

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°6

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 16 février 2018

par

FASSIER Marie

née le 16 février 1993 à Vichy

MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES ET CRANIO-
FACIALES DU SYNDROME DE LARSEN : ETUDE DE CAS.

Président : Professeur MANIERE Marie-Cécile

Assesseurs : Professeur CLAUSS François
Professeur HUCK Olivier
Docteur BUND Laurent

Membre invité : Docteur DE PAPE Romain

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur C. TADDEI-GROSS

**Doyens honoraires : Professeur R. FRANK
Professeur M. LEIZE
Professeur Y. HAIKEL**

**Professeurs émérites : Professeur W. BACON
Professeur H. TENENBAUM**

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

V. BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAIKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
O. HUCK	Parodontologie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHI-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
F. OBRY	Odontologie Pédiatrique
D. OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
E. WALTMANN	Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGER	INSERM / Directeur de Recherche

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur MANIERE,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger et de présider ce jury, et vous m'avez confié ce sujet. Je vous remercie de m'avoir fait confiance, d'avoir été présente pour moi et mes nombreux questionnements tout au long de ce travail. Je tiens aussi à vous témoigner l'expression de ma profonde gratitude envers votre gentillesse et votre bienveillance envers moi.

A Monsieur le Professeur CLAUSS,

C'est avec beaucoup de reconnaissance que je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, mais aussi pour votre transmission et de vos précieux conseils lors de vos encadrements au service d'Odontologie Pédiatrique.

A Monsieur le Professeur HUCK,

Merci à vous d'avoir accepté de siéger dans ce jury, mais aussi merci pour votre humour et votre éternelle bonne humeur au sein du service de Parodontologie.

A Monsieur le Docteur BUND,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver l'expression de mes plus respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur DE PAPE,

Un immense merci à vous pour votre immense aide dans ce travail et votre disponibilité, et surtout pour m'avoir appris à travers vos précieux enseignements que l'orthopédie-dento-faciale, c'est encore plus passionnant que ce que je pensais déjà !

A Maman,

Merci d'avoir été là pour moi depuis toujours et de m'avoir toujours tant épaulée et soutenue, dans toutes les situations. C'est grâce à toi que je suis ce que je suis aujourd'hui.

A toi Papa,

Toi qui m'a toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, j'espère que tu seras fière de moi, moi je suis très fière d'être ta fille.

A Jeanne et Edouard,

Avec toi ma très chère sœur, j'ai partagé mes plus beaux voyages, merci à toi d'avoir toujours été là pour moi. A toi Edouard, tu rends ma sœur heureuse et je suis ravie que tu fasses partie de la famille. Merci à tous les deux de m'offrir ce petit cocon parisien.

A Dom,

Tu es si présent, à l'écoute et si généreux avec moi, merci de tout mon cœur.

A Monette, Grand-Père et Grand-Mère,

J'aurais tant aimé que vous soyez là pour cette soutenance, vous serez très fort dans mes pensées.

Et à toute ma famille, à mon Parrain Jean-Phi, à Camille et Clairette, à ma Marraine Faby et à Lucco, à Pounie, à Eric, et aux cousins Pierre, Louis et Lisou, aux grands cousins Alex et Julien !

A Eric et Sonia,

Merci de votre confiance depuis ces deux ans, merci pour cette super ambiance au cabinet, merci pour la place que vous m'y avez fait, je le quitte avec un grand regret !

A Guillaume,

Toi qui me supporte depuis maintenant un an, ou plutôt deux ans, peut-être plus mais peu importe c'est pas important et c'est déjà un petit exploit. J'ai hâte de continuer à vivre de nouvelles aventures à tes côtés.

A mon Loulou,

Merci pour ces années lycée et pour toutes celles d'après, à tous ces moments à VDL et ailleurs, à ces 31, à nos journées de grande intensité, à ma pilote de scooter à Formentera, à tous nos fous rires, tu es parfaite, ne change rien.

A mes Chatounes d'Amour,

A Hélène, Clem, Auré, aux Marines Dagugu, Lanlan et Dede, aux Maries, à Chacha, c'est grâce à vous que ces cinq années m'ont parues si merveilleuses, les soirées de Noël, les galas, les TP, les fameuses soirées traquenards, les couchers de soleil à Ibiza, les brunchs à Amsterdam, les week-ends en Bourgogne, la Time Warp, le Bristol... tant de souvenirs ensemble... A toutes nos futures retrouvailles !

A Stan,

Pour ta bonne humeur, pour ton rire de merde, pour toutes nos bières et parce que t'es un mec en or !

A tous les autres, à Fab, Carole, Popo, Simon, la team ski-raclette-chili-et-surtout-des-frites, et bientôt les nouvelles aventures !

A Aurélie, la fée des dents,

Toi qui m'a transmis l'amour de la pédo, tes petites recettes magiques, tes chansons, merci pour tous tes conseils !

A Marie-Stéphane,

Merci de m'avoir ouvert les portes de ton superbe cabinet, j'ai hâte d'y faire mes premiers pas !

Merci à tous d'être là dans ma vie !

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°6

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 16 février 2018

par

FASSIER Marie

Née le 16 février 1993 à Vichy

MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES ET CRANIO-
FACIALES DU SYNDROME DE LARSEN : ETUDE DE CAS.

Président : Professeur MANIERE Marie-Cécile

Asseseurs : Professeur CLAUSS François
Professeur HUCK Olivier
Docteur BUND Laurent

Membre invité : Docteur DE PAPE Romain

AVANT PROPOS

A toi L.,

Je te dédie ce travail, toi qui était si heureux qu'on écrive cette thèse sur toi, un jeune homme pétillant et un réel modèle de courage, tu seras dans nos pensées le jour de cette soutenance, j'aurais aimé que tu sois parmi nous ...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
1 LE SYNDROME DE LARSEN	12
1.1 Définition – Prévalence	12
1.2 Signes cliniques	12
1.2.1 Pathologies ostéo-articulaires	12
1.2.2 Dysmorphie faciale	14
1.2.3 Pathologies associées.....	16
1.2.3.1 Pathologies respiratoires et ventilatoires	16
1.2.3.2 Pathologies cardiaques.....	18
1.2.3.3 Pathologies auditives	18
1.2.3.4 Pathologies cérébrales.....	20
1.2.4 Synthèse des critères diagnostiques du syndrome de Larsen	20
1.3 Etiologie génétique : mutation du gène codant pour la filamine B	21
1.3.1 La famille des filamines	21
1.3.2 Structure de la filamine B	21
1.3.3 Fonction de la filamine B	22
1.3.4 Génétique moléculaire de la filamine B.....	24
1.3.5 Mutations de la filamine B	24
1.3.6 Variabilité intrafamiliale	25
1.3.7 Forme autosomique récessive du syndrome de Larsen	26
1.4 Syndrome de Larsen de l'île de la Réunion	27
1.5 Prise en charge	28
1.5.1 Traitement des manifestations	28
1.5.2 Prévention des complications secondaires	28
1.5.3 Surveillance	29
1.5.4 Suivi de la grossesse	29
1.5.5 Diagnostic prénatal.....	29
1.6 Pronostic	32
2 MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES ET CRANIO-FACIALES DU SYNDROME DE LARSEN	34
2.1 Revue systématique de littérature	34
2.2 Fente labio-palatine	37
2.3 Malocclusion	37
2.3.1 Etude de cas de Tsang et coll ^[36]	37
2.3.1.1 Examen intra-arcades	37
2.3.1.2 Examen inter-arcades	38
2.3.1.3 Examens radiographiques	38

2.3.2	<i>Etude de cas de Sajnani et coll</i> ^[41]	39
2.3.2.1	<i>Examen intra-arcades</i>	41
2.3.2.2	<i>Examen inter-arcades</i>	41
2.3.2.3	<i>Examens complémentaires</i>	42
2.4	Anomalie de forme et de taille	42
2.5	Anomalie de nombre	43
2.6	Maladie parodontale	43
2.6.1	<i>Gingivite due à la plaque</i>	43
2.6.2	<i>Parodontite sévère chez une patiente de 29 ans</i>	43
2.6.3	<i>Parodontite sévère chez un patient de 8 ans</i>	45
2.7	Retard d'éruption	45
2.8	Macroglossie et langue bifide	46
2.8.1	<i>Revue de littérature</i>	46
2.8.2	<i>Rôle de la langue dans la croissance cranio-faciale</i>	46
2.8.3	<i>Conséquences de la macroglossie sur la croissance cranio-faciale</i>	46
2.9	Tableau récapitulatif des manifestations bucco-dentaires du syndrome de Larsen	47
3	PRESENTATION DE CAS CLINIQUES	49
3.1	CAS CLINIQUE N°1	49
3.1.1	<i>Anamnèse médicale</i>	49
3.1.1.1	<i>Etat civil</i>	49
3.1.1.2	<i>Antécédents médicaux et orthopédiques</i>	49
3.1.1.3	<i>Traitements médicamenteux</i>	50
3.1.1.4	<i>Historique dentaire</i>	50
3.1.2	<i>Examen clinique</i>	52
3.1.2.1	<i>Exobuccal, examen du visage</i>	52
3.1.2.2	<i>Endobuccal</i>	54
3.1.3	<i>Examens complémentaires</i>	57
3.1.4	<i>Examen fonctionnel</i>	57
3.2	CAS CLINIQUE N°2	59
3.2.1	<i>Examen du visage</i>	59
3.2.2	<i>Examen endobuccal</i>	60
3.3	Diagnostic des malocclusions observées	61
3.4	Conséquences sur la croissance cranio-faciale des malocclusions	62
3.4.1	<i>Le guide antérieur fonctionnel</i>	62
3.4.2	<i>Influence de la mastication sur la croissance des maxillaires et de la mandibule</i>	63
3.4.3	<i>Fonctions oro-faciales</i>	65
3.4.4	<i>Génétique</i>	66

4	SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE.....	68
4.1	Risque anesthésique.....	68
4.1.1.	Lié aux pathologies respiratoires	68
4.1.2.	Lié aux pathologies cardiaques	70
4.1.3.	Lié aux pathologies ostéo-articulaires	71
4.1.4.	Lié aux produits anesthésiants utilisés	72
4.2	Prise en charge au cabinet dentaire	72
4.2.1.	Accès aux soins bucco-dentaires	72
4.2.1.1	Accessibilité aux soins	72
4.2.1.2	Organisation au fauteuil	73
4.2.2.	Rôle du chirurgien-dentiste	74
4.2.2.1.	Recommandations de prévention	74
4.2.2.1.1.	Hygiène bucco-dentaire adaptée	75
4.2.2.1.2.	Fluor.....	76
4.2.2.1.3.	Alimentation adaptée	77
4.2.2.1.4.	Contrôles réguliers.....	78
4.2.2.2.	Formation du chirurgien-dentiste	78
4.2.2.3.	Chirurgien-dentiste au sein d'une prise en charge multidisciplinaire	78
	CONCLUSIONS.....	79
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : *Pieds bots bilatéraux et pli cutané au niveau de l'articulation du genou indiquant la dislocation antérieure du genou* d'après Larsen LJ, Edwin MD, Schottstaedt R, Bost FC, Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality, J Pediatr 1950;37(4):574–81.

Figure 2 : *Dislocation articulaire bilatérale des hanches et des genoux chez un patient de 2 ans et demi atteint du syndrome de Larsen et dislocation bilatérale des épaules*, en français d'après Larsen LJ, Edwin MD, Schottstaedt R, Bost FC, Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality, J Pediatr 1950;37(4):574–81.

Figure 3 : *Cyphose cervicale, fusion de corps vertébral et complications de la cyphose cervicale : compression de la moelle épinière et myélopathie*, en français d'après Bicknell et coll , A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. J Med Genetics, 2007;44:89-98,.

Figure 4 : *Dysmorphie faciale typique : profil plat, hypertélorisme, pont nasal déprimé, implantation basse des oreilles*, en français d'après Larsen LJ, Edwin MD, Schottstaedt R, Bost FC, Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality, J Pediatr 1950;37(4):574–81.

Figure 5 : *Visage en vue frontale et de profil d'un enfant de 8 ans atteint du syndrome de Larsen*, en français d'après Sajnani, Yiu, King, Larsen syndrome : a review of the litterature and case report. Spec Care Dentist 2008;30(6):255-260.

Figure 6 : *Photographie de la sténose trachéale observée lors de la bronchoscopie*, en français d'après Crowe AV, Kearns D, Mitchell D, Tracheal stenosis in Larsen's syndrome, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989;115:626.

Figure 7 : *Patient de 14 ans atteint du syndrome de Larsen et d'une perte auditive bilatérale, coupes axiales de la tomographie mettant en évidence un processus court de l'incus, des articulations incudomallaires anormales et une anomalie de forme du malleus*, en français d'après De Sousa Marques, Martins, Juares, Lorenzetti, Da Costa Monsanto, Otologic manifestations of Larsen syndrome. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2017;101:223-229.

Figure 8 : *Association de l'actine avec un dimère de filamine*, d'après <http://u1046.edu.umontpellier.fr/163-2/abrege-des-proteines-musculaires/filamine-c/> consulté le 07/10/17.

Figure 9 : *Anomalies squelettiques chez les souris FLNB -/-*, en français d'après Zhou, Tian, Sandzen et coll, Filamin B deficiency in mice results in skeletal malformations and impaired microvascular development. Proc. Nat. Acad. Sci. 2007;104:3919-3924.

Figure 10 : *Visualisation des acides aminés environnant de la protéine originale, du variant G19691S et du variant G1691A*, en français d'après Sneha, Kumar Thirumal, Himani Tanwar et coll, Structural Analysis of G1691S Variant in the Human Filamin B

Gene Responsible for Larsen Syndrome: A Comparative Computational Approach. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017;118:1900-1910.

Figure 11 : *Echographie tridimensionnelle réalisée à 28 semaines : implantation basse des oreilles, faciès caractéristique : profil plat, micrognathie, nez aplati*, en français d'après Shih JC, Peng SS, Hsiao SM, et coll., Three-dimensional ultrasound diagnosis of Larsen's syndrome with further characterization of neurological sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:89–93.

Figure 12 : *Echographie tridimensionnelle réalisée à 28 semaines : Genu recurvatum bilatéral, et photographie postnatale montrant l'hyperlaxité bilatérale des genoux, les pieds bots, et la dysmorphie faciale*, en français d'après Shih JC, Peng SS, Hsiao SM, et coll., Three-dimensional ultrasound diagnosis of Larsen's syndrome with further characterization of neurological sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:89–93.

Figure 13 : *Patiente de 15 ans, photographies du visage de profil, de face et modèles maxillaire et mandibulaire*, en français d'après Tsang et coll, Oral and craniofacial morphology of a patient with Larsen syndrome. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*,1986;6(4):357-362.

Figure 14 : *Patiente de 29 ans, photographie vue de face du visage et endobuccale en occlusion d'intercuspidation maximale*, en français d'après Chien, Punwani, Watanabe, Advanced periodontitis associated with Larsen syndrome : case report. *American Academy of Pediatric Dentistry*, 1995;17:62-64.

Figure 15 : *Radiographie panoramique de la patiente de 14 ans confirmant la présence de deux odontomes et la fente palatine*, en français d'après Perçin et coll. Larsen's syndrome with dental anomalies : report of a case. *Journal of dentistry for children*,2002;69:172-174.

Figure 16 : *Patiente de 15 ans, Téléradiographie de profil*, en français d'après Tsang et coll, Oral and craniofacial morphology of a patient with Larsen syndrome, *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 1986;6(4) :357-362.

Figure 17 : *Patient de 8 ans, photographies endobuccales des arcades maxillaire et mandibulaire, et en position d'intercuspidation maximale, radiographie panoramique, téléradiographie de profil*, en français d'après Sajnani, Yiu, King, Larsen syndrome : a review of the litterature and case report. *Spec Care Dentist* 2008;30(6):255-260.

Figure 18 : *Bilan radiologique intra buccal – Status parodontal*, en français d'après Chien, Punwani, Watanabe, Advanced periodontitis associated with Larsen syndrome : case report. *American Academy of Pediatric Dentistry*, 1995;17:62-64.

Figure 19 : *Langue bifide chez un cas léthal du syndrome de Larsen*, en français d'après Orhan, Balci, Deren, Ütine, Basaran, Prenatally diagnosed lethal type Larsen-like syndrome associated with bifid tongue. *The turkish Journal of Pediatrics*, 2008;50:395-399.

Figure 20 : *L. installé dans son fauteuil personnalisé, mise en évidence des pathologies ostéoarticulaires des membres supérieurs, , photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), 10/03/2017.*

Figure 21 : *Examen clinique initial de L., mars 2010, présence abondante de plaque dentaire, photographie réalisée, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS).*

Figure 22 : *Vue endobuccale des incisives mandibulaires après le premier détartrage, vues des résidus tartriques et des dents temporaires persistantes, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), 03/2010.*

Figure 23 : *Visage de face au repos, , photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), le 10/03/2017.*

Figure 24 : *Visage de face sourire, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), le 10/03/2017.*

Figure 25 : *Visage de profil, photographie, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), le 10/03/2017.*

Figure 26 : *Vues endobuccales, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), le 10/03/2017.*

Figure 27 : *Panoramique dentaire de L. réalisé en mars 2010*

Figure 28 : *Visage de face, photographie, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), le 10/03/2017.*

Figure 29 : *Photographies endobuccales, photographie réalisée, photographie réalisée au Centre de Références des maladies rares orales et dentaires (HUS), le 10/03/2017.*

Figure 30 : *Représentations schématiques d'après Raymond de l'implication de la mastication dans l'orientation spatiale du maxillaire et dans le développement de la face au cours de la croissance, Raymond J-L. Traitement orthopédique des classes III : réhabilitation occlusale et fonctionnelle. Ed E Empresa, 2^e éd, 2011;28-31.*

Figure 31 : *Représentation schématique du ligament sphéno-mandibulaire sur vue postérieure de la face interne de la branche montante mandibulaire, d'après Delaire Le rôle du condyle dans la croissance de la mandibule et l'équilibre facial. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1990;91(3):179-192.*

Figure 32 : *Déformation de la cage thoracique chez un patient de 7 mois, en français d'après Tütüncü, Kendigelen, Gürlevik, Kaya, Anesthetic management of children with Larsen syndrome, Bezmialem Science,2017;4:41-43.*

Figure 33 : *Taille anormalement petite de la cage thoracique, en comparaison avec le périmètre crânien chez un patient de seize mois, en français d'après Critchley,*

Chan, General anesthesia in a child with Larsen syndrome, *Anaesth Intensive Care*, 2003;31:217-220.

Figure 34 : *Radiographie du rachis cervical et imagerie par résonnance magnétique, en français d'après Stevenson, Hall, Palmieri, Anesthetic considerations for patients with Larsen's syndrome. Anesthesiology, 1991;75:142-144.*

Figure 35 : *Ergonomie de travail et organisation de l'équipe soignante autour du patient atteint d'un syndrome Larsen, photographie réalisée au service d'Odontologie pédiatrique de la faculté de chirurgie dentaire de Strasbourg, 10/03/2017.*

Figure 36 : *Maintien de la tête lors des soins à l'état vigile, aide au maintien de la posture lors de la réalisation de la panoramique dentaire*

Figure 37 : *Brosse à dent Handident- Papilli® pour les personnes à dextérité réduite) ; doigts siliconés destinés au brossage chez les enfants mais pouvant être utilisés chez les personnes handicapées*

Figure 38 : *Brosse à trois têtes Superbrush®, manchon pour brosse à dent Inava®, brosse à dent Sonicare Philipps®*

INTRODUCTION

Les maladies rares concernent un nombre restreint d'individus, le seuil admis est d'une personne atteinte sur 2000. Elles posent alors des problèmes spécifiques liés à cette rareté, à la complexité du diagnostic et de la prise en charge ^[3]. Dix pourcents d'entre elles présentent une expression dento-maxillo-faciale.

