

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 34

THESE

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

le 10 mai 2019

par

KAYASSEH Philippe

né le 13 mai 1994 à STRASBOURG

LES SYNDROMES D'EHLERS-DANLOS ET LEUR PRISE EN CHARGE

BUCCO-DENTAIRE

Président : Professeur CLAUSS François

Assesseeurs : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Docteur GROS Catherine

Docteur BRIDONNEAU Thomas

REMERCIEMENTS

Au président de cette thèse,

Monsieur le Professeur François CLAUSS

Vous m'avez fait le plaisir et l'honneur de présider mon jury et je vous en remercie. Que ce travail soit une façon de vous prouver ma gratitude quant aux enseignements que vous nous avez dispensés au cours de ces années d'études, essentiels à notre métier.

Au Directeur de cette thèse,

Madame le Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Merci pour votre disponibilité et votre écoute qui m'ont permis de mener à bien ce travail. En espérant que l'aboutissement de cette thèse puisse permettre d'améliorer la prise en charge de nos patients.

Au juge de cette thèse,

Monsieur le Docteur Thomas BRIDONNEAU

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. J'aimerais également vous remercier pour les bons moments passés à vos côtés en chirurgie, votre pédagogie et votre constante bonne humeur qui m'a permis de m'épanouir tout au long de mon parcours en clinique.

Au juge de cette thèse,

Madame le Docteur Catherine GROS

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Que ce travail soit une façon de vous prouver ma gratitude quant aux enseignements que vous nous avez dispensés au cours de ces années d'études, essentiels à notre métier.

A tous les enseignants et le personnel de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

J'ai évolué et grandi auprès de vous. Je vous remercie pour tous les moments partagés et tout ce que vous m'avez apporté au cours ces 5 années d'étude.

A mes parents, Mourhaf et Betty,

Je vous remercie pour l'éducation et les valeurs que vous nous avez inculquées. Comme le disait Nadine il y a 4 ans, nous vous devons tout.

A ma sœur, Nadine,

Ma grande sœur, c'est un honneur de suivre tes pas. Nous pourrions toujours compter l'un sur l'autre et tu le sais. **A Ludovic également**, qui fait partie de la famille.

A mes grands-parents, Marcel, Aref, Wahida,

J'aurais aimé que vous soyez encore là pour partager ce moment avec nous.

A ma grand-mère, Louise,

Je te remercie pour tout ce que tu nous as donné jusqu'à présent.

A mes tantes, oncles et cousins,

Je vous remercie pour votre soutien et la fierté que vous éprouvez à mon égard.

A tous mes amis de Babylonie et d'ailleurs,

Je pourrais écrire un livre avec toutes les aventures que nous avons partagées ensemble. J'aurais beaucoup de noms à citer, je vais donc m'abstenir, mais sachez que j'ai une pensée pour chacun de vous.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 34

THESE

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

le 10 mai 2019

par

KAYASSEH Philippe

né le 13 mai 1994 à STRASBOURG

LES SYNDROMES D'EHLERS-DANLOS ET LEUR PRISE EN CHARGE

BUCCO-DENTAIRE

Président : Professeur CLAUSS François

Assesseurs : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Docteur GROS Catherine

Docteur BRIDONNEAU Thomas

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 8

1. PRESENTATION DES DIFFERENTS SYNDROMES D'EHlers-DANLOS..... 12

1.1. Histoire des syndromes d'Ehlers-Danlos..... 12

1.2. Présentation des principales classifications des syndromes d'Ehlers-Danlos..... 16

1.2.1. La classification de Berlin (1988)..... 17

1.2.1.1. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type I ou type gravis 17

1.2.1.2. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type II ou type mitis..... 17

1.2.1.3. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type III ou bénin hyper-mobile..... 18

1.2.1.4. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV ou type ecchymotique ou artériel de SACK-BARABAS 18

1.2.1.5. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type V ou type lié à l'X..... 18

1.2.1.6. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI ou type oculoscoliotique..... 19

1.2.1.7. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII ou types arthrocholasique et dermatosparaxis 19

1.2.1.8. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIII ou type parodontal..... 20

1.2.1.9. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX ou syndrome de la corne occipitale..... 20

1.2.1.10. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type X 21

1.2.1.11. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type XI ou syndrome d'hypermobilité articulaire familiale 21

1.2.2. La nosologie de Villefranche (1998) 22

1.2.2.1. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type classique..... 22

1.2.2.2. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile..... 23

1.2.2.3. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire 23

1.2.2.4. Le syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique..... 24

1.2.2.5. Le syndrome d'Ehlers-Danlos arthrochalasique..... 25

1.2.2.6. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosporaxis 25

1.2.2.7. Les autres formes de syndromes d'Ehlers-Danlos..... 26

1.2.3. Classification internationale des syndromes d'Ehlers-Danlos (2017) 26

1.2.3.1. Syndrome d'Ehlers-Danlos classique (SEDC) 27

1.2.3.2. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type Classique (SEDCI) 30

1.2.3.3. Syndrome d'Ehlers-Danlos Cardio-valvulaire (SEDCV) 31

1.2.3.4. Syndrome d'Ehlers-Danlos Vasculaire (SEDCV) 32

1.2.3.5. Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (SEDC) 34

1.2.3.6. Syndrome d'Ehlers-Danlos Arthrochalasique (SEDCa)..... 38

1.2.3.7. Syndrome d'Ehlers-Danlos Dermato-sparaxique (SEDCd) 39

1.2.3.8. Syndrome d'Ehlers-Danlos Cyphoscoliotique (SEDCk)..... 42

1.2.3.9. Syndrome de la cornée fragile (BCS) 44

1.2.3.10. Syndrome d'Ehlers-Danlos Spondylodysplastique (SEDCsp)..... 46

1.2.3.11. Syndrome d'Ehlers-Danlos Musculocontractural (SEDCmc) 50

1.2.3.12. Syndrome d'Ehlers-Danlos Myopathique (SEDCm) 52

1.2.3.13. Syndrome d'Ehlers-Danlos Parodontal (SEDCp)..... 53

1.2.4. Un nouveau sous-type identifié : le syndrome d'Ehlers-Danlos AEBP1..... 58

2. IMPLICATIONS DES SYNDROMES D'EHlers-DANLOS EN MEDECINE BUCCO-DENTAIRE..... 60

2.1. Manifestations crânio-faciales et bucco-dentaires des syndromes d'Ehlers-Danlos 60

2.1.1. Anomalies de l'organe dentaire 61

2.1.1.1. Anomalies de forme et de tailles 61

2.1.1.2. Anomalies de structure 63

2.1.1.3. Anomalies de nombre et d'éruption 64

2.1.2. Anomalies et atteintes parodontales 64

2.1.3. Anomalies de la muqueuse buccale 65

2.1.4. Anomalies crânio-faciales et troubles du sommeil..... 67

2.1.5. Dysfonction des articulations temporo-mandibulaires et instabilité crânio-cervicale 69

2.2. Implications médicales, chirurgicales et adaptation des séances de soins par le chirurgien-dentiste chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos 70

