquence polypeptidique.

Les substitutions de bases vont avoir plusieurs conséquences :

 Les mutations silencieuses ou synonymes: dans ce cas, elles n'entraînent pas de modifications des acides aminés. Cette mutation, la plus fréquente dans l'ADN codant, survient au niveau de la troisième base du codon, voire au niveau de la première base pour l'arginine et la leucine. Ce type de mutation sera pathogène quand elle active un site cryptique d'épissage.

- La mutation non-sens entraîne le remplacement d'un codon déterminant un acide aminé par un codon de terminaison. Elle sera associée à une diminution massive de la fonction du gène.
- La mutation faux sens est une substitution non synonyme qui entraîne le remplacement d'un acide aminé par un autre. Elles peuvent être classées en deux sous-groupes :
 - substitution conservatrice : l'acide aminé est remplacé par un autre chimiquement similaire, diminuant ainsi l'effet sur la fonction protéique ;
 - substitution non conservatrice : elle entraîne le remplacement d'un acide aminé par un autre présentant une chaîne latérale différente.

1.1.2 les délétions et insertions

La délétion correspond à la suppression d'au moins un nucléotide dans la séquence, alors que l'insertion est le phénomène inverse.

Ces deux phénomènes, pouvant affecter un ou plusieurs nucléotides, sont fréquents dans l'ADN non codant mais très rare dans l'ADN codant. En effet, ces mutations sont capables d'introduire un décalage du cadre de lecture entraînant ainsi une modification complète de la séquence en acide aminé en aval de la mutation et donc l'introduction précoce d'un codon de terminaison. Même dans les cas où ces mutations n'entraînent pas de modification du cadre de lecture, elles conduisent souvent à une altération de la fonction du gène en supprimant, par exemple, une séquence codant clé.

1.2 échange de séquences d'ADN

Plusieurs classes de mutations comportent des échanges de séquences entre des séquences allèliques ou non allèliques. Elles impliquent souvent des séquences répétées [26].

1.2.1 le mésappariement par glissement de brins ou mis-match

Dans cette classe de mutation, on retrouve une variation de la longueur des allèles des microsatellites et des locus constitués de marqueurs tétra nucléotidiques sans échange de marqueurs flanquants. Les nouveaux allèles semblent différer d'une seule unité par allèle parental.

Le mésappariement par glissement de brins intervient quand l'appariement normal entre les deux brins complémentaires de la double hélice est altéré par le décalage des répétitions sur les deux brins.

Ce mécanisme peut survenir sur l'ADN réplicatif mais reste plus fréquent dans l'ADN non réplicatif.

1.2.2 les échanges d'ADN par crossing-over

La recombinaison homologue est un phénomène de recombinaison survenant lors de la méiose ou, rarement, lors de la mitose entre deux séquences d'ADN identiques ou très similaires. L'échange de chromatides sœurs est une forme analogue d'échange de séquence qui implique la cassure des chromatides sœurs individuelles et la rejonction des fragments initialement situés sur différentes chromatides du même chromosome. Dans le cas d'enjambement intra génique identique entre deux allèles, un nouvel allèle peut en résulter, représentant un gène de fusion ou gène hybride qui n'aura aucune conséquence génétique en raison de la conservation de la séquence d'ADN.

Le crossing-over est une forme de recombinaison intervenant sur des chromatides non-sœurs. L'échange qui en résulte entraîne donc une délétion sur une des chromatides et une insertion sur l'autre.

1.3 les localisations préférentielles des mutations pathogènes

Les mutations pathogènes peuvent survenir dans trois régions distinctes d'un locus génique [26] :

- Séquence codante d'un gène : dans ces séquences, on retrouve surtout des substitutions non synonymes qui vont avoir trois types de conséquences :
 - la formation d'une protéine tronquée : l'effet sur l'expression génique dépend de la stabilité du produit polypeptidique, de l'étendue de la partie manquante et de l'importance fonctionnelle des acides aminés manquants ;
 - la formation d'un ARN_m instable en raison de la présence précoce d'un codon de terminaison;
 - l'omission d'un exon, également possible lors d'une mutation synonyme dans un site cryptique d'épissage. Si l'omission de l'exon n'entraîne pas un décalage de lecture, et si les acides aminés ne sont pas essentiels à la fonction, les conséquences phénotypiques seront moindres. Ce phénomène peut se retrouver de manière naturelle dans le cas de certains exons, pour former un transcrit alternatif, ce qui est le cas pour les immunoglobulines.
- Séquences non codantes intra géniques possédant des séquences nécessaires à l'expression correcte du gène. Selon COOPER et al [26], de telles mutations ne représentent que 10 à 15% des mutations pathogènes totales du locus génique.
- Séquences régulatrices à l'extérieur des exons : la plupart de ces mutations ont été identifiées dans les éléments conservés situés juste en amont du premier exon, surtout dans les sites promoteurs.

1.4 les facteurs influençant l'expression des mutations pathogènes

L'expression d'un phénotype pathogène va dépendre de plusieurs facteurs [26] :

- Le type de mutation et la façon dont l'expression du gène mutant est altérée : la plupart des mutations sont responsables d'une diminution voire de l'abolition de l'expression génique. Dans quelques cas l'expression génique sera inappropriée.
- Le degré d'expression chez l'hétérozygote : dans le cadre des pathologies récessives, la présence d'un seul allèle normal est suffisante pour maintenir un phénotype clinique normal ou du moins modéré. Au contraire, les sujets homozygotes pour l'anomalie ou les pathologies dominantes verront la perte de la fonction protéique.
- La proportion et la nature des cellules dans lesquelles le gène mutant est présent. Les mutations qui sont présentes dans toutes les cellules, pour les mutations héréditaires, ou dans la plupart d'entre elles, quand la mutation survient à un stade précoce du développement, ont plus de risque d'avoir un effet important que celles présentes dans un petit nombre de cellules ou dans celles où le gène n'est pas exprimé. Les cancers ne rentrent pas dans ce cadre car ils se développent à partir de la mitose incontrôlée d'une seule cellule mutante.
- Origine parentale de la mutation : l'importance de ce phénomène est connue pour les mutations survenant soit sur les chromosomes X et Y, soit sur les mutations dans l'ADN mitochondrial, exclusivement transmis par la mère.

2 Les altérations du collagène

2.1 aspects histologiques

Le diagnostic des SED les plus fréquents, à savoir les types classique, hypermobile et vasculaire, repose avant tout sur la clinique. Dans le cadre des deux premiers types, l'examen d'une biopsie cutanée en microscopie optique est peu démonstratif. En revanche, dans le cadre du type vasculaire, cet examen permet de visualiser l'amincissement du derme. Il montre aussi une hypoplasie du collagène avec une perte de cohésion, ce qui contribue à donner aux vaisseaux une apparence béante (annexe 13, pp.155) [9].

L'examen d'une biopsie cutanée en microscopie électronique permet de révéler un certain nombre d'anomalies du collagène parfois associées à des anomalies au niveau des fibres élastiques.

Le collagène peut présenter plusieurs aspects [27] :

- <u>Le collagène en forme de fleur</u> est l'anomalie la plus fréquente. Elle se voit en section transversale à l'intérieur des faisceaux de collagène (annexe 14, pp.156). En section longitudinale, elles forment des fagots de fibres épaisses qui s'entortillent. La striation habituelle du collagène est conservée.
- <u>Le collagène dentelé</u>: les fibres de collagène présentent des contours en dents de scie. Cette image correspondrait à des fibres en fleur en formation.

- <u>Le collagène effiloché</u>: il s'agit d'une anomalie rare qui peut se retrouver soit sur toute la longueur, soit aux extrémités des fibres de collagène. Cet aspect peut parfois se retrouver sur des fibres en fleur ou des fibres normales.
- <u>Les variations de diamètre</u>: les fibres de collagène entourant les fibres présentant une forme anormale peuvent être soit plus grosse, soit plus petite que des fibres normales. Les deux types peuvent coexister dans une même région.

Les anomalies atteignant les fibres élastiques peuvent se retrouver sur les deux constituants de celle-ci : l'élastine et les microfibrilles. Les principales anomalies retrouvées sont :

- Un déficit ou un excès de fibres élastiques : il est possible que ces fibres subissent des variations dans la taille, l'aspect voire la distribution (annexe 15, pp.156) [27].
- Des modifications dans la quantité et/ou l'organisation des microfibrilles, mais pas dans la forme.
- L'élastine peut former des globules peu denses, indépendants ou attachés aux microfibrilles, suite à des dépôts plus ou moins importants.
 Ces dépôts, qui peuvent apparaître réticulés ou granuleux, sont fortement marqués par les colorations cationiques.

Les résultats les plus nets seront surtout observés dans le SED de type vasculaire (annexe 16, pp.156) [9], où on retrouve fréquemment :

- une hypoplasie très marquée du collagène avec des fibrilles raréfiées, de diamètre diminué, mal assemblées au sein des faisceaux collagèniques, d'aspect ébouriffé;
- une augmentation relative des fibres élastiques normales ou effilochées avec la réapparition de la structure microfobrillaire ;
- une substance fondamentale abondante :

les fibroblastes présentent un réticulum endoplasmique très dilaté suite à la diminution de la sécrétion du procollagène III.

2.2 les anomalies au niveau du collagène de type V

Le gène COL5A1, localisé sur le chromosome 9q34.2-q34.3 est un gène large constitué de 66 exons distribués sur plus de 150kb. Le gène COL5A2 qui se trouve sur le chromosome 2q31 est constitué de 52 exons, distribués sur 67kb. Le gène COL5A3 est situé sur le chromosome 19p13.2 [28].

WORDSWORTH et al, ainsi que SOKOLOV et al [28] ont exclu toute participation du collagène de type I dans le SED de type classique, et ce à partir du génotypage de plusieurs familles atteintes. En 1995, ANDRIKOPOULOS et al [28] démontrent que le collagène de type V est impliqué dans ce type de SED, à partir de souris transgéniques présentant une délétion homozygote au niveau du gène col5a2. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme par LOUGHLIN et al en 1995 ainsi que par BURROWS et al en 1997.

BIRK et al (1990) puis MARCHANT et al (1996) démontrent qu'une diminution du taux de collagène de type V dans la cornée de poulet est responsable d'une perte de régulation du diamètre des fibres de collagènes de type I et V [29]. LEISENMAYER (1993) et MARCHANT et al ont suggéré que le domaine amino-

terminal du collagène de type V, situé à la surface des fibrilles, régule la croissance par des mécanismes stériques et électrostatiques [29].

En 1996, TORIELLO et al [29, 30] ont exposé le cas d'un patient présentant une Hypomélanose de lto associé à un SED de type classique. Ce patient présentait une translation entre les chromosomes 9 et X qui interrompt l'intron 24 du gène COL5A1.

Environ la moitié des patients atteints de SED de type classique sont porteurs de mutations au niveau des gènes COL5A1 et COL5A2 (Annexe 17, pp.157) [7]. Actuellement, aucune mutation n'a été retrouvée au niveau de COL5A3 [28]. Le taux relativement faible de détection des mutations dans les gènes du collagène de type V suggère une hétérogénéité de la maladie [9].

Dans environ un tiers des cas de SED classique, la mutation est responsable de l'apparition d'un codon de terminaison prématuré qui entraîne la formation d'un allèle non fonctionnel [28, 30] à l'origine d'un ARN_m instable.

Il existe un certain nombre de mutation altérant l'intégrité de la structure du collagène de type V. La majorité de ces anomalies sont des mutations au niveau du site d'épissage qui entraîne la perte de l'exon en cause.

RICHARDS et al en 1998, GIUNTA et STEINMANN en 2000, ainsi que MALFAIT et al en 2004 ont décrit une substitution de la glycine par un acide aminé plus gros au niveau de la triple hélice [31]. Très peu de substitution de la glycine par un autre acide aminé ont été décrites pour le collagène de type V ou XI, impliqué dans le syndrome de Stickler, alors que ce phénomène est plus fréquent pour les collagènes de types I, II et III. En 2000, GIUNTA et STEINMANN [31] ont décrit le cas d'un patient présentant une forme sévère de SED de type classique et chez qui ils ont retrouvé une substitution de la glycine située en position 1489 par un acide glutamique, associée à une substitution de la glycine retrouvée en position 530 par une sérine. En 2002, GIUNTA et al [31] ont publié le cas d'un patient de 4 ans homozygote pour la substitution de la glycine en sérine, et chez qui aucune autre anomalie n'est retrouvée. Ces deux cas ont permis à GIUNTA et son équipe de conclure que le caractère homozygote de cette substitution est responsable de la maladie, et que le caractère hétérozygote, quand il est associé à un SED préexistant, influe sur la sévérité de la maladie.

En 1997, DE PAEPE et al ont découvert une substitution d'une cystéine en sérine au niveau de l'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 1$ du collagène de type V. Cet acide aminé est essentiel à la formation d'une liaison disulfure entre les chaînes pro α et à l'initiation de la triple hélice. WENSTRUP et al ont publié en 1996 un cas dans lequel ils retrouvent une mutation au niveau de l'extrémité C-terminale du propeptide pro $\alpha 1(V)$, responsable de la perte d'un exon. Dans ces deux cas, les mutations empêchent l'incorporation de la chaîne pro $\alpha 1(V)$ mutante dans la molécule de collagène réduisant ainsi le taux de collagène de type V hétérotrimérique [28].

BURROWS et al [29] ont décrit une mutation au niveau du gène COL5A1 responsable d'une anomalie d'épissage de l'exon 33 et donc de la perte de celui-ci. Cependant, le fait que la protéine mutante ne représente que 30% des protéines totales suggère que la mutation a été permise par un épissage alternatif de l'exon 33. Les auteurs sont incapables de préciser si le phénotype est causé

par la diminution du taux de collagène de type V, par la présence de la protéine mutante, ou par la présence des deux.

Bien qu'on puisse retrouver quelques variabilités dans la sévérité des phénotypes, il n'existe pas de réelles corrélations entre le phénotype et le génotype. Ainsi, il n'existe pas de différence dans la sévérité des tableaux cliniques entre un patient présentant une mutation conduisant à un codon de terminaison prématuré, celui qui présente une mutation au niveau de la structure, et ceux chez qui on ne retrouve pas de mutation [28, 30].

En raison de la proportion élevée de mutation au niveau du gène COL5A1, la recherche d'un allèle inactif pour ce gène est le premier test moléculaire à réaliser pour établir un diagnostic de SED de type classique [30].

2.3 les anomalies au niveau du collagène de type I

Classiquement, les anomalies affectant le gène du collagène de type I sont impliquées dans les ostéogenèses imparfaites. Cependant, une mutation soit du gène COL1A1, soit du gène COL1A2 conduit à la perte du site de clivage, par l'amino protéinase, du procollagène de type I. Ce type d'anomalie est responsable du SED de type arthrochalasique.

Une mutation entraîne la perte partielle ou totale de l'exon 6 dans le gène COL1A1 ou COL1A2, responsable d'un défaut d'action de la peptide N-terminale [32].

MALFAIT et al [7] ont démontré que ce type de mutation dans la partie la plus amino terminale du collagène de type I interfère aussi avec l'action de la N-terminale propeptide, malgré le fait que la molécule ait gardé son site de clivage intact. Ces mutations sont responsables d'un phénotype hybride présentant un SED et une ostéogenèse imparfaite (OI).

En 2000, NUYTINCK et al [28] ont identifié, chez deux patient atteint d'un SED de type classique, une substitution au niveau de la chaîne α 1 du collagène de type I qui remplace une arginine par une cystéine au niveau de l'acide aminé 134. Cette mutation n'a par été retrouvé dans l'étude mené par l'équipe de MALFAIT sur 48 patients présentant ce type de SED [31]. Les auteurs ont donc conclu que ce type de mutation est rare.

Un déficit complet en chaîne $\alpha 2(I)$, de manière homozygote ou hétérozygote, a été décrit chez huit patients [32]. Les signes cliniques observés chez ces personnes sont extrêmement variables. Ils peuvent aller d'une OI sévère à un phénotype associant un SED et une OI. Ces anomalies sont associées chez les patients adultes à des anomalies valvulaires qui nécessitent une chirurgie cardiaque [33]. En raison de la gravité des problèmes cardiaques chez la plupart des patients porteurs de cette anomalie, SCHWARZE et al ont nommé ce phénotype SED cardiovasculaire. Dans la majorité des cas décrits, la mutation au niveau du COL1A2 conduit à l'apparition d'un codon non-sens et à la perte de la fonction de la protéine [33].

2.4 les anomalies au niveau du collagène de type III

Des mutations au niveau du gène COL3A1 sont impliquées dans le SED de type vasculaire.

Le gène COL3A1, localisé sur le chromosome 2q31-q32, possède 52 exons distribués sur 44kd [34]. Plus de 200 mutations ont été identifié dans ce gène, et toutes conduisent à la synthèse d'un procollagène de type III anormal. Environ deux tiers de ces mutations sont des substitutions uniques entraînant le remplacement d'une glycine, acide aminé essentiel dans la triple hélice, par un autre acide aminé.

Parmi les autres types de mutations que l'on peut retrouver dans ce gène, la majorité sont des mutations du site d'épissage responsable de la perte de l'exon dans l'ARN_m. On peut aussi retrouver une large perte de génome dans un petit nombre de cas (KUIVANIEHI et al en 1997). Il n'existe pas de corrélation entre la nature ou la localisation de la mutation et le type ou la fréquence des complication [34].

PEPIN et al en 2000 puis SCHWARZE et al en 2001 [34] ont exposé des cas de patients présentant un SED de type vasculaire et chez qui on retrouve une mutation au niveau du gène COL3A1 responsable d'une modification de structure de la protéine. A partir de ces études, l'équipe de SCHWARZE suggère qu'une diminution de 50% de la quantité de collagène de type III est aussi néfaste que d'autres types de mutations telles que des anomalies de formes.

En 1996, POPE et al ont publié un article dans lequel ils suggèrent que des individus chez lesquels il existe une mutation altérant les séquences proches de l'extrémité carboxy-terminale de la triple hélice présentent plus facilement un caractère acrogérique [34].

Seul un cas de SED de type parodontal a été décrit avec une diminution du taux de collagène de type III. Cependant, aucune anomalies biochimiques ou de structure n'a été détecté [35]. Un cas rapporté par MATAIX et al en 2008 retrouve une diminution significative du taux de collagène III (61% par rapport à un sujet sain), mais celle-ci ne semble pas associée à une réduction des capacités sécrétoires de fibroblastes. On peut remarquer que la diminution de la synthèse affecte également le collagène de type I qui diminue de 31% par rapport à la normale. Le taux anormal de collagène de type I peut s'expliquer par la déficience du collagène de type III qui joue un rôle capital dans la formation du collagène I [36].

3 Les anomalies des protéines de la matrice extracellulaire

Bien que le SED soit principalement associé à une anomalie du collagène, surtout de type V, d'autres protéines matricielles peuvent être impliquées dans le syndrome.

3.1 les ténascines

3.1.1 description des ténascines

Les ténascines constituent une famille de large glycoprotéines matricielles qui possèdent toutes une structure identique avec un domaine amino-terminal probablement responsable de l'oligomérisation, la répétition de motifs EGF, un nombre variable de modules de fibronectine de type III et une extrémité C-terminale similaire à celle du fibrinogène [37]. Les monomères de ténascine ont une masse moléculaire variant de 190 à 300kDa selon l'isoforme [22].

On dénombre cinq types de ténascines, notées C, R, X, Y et W (N dans certaines publications). Les isoformes les mieux connues sont [22] :

- La ténascine C qui est la forme la plus répandue, fortement exprimée pendant le développement, surtout dans les sites de condensation du mésenchyme.
- La ténascine R est retrouvée au niveau du système nerveux central où elle aurait un rôle dans la croissance neuronale et le guidage axonal.
- La ténascine X est exprimée chez l'embryon, mais se retrouve également dans plusieurs tissus collagèniques de l'adulte.

3.1.2 les signes cliniques et histologiques d'un déficit en ténascine X

Le déficit en ténascine X (TNX) est associé à une variante de SED hypermobile. Les patients présentent une importante hypermobilité articulaire, ainsi que d'autres complications telles qu'un prolapsus de la valve mitrale ou une bronchopneumopathie chronique obstructive. Malgré la quantité élevée de TNX dans l'adventice de l'aorte normale, aucune dilatation ou dissection aortique n'a été décrite chez les patients étudiés [38].

L'hyperextensibilité cutanée et les ecchymoses de taille importante suite à des traumatismes mineurs sont caractéristiques d'un déficit complet en TNX mais ne se retrouvent pas chez les sujets hétérozygotes pour l'anomalie [39]. Les patients ne présentent pas de cicatrices atrophiques [40].

Le gène de la TNX est localisé à proximité du gène CYP21B qui code pour la 21-hydroxylase, enzyme essentielle dans la biosynthèse de la cortisol et des minéralocorticoïdes. L'altération de ce gène est responsable d'une maladie récessive, l'hyperplasie adrénalienne congénitale [38] que BURCH et al ont retrouvé associé à un SED hypermobile chez un patient présentant un déficit en TNX [40] (annexe 18, pp.158).

L'examen d'une biopsie (annexe 19, pp.158) révèle des fibres de collagène avec un diamètre et une forme normale, mais une densité fortement réduite dans le derme, conduisant à une diminution de 30% du collagène cutané [37,40]. Comparé à un groupe de sujets sains, les fibres élastiques du derme papillaire chez les patients porteurs d'un déficit en TNX sont fortement diminuées, alors qu'il n'existe pas de différences entre les sujets sains et les personnes présentant un SED de type hypermobile sans atteinte de la TNX [37, 39]. Beaucoup de fibres élastiques présentent un aspect mité et des contours irréguliers.

On retrouve de nombreuses fibres d'élastine immatures avec entre autre une faible liaison entre les fibres [37]. Dans l'étude de SWEERS et al qui porte sur 4 patients présentant cette anomalie, on observe des fibres élastiques de petites tailles à la fois dans le derme papillaire et dans le derme réticulaire chez trois de ces patients. De plus, les fibres présentent des inclusions de débris. De nombreuses fibres d'élastine semblent être organisées de manière indépendante par rapport aux microfibrilles initiales car presque aucune microfibrilles ne sont présentent dans et autours des fibres élastiques [37].

3.1.3 le rôle de la ténascine X dans le SED

Une étude de MINAMITANI et al, réalisée in vitro, suggère que la TNX native se lie au collagène et que la protéine native diminue à la fois le taux et l'allongement des fibrilles en formation [38]. LETHIAS a montré que la TNX est aussi capable de se lier à la décorine, petit protéoglycane riche en leucine qui se fixe au collagène et régule la fibrillogénèse. L'immunofluorescence permet de localiser la TNX à la surface des fibrilles, alors que cette coloration est absente chez les patients présentant un déficit en TNX [38].

Les anomalies de l'élastine ne sont présentent dans aucune autres formes de SED, démontrant ainsi que la présence d'anomalies des fibres élastiques est un résultat direct du déficit en TNX et non pas une conséquence des atteintes du collagène [38].

La TNX peut aussi fournir un ancrage des fibres élastiques avec les cellules par interaction avec les intégrines cellulaires $\alpha V\beta 3$. Ainsi, les fibres élastiques sont stabilisées et organisées [37].

Il n'existe pas de corrélations entre la taille, le nombre de fibres élastiques et l'âge des patients. Par conséquent, ce phénotype est présent dès l'enfance [37].

La réduction du taux de collagène chez les patients de l'étude de SWEERS, mais aussi chez des souris transgéniques déficientes en TNX (MAO et al, 2002) permet de supposer que les symptômes observés sont causés par les anomalies des fibres élastiques, mais aussi par l'altération qualitative ou quantitative du collagène [37]. La perte du collagène dans le derme réticulaire ne semble pas être compensée par une augmentation du taux de glucosaminoglycanes (GAG). Le décalage entre la diminution du taux de collagène et l'épaisseur normale de la peau peut être expliqué par l'œdème qui est aussi responsable de l'aspect velouté de la peau de ces patients [37].

D'un point de vue génétique, on peut retrouver une protéine tronquée ou une large délétion dans chaque allèles du gène de la TNX, indiquant l'origine récessive de la pathologie [28].

De nombreuses substitutions ont été décrites [39] :

- la substitution d'une leucine par une isoleucine en position 4033, mutation probablement non délétère car la longueur de fibres élastiques de ces patients n'est pas altérée,
- la substitution de l'arginine par du tryptophane en position 29 est associée à un SED de type hypermobile;

• la substitution d'une valine par une méthionine en position 1195 peut aussi être responsable de la maladie car les patients présentent une altération significative de la longueur des fibres élastiques.

Le diagnostic d'un SED causé par un déficit en TNX peut être évoqué chez des patients présentant des signes cliniques de SED hypermobile, sans la présence de cicatrices atrophiques et chez qui on ne retrouve pas de parents malades, ou quand la pathologie est présente dans une seule génération. La réalisation d'un test recherchant le déficit en TNX à partir du sérum du patient permet un diagnostic précis de ce type de SED [40].

3.2 la décorine

La décorine appartient à la famille des protéoglycanes riches en leucine, avec une distribution tissulaire ubiquitaire.

3.2.1 les rôles de la décorine et son implication dans le SED

Cette protéine semble jouer un rôle biologique dans l'assemblage de la MEC, dans l'adhésion cellulaire, la migration et la prolifération cellulaire. Les rôles clés de cette protéine sont de se lier aux molécules de collagène de type I, II, III, VI et XIV, mais aussi de réguler la fibrillogénèse du collagène.

DANIELSON et al [41] ont trouvé une formation anormale de collagène associée à une fragilité cutanée chez des souris transgéniques déficientes en décorine. Le réseau de collagène est faiblement empaqueté et montre des contours irréguliers avec de nombreuses fibrilles anormalement fusionné à des fibres de collagènes plus larges. La fragilité cutanée peut être associée à la formation de fibrilles de collagène anormales et à des anomalies de la matrice en l'absence de décorine.

Chez l'Homme, FUSHIMI et al en 1989, puis WU et al en 2001 [41], ont rapporté des cas de SED associés à un déficit en décorine. Ces patients présentent un ulcère cutané qui ne parvient pas à cicatriser malgré la réalisation de plusieurs autogreffes de peau. Ces lésions ne montrent aucun signes d'infection bactériennes ou fongiques. La biopsie de cette région révèle une zone inflammatoire et l'absence d'inflammation vasculaire. Les patients ne présentent pas d'hypermobilité articulaire, la peau est douce, fine et hyperextensible avec le réseau veineux superficiel visible par transparence.

3.2.2 les aspects histologiques et biologiques du déficit en décorine

WU et al [41] ont comparé des biopsies cutanées d'une patiente de 48 ans présentant un déficit en décorine avec celles d'une personne saine, de même sexe et de même âge.

Les glycosaminoglycanes (GAG) issus du sujet contrôle contiennent 3 mg d'acide uronique par gramme de tissus secs. Ces GAG sont essentiellement composés de dermatane sulfate, qui représentent environ 50% des GAG, d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate. Au contraire, chez la patiente, on retrouve 1.4 mg/g de

GAG avec uniquement de l'acide hyaluronique. Sachant que le dermatane sulfate cutané est lié à la décorine, son absence peut être liée soit à un déficit en décorine, soit à un déficit d'activité enzymatique pour la synthèse des GAG.

La réalisation d'un Western blot montre un taux fortement diminué de la décorine sécrétée par les fibroblastes du patient comparé au taux de cette même protéine chez le sujet contrôle.

Comme la β -xyloside est un initiateur de l'élongation de la chaîne de dermatane sulfate, l'addition de cette molécule doit initier la synthèse du GAG en absence de la protéine cœur. La synthèse du dermatane sulfate est estimée par incorporation de 35 S dans les GAG. En présence de β -xyloside, l'ajout de 35 S montre des taux de synthèse identique entre les deux sujets.

Afin d'évaluer l'origine de la diminution d'expression de la décorine, les auteurs réalisent un Northern blot à partir de l'ARN_m de la décorine. Dans les fibroblastes de la patiente, le taux d'ARN_m est fortement diminué pour la décorine alors qu'il est normal pour l'ARN_m du procollagène α 1(I).

Pour contrôler l'action régulatrice des cytokines sur l'expression de la décorine chez le patient, les auteurs rajoutent de l'IL-1 β et de la TGF- β 1 aux fibroblastes de la patiente et du sujet contrôle. Dans le cadre des fibroblastes contrôles, l'IL-1 β augmente le taux d'ARN_m de la décorine de 140 \pm 5.4%, alors que chez la patiente, cette augmentation est de 110 \pm 1.4%. L'adjonction de TGF- β 1 diminue le taux de décorine de 40% chez le sujet sain et la patiente. La diminution du taux de réponse lors de la stimulation par l'IL-1 β suggère que le déficit de décorine est lié soit à une anomalie des région régulatrices du gène de la décorine, soit à une altération des gènes participant à la régulation de la synthèse de la protéine.

En conclusion, la diminution du taux d' ARN_m de la décorine n'est causée par aucune anomalies de la région codante de ce gène. Ainsi, ce défaut serait issu d'anomalies des régions régulatrices. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'origine exacte de cette variante de SED.

3.3 les autres protéines de la matrice

Chez la souris, les mutations dont les conséquences se rapprochent le plus du phénotype du SED concernent plutôt les petits protéoglycanes tels que la lumicane, la fibromoduline, la SPARC (secreted protein acidic and rich in cystein) et la thrombospondine [22].

L'absence de lumicane chez la souris est responsable d'un opacité cornéenne et d'une hyperélasticité de la peau. Dans le cas de souris dont le gène codant pour la fibromoduline a été invalidé, les tendons montrent une laxité importante. Ces deux résultats suggèrent la participation de ces protéoglycanes dans le SED chez l'Homme.

Un phénotype avec des manifestations cutanées, mais surtout articulaires, proches du SED classique, est observé chez les souris dont le gène codant pour la thrombospondine-2 (TSP-2) a été invalidé. Les thrombospondines sont au nombre de cinq. Ces macromolécules multimériques résultent de l'association de

trois (TSP-1 et 2) ou cinq (TSP-3, 4 et 5) chaînes polypeptidiques identiques d'une taille d'environ 145kDa, liées par des ponts disulfures. TSP-1 et TSP-2 sont souvent co-localisées dans la matrice, même si la TSP-2 présente une expression plus restreinte et se retrouve de manière prépondérante dans le cartilage et l'os en développement. TSP-1 et 2 partagent certaines propriétés telles que l'inhibition de l'angiogénèse ou de la croissance tumorale et sont toutes les deux des facteurs chimiotactiques pour de nombreuses cellules. La peau et les tendons des souris dont le gène codant pour TSP-2 a été invalidé sont hyper élastiques. La densité des tissus en vaisseaux sanguins est accrue.