Le plan national français « maladies rares » a permis la labellisation de centres de référence dont les objectifs sont d'améliorer la connaissance et la prise en charge des maladies rares. C'est à Strasbourg que le centre de référence des manifestations bucco-dentaires des maladies rares a été créé au sein du pôle de médecine et chirurgie dentaire. Parmi les patients pris en charge dans ce centre, certains présentent des syndromes très rares, dont le phénotype bucco-facial n'est pas encore identifié avec précision. La prise en charge bucco-dentaire de ces patients peut alors être complexe.

Parmi ces syndromes, le syndrome de Larsen, décrit pour la première fois en 1950 par LJ Larsen, est une ostéochondrodysplasie caractérisée par des dislocations des grandes articulations des membres inférieurs et supérieurs, ainsi qu'une dysmorphie faciale.

Dans un premier chapitre, nous décrirons les aspects généraux du syndrome et sa prise en charge médico-chirurgicale. Le deuxième chapitre sera consacré aux manifestations bucco-dentaires du syndrome de Larsen qui ont été décrites par seulement quatre auteurs à ce jour.

L'objectif de notre travail est de répertorier les signes cliniques qui concernent la sphère oro-faciale du syndrome de Larsen à partir d'une revue systématique de littérature et d'une étude de cas.

Enfin, nous décrirons les spécificités de la prise en charge bucco-dentaire. En effet, il n'existe que peu de données scientifiques sur la prise en charge bucco-dentaire, en particulier sur le risque anesthésique.

Chapitre I

Le syndrome de Larsen

1 LE SYNDROME DE LARSEN

1.1 Définition – Prévalence

Le syndrome de Larsen (OMIM 150250) a été décrit pour la première fois en 1950 par Loren J Larsen ^[2]. C'est une affection génétique rare caractérisée par la luxation congénitale de nombreuses articulations, une hyper mobilité articulaire importante accompagnée d'une hyperlaxité ligamentaire, et des traits du visage caractéristiques : hypertélorisme, nez large et plat, faciès aplati, dolichocéphalie.

Des pathologies respiratoires dues au manque de rigidité des voies aériennes supérieures peuvent survenir, ainsi que des pathologies cardiaques et médullaires. Les patients ne présentent pas de retard mental ^[1].

Le syndrome de Larsen concerne environ une à neuf naissances sur 1 000 000. Il existe une centaine de cas répertoriés dans le monde. Le sexe ratio est de 1/1.

La prise en charge est adaptée à chaque cas et peut inclure un traitement orthopédique, des interventions chirurgicales en plusieurs temps, une respiration assistée, une rééducation du langage et une kinésithérapie ^[1].

1.2 Signes cliniques

Le diagnostic du syndrome de Larsen est principalement clinique. Les anomalies du syndrome seront classées selon leur fréquence de présentation. LJ Larsen^[2] utilise cette association de signes cliniques pour décrire le syndrome en 1950.

1.2.1 *Pathologies ostéo-articulaires*

Les pathologies ostéo-articulaires représentent un des critères diagnostiques majeurs du syndrome de Larsen.

Larsen ^[2] décrit en 1950 six cas cliniques de dislocations multiples congénitales chez de jeunes patients. Ces déformations touchent les articulations des membres supérieurs (épaules, coudes), inférieurs (hanche, fémurs, genoux, tibias) et la face.

Larsen définit le syndrome comme une dislocation anténatale bilatérale des hanches, une déformation équino-varus et équino-valgus bilatérale, ou pieds bots, et une dislocation bilatérale des épaules, des tibias.

Au niveau des mains, le pouce est large et la troisième phalange est souvent décrite comme spatulée. Une hyperlaxité ligamentaire est de plus observée.

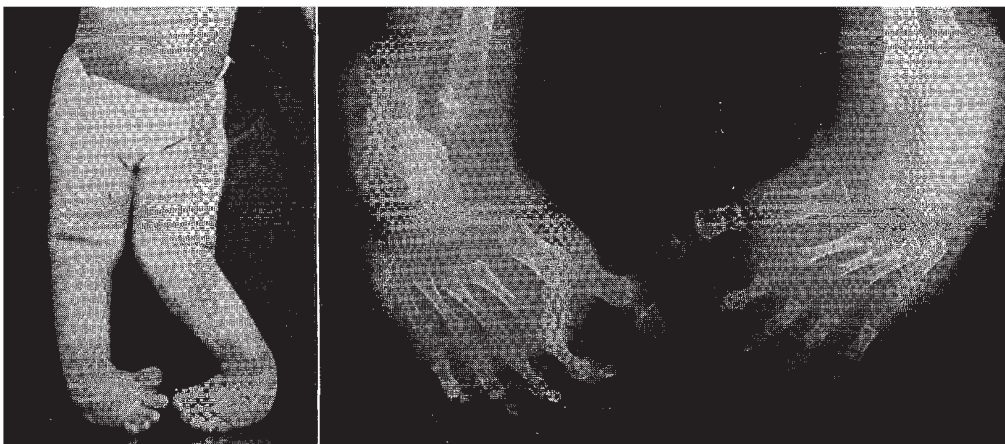


Figure 1 : Pieds bots bilatéraux et pli cutané au niveau de l'articulation du genou indiquant la dislocation antérieure du genou ^[2]

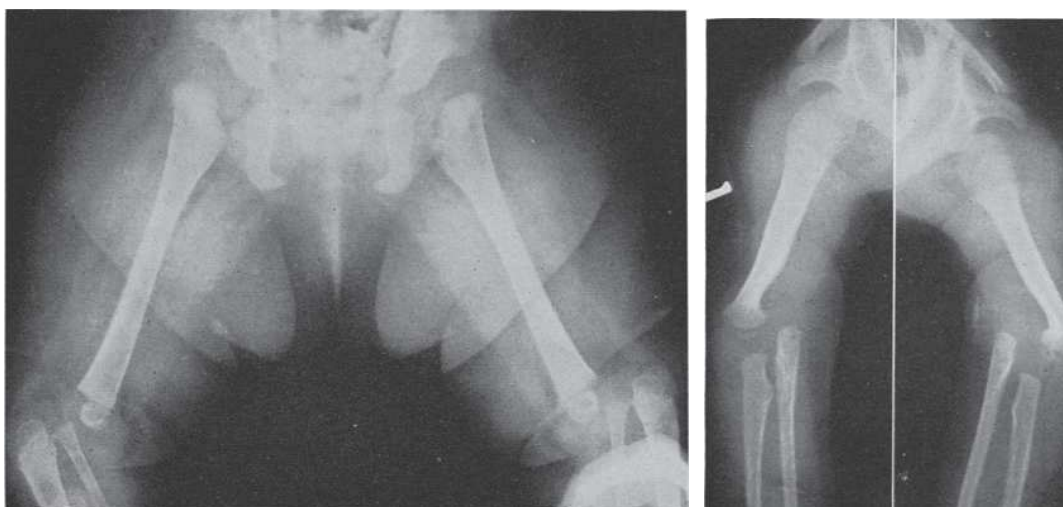


Figure 2 : (A) Dislocation articulaire bilatérale des hanches et des genoux chez un patient de 2 ans et demi atteint du syndrome de Larsen
(B) Dislocation bilatérale des épaules et des coudes ^[2]

De plus, des anomalies de la structure du rachis cervical ont été décrites par Bicknell et coll^[4] en 2007. Lors de cette étude, 16 des 19 patients porteurs du syndrome de Larsen étudiés étaient atteints d'anomalies de structure du rachis cervical, 8 patients présentaient une cyphose cervicale, généralement due à la subluxation ou la fusion de C2-C3-C4. La position céphalique était alors soit en extension, soit en flexion.

Les anomalies du rachis cervical, menant fréquemment à la cyphose cervicale, sont associées à un risque accru de myélopathie. Dans l'étude de Bicknell et coll^[4], trois patients présentaient une myélopathie.



Figure 3 : Cyphose cervicale, Fusion de corps vertébral et complications de la cyphose cervicale : compression de la moelle épinière et myélopathie^[4]

1.2.2 **Dysmorphie faciale**

Larsen^[2] décrit les caractéristiques faciales typiques du syndrome qui sont un hypertélorisme, un front proéminent, une dépression de la base du nez, donnant une impression générale de faciès plat, dit lunaire.

Une implantation basse des oreilles est aussi fréquemment rencontrée^[9].

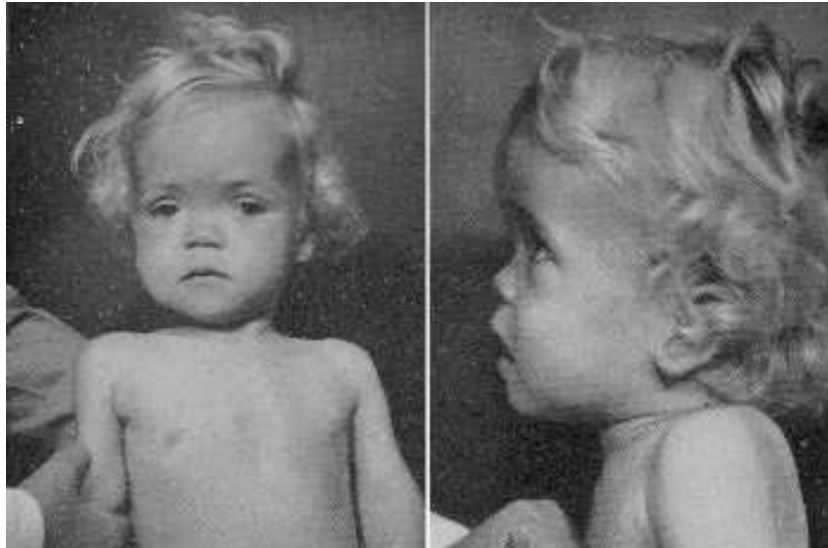


Figure 4 : Dysmorphie faciale typique : profil plat, hypertélorisme, pont nasal déprimé, implantation basse des oreilles ^[2]

La patiente de la figure 4 fait partie des six cas cliniques décrits par Larsen en 1950 ^[2]. Elle présente un faciès typique du syndrome de Larsen, avec un front large et proéminent, des yeux écartés, et une base du nez en retrait. En vue sagittale, le profil est transfrontal selon la classification de Izard, avec le front et le menton en avant par rapport à l'étage moyen de la face.

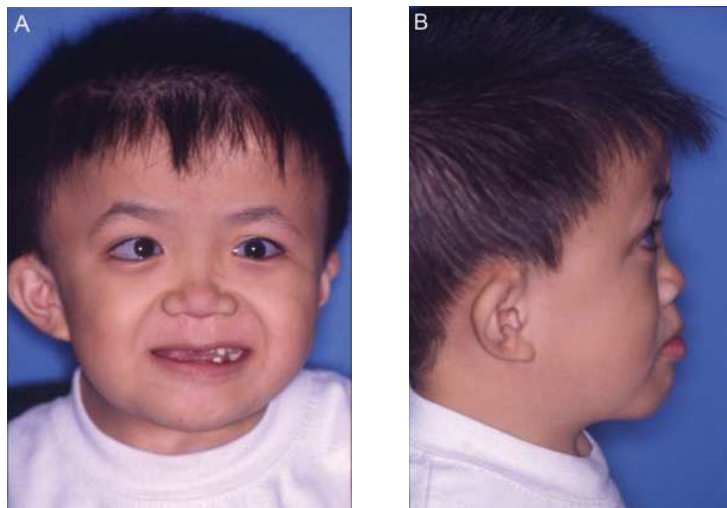


Figure 5 : Visage de face et de profil d'un enfant de 8 ans atteint du syndrome de Larsen ^[41]

Analyse du visage de face

Dans le sens transversal, le visage est asymétrique avec une hémiface gauche plus développée que l'hémiface controlatérale, le menton semble aussi dévié vers la

gauche. L'hypertélorisme est marqué. Le nez est large, les plis naso-géniens sont marqués.

Dans le sens vertical, les étages de la face semblent proportionnés. Les lignes horizontales (bipupillaire, bicommissurale, sous-nasale) convergent vers la gauche.

Analyse du visage de profil

Le profil est transfrontal selon la classification de Izard, le front est plat, le nez est aplati et en retrait, l'angle naso-frontal très plat. L'angle naso-labial est normal : la pointe du nez est orientée vers l'avant et le haut, la lèvre supérieure est rétro-versée, et on observe une prochéilie inférieure. L'occlusion labiale est forcée, les muscles mentonniers sont tendus. La distance cervico-mentonnaire est réduite, la position céphalique semble être entre flexion.

D'une façon générale, on observe un profil à l'étage moyen de la face très en retrait, typique du syndrome de Larsen, donnant un profil dit lunaire.

1.2.3 Pathologies associées

1.2.3.1 Pathologies respiratoires et ventilatoires

Certains patients atteints du syndrome de Larsen présentent des difficultés ventilatoires et/ou respiratoires, que Larsen n'avait pas décrit en 1950.

La trachéomalacie et la laryngomalacie sont principalement retrouvées dans la littérature, ces pathologies seraient des complications liées à l'hyperlaxité ligamentaire du syndrome de Larsen.

En 1974, Latta et coll^[5] ont rapporté le cas d'un nourrisson atteint du syndrome de Larsen qui avait présenté de graves troubles respiratoires liés à la laxité de sa trachée et de sa cage thoracique.

En 1981, Grundfast et coll^[6] décrivent dans une revue de cas les pathologies respiratoires d'un nouveau-né atteint du syndrome de Larsen. A l'examen clinique il présente un faciès typique du syndrome : hypertélorisme, front proéminent, base du

nez en retrait, ainsi qu'une dislocation bilatérale des genoux et des épaules, des pieds bots et une troisième phalange du pouce en forme de spatule.

Pour soulager l'obstruction de ses voies aériennes supérieures, une trachéotomie a été réalisée. Trente jours plus tard, l'enfant a développé une détresse respiratoire. Il présentait des anomalies structurelles et fonctionnelles de la cage thoracique, une hyperlaxité des structures cartilagineuses de sa cage thoracique. Le nourrisson souffrait d'une sévère trachéomalacie.

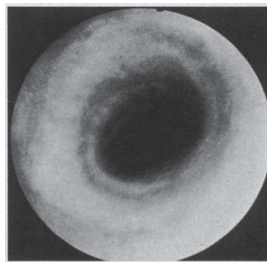


Figure 6 : Photographie de la sténose trachéale observée lors de la bronchoscopie^[7]

En 1989, Crowe et coll^[7] rapportent un cas de sténose de la trachée engendrant chez l'enfant des difficultés respiratoires, incluant des épisodes cyanotiques. Une bronchoscopie avait mis en évidence une sténose significative allant de la trachée supérieure jusqu'au cartilage cricoïde.

En 1994, Rodriguez et coll^[9] réalisent une revue de littérature de douze patients atteints du syndrome. Ils observent qu'un patient a subi des infections pulmonaires à répétition. De plus, deux patients souffraient de diminution de capacité ventilatoire pulmonaire secondaire, cette complication était causée par la scoliose thoracique évolutive sévère des patients.

En 2015, Takeo Yonekura et coll^[8] présentent un case report d'une trachéotomie du médiastin antérieur avec une approche de fractionnement du corps de la mandibule, dans le traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez un patient atteint du syndrome de Larsen.

Les voies respiratoires des patients atteints du syndrome de Larsen peuvent donc présenter des anomalies structurelles : trachéomalacie, laryngomalacie, sténose de

la trachée, ou diminution de la capacité ventilatoire. Ces anomalies sont dues à l'hyperlaxité ligamentaire du syndrome de Larsen. Des infections pulmonaires ont aussi été observées.

1.2.3.2 Pathologies cardiaques

Les pathologies cardio-vasculaires touchent certains patients atteints du syndrome de Larsen. Plusieurs cas ont été décrits dans la littérature.

Rodriguez et coll ^[9] présentent en 1994 un recueil multicentrique de douze nouveaux cas de patients atteints du syndrome de Larsen. Dans cette étude, les patients sont atteints d'insuffisance cardio-respiratoire majeure, de communication interventriculaire, de communication interauriculaire. Une patiente est décédée à l'âge de 3 mois des suites d'une défaillance cardiaque secondaire à une insuffisance valvulaire aortique sévère.

Dans la discussion, ils relèvent qu'en 1994, plusieurs cardiopathies congénitales avaient été décrites incluant : un cas de ventricule unique associé à un drainage pulmonaire anormal ^[10], des sténoses aortiques ^[11], des insuffisances valvulaires aortiques ^[12] et mitrales ^[13].

En 2001, Liang et Hang ^[14] ont décrit les multiples anomalies cardiovasculaires chez une patiente de 2 ans atteinte du syndrome de Larsen. Elle présentait un souffle cardiaque systolique ainsi que de multiples malformations congénitales : une valve aortique bicuspidée, des sinus aortiques dilatés, une sténose subaortique légère, un prolapsus de la valve mitrale avec une perméabilité de la valve mitrale, et une élongation de l'aorte.

1.2.3.3 Pathologies auditives

Les pathologies auditives sont rares mais plusieurs cas ont été décrits dans la littérature.

D'après De Sousa Marquès et coll^[15] en 2017, le type de déficit le plus fréquent est conducteur. Il est secondaire à une malformation des ossicules et leurs articulations, à un épanchement de l'oreille moyenne ou secondaire, et à la présence de malformations orales conduisant à une dysfonction de la trompe d'Eustache.

Dans cette revue de littérature, les auteurs ont aussi présenté un rapport de cas d'un enfant de 14 ans atteint du syndrome de Larsen, présentant une perte auditive progressive bilatérale depuis deux ans.