2.2.1. Douleur, fatigue et impact psychologique sur le patient..... 70

2.2.2.	Anomalies cardio-valvulaires et niveau de risque d'endocardite infectieuse.....	71
2.2.3.	Risque hémorragique	72
2.2.4.	Risque infectieux local et cicatrisation	73
2.2.5.	Prescriptions médicamenteuses	73
2.3.	Prise en charge des patients atteints de Syndrome d'Ehlers-Danlos par le chirurgien-dentiste..	73
2.3.1.	Chirurgien-dentiste, diagnostic et collaboration avec les Centres de Référence Maladies Rares (CRM) et les associations de patients	74
2.3.1.1.	Centres de Référence Maladies Rares (CRM) et Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS).....	75
2.3.1.2.	Réseau O-Rares : maladies rares orales et dentaires	76
2.3.1.3.	Associations de patients atteints de syndromes d'Ehlers- Danlos	77
2.3.2.	Prise en charge et soins bucco-dentaires des patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos	78
2.3.2.1.	Prévention des lésions carieuses et odontologie pédiatrique	78
2.3.2.2.	Prise en charge orthodontique	79
2.3.2.3.	Anesthésie locale et générale	80
2.3.2.4.	Prise en charge parodontale.....	81
2.3.2.5.	Soins conservateurs et traitements endodontiques	82
2.3.2.6.	Traitements chirurgicaux.....	82
2.3.2.7.	Prise en charge des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire.....	83
3.	FICHE DE RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES D'EHlers-DANLOS	87
4.	PRESENTATION DE CAS CLINIQUES DU CENTRE DE REFERENCE MALADIES RARES ORALES ET DENTAIRES DE STRASBOURG	91
4.1.	Cas clinique de Syndrome d'Ehlers parodontal avec mutation dans le gène <i>C1R</i>	91
4.2.	Cas cliniques de syndrome d'Ehlers-Danlos classique avec oligodontie et taurodontisme	94
4.3.	Cas clinique de syndrome d'Ehlers-Danlos hyper-mobile associé à un déficit transversal du palais	96
	CONCLUSIONS.....	98
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	101
	ANNEXES.....	108

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Hyper-extensibilité cutanée observée dans le SED classique	28
Figure 2. Cicatrices caractéristiques observées dans le SED classique	29
Figure 3. Score de Beighton permettant l'évaluation de l'hyper-mobilité articulaire	29
Figure 4. Pseudotumeurs molluscoïdes du coude	30
Figure 5. Ecchymoses spontanées au niveau des membres inférieurs	31
Figure 6. Peau fine et translucide laissant apparaître le réseau veineux chez un patient porteur d'un SED vasculaire	34
Figure 7. Stries cutanées inexplicables chez une femme nullipare porteuse de SED hypermobile	36
Figure 8. Papules piezogéniques au niveau du talon	36
Figure 9. Comparaison des cicatrices observées dans les SED hypermobiles et les SED classiques	37
Figure 10. Radiographie chez une patiente âgée de 7 jours montrant une dislocation bilatérale de la hanche	39
Figure 11. Visage caractéristique des SED dermato-sparaxique observé chez un patient de 22 mois	41
Figure 12. Aspects cliniques du SED dermato-sparaxique chez un enfant de 6 ans	41
Figure 13. Hernie ombilicale observée chez un patient porteur de SED dermato-sparaxique	42
Figure 14. Cyphoscolioses observées chez des patients porteurs des mutations homozygotes de PLOD1 et FKBP14	44
Figure 15. Sclérotiques bleutées observée chez une patiente de 13 ans porteuse d'un syndrome de la cornée fragile causé par une mutation homozygote de PRMD5	46
Figure 16. Hallux valgus bilatéral observé chez la même patiente que la figure 15	46
Figure 17. Caractéristiques faciales observées chez une patiente de 6 ans porteuse d'un SED spondylodysplastique causé par des mutations homozygotes de B3GALT6	49
Figure 18. Pied bot varus équin observé chez la même patiente que la figure 17	49
Figure 19. Plis palmaires affinés et doigts d'aspect conique observés chez un patient de 10 ans atteint d'un SED spondylodysplastique causé par des mutations homozygotes de SLC39A13	50
Figure 20. Visage caractéristique observé chez une patiente porteuse de SED musculocontractural âgée de 23 jours	52
Figure 21. Doigts d'aspect conique, élancés et rides palmaires multiples observés chez une patiente présentant un SED musculocontractural causé par des mutations homozygotes de CHST14	52
Figure 22. Déformations des pieds observées chez une patiente de 15 ans porteuse d'un SED musculocontractural	52
Figure 23. Anomalies parodontales observées dans le SED parodontal	55
Figure 24. Plaques pré-tibiales chez un patient porteur d'un SED parodontal causé par une mutation hétérozygote de C1R	56
Figure 25. Tableau récapitulatif de la classification internationale des syndromes d'Ehlers-Danlos de 2017 mettant en évidence les différents sous-types, leurs modes de transmission génétique, les mutations et les protéines incriminées	57
Figure 26. Anomalies de forme observées chez un patient porteur d'un SED spondylodysplastique lié à SLC39A13	62
Figure 27. Dilacération radiculaire d'une 18 observée chez un patient porteur de SED	62
Figure 28. Incurvations radiculaires observées chez un patient atteint de SED classique	62
Figure 29. Radiographie panoramique de la même patiente que la figure 26 mettant en évidence des calcifications intra-pulpaire des incisives mandibulaires et taurodontisme des molaires maxillaires et mandibulaires temporaires et permanentes	63
Figure 30. Anomalies structurales dentinaires observées sur des coupes en microscopie électronique en transmission	64
Figure 31. Radiographie panoramique (à gauche) à 29 ans et photographie intra-buccale (à droite) à 30 ans d'un patient atteint de SED parodontal	65
Figure 32. Lésion palatine en cicatrisation retrouvée chez un patient porteur de SED hypermobile témoignant de la fragilité muqueuse	66
Figure 33. Pétéchies palatines observée chez une patiente de 7 ans présentant un SED hypermobile	66
Figure 34. Agénésie du frein lingual observée chez un patient porteur de SED hypermobile	67
Figure 35. Signe de Gorlin	67
Figure 36. De haut en bas : les panoramiques dentaires de 2003, 2016, 2017, 2018 et 2019 montrant l'évolution de l'état parodontal et la perte progressive des organes dentaires	93
Figure 37. Panoramique dentaire du frère le plus jeune (30 ans au moment de la consultation) avec suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos classique	95

Figure 38. Panoramique dentaire du frère le plus âgé (32 ans au moment de la consultation) avec suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos classique 96
Figure 39. Panoramique dentaire de la patiente à 10 ans, après mise en place d'un disjoncteur palatin 97

Les images présentées ont toutes fait l'objet d'une demande de réutilisation qui a été préalablement acceptée.

Numéros de licence de copyrights obtenus sur Rightslink :

4519300469843

4519290753781

4519290603890

4519290384387

4519290155245

4519280977350

4519270278648

4519270143720

4519260768530

4519260374753

INTRODUCTION

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) correspondent à un groupe de pathologies cliniquement et génétiquement hétérogènes affectant le tissu conjonctif et, notamment les collagènes, dont les principales manifestations cliniques communes sont une fragilité tissulaire accrue, une hyper-mobilité articulaire pouvant toucher petites et/ou grandes articulations et une hyper-extensibilité cutanée.

Ces syndromes héréditaires, qui peuvent présenter un mode de transmission autosomique dominant ou récessif, touchent autant les hommes que les femmes et restent encore peu connus par la majorité des professionnels de santé.