La SPARC est une petite glycoprotéine anti-adhérente de 32kDa, connue pour sa capacité à inhiber la prolifération cellulaire. A l'origine, son absence est responsable d'altération oculaire (cataractes), mais s'accompagne aussi de symptômes proches de ceux du SED, comme la présence de fibres aberrantes dans la peau.

4 Les altérations enzymatiques impliquées dans le SED

4.1 la procollagène amino-peptidase

Dans quelques rares cas, un défaut qualitatif du collagène de type I peut être causé par une mutation homozygote dans le gène ADAMTS2 qui code pour le procollagène I amino peptidase. Cette anomalie est responsable d'un SED de type dermatosparaxis, anciennement type VIIC [7, 42].

4.1.1 descriptions des protéines ADAMTS

On dénombre plus de trente protéines dans la famille des ADAM. Elles présentent toutes un domaine identique caractéristique. Une séquence signal aminoterminale est suivie d'un prodomaine, d'un domaine métallo protéique, d'un domaine similaire à la désintégrine, et d'une région riche en cystéine qui contient habituellement des séquences EGF. La plupart de ces protéines possèdent aussi un domaine transmembranaire précédé d'une extrémité cytoplasmique en position C-terminale. Bien que la région métallo protéique soit relativement bien conservée, seules 15 des protéines identifiées possèdent un site catalytique de la peptidase qui lie le zinc, et sera donc capable d'avoir une action catalytique. Le reste des protéines manquent probablement d'activité métallo protéique [43].

Les protéines ADAM sont impliquées dans différents processus d'adhésion et de protéolyse. Les fertilines α et β (ADAM 1 et 2) sont essentielles à la fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte au cours de la reproduction. La meltrine α (ADAM 12) intervient dans la fusion des myoblastes lors du développement musculaire. L'enzyme de conversion de la TNF α (TACE, ADAM 17) est impliquée dans la libération des domaines extracellulaires des facteurs de croissance [43].

Les protéines ADAMTS présentent des caractéristiques communes avec les ADAM, à savoir :

- le domaine protéique ;
- le domaine désintégrine ;
- la région riche en cystéine.

Les deux familles diffèrent par la présence d'une répétition d'une thrombospondine de type 1 (TSP-1) située entre la désintégrine et la région riche en cystéine. On retrouve un nombre variable de TSP-1 au niveau de l'extrémité C-terminale des protéines ADAMTS. Au contraire des protéines ADAM, les protéines ADAMTS ne possèdent pas de domaine transmembranaire, la protéine sera donc sécrétée dans la MEC.

La plupart des protéines ADAMTS sont exprimées à taux réduit dans les tissus adultes. Cependant, l'analyse par Western blot et PCR-RT des taux de transcrits dans les différents tissus révèle quelques localisations préférentielles :

- les protéines ADAMTS 1, 4 et 7 sont relativement les plus abondantes et ubiquitaires ;
- les protéines ADAMTS 2, 3 et 8 se retrouvent dans quelques tissus en faible quantité ;
- les protéines ADAMTS 5 et 6 sont exclusivement retrouvées dans le placenta.

La première séquence de la protéine ADAMTS est organisée autours des structures modulaires. Elles présentent une séquence signal typique au niveau de l'extrémité N-terminale, suivie par un prodomaine de longueur variable. Un site de clivage FURIN (Arg-X-(Lys/Arg)-Arg) marque la fin de ce prodomaine dans toutes les protéines ADAMTS. Le site catalytique His-Glu-X-X-His est présent dans toutes les protéines ADAMTS, et toutes ces molécules semblent posséder une activité catalytique. Le domaine responsable de cette activité est suivi d'une région qui présente 35 à 45% de similitude avec la désintégrine retrouvé dans le venin des serpents. Les protéines ADAMTS se distinguent des protéines ADAM par la présence d'un répétition de domaines TSP-1. Ces motifs sont suivis par un domaine riche en cystéine qui contient dix cystéines. Cette région précède une zone d'espacement qui se distingue d'une ADAMTS à l'autre. Enfin, la molécule se termine par une répétition de motifs TSP-1 qui sont moins conservés que dans la première séquence (annexe 20, pp.158).

On retrouve 20 à 40% de similitudes entre chaque protéines ADAMTS [43].

4.1.2 le rôle de la protéine ADAMTS-2 dans le SED

COLIGE et al [43] ont purifié une protéine de 107kDa à partir de la peau de fœtus de veau et ont montré que ce polypeptide a exactement la même activité que la procollagène I amino peptidase. A partir de la séquence peptidique de cette protéine, les auteurs ont cloné la procollagène amino peptidase bovine ou ADAMTS 2.

Cette molécule diffère des autres ADAMTS par la présence d'une extension Cterminale qui fait suite au dernier motif TSP-1. On ne sait pas comment cette extension interagit avec la MEC.

De plus, une séquence de trois acides aminés, Arg-Gly-Asp, qui représente un site de liaison potentiel aux intégrines, est présente à la fois dans la protéine ADAMTS 2 humaine et bovine. On retrouve une séquence similaire dans la protéine ADAMTS 3, où elle est représentée par le triplet Arg-Gly-Glu. On ne sait

toujours pas si la protéine ADAMTS 3, qui présente une forte homologie, possède une activité procollagénase.

COLIGE et son équipe ont cloné le gène ADAMTS 2 humain, et ont identifié une mutation responsable du SED dermatosparaxis. Il s'agit d'une transition homozygote qui remplace la base guanine par une adénine en position 2384, responsable de l'apparition d'un codon de terminaison précoce [42, 43].

4.2 la β4-galactosyl transférase

La β1,4-galactosyltransférase (β4Gal-T7) catalyse la seconde étape de glycosylation dans la biosynthèse de la région de liaison entre le polysaccharide et la protéine dans les protéoglycanes. Il s'agit donc d'une enzyme clé dans la liaison entre la chaîne protéique du protéoglycane et ses chaînes de GAG, telles que la chondroïtine sulfate, le dermatane sulfate, l'héparane sulfate et l'héparine. Les protéoglycanes ainsi formés sont des éléments importants dans la MEC, où ils ont essentiels au maintien de l'intégrité de la structure des tissus conjonctifs. De plus, ils sont impliqués dans de nombreux processus biologiques tels que l'adhésion et la migration cellulaire, la différenciation cellulaire, la morphogenèse, et peuvent aussi être responsables des propriétés non thrombogéniques de l'endothélium vasculaire [44].

Des défauts dans la biosynthèse des protéoglycanes sont à l'origine de nombreuses pathologies collagèniques : la dystrophie cornéenne maculaire, une forme de dysplasie spondyloépiphysaire, et une variante progéroïde de SED.

Le déficit en β 4Gal-T7 a été retrouvé dans les fibroblastes d'un patient qui présentait une variante progéroïde de SED, alors que les cellules de ses parents possédaient 50% du taux normal en β 4Gal-T7, ce qui permet de confirmer le caractère récessif de la transmission [44].

Les différentes mutations à l'origine d'une diminution de l'activité de la β 4Gal-T7 peuvent conduire à un retard de développement, un nanisme, une ostéopénie généralisée, une hypermobilité articulaire, une hypertonie musculaire et des défauts de cicatrisation.

SEIDLER et al ont prouvé en 2006 que la substitution de l'arginine située en position 270 par une cystéine est responsable, chez les patients porteurs de cette variante de SED, d'une activité enzymatique trois fois inférieure à la normale [44].

En 2008, KUHN et son équipe [44] ont mis au point une méthode associant une chromatographie en milieu liquide et une spectrométrie de masse. A partir de cette technique, on peut mesurer de manière précise l'activité de la β 4Gal-T7 dans le sérum humain. Les limites de détection et la limite minimale de quantification de cette enzyme sont respectivement de 3.7μ g/l et de 4.5μ g/l.

4.3 la lysyl-hydroxylase

Chez les patients porteurs d'un SED cyphoscoliotique, on retrouve une mutation homozygote dans le gène codant la lysyl-hydroxylase1 [7].

4.3.1 description de la lysyl-hydroxylase

La lysyl-hydroxylase ou PLOD1 (procollagène lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygénase) est une enzyme impliquée dans les modifications post-transcriptionnelles au cours de la biosynthèse du collagène. Cette enzyme agit de manière spécifique sur la lysine située dans la séquence X-Lys-Gly- de manière à former de l'hydroxylysine. Cette molécule possède deux fonctions importantes [45, 46]:

- permettre la fixation de molécules de galactose ou de galactosylglucose;
- initier la formation des liaisons inter et intra-moléculaires dans la triple hélice.

Le gène PLOD1 est localisé sur le chromosome 1p36.2-36.3 et à une taille de 41kb pour 19 exons. Ce gène débute par un intron exceptionnellement long de 12.5kb. Les introns possèdent un haut taux d'homologie, produisant un grand nombre de sites de recombinaison potentiels à l'intérieur du gène. Ainsi, la présence de plusieurs séquences *Alu* participe à l'importante homologie entre les introns 9 et 16 [45].

Après la transcription et traduction de l'ARN_m, on obtient un dimère constitué de deux sous-unités de poids moléculaire 85 kDa, ce qui représente 727 acides aminés [45, 46].

Il existe deux autres isoformes de cette enzyme, PLOD2 et 3, mais à ce jour aucune anomalies n'a été trouvée pour ces gènes [47].

4.3.2 conséquences biologiques des mutations du gène PLOD1

La diminution ou l'absence d'hydroxylysine est responsable des anomalies de liaisons intermoléculaires observées dans le SED de type cyphoscoliotique. Cependant, tous les tissus ou types de collagène ne sont pas affectés de manière identique. Ainsi, dans les premiers cas de ce type de SED décrits, le collagène cutané contient moins de 5% d'hydroxylase normale, alors qu'on en retrouve 50% dans l'os et 90% dans le cartilage. IHME et al [47] ont purifié les différents types de collagène à partir de tissus issus d'un patient porteur d'un SED cyphoscoliotique et ont retrouvé des taux normaux pour les collagènes de type II, IV et V, et des variations en fonction des tissus pour les types I et III avec une absence totale dans la peau. Ces résultats montrent une expression tissulaire spécifique des isoformes PLOD1, 2 et 3.

Dans le cadre du SED de type cyphoscoliotique, les lysines situées au niveau du domaine télopeptide sont hydroxylées normalement, permettant ainsi de supposer l'existence d'au moins une télopeptide lysyl-hydroxylase car aucune isoforme connue à ce jour ne possède ce type d'activité [47].

En raison de la réduction de l'hydroxylation des lysines dans le SED cyphoscoliotique, la formation des liaisons pyridinoline est fortement perturbée. Ce phénomène est responsable de la transformation d'une forme principale, l'hydroxylysine pyridinoline (HP), et d'une forme normalement mineure, la lysine pyridinoline (LP), dans l'os, les tendons, les disques intervertébraux et la peau.

Lors de la dégradation du collagène, les liaisons pyridinolines libérées ne sont pas métabolisées, mais excrétées dans les urines sous forme de petits peptides de 2kDa, pour les deux tiers des déchets, et d'acides aminés libres pour le reste. Ainsi, on retrouve une inversion marquée des rapport HP/LP urinaires entre les taux observés chez les patients (1:5) et ceux retrouvés chez un sujet contrôle (3:1). Ce déséquilibre est un signe diagnostic de la pathologie et semble indépendant du type de mutation sous-jacent [46, 47].

4.3.3 les différentes mutations connues à ce jour

Le génotypage du gène PLOD1 a permis d'obtenir une base de données pour l'identification d'une vingtaine de mutations dans le gène de la lysyl-hydroxylase1 responsable d'une diminution d'au moins 25% du taux d'enzyme, et à l'origine du phénotype de SED de type cyphoscoliotique retrouvé chez 35 patients [45].

La duplication a été retrouvée chez 17 patients sur 35 dans une étude menée par YEOWELL et WALKER [45]. Dix de ces sujets sont homozygotes pour cette mutation, et sept autres sont hétérozygotes. Cette mutation semble être causée par un événement de recombinaison homologue entre les séquences *Alu* identiques dans les introns 9 et 16 qui se répliquent dans sept exons, du 10 au 16. Cette duplication est à l'origine d'un ARN_m allongé, qui sera d'une longueur de 4.2 kb au lieu de 3.4 kb pour la molécule normale.

Un seul de ces 35 patients présente une délétion. Le sujet est hétérozygote pour la perte des introns 16 et 17 et de l'exon 17 [45, 46], c'est à dire la région qui contient le site d'activité enzymatique.

Dans une étude précédente, menée en 2000 par les mêmes auteurs, ceux-ci ont décrit deux patients hétérozygotes pour une délétion de 15 paires de bases au niveau de l'exon 11. Au sein de cette mutation, la perte d'une cystéine semble contribuer à la diminution de l'activité enzymatique. Cette délétion peut être la conséquence de la présence de la répétition de deux séquences GACC directement au début et à la fin de la mutation [45].

Chez deux patients, on retrouve l'insertion d'un nucléotide C à l'origine d'un décalage du cadre de lecture. Chez un de ces patients, l'insertion de cette base, de manière hétérozygote, au niveau de la base 178 dans l'exon 2 est responsable de l'apparition d'un codon de terminaison précoce dans l'exon 4. Chez l'autre patient, on retrouve une insertion du nucléotide en position 1702 dans l'exon 16, ce qui entraîne l'apparition d'un codon de terminaison dans ce même exon [45].

Il existe six mutations ponctuelles à l'origine de l'apparition d'un codon de terminaison prématuré [45] :

- La transition d'une G en A dans l'exon 9 est responsable du remplacement de l'arginine en position 319 par un codon de terminaison. Cette mutation a surtout été retrouvé chez des patients originaires d'Irak, du Qatar ou des Emirats Arabes Unis [45, 46].
- La transversion de C en G au niveau 1557, dans l'exon 14, conduit au remplacement d'une tyrosine par un codon stop en position 511. Cette mutation est à l'origine de la perte de 38 acides aminés par rapport à la protéine normale. Cette mutation est la plus fréquente après la duplication [45, 48]. Deux des cinq patients décrits pour cette mutation

sont homozygotes, les trois autres sont hétérozygotes. Chez ces derniers, le second allèle présente soit une duplication, soit une mutation au niveau du site d'épissage de l'exon 5 responsable de sa perte.

- Au niveau de l'exon 2, on retrouve une mutation remplaçant une glutamine par un codon de terminaison en position 49.
- Deux patients ont été identifiés comme étant porteurs d'une transition de C en T au niveau de la base 1003 dans l'exon 10, à l'origine du remplacement d'une glutamine par un codon de terminaison en position 327. La transversion de T en A en 450 dans l'exon 4 transforme une tyrosine en codon de terminaison au niveau de l'acide aminé 142 chez le patient hétérozygote.
- Chez un patient, on observe le remplacement d'une arginine par un codon stop en position 670 de l'exon 16. Cette mutation est associée à une duplication sur l'autre allèle.

YEOWELL et WALKER [45] ont décrit la transversion de G en T au niveau de la base 1860, à l'origine du remplacement du tryptophane par une cystéine en position 612, ce qui est responsable de la perte du site de restriction *Mwul*. Le second allèle de ce patient semble être inactif, l'ARN_m n'est pas détectable. Chez un autre patient, la transition de G en A en position 2056 est responsable du remplacement d'une glycine par une arginine en position 678, dans l'exon 19. Cette mutation entraîne l'interruption d'une séquence de trois glycines dans une région fortement conservée.

Quatre mutations affectent les sites d'épissage [45] : trois des patients décrits sont hétérozygotes, le dernier est homozygote pour la mutation. Ces mutations touchent les séquences consensus des sites donneurs ou accepteurs d'épissage. On retrouve la perte des exons 5, 9, 16 et 17.

Le gène PLOD1 présente au moins cinq processus d'épissage alternatifs identifiés qui permettent de court-circuiter la mutation. Ce mécanisme permet de restaurer une activité partielle de la lysyl-hydroxylase dans les cellules affectées [45, 46].

5 Les autres anomalies moléculaires impliquées dans la pathologie

5.1 l'altération du transporteur du zinc SLC39A13

Le zinc (Zn) est un oligo-élément essentiel dont l'homéostasie dans les cellules et l'organisme est strictement contrôlée par deux familles de transporteurs de Zn [49] :

- les protéines importatrices du Zn (SLC39/ZIP) et exportatrices (SLC30/ZnT);
- les protéines de liaison du Zn : les métalliothionines.

Un déficit en zinc est à l'origine d'un retard de croissance osseuse et d'une augmentation de la fragilité cutanée. En effet, la concentration en zinc est élevée dans l'os, le cartilage et les dents, et le zinc joue un rôle dans le métabolisme osseux par stimulation de formation et minéralisation osseuse. Il est aussi condensé dans les cellules dermiques et épidermiques, ainsi que dans leur matrice extracellulaire [49].

La protéine SLC39A13 est localisée dans la région péri-nucléaire des ostéoblastes, des chondrocytes, des odontoblastes et des fibroblastes, et est principalement localisée dans l'appareil de Golgi, ce qui suggère que cette protéine fonctionne comme un transporteur intracellulaire du zinc dans les tissus conjonctifs.

5.1.1 étude de la mutation chez la souris

Des souris KO pour le gène *SLC39A13* présentent un retard de croissance et développent une cyphoscoliose progressive 3 à 4 semaines après leur naissance.

Les os de ces souris présentent de nombreuses anomalies [49] :

- le crâne et les os longs sont radio clairs ;
- la corticale osseuse, le nombre de travées et le volume osseux sont diminués;
- la densité minérale osseuse dans le crâne, la mandibule et les os longs est diminuée;
- le volume osseux est réduit par rapport au volume tissulaire total, ainsi que l'épaisseur de la zone ostéoïde dans l'os métaphysaire tibial.

L'analyse de la calcéine, marqueur de l'os néoformé, montre une diminution de l'activité ostéoblastique, alors que les éléments de l'ostéoclasie (surface érodée, nombres d'ostéoclastes, ostéoclastes en fonction de la surface osseuse) sont équivalents à ceux observés chez la souris contrôle [49].

En association à la diminution de la masse osseuse, on retrouve une réduction importante de la longueur des os longs. La longueur de la zone de croissance est allongée et présente peu de chondrocytes hypertrophiques. Au contraire, cette zone présente une organisation de prolifération irrégulière des chondrocytes. Chez les souris KO pour le gène *SLC39a13*, ces cellules présentent une altération de l'expression des gènes *Fgfr3*, *Sox9*, *Sox5* et *Sox6*, qui jouent tous un rôle dans la différenciation des chondrocytes. Il existe donc une altération de la différenciation des chondrocytes hypertrophiques [49].

Les souris transgéniques présentent plusieurs anomalies au niveau des dents et du développement cranio-facial [49] :

- anomalie de forme des incisives qui sont plus cassantes que chez les souris saines ;
- au niveau des molaires, on retrouve des anomalies de taille des racines, et quelques altérations de la morphologie coronaire;
- les volumes osseux de la mandibule et du maxillaire sont réduits :
- les yeux sont profondément enfoncés dans les orbites.

Le gène *SLC39a13* joue donc un rôle important dans le développement dentaire et cranio-facial [49].

La résistance de la peau est fortement diminuée. Le réseau de collagène du derme est plus fin que chez la souris contrôle. La couche épidermique ne montre pas de différences significatives entre les souris transgéniques et les autres. Par contre, la morphologie des fibroblastes est différente entre le derme des souris KO, où ils présentent une forme arrondie, et les souris contrôle où ils sont fusiformes.

Seule la voie de signalisation BMP/TGF-β est altérée par la perte de l'activité *Slc39a13*. La stimulation de la *BMP4* ne permet pas d'activer *Msx2*, par contre, *Runx2* est sur-exprimé. Le gène *Runx2* est essentiel à la différenciation des ostéoblastes, mais sa sur-expression diminue la différenciation ostéoblastique. *Msx2* joue aussi un rôle dans l'initiation de la différenciation des ostéoblastes indépendamment de *Runx2*. Chez les souris transgéniques, il existe des défauts de différenciations des chondrocytes dans le cartilage : l'expression de *Fgfr3* et de *Sox9* est dérégulée, et celle de *Ihh* est perturbée. Les anomalies sur ces trois gènes suggèrent un rôle important de SLC39a13 dans la différenciation des chondrocytes.

Au niveau dentaire, les souris transgéniques présentent une diminution de la dentinogenèse des racines des molaires, mais pas de modifications au niveau coronaire, suggérant ainsi que le développement dentaire débute sans l'intervention de SLC39a13 jusqu'au stade cloche. La formation des racines débutent après la formation de la couronne. Chez les souris transgéniques, les odontoblastes ne peuvent pas induire de manière suffisante l'activation des gènes de la cascade BMP. Les racines présentent une longueur normale, mais la largeur est diminuée, ce qui suggère que le gène SLC39a13 est nécessaire à l'accumulation de dentine radiculaire, mais pas à l'élongation de la racine [49].

Les souris KO pour le gène SLC39a13 présentent aussi une lipoatrophie. Le tissu adipeux sous-cutané est plus fin chez ces souris que dans la population témoin. Cet élément est également retrouvé chez les patients atteint de SED avec atteinte du gène SLC39A13.

5.1.2 implication du SLC39A13 dans le SED

En 2008, GIUNTA et al ont décrit une nouvelle forme de SED, présentant des signes cliniques proches du SED cyphoscoliotique [50].

Les deux familles décrites présentent en commun le caractère consanguin. Concernant les origines ethniques, ces familles ont pour origine soit le nord ouest de l'Irak, soit la région sud est de la Turquie.

Les patients atteints par une altération du gène SLC39A13 présentent [50] :

- un retard d'éruption aussi bien des dents lactéales que des dents permanentes;
- une hypodontie ;
- un nanisme bien proportionné avec une taille de 145 cm pour les hommes et 135 cm pour les femmes ;
- une naissance à terme, sans complications, avec un poids et une taille normale, mais un ralentissement de la croissance durant les six premiers mois;
- des varices veineuses ;
- une hypermobilité articulaire modérée ;
- un astigmatisme durant l'enfance, avec une sclère bleue-grisâtre ;
- des doigts longs, fins et déformés ;
- occasionnellement des douleurs bilatérales au niveau des genoux ;
- parfois on retrouve une luette bifide qui montre le début d'une fente palatine (annexe 21, pp.159-160) et une malocclusion dentaire.

Au niveau radiologique [50], on retrouve :

- Un aplatissement plus ou moins important des corps vertébraux (platyspondylie) visible dès l'âge de 3.5ans ;
- Une ostéopénie ;
- Des anomalies des mains chez tous les patients avec entre autre une altération plus ou moins importante de la forme des métacarpes ou des phalanges, avec un élargissement et un relatif nanisme des diaphyses. L'épiphyse des os courts est plate chez tous les sujets ;
- Des épiphyses fémorales légèrement aplaties, elles sont élargies et raccourcies chez la plupart des patients.

On ne retrouve aucune anomalie génétique au niveau des gènes des collagènes de type 1 et 3, ou de la lysyl-hydroxylase. L'élastine et le collagène sont normaux en taux et en structure.

Le gène SLC39A13 est localisé au niveau du chromosome 11p11.2. L'analyse génétique de ce gène montre chez tous les sujets homozygotes, et chez leurs parents hétérozygotes, une transition de G en A en position 221, à l'origine du remplacement d'une glycine par un acide aspartique au niveau de l'acide aminé 74.

La protéine SLC39A13/ZIP13 présente huit passage transmembranaires, et la mutation se retrouve dans le deuxième domaine transmembranaire. Cette zone est normalement conservée dans toutes les espèces vertébrées [49].

L'analyse des rapport LP/HP montre un déséquilibre avec un taux d'environ 1 contre 0.2 pour les sujets sains et 5.3 pour les patients présentant un SED cyphoscoliotique. Un essai thérapeutique consistant à supplémenter les patients en vitamine C, en donnant 1g/j pendant un mois, n'apporte aucune modification sur ces taux [50].

Cette forme de SED représente un phénotype distinct, nommé par forme spondylocheiro dysplastique du SED en raison de l'association d'un SED avec une dysplasie squelettique généralisée et des anomalies au niveau des mains. D'un point de vue génétique, on retrouve une délétion de neuf bases au niveau de l'exon 4, responsable de la perte de trois acides aminés (Phe-Leu-Ala) entre les positions 162 et 164, au niveau du troisième domaine trans-membranaire. Cette délétion semble perturber l'organisation tridimensionnelle de la protéine et la fonction du transporteur.

On suspecte que l'augmentation de concentration du zinc dans le réticulum endoplasmique entre en compétition avec le Fe ²⁺ pour le lier à la lysylhydroxylase, la prolyl4-hydroxylase et la prolyl3-hydroxylase, altérant ainsi l'hydroxylation des prolines et lysines. Chez les patients atteints de ce type de SED, le défaut d'hydroxylation survient sur la totalité de la molécule, mais reste moins prononcée que dans le cadre du SED cyphoscoliotique [50].

5.2 les prédispositions génétiques

5.2.1 le chromosome 12p13

En 2003, RAHMAN et al ont étudié cinq familles suédoises dans lesquelles quelques sujets présentent un SED de type VIII ou parodontal [35].

Seul un cas de SED parodontal a été décrit avec une diminution du taux de collagène de type III, mais sans modification biochimique ou structurale par LAPIERE et NUSGEN en 1981. Dans l'étude de RAHMAN [35], on ne retrouve pas de déficit en collagène de type III.

Le SED de type parodontal se caractérise par un caractère autosomique dominant, totalement visible à partir de 15ans.

Des marqueurs allèliques ségréguent avec le chromosome 12 chez tous les sujets porteurs du SED parodontal alors qu'il est absent chez tous les sujets sains.

Dans deux des familles étudiées, tous les patients porteurs du SED parodontal n'ont pas forcément les marqueurs allèliques, alors que certains sujets sains possèdent le même haplotype que les sujets affectés. Ceci permet de démontrer que le SED de type parodontal est un désordre génétiquement hétérogène. Dans les deux autres familles, on retrouve bien la présence du chromosome 12p13 dans le SED parodontal, mais celle-ci sont trop petites pour prouver l'origine unique de ce type de SED.

Aucun autre gène de susceptibilité n'a été localisé sur le chromosome 12p13 indiquant ainsi que ce gène, méconnu auparavant, peut prédisposer à ce type de SED. Cette portion de chromosome, de 4.6Mb, contient 44 gènes connus et 16 non identifiés. On n'y retrouve pas de gènes de collagène ou d'enzyme modifiant le collagène. Le gène MAGP2 (*microfibril associated glycoprotein 2*) semble le gène le plus prometteur, mais le génotypage de ce gène ne permet pas de retrouver une mutation génétique chez les patients, suggérant ainsi que le gène MAGP2 ne prédispose pas au SED de type parodontal [35].

Pendant longtemps, le SED de type parodontal était considéré comme étant une variante du SED de type IV ou vasculaire. Cependant, l'absence d'anomalie du collagène, et l'existence d'une prédisposition au niveau du chromosome 12p13 montre bien l'existence d'une entité séparée.

5.2.2 le chromosome 8p21

Chez de nombreux patients présentant un SED hypermobile, aucune anomalies moléculaires n'a été identifiée au niveau des gènes de la ténascine ou du collagène. MALFAIT et al [7] ont alors réalisé une analyse génétique complète sur trois générations d'un famille présentant au moins treize sujets porteurs de ce type de SED. Les auteurs ont découvert un locus au niveau du chromosome 8p21 qui pourrait expliquer la présence du syndrome.

5.3 les causes médicamenteuses

Dès 2004, l'Agence Européenne du Médicament et l'AFSSAPS ont rapporté la survenue de lésions cutanées ecchymotiques localisées au niveau des coudes de trois enfants irlandais, âgés de 5 à 10ans, traités par cystéamine [51]. Ces lésions cutanées étaient associées à des stries de la peau et à des lésions osseuses mises en évidence lors d'examen radiologique. Depuis ces premières observations, d'autres cas ont été décrits en Italie, au Danemark et aux Pays-Bas. L'examen histologique des biopsies met en évidence des anomalies du collagène et des fibres d'élastine, ainsi que des lésions de type angioendothéliomatose, caractéristiques semblables à celles observées dans le SED.

La cystéamine est une molécule utilisée dans le traitement de la cystinose néphropatique afin de réduire l'accumulation de cystine dans certaines cellules et de retarder l'apparition d'une insuffisance rénale. Elle présente une structure proche de la D-pénicillamine, ce qui explique le risque de réaction allergique croisée, mais aussi l'interférence potentielle avec la réticulation des fibres de collagènes.

Les lésions observées surviennent lors d'utilisation de doses supérieures à celle recommandée pour les enfants âgés de moins de 12 ans, soit 1.30 g/m²/j. Une réduction de la dose chez 2 de ces enfants a entraîné une régression des lésions cutanées des coudes. Des lésions osseuses avancées pourraient ne pas régresser. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la peau et d'envisager des examens radiologiques si nécessaire.

La connaissance des causes moléculaires et génétiques responsables du SED a beaucoup progressé, mais est loin d'être exhaustive. Il est permis de penser que d'autres protéines ont un rôle mal défini, tels que les collagènes XII ou XIV, pourraient être impliquées dans la pathologie. Les progrès de la rechercher ont permis de mieux comprendre une partie de la maladie, mais n'a toujours pas permis d'améliorer la prise en charge thérapeutique de la maladie. De plus, la découverte de nouveaux mécanismes impliqués dans la pathologie, ou du moins de nouvelles protéines jouant un rôle dans cette maladie, remet en question la dernière classification élaborée en 1998 à Villefranche Sur Mer.

PARTIE 4

<u>Partie 4</u>: Les autres syndromes provoqués par des altérations des fibres collagèniques ou élastiques

Il existe de nombreux syndromes causés par une altération des fibres de collagènes ou d'élastines. Trois pathologies peuvent présenter un ou plusieurs signes que l'on peut retrouver dans le cadre du SED :

- les cutis laxa ;
- le syndrome de Marfan ;
- les ostéogenèses imparfaites.