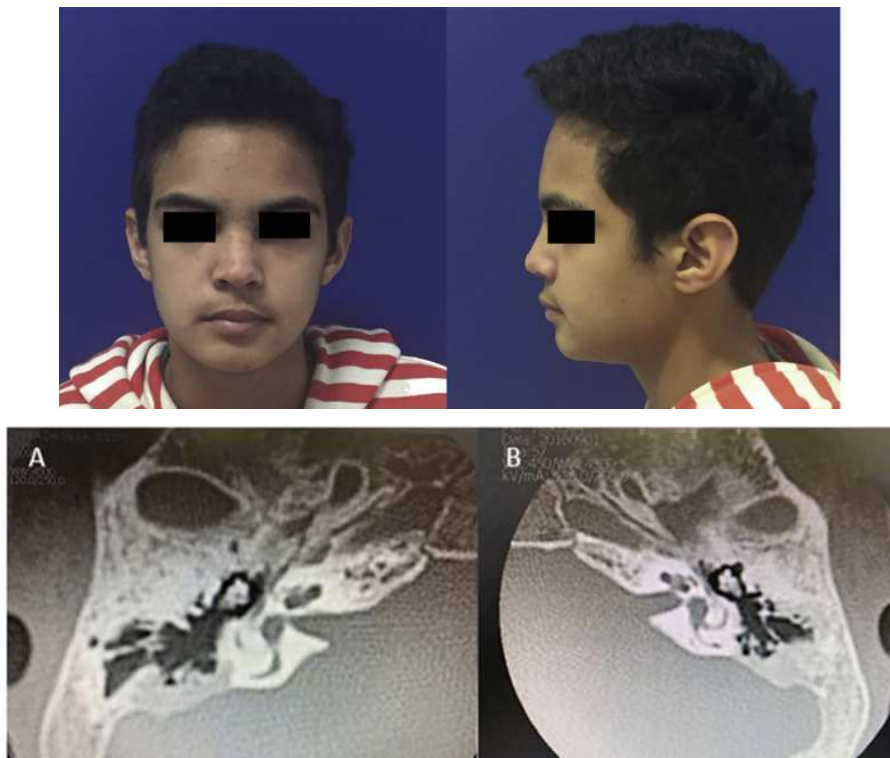


Figure 7 :Patient de 14 ans atteint du syndrome de Larsen et d'une perte auditive bilatérale, dysmorphie faciale caractéristique (hypertélorisme, nez épaté, implantation basse des oreilles)^[15]

(A) et (B) Coupes axiales de la tomographie : processus court de l'incus, des articulations incudomallaires anormales et une anomalie de forme du malleus

L'otographie n'a révélé qu'une légère rétraction bilatérale de la membrane tympanique. Il n'y avait pas de signe d'épanchement de l'oreille moyenne. La tomographie a montré des modifications morphologiques bilatérales des articulations incudomallaires dans les coupes axiales. Ainsi, les auteurs ont suspecté que la perte auditive bilatérale moyenne était probablement due à la modification morphologique

des ces articulations et des ossicules. La perte auditive a ensuite été traitée par un port d'appareil auditifs.

La prise en charge chirurgicale de ces anomalies est complexe au vu du risque anesthésique des patients atteints du syndrome de Larsen.

1.2.3.4 Pathologies cérébrales

Bicknell et coll^[4] décrivent en 2007 certaines anomalies cérébrales observées chez des patients atteints du syndrome de Larsen.

Une microcéphalie, une pachygyrie (malformation du cortex cérébral), colpocéphalie (dilatation anormale de la partie postérieure des ventricules latéraux cérébraux), et une agénésie du corps calleux ont été décrits.

1.2.4 Synthèse des critères diagnostiques du syndrome de Larsen

<i>Syndrome de Larsen</i>	Critères diagnostiques majeurs	Critères diagnostiques mineurs
Développement	Absence de retard mental	Retard moteur
Face	Faciès aplati Front large et proéminent Nez épaté Hypertélorisme Profil dit lunaire	Fente labio-palatine Luette bifide
Articulations	Dislocations multiples Luxation de la hanche, des genoux, des coudes Pouce court et large Troisième phalange spatulée Pieds bots	Os surnuméraires Hyperlaxité articulaire
Colonne vertébrale	Cyphose cervicale	Myélopathie
Système nerveux central		Microcéphalie Pachygyrie colpocéphalie
Cardiovasculaire		Communication interventriculaire, interauriculaire Insuffisance valvulaire aortique Malformations congénitales
Pulmonaire		Trachéomalacie Laryngomalacie Thorax en entonnoir
Autres	Perte auditive	Petite taille

1.3 Etiologie génétique : mutation du gène codant pour la filamine B

Le syndrome de Larsen autosomique dominant est causé par une mutation hétérozygote au niveau du gène codant pour la filamine B (FLNB), sur le chromosome 3p14 ^[16].

1.3.1 La famille des filamines

Les filamines sont des protéines de liaison à l'actine qui interagissent également avec de multiples récepteurs et des protéines intracellulaires qui régulent la prolifération, la différenciation et la migration des cellules dépendantes du cytosquelette ^[21].

La famille des filamines est constituée chez le mammifère de trois protéines homologues : FLNA, FLNB et FLNC. FLNA se retrouve au niveau du cerveau, FLNB au niveau des os et FLNC au niveau des muscles ^[18].

Chaque protéine possède des caractéristiques communes : un domaine de liaison d'actine N-terminal, 24 immunoglobulines qui contiennent une région de liaison au récepteur à l'extrémité C-terminale ^[17].

FLNA, FLNB et FLNC présentent une grande homologie et partagent des fonctions similaires dans différents organes. Elles peuvent interagir pour former des homodimères et des hétérodimères.

1.3.2 Structure de la filamine B

Takauta et coll ^[22] ont cartographié la FLNB par analyse hybride de rayonnement sur le chromosome 3 en position 3p21.1-14.1.

La filamine B est composée de deux domaines d'homologie de calponine à l'extrémité N formant un domaine de liaison à l'actine et de 24 répétitions

structurellement homologues séparées par deux régions charnières situées entre les répétitions 15 et 16 et 23 et 24.

In vivo, les filamines forment des dimères, les 24 répétitions jouant le rôle de domaine de dimérisation. Les régions charnières confèrent une flexibilité à la structure dimérique de la filamine, permettant une réticulation orthogonale de l'actine. Plusieurs protéines de lient à la partie C-terminale de la filamine B ^[4].

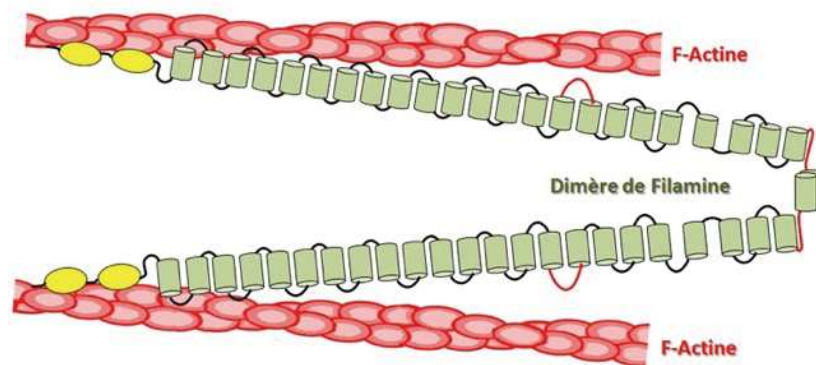


Figure 8 : Association de l'actine avec un dimère de filamine

1.3.3 Fonction de la filamine B

La protéine FLNB interagit avec plusieurs protéines de haute diversité fonctionnelle. Il a donc un rôle dans la régulation des réseaux d'actine corticale, l'interaction avec les récepteurs transmembranaires et les molécules de signalisation telles que la protéine LIM-1 et l'intégrine b1 ^[19].

FLNB sert aussi d'échafaudage de signaux avec les protéines intracellulaires comme la préséniline^[20]. Les présénilines 1 et 2 sont des composants de la voie de signalisation Notch. Elles sont déterminantes pour la segmentation des somites et la formation des vertèbres, en interagissant avec la filamine B ^[4].

En 2004, Krakow et coll ^[17] ont montré le rôle central de la filamine B dans la squelettogénèse et la formation des articulations. En effet, les auteurs ont montré que la FLNB est exprimée dans les chondrocytes des cartilages de croissance humains et dans le développement des corps vertébraux chez la souris.

Les auteurs ont conclu que le FLNB joue un rôle central dans la segmentation vertébrale, la formation des articulations et l'ossification endochondrale. De nombreuses variantes génétiques du gène FLNB sont associées à un large spectre phénotypique chez les patients atteints du syndrome de Larsen.

Zhou et coll^[25] ont détecté une forte expression du gène FLNB de souris dans les cellules endothéliales vasculaires et les chondrocytes. Chez les souris FLNB $-/-$, les auteurs ont observé un phénotype qui ressemblait à ceux des troubles squelettiques humains avec des mutations dans le gène FLNB.

Moins de 3% des embryons FLNB $-/-$ ont atteint le terme. Ainsi, le gène FLNB a un rôle dans le développement embryonnaire. Les souris FLNB $+/-$ ne pouvaient être distinguées des souris sauvages.

De plus, les souris FLNB $-/-$ présentaient une altération du développement des systèmes microvasculaires et squelettiques. Les rares souris arrivées à terme étaient de petite taille et présentaient une fusion des corps vertébraux avec absence de disques intervertébraux, une réduction de la matrice hyaline dans les os des extrémités, du thorax et des vertèbres ^[25].

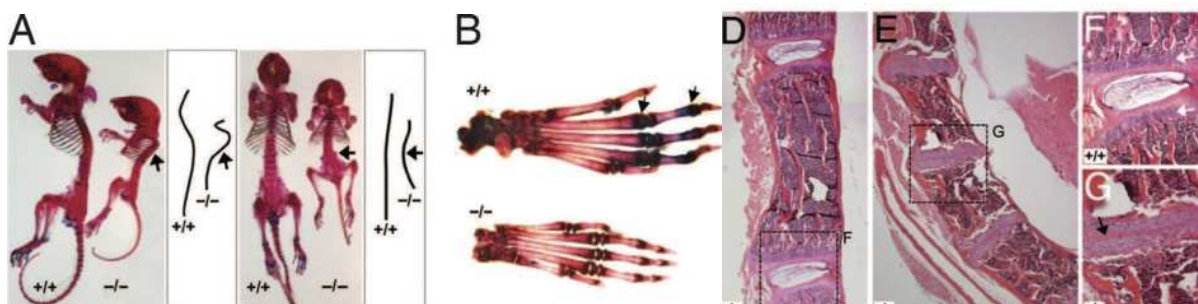


Figure 9 : Anomalies squelettiques chez les souris FLNB $-/-$ ^[25]

- (A) : Malformations scoliotiques de la colonne vertébrale de la souris FLNB $-/-$
- (B) : Réduction de la matrice hyaline du cartilage au niveau des phalanges et des métacarpes
- (D-E) : Absence de disques intervertébraux
- (F-G) : Absence de cartilage et fusion des corps vertébraux

1.3.4 Génétique moléculaire de la filamine B

Krakow et coll^[17] ont identifié en 2004 que les mutations du gène FLNB étaient responsables de 4 maladies squelettiques chez l'humain : le syndrome de Larsen, le syndrome spondylocarpotarsal (OMIM 272460), l'atélostéogénèse de type 1 (OMIM 108720) et l'atélostéogénèse de type III.

Selon Biesecker et coll, d'un point de vue génétique, ces quatre maladies pourraient être considérées comme un seul « désordre » avec de faibles différences phénotypiques sans conséquence. Cependant, les signes cliniques de ces quatre pathologies sont bien distincts ^[23].

1.3.5 Mutations de la filamine B

Différentes variations alléliques au niveau du gène FLNB sont associées avec le développement du syndrome de Larsen.

En 2017, Sneha et coll ^[26] ont réalisé une étude comparative à l'aide de logiciels informatiques pour rechercher les variants alléliques ayant un impact sur la protéine FLNB chez les patients atteints du syndrome de Larsen.

Les auteurs ont trouvé au total 77 variants alléliques à partir de cinq bases de données : HGMD, UniProt, dbSNP, PubMed et OMIM. Ils ont soumis ces mutations à des analyses de prédiction pathogène. Au final, 6 variants ont été analysés comme étant les plus délétères avec la fonction de la protéine FLNB. C'est enfin G1691S qui a été montré comme le variant le plus délétère. Une comparaison structurale a ensuite été réalisée entre G1691S, G1691A (une mutation non-sens) et la protéine originale.

Les auteurs ont observé que la protéine originale et la variante G1691A non-sens interagissaient avec deux acides aminés hydrophobes (PHE87 et VAL90), un acide aminé chargé négativement (ASP91) et un résidu glycine (GLY88) (voir Figure 10). La variante G1961S interagit avec un acide aminé hydrophobe (PHE87), deux acides aminés lysine (LYS42 et LYS 44) et GLY43.

La perte d'interaction hydrophobe et la charge négative entraînent une perte de stabilité thermodynamique. La perte de l'acide aminé chargé négativement ASP91 de la variante G1691S pourrait être à l'origine de la déstabilisation de la protéine.

Les outils de calcul de cette étude ainsi que l'analyse de la structure moléculaire permettent de conclure que le G1691S est hautement délétère ce qui pourrait rendre la protéine FLNB non fonctionnelle [26].

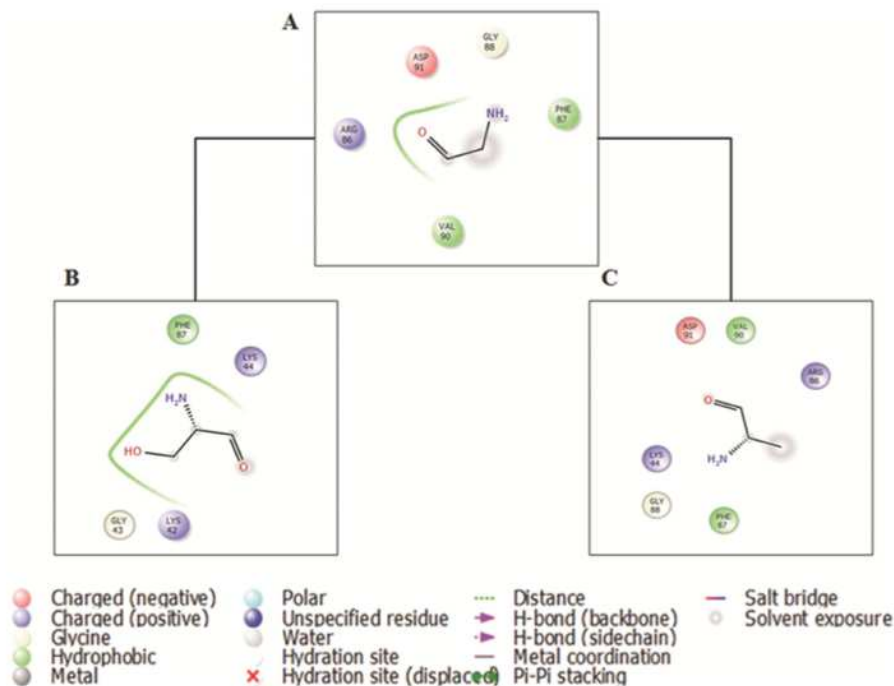


Figure 10 : Visualisation des acides aminés environnant de [26] :
 (A) : Protéine originale
 (B) : Variant G1691S
 (C) : Variant G1691A

1.3.6 Variabilité intrafamiliale

Bicknell et coll^[4] en 2007 ont mis en évidence la variabilité intrafamiliale du phénotype du syndrome de Larsen. Parmi les 20 familles étudiées, une grande famille possédait une mutation récurrente GRA679, chez 30 individus sur trois générations.

Au sein de cette famille, de nombreux symptômes et signes cliniques observés dans le syndrome de Larsen étaient variables. Par exemple, un patient ne présentait aucune dislocation articulaire mais tous ses enfants étaient atteints à des degrés différents. Cependant, tous les patients présentaient un faciès typique du syndrome.

Malgré les observations des mutations de la filamine B, les mécanismes pathogènes menant au syndrome de Larsen sont peu clairs à ce jour, malgré des recherches biologiques récentes ^[26].

Bicknell et coll^[4] ont montré que des mutations de CH2 dans le domaine de liaison à l'actine peuvent modifier la régulation de la liaison de la filamine à l'actine. Cependant, les substitutions identifiées dans les domaines de répétition de filamine ne sont pas en corrélation avec des sites de liaison d'agents interactifs de protéine de filamine B connus.

Les conséquences exactes des mutations ne sont pas connues : on ne peut à ce jour affirmer que les mutations perturbent les interactions protéiques ou facilitent de nouvelles interactions avec la filamine B. La perturbation de la liaison préséniline-filamine B pourrait être un mécanisme conduisant aux anomalies vertébrales observées dans le syndrome de Larsen ^[4].

1.3.7 *Forme autosomique récessive du syndrome de Larsen*

Bicknell et coll^[4] dans la discussion de leur article évoquent la possibilité de l'existence d'une forme autosomique récessive du syndrome de Larsen au vu de leurs observations cliniques. Ces hypothétiques formes récessives du syndrome pourraient représenter d'autres cas de mosaïcisme du syndrome de Larsen pour une mutation hétérozygote de la FLNB.

Sur l'île de la Réunion, la prévalence du syndrome est beaucoup plus élevée mais les signes cliniques sont plus discrets, distinguant clairement ce phénotype de celui du syndrome de Larsen autosomique dominant.

Néanmoins, selon les bases de données actuelles, une forme récessive du syndrome ne peut ni être exclue, ni être prouvée^[4].

1.4 Syndrome de Larsen de l'île de la Réunion

D'après la base de données Orphanet, il existe sur l'île de la Réunion 40 cas de patients atteints du syndrome de Larsen. L'incidence y est de 1/1500 naissances^[1].

Bonaventure et coll^[28] ont décrit en 1992 sept patients de trois familles présentant des signes cliniques suggérant le syndrome de Larsen, tous ces patients venaient de l'île de la Réunion. En effet, les mariages consanguins sont fréquents sur cette île. Bonaventure et coll suggèrent alors l'existence de l'hérédité autosomique récessive du syndrome de Larsen. D'après ces auteurs, la forme dite légère serait de transmission autosomique dominante, tandis que la forme sévère du syndrome de Larsen serait de transmission autosomique récessive.

Les patients présentent les signes cliniques suivants : petite taille, dysmorphie faciale, dislocations articulaires multiples, hyperlaxité ligamentaire, equinovarus, scoliose, hydrocéphalie, et retard mental.

Ces auteurs soulignent que au vu de la variabilité des signes cliniques du syndrome de Larsen, le diagnostic est difficile à affirmer. Cependant, ils suggèrent l'existence de la transmission autosomique récessive du syndrome car dans leur étude, des parents ne présentaient aucun signe clinique alors que leurs enfants présentaient les critères diagnostiques du syndrome de Larsen

Ces auteurs incluent la notion de pénétrance. Selon eux, concernant leurs patients de l'île de la Réunion, il serait plus probable que la transmission soit récessive plutôt que dominante avec une faible pénétrance. Les porteurs hétérozygotes pourraient même venir d'un ancêtre commun.

Laville et coll ont décrit en 1994 trente-huit cas de patients atteint du syndrome sur l'île de la Réunion avec un suivi de treize ans. Cette analyse montre la variabilité des

signes cliniques du syndrome de Larsen. Les auteurs concluent une ressemblance avec le syndrome de Larsen-Bourbon décrit en 1982 par Tollenaere ^{[29], [30]}.

1.5 Prise en charge

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Larsen est multidisciplinaire. Les patients sont suivis par des pédiatres, des chirurgiens orthopédistes, des pneumologues, des cardiologues, des kinésithérapeutes, ainsi que par des chirurgiens-dentistes.

1.5.1 *Traitement des manifestations*

L'instabilité du rachis cervical chez les nourrissons asymptomatiques est gérée avec succès avec arthrodèse postérieure.

La fonction peut être stabilisée, voire améliorée, chez les nourrissons présentant des signes myélopathiques par une combinaison de décompression antérieure et d'arthrodèse circonférentielle.

La luxation de la hanche nécessite habituellement une réduction opératoire.

La scoliose et pieds bots sont traités de façon routinière.