Les répercussions cliniques sont très variables, allant de formes bénignes, la plupart du temps asymptomatiques, souvent non diagnostiquées, à des formes graves pouvant diminuer la qualité ainsi que l'espérance de vie du patient. Cette hétérogénéité clinique rend le diagnostic de ces syndromes difficile. De plus, d'autres pathologies mettant en jeu une altération du tissu conjonctif présentent un phénotype similaire à celui rencontré dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. Il est actuellement impossible de donner une prévalence exacte pour chaque sous-groupe de maladies. L'estimation pour la forme la plus fréquente est de 1/5000 naissances contre 1/100 000 pour les plus rares, classant ces syndromes dans le groupe des maladies « rares ».

Les syndromes d'Ehlers-Danlos ont commencé à être réellement identifiés au cours du XXe siècle, même si des cas présentant les principaux symptômes ont été décrits très antérieurement. (1) L'évolution de la médecine et en particulier de la génétique a permis de comprendre, en partie, la physiopathologie et les voies moléculaires incriminées dans ces syndromes. Plusieurs classifications ont été proposées au cours des dernières décennies, la plus récente ayant été publiée en 2017 suite au travail du consortium international « The Ehlers-Danlos Society ». Cette dernière, qui décrit 13 formes et les classifie en fonction de leurs origines génétiques et leurs manifestations phénotypiques principales, remet à jour des données qui n'avaient pas été revues depuis 20 ans. (19)

Le tissu conjonctif et la structure de différents composants de la matrice extra-cellulaire étant touchés, les répercussions générales et tissulaires de ces syndromes sont multiples. Celles-ci varient en fonction des types, pouvant aller d'anomalies cardio-

vasculaires graves à la présence de troubles articulaires handicapants pour le patient. Des manifestations oro-faciales caractéristiques sont également retrouvées dans certaines formes de syndrome d'Ehlers-Danlos, plaçant le spécialiste de la sphère buccale au premier rang dans la démarche diagnostique et la prise en charge de ces malades. Ces manifestations impliquent généralement le parodonte et les muqueuses, la forme des couronnes et des racines dentaires, des dysmorphoses cranio-faciales et des troubles des articulations temporo-mandibulaires. Au-delà du dépistage, ces syndromes entraînent des implications médicales et chirurgicales dont le chirurgien-dentiste doit tenir compte pour assurer une prise en charge bucco-dentaire optimale. L'anticipation et la gestion des différents risques hémorragiques, articulaires et infectieux retrouvés dans ces syndromes est obligatoire pour éviter toute iatrogénie. En effet, ces affections sont associées à une cicatrisation de mauvaise qualité ainsi qu'à une fragilité vasculaire et articulaire accrue d'intensité variable selon les formes.

La connaissance par le chirurgien-dentiste des caractéristiques principales de ces affections et de leurs implications médico-chirurgicales, permet une prise en charge efficace, confortable et sécurisée de ces patients à risque, ainsi qu'une réorientation précoce vers des structures spécialisées telles que les centres de référence maladies rares en cas de suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos.

Dans ce travail, nous présenterons dans un premier temps l'histoire de ces syndromes, leurs nosologies principales ainsi que leur description clinique et génétique à travers la nouvelle classification de 2017. Nous étudierons ensuite leurs manifestations cliniques oro-faciales ainsi que les conséquences de ces syndromes sur la prise en charge bucco-dentaire et l'organisation des soins. Enfin, dans une dernière partie, nous tenterons d'établir une fiche de recommandations de prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos.

Ce travail s'inscrit dans la dynamique du projet INTERREG V n°1.7 « RARENET : Un réseau trinational pour l'enseignement, l'étude et la prise en charge des maladies complexes et rares dans le Rhin supérieur », projet cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) de l'Union européenne.

PARTIE 1 :
PRESENTATION DES
DIFFERENTS
SYNDROMES D'EHRLERS-
DANLOS

1. PRESENTATION DES DIFFERENTS SYNDROMES D'EHLERS-DANLOS

1.1. Histoire des syndromes d'Ehlers-Danlos

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) correspondent à un groupe de pathologies orphelines héréditaires du tissu conjonctif, cliniquement et génétiquement hétérogènes, caractérisées par une hyper-mobilité articulaire, une fragilité tissulaire et une hyper-extensibilité cutanée. (2) Malgré de multiples descriptions de cas et une avancée considérable dans la recherche génétique, le groupe d'affections reste peu connu par les professionnels de santé et la plupart du temps tardivement ou non diagnostiqué. (3)

Les premières réelles descriptions de ces affections datent du XIXe siècle, bien que des cas présentant des manifestations cliniques similaires aient été répertoriés durant l'Antiquité. C'est au milieu du XXe siècle, avec l'évolution de la génétique et de la biologie moléculaire, que la physiopathologie a commencé à être comprise et les premières nosologies proposées. (1)

Hippocrate (IVe siècle avant J-C), considéré comme le « père de la médecine », décrivait déjà, dans ses ouvrages, des populations nomades présentant une laxité articulaire exagérée, associée à des cicatrices anormalement nombreuses. (4) Ces cicatrices semblaient provenir de cautérisations réalisées dans l'objectif d'enraidir les articulations. (1)

Un chirurgien hollandais nommé Job Janszoon van Meek'ren présente, en 1657 à l'académie de Leyden, le cas d'un jeune marin espagnol de 23 ans présentant une hyper-extensibilité cutanée remarquable. (4) Le patient pouvait atteindre sa bouche en tirant sur la peau de son épaule, se recouvrir le visage ou la poitrine avec la peau de son menton, étirer sur sa cuisse la peau de son genou. (3)

Pagani, virtuose violoniste du XIXe siècle reconnu mondialement, présentait des caractéristiques physiques similaires à celle retrouvées chez certains patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos, à savoir une hyper laxité cutanée et hyper-mobilité

articulaire associées à un corps mince et une cage thoracique déformée. (1)

Durant la fin du XIXe siècle, certains spectacles itinérants mettaient en scène des artistes qui présentaient des anomalies cutanées et articulaires, proches de celles retrouvées chez certains patients atteints de SED, sous le nom de « Dame élastique » ou encore « l'Homme en caoutchouc d'Inde ». (1) Gould et Pyle décrivent dans leur ouvrage *Anomalies and curiosities of medicine*, un exhibitionniste hongrois à la peau hyper-élastique présenté sous le nom de « Elastic-man ». Cette assimilation de la maladie à la monstruosité et au monde du spectacle a longtemps contribué au manque d'intérêt sérieux de la part de la communauté médicale et à la marginalisation des patients. Aujourd'hui encore et notamment en Asie, des malades se mettent en scène dans des spectacles circassiens. (3)

Les manifestations cliniques les plus évidentes étant cutanées et articulaires, le groupe de pathologies a naturellement attiré l'attention en premier lieu des spécialistes en dermatologie et rhumatologie. Les premiers réels descripteurs connus sont des dermatologues qui ont mis en évidence l'association entre les deux signes historiques de ces syndromes, à savoir une hyper-élasticité de la peau et une hyper-mobilité articulaire. L'importance accordée à ces deux manifestations dans le diagnostic des syndromes d'Ehlers-Danlos a longtemps incité les médecins à minimiser et négliger d'autres signes et symptômes actuellement largement reconnus comme handicapants pour le patient. (3)