Certains patients peuvent présenter une pathologie associant un SED à un des syndromes précédemment cités.

I. Les cutis laxa

Les cutis laxa forment un groupe d'affections héréditaires rares caractérisées par un aspect dermatologique particulier et la possibilité de nombreuses lésions viscérales.

1. Les signes cliniques

Les signes cliniques sont nombreux et variés en fonction du type de cutis laxa. Cependant, tous les types présentent des manifestations cutanées communes.

1.1 les manifestations dermatologiques

La peau lâche est un signe suffisamment caractéristique pour permettre d'évoquer le diagnostic. Cette peau forme des plis flasques, mobiles sur les plans profonds, ce qui est responsable d'un aspect prématurément vieilli (annexe 22, pp.161) [8, 9].

Ces plis sont particulièrement nets au niveau du visage, du cou, des épaules, du tronc et de la racine des membres [8]. Cet aspect physique peut être à l'origine de dépression chez les patients.

Dans tous les types de cutis laxa, le pronostic de l'affection est conditionné par la sévérité des atteintes viscérales.

1.5 les manifestations viscérales

1.5.1 atteintes pulmonaires

Cette atteinte est la plus fréquente et sera surtout représentée par un emphysème pan lobulaire précoce et évolutif avec un risque de retentissement cardiaque et de décès précoce.

Dans quelques rares cas, on observe un pneumothorax, une trachéobronchomégalie, des bronchectasies, une fibrose interstitielle ou encore des infections bronchiques chroniques [8].

1.5.2 atteintes cardiovasculaires

Ces altérations sont soit secondaires à l'atteinte pulmonaire, aboutissant à un cœur pulmonaire chronique, soit liées à une atteinte du tissu élastique artériel, principalement situé dans l'aorte et l'artère pulmonaire. On retrouve surtout des sténoses artérielles pulmonaires ou des ectasies aortiques pouvant éventuellement se rompre. Des communications inter ventriculaires peuvent être retrouvées chez certains patients [8].

1.5.3 atteintes digestives

Ces altérations ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital et témoignent de la diffusion de l'atteinte des tissus élastiques. Parmi ces atteintes, on peut retrouver [8] :

- des diverticuloses sur la totalité du tube digestif, le plus souvent asymptomatique en dehors d'hémorragies ;
- des hernies diaphragmatiques :
- des ulcères gastriques ;
- des sténoses du pylore ;
- des prolapsus rectaux ;
- des anomalies de positionnement colique.

Le tube digestif est parfois engagé dans des hernies pariétales.

1.5.4 autres manifestations

Chez quelques patients, le cutis laxa se retrouve associé à [8] :

- des diverticules vésicaux :
- une hydronéphrose par sténose de la jonction vésico-urétérale ;
- un prolapsus génital;
- une hyperlaxité articulaire ;
- une luxation congénitale de la hanche ;
- une rupture du tendon rotulien ;
- un palais ogival;
- un ectropion bilatéral.

2 Classifications

Bien que majoritairement héréditaires, il existe des cutis laxa acquis.

2.1 les cutis laxa acquis

Les cutis laxa peuvent être soit primitifs, soit secondaires. Les formes secondaires font suite à une dermatose, le plus souvent aiguë, ou sont en rapport avec une amylose éventuellement associée à un myélome, avec infiltration cutanée par la substance amyloïde [8]. Dans certains cas, la survenue de ce cutis laxa paraît être sous-tendue à l'existence de mutations dans les gènes de l'élastine et de la fibuline 5 [9].

2.2 les cutis laxa héréditaires

Parmi les cutis laxa héréditaires, trois groupes distincts ont été individualisés à partir du mode de transmission génétique [9].

2.2.1 les cutis laxa autosomiques dominants

Les cutis laxa de transmission autosomique dominante possède une prévalence inconnue. Les patients présentent des manifestations cutanées assez tardives. L'atteinte viscérale est absente ou bénigne. Quand elle est présente, on peut retrouver des lésions pulmonaires, des hernies digestives ou encore des prolapsus génitaux. Ces patients présentent une espérance de vie identique à celle de la population générale, même si des cas d'anévrysmes, de ruptures aortiques ou d'emphysèmes pulmonaires sévères ont été rapportés. Le diagnostic différentiel avec les cutis laxa acquis peut être difficile. Certains cas sont associés à des mutations du gène de l'élastine.

2.2.2 les cutis laxa liés à l'X

Cette variété est identique à l'ancien SED de type IX de la classification de Berlin, et à une variante de bon pronostic de la maladie de Menkes, ce qui illustre les difficultés nosologiques des affections héréditaires du tissu conjonctif.

En plus du cutis laxa, il existe :

- une dysmorphie faciale et thoracique ;
- des exostoses ;
- des carotides sinueuses ;
- des sténoses artérielles intracrâniennes ;
- des sténoses et des diverticules du tractus urinaire :
- une hyperlaxité articulaire ;
- un quotient intellectuel faible.

Ces cutis laxa sont associés à des mutations du gène ATPA7 et à des anomalies du transport du cuivre.

2.2.3 les cutis laxa autosomiques récessifs

Les cutis laxa de transmission autosomique récessive forment un groupe très hétérogène avec deux types caractérisés dits types 1 et 2, des formes variantes et syndromiques :

• Le cutis laxa autosomique récessif de type 1: il s'agit vraisemblablement de la forme la plus sévère de cutis laxa, souvent létale pendant la première année. L'atteinte cutanée est très précoce dans la vie, habituellement associée à un retard de croissance intrautérin puis à une petite taille. On retrouve éventuellement une dysmorphie faciale, des déformations thoraciques et rachidiennes ainsi qu'un retard mental. La gravité est liée aux atteintes pulmonaires (emphysèmes précoces, pneumothorax), digestives et urologiques (hernies, diverticules) ou vasculaires (artères sinueuses et ectasiques). Ce type est associé à des mutations dans le gène de la fibuline 5.

- Le cutis laxa autosomique récessif de type 2 associe aux lésions cutanées, particulières par le respect du visage mais l'atteinte des paumes et des plantes, un retard mental et pondéro-statural, ainsi qu'une dysmorphie faciale (bosses frontales), de nombreuses caries, une hyperlaxité ligamentaire et une dislocation des hanches. Ce type est associé à des mutations du gène de la lysyl-oxydase.
- Les autres cutis laxa syndromiques autosomiques récessifs : parmi ces formes, qui peuvent être associées à des anomalies de la laminine bêta 1, de la glycosylation des protéines matricielles ou de la fibuline 4, on retrouve :
 - Le syndrome de Costello où le cutis laxa prédomine sur les paumes et les plantes;
 - La géroderma ostéodysplatica qui associe le cutis laxa à une hyperlaxité articulaire, la présence d'os wormiens et une ostéoporose;
 - Le syndrome de Cantu;
 - Le syndrome de Barsy qui associe un cutis laxa à une progeria atypique avec nanisme, retard mental, hypotonie, hyperlaxité articulaire et opacité cornéenne. Les lésions gastro-intestinales et urologiques sont absentes.
 - Le blépharochalasis est une forme localisée d'apparition tardive, à partir de l'adolescence, caractérisée par une ptose des paupières supérieures avec raréfaction des fibres élastiques. L'association de cette ptose à un dédoublement de la lèvre supérieure définit le syndrome d'Ascher.
 - o En 2004, GENEVIEVE et al [52] ont rapporté les cas de trois enfants, issus de mariages consanguins, qui présentent un cutis laxa associé à une dysmorphie faciale (visage aplati et carré, nez très court, joues flasques, sclérotiques bleues, hypertélorisme et petit menton), un hygroma durant la grossesse, une fente palatine, une anomalie du septum inter ventriculaire et un retard mental modéré. Deux de ces patients sont décédés durant la première année.

3. Les anomalies histologiques et génétiques

La confirmation du cutis laxa, mais surtout de son type et donc de son pronostic, est difficile est doit être confiée à une équipe multidisciplinaire qui connaît bien ce type de pathologie. La biopsie cutanée n'est pas indispensable, mais quand elle est pratiquée, elle permet de constater une élastolyse dermique avec absence de fibres élastiques matures [9]. Quel que soit l'organe prélevé, il existe une diminution des fibres élastiques. Dans la peau, le réseau élastique est absent dans le derme superficiel mais persiste sous la forme de quelques amas de fibres épaisses et granuleuses dans le derme profond. Les études ultra structurales (annexe 23, pp.161) confirment la raréfaction du tissu élastique avec des anomalies variées de l'élastine et/ou des microfibrilles. Le collagène est normal ou altéré avec une irrégularité du diamètre de ses fibres [8, 9].

Le diagnostic moléculaire est du domaine de la recherche. Il n'est pas toujours réalisable mais peut dans certains cas permettre un diagnostic prénatal.

Les fibulines sont des glycoprotéines présentant une structure complexe avec des sites de N et O-glycosylation et qui sont présentes dans les membranes basales et le stroma de nombreux tissus. Ces protéines sont impliquées dans l'organogenèse et l'angiogenèse. Chez des souris transgéniques, KO pour cette molécule, on retrouve une élastine fragmentée dans différents tissus, sans augmentation de l'activité élastase, indiquant ainsi un défaut de développement des fibres élastiques semblable au syndrome de cutis laxa. Des mutations dans le gène de la fibuline ont été retrouvées dans le cutis laxa de type 1, mais aussi dans certaines formes dominantes [53].

En 2005, MORAVA et al [53] ont présenté cinq patients porteurs d'un cutis laxa et issus de mariages consanguins. Ce cutis laxa est associé à des atteintes squelettiques et articulaires, à une hypotonie musculaire et un retard de développement. Certains de ces patients présentent aussi des antécédents d'épilepsie ou des malformations cérébrales. Chez trois de ces patients, on retrouve une anomalie dans la N et O-glycosylation. La transferrine, protéine impliquée dans la N-glycosylation, présente de nombreuses isoformes dans la plasma, dont la tétrasialotransferrine qui est la plus abondante.

Chez trois de ces patients, une anomalie de la N et O-glycosylation est retrouvée sans anomalies dans le gène de la fibrilline 5. Ces patients présentent une diminution de la tétrasialotransferrine et une augmentation des isoformes hypoglycosylante. La globuline de liaison de thyroxine présente aussi un taux anormal, ce qui confirme un défaut généralisé de la N-glycosylation. Les auteurs suggèrent la réalisation d'un dépistage en défaut de glycosylation chez tous les patients présentant un syndrome de cutis laxa associé à une microcéphalie, une fermeture tardive des fontanelles et une altération du système nerveux central [53].

En 2007, KORNAK et al [54] a découvert différentes mutations faux sens et/ou non sens dans le gène ATP6V0A2 chez ces trois patients.

Cette maladie est très rare et donc peu connue sur le plan moléculaire. D'un point de vue thérapeutique, il n'existe aucun traitement médical en dehors des traitements symptomatiques. Des corrections chirurgicales itératives sont volontiers nécessaires pour limiter l'aspect de vieillissement prématuré. Cette chirurgie s'accompagne d'une bonne cicatrisation, de l'absence de fragilité cutanée et d'absence d'anomalie de l'hémostase. Dans quelques cas, des injections de toxines botuliques ont été pratiquées avec des résultats positifs transitoires.

II. Le syndrome de Marfan

Ce syndrome, décrit au 19^{ème} siècle par le pédiatre français du même nom, est la dystrophie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente, avec une incidence de 2 à 3 pour 10000 naissances [9]. Habituellement, il s'agit d'une affection autosomique dominante, mais 25% des cas sont sporadiques, liées à des mutations de novo. La triade caractéristique de la pathologie est constituée par l'allongement osseux, l'ectopie du cristallin et surtout l'anévrisme de la racine aortique avec son risque de dissection qui conditionne le pronostic vital. Grâce à une meilleure connaissance de la maladie et une amélioration de la prise en charge, l'espérance de vie rejoint presque celle de la population normale alors qu'elle dépassait rarement 40 ans avant.

1. Les manifestations cliniques

Selon les critères de Gand qui sont utilisés pour poser le diagnostic de syndrome de Marfan, il faut [7, 9] :

- un critère majeur dans au moins deux organes différents et l'atteinte d'un troisième organe si l'histoire familiale et la génétique ne sont pas contributives;
- un critère majeur au niveau d'un organe et l'atteinte d'un deuxième organe si la mutation responsable de la maladie est présente dans la famille.

1.1 les atteintes squelettiques

La croissance excessive des os longs confère aux patients une morphologie particulière évocatrice. Ces patients présentent [9] :

- une haute stature avec un aspect fragile en raison d'une dolichosténomélie ;
- une arachnodactylie (annexe 24, pp.161);
- un thorax étroit, déformé en carène ou pectus excavatum ;
- une scoliose souvent sévère :
- une hypoplasie et une hypotonie musculaire.

Les mensurations montrent que l'envergure dépasse de 15 à 20cm la taille, et révèle une diminution du rapport segment supérieur sur segment inférieur. L'arachnodactylie est objectivée par le signe du pouce ou signe de STEINBERG (annexe 25, pp.162), dont la phalange distale dépasse du bord cubital de la main quand le poing est fermé. On l'objective aussi par le signe du poignet ou signe de WALKER-MURDOCH, où les phalanges distales du pouce et de l'auriculaire se croisent totalement quand les doigts enserrent le poignet controlatéral [41].

La protrusion acétabulaire, asymptomatique chez le sujet jeune, est recherchée par radiographie.

Bien qu'une hypermobilité articulaire modérée soit habituelle, il existe souvent une diminution de l'extension des coudes et parfois même une contracture des doigts (camptodactylie) [9].

D'un point de vue radiologique, les os des membres sont anormalement longs avec des diaphyses et des épiphyses grêles [8]. Ces os présentent des raréfactions osseuses qui prédominent au niveau des corticales, aussi bien chez la femme que chez l'homme [55].

Les vertèbres sacrées peuvent être érodées par une ectasie durale [8].

La prévalence du nombre de fractures n'est pas réellement connue. LE PARC et al l'estiment à 10%, alors que, pour des patients d'âge similaire, GRAHAME et PYERITZ l'évaluent à 33% [55].

Les patients porteurs de ce syndrome présentent souvent un visage caractéristique avec une enophtalmie, des fentes palpébrales obliquent vers le bas, une rétrognatie et un palais ogival [7].

L'hypermobilité articulaire peut être responsable de blessures ligamentaires, de dislocations articulaires, de douleurs articulaires chroniques et d'une arthrose prématurée. On peut aussi retrouver une hypoplasie musculaire et des myalgies aboutissant à une fatigue et des douleurs rachidiennes. Ces symptômes augmentent avec l'âge et se retrouvent chez près de 98% des patients adultes [7].

1.2 les atteintes oculaires

Ces atteintes sont surtout caractérisées par la subluxation du cristallin, en raison d'une altération des fibres zonulaires, qui se fait habituellement vers le haut, plus rarement vers le bas. Cette altération se retrouve dans 60 à 90% des cas [9]. L'insuffisance du ligament suspenseur, habituellement bilatérale et symétrique, est initialement asymptomatique puis s'associe à une diminution de l'acuité visuelle [8]. Cette atteinte peut se compliquer de glaucome aigu ou chronique, de décollement rétinien et de cécité.

D'autres anomalies oculaires sont fréquentes et certaines peuvent compromettre la vision [8, 10] : myopie, allongement du globe oculaire, cataracte, sclérotique bleutées, kératocônes et strabisme.

1.3 les atteintes cardiovasculaires

Elles sont dominées par l'anévrisme aortique qui fait toute la gravité de la maladie en raison de son risque élevé de dissection et de rupture. Cet anévrisme intéresse la partie ascendante de l'aorte, depuis la racine aortique au niveau des sinus de Valsalva, où la dilatation est plus marquée. Il n'est pas rare que l'anévrisme aortique siège au-delà de la racine aortique. Il est nécessaire de réaliser un scanner thoracique et abdominal pour rechercher ces localisations.

Cette lésion débute le plus souvent à l'adolescence, parfois dès l'enfance ou chez le fœtus dans les formes les plus sévères. Une surveillance échographique est indispensable.

A tout âge, le risque essentiel est la dissection aortique, avec des douleurs thoraciques intenses. Cette dissection peut rester limitée à l'aorte ascendante, mais parfois elle se propage vers les carotides ou l'aorte descendante. La rupture se fait le plus souvent dans le sac péricardique et le décès survient alors par tamponnade. Parfois cette rupture est plus progressive et pas immédiatement mortelle, avec la formation d'un double ou d'un triple chenal aortique. La dilatation de la racine aortique peut aussi être la cause d'une incompétence valvulaire en général tardive.

Suite à la conférence de consensus de la société canadienne de cardiologie en 2001 [9], on considère que pour éviter la dissection ou la rupture, la chirurgie s'impose si le plus grand diamètre aortique est supérieur à 55mm ou à 50mm quand il existe des antécédents familiaux de dissection aortique. La décision thérapeutique dépend aussi de la vitesse de progression de la dilatation qui augmente avec l'âge, la présence d'une hypertension artérielle et une régurgitation aortique importante [9].

Avant 12ans, les critères conduisant à la décision chirurgicale sont moins bien définis et il faut rapporter la dilatation observée à l'âge, à la taille et au poids du patient. La rupture et la dissection sont rares à cet âge mais peuvent s'observer en fin d'adolescence après 18ans [9].

Sur le plan cardiaque, le prolapsus des valves mitrales et/ou tricuspides est très fréquent, avec un degré variable de régurgitations. Chez le jeune enfant, l'insuffisance mitrale peut être responsable d'une insuffisance cardiaque congestive et d'une hypertension pulmonaire, cause la plus fréquente de décès liés au syndrome de Marfan à cet âge.

Une cardiomyopathie, liée à la texture des parois cardiaques elles-mêmes, peut se rencontrer chez des certains sujets et se manifeste par des troubles du rythme, souvent associés à un prolapsus de la valve mitrale [9, 10].

On retrouve des varices veineuses, surtout au niveau des membres inférieurs, mais celles-ci sont rarement la cause de problèmes significatifs [10].

1.4 les atteintes pulmonaires

Les pneumothorax spontanés et les lésions emphysémateuses apicales sont causés par la fragilité du tissus conjonctif pleural et inter alvéolaire. Ces atteintes se retrouvent chez 4 à 5% des sujets présentant un syndrome de Marfan.

Les atteintes du rachis, à l'origine d'une déformation de la cage thoracique, sont à l'origine d'une diminution du volume pulmonaire [10].

L'apnée du sommeil peut se retrouver chez certains patients en raison soit de la laxité du tissu hypo pharyngé, soit de la rétrognatie, soit des deux [10].

1.5 les manifestations cutanées

Ces atteintes sont très discrètes. La peau est parfois un peu fine et il peut y avoir quelques cicatrices atrophiques. Les sujets jeunes et parfois même l'enfant peut présenter de larges vergetures thoraciques, très minces en dehors de la grossesse ou de stress répétés. Des élastomes perforants de Lutz-Miescher ont été signalés. Les hernies, fréquentes, sont plus causées par la faiblesse de la paroi abdominale que par l'atteinte cutanée [9, 10].

1.6 les manifestations au niveau du système nerveux central

Les anomalies ostéoneuroméningées lombo-sacrées doivent être recherchées de manière systématique par un scanner et/ou un IRM [8].

Une ectasie durale serait présente chez deux tiers des patients avec une localisation essentiellement sacrée. L'évolution peut se faire vers une érosion vertébrale lombo-sacrée, un kyste arachnoïdien, plus rarement vers un méningocèle pelvien antérieur. Ces lésions, le plus souvent asymptomatiques, peuvent se manifester par une compression des organes de voisinage, voire une

méningite, après rupture spontanée ou fistulisation dans le rectum [8]. L'ectasie durale peut être présente dès l'enfance [7]. Chez certains patients, cette manifestation est à l'origine de lombalgies chroniques, de migraines et de douleurs irradiantes dans les jambes.

1.7 les manifestations bucco-faciales

Les patients atteints d'un syndrome de Marfan ont souvent un aspect facial très évocateurs en profil d'oiseau [56]. Selon DE PAEPE ainsi que JUDGE et DIETZ, certains traits faciaux constituent des critères mineurs de la maladie [56, 57] :

- apparence faciale avec hypoplasie malaire, une face haute et étroite, une enophtalmie et des fentes palpébrales orientées vers le bas;
- une voûte palatine profonde et ogivale, avec encombrement dentaire ;
- une rétrognatie mandibulaire et parfois maxillaire.

D'autres signes sont parfois décrits tels qu'une fente palatine ou une luette bifide, des dents hautes et étroites, fréquemment en malocclusion. CURIEN et al [56] ont décrit la présence d'exostoses alvéolaires. Les également squelettiques observées dans ce syndrome pourraient être imputées à la faiblesse des forces générées par le périoste en raison d'une fibrilline 1 anormale. Le rôle de limitation de la croissance osseuse ne serait plus assuré par le périoste expliquant ainsi l'excès de croissance des os longs, de l'os alvéolaire, mais aussi la présence d'exostoses. Le développement de ces exostoses peut aussi être facilité par l'absence des forces de modelage exercées par la sangle labiale. La béance labiale observée chez ces patients est à mettre en rapport avec l'hypotonie musculaire.

Au niveau dentaire proprement dit, les patients présentent une augmentation du risque carieux pendant l'enfance et l'adolescence en raison d'une prise en charge insuffisante [56]. DE COSTER et al ont aussi constaté que les patients atteints de cette maladie ont une quantité importante de défauts amélaires, le plus souvent des zones d'hypoplasies probablement dues à un traumatisme ou une infection qui survient en denture temporaire [57].

Dans le cadre de cette maladie, on retrouve aussi des malformations radiculaires, des anomalies bilatérales dans l'anatomie pulpaire, et des calcifications pulpaires. Ces anomalies sont beaucoup plus fréquentes dans le cadre du syndrome de Marfan que dans la population générale, surtout quand les trois sont retrouvées chez un même sujet [57]. Les calcifications pulpaires, parfois associées aux anomalies de formes pulpaires, peuvent compliquer les traitements endodontiques et doivent être prise en compte dans la décision thérapeutique. En raison de la fragilité des racines, les avulsions peuvent se compliquer de fractures radiculaires et doivent donc être la plus atraumatique possible.

Des anomalies au niveau des tissus conjonctifs augmentent la susceptibilité aux inflammations parodontales et à la résorption osseuse. Dans le cadre du syndrome de Marfan, la parodontite se manifeste dans une forme chronique et sévère, avec des lésions osseuses horizontales et verticales [58]. Les problèmes parodontaux peuvent en partie être expliqués par des facteurs de risque tels que le tabac ou une hygiène buccale inadaptée. Ces problèmes suggèrent que les anomalies dans la composition et/ou la fonction des tissus conjonctifs parodontaux

103

peuvent jouer un rôle dans la susceptibilité aux inflammations parodontales chez certains patients [59]. Des études in vitro et in vivo ont montré la présence d'altérations structurales des tissus parodontaux quand il existe une altération de la fibrilline de type 1. Ces altérations, aggravées par la plaque et la mauvaise hygiène bucco-dentaire, aboutissent à des parodontites agressives ou chroniques [60]. La prise en charge de la maladie parodontale chez ces patients et centrée sur le contrôle de l'infection et de la plaque bactérienne [58]. La thérapeutique peut donc comprendre une méthode chimique à base d'antiseptiques et d'antibiotiques, mais également une méthode mécanique avec un détartrage voire un surfaçage. La chirurgie parodontale est parfois nécessaire pour améliorer le nettoyage de certaines zones et parfois l'avulsion des dents les plus sévèrement touchées par la parodontite sera nécessaire [58]. La maintenance du traitement doit comprendre une amélioration de la technique de brossage, un détartrage régulier et un contrôle bucco-dentaire régulier.

La prise en charge de ces patients doit respectée certaines précautions. En présence d'un anévrisme aortique, les anesthésiques contenant de l'adrénaline doivent être utilisés avec prudence, et certains auteurs (GORLIN et al, ainsi que HIROTA et al) recommandent de réaliser le traitement sous monitoring de la pression artérielle [56, 57]. Si une pathologie valvulaire à risque d'endocardite infectieuse est présente, une antibioprophylaxie doit être mise en place, et certains traitements sont contre-indiqués (voir pp169-171.).

Diffusé par :Le Syndromes d'Ehlers-Danlos - SED : Informations et documentations.DOCINFOSED ® www.facebook.com/DOCINFOSED

Système atteint	Critères majeurs	Critères mineurs
Squelettique Au moins 2 éléments contribuant aux critères majeurs ou 1 élément de la liste critères majeurs + 2 critères mineurs	 pectus carinatum ou excavatum sévère rapport segment supérieur sur segment inférieur bas ou envergure sur taille > 1.05 signe du poignet ou du pouce scoliose > 20° ou spondylolisthésis extension maximale des coudes < 170° pied plat protrusion acétabulaire 	 pectus excavatum modéré hyperlaxité ligamentaire palais ogival avec chevauchement dentaire faciès caractéristique
Oculaire Critère majeur ou au moins 2 critères mineurs	ectopie cristalline	 cornée plate globe oculaire allongé iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire
Cardio-vasculaire 1 seul critère mineur suffit	 dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva dissection aortique 	 insuffisance aortique prolapsus mitral avec ou sans fuite dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans calcification de l'anneau mitral avant 40 ans anévrisme ou dissection aortique avant 50 ans
Pulmonaire 1 seul critère mineur suffit		pneumothorax spontanébulle apicale

Cutanés 1 seul critère mineur suffit		 vergetures sans grossesse ou perte de poids associée hernies récidivantes ou chirurgicales
<u>Dure-mère</u> 1 signe mineur suffit	ectasie de la dure-mère lombo-sacré	 méningocèle et/ou élargissement du fourreau dural kystes radiculaires étagés amincissement des pédicules scalloping
<u>Génétique</u>	 antécédents familiaux mutation de FBN 1 ou de TGF-βR1 ou R2 déjà connue pour provoquer le syndrome présence d'un marqueur génétique, proche du gène FBN 1, se transmettant avec la maladie dans la 	 disparition de la graisse péri radiculaire
Tableau 4 : critères	famille diagnostics du syndrome de Marfan selon	les critères de Gant [3,5]

2. Physiopathologie et génétique

2.1 Anatomopathologie

Au niveau des artères, la media est préférentiellement touchée avec des fibres élastiques disloquées, hyperplasiées et une perte de cohésion des fibres musculaires lisses. Des zones lacunaires pseudo kystiques sont remplies d'une substance prenant les colorations des protéoglycanes. L'examen histologique des valvules cardiaque révèle aussi cette dégénérescence fibromyxoïde non spécifique [8].

Au niveau cutané, le réseau élastique papillaire est raréfié alors que les fibres élastiques du derme moyen et profond sont nombreuses et irrégulières [8].

2.2 la fibrilline-1

En 1986, SAKAI et al [10] ont identifié la fibrilline-1, glycoprotéine de 350kDa, riche en cystéine, qui participe à la composition des microfibrilles extracellulaires.

Le gène de fibrilline-1 (FBN1) est situé sur le chromosome 15q21.1. Il s'agit d'un gène long de 65 exons.

La fibrilline-1 est synthétisée sous la forme d'un précurseur qui subit par la suite le clivage des extrémités C et N-terminales [10]. Le clivage de l'extrémité C-terminale est sous la dépendance du calcium et intervient dans l'appareil de golgi. La séquence N-terminale, qui contient une région riche en proline est suffisante pour induire la formation d'un dimère. Plusieurs polymérisations interviennent dans l'espace extracellulaire mais peuvent dépendre de la formation de structures intermédiaires. La séquence C-terminale, située au-delà du site de clivage, semble exercée un rétrocontrôle négatif sur les premières étapes de l'homo polymérisation, probablement grâce à des interactions intra moléculaires avec le domaine N-terminal.

En règle générale, la fibrilline-2 est exprimée de manière précoce dans le développement et se concentre dans les tissus riches en fibres élastiques dès le début de l'élastogenèse. La fibrilline-1 est exprimée de manière plus tardive dans la morphogenèse des tissus élastiques ou non élastiques [10].

Le défaut en fibrilline-1 est l'anomalie la plus fréquente à l'origine du syndrome de Marfan.

2.3 anomalies génétiques à l'origine du syndrome de Marfan

Environ 500 mutations ont été décrites et 90% sont propres à un patient ou à sa famille avec une expression phénotypique très variable pour les sujets atteints. En raison de la longueur du gène FBN1, une analyse séquentielle de routine aurait un coût prohibitif. La ségrégation de l'haplotype est plus facile à étudier et peut indiquer les sujets qui ont hérité de la maladie dans la famille. L'intérêt de cet examen est limité par le fait que 25% des patients atteints ont une mutation de novo [9].

La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. Il s'agirait d'un effet dominant négatif, dû à l'activité délétère de la protéine mutante sur la protéine codée par la copie normale du gène FBN1 [9]. Certains faits suggèrent que la diminution de moitié de la protéine normale plus que la production de la protéine mutante serait l'élément critique pour déterminer le seuil de la perte de fonction de la fibrilline-1 nécessaire à l'expression de la pathologie.

Les mutations de la fibrilline-1 sont associées à des effets délétères qui vont bien au-delà d'une simple faiblesse structurelle des tissus et notamment des fibres élastiques. La fibrilline-1 mutée est capable de déclencher une augmentation de l'expression et de la production des metalloprotéinases matricielles ce qui facilite la fragmentation des tissus. Cette augmentation des protéases libère aussi des facteurs de croissance matriciels tels que $TGF\beta$ qui présente un important degré d'homologie avec la fibrilline-1. L'augmentation de l'activité de $TGF\beta$ pourrait expliquer certains symptômes tels que la croissance osseuse excessive, la dysmorphie cranio-faciale ou les altérations myxomateuses de la valve mitrale. Certains patients ayant les critères phénotypiques du syndrome de Marfan ne sont pas porteurs de mutations sur le gène FBN1 mais ont des mutations diverses au niveau du gène $TGF\betaR2$ du récepteur de $TGF\beta$ [7, 9].

Environ 20% des mutations retrouvées dans le gène FBN1 sont à l'origine d'un codon de terminaison précoce, 10% perturbent l'épissage et près de 70% sont des mutations non sens [10]. La majorité des mutations faux sens interviennent dans les 47 séquences répétées d'EGF. Un grand nombre de substitutions des cystéines contenues dans les sites de liaison du calcium, région nécessaire au maintien d'une structure rigide.