Dans la mesure du possible, la prise en charge des fentes palatines et de la perte auditive est assurée par des équipes multidisciplinaires ^[31].

1.5.2 *Prévention des complications secondaires*

Lors de l'anesthésie générale, une évaluation préalable des signes d'instabilité du rachis cervical et la réduction de l'extension du rachis cervical peropératoire sont nécessaires. Une induction et une récupération rapides lorsque cela est possible pour réduire les risques de complications des voies respiratoires dues à la laryngotrachéomalacie ^[31].

1.5.3 Surveillance

Lors de la petite enfance, un suivi concernant la luxation de la hanche, et, plus tard dans l'enfance pour la scoliose progressive sont indispensables ^[31].

1.5.4 Suivi de la grossesse

La naissance d'un enfant atteint du syndrome de Larsen peut être compliquée par une présentation prolongée du siège en raison de la luxation des hanches et des genoux. Un suivi rapproché de la grossesse est donc nécessaire ^[31]. L'accouchement par césarienne devrait être préféré en raison des risques de traumatismes lors de l'accouchement par voie vaginale et surtout du risque de décès dû à l'instabilité cervicale ^[32].

1.5.5 Diagnostic prénatal

Le diagnostic du syndrome de Larsen est généralement fait lors de la période postnatale.

Le diagnostic prénatal du syndrome de Larsen a été rapporté dans quelques cas mais reste difficile. La plupart de ces cas précédents ont été diagnostiqués lors d'un examen échographique ciblé en raison des antécédents familiaux.

Winer et coll décrivent en 2009 le diagnostic *de novo* prénatal d'un patient atteint du syndrome, hérité de parents non affectés par le syndrome. L'examen clinique et l'analyse moléculaire ont confirmé le diagnostic après la naissance.

Une femme de 22 ans en bonne santé était adressée au CHU de Nantes pour réaliser une troisième échographie après qu'un dépistage initial ait indiqué la présence d'une micromélie sévère. La micromélie, d'après le dictionnaire de l'Académie de Médecine, est une malformation d'un ou plusieurs membres dans laquelle les trois segments du membre sont présents mais anormalement courts ^[33].

Lors des échographies et des sonographies suivantes, réalisées de 22 à 31 semaines de gestation, les caractéristiques suivantes ont été montrées : faciès dysmorphique à profil aplati, pont nasal déprimé, front proéminent, hypertélorisme, micrognathie, équinovarus, subluxations multiples des grandes articulations. Ces caractéristiques ont suggéré le diagnostic prénatal du syndrome de Larsen ^[32].

La mère a accouché par césarienne d'un nourrisson dont les mesures postnatales (poids, circonférence de la tête) étaient normales. A la naissance, les examens cliniques ont confirmé les résultats prénataux. Les examens radiologiques ont révélé des luxations des coudes, de la hanche et des genoux, des incurvations des fémurs et des métacarpiens courts et larges, ces observations étaient caractéristiques du syndrome de Larsen et ont confirmé le diagnostic prénatal.

L'enfant a eu lors de ses premières semaines de vie des pathologies respiratoires et est décédé à la suite d'un œdème pulmonaire ^[32].

Le diagnostic prénatal du syndrome de Larsen reste difficile. En effet, la présentation des signes cliniques est variable. Le diagnostic différentiel entre le syndrome de Larsen et l'atélostégénèse de type III (AOI III) est difficile car ils présentent des signes cliniques et radiologiques communs. De plus, ces deux maladies résultent d'une mutation du gène codant pour la filamine B. L'aplasie fibulaire est retrouvée dans l'AOIII mais pas dans le syndrome de Larsen, ce qui aide à distinguer les deux syndromes. Le patient décrit dans l'article de Winer et coll^[32] présentait des fibulas normaux.

Shih et coll ^[34] ont réalisé un diagnostic prénatal à l'aide d'un examen échographique en trois dimensions. La maman avait 28 ans et ne présentait aucun antécédent familial. Lors de l'échographie effectué à 28 semaines de gestation, l'enfant présentait une hyperlaxité des genoux (*genua recurvata*), un faciès typique (hypertélorisme, profil plat, micrognathie, implantation basse des oreilles) et des pieds bots. L'accouchement s'est déroulé après 36 semaines de gestation par césarienne. Les examens clinique et radiologique ont révélé une hyperlaxité ligamentaire, un faciès caractéristique décrit lors de l'échographie, une lèvre supérieurs protruse, et un palais profond ^[34].

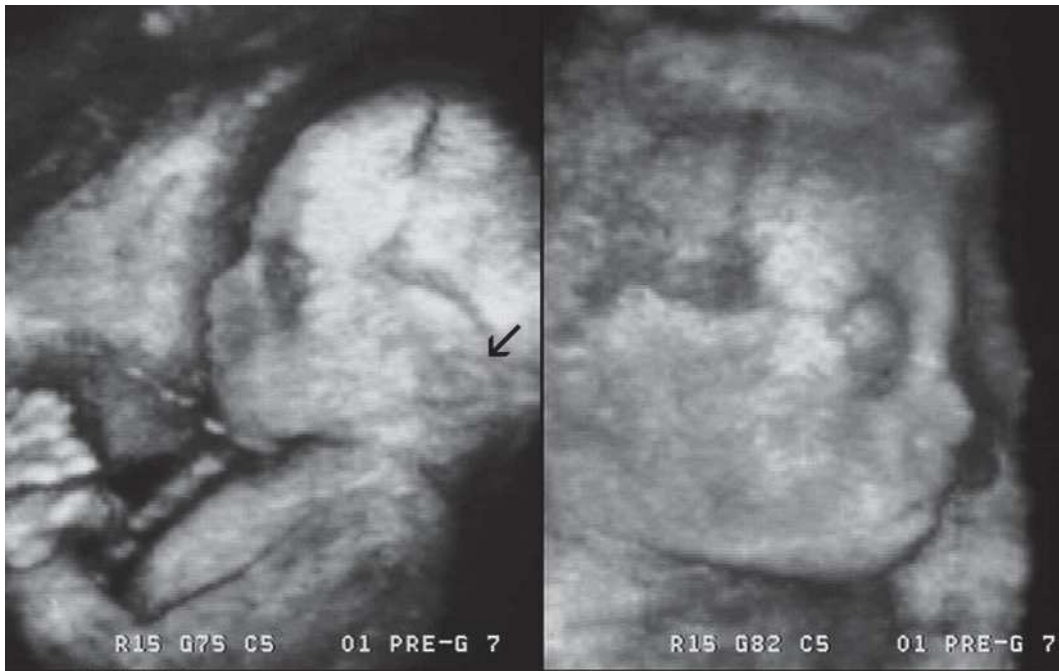


Figure 11 : Echographie tridimensionnelle réalisée à 28 semaines : implantation basse des oreille, faciès caractéristique : profil plat, micrognathie, nez aplati^[34]



Figure 12 : A gauche : Echographie tridimensionnelle réalisée à 28 semaines : Genu recurvatum bilatéral

A droite : photographie postnatale montrant l'hyperlaxité bilatérale des genoux, les pieds bots, et la dysmorphie faciale^[34]

Le diagnostic prénatal du syndrome de Larsen permettrait une prise en charge multidisciplinaire pour évaluer le pronostic, planifier la prise en charge obstétricale et néonatale pédiatrique et décider des traitements médicaux et chirurgicaux.

Le diagnostic du syndrome de Larsen est ensuite confirmé par analyse mutationnelle qui permettent d'établir un conseil génétique précis et approprié selon le pronostic. La possibilité d'une interruption médicale de grossesse peut alors être discutée si le diagnostic est posé à un stade la permettant ^{[32], [34]}.

1.6 Pronostic

Le pronostic est variable et parfois létal. Compte tenu de la variabilité du pronostic et des anomalies neurologiques potentielles, la décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse doit être discutée avec le couple ^[34].

Le pronostic à long terme des enfants atteints du syndrome de Larsen est variable et nécessite une prise en charge orthopédique complexe. La plupart des patients présente une fécondité normale ^[35].

Dans les formes sévères du syndrome de Larsen, le pronostic peut être sombre : les enfants peuvent décéder d'une arrêt cardiorespiratoire causé par la compression du tronc cérébral due à une subluxation de la colonne cervicale. Les complications respiratoires sont aussi fréquentes avec des infections respiratoires fréquentes ^[32].

Chapitre II

Manifestations bucco-dentaires et cranio-faciales du syndrome de Larsen

2 MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES ET CRANIO-FACIALES DU SYNDROME DE LARSEN

2.1 Revue systématique de littérature

Nous avons réalisé une revue systématique de littérature dans les bases de données Orphanet et Pubmed. Nous avons retenu les études portant sur les manifestations bucco-dentaires du syndrome de Larsen, soit quatre études de cas.

A ce jour seulement quatre articles scientifiques [36], [37], [38], [41] ont décrit les manifestations bucco-dentaires et cranio-faciales du syndrome de Larsen, à propos de quatre cas de patients atteints du syndrome.

Tsang et coll [36] en 1986 décrivent pour la première fois la morphologie orale et cranio-faciale d'une jeune patiente de 15 ans présentant une dysmorphie faciale typique du syndrome de Larsen, une fente labio-palatine, un retard d'éruption important avec une inadéquation d'environ cinq ans entre l'âge civil et l'âge dentaire. La patiente présentait d'autre part une oligodontie (agénésie des quatre canines, des deuxièmes et troisièmes molaires, des incisives latérales maxillaires et de la deuxième prémolaire maxillaire droite), une anomalie de forme des incisives mandibulaires et des premières molaires permanentes maxillaires, une hyperplasie gingivale généralisée et une malocclusion importante.

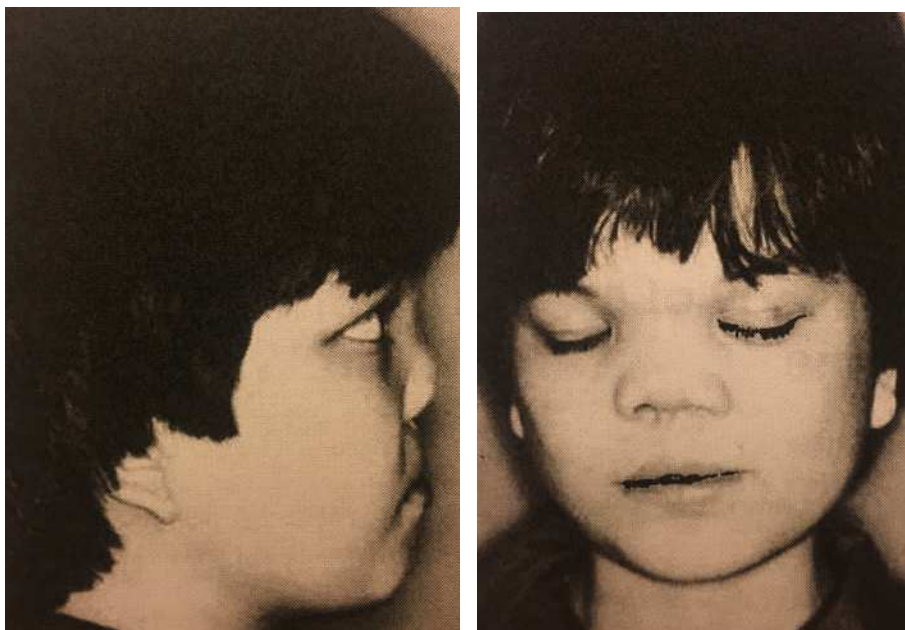




Figure 13 : Patiente de 15 ans de Tsang et coll^[36]

- (A) Visage de profil : nez aplati, profil concave, rétrochélisme supérieure
- (B) Visage de face : hypertélorisme, base du nez large
- (C) et (D) Modèles maxillaire et mandibulaire

En 1995, Chien et coll^[37] ont décrit le cas d'une patiente de 29 ans atteinte du syndrome de Larsen. Elle présentait un faciès caractéristique, une macroglossie, une parodontite avancée avec une inflammation gingivale sévère, une perte prématurée des 31 et 41. Les relations antéropostérieures étaient de classe I d'Angle avec une occlusion inversée postérieure.

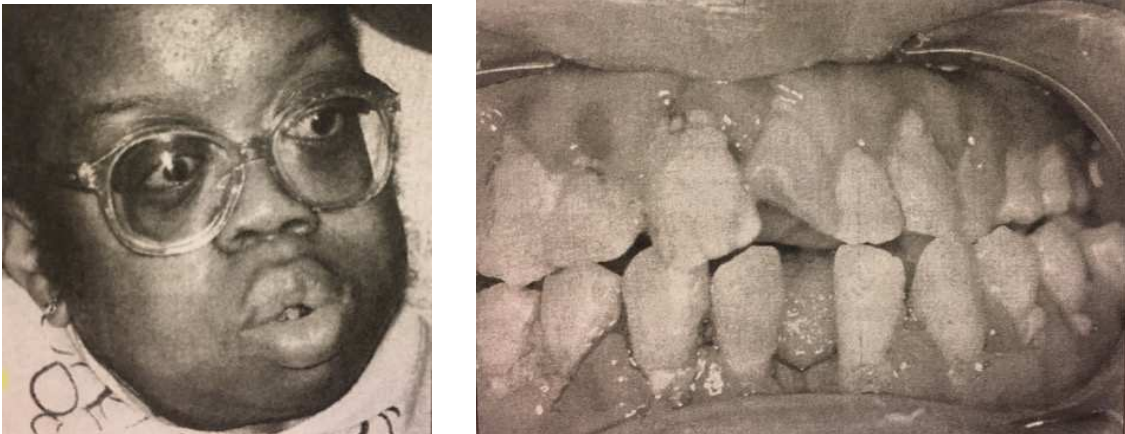


Figure 14 : Patiente de 29 ans^[37]

- (A) Vue de face du visage
- (B) Vue endobuccale en occlusion d'intercuspidation maximale

Perçin et coll^[38] décrivent en 2002 le cas d'une patiente de 14 ans dont les parents étaient cousins, en bonne santé générale. Elle présentait les traits faciaux

caractéristiques, ainsi qu'une fente palatine, une microstomie, un prognathisme mandibulaire, un palais profond, une macroglossie, une anomalie de taille (microdontie), et de nombre (présence de deux odontomes entre 16 et 17, et entre 34 et 35).

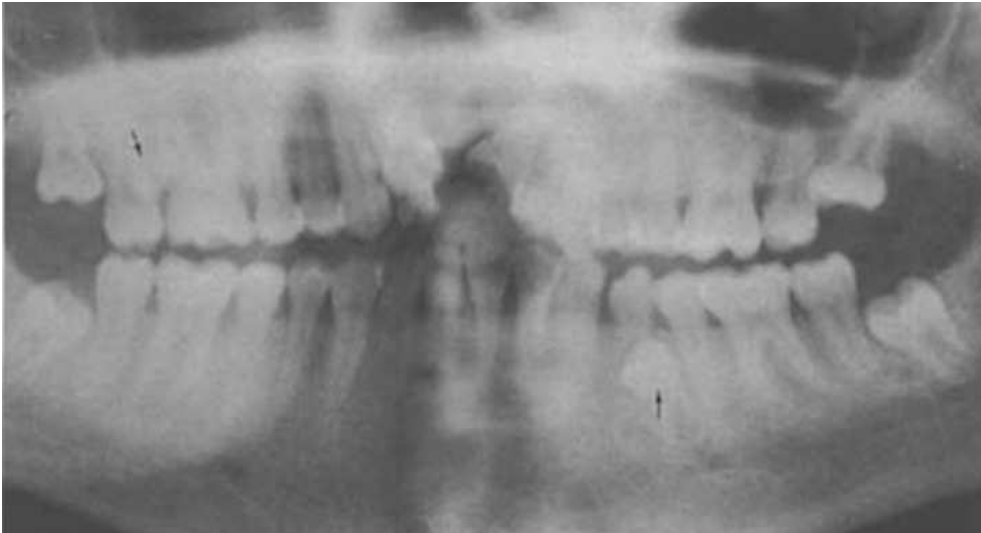


Figure 15 : Radiographie panoramique de la patiente de 14 ans confirmant la présence de deux odontomes et la fente palatine ^[37]

En 2010, Sajnani et coll^[41] publient une revue de littérature des trois articles scientifiques décrits précédemment ainsi que l'étude d'un nouveau cas : un patient âgé de 8 ans. Cet enfant, né de parents non consanguins, est en bonne santé générale. Le patient semble donc représenter une apparition sporadique du syndrome de Larsen.

L'enfant était de petite taille, il présentait de multiples dislocations des articulations, des anomalies du rachis cervical et avait subi de nombreuses interventions chirurgicales. Il présentait le faciès caractéristique du syndrome de Larsen (un front large et proéminent, une asymétrie faciale, un étage moyen de la face en retrait, un hypertélorisme).

L'examen intra-oral révélait une arcade maxillaire parabolique et une arcade mandibulaire carrée. En occlusion, une béance antérieure et un inversé d'articulé postérieur à droite. Les relations molaires étaient de classe III d'Angle. De profil, la lèvre supérieure était en retrait alors que la lèvre inférieure était protruse avec le

sillon labio-mentonnier marqué. Au repos l'occlusion labiale était forcée avec les muscles mentonniers contractés. Les tissus mous étaient très inflammatoires avec une tendance importante au saignement, et l'enfant présentait des récessions gingivales au niveau des incisives mandibulaires. De plus, l'enfant présentait deux agénésies et des anomalies de forme^[41], (voir figures 5 et 17).

2.2 Fente labio-palatine

La fente labio-palatine est une embryopathie de type fissuraire qui atteint la lèvre supérieure, le seuil nasal, l'arcade alvéolaire, le palais osseux et le voile musculaire du palais. La fente labio-palatine est deux fois plus fréquente chez le garçon^[40].

En 1950, Larsen^[2] décrit dans son cinquième cas la présence d'une fente palatine incomplète. Depuis, il a été décrit différents patients atteints du syndrome de Larsen et présentant des fentes labio-palatines, ce signe clinique est retrouvé fréquemment chez les patients atteints du syndrome^[39]. Ainsi, les patients des études de cas de Tsang et coll et Perçin et coll présentaient respectivement une fente labio-palatine et une fente palatine^{[36], [38]}.

2.3 Malocclusion

Sajnani et coll^[41] relèvent que la malocclusion est une caractéristique constante du syndrome de Larsen. Les études de cas de Tsang et coll et de Sajnani et coll sont les plus iconographiées.

2.3.1 Etude de cas de Tsang et coll^[36]

2.3.1.1 Examen intra-arcades

A partir de la figure 13, on observe une arcade maxillaire en U, avec une position très palatine de la 11. L'arcade maxillaire est étroite.

L'arcade mandibulaire est en U avec un encombrement incisif important. Les premières molaires mandibulaires sont en cours d'éruption.

2.3.1.2 Examen inter-arcades

Dans le sens transversal, L'absence de la 21 sur l'arcade ne permet pas de définir les milieux interincisifs, cependant la 11 est au niveau de la ligne médiane. A droite il existe une occlusion inversée postérieure d'après les auteurs.

Dans le sens antéropostérieur, il existe une occlusion inversée antérieure avec un surplomb négatif de 6 mm, due à la position très palatine de la 11. Les rapports molaires sont de classe II d'Angle totale à gauche et bout à bout à droite.