Alexandre Nicolaïev Tschernogobow publie en 1892 (5) auprès de la société de Vénérologie et Dermatologie de Moscou la toute première description claire d'un potentiel syndrome associant hyper-mobilité des grandes articulations à hyper-élasticité et fragilité cutanée, à travers la présentation de deux patients, un homme de 17 ans et une femme de 50 ans. Le jeune garçon présentait, en plus des anomalies articulaires et cutanées classiques, des pseudo tumeurs molluscoïdes au niveau des genoux et coudes, ainsi que des nodules. Une cicatrisation difficile était observée dans les deux cas. Ce tableau clinique est retrouvé dans certaines formes de SED, notamment la forme dite classique. Les syndromes d'Ehlers-Danlos portent le nom de syndromes de Tschernogobow en Russie en hommage à ce dermatologue. (1)

Edvard Lauritz Ehlers, un dermatologue danois, présente en 1900 devant la société danoise de Dermatologie et Syphiligraphie, le cas d'un jeune patient originaire de l'île de Bornholm, dans la mer baltique, présentant une hyper-laxité articulaire, une hyper-extensibilité cutanée et une prédisposition à la formation d'hématomes aberrants. Sa présentation, intitulée « cutis laxa, tendance aux hémorragies de la peau, relâchement de plusieurs articulations (cas pour diagnostic) », avait pour objectif de discuter et débattre autour de ce tableau clinique encore jamais rencontré par le spécialiste. (3) L'histoire de la maladie rapportait un retard d'acquisition de la marche et des luxations des genoux à répétition. En 1901, il publie le cas (6) et évoque la possibilité que cette combinaison de manifestations cliniques correspond à une seule entité pathologique distincte. En quelques textes clairs et efficaces, Ehlers réussit une description précise des principales manifestations encore largement validées aujourd'hui telles que les hémorragies, luxations et hyper-mobilité articulaires, fragilité et étirabilité cutanée ou encore la dysautonomie. Suite aux observations de la famille du patient et notamment du père qui présentait des douleurs articulaires, il suggérera également le potentiel caractère héréditaire de la pathologie. (3)

En 1936, Weber reprend un cas déjà présenté par Sir Malcolm Morris en 1900 à la société de Dermatologie de Londres (4), puis Cohn présente un cas de « malade avec la peau en caoutchouc » en 1907 à la société allemande de Dermatologie (7), présentation qui ne sera que très peu relayée. (3)

Henri-Alexandre Danlos, dermatologue et physicien français, décrit en 1908 un nouveau cas de « *cutis laxa* » avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux auprès de la société française de dermatologie et syphiligraphie de Paris. (8) Après avoir examiné un patient chez qui il avait été diagnostiqué un xanthome juvénile pseudo-diabétique 2 années auparavant, le médecin français désapprouve le diagnostic et réalise des examens complémentaires avec M. Pautrier, anatomo-pathologiste. Il suggère que les lésions présentées par le jeune patient au niveau des coudes et genoux seraient d'origines vasculaires et inflammatoires à la suite de traumatismes et insiste sur la minceur anormale et l'élasticité extraordinaire de la peau. (1) Les caractéristiques cutanées extraordinaires du patient ont clairement influencé Danlos dans son diagnostic qui sera remis en cause en 1933 par Achille Miget après

comparaison histologique. (9) Jusqu'à aujourd'hui, les médecins recherchent une étiabilité cutanée extraordinaire chez ces patients, alors qu'elle est souvent discrète, ce qui aboutit la plupart du temps à une exclusion diagnostique non justifiée. (3)

Malgré des résultats discordants avec ceux de Danlos, Miget suggère de réunir dans le même éponyme, Ehlers et Danlos, retenant la proposition faite en 1932 (10) par Schulman et Levy Colblantz. En 1936 (11), le médecin anglais Frederick Parkes-Weber instaure définitivement la dénomination de syndromes d'Ehlers-Danlos par l'intermédiaire d'une nouvelle publication. (1)

À la suite des travaux des chercheurs et médecins précédemment cités, plusieurs cas ont été répertoriés au début du XXe siècle en Europe et aux États-Unis, réveillant l'intérêt de la génétique pour la maladie. Johnson et Falls démontrent en 1949 (12) le caractère héréditaire, déjà suspecté par Miget et Danlos, par l'étude généalogique de 123 patients sur 6 générations. Ils concluent que la pathologie présente probablement un mode de transmission autosomique dominant. (1) En 1955, Jansen (13) met en évidence le rôle du collagène, observant un entrelacement des fibres cutanées moins serré chez les malades que chez les témoins. (3)

Mc Kusick, en 1966, désigne les syndromes d'Ehlers-Danlos comme un nouveau désordre héréditaire du tissu conjonctif, les classant dans le même groupe que le syndrome de Marfan ou l'ostéogénèse imparfaite. Il suggère l'hétérogénéité génétique et clinique de la maladie. (3)

En 1972 (14), Pinnell et son équipe réussissent à identifier pour la première fois l'anomalie moléculaire responsable d'une certaine forme de syndrome d'Ehlers-Danlos. Leurs recherches mettent en évidence une déficience de la lysine hydroxylase, enzyme du réticulum endoplasmique rugueux essentielle à la formation et stabilisation du collagène. Les patients atteints présentaient des scolioses associées à une fragilité oculaire anormale. La même année, Lichtenstein appuie cette théorie.(1)

Durant la seconde partie du XXe siècle, le rhumatologue Rodney Grahame met en évidence le handicap et les symptômes pénibles accompagnant l'hyper-mobilité articulaire. Ce groupe de pathologies fut longtemps considéré comme une variante de la normalité en rhumatologie, négligeant l'aspect handicapant pour le patient. Grahame établira le score de Brighton pour évaluer l'hyper mobilité articulaire, prenant

en compte le score de Beighton et d'autres critères tels que la douleur et les luxations.
(3)

Les premières nosologies apparaissent dans les années 1970. En 1967 (15), Barrabas propose une première classification comportant 3 formes de syndromes : classique, varicose et artériel. Beighton et son équipe, qui avaient en premier lieu identifié en 1969 (16) 5 formes cliniquement distinctes (gravis, mitis, hyper mobile, ecchymotique et lié à l'X), présentent en 1988 (17) une nosologie internationale des pathologies du tissu conjonctif qui met en évidence 11 sous-types potentiels de syndromes d'Ehlers-Danlos. Cette classification, basée sur les mutations géniques des collagènes et leurs expressions cliniques, sera revue et simplifiée en 1998 (18) à Villefranche pour finalement aboutir à la délimitation de 6 formes. Beighton donnera d'ailleurs son nom à un test diagnostique de l'hyper mobilité en 9 points, faisant encore référence malgré son manque de précision pouvant mener à des exclusions diagnostiques non justifiées.
(3)

La nosologie de Villefranche-sur-Mer a largement été utilisée comme référence diagnostique au cours des deux dernières décennies. Cependant, avec l'avancée de la recherche et l'évolution des outils génétiques, un spectre complet de nouvelles formes a pu être identifié. En 2017, sous l'impulsion du consortium international « the Ehlers-Danlos Society », une nouvelle classification est établie, décrivant distinctement 13 sous-types de syndromes. (19)

1.2. Présentation des principales classifications des syndromes d'Ehlers-Danlos

Les premières nosologies ont commencé à être publiées dans la seconde partie du XXe siècle. Ces premières classifications se sont naturellement basées sur les différentes manifestations cliniques facilement observables chez les patients, puis se sont affinées avec l'avancée de la recherche et l'amélioration des outils génétiques qui ont permis d'identifier, en partie, les voies moléculaires et mutations géniques incriminées. Il ressort des données de littérature 3 nosologies majeures : la nosologie de Berlin de 1988, sa version révisée en 1998 dite de nosologie de Villefranche, et la toute récente classification internationale de 2017 des syndromes d'Ehlers-Danlos.(19)

Les nosologies de Berlin et Villefranche, bien qu'elles ne soient plus les dernières en date, restent néanmoins fréquemment utilisées par les professionnels de santé. Leur présentation semble donc intéressante et nécessaire afin de comprendre l'évolution des classifications.