La substitution d'une asparagine peut se retrouver dans le syndrome de Marfan classique (codon 548, 1893), dans le syndrome de Marfan sans atteinte oculaire (codon 2144) ou dans l'ectopie isolée du cristallin (codon 1173). A quelques rares exceptions, la substitution d'une cystéine contenue dans les domaines EGF de la fibrilline-1 est associée au syndrome de Marfan, mais la sévérité est variable en fonction des sujets [10].

Il existe un groupement de mutations, au niveau des exons 24 à 27 et 31 à 32, responsable de cas de syndrome de Marfan néonatal, de forme sévère et à progression rapide. D'une manière générale, les mutations qui entraînent une insertion, une délétion ou une anomalie des sites d'épissage, sont associées à une forme plus sévère de la maladie [10]. Au contraire, les mutations à l'origine d'un codon de terminaison précoce entraînent la formation de transcrits mutants qui se dégradent plus rapidement et qui sont associés à une forme modérée de ce syndrome.

En 2007, DE BACKER et al [61] ont réalisé une étude clinique et moléculaire chez 36 patients issus de trois familles distinctes. On sait peu de choses sur les mécanismes sous-jacents à la variabilité intra familiale. HUTCHINSON et al [60] ont suggéré que le taux d'expression de l'allèle sain joue un rôle dans la détermination de la variabilité intra familiale.

Dans la première famille, les sujets présentent des signes évoquant à la fois un syndrome de Marfan et un syndrome de Weill-Marchesani. Le diagnostic du syndrome de Marfan repose sur la présence d'un anévrisme de la racine aortique, les antécédents familiaux et la présence d'une délétion de douze nucléotides dans

l'exon 20 du gène FBN1. Les signes squelettiques (brachydactylie, petite taille, articulations ankylosées) et oculaire (microsphérophakie) sont évocateurs du syndrome de Weill-Marchesani. La concomitance de ces deux pathologies a déjà été rapportée en 1959 par BOWERS. Le syndrome de Weill-Marchesani peut avoir un mode de transmission récessif ou dominant. La forme récessive est liée à une mutation dans le gène ADAMTS10, alors que la forme dominante est associée à une mutation dans le gène FBN1 (délétion de 24 nucléotides dans l'exon 41; substitution d'une glycine par une sérine au niveau de l'acide aminé 214 dans l'exon 6; remplacement d'une arginine par une proline en position 1596 dans l'exon 38; délétion des exons 9 à 11).

Dans la seconde famille, on retrouve l'association d'un syndrome de Marfan avec un SED cyphoscoliotique. Le gène FBN1 présente une transversion d'une base G en C en position 989, au niveau du site d'épissage. Les analyses effectuées sur ces patients montrent la présence de deux types de transcrits par le gène atteint de la mutation, ce qui suggère la réalisation d'un épissage alternatif.

La troisième famille présente une mutation non sens dans l'exon 38 qui remplace l'arginine située en position 1596 par un codon de terminaison précoce. Les membres de cette famille ne présentent pas un même degré d'atteinte par le syndrome de Marfan.

Bien que 66 à 91% des patients atteints d'un syndrome de Marfan présentent une mutation dans le gène FBN1, quelques patients présentent un phénotype squelettique et cardio-vasculaire semblable à celui du syndrome de Marfan mais ne présentent ni complications oculaires ni mutations dans le gène FBN1. Ces patients sont donc classé dans un syndrome de Marfan de type 2. Des études réalisées par MIZUGUCHI et al [62] ont démontré que des mutations dans le gène TGFβR2 est responsable du syndrome de Marfan de type 2. En 2005, LOEYS et al ont démontré que des mutations dans le gène TGFβR1 et TGFβR2 sont à l'origine du développement d'une pathologie semblable au syndrome de Marfan chez certains patients et ont proposé de l'appelé syndrome de Loeys Dietz [62].

3. Prise en charge de ces patients

La prise en charge de ces patients est pluridisciplinaire. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2008 un protocole national pour le diagnostic et les soins dans le cadre de cette pathologie [63].

3.1 les professionnels impliqués

En relation avec le médecin coordinateur des centres spécialisés, le médecin traitant assure le suivi, le dépistage et le traitement des affections intercurrentes.

La prise en charge peut faire intervenir:

- de manière systématique : cardiologue, ophtalmologiste, rhumatologue et/ou pédiatre et/ou médecin interniste, généticien ;
- de manière optionnelle, en fonction des besoins : pneumologue, chirurgien cardio-vasculaire, chirurgien orthopédiste et/ou viscéral, médecin de médecine physique et de réadaptation, endocrinologue, neurologue, dermatologue, gynécologue, médecin du centre antidouleur, chirurgien dentiste et orthodontiste;

- les autres professionnels paramédicaux peuvent être appelés à intervenir : kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, podologue, orthoprothésiste, orthophoniste, infirmier, diététicien ;
- selon les besoins, des professionnels du secteur médico-social peuvent être nécessaire :
- pour la prise en charge psychologique à visée de soutien, un psychologue clinicien peut être nécessaire.

3.2 éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

Cette éducation doit contribuer à l'implication active du patient et de son entourage. Elle tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement du patient.

L'éducation thérapeutique porte sur les traitements disponibles ou potentiels, les effets indésirables éventuels des traitements, la planification des bilans de routine ou de dépistage d'éventuelles complications. Elle comprend aussi les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et l'orientation vers les organismes pouvant aider le malade et son entourage (dont les associations dédiées et agrées pour la maladie).

Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue, du stress et de la vie quotidienne, de l'auto rééducation et de l'entretien musculaire, ainsi que des conseils et une information sur les gestes et techniques à réaliser et à éviter.

En raison des risques potentiels que la maladie fait courir au patient, les experts conseillent :

- de pratiquer un sport d'endurance sans esprit de compétition ;
- de proscrire les sports de force pratiqués en apnée ainsi que les sports de combat.

3.3 traitements pharmacologiques

Certains médicaments peuvent améliorer la prise en charge des patients. Les thérapeutiques médicamenteuses utilisables sont :

- Des médicaments à visée cardio-vasculaire en effet, la conséquence la plus grave du syndrome de Marfan est la dilatation trop importante de l'aorte au fil des ans. Le but de la thérapeutiques est donc de limiter cette dilatation aortique. Il est normal que l'aorte se dilate avec l'âge car à chaque contraction cardiaque, l'aorte se distend un peu plus, mais la dilation est favorisée par la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la fragilité vasculaire. Notre objectif est donc de réguler la pression artérielle et la fréquence cardiaque.
 - Les bêtabloquants (hors AMM) sont les seuls médicaments dont le bénéfice sur l'évolution de la dilatation aortique est démontré. Ils sont recommandés dès la confirmation du diagnostic, que l'aorte soit dilatée ou non. Une étude publiée en 1994 et comprenant des sujets âgés au minimum de 12ans a clairement démontré l'effet bénéfique des bêtabloquants sur la progression de la dilatation aortique. Il est donc considérer qu'à partir de 12

- ans, un tel traitement est bénéfique. Avant cet âge, les indications sont moins formelles.
- Les inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine 2 peuvent être utilisés en cas d'intolérance ou de contre indications (asthme, syndrome de Raynaud, psoriasis, dépression, fatigue) aux bêtabloquants.
- Le traitement anticoagulant doit être utilisé en cas de valve mécanique ou de fibrillation auriculaire.
- Des médicaments à visée rhumatologique :
 - La chondroïtine sulfate, la diacéréine, l'insaponifiable d'avocat et de soja peuvent être utilisés comme traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou, notamment induite par les déformations.
 - La chondroïtine sulfate est également un traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.
 - Le calcium et la vitamine D seront prescrits en cas de carence vitamino-calcique avérée. Ils sont utilisés en association avec des biphosphonates, du ranélate de strontium ou un traitement hormonal substitutif pour traiter une ostéoporose, en complément de mesures hygiéno-diététique et de l'exercice physique adaptée.
- Des médicaments à visée antalgique :
 - En présence de troubles posturaux, la kinésithérapie et la rééducation dans le cadre des douleurs rachidiennes peut traiter les symptômes.
 - Antalgiques : paracétamol, morphiniques, corticoïdes selon les cas
 - Prégabaline, gabapentine, carbamazépine, amitriptyline (AMM): anti-épileptiques à petites doses à visée antalgique en cas de douleurs chroniques rebelles, notamment neuropathiques périphériques de type sciatique ou névralgie cervico-brachiale.
 - Corticoïdes injectables en cas de douleurs articulaires rebelles ou de sciatiques.

• Autres médicaments

- Quand il existe un pronostic de taille finale très élevée, un traitement « freinateur » de croissance par stéroïdes sexuels peut être institué (hors AMM) par un centre spécialisé, à la demande du patient et de sa famille.
- L'emploi d'un analogue de somatostatine n'a pas prouvé son efficacité pour éviter une très grande taille de ce syndrome.
- 3.4 rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments de compensation des déficiences

Dès l'apparition de douleurs articulaires, notamment rachidiennes, la kinésithérapie doit être prescrite pour tenter d'en limiter l'aggravation.

La psychomotricité peut être nécessaire pour la recherche et le traitement de troubles des acquisitions des coordinations globales et fines.

L'ergothérapie se justifie :

- dès qu'une gène fonctionnelle apparaît ;
- pour les essais de matériels et d'aides techniques ;
- pour aider les équipes de proximité à la mise en place des matériels.

Certains dispositifs médicaux peuvent être utiles :

- dispositif de neurostimulation électrique transcutanée (TENS) en cas de douleurs chroniques rebelles;
- semelles voire chaussures orthopédiques ;
- orthèses pour les doigts en cas de déformations articulaires ;
- corset en cas de scoliose, ceinture ou collier cervical en cas de rachialgies;
- pression positive continue en cas d'apnée du sommeil ;
- équipement optique en cas d'aphakie, d'anisométropie, de myopie forte, d'astigmatisme prononcé ou de kératocônes.

3.5 chirurgie

1.5.1 chirurgie cardiovasculaire

La chirurgie aortique est indiquée à titre préventif en cas de dilatation aortique importante. La décision thérapeutique repose sur le diamètre de l'aorte, la vitesse d'évolution et l'histoire familiale. Le but de l'intervention est de remplacer la partie initiale de l'aorte qui est la portion la plus fragile. Cet acte peut se réaliser en conservant la valve aortique du patient, en réalisant une plastie ascendante, ou y associé un remplacement valvulaire, généralement par une valve mécanique (intervention de BENTALL). La préservation de la valve est plus délicate techniquement et peut s'accompagner de l'apparition d'une fuite aortique nécessitant parfois une nouvelle intervention.

La présence d'une valve mécanique nécessite la prise à vie d'un traitement anticoagulant et la surveillance régulière par INR qui doit être maintenu entre 2 et 3.

En cas de dissection de l'aorte ascendante, une chirurgie en urgence est nécessaire dans tous les cas. La chirurgie est éventuellement envisagée dans un second temps en cas de dissection de l'aorte descendante avec dilatation de celle-ci.

1.5.2 les autres chirurgies

La chirurgie orthopédique peut être indiquée afin de corriger des malformations squelettiques.

Dans le cas d'ectasie durale qui s'accompagne de douleurs lombaires ou radiculaires significatives liées à la compression des racines dans le canal lombosacré, une réparation neurochirurgicale peut améliorer les manifestations [5].

3.6 grossesse

Le danger pour la mère dépend surtout de l'importance des manifestations cardiovasculaires avant le début de la grossesse. Si la dilatation aortique ne dépasse pas 40mm, et que l'atteinte cardiaque est minime, le risque est limité mais jamais nul. L'accouchement peut avoir lieu par voie basse. Sa date peut être anticipée afin de réduire les risques surtout observés au cours du dernier trimestre.

La patiente doit subir un examen échographique cardiaque trimestriel, ou plus fréquemment en cas d'augmentation du diamètre aortique, mensuel au cours du dernier trimestre puis un à six mois en post-partum.

Le traitement par bêtabloquants doit être maintenu au cours de la grossesse et après l'accouchement, ce qui contre-indique l'allaitement. Il faudra tenir compte des effets secondaires de ce traitement sur l'enfant : retard de croissance, bradycardie, hypoglycémie, hyperbilirubinémie...

La rupture prématurée des membranes et l'incompétence cervicale s'accompagne d'une mortalité fœtale et néonatale de 7.1% [62].

4. <u>Le syndrome de Loeys-Dietz</u>

Il s'agit d'une nouvelle pathologie du tissu conjonctif, décrite en 2005 par LOEYS et al [62], et qui présente des caractéristiques du syndrome de Marfan et du SED de type vasculaire. Cette pathologie est transmise sur un mode autosomique dominante et se caractérise par des mutations au niveau des gènes des récepteurs de TGFβ1 et TGFβ2 [7].

4.1 signes cliniques

Il existe deux types de syndrome de Loeys-Dietz.

Le type 1 se caractérise par :

- des anomalies cranio-faciales :
 - o craniosynostose liée à l'ossification précoce des sutures crâniennes,
 - o présence d'un hypertélorisme,
 - o présence d'une fente palatine ou d'une luette bifide ;
- des anomalies cardio-vasculaires :
 - o tortuosités artérielles.
 - o anomalie du septum atrial,
 - o dilatation de la racine aortique
- des anomalies squelettiques :
 - o dolichosténomélie,
 - o arachnodactylie,
 - o déformations thoraciques
 - luxation articulaire.

Dans le types 2, les éléments caractéristiques sont :

- des anomalies cutanées :
 - peau velvétique et transparente ;

- la facilité à présenter des hématomes ;
- la présence de cicatrices atrophiques qui ont tendance à s'élargir;
- des anomalies cardio-vasculaires :
 - o hémorragies sévères ;
 - o anévrisme voire dissection aortique
- une hyperlaxité articulaire ;
- la rupture de certains organes.

Les complications oculaires caractéristiques du syndrome de Marfan sont absentes de ce syndrome.

En raison des signes cardio-vasculaires, les patients atteints par le type 1 de ce syndrome nécessite une chirurgie cardio-vasculaire précoce et présente une espérance de vie plus courte que ceux ayant le type 2. Il faut garder à l'esprit que tous les patients qui ont ce syndrome présentent une pathologie valvulaire agressive et par conséquent nécessitent un suivi et une prise en charge attentive.

Les complications associées à ce syndrome sont beaucoup plus agressives que dans le SED vasculaire ou le syndrome de Marfan, avec la survenue d'un décès vers l'âge de 26ans [7]. La dissection aortique survient souvent durant l'enfance sur une aorte de petit diamètre (inférieure à 40mm), et l'incidence des complications associées à la grossesse est plus élevée [7, 64].

Après l'établissement du diagnostic, il est nécessaire de réaliser une échographie cardiaque régulière en apportant une attention particulière au diamètre de la racine aortique et à la croissance de celui-ci. Il faut également rechercher d'autres localisations d'anévrismes à l'aide d'IRM. En cas de découverte d'un anévrisme aortique, un traitement pas bêtabloquant doit être instauré, et une intervention chirurgicale précoce doit être réalisée [63].

4.2 anomalies génétiques

Des mutations dans les gènes TGF β R1 et TGF β R2 sont responsables de quatre syndromes connus à ce jour [62] :

- le syndrome de Marfan de type 2;
- les syndromes de Loeys-Dietz ;
- le syndrome de Shprintzen-Golberg, qui se caractérise par une craniosynostose et un retard mental ;
- le syndrome de Furlong qui présente une craniosynostose.

A l'heure actuelle, les principales anomalies retrouvées dans le gène $TGF\beta R1$ sont :

- une substitution de l'arginine par une glutamine en position 487 de l'exon 9 [62] ;
- une transversion de G en C au niveau du nucléotide 1051, responsable de la substitution de l'acide aspartique par une histidine en position 231 [64].

Au niveau du gène TGFβR2, on retrouve :

des substitutions faux sens qui entraînent :

- le remplacement d'une arginine par une cystéine en position 537 de l'exon 7, mutation liée à la transition de C en G au niveau de la base 1609 [62, 64];
- la substitution d'une arginine par une histidine au niveau de l'acide aminé 528 dans l'exon 7, causée par une transition de G en A au niveau de la base 1583 [65];
- la substitution de l'acide aspartique par une asparagine en position 524, liée à la transition de G en A au niveau du nucléotide 1570 dans l'exon 7 [65];
- la substitution de l'acide glutamique par une lysine au niveau de l'acide aminé 440 dans l'exon 5, en raison d'une transition de G en A en position 1318 [65]
- une délétion de trois acides aminés dans l'exon 4, entre les acides aminés 289 et 291 [65];
- une mutation non-sens dans l'exon 6, en position 495, ce qui cause le remplacement d'une arginine par un codon de terminaison précoce [62] :
- une mutation au niveau d'un site d'épissage [65].

Le syndrome de Loeys-Dietz doit être diagnostiqué de manière précoce afin de mettre rapidement en place la thérapeutique adaptée (médicament et/ou chirurgie), et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

III. Les ostéogenèses imparfaites

Il s'agit d'une entité clinique qui fut un temps appelé maladie des os de verre, maladie de Lobstein ou ostéopsathyrose. En raison des formes modérées non diagnostiquées, la prévalence exacte de cette maladie n'est pas connue, mais est évaluée aux alentours de 1/20 000 naissances.

L'expression de la pathologie est très variable, allant de formes incompatibles avec la vie à des formes modérées révélant peu de signes cliniques [66].

1. Les signes cliniques

1.1 les signes ostéo-articulaires

Le collagène de type I représente 90% de la totalité du collagène contenu dans l'os, ce qui explique l'importance des atteintes osseuses associées à des mutations des gènes COL1A1 ou COL1A2 [67].

La symptomatologie clinique est dominée par l'ostéoporose, avec une fragilité osseuse exposant à des fractures quasi spontanées. D'un point de vue radiologique, il existe une hyper transparence diffuse du squelette, avec des corticales minces et parfois des os graciles. Les vertèbres sont volontiers aplaties ou biconcaves.

En fonction du type d'OI, les fractures sont plus ou moins précoces, pouvant exister dès la naissance, survenir lors de l'apprentissage de la marche ou plus tardivement. Habituellement, la consolidation se réalise de manière satisfaisante, avec parfois un cal volumineux qui peut faire évoquer un ostéosarcome sur une

radiographie. Les déformations osseuses sont surtout observées dans les formes sévères en rapport avec des fractures multiples et une malléabilité excessive de l'os [8].

Les fractures, en particulier au niveau des zones inhabituelles telles que les côtes ou les vertèbres, représentent un signal d'appel de la maladie. Leur nombre variant de 10 à 200 chez certains patient participe à la caractérisation de la gravité de la maladie [66]. Chez les patients qui présentent une forme modérée d'OI, les fractures surviennent à la suite d'un traumatisme d'intensité suffisante. Au contraire, dans le cadre des formes sévères, un choc minime peut entraîner l'apparition d'une fracture [67].

L'insuffisance staturale entraînait par la maladie est une notion relative. En effet, certains patients mesurent jusqu'à 1m75. La déformation des membres rend la verticalisation et la marche difficile, et certaines personnes finissent leur vie dans un fauteuil roulant. La scoliose s'installe de manière progressive suite aux fractures des corps vertébraux. Les tassement vertébraux sont à l'origine d'un thorax en entonnoir qui occasionne des problèmes d'insuffisance respiratoire à l'origine de décès précoce [66].

La présence d'une hyperlaxité articulaire est à l'origine de luxations articulaires récidivantes [3, 8, 55].

1.2 les manifestations oro-faciales

Ces manifestations sont nombreuses et touchent aussi bien les os que les dents.

1.2.1 manifestations cranio-faciales

La face de ces patients présente un aspect triangulaire (annexe 26, pp.162) avec un périmètre crânien augmenté. Les radiographies montrent des os wormiens qui confèrent à l'image un aspect de mosaïque. Parfois, on retrouve une impression basilaire [68].

Les déformations crâniennes les plus fréquemment rencontrées donnent un aspect caractéristique avec une protrusion frontale et pariétale, un os occipital hyper développé vers le bas, une face courte et une mandibule proéminente [68, 69].

La prévalence de la classe III est anormalement élevée chez les patients atteints d'OI. Selon O'CONNELL et HARINI elle touche 60 à 80% des patients [66] et peut atteindre 100% dans le cadre des OI de type III [68].

L'étude de WALTIMO-SIREN et al en 2005 [66] montre qu'il existe pour les patients atteints de la forme la plus modérée une diminution des mesures linéaires de profil, à âge et sexe identique, sans déformations cranio-faciales remarquables. Dans les formes les plus sévères, cette diminution est plus marquée et s'accompagne d'une inclinaison de la base du crâne qui entraîne une position plus basse de la selle turcique, accentuée par une altération variable de la croissance des pièces osseuses.

Les examens céphalométriques montre une base du crâne réduite dans sa partie antérieure et pas significativement augmentée en postérieure. Comme la taille du cerveau est identique à celle des sujets sains, on peut conclure que la mise en place des mécanismes de compensation verticaux est responsable de l'augmentation de la longueur et du périmètre crânien observé [68].

La largeur du maxillaire semble réduite dans les mêmes proportions que la partie antérieure de la base du crâne [68]. La diminution de la longueur de la mandibule semble plus marquée au niveau de la branche montante que du corps mandibulaire. Ainsi, le prognathisme mandibulaire relatif observé serait en fait plus lié à l'association d'un maxillaire court et d'une mandibule en position avancée qu'à une croissance osseuse excessive [68].

1.2.2 manifestations alvéolo-dentaires

La compensation dento-alvéolaire se manifeste par une augmentation de l'inclinaison de l'incisive maxillaire sur le plan palatin. L'inclinaison de l'incisive mandibulaire est extrêmement variable, allant de l'inclinaison linguale de compensation de la classe III à la vestibuloversion. Cette dernière s'expliquerait par des dimensions osseuses insuffisantes chez des patients sévèrement atteints, entraînant une insuffisance de place pour la langue et une poussée de celle-ci sur l'incisive inférieure, ce qui contrarie la compensation dento-alvéolaire classique [68]. Cette hypothèse semble confirmée par la haute prévalence de béance postérieure et d'articulé inversé antérieur [66, 68, 69].

L'éthiopathogénie des béances postérieures s'explique soit par un manque de compensation de l'articulé inversé antérieur, soit par un développement dento-alvéolaire vertical aberrant. L'éruption ectopique des molaires maxillaires permanentes est vraisemblablement liée à l'hypodéveloppement maxillaire et à la forme globulaire des couronnes. On note une augmentation de la prévalence des inclusions au niveau des premières et deuxièmes molaires [66].

WALTIMO-SIREN et al [70] ont démontré à l'aide d'études céphalométriques une diminution de la hauteur de l'os alvéolaire de l'ordre de 10%. Cette diminution touche les deux arcades aussi bien en antérieur qu'en postérieur et serait à relier au haut degré d'impactation des dents atteintes de dentinogenèse imparfaite.

Le développement cranio-facial et occlusal anormal peut être à l'origine de difficultés masticatrices en supplément des problèmes esthétiques. Afin de restaurer une fonction occlusale correcte, plusieurs patients atteints d'une forme d'Ol modérée ont subit un traitement orthodontico-chirurgical efficace [66, 70].

1.2.3 manifestations dentaires

Les patients peuvent présenter des agénésies dentaires [66]. Selon LUKINMAA et al [70], l'hypodontie serait plus fréquente chez les patients atteints d'OI que chez des sujets sains.

Le collagène de type I étant majoritaire dans la dentine, une anomalie dans sa synthèse entraîne des manifestations cliniques de dentinogenèse imparfaite. La prévalence de cette anomalie chez les patients porteurs d'OI est de l'ordre de 8 à 40% selon les études [71].

La dentition temporaire est plus atteinte que la permanente. Les dents présentent un aspect translucide, avec un panel de couleur allant du gris au brun (annexe 27, pp.162) [66, 72]. Ces colorations sont causées par la diffraction de la lumière au travers d'une jonction amélo-dentinaire altérée. Même si l'émail paraît normal, la jonction amélo-dentinaire lisse autorise l'émail à partir en plaque donnant ainsi un aspect semblable à celui retrouvé dans l'amélogenèse imparfaite. La dentine ainsi exposée s'use rapidement par attrition, ce qui peut entraîner la perte complète de la couronne pour obtenir une dent située au ras de la gencive [66, 71, 72].

L'examen radiologique est pathognomonique de l'anomalie, avec :

- des couronnes globuleuses liées à une constriction cervicale importante;
- des racines courtes et fines :
- une chambre pulpaire initialement volumineuse qui est rapidement oblitérée par une formation anormale de dentine.

La susceptibilité à la carie n'est pas augmentée par rapport à des dents saines [66, 73]. Cependant, l'abrasion considérable parfois observée entraîne des problèmes de préservation de l'organe dentaire et de la dimension verticale. Il faut remarquer que lorsque la dent est cariée, la progression du processus est ralentie en raison du faible taux et de la nature irrégulière des tubuli dentinaires [73]. Les patients présentant une dentinogenèse imparfaite peuvent présenter des kystes, souvent dépistés de manière fortuite, et qui peuvent être à l'origine de paresthésies, de douleurs ou de tuméfactions. Ces lésions seraient en relation avec une rupture du paquet vasculo-nerveux qui, associée aux calcifications intra-

La dentine présente des zones amorphes, dépourvues de tubuli ou avec des tubuli irréguliers et ramifiés, des inclusions cellulaires et de la dentine interglobulaire (annexe 28, pp.163) [66, 71].

pulpaires, augmente le risque de nécrose [66, 72]. Après l'exérèse des kystes, la

réossification se fait de manière apparemment normale [66].

La classification de SHIELDS distingue trois types de dentinogenèse imparfaite :

- Le type I est associé à l'OI et donc à une anomalie du collagène de type I. Les patients qui ne présentent pas de signes cliniques de dentinogenèse imparfaite peuvent avoir les signes radiologiques typiques. Quelques études génotypique ont montré [74] que des mutations dans le gène COL1A2 qui sont à l'origine de conséquences osseuses sévères ont des effets mineurs sur les dents, suggérant ainsi que les odontoblastes, à la différence des odontoblastes, peuvent compenser cette anomalie en formant un collagène de type I homotrimérique qui sera exprimé avant la dentinogenèse. Les différences d'atteintes des dents temporaires et des dents définitives peuvent s'expliquer par une édification plus rapide des dents temporaires et une expression du défaut moléculaire plus importante pendant la période fœtale.
- Les types II et III sont associés à des anomalies du gènes DSPP, localisé sur le chromosome 4q22.1 et qui possède cinq exons [75]. Ce gène est exprimé dans de nombreux tissus tels que l'os, le rein, les

glandes salivaires, les poumons, mais le taux est cent fois plus élevé dans la dentine que dans les autres tissus. Ce gène est à l'origine de trois protéines: la sialoprotéine, la glycoprotéine dentinaire et la phosphoprotéine dentinaire [75]. D'un point de vue clinique et radiologique, ces deux types sont semblables au type I [67, 75]. Selon XIAO et al [72, 75], la dentinogenèse imparfaite de type II est très souvent associée à une surdité neurosensorielle progressive. Dans le type III, les dents temporaires présentent un aspect caractéristique de coquille, c'est à dire que les dents paraissent creuses sur les radiographies en raison de l'hypotrophie de la dentine [72, 75].

Les traitements de la dentinogenèse imparfaite consistent en une fluorothérapie et en la restauration des éléments dentaires dégradés par les moyens à la portée de l'omnipraticien (coiffes pédodontiques, composites ou prothèses) [66]. Le traitement endodontique doit être précoce pour éviter le stade d'oblitération des canaux, mais la dentine hypo minéralisée favorise beaucoup les fausses routes ou les perforations [66].

La dentinogenèse imparfaite a été décrite dans d'autres syndromes que l'OI, suggérant ainsi qu'elle pourrait être impliquée dans un plus grand nombre d'hétérogénéité génétique que celle traditionnellement apporté [76].

La thérapeutique à base d'implant peut être utilisée avec succès chez les patients présentant une OI [66, 77]. Bien que la densité osseuse soit déterminée par des examens radiologiques, on ne peut pas toujours prédire la qualité de l'ostéointégration. Par conséquent, pour la réhabilitation complète par implants, il est conseillé de placer un nombre suffisant d'implant en prévision de la perte éventuelle d'un de ces éléments [77].

1.3 les autres manifestations

Les patients porteurs d'une OI présentent une sclérotique bleue ardoisée caractéristique (annexe 29, pp.163) en raison d'une sclère mince sur une choroïde noire [8, 66]. Dans la population saine, cette teinte est fréquente chez les nouveaux nés mais disparaît progressivement.

Dans environ 50% des cas, il existe une surdité progressive s'installant entre 20 et 30 ans [8] même si quelques cas ont été décrits chez l'adolescent [78]. L'incidence au cours de la première décennie est difficile à évaluer et variable selon les auteurs en raison de la fréquence des otites et de l'absence de consensus sur le seuil de définition de la surdité chez l'enfant. L'association OI, surdité et sclérotique bleue constitue le syndrome de Van Der Hoeve-De Kleyn. La surdité de transmission, souvent secondaire aux micro-fractures qui touchent l'étrier et le marteau, ce qui altère l'enchaînement ossiculaire ou entraîne une ankylose stapédovestibulaire, est plus fréquente chez les jeunes patients. Au contraire, chez l'adulte on retrouve préférentiellement une surdité de perception qui peut être secondaire à l'atteinte progressive et diffuse du labyrinthe osseux, surtout du vestibule et des canaux semi-circulaires, associé à des hémorragies au niveau de l'oreille interne responsables de modifications de la viscosité de liquide endocochléaire et vestibulaire. L'aspect de l'os temporal est marqué par une extrême minceur de la corticale et des travées cellulaires de la mastoïde [78]. Le

dépistage systématique par audiogramme est préconisé à partir de 10ans chez les patients atteints d'OI, avec un contrôle tous les trois ans. La pose d'implants cochléaires est techniquement difficile et les résultats à long terme sont identiques aux autres atteintes neurosensorielles de l'audition. Au niveau des imageries, on retrouve une hypo densité focale centrée sur le labyrinthe osseux qui pose souvent le problème de diagnostic différentiel avec l'otospongiose.