2.3.1.3 Examens radiographiques



Figure 16 : Patiente de 15 ans, Téléradiographie de profil ^[36]

Analyse céphalométrique selon Tsang et coll^[36]

Variables	Patiente présentant le syndrome de Larsen	Population d'origine chinoise, sexe féminin
Angle SNA	69,0°	81,4°
Angle SNB	74,0°	79,3°
Angle ANB	-5°	2,0°
Maxillaire/plan mand	32,0°	26,0°
I mand/plan mand	94,0°	95,0°
Hauteur faciale sup	43,9mm	49,5mm
Hauteur faciale (N-Go)	121,2mm	113,7mm
Proportion hauteur faciale supérieure	36,2%	43,0%

L'analyse céphalométrique révèle une classe III squelettique de Ballard avec un angle ANB égal à -5° , par rétromaxillie (SNA= 69°).

La hauteur faciale supérieure était de 36,2% de la hauteur faciale totale par rapport à la normale de 43,5% chez la population chinoise. La proportion de la hauteur faciale supérieure était donc largement diminuée.

2.3.2 *Etude de cas de Sajnani et coll* ^[41]

Différentes anomalies sont retrouvées chez ce patient de 8 ans né de deux parents sains et faisant partie de l'étude de cas de Sajnani et coll en 2010 ^[41].





Figure 17 : Patient de 8 ans ^[41]

- (A), (B) et (C) : Photographies endobuccales des arcades maxillaire, mandibulaire, et en position d'intercuspidation maximale
 (D) : Radiographie panoramique
 (E) : Téléradiographie de profil

La formule dentaire du patient est :

17	15	14	13	12		22	23	24	25	27
16	55		53	11		21	63	64	65	26
46			42	41		31	32	73	75	36
47	45	44	43				33	34	35	37

L'âge dentaire est d'environ 8 ans. Il y a donc une correspondance entre l'âge civil du patient et l'âge dentaire.

2.3.2.1 Examen intra-arcades

L'arcade maxillaire a une forme parabolique, le palais est profond. Des scellements de sillons sont visibles sur 16 et 26. La 55 est en mésiorotation. L'hygiène bucco-dentaire est mauvaise, la plaque est visible à l'œil nu. Le frein labial supérieur est d'attachement papillaire selon Placek^[42].

L'arcade mandibulaire est carrée, des scellements de sillons sont visibles sur les premières molaires permanentes. La gencive est hyperplasique et très inflammatoire de couleur rouge foncé. Des récessions gingivales sont présentes au niveau des incisives mandibulaires, de classe I de Miller^[48], ne dépassant pas la ligne muco-gingivale. Les deux incisives centrales sont en rotation mésiale.

2.3.2.2 Examen inter-arcades

Dans le sens transversal, on observe une non-concordance des milieux interincisifs, avec un décalage d'environ 3 mm. Il y a de plus, une occlusion inversée postérieure à gauche. Les procès alvéolaires maxillaires semblent orienter vers l'intérieur et le bas, ce qui laisse suspecter une endoalvéolie maxillaire.

Dans le sens vertical, on observe une absence de recouvrement incisif avec une béance antérieure d'environ 5 mm. La langue est au contact des incisives au niveau de la béance, on peut suspecter une macroglossie.

Dans le sens antéropostérieur, les auteurs ont observé une classe III d'Angle bilatérale. Le surplomb incisif ne peut être déterminé avec les photographies des documents de l'étude.

2.3.2.3 Examens complémentaires

Analyse céphalométrique selon Sajnani et coll^[41]

Variabes	Patient présentant le syndrome de Larsen	Population d'origine chinoise, sexe masculin
NSBa	126,4°	126,9°
Angle SNA	76,7°	83,5°
Angle SNB	76,0°	79,9°
Angle ANB	0,7°	3,6°
Interincisif	125,3°	114,7°
Maxillary to mandibular plane angle	35,8	26,3
U1/MxP1	110,3°	118,1°
L1/MnP1	88,6°	100,9°
Lower 1 to A-Po	5,4°	5,3°

Ainsi, l'analyse céphalométrique permet de déterminer la classe III squelettique de Ballard.

De plus, une augmentation de l'angle du plan mandibulaire et une déficience de l'étage moyen de la face par rapport à la hauteur totale de la face ont été observées.

2.4 Anomalie de forme et de taille

Dans plusieurs des articles scientifiques précédemment cités, différentes anomalies de forme et de taille ont été observées.

Tout d'abord chez la patiente décrite par Tsang et coll^[46], les premières molaires maxillaires étaient rhomboïdes et avaient de nombreux sillons profonds sur les faces occlusales. De plus, les premières prémolaires maxillaires étaient de forme triangulaire.

Perçin et coll^[38] ont observé chez leur patient de 14 ans une anomalie de taille avec une microdontie de plusieurs dents.

Sajnani et coll^[41] ont relevé différentes anomalies de forme chez leur patient de 8 ans : les incisives centrales et latérales mandibulaires présentaient des racines courtes.

En 2003, Al-Khaissi et coll^[43] réalisent une étude de cas sur trois générations d'une famille tunisienne atteinte du syndrome de Larsen. Parmi ces patients, un enfant de 5 ans présentait une microdontie également.

2.5 Anomalie de nombre

Les anomalies de nombre font aussi partie des manifestations bucco-dentaires du syndrome de Larsen rapportées dans la littérature.

La patiente atteinte du syndrome de Larsen décrit par Tsang et coll en 1986 est le cas le plus frappant. En effet, la patiente présentait de multiples agénésies : les deuxièmes et troisièmes molaires permanentes, les canines permanentes, les incisives latérales permanentes et la deuxième prémolaire maxillaire gauche. Elle présentait donc au total quinze agénésies, soit une oligodontie. L'agénésie des canines et des secondes molaires est extrêmement rare ^{[36],[44]}.

Sajnani et coll^[41] ont aussi relevé deux agénésies chez leur patient atteint du syndrome de Larsen : l'incisive latérale maxillaire gauche et la deuxième prémolaire droite mandibulaire étaient manquantes.

2.6 Maladie parodontale

2.6.1 *Gingivite due à la plaque*

Une gingivite due à la plaque seule est retrouvée chez les quatre patients décrits dans les quatre articles scientifiques précédemment cités ^{[36], [37], [38], [41]}. Cette inflammation gingivale est probablement due à une hygiène bucco-dentaire insuffisante liée à la situation de handicap de ces patients.

2.6.2 *Parodontite sévère chez une patiente de 29 ans*

Chien et coll^[37] décrivent une parodontite avancée chez leur patient de 29 ans. La sévérité de la parodontite a causé la perte des deux incisives centrales

mandibulaires de la patiente avant sa venue au service d'Odontologie Pédiatrique de l'Université de l'Illinois des auteurs. Son hygiène bucco-dentaire était médiocre, la patiente se brossait les dents une fois par jour et sans assistance. Son indice de plaque de O'Leary était de 100% [45]. L'inflammation gingivale était sévère avec un indice gingival de 3 selon Silness et Løe [46]. Toutes les dents restantes présentaient une mobilité variant du degré I (mobilité de 1mm) au degré III (mobilité de plus de 3mm ou plus) selon Pattison [47].

D'après ces auteurs^[37], toutes les dents présentaient une perte d'attache. La profondeur de sondage variait de 3 mm à 11 mm avec une moyenne de profondeur de poche de 6 mm. Le status parodontal révélait des pertes alvéolaires de 40 à 95% sur la totalité des dents, la perte osseuse était encore plus importante au niveau des incisives maxillaires et mandibulaires. Un prélèvement bactérien au niveau de la plaque sous-gingivale a alors été effectué, les résultats étaient les suivants : *Bacteroides forsythus* (1,8%), *Porphyromonas Gingivalis* (3,9%), et *Peptostreptococcus micros* (3,33%).

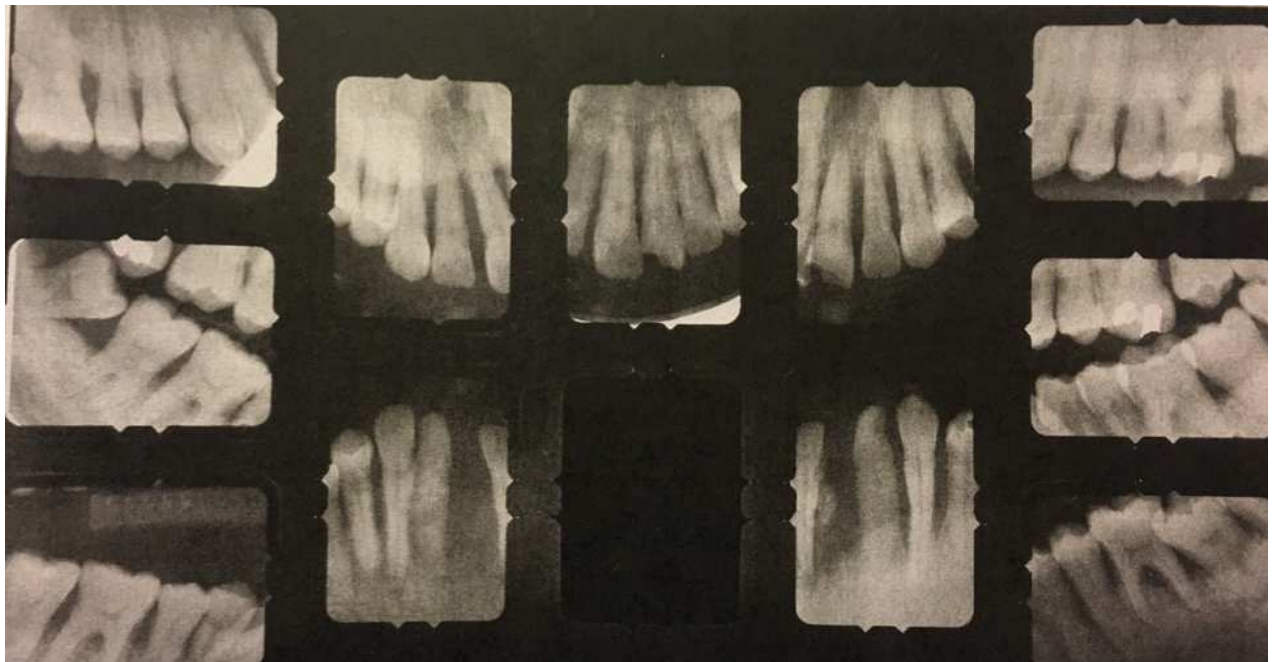


Figure 18 : Bilan radiologique intra buccal – Status parodontal de la patiente de Chien et coll [37]

2.6.3 Parodontite sévère chez un patient de 8 ans

Le patient décrit par Sajnani et coll^[41] en 2010 présentait aussi une parodontite sévère. La gencive était inflammatoire avec une tendance au saignement. Des récessions parodontales marquées étaient présentes au niveau des incisives mandibulaires : récession de classe I de Miller^[48] au niveau de la 42, et de classe III au niveau des deux incisives centrales mandibulaires.

Le sondage parodontal complet du patient a révélé une perte d'attache sur toutes les dents. Les profondeurs de sondage allaient de 2 à 6 mm avec une perte d'attache moyenne de 4 mm. La perte d'attache était horizontale et était plus importante au niveau des incisives mandibulaires et des premières molaires maxillaires et mandibulaires. Le traitement parodontal de ce patient a consisté en un détartrage et un surfaçage de toutes les dents. Toutes les poches parodontales ont été irriguées avec une solution de Chlorhexidine à 0,2%. Le patient a été suivi tous les trois mois pour réévaluations et maintenances parodontales^[41].

2.7 Retard d'éruption

Tsang et coll^[36] décrivent un retard d'éruption important chez leur patiente de 15 ans. Sa formule dentaire était :

18 17 15 13 12		21 22 23 25 27 28
16 14 53 11		63 24 65 26
46 84 83 42 41		31 32 73 34 75 36
48 47 45 44 43		33 35 37 38

L'âge dentaire était donc estimé à 10 ans ½, le retard d'éruption était donc d'environ 5 ans, celui-ci étant complexe à déterminer à cause des nombreuses agénésies.

2.8 Macroglossie et langue bifide

2.8.1 Revue de littérature

Les patients décrits par Chien et coll^[37] , et Perçin et coll^[38] présentaient une macroglossie.

Orhan et coll^[49] rapportent le cas d'un diagnostic prénatal réalisé pour un fœtus atteint d'une forme létale du syndrome de Larsen. Le fœtus présentait une langue bifide, seul cas répertorié dans la littérature.



Figure 19 : Langue bifide chez un cas létal du syndrome de Larsen ^[49]

2.8.2 Rôle de la langue dans la croissance cranio-faciale

La langue joue un rôle déterminant dans la déglutition et la phonation ainsi que dans la morphogénèse des arcades et la position des dents par l'intermédiaire des pressions qu'elle exerce sur les différentes structures avoisinantes lorsqu'elle est en mouvement, et par son appui constant lorsqu'elle est au repos ^[50].

La posture linguale a une action morphogénétique sur la croissance sagittale et transversale de la voûte palatine du maxillaire, suivant la position haute ou basse de la langue ^[51].

2.8.3 Conséquences de la macroglossie sur la croissance cranio-faciale

La macroglossie altère la phonation et la déglutition, les fonctions primordiales de la langue. Par ailleurs, la langue est alors plus exposée à des traumatismes dus à des morsures ^[50]. De plus, l'hypertrophie de la langue et sa position basse peut causer une malocclusion et une croissance non harmonieuse des maxillaires. En effet, en

cas de position basse de la langue lors d'une macroglossie, il existe un hypodéveloppement du maxillaire [51].

2.9 Tableau récapitulatif des manifestations bucco-dentaires du syndrome de Larsen

Dans le tableau ci-dessous sont répertoriés tous les signes cliniques bucco-dentaires décrits dans les articles de notre revue systématique de littérature.

<u>Signes cliniques et radiologiques</u>	<i>Tsang et coll^[36]</i>	<i>Chien et coll^[37]</i>	<i>Perçin et coll^[38]</i>	<i>Sajnani et coll^[41]</i>
<i>Dents surnuméraires</i>			x	
<i>Fente labiale ou palatine</i>	x		x	
<i>Malocclusion</i>	x	x	x	x
<i>Anomalies de forme</i>	x		x	
<i>Odontome</i>			x	
<i>Retard d'éruption</i>	x			
<i>Agénésies</i>	x			x
<i>Hyperplasie gingivale généralisée</i>	x	x		x
<i>Parodontite avancée</i>		x		x
<i>Macroglossie</i>		x	x	

Chapitre III

Présentation de cas cliniques

3 PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

3.1 CAS CLINIQUE N°1

3.1.1 Anamnèse médicale

3.1.1.1 Etat civil

Ce patient, L., était suivi depuis 2010 au Centre de Référence des maladies rares orales et dentaires (Pôle Médecine et Chirurgie bucco-dentaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg). Il était âgé de 21 ans lors de son décès en juillet 2017.

3.1.1.2 Antécédents médicaux et orthopédiques

L. présentait un déficit auditif, une fente palatine postérieure, un ulcère gastrique, une hernie inguinale opérés, et une rétention urinaire traitée.

Concernant ses antécédents familiaux, son père était atteint du syndrome de Larsen (voir cas clinique n°2) et sa mère présentait un myéломéningocèle, qui correspond à une forme de spina bifida, une malformation congénitale de la colonne vertébrale entraînant l'absence de soudure de la partie postérieure d'une ou plusieurs vertèbres.

L. avait plusieurs pathologies orthopédiques : une luxation de hanches, des pieds bots opérés, une scoliose dorso-lombaire une compression médullaire cervicale opérée en 1997, et une arthrodèse C0-C7.

L. est en fauteuil roulant électrique, installé avec un coussin pour le soulager de sa scoliose. Il disposait d'une surveillance y compris la nuit car sa préhension ne lui permettait pas de déclencher sa sonnette.

Son alimentation était mixée pour éviter les fausses routes, sa mastication ne lui permettant pas d'écraser les aliments.

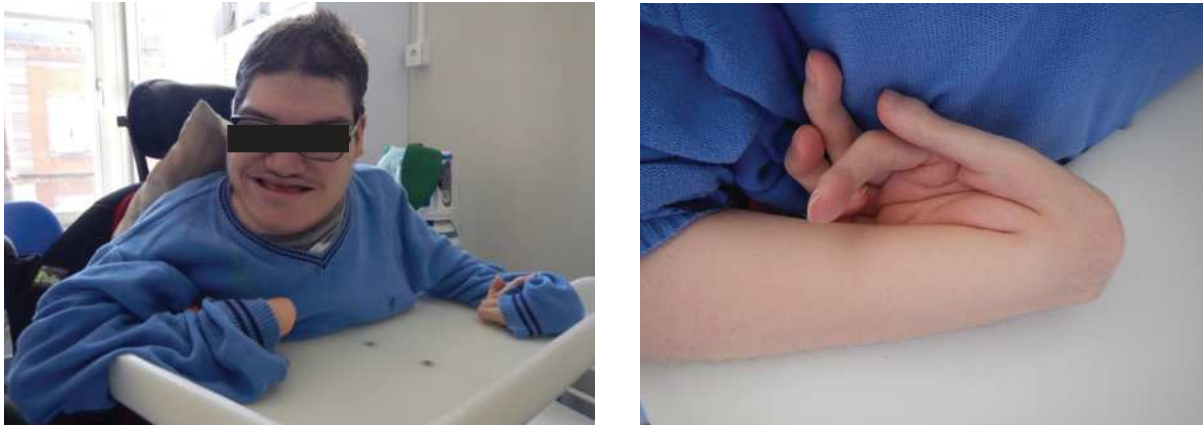


Figure 20 : L. installé dans son fauteuil personnalisé, mise en évidence des pathologies ostéoarticulaires des membres supérieurs

L. était externe dans un institut médico-éducatif. Du fait de ses pathologies ostéo-articulaires, il était impossible pour lui de tenir une brosse à dent en mains.

3.1.1.3 Traitements médicamenteux

Le patient prenait différentes médications : du Xatral®, un alphabloquant prescrit pour sa pathologie urinaire, du Lioresal®, un myorelaxant, du Valium®, une benzodiazépine et du Topalgic®, un antalgique de la famille des opiacés.

3.1.1.4 Historique dentaire

Lors de sa première consultation au Centre de référence des maladies rares orales et dentaires (HUS) en mars 2010, L. avait 14 ans. Il présentait un état bucco-dentaire catastrophique : une présence très abondante de plaque dentaire sur la totalité des dents, plus de 5 mm de tartre au niveau rétro-incisif mandibulaire, ainsi qu'une gingivite généralisée sévère avec saignements spontanés. Il se plaignait de douleurs et avait des difficultés pour s'alimenter. De plus, des dents temporaires persistaient sur les arcades et certaines dents permanentes faisaient une éruption ectopique. L. présentait donc un retard d'éruption.



Figure 21 : Examen clinique initial de L., mars 2010 : présence abondante de plaque dentaire, notamment en lingual des incisives mandibulaires

Lors des séances suivantes, des avulsions des molaires temporaires résiduelles ont été réalisées ainsi qu'un détartrage. Des contrôles et détartrages tous les 3 mois ont ensuite été réalisés au Centre de Références des maladies rares (Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaire, HUS), l'hygiène bucco-dentaire étant meilleure. L. était très coopérant pendant les séances de soins, malgré une fatigabilité extrême et des douleurs cervicales.