1.2.1. La classification de Berlin (1988)

A partir de l'étude des phénotypes des patients, Beighton propose en 1988 (17) une première nosologie qui décrit 11 formes distinctes de syndromes d'Ehlers-Danlos.

1.2.1.1. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type I ou type gravis

Cette forme présente un mode de transmission autosomique dominant. Sa prévalence est évaluée à 1/20 000.

Les principales manifestations cliniques sont une peau hyper-extensible et douce avec un aspect velvétique. La fragilité tissulaire est importante et des cicatrices atrophiques sont retrouvées avec des dépôts pigmentaires cicatriciels. Des pseudotumeurs molluscoïdes peuvent être présentes. L'hyper-mobilité articulaire est marquée et souvent associée à des pathologies articulaires. La littérature décrit également des naissances prématurées de 4 à 8 semaines par rupture précoce des membranes. (20)

1.2.1.2. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type II ou type mitis

Cette forme présente un mode de transmission autosomique dominant.

Les principales manifestations cliniques correspondent à une peau velvétique, hyper-extensible et fragile ainsi qu'une hyper-mobilité articulaire. Le tableau clinique est le même que le type I, en moins sévère. Les naissances prématurées sont rares. (20)

1.2.1.3. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type III ou bénin hyper-mobile

Cette forme présente un mode de transmission autosomique dominant.

Les principales manifestations cliniques correspondent à une hyper-mobilité articulaire importante, accompagnée de luxations très fréquentes. Contrairement aux deux premiers types, la peau est douce et velvetique mais n'est ni fragile, ni hyper-extensible. Un retard d'apprentissage de la marche associé à une hypotonie musculaire est souvent observé. Au niveau cardiaque, les patients peuvent présenter un prolapsus de la valve mitrale. (20)

1.2.1.4. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV ou type ecchymotique ou artériel de SACK-BARABAS

Cette forme présente un mode de transmission majoritairement autosomique dominant. (20)

Les principales manifestations cliniques correspondent à une peau fine et transparente laissant transparaître le réseau veineux du thorax, des extrémités et de l'abdomen. Des hématomes aberrants se forment après des traumatismes mineurs. L'hyper-mobilité articulaire est faible et limitée aux petites articulations. La fragilité tissulaire, principale signe clinique de cette forme, varie en fonction du patient, et chez le même patient, varie en fonction des zones anatomiques. Les malades présentent généralement un morphotype facial caractéristique avec des yeux proéminents, un nez fin pincé, des joues creuses, un regard fixe et des lèvres pincées. Des complications graves peuvent engager le pronostic vital du patient telles que des ruptures artérielles, des ruptures du colon ou encore de l'utérus gravide. (21)

1.2.1.5. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type V ou type lié à l'X

Cette forme présente un mode de transmission récessif lié à l'X. Elle n'a été décrite que dans deux familles.

Les manifestations cliniques principales sont les mêmes que celle de la forme de type

Il ou mitis, avec en plus des hémorragies intramusculaires fréquentes. (20)

La trop faible fréquence de la pathologie ne permet pas sa désignation en tant qu'entité pathologique distincte. (22)

1.2.1.6. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI ou type oculoscoliotique

Cette forme présente un mode de transmission autosomique récessif.

Les principales manifestations cliniques correspondent à une fragilité oculaire (myopie, décollements rétiens, voir rupture du globe) associée à une cyphoscoliose. Une hyper-mobilité articulaire et une hyper-étirabilité cutanée peuvent également être présentes. La cyphoscoliose peut être présente dès la naissance et, si elle sévère, peut provoquer des problèmes cardiovasculaires majeurs.

1.2.1.7. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VII ou types arthrocholasique et dermatosparaxis

Ces 3 formes mettent en jeu des défauts de conversion du pro collagène de type I en collagène.

Le collagène de type I est composé de deux chaînes alpha1 et d'une chaîne alpha2. Ces chaînes s'assemblent initialement dans le milieu intracellulaire pour former le pro collagène qui présente une extrémité N-terminal et C-terminal destinées à être clivées une fois dans le milieu extracellulaire. Le clivage de ces deux extrémités par des protéases permet d'obtenir les molécules de collagènes qui pourront ensuite s'organiser en fibrilles et en fibres.

Les deux formes VIIA et B présentent un mode de transmission autosomique dominant, et seraient causées par des anomalies observées au niveau des sites de clivage des N protéases sur les chaînes pro alpha 1 et 2.

Les principales manifestations cliniques correspondent à une hyper-mobilité articulaire marquée associée à des luxations fréquentes. Une luxation bilatérale de la hanche, souvent difficile à réduire, est observée à la naissance. Les patients sont souvent de petite taille et peuvent présenter des pathologies articulaires dégénératives.

La forme VIIC ou dermatosparaxis présente un mode de transmission autosomique récessif, et serait causée par l'inefficacité de l'enzyme N protéinase dans son rôle de clivage du pro collagène en collagène.

Les principales manifestations cliniques correspondent à une peau douce et fragile, une hyper-mobilité articulaire marquée, une sclérotique de teinte bleutée. On retrouve également une micrognathie pouvant être associée à un hirsutisme. (20)

1.2.1.8. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIII ou type parodontal

Cette forme présente un mode de transmission autosomique dominant.

Les principales manifestations cliniques correspondent à une hyper-mobilité articulaire limitée et une peau douce, hyper-extensible et fragile avec cicatrices aberrantes. En plus de ces manifestations classiques du syndrome, on retrouve une parodontite précoce avec généralement perte des organes dentaires avant 30 ans, associée à des récessions gingivales avec une réduction de la hauteur, voire absence de gencive attachée. Une dysmorphie faciale caractéristique est également très souvent observée avec une enophtalmie, des fentes palpébrales orientées vers le bas, un visage allongé et fin, une endognathie maxillaire associée à des encombrements dentaires et une rétrognathie mandibulaire. (23)

1.2.1.9. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX ou syndrome de la corne occipitale

Cette forme présente un mode de transmission récessif lié à l'X.

Un trouble de métabolisme du cuivre est incriminé, mettant en jeu le bon fonctionnement de la lysyl oxydase, enzyme cuivre dépendante essentielle au pontage entre les fibres de collagène et l'élastine.