La peau est plus fine est transparente que chez un sujet sain, avec de fins capillaires anormalement fragiles, ce qui explique la présence d'ecchymoses [3, 8, 67]. Parfois, un désordre plaquettaire est associé à cette fragilité vasculaire, augmentant ainsi le risque hémorragique [66] et interdisant l'utilisation de molécules telles que l'acide acétylsalicylique.

Le patient peut aussi présenter des hernies ou des cicatrices atrophiques [8, 55].

Chez ces patients, on peut aussi constater un prolapsus de la valve mitrale, une insuffisance aortique et/ou mitrale, la présence de fistule carotido-caverneuse et des dissections des artères vertébrales [67].

Si ces patients ont besoin d'une anesthésie générale, certaines précautions doivent être prises du fait de la présence d'un état d'hyper métabolisme (augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, hyperthermie, intolérance à la chaleur) lié à un métabolisme défectueux de l'ATP [67, 77]. L'intubation doit être atraumatique en raison d'une langue plus large et d'un cou court.

2. Anomalies biologiques et moléculaires

2.1 les anomalies biologiques

La calcémie est normal chez les patients, mais certains peuvent parfois présenter une hyper calciurie sans la présence d'une immobilisation prolongée. Cette anomalie ne provoque pas de néphrocalcinose ou d'atteintes rénales [55]. Il est fréquent de retrouver une hypovitaminose D secondaire à un déficit d'exposition solaire [55]. Ce phénomène s'explique par le confinement assez commun chez ce type de patients.

L'étude de LUND [55], réalisée en 1998, montre un abaissement spécifique des taux sériques de *C-propeptide of type I collagen* (PICP) associé à des anomalies quantitatives ou qualitatives du collagène aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les taux sériques de la *N-propeptide of type I collagen* (PINP) n'étaient abaissés que chez l'enfant.

Les marqueurs de formations tels que l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines mais aussi les marqueurs de résorption présentent un intérêt dans le suivi des patients sous traitement à base de biphosphonates car ils reflètent l'activité globale du remodelage et l'importance de la perte osseuse [55, 67].

2.2 les anomalies moléculaires

La majorité des OI est associée à une mutation d'un des gènes codant pour le collagène de type I, avec une transmission autosomique dominant [68, 79]. Le remplacement d'un seul nucléotide dans le codon glycine est la mutation la plus

fréquente. Son action sur le phénotype dépend de la position de la substitution, de la nature de l'acide aminé substitué et de la chaîne dans laquelle survient la substitution [67, 68]. Ainsi, le remplacement d'une glycine par un acide aminé à chaîne courte (sérine ou cystéine) a des effets phénotypiques de gravités moindres que celui réalisé par un acide aminé à chaîne latérale plus encombrante. Les mutations à l'origine d'un codon de terminaison précoce entraînent préférentiellement des phénotypes de type I [68, 79] et les mutations qui affectent le gène COL1A2 seraient responsables de tableaux cliniques plus graves.

Dans des familles consanguines chez lesquelles ont retrouve des formes sévères d'OI, deux gènes présentant des mutations homozygotes ont été identifié [79]. Le premier gène, le *cartilage associated proteine* (CRTAP, situé sur le chromosome 3p22) a été identifié en 2006 dans des formes létales et sévères de fragilité osseuse. Ce gène qui code pour une protéine intervenant dans la prolyl 3-hydroxylation semble être à l'origine de 2 à 3% des formes létales d'OI [79]. Le phénotype associé à ces mutations présente quelques particularités tels qu'un périmètre crânien relativement petit, une proptose oculaire et des sclérotiques claires.

Le second gène associé à des formes récessives et sévères d'OI est le gène LEPRE1, localisé sur le chromosome 1p34, qui code pour la protéine Leprecan, prolyl 3-Hydroxylase 1 [79]. Cette molécule s'associe à la cyclophiline B pour former un complexe responsable de l'hydroxylation de la proline 986 de la chaîne a1 du collagène de type I. Cette forme d'OI correspond au type VII [79].

3. Classification

En France, avant l'adoption de la classification de Sillence et al dans les années 70, l'Ol était individualisée en deux formes : la maladie de Lobstein et la maladie de Porak et Durante.

La classification de Sillence et al, qui comprenait quatre types d'OI, a été complété en 2004 par GLORIEUX et RAUCH pour décrire sept types distincts.

3.1 l'ostéogenèse imparfaite de type l

Cette maladie autosomique dominante représente le forme la plus fréquente (environ 60%) [80] et correspond à la maladie de Lobstein. Les sujets atteints ont une taille normale ou subnormale avec peu ou pas de déformations de l'os. La fragilité osseuse ne se manifeste qu'après le début de l'apprentissage de la marche. Les sclérotiques sont bleues, la surdité est souvent présente, ainsi qu'une hypermobilité articulaire modérée [8]. Le nombre de fractures varie de quelques-unes unes à plus de 50.

On distingue deux groupes : le groupe IA sans et le groupe IB avec dentinogenèse imparfaite [68].

La prévalence de ce type est sous-estimée en raison des formes très modérées qui peuvent passé inaperçues. Elle est évaluée à 1 pour 10 000 à 25 000 naissances [68].

Le diagnostic prénatal est possible par étude de mutation dans les villosités choriales et par échographie prénatale à la recherche de fractures in utero [68].

3.2 l'ostéogenèse imparfaite de type II

Il s'agit de la forme létale, le plus souvent autosomique dominante, qui correspond à la maladie de Vrolik ou maladie de Porak et Durante. La majorité des enfants sont mort-nés ou décèdent dans les semaines qui suivent la naissance [8].

Les patients naissent prématurément ou avec un faible poids de naissance. Ils présentent un faciès caractéristique, des sclérotiques foncées, un nez crochu et une voûte crânienne extrêmement molle. Les membres sont courts, les jambes incurvées et les cuisses en flexion et abduction. La cavité thoracique est très petite. L'examen radiologique montre l'absence de minéralisation crânienne, des os courts et déminéralisés, des tibias incurvés et des corps vertébraux aplatis.

La mort est causée par des troubles respiratoires et intervient dès le premier jour dans 60% des cas et durant le premier mois dans 80% des cas. La survie au delà d'un an est extrêmement rare [68]. Une hydrocéphalie complique souvent l'évolution [3].

3.3 l'ostéogenèse imparfaite de type III

Les nouveaux nés présentent une petite taille et des déformations multiples en raison de fractures in utero. Il existe deux formes, une dominante et l'autre récessive, plus rare. A la naissance, la calvaria est hypo minéralisée, les côtes sont fines, ainsi que les os longs qui sont souvent fracturés. Les fractures sont fréquentes et entraînent des déformations dans les premières années de vie. La croissance reste limitée et la taille des adultes est petite. Une cyphoscoliose se développe et est un facteur d'insuffisance respiratoire. Les sclérotiques peuvent être bleues pâles à la naissance puis s'éclaircissent pendant l'enfance. La dentinogenèse imparfaite est fréquente, mais la surdité est rare. La longévité est diminuée avec une augmentation de la mortalité pendant l'enfance et vers 40-50 ans [68].

3.4 l'ostéogenèse imparfaite de type IV

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante caractérisée par des sclérotiques normales ou grises, des déformations moyennes ou modérées, et une taille variable. Elle forme le groupe le plus hétérogène. La dentinogenèse imparfaite est présente (IVA) ou absente (IVB). La perte de l'audition atteint moins de 50% des patients. Une scoliose progressive atteint un tiers des patients et peut avoir un retentissement sur la fonction pulmonaire. Il existe de grande variation intra et interfamiliale, ce qui rend parfois difficile le diagnostic précis. L'espérance de vie est proche de la normale, et ne semble être affectée que par un retentissement pulmonaire de la scoliose [68].

3.5 l'ostéogenèse imparfaite de type V

Cette forme représente 4 à 5% des OI. Elle est caractérisée par une déformation modérée à sévère des corps vertébraux et par une limitation de la pronation/supination de l'avant-bras, liée à une subluxation du coude. Les paramètres de remodelage osseux sont normaux. Cette pathologie autosomique dominante n'est pas liée à une mutation du collagène de type I [68].

Au niveau de l'examen radiologique, on retrouve :

- la présence de cals hypertrophiques et d'une bande radiodense sous le cartilages de croissance ;
- des os longs trapus, avec des contours irréguliers et des métaphyses élargies;
- une ossification de la membrane interosseuse de l'avant-bras.

La fragilité osseuse est modérée à sévère, il n'existe aucun signes extrasquelettiques [79].

3.6 l'ostéogenèse imparfaite de type VI

Cette forme se caractérise par des fractures multiples, surtout au niveau des corps vertébraux. La dentinogenèse imparfaite semble absente. La densitométrie osseuse est diminuée de façon comparable à un type IV. Il existe un retard de minéralisation et une accumulation de tissu ostéoïde, sans perturbation du métabolisme minéral. On ne retrouve aucun défauts au niveau du collagène de type I [68]. On ne retrouve pas de sclérotiques bleues ou de dentinogenèse imparfaite.

3.7 l'ostéogenèse imparfaite de type VII

Cette forme autosomique récessive se retrouve uniquement dans une communauté consanguine du nord du Québec. Elle se caractérise par des déformations modérées à sévères, des fractures à la naissance, des sclérotiques bleues, une ostéopénie et un coxa vera [68].

4. Prise en charge de ces patients

Cette prise en charge doit se réaliser dans un cadre multidisciplinaire.

4.1 traitement orthopédique

Au niveau rachidien, les déformations sont causées par les tassements vertébraux. Plus l'ostéogenèse imparfaite est sévère, plus l'atteinte rachidienne est importante et fréquente. Le corset est contre-indiqué en raison de la malléabilité de la cage thoracique. Le traitement des déformations du rachis dépend de l'angle de la scoliose [81, 82]. La chirurgie précoce (arthrodèse vertébrale postérieure) représente le seul traitement efficace des déformations évolutives du tronc.

Les ostéosynthèses préventives cherchent à ponter un os depuis son épiphyse proximale jusqu'à son épiphyse distale. Ce traitement est donc basé sur le principe de l'ostéosynthèse centromédullaire. Les implants segmentaires de type plaque sont à proscrire en raison des différences d'élasticité entre le segment ostéosynthétisé et le segment non ostéosynthétisé qui favorisent les fractures en bout de plaque. D'un point de vue mécanique, les clous télescopiques sont les plus satisfaisants mais ils présentent l'inconvénient de nécessiter des arthrotomies pour leur implantation, leur introduction dans l'os se réalisant à travers le cartilage articulaire. Ces interventions seront en général indiquées devant la répétition des fractures [81].

Elles ont de nombreux intérêts [81, 82] :

- la diminution du nombre de fractures sur les segments osseux ostéosynthétisés :
- la simplification du traitement des éventuelles fractures et diminution de la durée d'immobilisation qui ne durera que quelques jours, limitant ainsi la déminéralisation :
- la prévention des déformations car les éventuelles fractures seront peu ou pas déplacées.

Ce type d'ostéosynthèse s'adresse en premier lieu aux membres inférieurs (tibia et surtout fémur) mais peut aussi concerner les humérus et les avant-bras.

4.2 traitements médicamenteux

4.2.1 traitement hormonal

Les patients présentent une diminution du taux annuels des fractures lors de la puberté, puis une reprise des fractures à l'âge adulte [82]. Les femmes sont souvent touchées après la ménopause dont les effets s'associent à la fragilité osseuse préexistante. Chez l'homme, le taux de fracture augmente de nouveau entre 60 et 80 ans. Comme ces éléments suggèrent un rôle important des hormones sexuelles dans la prévention contre les fractures, il est fortement conseillé d'instaurer un traitement hormonal substitutif ou par les modulateurs sélectifs des récepteurs de l'estradiol (SERM) après la ménopause.

4.2.2 suppléments vitamino-calciques

Les patients souffrent facilement de carences en vitamine D et en calcium. Une prévention de l'insuffisance vitamino-calcique est nécessaire, utilisant des posologies entre 500 et 1 000 mg de calcium et 400 et 800 UI de vitamine D par jour [65, 82].

4.2.3 les biphosphonates

Ces molécules sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique, polyphosphate naturels qui peut prévenir la calcification et régulariser la minéralisation osseuse en se fixant sur les cristaux d'hydroxyapatite [83]. Soit il ne comporte pas d'atome d'azote (biphosphonate simple), soit il en a un (aminobiphosphonate).

Les biphosphonates ont plusieurs rôles [83] :

- Inhibition de la calcification dans les tissus mous : ils préviennent les calcifications ectopiques grâce aux propriétés régulatrices sur le métabolisme du calcium endogène. Ils préviennent les calcifications en raison de l'action sur le tissu osseux minéral, mais aussi par leurs effets sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.
- Inhibition de la résorption osseuse : il s'agit du principal effet des biphosphonates. Les molécules se fixent sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux. Les biphosphonates sont absorbés par les ostéoclastes, perturbant ainsi le fonctionnement de la cellule et entraînant l'apoptose. Environ la moitié de la dose se fixe sur l'os, le reste est éliminé par le rein, sans modifications de leur structure. Les biphosphonates simples (étidronate, clodronate, tiludronate) se substituent à l'ATP pour former un métabolite cytotoxique pour la cellule. Les amino-biphosphonates (pamidronate, risédronate, ibandronate, alendronate et zoledronate) interfèrent avec la voie du mévalonate en inhibant la phénylation des GTPases (Rho, Ras, Rac...) qui interviennent dans les mécanismes de signalisations intracellulaires. L'inhibition de l'activité de résorption entraîne une diminution du renouvellement osseux.
- Le zoledronate et l'ibandronate auraient la capacité d'inhiber l'angiogenèse ou la néovascularisation.

ZEITLIN et al [84] décrivent les effets du pamidronate sur le tissu osseux d'enfants et d'adolescents atteints d'OI, à partir de biopsies faites avant le traitement et avec un recul de 2.5 ans. Ils observent une diminution du remodelage osseux de 26 à 75%, un épaississement de la corticale et une progression du volume d'os spongieux de 46% par augmentation du nombre de travées osseuses. Actuellement, le seul protocole validé pour le traitement d'enfants et d'adolescents atteints d'OI est celui de GLORIEUX et al [84] avec une administration de pamidronate à dose totale cumulée annuelle de 9 mg/kg chez le nourrisson et de 8.5 mg/kg chez l'enfant de plus de 2 ans. Les différentes études réalisées [25, 82, 84, 85] montrent une augmentation de la densitométrie osseuse et du z-score. On retrouve aussi une augmentation de la taille des vertèbres, une diminution de l'incidence des fractures, et la nécessité de traumatismes d'intensité supérieure pour causer une fracture. Il existe un effet bénéfique sur la douleur et la fatigue.

Au niveau bucco-dentaire, KAMOUN-GOLDRAT et al [86] ont démontré dans une étude publiée en 2008 que le traitement à base de biphosphonates est responsable d'un retard d'éruption dentaire. Ce retard semble être dose dépendante et ne paraît pas être liée à la durée du traitement. L'éruption des dents permanentes nécessite un remodelage osseux, le développement de la racine mais aussi la rhyzalyse et la chute de la dent temporaire. L'explication de ce retard d'éruption s'explique donc par le mécanisme d'action des biphosphonates sur la résorption osseuse.

Depuis le premier cas rapporté en 2003 par WANG et al, l'ostéonécrose des maxillaires lié aux biphosphonates a été de nombreuses fois retrouvé chez ces patients [87]. Cet effet secondaire est essentiellement induit par les molécules utilisées en IV, ce qui pourrait s'expliquer par une demi-vie plus longue, de l'ordre de plusieurs années [88].

L'ostéonécrose survient fréquemment après une intervention de chirurgie buccale (dans environ 60% des cas), mais un traumatisme muqueux d'origine prothétique peut être responsable de ce problème [88]. Pour MARX et al [83], 39% des cas d'ostéonécroses spontanées sont localisés sur des exostoses ou des reliefs osseux où la muqueuse est fine et facilement traumatisée.

Cette complication se retrouve exclusivement avec les amino-biphosphonates, 94% des cas rapportés sont retrouvés chez des patients traités par du pamidronate et /ou zoledronate [83]. Le risque de développement d'une ostéonécrose est plus élevé avec le zoledronate qu'avec le pamidronate seul ou l'association pamidronate puis zoledronate, probablement en raison de la puissance anti-résorbante plus faible du pamidronate par rapport au zoledronate. La dose cumulée constitue le facteur prédisposant le plus important pour le développement de la complication.

Tous les cas rapportés d'ostéonécroses associées au traitement par biphosphonates concernés des patients âgés en moyenne de 60 ans, avec pour la plupart des antécédents de pathologie maligne [89]. La majorité de ces sujets ont été traité par pamidronate ou zoledronate en supplément de la chimiothérapie, d'un traitement corticoïde et d'une radiothérapie. Cette ostéonécrose a aussi été retrouvé chez quelques enfants et adolescents traités avec de la cortisone pour des tumeurs malignes tels que lymphome et leucémie.

Les études de MALMGREN et al [89] et de SCHWARTZ et al [90], réalisées respectivement sur 22 et 15 patients atteints d'ostéogenèse imparfaite et traités par biphosphonates ne retrouve pas d'ostéonécrose des maxillaires suite à des avulsions dentaires. Cette donnée peut s'expliquer par le fait que les patients traités pour de l'ostéoporose reçoivent environ la moitié de la dose donnée aux patients traités pour des pathologies malignes. Par conséquent, la dose cumulée est moindre. De plus, contrairement aux autres patients, ils présentent rarement une anomalie dans la défense immunitaire.

Les patients qui ont présenté une ostéonécrose au cours d'un traitement par biphosphonate pour une ostéoporose étaient sous alendronate. Cette molécule, qui s'administre per os, est responsable de l'apparition d'ulcérations buccales, ce qui peut expliquer l'ostéonécrose, associé aux éventuels problèmes de mastication [89].

Malgré le risque quasiment nul d'ostéonécrose pour les patients atteints d'OI et traités par biphosphonate, il est recommandé de réaliser un bilan avant et pendant le traitement, et de placer ces patients sous antibioprophylaxie si une avulsion est nécessaire [91].

Les syndromes associés à des altérations des fibres collagèniques ou élastiques sont nombreux. Bien que certains signes soient communs entre eux, la prise en charge et l'espérance de vie diffèrent. Ces différences peuvent être expliquées par les anomalies génétiques responsables, et par conséquent la molécule impliquée. Les difficultés nosologiques reposent sur ces signes communs, mais également sur l'existence de formes syndromiques associant plusieurs pathologies.

PARTIE 5

<u>Partie 5</u>: Les conséquences du syndrome d'Ehlers Danlos en odontostomatologie

Le syndrome d'Ehlers Danlos s'accompagnent de nombreuses répercussions orofaciales. Ces altérations peuvent être spécifiques de la maladie, voire d'un type particulier (anomalies cranio-faciales ou pathologie parodontale), ou au contraire se retrouver dans d'autres grands syndromes, ce qui est le cas des anomalies dentaires qui peuvent également se retrouver dans les ostéogenèses imparfaites.

Les anomalies de la trame collagènique doivent être prise en compte pour tous les soins tant sur le plan local, concernant les soins dentaires proprement dit ou parodontaux, que général avec entre autre le risque d'endocardite infectieuse chez certains malades.

I. Les manifestations oro-faciales du syndrome d'Ehlers Danlos

Ce sont BARABAS et BARABAS qui ont été les premiers à rapporter la présence d'anomalies bucco-dentaires dans le cadre du SED [92].

1. Manifestations cranio-faciales

Dans le cadre du SED de type dermatosparaxis, ancien type VIIC dans la classification de Berlin, les patients présentent des anomalies cranio-faciales caractéristiques (annexe 30, pp.164). On retrouve [93, 94] :

- des lèvres proéminentes ;
- une hypoplasie mandibulaire localisée au niveau des branches montantes et à l'origine d'une micrognathie ;
- une béance antérieure accentuée par une langue hypertrophique ;
- des fontanelles plus larges que chez les sujets sains ;
- des paupières gonflées ;
- des sclérotiques bleues :
- des fissures palpébrales orientées vers la bas ;
- des plis épicanthiques marqués.

Le SED de type cyphoscoliotique est souvent associé à un faciès marfanoïde décrit plus tôt dans ce travail (voir pp.36-37, 102) [94].

2. Manifestations dentaires

Dans certains cas, les patients présentent une hypodontie [92, 93], même si MELAMED et al [92] ont également décrit des cas d'hyperdontie. Les cas d'agénésies dentaires se retrouvent essentiellement chez les patients affectés par le type dermatosparaxis [74, 93, 94].

Quelques cas de microdontie touchant les incisives latérales ont été rapportés [93], surtout dans le SED de type II, sans être pathognomonique pour autant [95].

Les couronnes des prémolaires et molaires peuvent présenter des sillons et cuspides anfractueux, sans distinction de type [95, 96].

Les racines sont souvent plus courtes que chez les sujets sains et présentent fréquemment une dilacération plus ou moins marquée (annexe 31, pp.164) [90]. Dans le cas du SED de type I, la morphologie radiculaire des incisives mandibulaires est altérée. Les racines sont anormalement courtes avec un élargissement de la partie centrale et une oblitération de la chambre pulpaire par de la dentine pauvre en tubuli et pouvant ressembler à de la dentine réactionnelle. La dentine de ces dents peut évoquer une dysplasie dentinaire de type I, c'est à dire du type radiculaire. Cependant, dans la dysplasie dentinaire de type I, toutes les racines sont atteintes de manière homogène, alors que dans le SED les altérations sont variables et plus ou moins importantes [71, 95].

Il est fréquent de retrouver des hypoplasies amélaires, surtout localisées au niveau des prémolaires et molaires en raison d'une forte prévalence carieuse en denture temporaire et définitive [92, 95], ainsi qu'une incidence plus importante des fractures dentaires [96], bien que la fréquence exacte ne soit pas connue.

Des résorptions radiculaires d'origine externe ont été décrites après un traitement orthodontique dans le SED de type vasculaire [92], mais également sans association à une thérapeutique ou un processus pathologique [97]. Les résorptions radiculaires externes peuvent avoir plusieurs origines :

- condition inflammatoire;
- stimulation mécanique ;
- traumatisme :
- processus néoplasique ;
- pathologie systémique :
 - hypophosphatasie;
 - hyperparathyroïdie;
 - maladie de Paget ;
 - syndrome de Papillon-Lefèvre ;
 - pathologies rénales ;
 - o pathologies hépatiques;
 - o dysplasies osseuses.

Une explication plausible de ces résorptions radiculaires externes réside dans l'anomalie de collagène de type III qui peut être associée à une stimulation des cellules clastiques situées à la surface du cément.

3. Atteintes parodontales

Une étude réalisée par HAGBERG et al en 2004 [96] retrouve des atteintes parodontales chez 34% de patients porteurs de SED, contre seulement 15% pour les sujets contrôles sains.

On retrouve des parodontopathies dégénératives dans les SED de types I, III, IV et VIII, mais les deux dernières formes sont souvent associées à une parodontite précoce [98, 99]. Chez l'adulte, la parodontite se manifeste par une apparition au cours de la quatrième décade et une progression relativement lente. Au contraire, les formes précoces surviennent entre la première et troisième décade et sont souvent associées à une destruction parodontale rapide qui sera soit isolée, soit généralisée. Ces formes précoces peuvent se retrouver dans de nombreuses pathologies générales (annexe 32, pp.165-166). Ces parodontoses sont aggravées lors d'un traitement orthodontique et ce malgré une hygiène satisfaisante [100] ou la mise en place d'un traitement de maintenance

parodontale. Ce phénomène de perte accélérées des dents est lié à une fragilité du desmodonte associée aux forces orthodontiques, mais aussi au ralentissement du remodelage osseux.

Dans au moins un cas, on a retrouvé une diminution du taux de plasminogène fonctionnel, dosé à 13%, contre 70 à 143% chez les sujets sains [96]. Chez ce patient, on retrouve une gingivite ligneuse, parodontopathie agressive qui associe hypertrophie gingivale et une destruction des tissus parodontaux suite à l'accumulation d'une substance pseudo-amyloïde. Le déficit en plasminogène peut être à l'origine de lésions gingivales progressives, et aboutir à la perte des dents malgré la mise en place de traitement de détartrage-surfaçage, d'antibiothérapie et de gingivectomie pour l'hypertrophie gingivale. L'impossibilité de dégrader la fibrine par la plasmine est à l'origine du dépôt pseudomembraneux présent sur les lésions buccales, mais également sur les autres tissus d'origine conjonctive. Un cas similaire semble avoir était décrit en 1987 par SLOOTWEG et BEEMER, mais à cette époque, les signes histologiques de ce type de gingivite (zone d'ulcération, tissu granulomateux, infiltrat inflammatoire sous-épithélial et dépôt nodulaire de éosinophile sous l'épithélium squameux) n'étaient pas aussi substance documenté. Le traitement de ce problème se réalise grâce à l'application topique de plasminogène. Ce type de gingivite étant extrêmement rare dans le cadre du SED, la réalisation d'un dosage systématique du plasminogène chez ces malades est inutile pour réaliser le diagnostic de ce syndrome.

4. Atteintes muqueuses

Dans l'étude de DE COSTER et al [92], réalisée sur 31 patients atteints de SED (16 de type hypermobile, 9 de type classique et 6 de type vasculaire), on retrouve une augmentation de la fragilité muqueuse chez 74% des sujets sans distinction de types. Les localisations de ces lésions sont, par ordre décroissant de fréquence :

- au niveau des processus alvéolaires ;
- au niveau du palais dur ;
- au niveau des joues ;
- au niveau du palais mou.

Chez 52% de ces patients, on retrouve une combinaison de plusieurs localisations. Ces lésions peuvent être provoquées par la mastication, le brossage ou l'association des deux. Ces lésions apparaissent sous la forme de tâche de régénération arrondie, rouge pâle, au niveau des localisations présentant une forte incidence de blessure.

Dans le cadre du SED de type dermatosparaxis, on retrouve une lèvre proéminente, une hyperplasie gingivale avec une hyperkératose de degré variable, et une hypertrophie linguale [93, 94]. Certains patients peuvent présenter une double lèvre (annexe 33, pp.166). Cette anomalie se caractérise par une duplication tissulaire horizontale de la partie muqueuse interne de la lèvre. Le bourrelet ainsi formé est rarement unilatéral et se retrouve exceptionnellement au niveau de la lèvre inférieure. Cette anomalie se retrouve surtout à l'état isolé, mais peut aussi être associée à d'autres signes dans le syndromes d'Ascher (qui associe la double lèvre à un blépharochalasis bilatéral et un goitre thyroïdien non toxique). Elle peut également apparaître suite à un traumatisme [3].

Près de la moitié des patients atteints par un SED présente un signe de GORLIN, c'est à dire qu'ils ont la capacité de toucher le nez avec leur langue (annexe 34, pp.166) en raison de l'augmentation de la mobilité linguale. On retrouve ce signe chez seulement 10% de la population générale [95]. Cette possibilité anatomique peut être facilitée par l'absence du frein lingual.

En 2001, DE FELICE et al ont étudié la présence du frein labial inférieur et du frein lingual chez 12 patients avec un SED (4 de type classique et 8 de type hypermobile) et ont comparé les résultats avec 154 témoins sains [102]. L'absence du frein labial inférieur a une sensibilité de 100% et une spécificité de 99.4% alors que l'absence du frein lingual a une sensibilité de 71.4% et une spécificité de 100%. Chez les patients et les sujets contrôles, le frein labial supérieur est normal.

Une étude prospective cas-témoin a été menée par MACHET et al en 2007 [103] sur 43 patients (4 de type classique, 19 de type hypermobile et 20 de type vasculaire) et 86 sujets contrôles. Dans le groupe vasculaire, 13 patients et un seul des 26 témoins étaient dépourvus d'un ou deux freins (sensibilité de 65% et spécificité de 97%). Dans le groupe classique et hypermobile, 19 patients et 2 témoins sont dépourvus d'un ou deux freins (sensibilité de 85% et spécificité de 96%). Avec un effectif plus important que dans l'étude de DE FELICE [102], cette étude a une sensibilité plus faible mais garde une bonne spécificité et surtout est la première à montrer l'intérêt de ce signe dans le SED vasculaire.

Ce signe clinique (annexes 35 et 36, pp.167) présente un intérêt puisqu'il peut être mis en évidence de manière aisée et peut potentiellement être utile au dépistage de jeunes enfants dans les familles atteintes, alors qu'à cet âge il est difficile d'apprécier une hyperlaxité cutanée ou articulaire [104].

La validité de ce signe a été contestée par deux autres études. L'étude de BOHM et al [105] rapporte la rareté relative du frein labial inférieur et lingual dans une série de 16 malades (9 SED de type classique et 7 de type hypermobile). Seul un des sujets du groupe classique et deux du groupe hypermobile ont une anomalie du frein labial inférieur. L'absence du frein labial chez ces trois patients (soit 18% des sujets étudiés) est plus fréquente que dans la population générale (entre 2 et 8%) mais laisse augurer, selon l'auteur, d'une mauvaise valeur prédictive. Cette étude peut être critiquée par l'absence de groupe témoin. La seconde étude contestant la valeur diagnostic de l'absence du frein labial ou lingual était basée sur un auto-guestionnaire adressé à un groupe de 650 patients et parmi lesquels 371 ont répondu. La fréquence d'une anomalie du frein labial inférieur dans l'étude de SHANKAR et al [104] était de 6% chez 150 témoins contre 11% chez les 371 patients. La proportion relative entre les différents types de SED n'est pas connue. Cette étude est critiquable par sa méthodologie basée sur l'auto questionnaire qui est sujet à caution puisque le patient doit réaliser un auto examen et donc juger lui-même de la normalité ou non des freins.

L'absence du frein labial inférieur peut être associée à une sténose hypertrophique du pylore. Il existe un lien significatif entre sténose hypertrophique du pylore, syndrome d'hypermobilité articulaire et absence du frein labial inférieur [104], mais la sténose du pylore n'est pas un signe clinique connu dans le SED. L'absence du frein labial inférieur est donc un marqueur d'hyperextensibilité articulaire et cutanée, lié aux SED et aux syndrome d'hypermobilité articulaire.

Une enquête prospective est programmée pour préciser la valeur diagnostic de ce signe dans le SED et peut être pour aider à différencier les différents types de SED entre eux.