Du fait de l'absence totale d'autonomie au brossage, et donc du besoin de L. d'assistance pour réaliser ce brossage, une motivation importante à l'hygiène bucco-dentaires des équipes soignantes et des parents de L. a été réalisée.



Figure 22 : Vue endobuccale des incisives mandibulaires après le premier détartrage, vues des résidus tartriques et des dents temporaires persistantes

3.1.2 Examen clinique

L'examen clinique a été réalisé en mars 2017. L. avait 21 ans.

3.1.2.1 Exobuccal, examen du visage

3.1.2.1.1 Visage de face au repos

La forme générale du visage est ovalaire, avec une face type hyperdivergent. L'hémiface droite est légèrement plus développée que l'hémiface gauche. Le menton est dévié vers la droite. Les lignes horizontales du visage convergent discrètement vers la droite.

L'étage supérieur de la face (racine des cheveux – ligne biophryaque) est nettement diminué par rapport aux deux autres étages.



Figure 23 : Visage de face au repos

Les yeux sont écartés par rapport à la ligne sagittale médiane, on retrouve une des caractéristiques faciales typiques du syndrome de Larsen : l'hypertélorisme. Le nez est large, il est dévié légèrement vers la droite et la pointe du nez suit la ligne sagittale médiane. Le maxillaire est en position rétruse. Les sillons naso-géniens sont effacés. La bouche est large, les lèvres sont charnues. Concernant les rapports labiaux au repos, on observe une inoclusion labiale, avec la lèvre supérieure en

retrait. Le menton est large, les lèvres sont gercées, des cernes sont bien visibles, le patient présente une ventilation à prédominance buccale.

3.1.2.1.2 Visage de face sourire

Le sourire est large et crispé, symétrique, non consonnant. Les couronnes maxillaires sont visibles à 100%, les couronnes mandibulaires sont visibles à 0%. Les couloirs vestibulaires sont larges.



Figure 24 : Visage de face sourire

Le point interincisif maxillaire est dévié de 2 mm vers la droite par rapport au plan sagittal médian, la médiane mandibulaire n'est pas visible.

Une non-concordance entre les arcades maxillaire et mandibulaire est visible avec une occlusion inversée bilatérale postérieure.

3.1.2.1.3 Visage de profil

Le profil général du visage est concave, malgré un front légèrement fuyant. L'encoche nasofrontale est normale, le dos du nez est plat, le nez est mature. L'angle nasolabial est très diminué (15°), car l'étage maxillaire est très en retrait avec une rétrochélilie supérieure.



Figure 25 : Visage de profil

La lèvre supérieure est en rétrusion très nette, en contraste avec la lèvre inférieure. Les lèvres sont non-compétentes au repos. Le sillon labiomentonnière est effacé. L'éminence du menton est peu marquée, la distance cervico-mentonnaire est augmentée, due probablement à l'avancement de l'étage mandibulaire.

3.1.2.2 Endobuccal

Examen intra-arcades

La formule dentaire était la suivante en mars 2017, à l'âge de 21 ans :

17 16 15 14 13 12 11	21 22 23 24 25 26 27
47 46 45 44 43 42 41	31 32 33 34 35 36 37

L'arcade mandibulaire est en U, étroite, on observe différentes malpositions notamment la linguoversion de la 11 et la vestibuloversion des incisives latérales, ainsi qu'un encombrement incisif important. La gencive libre est érythémateuse, en particulier au niveau du maxillaire antérieur, avec la présence de plaque dentaire visible à l'œil nu.

L'arcade mandibulaire est large avec une présence de diastèmes interincisifs importants.

Examen inter-arcades

* *Sens transversal :*

On observe une occlusion inversée postérieure bilatérale avec une arcade mandibulaire plus large que l'arcade maxillaire, il existe donc un déficit transversal du maxillaire. On peut suspecter une endognathie maxillaire ou un endoalvéolie maxillaire. Les milieux interincisifs ne concordent pas ; le milieu interincisif mandibulaire est décalé vers la droite de 3 mm. Les procès alvéolaires maxillaires sont droits, les procès alvéolaires mandibulaires sont linguoversés pour compenser l'occlusion inversée postérieure, c'est donc une endognathie maxillaire.

* *Sens vertical :*

Une infraclusion antérieure importante de 5 mm environ est présente, avec donc une absence de guide antérieur. La lèvre supérieure n'a pas assez de soutien et est donc rétruse.

* *Sens antéropostérieur :*

On peut observer une occlusion inversée antérieure, ainsi qu'une Classe d'Angle III.

De plus, on observe ce que Raymond ^[70] appelle le « dédoublement des lignes cuspidiennes aboutissant à une absence de plan occlusal fonctionnel ».





Figure 26 : Vues endobuccales

Examen parodontal

*Evaluation des *tissus mous* :

L'hygiène bucco-dentaire est perfectible, avec la présence de plaque dentaire visible à l'œil nu au niveau des incisives maxillaires, le contrôle de plaque est peu satisfaisant avec un indice de plaque de Silness et Loë de 3^[46]. La gencive libre est érythémateuse au niveau du secteur antérieur maxillaire, avec un indice gingival de Silness et Loë de 3. Les freins médians et latéraux sont en position normale. On n'observe pas la présence de récessions parodontales.

*Evaluation des *tissus durs* :

Les organes dentaires ont une mobilité physiologique de 1mm, mobilité I selon Mühlemann^[58]. Un charting parodontal complet n'était pas réalisable chez L. au vu de sa situation de handicap.

L. présentait selon la Classification d'Armitage une gingivite liée à la présence de plaque dentaire^[59].

3.1.3 Examens complémentaires

La radiographie panoramique est difficile à exploiter à cause du décallage important des bases osseuses. Cependant, on observe l'absence de lésion carieuse, la présence des 4 germes des dents de sagesse. Dans les secteurs où l'image est nette on n'observe pas la présence d'odontomes, retrouvés chez certains patients atteints du syndrome de Larsen.



Figure 27 : Panoramique dentaire de L. réalisé en mars 2010

Une téléradiographie de profil aurait permis d'avoir une vision globale des dimensions verticales et sagittales, de déterminer le sous-développement sagittal du maxillaire et /ou le sur-développement de la mandibulaire, et faire le diagnostic différentiel entre la brachymaxillie et la prognathie mandibulaire.

Cependant le tableau clinique est caractéristique d'une classe III dentaire et squelettique avec un menton protrusif, une lèvre supérieure en retrait, une mésioclusion molaire inférieure associée à une inversion de l'articulé antérieur.

3.1.4 Examen fonctionnel

Lors des mouvements de diduction mandibulaire, c'est-à-dire lors de la mastication, l'orientation pathologique du plan occlusal (convergent au plan de Camper chez les

patients en classe III) entraîne des mouvements de propulsion de la mandibule d'après Raymond ^[70]. L'hyperdivergence accentue cette pathologie fonctionnelle.

La brachygnathie maxillaire aggravée par la face longue du patient entraîne donc une divergence du plan occlusal maxillaire et mandibulaire qui par voie de conséquence limite la proprioception antérieure lors de la mastication.

Ainsi, la mandibule s'abaisse, la composante verticale est donc augmentée, et la langue est en position basse.

Nous avons objectivé chez ce patient une infraclusion antérieure, donc l'absence de guide antérieur fonctionnel, ainsi qu'une endognathie maxillaire laissant un espace réduit à la langue.

La posture linguale est donc basse, la pression de la partie antérieure de la langue ne s'exerce alors pas au niveau du palais mais au niveau de l'arcade mandibulaire, ce qui accentue la dysfonction masticatoire et donc la pathologie occlusale.

Des troubles de la phonation sont une conséquence de la dysmorphose de classe III de L., avec la posture linguale atypique.

La respiration est buccale, on observe les signes typiques avec les lèvres gercées, la gencive érythémateuse au niveau du maxillaire antérieur, la présence de cernes marquées et le faciès adénoïdien.

Du fait de l'inversion antérieure de l'occlusion, il n'y a pas de guide antérieur fonctionnel, le plan d'occlusion est donc nécessairement mal orienté.

3.2 CAS CLINIQUE N°2

3.2.1. Examen du visage

Il s'agit du père de L.

De face, le visage ovalaire avec une face longue. Le visage est symétrique. On observe un hypertélorisme, les yeux sont écartés de part et d'autre du plan sagittal médian, des cernes sont visibles. Le nez est adulte, large, les orifices nasaires sont symétriques, la base du nez est alignée avec le plan sagittal médian. La bouche est large, l'épaisseur du vermillon est importante. Les lèvres sont en occlusion au repos, le sillon labiomentonnière est peu marqué. Le menton est de largeur harmonieuse, sur le plan sagittal médian.



Figure 28 : Visage de face et de profil

Le profil est plat, le front est fuyant, l'angle goniale est ouvert. L'encoche nasofrontale est normale, le nez est orienté légèrement vers le bas, l'angle nasolabial est donc légèrement diminué. Les lèvres sont compétentes avec une occlusion labiale au repos. L'étage maxillaire est en retrait, le soutien de la lèvre est donc insuffisant, on observe une rétrochélisme supérieure. La lèvre inférieure est au contraire en protrusion. La distance cervico-mentonnière est normale.

3.2.2. Examen endobuccal

Examen intra-arcades :

L'hygiène bucco-dentaire est correcte. Les arcades maxillaire et mandibulaire sont en U, les 41 et 31 sont en vestibuloversion. Les quatre deuxièmes prémolaires sont absentes. On observe plusieurs récessions parodontales. Des restaurations de type couronnes céramo-métalliques sont présentes au niveau des premières molaires. Toutes les dents étaient présentes sur l'arcade, hormis quatre prémolaires, un traitement orthodontique avait été réalisé.

Examen inter-arcades :

**Sens transversal*

On observe une occlusion inversée au niveau des canines mandibulaires qui sont situées en vestibulaire par rapport aux canines maxillaires. Les procès alvéolaires maxillaires sont droits. Les milieux interincisifs sont alignés. On observe un déficit transversal du maxillaire.

**Sens vertical*

Le patient présente un recouvrement incisif négatif d'environ 4 mm avec une béance antérieure.

**Sens antéropostérieur*

Le patient présente une classe III d'Angle molaire et canine, avec une position mésiale de la première molaire inférieure par rapport à la première molaire supérieure, ainsi que la canine. Les incisives maxillaires et mandibulaires sont en vestibuloposition.



Figure 29 : Photographies endobuccales

3.3 Diagnostic des malocclusions observées

Au niveau du visage, on observe une face longue, un hypertélorisme marqué avec un visage ovalaire. L'étage supérieur de la face est diminué, le nez et la bouche sont larges, le menton dévié légèrement vers la droite. Les lèvres sont non-compétentes avec une inocclusion labiale au repos. De profil, on observe une rétrochélie supérieure très marquée avec un angle nasolabial fermé pour le cas clinique n°1.

Concernant le cas clinique n°2, on remarque la présence d'une face hyperdivergente, le profil est plat avec un front fuyant, une prochéilie inférieure et une rétrochéilie supérieur. L'angle nasolabial est légèrement fermé, l'étage mandibulaire est en avant.

Chez les deux patients nous pouvons remarquer une classe III d'Angle canine et molaire, avec une classe III squelettique de Ballard fortement suspectée. La classe III, d'après Delaire correspond à « l'ensemble des symptômes observés lorsque le corps de la mandibule est dans une position plus avancée que normalement par rapport au maxillaire pris comme référence qu'il soit lui-même normal ou anormal [69] ».

De plus, les deux patients présentent une béance antérieure importante. Le cas clinique n°1 a une macroglossie, ainsi qu'un encombrement incisif maxillaire important, une endognathie maxillaire, et une non-concordance des arcades. Le cas clinique n°2 présente aussi un inversé d'articulé au niveau des canines. Chez les deux patients les incisives mandibulaires sont vestibulo-versées.

3.4 Conséquences sur la croissance cranio-faciale des malocclusions

La croissance se définit selon la SFODF [68] comme un processus biologique quantitatif qui se définit par l'augmentation des dimensions de l'ensemble d'un corps organisé ou de l'une ou l'autre de ses parties.

3.4.1 Le guide antérieur fonctionnel

Pour expliquer les conséquences sur la croissance craniofaciale des patients atteints du syndrome de Larsen (nous parlons ici des cas cliniques n°1 et n°2), il faut tout d'abord définir le guide antérieur.

D'après Raymond [71], le guide antérieur n'est pas uniquement le recouvrement vertical des incisives maxillaires sur les incisives mandibulaires, ce qui serait une définition statique, une valeur millimétrique. Le guide antérieur fonctionnel s'exprime lors de la mastication et ses mouvements de diduction, en effet, les contacts en

rapport avec le recouvrement incisif permettent de situer la mandibule dans les trois dimensions de l'espace. Le guide antérieur fonctionnel a donc un rôle de proprioception. Il guide l'orientation du plan occlusal, il est donc dynamique et fonctionnel.

Selon Raymond, « un guide antérieur fonctionnel est constitué d'un groupe incisivo-canin supérieur et inférieur présentant un grand nombre de frottements interdentaires physiologiques lors des mouvements de latéralités mandibulaires convenablement effectués, c'est-à-dire les dents serrées ».

Chez nos deux patients, nous avons vu qu'ils présentaient une béance antérieure, ils ont donc une absence de guide antérieur fonctionnel, et donc la mandibule n'a pas de guide proprioceptif pour la situer dans l'espace lors des mouvements de diduction et donc de mastication. En raison de l'absence de ce guide antérieur, c'est alors la langue qui joue le rôle de guide proprioceptif. Selon Raymond ^[71], comme la mandibule n'a donc pas ses repères proprioceptifs habituels donnés par le guide antérieur, la langue se substitue médiocrement au guide antérieur défectueux.

Avec la langue comme guide antérieur de substitution, d'autant plus chez le cas clinique n°1 qui présente une macroglossie, la mandibule réalise alors des mouvements sans appui dentaire fiable, avec des trajectoires totalement aberrantes. La mandibule est donc livrée à elle-même dès lors qu'elle n'est plus en occlusion avec le maxillaire antérieur.

3.4.2 Influence de la mastication sur la croissance des maxillaires et de la mandibule

Selon Raymond ^[71], la croissance dans le sens transversal des maxillaires dépend principalement des forces de mastication. Ainsi, une occlusion postérieure inversée condamne le sous-développement de la croissance du maxillaire qui y est soumis. Cela confirme les observations cliniques réalisées chez nos deux patients : en raison de leur inversé d'articulé, les forces de frottements intercuspidiens sont inversées, et donc le maxillaire est sous-développé.

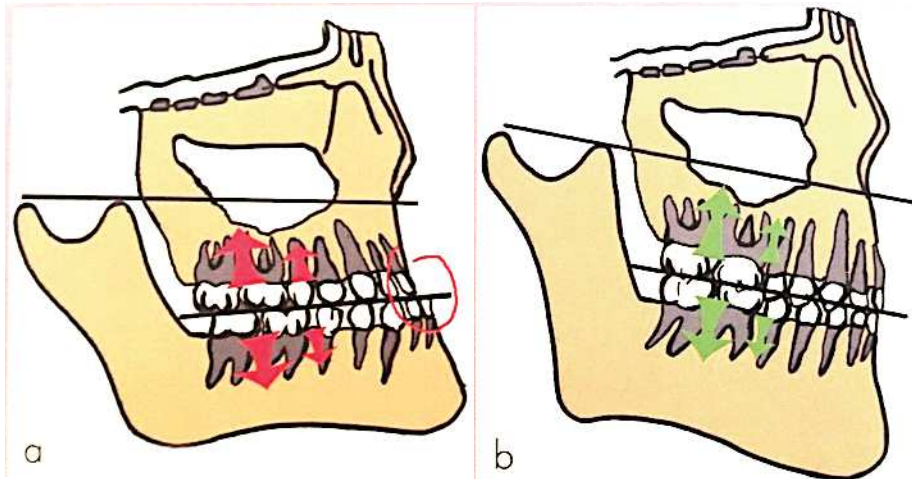


Figure 30 : Représentations schématiques d'après Raymond ^[71] de l'implication de la mastication dans l'orientation spatiale du maxillaire et dans le développement de la face au cours de la croissance

- (a) : Rapports de classe III : absence de guide antérieur, hypodéveloppement du maxillaire antérieur ; les flèches rouges représentent les forces de mastication orientées anormalement suivant le plan d'occlusion incliné vers le bas et l'arrière
- (b) : Rapports normaux d'arcades : parallélisme du plan de Camper et du plan d'occlusion, les flèches vertes se répartissent de part et d'autre du plan d'occlusion, permettant un maintien de bons rapports intermaxillaires

De plus, d'après Raymond, le plan d'occlusion doit être parallèle au plan de Camper pour que la mastication soit équilibrée. La croissance des os maxillaires participe à la rotation horaire physiologique pendant le traitement orthopédique de l'ensemble du maxillaire. Elle porte alors les os maxillaires vers le bas et l'avant. Au contraire, lors de rapports de classe III comme c'est le cas chez nos deux patients, il n'y a pas de guide antérieur incisif, et les forces de mastication sont orientées selon le plan d'occlusion donc vers le bas et l'arrière (voir figure 30). Le développement alvéolaire ne sera pas équilibré et il tendra à projeter vers l'avant la mandibule.

D'après Delaire ^[72], le ligament sphéno-mandibulaire est l'élément principal d'un système ligamentaire qui joint la partie postérieure du corps mandibulaire et la base du crâne. Selon lui, « c'est le principal responsable de la croissance postérieures du corps mandibulaire », en effet, « la mise sous tension des ligaments sphéno-mandibulaires consécutive à la propulsion et à l'abaissement du corps mandibulaire

serait la véritable responsable de la croissance en arrière de celui-ci ». Le condyle possède un rôle actif dans la croissance primaire et secondaire (adaptative) de la mandibule. Son rôle principal est de stabiliser le corps mandibulaire et de permettre sa bonne mobilisation, il contribue également à son avancement et à son abaissement.

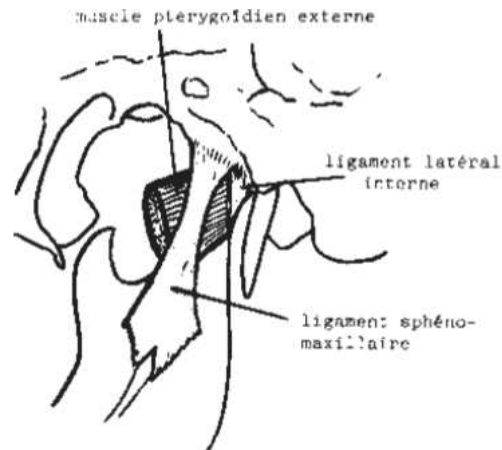


Figure 31 : Représentation schématique du ligament sphéno-mandibulaire sur une vue postérieure de la face interne de la branche montante mandibulaire, d'après Delaire ^[72]

Dans ses travaux ^[72], Delaire conclue que la croissance de la mandibule a lieu en réponse aux sollicitations mécaniques que reçoivent le cartilage condylien et le ligament sphéno-maxillaire au cours des mouvements mandibulaires.