Les manifestations cliniques principales correspondent à une hyper-mobilité articulaire, une hyper-extensibilité cutanée et fragilité tissulaire présentes mais modérées, associées à une exostose occipitale ou « corne occipitale » causée par la calcification des insertions musculaires de la protubérance occipitale externe. On observe également une courbure et un élargissement des os longs au niveau des insertions tendineuses, une ostéoporose généralisée à l'examen radiographique, une

déformation des clavicules et une cage thoracique étroite. Des complications vasculaires associées à des tortuosités vasculaires intracrâniennes telles que des accidents ischémiques transitoires peuvent être observées. (20)

1.2.1.10. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type X

Cette forme présente un mode de transmission autosomique récessif et a été décrite seulement dans une seule famille. Elle est caractérisée par un déficit en fibronectine. Les principales manifestations cliniques correspondent à une hyper-mobilité articulaire, une cicatrisation grandement perturbée associée à des défauts dans l'agrégation plaquettaire.(20)

1.2.1.11. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type XI ou syndrome d'hypermobilité articulaire familiale

Cette forme présente certaines manifestations cliniques similaires à celle retrouvées dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. Cependant, aucune relation n'a réellement été définie avec ce groupe de pathologies orphelines.(20)

Il est rapidement apparu qu'en raison du chevauchement clinique retrouvé entre les différents sous-types décrits et autres syndromes proches, cette classification ne permettait pas d'identifier clairement les syndromes d'Ehlers-Danlos ainsi que leurs formes. Le manque de précision, cause d'erreurs de diagnostic et de prise en charge médicale et chirurgicale, et l'identification de bases moléculaires et biochimiques incriminées dans plusieurs types de syndromes d'Ehlers-Danlos ont justifié l'élaboration d'une nouvelle classification publiée en 1998. Contrairement à la classification de Berlin, la nosologie de Villefranche ne se base pas exclusivement sur la symptomatologie mais intègre également l'aspect biologique du groupe de la pathologie quand il est connu.

1.2.2. La nosologie de Villefranche (1998)

La classification de Villefranche, établie suite à la conférence de consensus de Villefranche-sur-Mer en 1998, définit des critères diagnostiques cliniques majeurs et mineurs pour chacun des 6 sous-types de syndromes d'Ehlers-Danlos qu'elle décrit. Elle intègre la notion de vérification diagnostique par analyses moléculaires quand elles sont possibles. (20)

Un critère majeur a une haute spécificité diagnostique car il est présent chez la grande majorité des individus affectés, est caractéristique du trouble et permet de différencier la forme étudiée d'autres sous-types de SED et pathologies du tissu conjonctif. Un critère mineur est un signe de moindre spécificité diagnostique, cependant sa présence appuie le diagnostic. (19)

1.2.2.1. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type classique (18)

Cette forme regroupe les types I et II de la classification de Berlin.

Elle présente un mode de transmission autosomique dominant et est caractérisée par des anomalies observées au niveau des chaînes pro alpha I et II du collagène de type V. Il est décrit que les patients se plaignent très souvent de fatigue.

Les trois critères diagnostiques majeurs retenus correspondent à :

- Une hyper-étirabilité cutanée
- Une hyper-mobilité articulaire
- La présence de cicatrices atrophiques témoignant de la fragilité tissulaire.

Les critères mineurs retenus correspondent à :

- La présence de pseudo tumeurs molluscoïdes
- La présence de nodules sous-cutanés
- Une peau d'aspect lisse et velouté
- Des subluxations et luxations articulaires fréquentes au niveau des genoux, épaules, articulations temporo-mandibulaires, correspondant aux complications de l'hyper-mobilité articulaire
- Une prédisposition aux ecchymoses
- Des manifestations de la fragilité tissulaire et notamment la présence d'hernies

- Des hernies post-opératoires
- Des antécédents familiaux.

1.2.2.2. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (18)

Cette forme correspond au type III de nosologie de Berlin.

Elle présente un mode de transmission autosomique dominant. Les bases moléculaires incriminées restent encore inconnues aujourd'hui en 2019.

Les deux critères diagnostiques majeurs retenus correspondent à :

- Une hyper-extensibilité cutanée d'intensité variable associée ou non à un aspect velouté
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée, principale manifestation de la pathologie, associée à des luxations très fréquentes.

Les critères mineurs retenus correspondent à :

- Des luxations articulaires fréquentes
- Des douleurs articulaires précoces handicapantes
- Des antécédents familiaux de syndrome d'Ehlers-Danlos hyper-mobile.

1.2.2.3. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire (18)

Cette forme correspond au type IV de la nosologie de Berlin.

Elle présente un mode de transmission autosomique dominant et est caractérisée par une anomalie de structure de la chaîne pro alpha 1 du collagène de III, codée par le gène *COL3A1*.

Les quatre critères diagnostiques majeurs retenus correspondent à :

- Une peau fine et transparente avec réseaux veineux visibles au niveau du thorax et abdomen
- La formation d'hématomes aberrants qui se résorbent mal
- Une fragilité tissulaire importante entraînant des complications pouvant engager le pronostic vital
- Un aspect du visage caractéristique avec diminution des tissus adipeux sous cutanés (nez fin, pommettes saillantes, lèvres fines, lobes d'oreilles

hypoplasiques, yeux globuleux).

Les critères mineurs retenus correspondent à :

- Une acrogérie (vieillesse prématurée des téguments des mains et des pieds)
- L'hypermobilité des petites articulations, surtout des doigts
- La rupture des tendons et des muscles
- L'apparition précoce de varices veineuses
- La présence de fistule artério-veineuses voire carotido- caverneuse
- L'apparition de pneumothorax, et chez certains patients un pneumo hémithorax
- La présence de récessions gingivales
- Les antécédents familiaux, ainsi que la mort subite d'un parent.

Les complications graves apparaissent généralement entre 20 et 40 ans, en moyenne à 23,5 ans (rupture d'organes pleins, perforations digestives, ruptures artérielles, complications accompagnant l'accouchement...). (21)

1.2.2.4. Le syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique (18)

Cette forme correspond au Type VI de la nosologie de Berlin.

Elle présente un mode de transmission autosomique dominant.

Les quatre critères majeurs retenus correspondent à :

- Une hyper-mobilité articulaire généralisée
- Une hypotonie musculaire à la naissance
- Une scoliose présente dès la naissance qui s'accroît avec le temps
- Une fragilité oculaire et de la sclérotique avec potentielle rupture du globe suite à traumatisme minime.

Les critères mineurs retenus correspondent à :

- Une fragilité tissulaire
- La formation d'ecchymoses aberrantes suite à des traumatismes minimes
- L'apparition de ruptures artérielles
- Une malformation oculaire avec une microcornée (œil de taille normale avec une cornée de diamètre inférieur à 10mm)

- Une ostéopénie visible à la radiographie
- Des antécédents familiaux.

1.2.2.5. Le syndrome d'Ehlers-Danlos arthrochaliasique (18)

Cette forme correspond aux types VII A et VII B de la nosologie de Berlin.

Elle présente un mode de transmission autosomique dominant. Elle est caractérisée par des anomalies au niveau des extrémités amino-terminales des chaînes pro alpha 1 (VIIA) et 2 (VIIB) du collagène de type I.

Les deux critères majeurs retenus correspondent à :

- Une hyper-mobilité articulaire généralisée importante avec luxations fréquentes
- Une luxation congénitale bilatérale de la hanche.

Les critères mineurs retenus :

- Une hyper-étirabilité cutanée
- Une fragilité tissulaire
- Une hypotonie musculaire
- Une cyphoscoliose
- Une ostéoporose modérée à l'âge adulte
- La formation d'ecchymoses anormales.

Les patients peuvent présenter une petite taille. Cette petite taille correspond à une complication de la luxation précoce des hanches et/ou de la cyphoscoliose.