Les modifications de la matrice extracellulaire est associée à un changement de la couleur totale de la mugueuse [106]. Une étude clinique menée par PARRINI et al en 2004, chez 12 sujets atteints de SED de type II et III, comparés à des sujets contrôle de même âge et de même sexe, montre une anomalie dans le réfléchissement de la lumière par la muqueuse de ces patients. Dans cette étude, les auteurs réalisent une photographie de la muqueuse vestibulaire inférieure, zone facilement accessible, à l'aide d'un appareil photographique émettant une lumière blanche standard. Les clichés sont ensuite développés, et ceux qui ne présentent aucun artefacts et qui ne possèdent pas de vaisseaux visibles sont étudiés à l'aide d'un spectrophotomètre, après calibrage de celui-ci. On retrouve une augmentation du réfléchissement entre les longueurs d'onde 400 et 590nm, et une diminution entre les longueurs d'onde 610 et 700nm, par rapport au groupe contrôle [106]. En raison de la sensitivité et de la spécificité de ces données, PARRINI et al suggèrent d'utiliser ces données comme un marqueur phénotypique supplémentaire du SED. En effet, le fait d'utiliser cette technique permet selon les auteurs :

- d'éviter les artefacts pouvant conduire à une estimation incorrecte : présence de vaisseaux, interférence avec la salive, etc.;
- présente l'avantage d'être reproductible, même s'il est nécessaire de pouvoir comparer les données du patient avec celle d'un sujet sain ;
- minimise le manque d'homogénéité de couleur dans la zone étudiée ;
- permet des contacts directs avec la muqueuse du fait de la localisation de la zone étudiée.

Une étude menée par DE FELICE [107] sur les mêmes patients montre une importante augmentation de la complexité du réseau vasculaire muqueux associée à une diminution des tortuosités capillaires. Bien que l'origine moléculaire précise de l'augmentation de la complexité du réseau vasculaire ne soit pas connue, il semble que les mutations génétiques responsables du SED affectent directement sur la vascularisation normale.

5. Atteintes articulaires

Le fibrocartilage, les ligaments et les tissus rétro discaux sont majoritairement composés de collagène ce qui explique que, selon une étude de VITAGLIANO et al [108], 47% des patients atteints de SED présentent des symptômes articulaires. La mobilité de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) est fortement réduite dans les mouvements horizontaux (latéralité et protrusion) et hypermobile dans les mouvements d'ouverture assistés ou non [93]. Les ATM présentent une laxité articulaire modérée à sévère aboutissant à une absence de coordination durant les excursions mandibulaires et des subluxations récurrentes. Les patients plus âgés peuvent présenter une restriction de l'ouverture buccale suite à des microtraumatismes successifs des ligaments articulaires [94].

Les patients atteints de SED peuvent présenter des subluxations, des dislocations, des spasmes musculaires douloureux, une hémarthrose et une ostéo-arthrose.

5.1 Les douleurs articulaires

Les douleurs articulaires chroniques et musculaires se retrouvent chez près de 50% des patients [92]. Tous les sujets sont âgés d'au minimum 18ans, et il n'existe aucune distinction en fonction du sexe [92, 96]

La douleur ressentie par les patients peut être localisée dans la région prétragienne en regard de l'articulation elle même et/ou se localiser aux différents muscles intéressés par la mastication, voire siégé dans des zones erratiques correspondant aux zones de projections douloureuses classiques. En général, la douleur articulaire est faible chez les sujets qui présentent un SED. La palpation articulaire et musculaire doit être effectuée à la recherche de zones sensibles, en particulier aux zones d'insertion musculaire. La réalisation du test de Krogh-Poulsen permet de définir l'origine de la douleur. Quand on met le bâton du côté douloureux, une diminution de la douleur lors de la contraction musculaire évoque une participation articulaire, alors qu'une augmentation de la douleur signe plutôt l'existence d'une pathologie musculaire. Quand ce bâtonnet est inséré du côté opposé au syndrome douloureux, une augmentation de la douleur lors de la contraction évoque une participation articulaire [109].

5.2 Les luxations condylodiscales

Les luxations condylo-discales antérieures possèdent plusieurs facteurs étiologiques [109] :

- des troubles occlusaux ;
- la forme de la cavité glénoïde :
- les traumatismes ;
- les anomalies posturales ;
- une infection à Chlamydia trachomatis ;
- le bruxisme et les para fonctions ;
- les traitements orthodontiques.

Une fois le disque luxé en avant, la tête condylienne doit franchir son rebord postérieur avant que l'ouverture buccale ne puisse se poursuivre dans des relations condylodiscales normales. Au fur et à mesure de la détérioration des tissus, le disque se luxe de plus en plus en avant et arrive un moment où il ne parvient plus à réintégrer sa position sur la tête condylienne. Cette évolution habituelle n'est pas toujours respectée et certains stades peuvent ne pas apparaître cliniquement.

L'évolution est plus ou moins longue ou précipitée, probablement en fonction des facteurs mécaniques, fonctionnels, constitutionnels et psychiques. Ainsi trois stades sont possibles dans les luxations condylodiscales, allant de la simple douleur à la luxation articulaire irréductible (annexe 37, pp.168) [109].

5.3 Les luxations condyloglénoïdiennes

Les luxations condyloglénoïdiennes traduisent une véritable luxation anatomique. La tête du condyle sort des limites anatomiques de l'articulation, dépasse le sommet du tubercule zygomatique et se luxe en avant de celui-ci.

La luxation « bloquée » est l'accident classique qui survient brutalement au cours d'un bâillement ou d'une ouverture buccale forcée. Elle s'associe à une douleur et à un craquement avec impossibilité de fermer la bouche.

La luxation condyloglénoïdienne est permise par une distension ou une hyperlaxité des structures ligamentocapsulaires. Il existe d'ailleurs une corrélation entre luxation condyloglénoïdienne et luxation condylodiscale.

Les récidives sont fréquentes, surtout dans le cadre des SED.

5.4 L'arthrose

Avec le temps, les patients peuvent voir s'installer une arthrose. Quand elle devient symptomatique, elle entraîne douleurs et raideurs articulaires, ainsi qu'un éventuel épanchement articulaire avec des degré variable d'inflammation locale. D'un point de vue clinique, les signes essentiels sont douleurs et limitation des mouvements. La douleur est typiquement une douleur d'effort, de mise en charge. Elle se produit après un certains temps d'utilisation de l'articulation et se manifeste donc plus volontiers en fin de journée. La raideur articulaire n'apparaît que tardivement, au début discrète et limitée, pouvant réveiller la douleur spontanée du malade. Elle peut être responsable de déformations de la tête condylienne et génère, quand il existe une rupture ou une perforation méniscale, des crépitations intra articulaires perceptibles à tous les degré d'ouverture ou de fermeture buccale et sont d'une intensité variable, ressentie comme un bruit de sable [109]. Chez les patients présentant un SED, cette arthrose est le résultat des luxations condylodiscales et condyloglénoïdiennes récidivantes qui entraîne la lésion des éléments anatomiques de l'articulation.

II. Prise en charge des patients atteints par le SED en odontostomatologie

La prise en charge de ces patients dans la pratique odontologique doit tenir compte des risques de complications associées aux anomalies dans la trame collagènique tant sur le plan général que sur le plan local.

1. Les patients à risque d'endocardite infectieuse

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude sur la prévalence de l'endocardite bactérienne dans le SED.

En raison des manifestations cardiovasculaire que peuvent présenter les patients atteints d'un SED, certains de ces sujets présentent un risque d'endocardite infectieuse. L'interrogatoire complet de ces patients est donc capital afin de mettre en place une antibioprophylaxie en cas de risque B, mais aussi pour contre-indiquer certaines thérapeutiques.

En 2001, l'AFSSAPS a publié des recommandations concernant la prescription des antibiotiques en odontostomatologie (annexe 38, pp.169-171) [110].

2. Les soins conservateurs

L'étude de DE COSTER et al [92], qui compare 31 patients avec 49 sujets sains, montre que, dans le cadre du SED, le taux de caries est beaucoup plus élevé.

Les calcifications pulpaires et/ou les anomalies de formes radiculaires augmentent le risque de fausse route au cours de la thérapeutique [95]. Par conséquent, avant d'entreprendre un traitement endodontique, s'il n'existe pas de contre-indications, il est indispensable de posséder une bonne documentation radiographique [111]. Le traitement doit être réalisé avec prudence, et quand l'anatomie est trop complexe pour réaliser un traitement idéal, l'avulsion doit être envisagée.

Il est toujours préférable de réaliser des soins pendant les premiers stades de la pathologie carieuse. Il est donc nécessaire d'impliquer le patient dans sa prise en charge et de mettre en place une prophylaxie anti-carieuse précoce, en réalisant des scellements de sillons pour les dents présentant des sillons anfractueux, mais surtout des visites de contrôles régulières. On peut également conseiller un apport fluoré supplémentaire soit par voie générale, soit en usage topique.

3. Les soins parodontaux

Bien que les problèmes parodontaux ne soient pas totalement liés à l'hygiène, mais plutôt aux anomalies affectant le collagène chez ces patients, l'objectif de notre thérapeutique sera d'essayer de ralentir l'évolution de la maladie en intervenant sur les facteurs de risque [92].

La prévention chez ces patients comprend des contrôles réguliers, une à deux fois par an en fonction du patient et des risques qu'il présente, avec la réalisation d'un détartrage-surfaçage, mais également l'apprentissage de techniques de brossage non agressives, ce qui permet d'épargner les tissus mous. Les patients doivent utiliser une brosse à dents à poils souples (15/100), avec un dentifrice peu abrasif, des brossettes inter dentaires et/ou du fil dentaire [111]. En plus de l'amélioration de son hygiène bucco-dentaire, le patient doit éviter les conduites à risque pour le parodonte (tabac, technique de brossage inadaptée, etc.).

Lors de la réalisation des soins prothétiques et/ou conservateurs, le praticien doit veiller à respecter les points de contacts et des embrasures correctes. Pour la réalisation des couronnes, les limites doivent être atraumatiques pour la gencive, et seront donc supra-gingivales. Le respect de ces règles de préparation permet d'éviter de rajouter des facteurs défavorables pour l'évolution de la pathologie parodontale [112, 113].

En 2002, PEREZ et al [113] ont rapporté le cas d'une patiente âgée de 48 ans qui présente un SED de type parodontal. Le sujet présente des diminutions localisées de la hauteur gingivale et de profondes poches parodontales. Au niveau de ces poches, les auteurs retrouvent un taux élevé de Fusobacterium nucleatum (supérieur à 10⁵ cellules), mais l'absence des autres bactéries impliquées dans les parodontopathies. Chez cette patiente, les auteurs ont réalisé avec succès un traitement mécanique, un traitement antibiotique par voie systémique à base de métronidazole et amoxicilline pendant 10 jours, et enfin un traitement chirurgical de la poche parodontale deux mois après la consultation initiale en réalisant un lambeau d'assainissement.

L'objectif des thérapeutiques parodontales est de contrôler l'inflammation muccogingivale. Elle commence donc par des procédures conventionnelles parodontales (contrôle de plaque et détartrage) afin de contrôler la plaque

associée à ces lésions. KHOCHT et al [112] ont associé le traitement mécanique à une thérapeutique à base d'anti-inflammatoires stéroïdiens par voie systémique pendant 3 semaines, puis topique pendant 2 semaines, chez un patient présentant une réaction inflammatoire au niveau de la gencive marginale située en regard de couronnes. Bien que les lésions aient diminué chez ce patient, une zone inflammatoire persiste dans la gencive marginale, mais disparaissent après 3 mois de traitement à base de doxycycline. L'utilisation d'un antibiotique pendant une aussi longue durée doit être proscrite en raison des effets sur la flore commensale du patient. Ce traitement n'est pas validé par la HAS en raison de la nocivité des traitements antibiotiques locaux et du risque de résistance bactérienne. Ce cas montre bien l'intérêt de prendre soin des tissus gingivaux lors des préparations coronaires [112].

En raison des problèmes de cicatrisations rencontrées chez ces patients, les traitement des récessions gingivales par greffe doit être évité. En effet, le traumatisme subi par le greffon et la fragilité de celui-ci l'empêche de s'incorporer normalement avec le site receveur. Par conséquent, le traitement des sensibilités ressenties dans ces zones doit se réaliser grâce à l'application de fluor à l'aide de vernis, mais également de dentifrices ou de bains de bouche. L'utilisation de gouttières fluorées doit être discutée au cas par cas.

4. Les traitements chirurgicaux

Lors des avulsions, il nous faut tenir compte de la fragilité des tissus aussi bien dentaires que parodontaux, de l'anatomie radiculaire et du risque hémorragique.

Encore plus que chez le sujet sain, les avulsions doivent être réalisées de la manière le moins traumatisante possible [111]. Il faudra donc mettre en œuvre toutes les techniques à notre disposition pour préserver l'os, telle que la réalisation d'une séparation radiculaire en cas de crainte d'une dilacération importante, ce qui permettra de diminuer le risque de fractures radiculaires ou alvéolaires lors de l'avulsion de dents pluriradiculées entraînant des meulages osseux pour terminer l'acte.

L'étude de HAGBERG et al [96] révèle que la réalisation de l'anesthésie chez les patients présentant un SED est plus douloureuse que chez les sujets contrôles, et souvent moins efficace malgré des injections complémentaires. Cette étude rapporte également d'importantes douleurs pendant et après le traitement, et ce malgré une technique anesthésique correcte. Afin de limiter ces douleurs, il est souhaitable de mettre en place un traitement antalgique préventif, commencé avant l'intervention, mais également de réaliser une injection lente de l'anesthésique, à température contrôlée, au niveau du site intéressé.

Il existe un risque important de saignement lié à la fragilité vasculaire et à l'augmentation du réseau vasculaire muqueux [96]. Afin de diminuer ces risques, il est nécessaire de réaliser des sutures après la suppression de la traction mucoperiostée sur les bords du site opératoire [111]. Le problème de la réalisation des sutures réside dans la fragilité et la friabilité des muqueuses. Il est donc nécessaire de réaliser des sutures plus larges que chez le sujet sain, mais surtout d'y appliquer une tension plus faible en prenant garde d'insérer le fil suffisamment bas pour diminuer le risque de déchirure [95].

Certains auteurs ont également suggéré de mettre en place une plaque acrylique préfabriquée au niveau du site opératoire afin de réaliser une compression supplémentaire, réduisant ainsi le risque de saignements postopératoires [95]. Ces plaques permettent aussi de protéger les fils du milieu extérieur. Leur utilisation sur du long terme est controversée en raison de la présence de Streptocoques sous ces plaques. Ces bactéries sécrètent de la streptokinase, enzyme responsable de la destruction du caillot sanguin, ce qui explique la possibilité de saignement itératifs lors d'une utilisation prolongée.

Bien entendu, ces patients doivent respecter les recommandations habituelles à savoir :

- éviter les bains de bouche pendant 24 à 48 h ;
- éviter de fumer pour ne pas ralentir la cicatrisation, déjà altérée ;
- éviter les aliments ou boissons trop chauds ;
- continuer le brossage des dents et des gencives comme d'habitude en évitant la zone d'intervention pendant 4 à 5 jours;
- éviter les aliments irritants (épices ou acides), en grains ou collants.

Le praticien peut utiliser des éponges hémostatiques placées dans les alvéoles, ou de l'acide tranexamique qui empêchera la fibrinolyse du caillot sanguin. Enfin, l'anesthésie locale doit se réaliser avec une substance contenant de l'adrénaline ou de la noradrénaline, vasoconstricteur qui limite le saignement au niveau du site opératoire.

Ces patients présentent un ralentissement du temps de cicatrisation de la muqueuse et de l'os [92]. La formation du tissu épithélial est inégale, et le tissu néoformé est fragile, facilement déchiré ou ulcéré par un traumatisme mineur [112]. Il convient de conserver les sutures pendant une période deux fois plus longue que chez les sujets sains, mais surtout d'utiliser des sutures non résorbables qui seront retiré par le praticien après contrôle du site opératoire.

5. Les traitements orthodontiques

Dans le cadre des soins orthodontiques, une attention particulière doit être apportée à l'hygiène du patient. Le parodonte, déjà fragilisé par les anomalies du collagène, subit des forces extérieures qui augmentent le risque de parodontopathies, c'est pourquoi il ne faut pas rajouter un facteur de risque supplémentaire. Il est donc conseillé de réaliser un bilan radiologique et un examen parodontal approfondi tous les trimestres [111, 115].

Les mouvements dentaires sont obtenus beaucoup plus rapidement que chez un patient sain pour une même force. Cette augmentation de la mobilité peut être causée soit par les fibres desmodontales qui sont étendues et/ou déchirées, soit par le ralentissement de cicatrisation de ce même ligament [108, 115]

Afin de permettre la cicatrisation complète du desmodonte, la contention postthérapeutique doit être maintenue plus longtemps que chez les sujets sains [94]. De plus, les mouvements liés au traitement doivent être appliqués avec une force plus faible en raison de la rapidité du traitement, mais surtout de la fragilité du desmodonte.

6. La prise en charge des complications articulaires

Le praticien doit être particulièrement attentif aux problèmes articulaires des patients atteint de SED. Pour prévenir les éventuelles douleurs ou luxations articulaires, le praticien doit réaliser des soins de courte durée, sans utiliser une ouverture buccale trop importante [111]. Il est nécessaire que le patient trouve sa position de repos, les dents ne doivent pas être serrées, mais en contact léger. L'utilisation de cales de repos peut permettre de maintenir cette position de repos.

Par la suite, il convient d'appliquer les thérapeutiques adaptées aux problèmes articulaires rencontrés par les patients [109] :

- Lors de luxation condylodiscale antérieure, le patient retrouve une position articulaire correcte sans traitement, du fait de la laxité ligamentaire, l'abstention thérapeutique peut donc être une solution. Si le malade ne parvient pas à réduire la luxation, on peut intervenir à l'aide de:
 - o traitements symptomatiques:
 - antalgiques de palier I;
 - des décontracturants musculaires : on fait appel à des myorelaxants qui agissent soit sur les fibres musculaires, soit sur le système nerveux, ces molécules sont totalement inefficaces dans le cadre du SED ;
 - la toxine botulique permet de lever des spasmes musculaires, il s'agit donc d'un traitement purement symptomatique dont l'effet s'installe en 2 à 3 jours mais persiste 2 à 3 mois ;
 - l'arthocenthèse permet l'élimination temporaire des substances intra-articulaires telles que les cytokines ou les dérivés nitrés en réalisant une irrigation du compartiment supérieur de l'articulation à l'aide d'une solution de liquide de Ringer.
 - les gouttières occlusales: en pratique, on peut distinguer trois modalités d'utilisation:
 - les gouttières de relaxation musculaire en résine acrylique dure et qui couvrent la surface occlusale de toute une arcade. Elle est utilisée :
 - comme appareil de protection dentaire contre l'usure excessive liée à des parafonctions ;
 - dans les contractures musculaires douloureuses ;
 - dans les pathologies complexes ;
 - comme épreuve diagnostique dans les pathologies douloureuses mal définies ou dans certains troubles otologiques quand une éventuelle étiologie occlusale est soupçonnée;
 - dans le but de déterminer la position idéale pour le patient
 - les gouttières de repositionnement ou gouttières de réduction de luxation discale : elle est utilisée dans les cas de luxations discales réductibles et éventuellement irréductibles récentes, après avoir effectué une manœuvre de réduction discale (manœuvre de FARRAR et Mc CARTHY). Elle stabilise la mandibule dans une position

- thérapeutique qui assure la coaptation condylodiscale. Cette gouttière est portée 4 à 6 mois, 24h sur 24, avec des contrôles toutes les 3 semaines
- la gouttière de décompression a été proposée pour favoriser la transformation du ligament rétro discal en néodisque. Elle est indiquée dans tous les cas de luxations discales irréductibles et certains cas de luxations discales réductibles tardives où une chirurgie de repositionnement discal n'a pas été indiquée.
- l'ajustement occlusal: son but est la suppression des contacts prématurés et des interférences éventuellement existantes. Il s'agit d'une technique mutilante dont l'indication et la réalisation doivent obéir à un certain nombres de règles précises. Il ne doit être réalisé qu'après l'étude parfaite des points supports de l'occlusion et des contacts prématurés et interférences. Il nécessite une décontraction musculaire préalable, obtenue par le port d'une gouttière.
- traitement prothétique ;
- traitement orthodontique ;
- la rééducation a pour objectif :
 - le levée des contractures musculaires et la symétrisation des courses condyliennes;
 - la libération du rachis cervical haut ;
 - la rééducation de la statique vertébrale, l'inhibition des dyskinésies orofaciales, la modification du mode respiratoire ou la rééducation de la déglutition
- traitement chirurgical peut se réaliser
 - sur le condyle mandibulaire ;
 - sur le versant glénoïdien ;
 - sur l'appareil disco ligamentaire en réalisant des lambeaux musculaire, technique efficace dans le cadre du SED [115]
- Lors de **luxation condyloglénoïdienne**: chez le patient atteint de SED, ces luxations se réduisent d'elle-même, mais elles sont particulièrement récidivantes. En cas de récidives, le *geste chirurgical* qui semble le plus satisfaisant chez ces sujets est la mise en place d'une butée en titane préfabriquée de type Aubry-Palfer, encastrée dans une saillie verticale juste en avant du tubercule articulaire et fixée à l'arcade zygomatique, ou l'augmentation de hauteur du tubercule zygomatique selon une technique chirurgicale de type Norman. Les interventions de type Myrhaug, qui supprime le condyle temporal, doivent être réservées aux sujets âgés.

arthrose:

o au début de la maladie, il n'existe que quelques douleurs vagues. On peut conseiller le respect d'une économie articulaire et prescrire un traitement de fond qui a une action essentiellement symptomatique, retardée et rémanente. On retrouve les traitements de types diacéréine, chondroïtine sulfate, insaponifiables d'huile d'avocat et de soja. La dernière molécule n'a pas prouvé son efficacité pour le traitement de l'arthrose, mais a une action en traitement d'appoint des parodontopathies.

- En 2006, la HAS a conclu que le service médical rendu de la PIASCLEDINE dans le traitement des parodontopathies est insuffisant car seul le TIMPs, inhibiteur de métalloprotéases est significativement élevé comparé à un groupe placebo [117].
- Lors des poussées douloureuses, il faut conseiller un repos articulaires associé à des anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant une durée de 2 à 3 semaines en y associant des antalgiques périphériques, essentiellement paracétamol. Il faut noter que dans le cadre des doses prescrites en odontostomatologie, les anti-inflammatoire non stéroïdiens ont seulement une action antalgique. Au sortir de la crise, on peut prescrire la poursuite ou la mise en route d'un traitement antiarthrosique d'action lente, associée à une kinésithérapie.
- Dans les formes invalidantes, avancées, dans lesquelles la destruction est importante radiologiquement et où le traitement médical est insuffisant, se pose la question du remplacement prothétique, qui reste d'indication exceptionnelle.

La bonne connaissance des manifestations buccales et générales du SED doit permettre au chirurgien dentiste une prise en charge efficace du patient pour tous les problèmes qu'il peut présenter. La présence d'une anomalie cardio-vasculaire chez certains patients nécessite la mise en place d'une antibioprophylaxie contre l'endocardite bactérienne lors de la réalisation d'actes invasifs.

Il est essentiel de toujours garder en mémoire les problèmes de cicatrisation qui nécessitent donc, dans le cadre de la chirurgie, de réaliser des sutures qui seront maintenues plus longtemps que d'habitude et qui de ce fait ne seront pas réalisées en matériau résorbable en raison du risque de décohésion. Une surveillance de ces sutures, associée à un nettoyage des fils avec une solution antiseptique, peut être envisagée.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le syndrome d'Ehlers Danlos est bien connu par un certain nombre de spécialités médicales (cardiologie, dermatologie, chirurgie viscérale ou cardiovasculaire, etc.) qui sont appelées à en rencontrer fréquemment, même si ces patients sont plus facilement orientés vers des équipes pluridisciplinaires souvent spécialisées dans cette pathologie, le chirurgien-dentiste étant souvent maintenu à l'écart pour des raisons non élucidées. De plus, tous les patients porteurs d'un SED ne sont pas systématiquement diagnostiqués.

La littérature médicale a émis des recommandations pour la prise en charge de ces patients par les chirurgiens ou les médecins. En odontologie, la littérature est pauvre. Beaucoup d'articles ont été publié pour rapporter un cas particulier, et son traitement, mais il n'existe pas de réels protocoles validés par les spécialistes de la pathologie. Les rares protocoles publiés pour la prise en charge de ces patients en odontostomatologie concerne l'orthopédie dento faciale, en raison des implications de ces traitements sur les dents, les muqueuses et les articulations temporo-mandibulaires.

Dans la cavité buccale les structures suivantes doivent être traitées avec beaucoup de soin et de précaution :

- Les gencives et muqueuses : les destructions parodontales précoces, plus ou moins agressives sont possibles, et même typique de certaines formes ; il existe un risque accru de blessures lors du brossage et une tendance au saignement ; après avulsion la cicatrisation est en général de mauvaise qualité.
- Les dents : elles présentent fréquemment une morphologie anormale de la couronne et un risque accru de caries ; la chambre et la canaux pulpaires sont souvent calcifiés ; les racines dentaires présentent souvent des anomalies anatomiques.
- Les articulations temporo-mandibulaires: lors d'un usage normal, les subluxations sont possibles, et la répétition de cet phénomène peut être à l'origine d'une ostéo-arthrose dégénérative précoce chez certains malades.

Il convient au praticien de s'adapter au cas par cas, en fonction des signes cliniques et radiologiques, mais également des antécédents, surtout chirurgicaux, des patients et des manifestations cardiovasculaires qu'il peut présenter.

Pour réaliser des soins dentaires, plusieurs précautions doivent être prises :

- Le traitement préventif de la dentition est important au vu de la morphologie anormale des sillons dentaires et des risques cardiovasculaires encourus par le patient.
- Si le patient présente des anomalies cardiovasculaires, il faut toujours prescrire une antibioprophylaxie avant chaque traitement invasif, y compris un détartrage, en respectant les recommandations de l'AFSSAPS (annexe 38, pp.169-171).
- Il est indispensable d'avoir une bonne documentation radiographique avant d'entreprendre tout traitement radiculaire, et éventuellement adresser le patient à un confrère spécialisé dans la discipline si le traitement est trop difficile.

- Les traitements d'orthodontie doivent se faire très lentement avec un contrôle radiologique et parodontal régulier, et une contention post-thérapeutique prolongée par rapport au sujet sain.
- Encore plus que chez les sujets sains, les avulsions dentaires doivent se faire de la façon la moins traumatique possible et nécessitent toujours une suture après suppression de la traction muco-periostée sur les bords alvéolaires.
- Lors des visites de contrôle, il est nécessaire de réaliser un bilan parodontal complet avec des clichés qui servent à l'évaluation des pertes osseuses et à des comparaisons dans le suivi de la maladie.
- Le patient doit apprendre les techniques de brossage épargnant les tissus et utiliser des brosses à poils doux, associées à un dentifrice fluoré et éventuellement l'utilisation d'un fil et/ou de brossettes inter dentaires.
- Si on utilise des rouleaux de coton au cours des soins, il faut toujours les humidifier avant de les retirer pour éviter la blessure des tissus.
- Il convient de faire attention à une trop grande ouverture de la bouche pour pratiquer les traitements, et prescrire à temps une kinésithérapie lors de complications de la mâchoire hypermobile. Les articulations doivent être surveillées en raison des risque d'évolution rapide vers une ostéo-arthrose dégénérative lors de luxations fréquentes. Les douleurs articulaires chroniques de la mâchoire sont parfois difficiles à distinguer de maux de tête ou de douleurs dentaires rayonnant dans la région distale.

Ce travail nécessitera une mise à jour pour affiner les protocoles de prise en charge des patients atteints de SED. D'ores et déjà, la plus grande prudence s'impose dans le traitement de ces malades.

ANNEXES

Annexe 1 : Diagnostic différentiel des pétéchies

La présence de pétéchies peut se retrouver dans de nombreuses circonstances [1, 2]:

- Dans les maladies cutanées telles que :
 - les traumatismes ;
 - le purpura solaire qui siège initialement sur les faces d'extension des avant-bras ;
 - le purpura secondaire à une corticothérapie locale ou générale prolongée;
 - o les capillarites ;
 - la vascularite livédoïde ou atrophie blanche, dans laquelle les purpuras s'accompagnent d'ulcérations douloureuses des membres inférieurs.
- Dans les anomalies de la coagulation telles que :
 - o Les thrombopénies qui sont liés à trois grands mécanismes :
 - Des anomalies de production qui touchent les cellules souches ou inhibent leur prolifération dans la moelle. Habituellement, ces anomalies touchent plusieurs lignées cellulaires, de sorte que la thrombopénie est accompagnée d'une anémie et d'une leucopénie de degré variable. On retrouve ces problèmes lors de :
 - Aplasie médullaire ;
 - Infiltration de la moelle par des cellules malignes, dans le cadre des leucémies, métastases ou syndrome de Hodgkin ;
 - Certains médicaments :
 - Chimiothérapie, notamment les dérivée du platine, les agents alkylants, l'anthracycline et les anti métabolites.
 - Des antibiotiques tels que les sulfamides, la pénicilline et la céphalosporine.
 - o L'héparine surtout non fractionnée.
 - Les diurétiques thiazidiques qui dont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque.
 - La séquestration splénique : normalement un tiers des plaquettes est séquestré dans la rate. Ce phénomène explique qu'une splénomégalie provoquée par une hypertension portale secondaire à une maladie hépatique ou l'infiltration par des cellules tumorales s'accompagne d'une thrombopénie.
 - La destruction accélérée des plaquettes.
 - Anomalies de la fonction plaquettaire : l'hémostase requiert trois réactions plaquettaires fondamentales à savoir l'adhésion, l'agrégation et la libération granulaire. La défaillance d'une seule de ces étapes peut être responsable de trouble de l'hémostase.