Ainsi, selon Raymond ^[71] lorsqu'il y a des troubles de la cinématique mandibulaire, que le plan d'occlusion est mal orienté, ce que l'on retrouve chez nos deux patients, la mandibule exécute des mouvements dans le sens sagittal d'une amplitude exagérée, car elle n'a plus de repères de frottements dentaires, le condyle et le ligament sphéno-maxillaire sont donc plus sollicités, la mandibule se développe donc plus dans le sens sagittal, indépendamment du maxillaire.

3.4.3 Fonctions oro-faciales

La langue a un rôle secondaire et entretient la croissance mandibulaire aux dépens de celle du maxillaire. En effet, la langue exerce des pressions sur les structures environnantes lors de la déglutition, et au repos, elle exerce un appui constant. Elle exerce normalement des forces centrifuges au niveau du maxillaire.

Château ^[73] définit un couloir fonctionnel dans lequel les forces centripètes labio-jugales s'équilibrent normalement avec les forces centrifuges linguales. Les procès alvéolaires se placent alors normalement dans ce couloir. En cas de déséquilibre entre les forces centrifuges et centripètes, la croissance des bases osseuses suivra alors la somme de ces forces.

Du fait de l'absence de guide antérieur fonctionnel et de la béance antérieure présente chez nos deux patients, la langue se met alors en position basse voire entre les arcades dentaires. Elle entretient donc cette croissance préférentielle de la mandibule, à cause de sa position basse et de l'étroitesse du maxillaire. Les fonctions orofaciales jouent donc elles aussi un rôle dans l'étiologie de la classe III retrouvée chez nos deux patients.

3.4.4 Génétique

Pour expliquer les conséquences sur la croissance cranio-faciale du syndrome de Larsen, il est évident que la composante génétique joue un rôle important dans l'étiologie des dysmorphoses observées. En effet, le cas clinique n°2 est le père du cas clinique n°1. On observe une béance antérieure, une occlusion croisée, un profil plat avec l'étage mandibulaire en avant et une classe III chez ces deux patients. On peut parler ici de classe III d'origine héréditaire, potentialisée par la dysfonction liée à un syndrome polymalformatif.

Chapitre IV

Spécificités de la prise en charge bucco-dentaire

4 SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE

4.1 Risque anesthésique

Les patients atteints du syndrome de Larsen doivent subir de nombreuses interventions chirurgicales au cours de leur vie, en particulier des chirurgies orthopédiques, nécessitant des anesthésies générales multiples.

La littérature scientifique concernant le risque anesthésique lié au syndrome de Larsen est limitée et ne rapporte que quelques études de cas.

L'anesthésie générale pour les enfants atteints du syndrome de Larsen nécessite de prendre des précautions spécifiques. Les anomalies multi-systémiques liées aux systèmes squelettique, respiratoire, cardiaque et neurologique des patients nécessitent une évaluation et une surveillance très rigoureuses pendant les périodes peropératoires et postopératoires chez ces patients. En effet, il existe un risque élevé d'arrêt cardiaque, d'hyperthermie maligne et de difficultés respiratoires. L'accès veineux est aussi complexe^[52].

Toutes ces pathologies inhérentes au syndrome de Larsen peuvent avoir des conséquences potentiellement mortelles^[52].

4.1.1. Lié aux pathologies respiratoires

Tütüncü et coll^[52] décrivent en 2017 le cas d'un patient de 7 mois atteint du syndrome de Larsen qui devait subir une anesthésie générale pour prendre en charge ses hernies unguéales bilatérales. L'enfant présentait une scoliose sévère et une déformation importante de la cage thoracique. De plus, il présentait un syndrome du QT long, traité par *Propranolol* en préopératoire. L'anesthésie a été induite par sévoflurane, l'intubation a été facilitée par le rocuronium puis une anesthésie caudale a été réalisée. L'opération chirurgicale s'est déroulée sans incident, l'enfant était totalement éveillé en salle de réveil sans difficulté respiratoire, avec une légère rétraction sous-sternale.

Les déformations du thorax sont des facteurs de risque supplémentaires pour les patients, des séances de physiothérapie pulmonaire fréquentes ont été proposées pendant la période peropératoire et postopératoire au patient ^[52].



Figure 32 : Déformation de la cage thoracique chez un patient de 7 mois ^[52]

Des pathologies telles que que la laryngomalacie et la trachéomalacie, la sténose sous-glottique peuvent aggraver le pronostic de l'anesthésie. Ce patient décrit par Tütüncü et coll présentait une sténose sous-glottique, un tube d'intubation de petit diamètre a donc été utilisé.

De plus, une fuite d'air audible aux pressions H₂O de 20 -30 cm pendant l'anesthésie pourrait réduire l'incidence de l'œdème post-intubation ^[52]. Chez les patients présentant une sténose sous-glottique connue, un court traitement par stéroïdes intraveineux pourrait aussi être utile pour prévenir l'œdème post-intubation ^[55].

En 2003, Critchley et coll^[53] avaient aussi présenté le cas d'un patient de 16 mois atteint du syndrome de Larsen qui présentait des pathologies respiratoires et cérébrales : une cage thoracique de petite taille et une atrophie cérébrale.

L'accès intraveineux du patient était très complexe. L'intubation s'est révélée être aussi très difficile : la vue laryngoscopique était très mauvaise, l'épiglotte était difficile à voir, le rachis cervical devait être en hyperextension avec un oreiller placé sous le dos du patient, afin que le tube d'intubation ne passe pas dans l'œsophage. Durant l'intervention chirurgicale, un certain nombre d'épisodes de désaturation en oxygène se sont produits, une ventilation et une augmentation de la FiO₂ à 100% d'oxygène ont été nécessaires^[53].

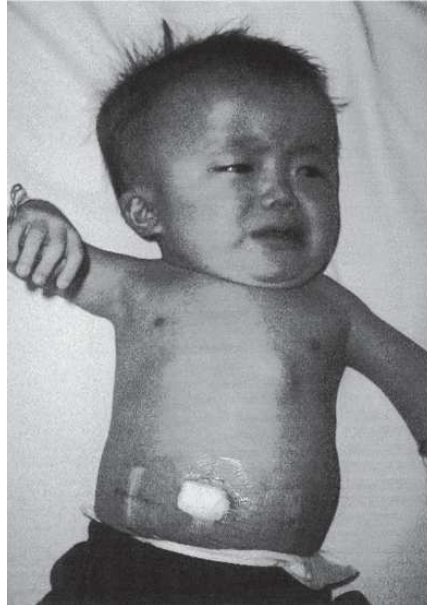


Figure 33 : Taille anormalement petite de la cage thoracique, en comparaison avec le périmètre crânien chez un patient de seize mois ^[53]

Le patient devenait hypoxique relativement facilement au long de l'intervention chirurgicale, suggérant une réserve respiratoire limitée. Les enfants atteints du syndrome de Larsen présente une hyper mobilité de la cage thoracique ce qui pourrait donc entrainer des déformations de la cage thoracique comme observé chez ce patient. Le diaphragme céphalique est alors déplacé, ce qui réduit la capacité résiduelle fonctionnelle, l'appariement ventilation-perfusion est alors aggravé, ce qui entraîna chez ce patient une hypoxie ^[53].

4.1.2. Lié aux pathologies cardiaques

Un cas d'arrêt cardiaque chez un patient atteint du syndrome de Larsen a été rapporté par Saricaoglu et coll en 2004 ^[56]. L'enfant de 6 ans devait subir une opération de la colonne vertébrale sous anesthésie générale au sévoflurane. Il n'y a pas eu de problème lors de l'intubation, le larynx était clairement visible. Au bout de quatre heures d'intervention, la tension systolique a brusquement chuté, dans le même temps la fréquence cardiaque a baissé de 80 à 40 battements par minute. Dans les secondes qui suivirent le patient est devenu asystolique et n'avait plus de pouls palpable. L'injection d'épinéphrine et d'atropine et la réanimation cardiopulmonaire pendant deux heures n'ont rien donné, les tentatives de réanimation ont alors été abandonnées.

Les auteurs^[56] en ont déduit que les patients atteints du syndrome de Larsen comportant des problèmes cardiaques ne pouvaient pas tolérer des procédures chirurgicales telles que la chirurgie rachidienne en position couchée, même avec du sévoflurane qui crée pourtant moins de dépression myocardique que les autres anesthésiques inhalés.

4.1.3. Lié aux pathologies ostéo-articulaires

Dans le rapport de cas de Critchey et coll^[53], l'enfant de seize mois présentait une tête anormalement grande et l'intubation difficile nécessita de mettre le rachis cervical en hyperextension, le risque potentiel d'endommager la moëlle épinière était une des principales difficultés anesthésiques liées à l'intervention chirurgicale.

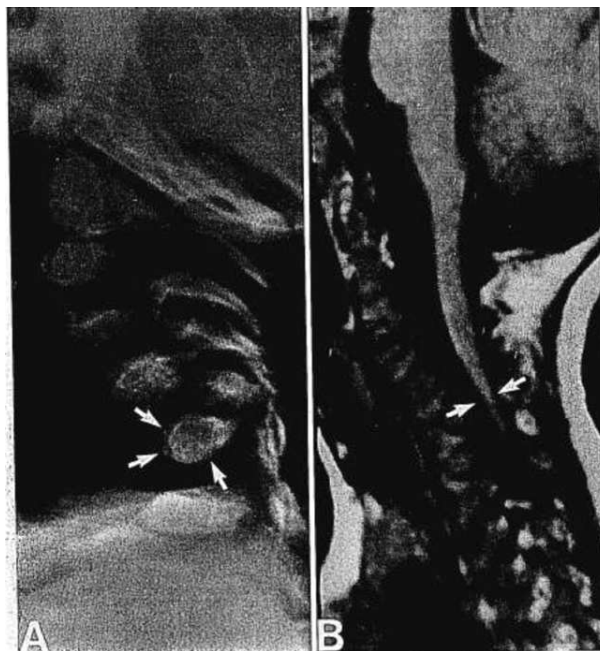


Figure 34 : (A) : Radiographie du rachis cervical : déformation cyphotique sévère associée à des corps vertébraux hypoplasiques

(B): Imagerie par résonance magnétique : prolapsus postérieur de la vertèbre C5 avec compression résultante du canal cervical ^[54]

Stenvenson et coll^[54] ont rapporté deux cas de patients atteints du syndrome de Larsen présentant des corps vertébraux hypoplasiques avec un rétrécissement du canal cervical au niveau de C5 et C6, ces deux patients étaient difficiles à intuber sans séquelles postopératoires.

L'instabilité et le rétrécissement du rachis cervical sont fréquents dans le syndrome de Larsen. En préopératoire, la colonne cervicale doit être évaluée radiologiquement. Si une instabilité est présente, l'intubation devra être réalisée en position neutre avec la tête et le cou impérativement stabilisés ^[54].

Tobias recommande en 1996 d'aborder ces patients présentant une cyphoscoliose du rachis cervical comme on aborderait un patient présentant une lésion traumatique du rachis cervical. Les options pour la prise en charge des voies respiratoires comprennent l'intubation endotrachéale buccale avec des techniques de traction axiale ou celles fibro-optiques ^[55].

4.1.4. Lié aux produits anesthésiants utilisés

D'après Tobias, la succinylcholine devrait être évitée lors de l'anesthésie générale. En dehors de cette contre-indication relative, il ne semble pas y avoir d'avantage inhérent à une technique d'anesthésie particulière ^[55].

Morishima et coll^[57] rapportent que l'anesthésie générale par le biais du sévoflurane qui évite l'intubation comporte la possibilité d'anesthésier des patients avec des voies respiratoires difficiles d'accès et atteints de pathologies cardiaques. En effet, d'après les auteurs, le sévoflurane permettrait une induction et une récupération rapide et provoquerait moins de dépression myocardique.

Le risque anesthésique est donc élevé, il faut donc limiter la prise en charge bucco-dentaire à l'état vigile. L'accès à la sédation en médecine bucco-dentaire doit être évité, car l'intubation en urgence est complexe.

4.2 Prise en charge au cabinet dentaire

4.2.1. Accès aux soins bucco-dentaires

4.2.1.1 Accessibilité aux soins

Des normes d'accessibilité pour les établissements recevant du public ont été mises en place pour permettre aux personnes présentant un handicap d'accéder aux soins dans les meilleures conditions.

Concernant le stationnement, si un parking est rattaché au cabinet dentaire, celui-ci doit comporter une ou plusieurs places de stationnement adaptées, ces places se situant à proximité de l'entrée du cabinet. Le cheminement vers le cabinet doit ensuite être libre de tout obstacle, depuis la voirie publique.

Au sein du cabinet, des règles sont à prendre en compte pour un accès aisé, en dehors de tout mobilier présent, les dimensions et les débattements des portes doivent être suffisamment larges. La qualité de l'éclairage de l'ensemble des circulations intérieures ou extérieures ne doit pas créer de gêne visuelle. De plus, au moins un sanitaire correctement signalisé doit être accessible aux patients en situation de handicap ^[60].

4.2.1.2 Organisation au fauteuil

L'organisation au fauteuil peut paraître complexe, le chirurgien-dentiste et son équipe soignante doivent s'adapter au patient et à son équipement.



Figure 35 : Ergonomie de travail et organisation de l'équipe soignante autour du patient atteint d'un syndrome Larsen

Le patient souffrant de pathologies ostéo-articulaires importantes, le transfert sur le fauteuil dentaire n'est pas possible. L'équipe soignante se place alors autour du fauteuil du patient pour réaliser les soins.

Ici, le patient était très coopératif pour faciliter au maximum la réalisation de son détartrage. Son ouverture buccale était limitée, il avait un encombrement bronchique important, l'aspiration chirurgicale devait donc être efficace pour son confort. Les pathologies de son rachis cervical empêchaient de lui allonger la tête, rendant les soins difficiles. Il était donc capital de bien stabiliser la tête pendant les soins.



Figure 36 : *Maintien de la tête lors des soins à l'état vigile, aide au maintien de la posture lors de la réalisation de la panoramique dentaire*

Lors des soins, L. souffrant d'importantes douleurs cervicales, la tête était maintenue dans une position la plus confortable possible pour lui. Lors de la réalisation de la panoramique dentaire, les cervicales étaient aussi soutenues, l'installation était possible grâce à la grande coopération du patient.

4.2.2. Rôle du chirurgien-dentiste

4.2.2.1. Recommandations de prévention

Les conditions de soins bucco-dentaires étant difficiles chez les patients atteints du syndrome de Larsen, la prévention joue un rôle absolument déterminant pour la

qualité de vie du patient, une mauvaise hygiène bucco-dentaire entraîne des retentissements importants : perte de goût, dénutrition, douleurs, repli social.

Ces patients constituent une population à risque chez laquelle la prévention du risque carieux doit être adoptée par le patient et sa famille. Cette prévention est efficace dès lors qu'elle associe les chirurgiens-dentistes, l'environnement médical, l'entourage et le patient lui-même ^[62].

4.2.2.1.1. Hygiène bucco-dentaire adaptée

Du fait de la présence des troubles moteurs des patients atteints du syndrome de Larsen, l'obtention d'une bonne hygiène bucco-dentaire nécessite l'assistance d'une tierce personne. En effet, vu les déformations des mains, des poignets et des coudes, il est impossible pour ces patients de tenir une brosse à dents.

Le rythme de brossage nécessaire est biquotidien, le brossage le plus important étant celui du soir, aucune prise alimentaire ne doit être réalisée après ce brossage ^[62].

Il existe des brosses à dents adaptées pour les personnes en situation de handicap, ainsi que des brosses destinées à son entourage lorsque le brossage ne peut être réalisé par le patient lui-même. La tête est en général de petite taille.



Figure 37 : A gauche, brosse à dent Handident- Papilli® pour les personnes à dextérité réduite

A droite, doigts siliconés destinés au brossage chez les enfants mais pouvant être utilisés chez les personnes handicapées

Il existe des brosses à dents qui permettent une préhension plus simple, les doigts des patients atteints du syndrome de Larsen, leurs mains et leurs poignets étant déformés, la préhension avec une brosse à dents classique étant impossible.



Figure 38 : De gauche à droite : Brosse à trois têtes Superbrush®, manchon pour brosse à dent Inava®, brosse à dent Sonicare Philipps®

La méthode de brossage doit aussi être adaptée au patient. La méthode dite du rouleau n'est souvent pas réalisable. Une méthode par mouvements d'aller-retour est souvent plus applicable. Les brosses à dents électriques ont l'avantage de demander moins de dextérité et peuvent être une solution pour permettre une meilleure hygiène-bucco-dentaire.

4.2.2.1.2. Fluor

Les fluorures limitent la déminéralisation et favorisent la reminéralisation. En effet, les ions fluor peuvent s'insérer au niveau des cristaux en formation présent à la surface de l'émail et contribuent à la formation de cristaux enrichis en hydroxyapatite fluoré. Le fluor s'apporte par voie générale ou par voie topique ^[63]. De plus, les fluorures inhibent le mécanisme des bactéries cariogènes. Plus le pH est bas, plus les ions fluorures pénètrent facilement dans la cellule, la sensibilité des bactéries au fluor est accrue lorsque le pH diminue. D'après l'AFSAPPS, l'efficacité

carioprotectrice maximale est obtenue grâce à des apports faibles mais réguliers de fluorures dans la cavité buccale, pour assurer la présence en continu d'ions fluorures à la surface amélaire.

Les différentes sources d'apport sont l'eau de boisson (les eaux de distribution et les eaux minérales embouteillées), l'alimentation (sel fluoré, poisson de mer, thé), les produits de santé (dentifrice fluoré, bains de bouche fluorés, comprimés fluorés, vernis fluorés) ^[63].

Les patients atteints du syndrome de Larsen sont en général des patients à risque carieux environnemental élevé, du fait des difficultés de brossage bucco-dentaire.

Aussi, des thérapeutiques complémentaires aux mesures d'hygiène bucco-dentaire peuvent être prescrites par le chirurgien-dentiste à la suite d'un bilan fluoré. Une prescription de supplémentation en fluor peut commencer dès l'éruption des premières dents de lait. La posologie recommandée est de 0,05 mg de fluor par jour et par kilogramme.

Les autres thérapeutiques complémentaires sont sous forme d'application de vernis fluoré, de gel fluoré, de bains de bouche fluoré et de comprimés ^[63].

4.2.2.1.3. Alimentation adaptée

L'alimentation est très importante et déterminante pour prévenir l'apparition des caries dentaires ^[62].

Le patient doit réduire le nombre de ses prises alimentaires : trois prises quotidiennes principales, et deux collations journalières. En effet, les prises répétées d'aliments sucrés en dehors des repas représentent un facteur carieux important.

L'alimentation doit être équilibrée, en limitant la consommation de sucre dit raffiné. La consommation de protéines, de lipides et de fibres végétales n'a pas de conséquence carieuse.

Il faut de plus conseiller au patient d'éviter la prise répétée de boissons sucrées, de boissons à pH bas comme les jus de fruits, les sodas, qui favorisent l'érosion dentaire.

4.2.2.1.4. Contrôles réguliers

Pour les patients présentant un risque carieux élevé, l'AFSAPPS recommande une visite de contrôle tous les 3 à 6 mois chez le chirurgien-dentiste ^[63]. Le praticien réalise alors une réévaluation du risque carieux individuel et environnemental, un examen clinique et un nouveau bilan fluoré.

D'après la Haute Autorité de Santé, par mesure de prévention chez les patients présentant un risque carieux élevé, un scellement prophylactique des sillons des premières et deuxième molaires permanentes est réalisé dans la mesure du possible chez les patients en situation de handicap ^[64].