1.2.2.6. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosporaxis (18)

Cette forme, qui a été très peu décrite dans la littérature, présente un mode de transmission autosomique récessif. Elle est caractérisée par un déficit en enzymes amino protéases nécessaires au clivage des fibrilles de collagène.

Les deux critères majeurs retenus correspondent à :

- Une fragilité cutanée sévère
- Une peau flasque et veloutée à une texture douce, associée à un visage semblable aux patients atteints de cutis laxa.

Les critères mineurs retenus correspondent à :

- Une fragilité tissulaire généralisée avec formation d'ecchymoses aberrantes, d'hernies et un potentiel risque de rupture de la membrane fœtale chez la femme enceinte.

Une fragilité tissulaire existe. Cependant, contrairement aux autres formes, la cicatrisation est normale et ne donne pas lieu à des cicatrices atrophiques.

1.2.2.7. Les autres formes de syndromes d'Ehlers-Danlos (18)

Ce sous-groupe correspond aux autres formes citées dans la nosologie de Berlin qui présentent une très faible prévalence et ne sont décrites que dans très peu de familles. (20)

Au cours des deux dernières décennies, la classification de Villefranche a largement été utilisée comme référence diagnostique. Depuis sa publication en 1998, un spectre complet de nouveaux sous-types de syndromes d'Ehlers-Danlos a été décrit. Le perfectionnement et l'évolution de la recherche génétique a permis d'identifier les mutations incriminées dans la quasi-totalité des formes. Suite à ces découvertes majeures et l'impulsion du consortium international « The Ehlers-Danlos Society », une nouvelle classification mettant en évidence 13 formes de syndromes a été publiée en 2017. (19)

1.2.3. Classification internationale des syndromes d'Ehlers-Danlos (2017)

Cette nouvelle classification, publiée en 2017, reconnaît 13 formes de syndromes d'Ehlers-Danlos et propose, pour chacune d'elles, un ensemble de critères cliniques diagnostiques majeurs et mineurs. Au vu de l'hétérogénéité phénotypique et génétique des sous-types, et le risque de superposition avec des pathologies au tableau clinique proche, le diagnostic définitif se base sur la confirmation moléculaire et l'identification des variants génétiques incriminés. Les étiologies moléculaires du syndrome d'Ehlers-Danlos hyper-mobile restant encore non identifiées, ses critères cliniques ont été revus afin de permettre une meilleure distinction avec d'autres troubles de l'hyper-mobilité articulaire. Cette nosologie reprend l'ensemble des données de la littérature relatives

à ce groupe de maladies rares. (19)

A travers cette nouvelle classification, nous présenterons les 13 sous-types de syndromes décrits, leurs manifestations cliniques à travers les critères diagnostiques majeurs et mineurs, ainsi que les mutations incriminées quand elles sont connues.

1.2.3.1. Syndrome d'Ehlers-Danlos classique (SEDc)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique dominant. Sa prévalence est estimée à 1/30 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une hyper-extensibilité de la peau (figure 1) et cicatrices atrophiques (figure 2)
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée (figure 3).

Les critères mineurs sont :

- Des ecchymoses fréquentes
- Une peau douce et pâteuse
- Une fragilité cutanée
- Des pseudotumeurs molluscoïdes correspondant à des lésions charnues retrouvées au niveau des cicatrices (figure 4)
- Des sphéroïdes sous-cutanés (corps sphériques durs palpables et mobiles au niveau des tibias et avant-bras)
- Des hernies (ou antécédents)
- La présence de plis épicanthiques (repli vertical de la peau de la paupière supérieure au bord du nez donnant un aspect de yeux bridés)
- Des complications de l'hyper-mobilité articulaire (par exemple, entorses, luxation/subluxation, douleur, pied plat flexible)
- Des antécédents familiaux d'un parent de premier degré.

Les critères minimums du SEDc sont :

L'hyper-extensibilité de la peau et les cicatrices atrophiques (critère majeur) associées soit à l'hyper-mobilité articulaire généralisée (autre critère majeur) ET/OU trois autres critères mineurs.(19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : la grande majorité des patients atteints de SED classique présente une mutation dans l'un des gènes codant pour le collagène de type V (*COL5A1* ou *COL5A2*).⁽²⁴⁾ Le collagène de type V, présent en faible quantité dans un grand nombre de tissus, s'associe au type I afin de former et réguler le diamètre des fibrilles de collagène. Une production insuffisante entraîne des anomalies dans la formation de ces fibrilles.⁽²⁵⁾ Plus rarement, des mutations des gènes codant pour collagène de type I (*COL1A1* et *COL1A2*) ont été identifiées. (2)



Figure 1. Hyper-extensibilité cutanée observée dans le SED classique (25)



Figure 2. Cicatrices caractéristiques observées dans le SED classique (25)

How to measure joint hypermobility

Beighton score

Degree of mobility by passive manoeuvres in 5 joints.
Total score: 0-9
Hypermobility: score: ≥ 5

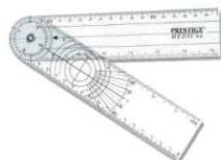
General:

- 1) Dorsiflexion of the little fingers beyond 90° ; one point for each hand;
 - 2) Apposition of the thumbs to the flexor aspect of the forearm; one point for each hand;
 - 3) Hyperextension of the elbows beyond 10° ; one point for each elbow;
 - 4) Hyperextension of the knees beyond 10° ; one point for each knee;
 - 5) Forward flexion of the trunk with knees fully extended so that the palms of the hand rest flat on the floor; one point.
- One point for each hypermobile joint

Beighton score



Goniometer used for measurement of joint mobility



Bulbena score

Degree of mobility by passive manoeuvres in 9 joints.
Total score: 0-10.
Hypermobility: ≥ 5 (women) and ≥ 4 (men).

Upper extremity:

- 1) Thumb: passive apposition of the thumb to the flexor aspect of the forearm < 21 mm;
- 2) Metacarpophalangeal: with the palm of the hand resting on the table, the passive dorsiflexion of the fifth finger is $\geq 90^\circ$;
- 3) Elbow hyperextension: passive hyperextension of the elbow $\geq 10^\circ$;
- 4) External shoulder rotation: with the upper arm touching the body, and the elbow fixed at 90° ; the forearm is taken in external rotation to $> 85^\circ$ of the sagittal plane (shoulder line);

Lower extremity – supine position:

- 5) Hip abduction: passive hip abduction $\geq 85^\circ$;
- 6) Patellar hypermobility: holding with one hand the proximal end of the tibia, the patella can be moved well to the sides with the other hand;
- 7) Ankle and feet hypermobility: an excess range of passive dorsiflexion of the ankle eversion of the foot can be produced;
- 8) Metatarsophalangeal: dorsal flexion of the toe over the diaphysis of the first metatarsal is $\geq 90^\circ$;

Lower extremity – prone position:

- 9) Knee hyperflexion: knee flexion allows the heel to make contact with the buttock.

General:

Presence or absence of ecchymoses (1 point for the presence of ecchymoses).
One point for each hypermobile joint

Figure 3. Score de Beighton permettant l'évaluation de l'hyper-mobilité articulaire (26)



Figure 4. Pseudotumeurs molluscoïdes du coude (27)

1.2.3.2. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type Classique (SEDcl)

Ce sous-type de SED présente un mode transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une hyper-extensibilité de la peau, avec texture de la peau velouteuse et absence de cicatrices atrophiques
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée avec ou sans dislocations récurrentes (plus généralement épaule et cheville)
- Des ecchymoses spontanées (figure 5).