- Les anomalies de l'adhésion se retrouvent dans :
 - La maladie de Bernard-Soulier ;
 - La maladie de Willebrand ;
 - L'insuffisance rénale.
- Les anomalies de l'agrégation sont présentent dans :
 - La thrombasthénie de Glanzmann ;
 - L'afibrinogénémie ;
 - L'inhibition des produit de dégradation de la fibrine :
 - Les dysprotéinémies ;
 - L'utilisation d'antiagrégants plaquettaires tels que la ticlopidine.
- Les anomalies de libération des granules se retrouvent dans :
 - L'albinisme oculo-cutané ou syndrome d'Hermansky-Pudlak;
 - Le syndrome de Chediak-Higashi;
 - Le déficit isolé en granules denses (δ);
 - Le syndrome des plaquettes grises qui correspond à un déficit combiné des granules α et β ;
 - Les syndromes myeloprolifératifs ;
 - L'utilisation de certains médicaments tels que l'aspirine et les autres AINS.
- Les anomalies des facteurs de la coagulation les plus fréquentes sont :
 - Le déficit en facteur VIII ou hémophilie de type A ;
 - Le déficit en facteur IX ou hémophilie de type B;
 - Le déficit en facteur K qui peut être provoqué par :
 - Un apport alimentaire insuffisant ;
 - Une malabsorption intestinale :
 - Des maladies hépatiques qui induisent la perte des sites de stockage;
 - Certains médicaments tels que la céphalosporine et les anticoagulants.
- La fragilité vasculaire se retrouve dans de nombreuses pathologies :
 - L'amylose systémique ;
 - Les anomalies de synthèse du collagène telles que le syndrome d'Ehlers Danlos, le syndrome de Marfan ou le Pseudo xanthome élastique;
 - Les avitaminoses sévères telles que le scorbut ;
 - Le purpura de Bateman qui se retrouve au niveau des avant-bras des personnes âgés.
- Les purpuras peuvent être provoqués par la présence de thrombi. Ces phénomènes se retrouvent dans :
 - La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) qui peut être déclenchée par des infections diverses (infections à bactéries gram positif ou négatif; infections virales; rickettsiose), des nécroses tissulaires ou des néoplasies. Le purpura est étendu et volontiers nécrotique sur les extrémités des membres. Il existe

parfois des bulles hémorragiques. Des lésions comparables se voient au cours du purpura fulminans, forme particulière de CIVD touchant surtout l'enfant et s'accompagnant de fièvre et d'hypotension dans les suites d'une infection (varicelle; scarlatine; infection des voies respiratoires hautes). Quand le purpura fulminans est associé à une insuffisance surrénale aiguë par nécrose hémorragique des glandes surrénales, on se retrouve en présence du syndrome de Waterhouse-Friderichsen.

- La cryoglobulinémie monoclonale doit faire rechercher la présence d'un myélome multiple, une macroglobulinémie de Waldenström, une leucémie lymphoïde ou un lymphome. Elle se présente sous la forme d'un purpura des membres inférieurs ou d'infarctus hémorragique des doigts et des orteils. Les poussées de la maladie sont déclenchées par le froid ou par une augmentation de la viscosité sanguine.
- Le purpura thrombotique thrombocytopénique se caractérise par un purpura thrombopénique, de la fièvre, une anémie hémolytique microangiopathique et parfois un infarctus hémorragique.
- La prise de Warfarine peut entraîner un érythème douloureux qui deviendra secondairement purpurique puis nécrotique. Cette complication touche surtout les femmes, dans les régions anatomiques riches en graisses sous-cutanées. L'érythème et le purpura surviennent entre les 3^{ème} et 10^{ème} jours de traitement.

• Le purpura peut survenir suite à des emboles :

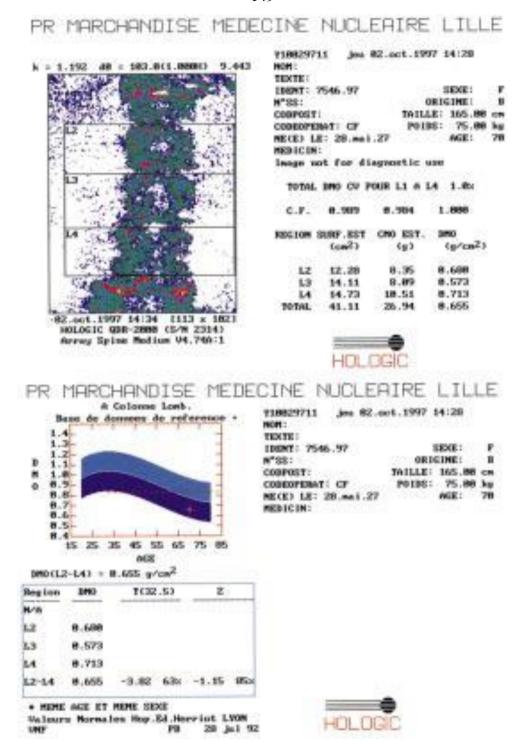
- De cholestérol : les purpuras siègent habituellement sur les extrémités des membres inférieurs des patients atteints d'artériosclérose. Ils font souvent suite à un traitement anticoagulant ou à une manœuvre intra-vasculaire invasive. Ils se manifestent par un livedo réticulé, des lésions nécrotiques et ulcérées d'origine ischémiques, une cyanose et des nodules sous-cutanés.
- De graisse : on retrouve un purpura pétéchial qui atteint la moitié supérieure du corps et survient 2 à 3 jours après un traumatisme sévère.
- Infectieux : les lésions emboliques présentent souvent un contour irrégulier qui témoigne de l'infarctus cutané. Les emboles infectieux sont le plus souvent en rapport avec des infections à cocci gram négatif (méningococcémie, gonococcémie) ou gram positif (staphylococcus) et à bacille gram négatif (entérobactéries). D'autres germes peuvent être en cause dont les rickettsioses et, chez les patients immunodéprimés, les candidoses et infections fongiques opportunistes.

• Des pathologies liées à la présence de complexes immuns :

- Le syndrome de Gardner-Diamond ou sensibilité autoérythrocytaire : les patientes présentent de grandes ecchymoses développées au sein de zones érythémateuses douloureuses et chaudes.
- Le purpura hypergammaglobulinémique de Waldenström : il s'agit d'une maladie chronique qui se traduit par un purpura pétéchial

des membres inférieurs. Il est dû à la présence d'IgG anti IgG. Les poussées de la maladie sont provoquées par l'orthostatisme prolongé ou la marche.

- Les vascularites : plusieurs vascularites sont à l'origine de purpura :
 - La vascularite leucocytoclasique (VLC), également appelée vascularite allergique ou vascularite des petits vaisseaux, peut avoir une origine médicamenteuse (par exemple certains antibiotiques), infectieuse (hépatite C par exemple) ou être due à une connectivite. Le purpura présente un aspect arrondi.
 - Le purpura rhumatoïde ou purpura de Henoch-Schönlein est une variété de VLC aiguë qui se rencontre principalement chez l'enfant et l'adolescent dans les suites d'une infection des voies respiratoires supérieures. La plupart des lésions siègent sur les membres inférieurs et les fesses. Les signes généraux peuvent comporter de la fièvre, des arthralgies surtout au niveau des genoux et des chevilles, des douleurs abdominales, des saignements digestifs et des glomérulonéphrites.
 - La périartérite noueuse : l'atteinte artériolaire entraîne une ischémie cutanée responsable de l'aspect irrégulier du purpura.
 - La granulomatose de Wegener et la maladie de Behçet sont des vascularites qui s'associent le plus fréquemment à des lésions stomatologiques.
- Les télangiectasies hémorragiques héréditaires peuvent être rapprochées des purpuras, ce qui est le cas de l'angiomatose hémorragique familiale ou maladie de Rendu Osler. Ces télangiectasies sont dues à une dilatation des parois vasculaires qui sont très amincies. Elles siègent au niveau des muqueuses nasales, buccales, mais aussi se retrouver sur la peau. Elles apparaissent vers l'âge de 20 à 30 ans, sont parfois pulsatiles, donnant l'aspect de petits angiomes capillaires, rouges ou bleutés, de taille variable.



Annexe 2 : Ostéodensitométrie



Annexe 3 : hyperlaxité articulaire extrême (5).



Annexe 4 : hyperélasticité cutanée au niveau du coude (8).



Annexe 5 : hypermobilité digitale (6).



Annexe 6: hyperlaxité articulaire du poignet (8).



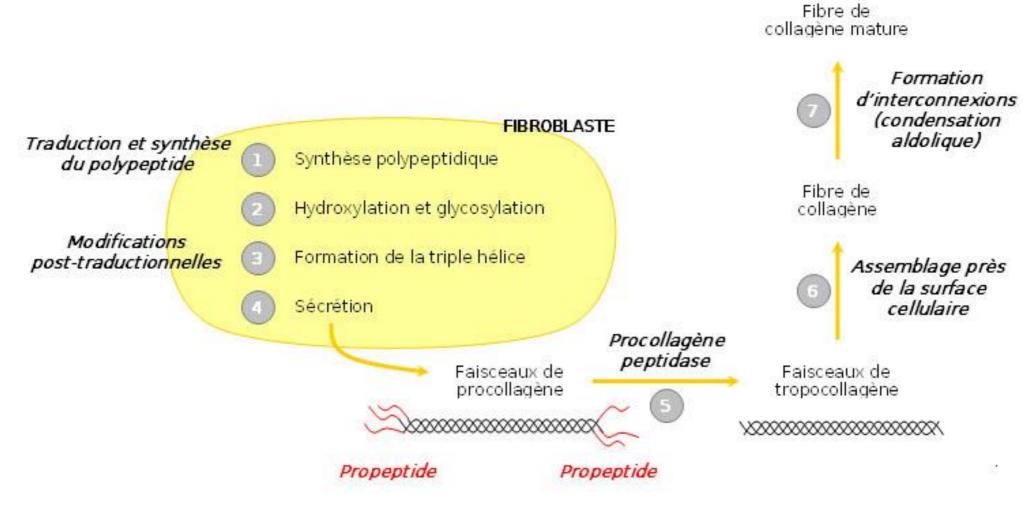
Annexe 7: cicatrices atrophiques en pelures d'oignon (8).



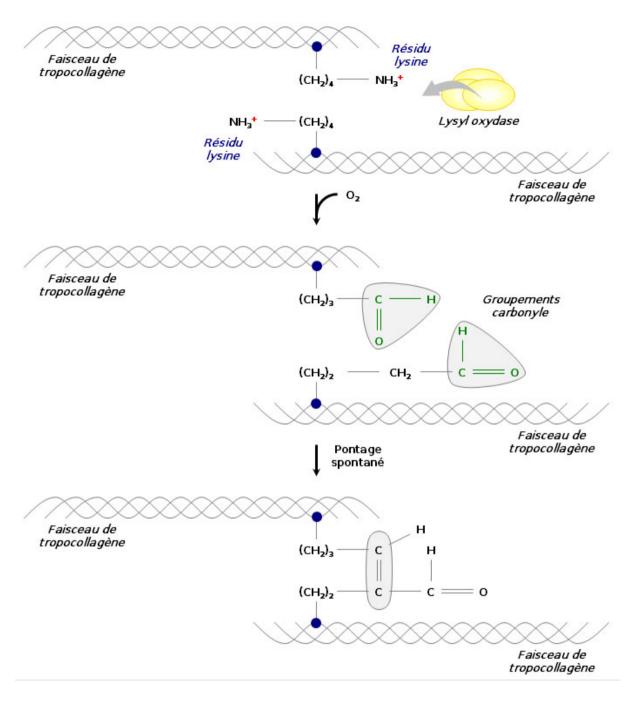
Annexe 8 : hématome infra orbitaire chez une fillette âgée de 5 ans (Dr F.VAYSSE)



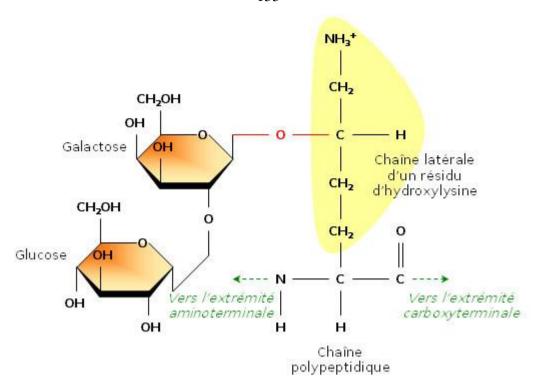
Annexe 9 : jeune garçon présentant une fragilité cutanée, de nombreux hématomes et une hernie inguinocrurale (9)



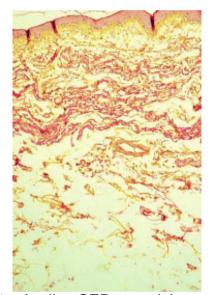
Annexe 10 : biosynthèse du collagène



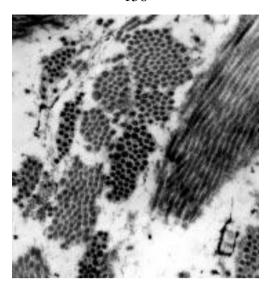
Annexe 11 : Action de la lysyl-hydroxylase



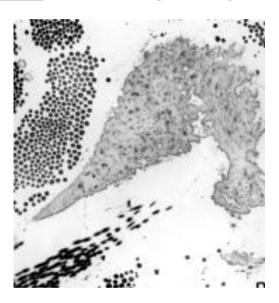
Annexe 12: Glycosylation



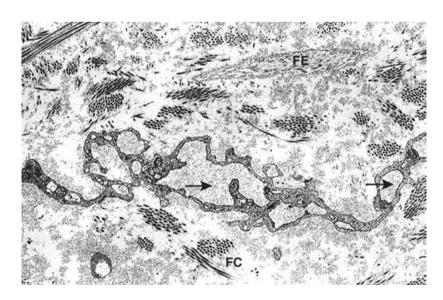
Annexe 13 : biopsie cutanée d'un SED vasculaire en microscopie optique (9)



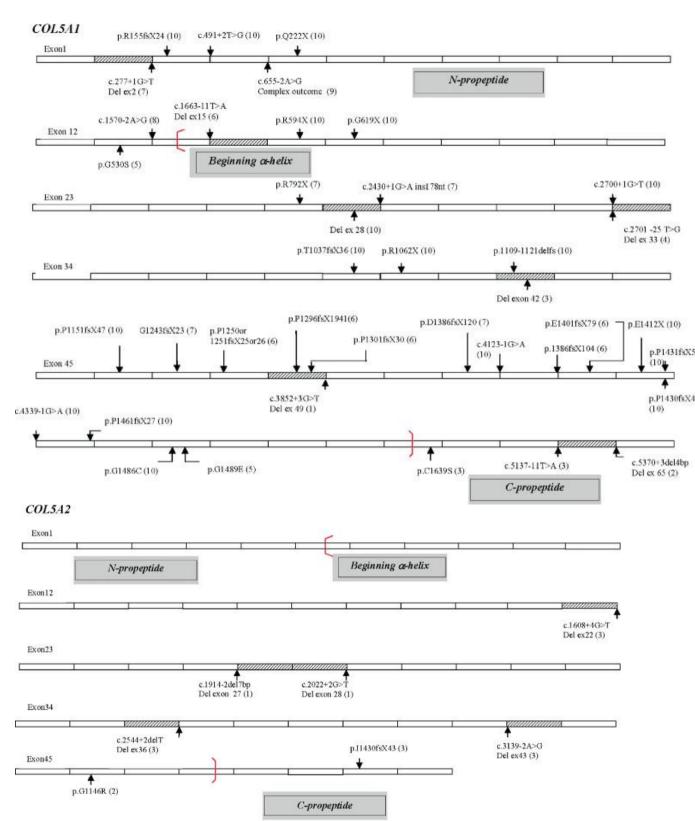
Annexe 14 : fibres ce collagènes irrégulières (27)



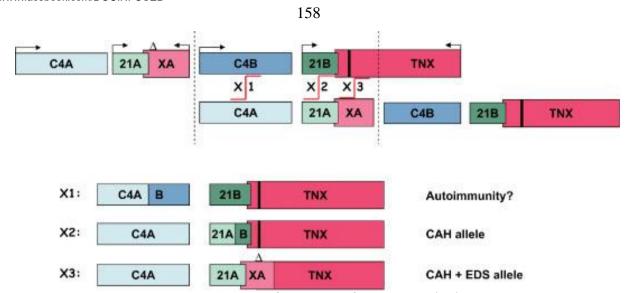
Annexe 15 : fibres élastiques effilochées (27)



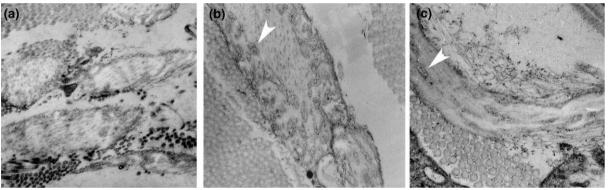
Annexe 16 : SED de type vasculaire en microscopie électronique (9)



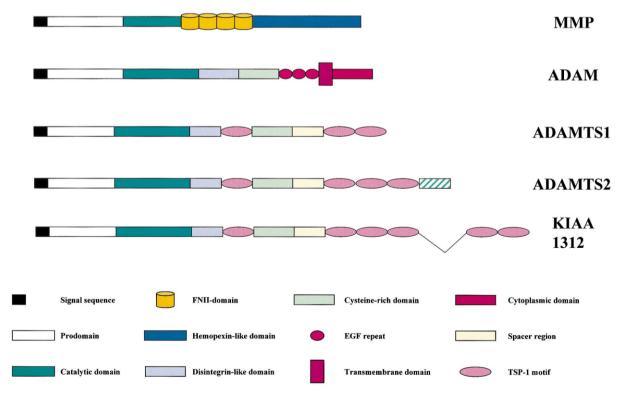
<u>Annexe 17</u>: Les principales anomalies génétiques des gènes COL5A1 et COL5A2 (28)



Annexe 18 : le gène de la ténascine X (38)



<u>Annexe 19</u>: Biopsie cutanée montrant les anomalies des fibres élastiques associées à un déficit en ténascine X (39)



Annexe 20 : Représentation schématique des gènes ADAMTS (43)

Annexe 21: La luette bifide (3)

La luette bifide constitue une forme incomplète de fente palatine. Son incidence est beaucoup plus élevée que celle de la fente palatine (1 pour 80 naissances contre 1pour 2500 naissances) et il n'existe pas de préférence sexuelle.

Dans 30% des cas, la luette bifide est accompagnée d'une fente palatine sous muqueuse. Il existe de nombreux syndromes où il est possible de retrouver une fente uvulaire :

- De manière fréquente, elle est présente dans :
 - Le syndrome de Braun-Bayer, maladie rare qui associe des anomalies du tractus urinaire, des anomalies des extrémités et une surdité de transmission :
 - Le syndrome de Dubowitz qui associe un retard de croissance, un retard mental modéré, une microcéphalie, un blépharophimosis, une micrognathie et un eczéma;
 - Le syndrome de Klippel-Feil qui se caractérise par une fusion en bloc des vertèbres cervicales et la présence d'une luette bifide ou d'une fente palatine dans 5 à 20% des cas ;
 - Le syndrome de Baller-Gerold, de transmission autosomique récessive, associe une craniosynostose, un retard de croissance, des anomalies squelettiques (une hypo ou aplasie des radius, l'absence des pouces, malformations faciales) et des anomalies anales :
 - Le syndrome de Christian, maladie autosomique dominante, se caractérise par une craniosynostose, une microcéphalie, une arthrogrypose, et des pouces en adduction.
 - Le syndrome de Larsen ;
 - o Le syndrome 22q-.
- Elle peut être présente de manière rare dans :
 - Le syndrome de Fontaine : micrognathie, oreilles dysplasiques, ectro- et syndactylie des pieds, parfois retard mental ;
 - La dysplasie fronto-métaphysaire : anomalies squelettiques diverses, reliefs sus-orbitaires marqués, surdité ;
 - Le syndrome squelettique apocrine mammaire : déficience cubitale s'étendant au 4^{ème} et 5èmé doigts, hypoplasie apocrine et mammaire, retard de maturation sexuelle ;
 - Le syndrome d'Apert ;
 - Le syndrome G: hypospadias, dysphagie, détresse respiratoire, rarement fente labio-palatine;
 - Le syndrome de Marfan, et surtout sa variante le syndrome de Loeys-Dietz de type 1;
 - Le syndrome oro-digito-facial de type II ou syndrome de Mohr: langue lobulée, polydactylie manuelle, polysyndactylie des pieds, généralement le palais est intact;
 - Le syndrome de Rothmund-Thomson, de transmission autosomique récessive : poïkilodermie congénitale avec cataracte bilatérale et parfois hypogonadisme ;
 - Le syndrome de Rubinstein-Taybi : « syndrome des gros pouces et gros orteils »

- Le syndrome de Pfeiffer : craniosynostose avec turribrachicéphalie, faciès altéré, pouces larges et grands orteils, syndactylie variable de la peau des doigts et des orteils ;
- Le crâne en feuille de trèfle, crâne trilobulaire avec craniosynostose, hydrocéphalie, retard psychomoteur et de nombreuses autres anomalies. Il peut être isolé, mais souvent il est le signe d'une atteinte iatrogène, d'un nanisme thanatophore, d'un syndrome de Crouzon, d'un syndrome de Carpenter, d'un syndrome de Pfeiffer ou encore d'un syndrome d'Apert.
- Le syndrome du nævus épidermique ;
- Le syndrome chromosomique 3p-, q+;
- Le syndrome 5p- (syndrome du cri du chat)
- Le syndrome 13a- ;
- o Le syndrome craniosynostose-caryotype 7p-.

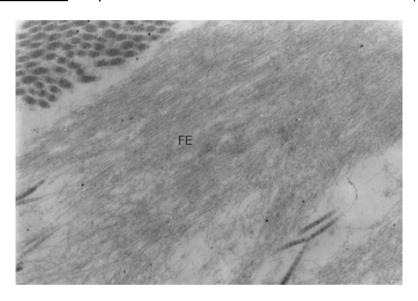
La luette bifide peut également être observée dans l'anencéphalie et dans les anomalies en rapport avec l'holoprosencéphalie alobaire (cyclopie, ethmocéphalie, cébocéphalie, etc.).



Luette bifide dans un syndrome de Loeys-Dietz de type 1 (64)



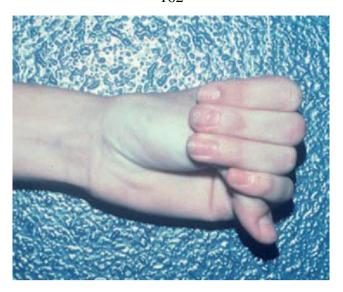
Annexe 22: aspect du cutis laxa chez une enfant de 8 ans (9)



Annexe 23 : Aspect ultra structural dans le cutis laxa. La fibre élastique (FE) comporte très peu d'élastine et est réduite à sa charpente microfibrillaire (9)



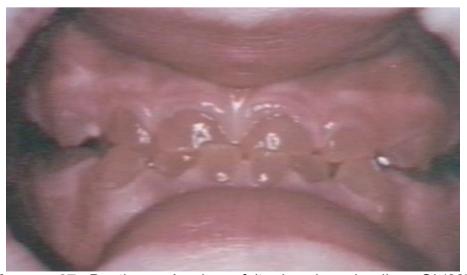
<u>Annexe 24</u> : Arachnodactylie chez une fillette de 5ans qui présente un syndrome de Marfan (9)



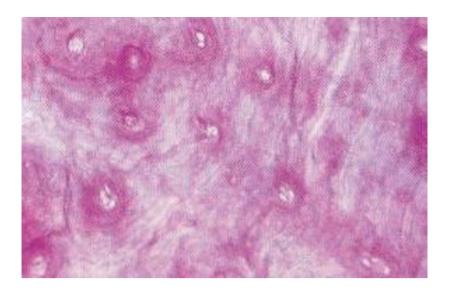
<u>Annexe 25</u> : Signe du pouce objectivant l'arachnodactylie dans un syndrome de Marfan (9)



Annexe 26: Visage triangulaire chez une patiente présentant une OI (66)



Annexe 27 : Dentinogenèse imparfaite dans le cadre d'une OI (66)



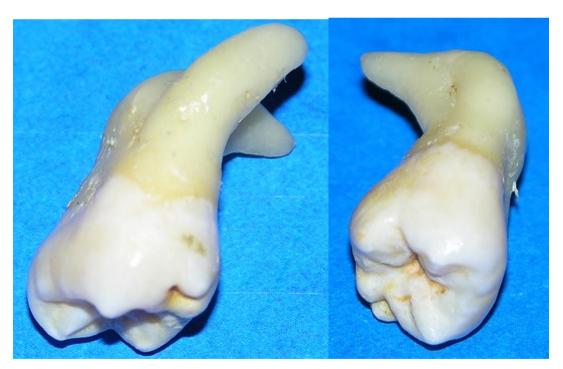
<u>Annexe 28</u>: Zone amorphe dépourvue de tubuli dans une dent atteinte de dentinogenèse imparfaite (66)



Annexe 29 : Sclérotiques bleues dans le cadre d'une ostéogenèse imparfaite (66)



Annexe 30 : Aspect facial typique dans le SED de type dermatosparaxis (94)



<u>Annexe 31</u>: Anomalie radiculaires sur une 18 d'un patient atteint d'un SED (Dr B.SOUCHE)

Annexe 32 : Les parodontites précoces associées à des pathologies générales chez l'enfant et l'adolescent

Les parodontites qui touchent l'enfant et l'adolescent doivent être classées entre [98-99] :

- La parodontite juvénile qui survient en période pubertaire et qui affecte les dents permanentes. Dans la forme localisée, seules les molaires et/ou les incisives sont atteintes, alors que dans la forme généralisée, toutes les dents sont atteintes avec un degré d'ostéolyse plus important au niveau des molaires et des incisives. Le principal germe retrouvé dans les sites actifs de la forme localisée est l'Actinobacillus actinomicetemcomitans, associé ou non à des germes tels que le Porphyromonas gingivalis. On observe souvent une altération de la fonction des polynucléaires neutrophiles.
- Les parodontites associées à des pathologies systémiques :
 - Associées à un désordre hématologique :
 - Les neutropénies acquises : elles peuvent être idiopathiques, auto-immunes ou médicamenteuses, et varient de la gingivite à la parodontite.
 - Les leucémies s'accompagnent de saignements, d'hypertrophies gingivales, d'ulcérations muqueuses et parfois de mobilité dentaire.
 - Associées à une pathologie génétique :
 - La neutropénie cyclique et familiale est une maladie autosomique dominante caractérisée par une variation périodique du nombre de neutrophiles, pendant une durée de 3 à 6 jours.
 - Le syndrome de Down : la trisomie 21 est associée à une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose des neutrophiles ainsi qu'une altération du fonctionnement des lymphocytes B et T.
 - Le syndrome de déficience de l'adhésion des leucocytes est une maladie autosomique récessive caractérisée par une anomalie pour la molécule d'adhésion CD18 située sur le chromosome 21q22.3. Cette mutation provoque l'absence ou la diminution de l'expression des intégrines β2, essentielles à l'adhérence des granulocytes neutrophiles aux cellules endothéliales, à leur migration et au chimiotactisme.
 - Les syndromes de Papillon-Lefèvre et de Haim-Munk : ces deux syndromes se manifestent par une hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds, associée à une parodontolyse très destructrice.
 - L'hypophosphatasie : on distingue des formes prépubertaires et adultes, autosomique dominante, et des formes périnatales et infantiles, autosomiques récessives.
 - Le SED, surtout les types IV et VIII.
 - Le syndrome de Chediak-Higashi: maladie autosomique récessive qui associe un albinisme, un système immunitaire déficient et des anomalies neurologiques.
 - Les hystiocytoses X ou hystiocytoses à cellules de Langerhans sont causées par une prolifération monoclonale

des cellules de Langerhans et regroupent trois entités pathologiques :

- Granulome éosinophile : forme localisée chronique ;
- La maladie de Hand-Schüller-Christian : forme disséminée chronique ;
- La maladie d'Abt-Lettever-Siwe : forme disséminée aiguë.
- L'agranulocytose génétique infantile ou syndrome de Kostmann: neutropénie sévère et congénitale, autosomique récessive, qui évolue parfois en leucémie aiguë myéloblastique.
- L'hyperimmunoglobulinémie E ou syndrome de Job est une pathologie autosomique dominante qui affecte de nombreux système et se manifeste par des infections à répétition et une gingivite aiguë.

Ε



Annexe 33 : Hernies labiales (93)



Annexe 34 : Signe de Gorlin (96)



Annexe 35 : Absence du frein labial inférieur dans un SED (106)



Annexe 36: Absence du frein lingual dans un SED (106)

Annexe 37 : Les différents stades de la luxation condylodiscale

Les trois stades potentiellement rencontrés dans la luxation conylodiscale sont :

- Le stade musculaire et capsuloligamentaire : il existe essentiellement des douleurs liées à une souffrance des muscles masticateurs, à des lésions de type fasciite, tendinite, capsulite et/ou synovite de l'articulation. Les douleurs spontanées ont des topographies très variables. Les limitations des mouvements mandibulaires, liées soit aux spasmes, soit à la douleur, sont souvent associées. Elles peuvent concerner différents mouvements et sont variables dans le temps. On note parfois une hypertonie musculaire liée à l'hyperfonction, particulièrement visible au masséter et au temporal.
- Le stade de luxation articulaire réductible: en plus des signes précédents, on retrouve les signes d'une perte des relations normales entre le disque et le condyle articulaire lors des mouvements. Ce déplacement est générateur de claquements qui viennent se surajouter à la symptomatologie précédente ou qui parfois peuvent être le premier signe. Ces claquements articulaires sont uni ou bilatéraux. Si le claquement survient à l'ouverture, plus il sera tardif, plus la luxation antérieure est importante. Le claquement de fermeture est également variable dans le temps et, plus il se produit en début de fermeture, plus il s'agit d'un signe de gravité. Habituellement, ces claquements s'accompagnent d'une sensation de ressaut articulaire.

L'ouverture buccale se fait avec une amplitude habituellement normale. Si l'atteinte est unilatérale, l'ouverture buccale se fait en baïonnette. Si les lésions sont bilatérales, l'existence d'un asynchronisme entre les deux côtés est responsable d'une légère déviation avant de retrouver une position médiane.

A l'IRM, en bouche fermée, le disque est anormalement antérieur, le bourrelet postérieur se situe en avant du sommet du condyle mandibulaire. En ouverture buccale, il se place normalement entre le condyle mandibulaire et temporal.