4.2.2.2. *Formation du chirurgien-dentiste*

Les soins bucco-dentaires des personnes en situation de handicap nécessite une prise en charge particulière. Il existe encore actuellement une insuffisance de formation et d'informations des chirurgiens-dentistes, l'offre de soins est limitée, et la nomenclature est inadaptée à la spécificité des traitements à réaliser et au temps nécessaire pour les effectuer ^[65].

4.2.2.3. *Le chirurgien-dentiste au sein d'une prise en charge multidisciplinaire*

Le patient en situation de handicap est en général au sein d'une structure médicalisée et suivi par une équipe. Le dialogue avec cette équipe médicale et paramédicale est indispensable pour avoir une action d'information et de prévention au niveau des conseils hygiéno-diététiques. Cela permet également de faire des visites de contrôle régulières chez le chirurgien-dentiste ^[65].

CONCLUSIONS

Le syndrome de Larsen est une affection génétique rare ayant un tableau clinique d'expression variable. Il se manifeste par des répercussions ostéo-articulaires, comportant des luxations congénitales des articulations, un faciès caractéristique avec une base du nez large et une arête nasale plate mais aussi par des pathologies associées respiratoires, cardiaques, auditives et cérébrales inconstantes. L'étiologie génétique est à ce jour mal connue, la transmission est majoritairement autosomique dominante, cependant, certains cas sporadiques rares ou de transmission autosomique récessive ont été décrits dans la littérature.

La prise en charge médico-chirurgicale des patients atteints du syndrome de Larsen est pluridisciplinaire. Plusieurs chirurgies orthopédiques sont nécessaires pour réduire les luxations et stabiliser le rachis cervical.

Le deuxième chapitre est consacré à la revue systématique de littérature sur les manifestations bucco-dentaires et cranio-faciales du syndrome. Plusieurs signes cliniques sont retrouvés : malocclusions, fentes labio-palatines, parodontopathies, anomalies de nombre et de forme.

Nous présentons ensuite deux patients, un père et son fils suivis Centre de Référence des maladies rares orales en dentaires (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg). L'hygiène bucco-dentaire chez le fils était très mauvaise avec une quantité importante de tartre, les déformations des membres supérieurs ne lui permettaient pas avec une abondante quantité de tartre. Il ne présentait pas de lésions carieuses. Au niveau du visage, ils présentaient un faciès typique du syndrome de Larsen avec face longue. Chez les deux patients, une béance antérieure, une occlusion inversée postérieure bilatérale ainsi qu'une classe III dentaire et squelettique étaient diagnostiquées. Nous avons vu que ces malocclusions étaient dues à une convergence du plan d'occlusion et du plan de Camper vers l'avant, et à l'absence de guide antérieur fonctionnel. Il y a défaut de proprioception antérieur et donc un déficit de croissance du prémaxillaire. La langue et la composante génétique sont aussi des étiologies des malocclusions observées.

Enfin, la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints du syndrome de Larsen est spécifique, le risque anesthésique est important en raison des pathologies

cervicales et générales retrouvées chez ces patients. La prévention des pathologies bucco-dentaires est donc primordiale pour éviter une anesthésie générale, le rapport bénéfice-risque étant alors difficile.

Le syndrome de Larsen présente donc des manifestations bucco-dentaires et cranio-faciales, nous proposerons pour conclure un tableau synthétisant les signes cliniques observés dans notre revue systématique de littérature et notre étude de cas.

Signes cliniques	Auteurs	Tsang et coll^[36]	Chien et coll^[37]	Perçin et coll^[38]	Sajnani et coll^[41]	Cas clinique n°1, étude de cas, 2017	Cas clinique n°2, étude de cas, 2017
Anomalies de nombre		Oligodontie		Odontomes	Agénésies		
Anomalies de forme		Rhomboïdes		Microdontie	Racines courtes		
Maladie parodontale		Hyperplasie gingivale généralisée	Hyperplasie gingivale généralisée + Parodontite sévère		Hyperplasie gingivale généralisée + Parodontite sévère	Gingivite liée à la présence de plaque	Récessions parodontales
Malocclusion		*Occlusion inversée antérieure *Classe III squelettique de Ballard	*Occlusion inversée postérieure	*Prognathisme mandibulaire	*Infraclusion antérieure *Occlusion inversée postérieure unilatérale *Classe III d'Angle et de Ballard	*Classe III *Infraclusion antérieure *Occlusion inversée postérieure bilatérale	*Classe III *Infraclusion antérieure *Occlusion inversée canine bilatérale
Macroglossie			X	X		X	
Fente labio-palatine		X		X		X	
Retard d'éruption		X				X	

Il serait primordial que les patients consultent le plus tôt possible chez un chirurgien-dentiste, alors que l'enfant est en denture temporaire. Une consultation précoce permettrait de dépister les manifestations bucco-dentaires et de peut-être pouvoir réaliser une interception.

SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : FASSIER Marie

Titre de la thèse : Manifestations bucco-dentaires et cranio-faciales du syndrome de LARSEN :
étude de cas

Directeur de thèse : Professeur Marie-Cécile MANIERE

VU

Strasbourg, le : 9/01/2018
Le Président du Jury,

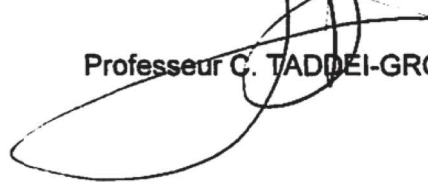
Professeur M.-C. MANIERE



VU

Strasbourg, le : - 9 JAN. 2018
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI-GROSS



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Le syndrome de Larsen autosomique dominant, Orphanet http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=503, consulté le 01/10/17.
- [2] Larsen, Schottstaedt, Bost, Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. *J Pediatr*, 1950;37(4):574–81.
- [3] Orphanet, A propos des maladies rares, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?Lng=FR consulté le 16/11/17.
- [4] Bicknell, Farrington, Shafegati, Rump, A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *J Med Genetics*, 2007;44:89-98.
- [5] Latta RJ, Graham CB, Aase J, Scham SM, Smith DW. Larsen's syndrome : a skeletal dysplasia with multiple joint dislocations and unusual facies. *J Pediatr*, 1971;14:53-60.
- [6] Grundfast K, Kanter R, Mumtaz A, Murray P, Tracheomalacia in an infant with multiplex congenita (Larsen's) syndrome. *Ann Ottol*, 1981;90.
- [7] Crowe AV, Kearns D, Mitchell D, Tracheal stenosis in Larsen's syndrome, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989;115:626.
- [8] Yonekura, Anterior mediastinal tracheostomy with a median mandibular splitting approach in a Larsen syndrome patient with posterior cervical arthrodesis. *Pediatric surgery nt*, 2015;31:1001-1004.
- [9] Rodriguez A, Asenjo B, Dominguez R, Le syndrome de Larsen : recueil multicentrique de 12 nouveaux cas, diagnostic, planification et résultats de traitements, *Acta Orthopaedica Belgica*, 1994;60(3), 259-273.
- [10] Lopez, Fernandez, Orense,, Valdes-Hevia, Crespo, Síndrome de Larsen. *Rev Esp Pediatr*, 1975;183:349-368.
- [11] Swensson, Linnebur, Paster, Striking aortic root dilatation in a patient with the Larsen syndrome. *J. Pediatr*, 1975;86:914-915.
- [12] Kiel EA, Frias JL, Victorica BE. Cardiovascular manifestations in the Larsen syndrome. *Pediatrics*, 1983;71:942-946.
- [13] Lee A. Multiple joints dislocations and peculiar facies. *Am J Dis Child*, 1973;126:628.
- [14] Liang, Hang, Elongation of the Aorta and Multiple Cardiovascular Abnormalities Associated with Larsen Syndrome, *Pediatric Cardiology*, 2001;22(3):245-246.
- [15] De Sousa Marques, Martins, Juares, Lorenzetti, Da Costa Monsanto, Otologic manifestations of Larsen syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2017;101:223-229

- [16] OMIM, Larsen syndrome, <https://www.omim.org/entry/150250#phenotypeMap>, consulté le 10/10/2017.
- [17] Krakow, Robertson, King, Morgan, Sebald, Bertolotto, and coll. Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis. *Nature Genet.* 2004;36:405-410.
- [18] Lu, Lian G, Lenkinski R and coll.. Filamin B mutations cause chondrocyte defects in skeletal development. *Hum Mol Genet*, 16:1661–1675.
- [19] Takafuta, Saeki, Fujimoto, Fujimura K, Shapiro.. A new member of the LIM protein family binds to filamin B and localizes at stress fibers. *J Biol Chem*, 2003;278:12175-12181.
- [20] Zhang S, Zhang M, Cai F, Song W. 2013. Biological function of Presenilin and its role in AD pathogenesis. *Transl Neurodegener* 2:15.
- [21] OMIM, Filamine B, <https://www.omim.org/entry/603381#0005>, consulté le 07/11/2017.
- [22] Takafuta, T, Wu, G, Murphy GF, Shapiro S. Human beta-filamin is a new protein that interacts with the cytoplasmic tail of glycoprotein Ib-alpha. *J Biol Chem*. 1998;273:17531-17538.
- [23] Biesecker LG. Phenotype matters. *Nature Genet*, 2004,36:323-324.
- [24] <http://u1046.edu.umontpellier.fr/163-2/abrege-des-proteines-musculaires/filamine-c/>, consulté le 09/11/2017.
- [25] Zhou, Tian, Sandzen et coll., Filamin B deficiency in mice results in skeletal malformations and impaired microvascular development. *Proc. Nat. Acad. Sci*,2007 ;104:3919-3924.
- [26] Sneha, Kumar Thirumal, Himani Tanwar and coll., Structural Analysis of G1691S Variant in the Human Filamin B Gene Responsible for Larsen Syndrome: A Comparative Computational Approach. *Journal of Cellular Biochemistry*,2017 ;118 : 1900-1910.
- [27] Le syndrome de Larsen autosomique dominant, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=503, consulté le 09/11/2017.
- [28] Bonaventure, Lasselien. Mellier, Cohen-Solal, Maroteaux, Linkage studies of four fibrillar collagen genes in three pedigrees with Larsen-like syndrome, *J Med Genet*,1992;29:465-470.
- [29] Laville JM, Lakermance P, Limouzy MD, Larsen syndrome : review of the litterature and analysis of thirty-eight cases, *Journal of Pediatrics Orthopedics*, 1994; 14(1), 63-73.

- [30] Thèse Tollenaere. Le syndrome de Larsen-Bourbon, Thèse de la Faculté de Médecine de Marseille, 1982.
- [31] FLNB Related disorder, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2534/>, consulté le 12/11/2017.
- [32] Winer N, Kyndt F, Paumier A, David A, Isidor B, Quentin M, Jouitteau B, Sanyas P, Philippe HJ, Hernandez A, Krakow, Le Caignec, C, Prenatal diagnosis of Larsen syndrome caused by a mutation in the filamin B gene, *Prenat Diagn*, 2009;29(2):172-174.
- [33] Dictionnaire médical de l'académie en médecine, définition micromélie, <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=microm%C3%A9lie>, consulté le 12/11/2017.
- [34] Shih JC, Peng SS, Hsiao SM, et coll., Three-dimensional ultrasound diagnosis of Larsen's syndrome with further characterization of neurological sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:89–93.
- [35] Tongsong T, Wanapirak C, Pongsatha S, Sudasana J. Prenatal sonographic diagnosis of Larsen syndrome. *J Ultrasound Med* 2000;19:419–421.
- [36] Tsang et coll, Oral and craniofacial morphology of a patient with Larsen syndrome. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology* ; 1986;6(4):357-362.
- [37] Chien, Punwani, Watanabe, Advanced periodontitis associated with Larsen syndrome : case report. *American Academy of Pediatric Dentistry*, 1995;17:62-64.
- [38] Perçin et coll. Larsen's syndrome with dental anomalies : report of a case. *Journal of dentistry for children*,2002;69:172-174.
- [39] Oki, Terashima, Murashi, Clinical features and treatment of joint dislocations in Larsen's syndrome. Report of three cases in one family. *Clin Orthop Relat Res* 1976;119:206-210.
- [40] Orphanet, fente labio-palatine, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=199306, consulté le 19/10/2017
- [41] Sajnani, Yiu, King, Larsen syndrome : a review of the litterature and case report. *Spec Care Dentist* 2008;30(6):255-260.
- [42] Placek, Skach, Mrklas, Significance of the labial frenum attachment in periodontal disease in man. Part 1. Classification and epidemiology of the frenum attachment. *Journal of Periodontology* 1974;45(12):891-894.
- [43] Al-Khaissi, Ammar, Ghachem, Hammou, Chehida, Facial features and skeletal abnormaliyird in Larsen syndrome – a study of three generations of a Tunisian family. *Swiss Med Wkly*, 2003;133:625-628.
- [44] Niswander, Sujaku, Congenital anomalies of teeth in Japanese children. *Am J Phys*

Anthropol, 1963;21:574-596.

- [45] O'Leary, Drake, Naylor, The plaque control record. J Periodontol, 1972;43:38.
- [46] Loe, Silness, Periodontal disease in pregnancy : prevalence and severity, Acta Odontol Scandinavica, 1963;21:533-551.
- [47] Pattison, Examination procedures. In : Periondontal Instrumentation, 2nd edition. JM Vezzetti, Evans. Editions Norwalk/San Mateo : Apleton & Lange,1992 :70.
- [48] Miller, A classification of marginal tissue recession, The international journal of Periodontics and restorative dentistry, 1985;5(2):8.
- [49] Orhan, Balci, Deren, Ütine, Basaran, Prenatally diagnosed lethal type Larsen-like syndrome associated with bifid tongue. The turkish Journal of Pediatrics, 2008;50:395-399.
- [50] Murphy, Laing, Macroglossia, BMJ, 1994;309(6966) :1386-1390.
- [51] Aknin, Croissance cranio-faciale, EMC Orthopédie dento-faciale, 2008:1-21.
- [52] Tütüncü, Kendigelen, Gürlevik, Kaya, Anesthetic management of children with Larsen syndrome, Bezmialem Science, 2017;4:41-43.
- [53] Critchley, Chan, General anesthesia in a child with Larsen syndrome, Anaesth Intensive Care, 2003;31:217-220.
- [54] Stevenson, Hall, Palmieri, Anesthetic considerations for patients with Larsen's syndrome. Anesthesiology, 1991;75:142-144.
- [55] Tobias, Anesthetic implications of Larsen syndrome]. J Clinical Anesthesia, 1996;8:255-257.
- [56] Sarcolao, Dal, Cardiac arrest in a patient with Larsen syndrome under sevoflurane anesthesia. Pediatric Anesthesia, 2004;14:889-892.
- [57] Moroshima T, Sevoflurane for general anaesthetic management in a patient with Larsen syndrome, Pediatric Anesthesia, 2004 ; 4 :191-194.
- [58] Mühlemann H, Ten years of tooth mobility measurements. J Periodontol,1960 ; 31:110-122.
- [59] Armitage GC, Development of a classification system for periodontal disease and conditions, Ann Periodontol, 1999;4(1):1-6.
- [60] Thorin B., Les locaux des professions libérales : réussir l'accessibilité. Juillet 2015.
- [62] Volet, Sixou, Prévention et traitement de la carie chez les individus porteurs de handicap. 2002. http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/handi07.htm

- [63] AFSAPPS, Utilisation du fluor pour la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans
- [64] HAS. Appréciation du risque carieux et indications du scellement prophylactique des sillons des premières et deuxième molaires permanentes chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Novembre 2005.
- [65] Naulin-lfi C, Odontologie pédiatrique clinique. Editions JPIO, 2011:252.
- [66] Moussa-Badran, Aspect éthiques et juridiques de la prise en charge des personnes en situation de handicap en odontostomatologie. Thèse de doctorat en droit médical, Université Paris VII, 2011.
- [67] Folliguet M. La santé bucco-dentaire des personnes handicapées. Rapport handicap, septembre 2006.
- [68] Définition de la croissance d'après le dictionnaire de la SFODF de 2007, [http://sfodf.org/IMG/sfodf - dictionnaire-4d2048_122727484179820400.pdf](http://sfodf.org/IMG/sfodf_-_dictionnaire-4d2048_122727484179820400.pdf), consulté le 10/12/2017
- [69] Delaire J. Considérations sur la croissance faciale (en particulier du maxillaire supérieur) : déductions thérapeutiques. Rev stomatol Chir Maxillofac 1971;72(1) :57-76.
- [70] Raymond JL. Traitement orthopédique des classes III : réhabilitation occlusale et fonctionnelle. Ed E Empresa, 2^e édition, 2011 :117-119.
- [71] Raymond JL. Traitement orthopédique des classes III : réhabilitation occlusale et fonctionnelle. Ed E Empresa, 2^e édition, 2011 :28-31.
- [72] Delaire J. Le rôle du condyle dans la croissance de la mandibule et l'équilibre facial. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1990 ;91(3):179-192.
- [73] Château M., Orthopédie dento-faciale, 1975.

FASSIER (Marie) – Manifestations bucco-dentaires du syndrome de Larsen : étude de cas.

(Thèse 3^e cycle : Sci. Odontol. : Strasbourg, 2018 ; N°6).

N°43.22.18.06

Résumé :

Le syndrome de Larsen (OMIM 15020) est une affection génétique rare décrite pour la première fois en 1950, qui concerne environ 1 naissance sur 100 000. Il est caractérisé par des luxations congénitales qui touchent les genoux, les hanches, les épaules, les pieds et les doigts. Des complications respiratoires et cardiovasculaires sont aussi répertoriées. La transmission du syndrome de Larsen peut être autosomique dominante ou récessive, la forme autosomique dominante étant due à des mutations du gène FLNB codant pour la filamine B.

Les patients atteints présentent des caractéristiques cranio-faciales typiques, notamment une arrête nasale plate, un hypertélorisme, une bosse frontale hyper développée. Les atteintes de la sphère orale sont mal connues car les publications sont rares et uniquement de type case report.

L'objectif de ce travail sera de réaliser une étude de cas de deux patients atteints de ce syndrome et suivis au Centre de référence des maladies rares orales et dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Un bilan clinique et radiologique permettra d'étudier le phénotype bucco-dentaire et cranio-facial du syndrome de Larsen.

Enfin, dans une dernière partie, les spécificités de la prise en charge bucco-dentaire seront décrites, en développement notamment le risque anesthésique et l'enseignement à l'hygiène bucco-dentaire des équipes soignantes, le brossage ne pouvait être assuré de manière autonome en raison de l'importance du handicap moteur des patients.

Rubrique de classement : MALADIE RARE

Mots clés : Syndrome de Larsen
Malocclusion
Parodontopathie
Maladie rare
Chirurgie orthopédique

MeSH : Larsen Syndrome
Malocclusion
Periodontal disease
Rare sickness
Orthopedic surgery

Jury :

Président : Professeur MANIERE Marie-Cécile

Assesseurs : Professeur CLAUSS François
Professeur HUCK Olivier
Docteur BUND Laurent

Membre invité : Docteur DE PAPE Romain

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale : Marie FASSIER

19, Rue de la Patrouille

68100 Mulhouse

Adresse de messagerie : marie.fassier@gmail.com