• Le stade de luxation articulaire irréductible : dans ce cas, le condyle ne récupère pas de relations normales avec le disque lors de l'ouverture buccale, ce qui entraîne une limitation douloureuse de l'ouverture buccale, en général inférieure à 35mm. Il existe une déviation vers le côté atteint et une absence de bruits articulaires du côté affecté. Sans prise en charge thérapeutique, l'évolution spontanée se fait vers une amélioration de l'amplitude de l'ouverture buccale qui reste en général inférieure à 35mm. Il persiste une déviation du point inter-incisif du côté atteint ainsi qu'une latérodéviation du même côté.

A l'IRM, en bouche fermée, le disque est anormalement déplacé en avant. Lors de l'ouverture de la bouche, la course condylienne est très limitée. L'anomalie de position méniscale ne se réduit pas. Le disque a perdu sa forme habituelle.

Annexe 38: Recommandations de l'AFSSAPS

Les auteurs de ces recommandations distinguent trois situations [110] :

- Les **sujets considérés sains** ne présentent ni facteurs de risques, ni terrain particulier. Certaines cardiopathies ne présentent pas de risque d'endocardite infectieuse :
 - la communication inter-auriculaire ;
 - le prolapsus valvulaire mitral à valves fines sans souffle ;
 - le souffle fonctionnel;
 - les porteurs de stimulateurs cardiaques ;
 - les porteurs de stimulateurs implantables ;
 - les patients opérés de pontage coronaire, de shunt depuis plus de 6mois
 - les calcifications de l'anneau mitral ;
 - les cardiopathies ischémiques, hypertensives ou dilatées ;
 - la maladie de Kawasaki sans dysfonction valvulaire;
 - la polyarthrite rhumatoïde sans dysfonction valvulaire ;
 - la cardiologie interventionnelle ;
 - les affections valvulaires périphériques.
- Les sujets à risque d'infection locale et/ou générale : groupe A
 - Patients transplantés ou greffés sous immunosuppresseurs, sauf les patients sous ciclosporine seule;
 - Immunodépression;
 - Pathologies chroniques non contrôlées ;
 - Dénutrition.
- Les sujets à risque d'infection à distance : groupe B
 - Les sujets ayant un risque d'endocardite infectieuse
 - Cardiopathies à haut risque
 - Prothèses valvulaires ;
 - Antécédents d'endocardite infectieuse ;
 - Cardiopathies congénitales cyanogènes ;
 - Dérivations chirurgicales ;
 - Cardiopathies à risque modéré
 - Autres cardiopathies congénitales : cardiopathies non cyanogènes sauf communication interauriculaire ;
 - Valvulopathies : insuffisance, rétrécissement et bicuspidie aortique ;
 - Dysfonctions valvulaires acquises ;
 - Le prolapsus de la valve mitrale avec insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire;
 - La cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
 - Les sujets à risque d'infection sur prothèse articulaire.

Chez les patients du groupe B, l'AFSSAPS distingue 4 situations pour l'antibiothérapie :

- antibiothérapie non justifiée :
 - caries de l'émail ou de la dentine ;
 - pulpites transitoires réversibles ;
- intérêt de l'antibiothérapie non déterminé nécessitant des études supplémentaires :

- pulpite aiguë et chronique irréversible ;
- complication chronique de la pathologie pulpaire ;
- traumatisme alvéolo-dentaire simple ;
- gingivite chronique ou associée à des maladies systémiques ou des médicaments

antibiothérapie recommandée :

- complications de la pathologie pulpaire, aiguë ou avec lésions péri radiculaires;
- nécrose pulpaire ;
- traumatisme alvéolo-dentaire avec effraction muqueuse et/ou osseuse associée;
- gingivite ulcéro nécrotique ;
- parodontite agressive;
- parodontite chronique;
- parodontite réfractaire ;
- abcès parodontal;
- accident d'éruption dentaire en dentition temporaire ou permanente;
- les cellulites :
- les ostéites ;
- les stomatites bactériennes ;
- les infections bactériennes des glandes salivaires
- antibiothérapie sans objet car l'acte est contre-indiqué chez ces patients :
 - pathologies associées aux implants dentaires ;
 - régénération tissulaire parodontale.

Concernant l'antibioprophylaxie dans le groupe B, on distingue trois situations :

Cas où l'antibioprophylaxie n'est pas justifiée :

- actes de prévention ;
- soins conservateurs simples ;
- soins prothétiques non sanglants ;
- ablation post-opératoire de sutures ;
- pose de prothèses amovibles orthodontiques et la pose ou ajustement d'appareil orthodontique;
- prise de radiographie dentaire;
- anesthésies locales non intra ligamentaires.

• L'antibioprophylaxie est recommandée pour :

- Anesthésie locale intra-ligamentaire ;
- Mise en place d'une digue ;
- Traitement endodontique des dents à pulpe vitales, si celui-ci est réalisé sous digue, en une seule séance et avec une pulpe totalement accessible;
- Soins prothétiques à risque de saignement ;
- Soins parodontaux non chirurgical;
- Avulsions :
- Chirurgie des tumeurs bénignes de la cavité buccale ;
- Freinectomie ;
- Biopsie des glandes salivaires ;

- Chirurgie osseuse.
- Les soins contre-indiqués chez ces patients sont :
 - Traitement endodontique des dents nécrosées ou retraitement ;
 - Amputation radiculaire;
 - Transplantation/réimplantation;
 - Chirurgie péri-apicale ;
 - Chirurgie parodontale;
 - Chirurgie implantaire ;
 - Mise en place de matériaux de comblement ;
 - Chirurgie pré orthodontique des dents incluses ou enclavées.

La pose d'implant et la chirurgie parodontale sont déconseillées dans le cadre des risques modérés et chez les patients porteurs de prothèses articulaires.

Situation	Antibiotique	Posologie
Prophylaxie standard	Amoxicilline	Adulte: 2g à 3g per os une
		heure avant, en fonction du
		poids du patient
		Enfant: 50mg/kg une heure
		avant
	Clindamycine	Adulte: 600mg une heure
bétalactamines		avant
		Enfant: 15mg/kg une heure
		avant
	Pristinamycine	Adulte: 1g
		Enfant : 25mg/kg
Voie orale inutilisable	Amoxicilline en	Adulte: 2g IV dans l'heure
	perfusion de 30mn	précédant le geste puis 1g
		per os 6H après
		Enfant: 50mg/kg puis
		25mg/kg per os 6H après
	Vancomycine	Adulte: 1g IV dans l'heure
bétalactamines et voie		précédant le geste
orale inutilisable		Enfant: 20mg/kg, maximum
		1g
	Teicoplanine	Adulte: 400mg IV, une
		injection directe dans l'heure
	A	précédant

Tableau 5: Antibioprophylaxie en odontologie [110]

Pour la réalisation de l'antibioprophylaxie, il convient de prendre en compte les recommandations suivantes :

- en cas de saignement persistant ou de procédure effectuée sur tissus infectés, l'antibioprophylaxie devient antibiothérapie ;
- si une série de soins dentaires est nécessaire, il faut respecter un intervalle de 9 à 14 jours entre les séances pour diminuer le risque de résistance bactérienne ;
- si le patient est déjà traité avec un antibiotique normalement utilisé dans la prophylaxie, il faut choisir un autre antibiotique ;
- on réalise une désinfection de la bouche avec une solution antiseptique immédiate avant les soins.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. HARRISON et TINSLEY RANDOLPH.

Principes de médecine interne.
Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 2006.

2. LE BRETON Georges.

Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique. Vélizy, CdP, 1997, 512pp.

PIETTE E et REYCHLER H.

Traité de pathologie buccale et maxillo-faciale. Bruxelles, De Boeck Université, 1992, 1977pp.

4. AJACQUES JC.

Anomalies dentaires.

EMC, 2002, Odontologie/stomatologie, 22-032-H-10, 19 p.

5. PARAPIA L. et JACKSON C.

Ehlers Danlos Syndrome – a historical review. British Journal of Haematology, 2008, 141, pp.32-35

6. HAMONET C, BOUCAND MH, DASSOULI A et al.

Apports de la médecine physique et de réadaptation chez les personnes avec un syndrome d'Ehlers Danlos.

<u>Encycl Méd Chir</u>, Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 2003, 26-478-A-10, 11p.

7. CALLEWAERT Bert, MALFAIT Fransiska, LOEYS Bart et DE PAEPE Anne. *Ehlers Danlos Syndrome and Marfan Syndrome.*

Best Practice and Research Clinical Rheumatology, 2008, 22, N°1, pp. 165-189

8. FRANCES C.

Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique.

Encycl Méd Chir, 1998, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0430, 7p.

9. BEYLOT C et MARTIN L.

Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique. Encycl Méd Chir, 2007, Dermatologie, 98-770-A-10, 21p.

10. SCRIVER Charles, BEAUDET Arthur et SLY William.

The Metabolic and molecular bases of inherited disease.

New York, Mc Graw-Hill, 2001, 6338p.

11. GERMAIN Dominique.

Ehlers Danlos syndrome type IV.

Orphanet Journal of Rare Diseases, 2007, 2:32, 9p.

12. MOORE Megan, VOTAVA Jennie, ORLOW Seth et SCHAFFER Julie. Ehlers Danlos Syndrome type VIII: periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus, and distinctive facies.

J Am Acad Dermatol, 2006, 55, N°2, pp. 41-45.

13. BEIGHTON P, DE PAEPE A, STEINMANN B, TSIPOURAS P et WENSTRUP R.

Ehlers Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997.

Am. J. Med. Genet., 1998, 77, pp. 31-37.

14. PERDU J, BOUTOUYRIE P, LAHLOU-LAFORET K, et al.

Syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire.

Presse médicale, 2006, 35, N°12, pp. 1864-75.

15. BERGQVIST D.

Ehlers Danlos type IV syndrome: a review from a surgical point of view.

Eur J Surg, 1996; 162: 163-70.

16. THOMAS D.M, WRIGHT J.L.W, SOUCEK S et al.

Ehlers Danlos syndrome : aural manifestations and treatment. American Journal of Otolaryngology, 1996 ; 17(6) : 432-433

17. EZZEDDINE H, SABOURAUD P, ESCHARD C et al.

Polymicrogyrie bifrontale et syndrome d'Ehlers Danlos.

Archives de pédiatrie, 2005, 12, pp. 173-175.

18. ADES L, WALTHAM R, CHIODO A et BATEMAN J.

Myocardial infarction resulting from coronary artery dissection in an adolescent with Ehlers Danlos syndrome type IV due to a type III collagen mutation. Br Heart J, 1995, 74, pp. 112-116.

19. GDYNIA H-J, KUHNLEIN P, LUDOLPH A et HUBER R.

Connective tissue disorders in dissections of the carotid or vertebral arteries. Journal of Clinical Neuroscience, 2008, 6 p.

20. BADE M, QUERAL L, MUKHERJEE D, SHENG KONG Li.

Endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a patient with Ehlers Danlos syndrome.

J Vasc surg, 2007, 46, pp. 360-2.

21. IGLESIAS J.L, RENARD T.

Diaphragmatic hernia in an 8-year-old with Ehlers Danlos syndrome.

Pediatr Surg Int, 1998, 13, pp. 553-555.

22. FICHARD Agnès, CHANUT-DELALANDE Hélène, RUGGIERO Florence. Le Syndrome d'Ehlers Danlos: l'architecture matricielle en question. Médecine/sciences, 2003, 19, N°4, pp.443-453.

23. KERMAREC Jean.

Anatomie pathologique générale : la signification biologique des lésions. Nice, édition CEF/VIGOT, 1985, 287p.

24. MURRAY R, GRANNER D, MAYES P, RODWELL V.

Biochimie de Harper.

Bruxelles, De Bœck Université, 2002, 933p.

25. DADOUNE Jean Pierre.

Histologie.

Paris, Flammarion, 2000, 319p.

26. STRACHAN Tom et READ Andrew

Génétique moléculaire humaine

Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1998, 596p.

27. BEDANE C et BOULINGUEZ S.

Microscopie électronique.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-100-A-10, 1999, 14p.

28. MALFAIT F et DE PAEPE A.

Molecular genetics in classic Ehlers Danlos syndrome.

American Journal of Medical Genetics, 2005, 139C, pp. 17-23.

29. BURROWS N, NICHOLLS A, RICHARDS A et al.

A Point mutation in an intronic branch site results in aberrant splicing of COL5A1 and in Ehlers Danlos syndrome type II in two British families.

Am. J. Hum. Genet, 1998, 63, pp. 390-398.

30. MALFAIT F, COUCKE P, SYMOENS S, LOEYS B, NUYTINCK L et DE PAEPE A.

The Molecular basis of classic Ehlers Danlos syndrome: a comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients. Human Mutation, 2005, 25, 28-37.

31. GIUNTA C, NUYTINCK L, RAGHUNATH M, HAUSSER I, DE PAEPE A, STEINMANN B.

Homozygous Gly530Ser substitution in COL5A1 causes mild classical Ehlers Danlos syndrome.

American Journal of Medical Genetics, 2002, 109, pp. 284-290.

32. MALFAIT F, HAKIM A.J, DE PAEPE A, GRAHAME R.

The genetic basis of the joint hypermobility syndromes.

Rheumatology, 2006, 45, pp. 502-507.

33. MALFAIT F, SYMOENS S, COUCKE P, NUNES L, DE ALMEIDA S, DE PAEPE A.

Total absence on the $\alpha 2(I)$ chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems.

J Med Genet, 2006, 43:e36, 5pp.

34. SCHWARZE U, SCHIEVINK W, PETTY E et al.

Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers Danlos syndrome, Ehlers Danlos syndrome type IV.

Am J Hum Genet, 2001, 69, 989-1001.

35. RAHMAN N, DUNSTAN M, TEARE M, et al.

Ehlers Danlos syndrome with severe early onset periodontal disease (EDS VIII) is a distinct, heterogeneous disorder with one predisposition gene at chromosome 12p13.

Am J Hum Genet, 2003, 73:198-204.

36. MATAIX J, BANULS J, MUNOZ C, BERMEJO A et CLIMENT J.M.

Periodontal Ehlers Danlos syndrome associated with type III and I collagen deficiencies.

British Journal of Dermatology, 2008, 158, pp. 825-830.

37. ZWEERS M, VAN VLIJMEN-WILLEMS I, VAN KUPPEVELT T et al.

Deficiency of tenascin-X causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology.

J Invest Dermatol, 2004, 122:885-891.

38. BRISTOW J. CAREY W. EGGING D. SCHALKWIJK J.

Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers Danlos syndrome.

American Journal of Medical Genetics, 2005, 139C, pp. 24-30.

39. ZWEERS MC, DEAN WB, VAN KUPPEVELT TH, BRISTOW J et SCHALKWIJK J.

Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations.

Clinical Genetics, 2005, 67, pp. 330-334.

40. SCHALKWIJK J. ZWEERS M. STEIJLEN P et al.

A Recessive forme of the Ehlers Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency.

N Engl J Med, 2001, 345, N°16, pp. 1167-1175.

41. WU J, UTANI A, ENDO H, SHINKAI H.

Deficiency of the decorine core protein in the variant form of Ehlers Danlos syndrome with chronic skin ulcer.

Journal of Dermatological Science, 2001, 27, pp. 95-103.

42. COLIGE Alain, NUYTINCK Lieve, HAUSSER Ingrid et al.

Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene.

J Invest Dermatol, 2004, 123(4), pp.656 -663.

43. TANG Bor Luen.

ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2001, 33, pp. 33-44.

44. KUHN J, KLEESIEK K, GOTTING C.

Determination of β4-galactosyltransferase-7 activity using high-performance liquid chromatography-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. Clinical Biochemistry, 2009, 7p.

45. YEOWELL H et WALKER L.

Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers Danlos syndrome type VI.

Molecular Genetics and Metabolism, 2000, 71, pp. 212-224.

46. GIUNTA C. RANDOLPH A. STEINMANN B.

Mutation analysis of the PLOD1 gene: an efficient multistep approach to the molecular diagnosis of the kyphoscoliotic type of Ehlers Danlos syndrome (EDS VIA).

Molecular Genetics and Metabolism, 2005, 86, pp. 269-276.

47. EYRE D, SHAO P, WEIS M.A, STEINMANN B.

The Kyphoscoliotic type of Ehlers Danlos syndrome (type VII): differential effects on the hydroxylation of lysine in collagens I and II revealed by analysis of cross-linked telopeptides from urine.

Molecular Genetics and Metabolism, 2002, 76, pp. 211-216.

48. POUSI B, HEIKKINEN J, SCHROTER J, POPE M, MYLLYLA R.

A Nonsens codon of exon 14 reduces lysyl hydroxylase mRNA and leads to RNA splicing in a patient with Ehlers Danlos syndrome type VI. Mutation Research Genomics, 2000, 432, pp. 33-37.

49. FUKADA T, CIVIC N, FURUICHI T, SHIMODA S, et al.

The Zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-β signalling pathways. PloS ONE, 2008, 3, N°11, 13p.

50. GIUNTA C, ELCIOGLU N, ALBRECHT B et al.

Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers Danlos syndrome. An autosomal recessive entity caused by mutations in the Zinc transporter gene SLC39A13. American Journal of Human Genetics, 2008, 82, pp. 1290-1305.

51. DUTERTRE Jean Paul.

Lettre d'information aux professionnels de santé concernant l'association cystéamine (CYSTAGON) et syndrome de type Ehlers Danlos. AFSSAPS, 25 mai 2007.

52. GENEVIEVE D, BAUMANN C, HUBER C et al.

A Novel form of syndromic cutis laxa with facial dysmorphism, cleft palate and mental retardation.

J Med Genet, 2004, 41: e77, 4p.

53. MORAVA Eva, WOPEREIS Suzan, COUCKE Paul et al.

Defective protein glycolysation in patients with cutis laxa syndrome.

European Journal of Human Genetics, 2005, 13, pp 414-421.

54. MORAVA E, LEFEBER DJ, URBAN Z et al.

Defining the phenotype in an autosomal recessive cutis laxa syndrome with a combined congenital defect of glycolysation.

European Journal of Human Genetics, 2008, 16, pp 28-35.

55. CHEVREL Guillaume et MEUNIER Pierre-Jean.

Ostéogénèse imparfaite et autres anomalies génétiques de la matrice osseuse (syndromes de Marfan et d'Ehlers Danlos).

Revue de Rhumathologie, 2001, 68, pp. 767-773.

56. CURIEN Rémi, CAROLUS Sophie, ANASTASIO Daniel et al.

Syndrome de Marfan : manifestations oro-faciales.

Informations Dentaires, 2008, Vol 90, N°4, pp. 137-139.

57. DE COSTER P.J.A. MARTENS L.C.M et DE PAEPE A.

Oral manifestations of patients with Marfan syndrome: a case control study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002, 93, pp. 564-572.

58. NUALART-GROLIMUS ZC, MORALES-CHAVEZ MC et SILVESTRE-DONAT FJ.

Periodontal disease associated to systemic genetics disorders.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007, 12, pp. 211-215.

59. STRAUB Antje M, GRAHAME Rodney, SCULLY Crispian et TONETTI Maurizio S.

Severe periodontitis in Marfan's syndrome: a case report.

J Periodontol, 2002, 73:823-826.

60. TAISSE S, EL BOUHAIRI M, EL OMARI F-Z et BENYAHYA I.

Syndrome de Marfan et chirurgie implantaire.

Med Buccale Chir Buccale, 2008, Vol 14, N°4, pp. 227-231.

61. DE BACKER J, LOEYS B, LEROY B et al.

Utility of molecular analyses in the exploration of extreme intrafamilial variability in the Marfan syndrome.

Clin Genet, 2007, 72, pp. 188-198.

62. AKUTSU K, MORISAKI H, TAKESHITA S et al.

Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor receptor genes. Circulation Journal, 2007, 71:1305-1309.

63. HAS, Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades.

Syndromes de Marfan et apparentés : protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.

HAS, juin 2008, 24pp.

64. AALBERTS J.J.J, VAN DEN BERG M.P, BERGMAN J.E.H et al.

The many faces of agressive aortic pathology: Loeys-Dietz syndrome. Netherland Heart Journal, 2008, Vol 16, N°9, pp.299-304.

65. YETMAN A.T, BEROUKHIM R.S, IVY D.D et MANCHESTER D.

Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period.

Pediatrics, Vol 119, N°5, pp.1199-1202.

66. KAMOUN-GOLDRAT Agnès, LE MERRER Martine.

Ostéogenèse imparfaite et dentinogenèse imparfaite : frontières diagnostiques et intérêts en orthopédie dento-faciale.

Orthod Fr, 2007; 78:89-99.

67. HUBER Michaell A.

Osteogenesis imperfecta.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007; 103: 314-20

68. KAMOUN-GOLDRAT Agnès.

Pathologies génétiques des collagènes et conséquences sur le développement cranio-facial.

Orthod Fr,2007; 78: 49-62.

69. CHANG Pei-Ching, LIN Shiao-YU et HSU Kuang-Hung.

The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients.

European Journal of Orthodontics, 2007; 29: 232-237.

70. WALTIMO-SIREN Janna, KOLKKA Marina, PYNNÖNEN Seppo et al. *Craniofacial features in Osteogenesis Imperfecta : a cephalometric study.* American Journal of Medical Genectics, 2005; 133A: 142-150.

71. ALLIOT-LICHT B, ARMENGOL V, DAJEAN-TRUTAUD S et MARION D. Facteurs étiologiques généraux de la pathologie pulpodentinaire. EMC, 2004, 23-009-A-10.

72. BAILLEUL-FORESTIER I, MOLLA M, VERLOES A et BERDAL A.

The genetic basis of inherited anomalies of the teeth: Part1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders.

European Journal of Medical Genetics, 2008; 51: 273-291.

73. TEIXEIRA C.S. SANTOS FELIPPE M.C. TADEU FELIPPE W et al.

The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta.

JADA, 2008; 139(7): 906-914.

74. BAILLEUL-FORESTIER I. BERDAL A. VINCKIER F et al.

The genetic basis of inherited anomalies of the teeth: Part2: Syndromes with significant dental involvement.

European Journal of Medical Genetics, 2008; 51: 383-408.

75. BARON M.J, McDONNEL S, MAC KIE I et DIXON M.

Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia.

Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008, 3:31, 10p.

76. CAUWELS R.G.E.C, DE COSTER P.J, MORTIER G.R et al.

Dentinogenesis imperfecta associated with short stature, hearing loss and mental retardation: a new syndrome with autosomal recessive inheritance? <u>J Oral Pathol Med</u>, 2005; 34: 444-6.

77. PRABHU N, DUCKMANTON N, STEVENSON A et CAMERON A.

The Placement of osseointegrated dental implants in a patient with type IV B osteogenesis imperfecta: a 9 year follow-up.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007; 103: 349-54.

78. MNARI W. HAFSA C. SALEM R. MAATOUK M et GOLLI M.

L'ostéogenèse imparfaite, cause rare de surdité chez l'enfant.

Archives de Pédiatrie, 2008 ; 15 : 1663-1666.

79. BAUJAT G, LEBRE A-S, CORMIER-DAIRE V et LE MERRER M.

Ostéogenèse imparfaite, annonce du diagnostic (classification clinique et génétique).

Archives de Pédiatrie, 2008 ; 15 : 789-791.

80. YOUNES M, TOUZI M, MAHMOUD I et al.

La maladie de Lobstein, à propos de cinq cas.

Revue du Rhumatisme, 2006, 73, p.1135.

81. CAHUZAC J-Ph, SALLES J-P, MOULIN P et al.

Lettre n°20 : Transparence osseuse de l'enfant.

L'Observatoire du Mouvement, octobre 2006, 14p.

82. CHEVREL G et MEUNIER P-J.

Ostéogenèse imparfaite : prise en charge et traitement sont possibles et nécessaires tout au long de la vie.

Rev Rhum, 2001; 68: 224-9.

83. ABI NAJM S, LESCLOUS Ph, LOMBARDI T et al.

Ostéonécrose des maxillaires dues aux biphosphonates : mise au point.

Med Buccale Chir Buccale 2007; 14:5-18.

84. FORIN V.

Ostéogenèse imparfaite et biphosphonates.

Archives de Pédiatrie 2005 ; 12 : 688-690.

85. GUILLOT M, ECKART P, DESROSIERES H et al.

Ostéogenèse imparfaite : une nouvelle approche thérapeutique par les biphosphonates. A propos d'une observation.

Arch Pédiatr 2001; 8: 172-5.

86. KAMOUN-GOLDRAT A, GINISTY D et LE MERRER M.

Effects of biphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta.

Eur J Oral Sci 2008; 116: 195-198.

87. STRUBE N, BERTHOU S et PRINC G.

Biphosphonates et ostéonécrose des maxillaires : rôle de l'odontologiste et conduite à tenir.

Information Dentaire, 2007; 23: 1321-1324.

88. RONDOT G et EJEIL A-L.

Evolution de l'ostéonécrose des maxillaires chez les patients sous biphosphonates : à propos d'un cas.

Med Buccale Chir Buccale 2007; 13: 153-159.

89. MALMGREN B, ASTROM A, SODERHALL S.

No Osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with biphosphonates.

J Oral Pathol Med, 2008; 37: 196-200.

90. SCHWARTZ S, JOSEPH C, IERA D et VU D-D.

Biphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions : a case series.

JCDA, 2008, Vol 74, n°6, pp.537-542.

91. MARIMBERT J.

Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates.

AFFSAPS, 2007.

92. DE COSTER P.J, MARTENS L.C, DE PAEPE A.

Oral health in prevalent types of Ehlers Danlos syndromes.

J Oral Pathol Med, 2005; 34: 298-307.

93. DE COSTER P.J, MALFAIT F, MARTENS L.C et DE PAEPE A.

Unusual oral findings in dermatosparaxis.

J Oral Pathol Med, 2003; 32: 568-70.

94. MALFAIT F. DE COSTER P.J. HAUSSER I et al.

The Natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers Danlos syndrome, dermatosparaxis type.

American Journal of Medical Genetics, 2004; 131A: 18-28.

95. ABEL M. CARRASCO L.

Ehlers Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006; 102(5): 582-90.

96. HAGBERG C, BERGLUND B, KORPE L, ANDERSSON-NORINDER J. Ehlers Danlos syndrome focusing on oral symptoms: a questionnaire study.

Orthod Craniofacial Res, 2004; 7: 178-185.

97. ARMAS J.M, SAVARRIO L et BROCKLEBANK L.M.

External apical root resorption: two case reports.

International Endodontic Journal, 2008; 41: 997-1004.

98. SOLLECITO T, SULLIVAN K, PINTO A et al.

Systemic conditions associated with periodontitis in childhood and adolescence. A review of diagnostic possibilities.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2005; 10: 142-50.

99. BAILLEUL-FORESTIER I et NAULIN-IFI C.

Parodonte de l'enfant.

Encycl Med Chir, 4-014-C-40, 2002, 9p.

100. BADAUY C.M, GOMES S.S, SANT'ANA FILHO M et al. *Ehlers Danlos Syndrome type IV. Review of the literature*. Clin Oral Invest, 2007; 11: 183-187.

101. PIERRO V, VAZQUEZ-SULLCA R et al. Ligneous periodontitis and Ehlers Danlos syndrome. J Periodontol, 2006 : 77 : 123-128.

102. DE FELICE C, TOTI P, DI MAGGIO G et al. Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers Danlos syndrome. The Lancet, 2001; 357: 1500-1502

103. MACHET L, HUTTENBERGER B, GEORGESCO C et al. L'absence de frein lingual ou labial inférieur dans le syndrome d'Ehlers Danlos : étude prospective de 43 patients et de 86 témoins.

Ann Dermatol Venereol, 2007 ; 134 : 7S13-7S14

104. BOHM S, MARTINEZ-SCHRAMM A, GILLE J et BEHRENS P. *Missing inferior labial and lingual frenula in Ehlers Danlos syndrome.* The Lancet, 2001; 358: 1647.

105. PERRINAUD A, MATOS M, MARUANI A et al. Absence de frein lingual ou labial inférieur dans le syndrome d'Ehlers Danlos : un nouveau critère diagnostique ?

Ann Dermatol Venereol, 2007; 134: 859-62.

106. PARRINI S, BELLOSI A, BARDUCCI A et al.

Abnormal oral mucosal light reflectance: a new clinical sign of Ehlers Danlos syndrome.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004; 97: 335-8.

107. DE FELICE C, BIANCIARDI G, DI LEO L et al.

Abnormal oral vascular network geometric complexity in Ehlers Danlos syndrome.

Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004; 98: 429-34.

108. NORTON L et ASSAEL L.

Orthodontic and Temporomandibular joint considerations in treatment of patients with Ehlers Danlos syndrome.

Am J Orthod Dentofac Orthop, 1997; 111: 75-84.

109. CHASSAGNE JF, CHASSAGNE S, DEBLOCK L et al. *Pathologie non traumatique de l'articulation temporoma ndibulaire*. Encycl Méd Chir, 2002, 23-446-D-10, 43p.

110. AFSSAPS.

Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. AFSSAPS, juillet 2001.

111. DE COSTER P et MARTENS L.

Dentisterie et syndrome d'Ehlers Danlos.

Les fichiers de l'Association Française du Syndrome d'Ehlers Danlos.

112. KHOCHT A, CALEM B et DEASY M.

Use of anti-inflammatory medications in managing atypical gingivitis associated with hypermobile Ehlers Danlos syndrome : a case report.

<u>J Periodontol</u>, 2004 ; 75 : 1547-1552.

113. PEREZ L, AL-SHAMMARI K, GIANNOBILE W et WONG H.L.

Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers Danlos syndrome. A case report and literature review.

J Periodontol, 2002; 73:564-570.

114. BORRIS T, BANDROWSKY T et VORONO A.

Vestibuloplasty with a split thickness skin graft in a patient with Ehlers Danlos syndrome.

J Oral Maxillofac Surg, 1997; 55: 419-423.

115. ARUN T, NALBANTGIL D et SAYINSU K.

Orthodontic treatment protocol of Ehlers Danlos syndrome type IV.

Angle Orthodontist, 2006; 76: 177-183.

116. Mc DONALD A et POGREL A.

Ehlers Danlos syndrome: an approach to surgical management of temporomandibular joint dysfonction in two cases.

J Oral Maxillofac Surg, 1996; 54: 761-765.

117. HAS: Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

PIASCLEDINE 300mg : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicamentsremboursables aux assurés sociaux.

HAS, février 2006, 8pp.