Les critères mineurs sont :

- Des difformités du pied : avant-pied large et charnu, brachydactylie avec peau excessive ; pied plat ; hallux valgus
- Un œdème des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque
- Une légère faiblesse musculaire distale et proximale
- Une polyneuropathie axonale

- Une atrophie des muscles des mains et pieds
- Des mains acrogériques, doigts en maillet, clinodactylie, brachydactylie
- Un prolapsus rectal, utérin et/ou vaginal.

Les critères minimums du SEDcl sont :

L'association des trois critères majeurs ET des antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : Le SED de type classique est causé par des mutations bi-alléliques du gène *TNXB* aboutissant à une absence totale de production de tenascine X.(2) Cette glycoprotéine de la matrice extracellulaire, dont la fonction précise reste inconnue, est normalement fortement exprimée dans le tissu conjonctif musculaire, cutané et ligamentaire. (28)



Figure 5. Ecchymoses spontanées au niveau des membres inférieurs (1)

1.2.3.3. Syndrome d'Ehlers-Danlos Cardio-valvulaire (SEDcv)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Des problèmes cardio-vasculaires sévères progressifs (valve aortique, valve mitrale)
- Des implications cutanées : hyper-extensibilité de la peau, cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée ou limitée aux petites articulations.

Les critères mineurs sont :

- Formation d'hernies inguinales
- Une déformation du thorax (surtout pectus excavatum)
- Des dislocations articulaires
- Des déformations des pieds : pied plat, hallux valgus...

Les critères minimums du SEDcv sont :

Les problèmes cardiaques valvulaires graves progressifs ET antécédents familiaux compatibles avec la transmission autosomique récessive associés soit à un autre critère majeur ET/OU au moins deux autres critères mineurs. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : Le SED cardio-vasculaire est due à des mutations bi-alléliques de *COL1A2* se traduisant par une carence complète de la chaîne pro α 2 de collagène de type I. Le collagène de type I se retrouve exclusivement composé de chaînes pro alpha 1. (2)

1.2.3.4. Syndrome d'Ehlers-Danlos Vasculaire (SEDv)

Ce sous -type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique dominant. Sa prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/250 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Des antécédents familiaux de SEDv avec mutations responsables documentées dans le gène *COL3A1*
- Une rupture artérielle précoce avant 40 ans
- L'apparition de perforation spontanée du colon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou autre pathologie intestinale
- Une rupture utérine durant le troisième trimestre en l'absence de sévères

lésions périnéales antérieures

- La formation d'une fistule du sinus caverneux en l'absence de traumatisme.

Les critères mineurs sont :

- Des ecchymoses sans relation avec un traumatisme identifié et/ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos.
- Une peau translucide, fine avec une visibilité veineuse augmentée (figure 6)
- L'apparition d'un pneumothorax spontané
- Une acrogérie
- Présence d'un pied-bot
- Une dislocation congénitale de la hanche
- Une hyper-mobilité des petites articulations
- Une rupture des tendons et des muscles
- Présence d'un kératocône
- Des récessions gingivales
- L'apparition précoce de varices (avant l'âge de 30 ans et nullipare s'il s'agit d'une femme).

Les critères minimums du SEDv sont :

Le diagnostic clinique du SEDv reste difficile même pour un clinicien expérimenté. Tout antécédent familial, rupture précoce inexpiquée d'une artère ou du colon sigmoïde, pneumothorax spontané associé à d'autres critères mineurs doit aboutir à la réalisation d'examen complémentaires afin de rechercher ce sous-type de SED. Au vu du pronostic et de la potentielle gravité des complications du SEDv, le diagnostic reposera sur l'identification de la mutation causale de *COL3A1*. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : Le SED vasculaire est majoritairement causé par une mutation hétérozygote dans le gène *COL3A1*, codant pour les chaînes du collagène de type III. (29) Dans de rares cas, des variantes bialléliques peuvent être identifiées. (30) Le collagène de type III, homo-trimérique, est fortement exprimé dans les parois vasculaires et les organes creux. (29)



Figure 6. Peau fine et translucide laissant apparaître le réseau veineux chez un patient porteur d'un SED vasculaire (27)

1.2.3.5. Syndrome d'Ehlers-Danlos Hypermobile (SEDh) (19)

Ce sous-type de SED présente un mode transmission génétique autosomique dominant. Sa prévalence est estimée entre 1/5000 et 1/20 000.

Les bases moléculaires causales ne sont pas encore connues. Aucun test de référence n'est actuellement disponible pour poser de façon certaine le diagnostic de SEDh. Au vu de l'hétérogénéité clinique et génétique de ce sous-groupe, l'identification purement clinique de la pathologie reste complexe et incertaine.

Le diagnostic clinique de SEDh nécessite la présence simultanée de 3 critères :

Critère 1 : Hyper-mobilité articulaire généralisée (HAG) :

L'HAG est évaluée par le score de Beighton qui doit être supérieur ou égal à 5 sur 9. Au vu de l'importance de ce critère dans le diagnostic du SEDh et l'absence de test de référence, l'adaptation du score en fonction de l'âge, des antécédents sportifs et chirurgicaux sera nécessaire afin de ne pas sur ou sous évaluer l'hypermobilité. Ce critère reste source d'incertitude de par sa subjectivité et devra être évalué par un praticien expérimenté. Néanmoins, une normalisation des procédures de performances est nécessaire.

Critère 2 : Au moins deux des trois caractéristiques suivantes doivent être présentes pour valider le critère :

Caractéristique A : les manifestations systémiques d'un trouble du tissu conjonctif plus généralisé (un total de cinq doit être présent) :

- Une peau inhabituellement douce ou veloutée
- L'hyper-extensibilité cutanée légère
- Des stries inexplicables telles que des *striae distensae* ou *rubrae* à l'arrière, à l'aîne, aux cuisses, aux seins et/ou à l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes pré-pubères sans antécédents de gain ou perte de graisse corporelle ou de poids (figure 7)
- Des papules piézo-géniques bilatérales du talon (figure 8)
- Des hernies abdominales récurrentes ou multiples (par exemple ombilicale, inguinale, crurale)
- Une cicatrisation atrophique impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrices papyracées et/ou hémosidérotiques comme on le voit dans le SED classique (figure 9)
- La formation d'un prolapsus du plancher pelvien, rectal et/ou utérin chez les enfants, les hommes ou les femmes nullipares sans antécédents d'obésité morbide ou autre trouble médical prédisposant connu
- Un chevauchement dentaire et palais étroit (ou antécédents orthodontie).
- L'arachnodactylie
- Une envergure bras-hauteur $\geq 1,05$
- Présence d'un léger prolapsus de la valvule mitrale
- Une dilatation de la racine aortique avec Z-score $> +2$.

Caractéristique B : des antécédents familiaux avec au moins un parent de premier degré satisfaisant les critères diagnostiques actuels pour les SEDh.

Caractéristique C : des complications musculo-squelettiques (un minimum doit être présent) :

- Des douleurs musculo-squelettiques dans au moins deux membres, se répétant quotidiennement pendant au moins 3 mois
- Des douleurs chroniques et généralisées pendant ≥ 3 mois

- Des dislocations articulaires récidivantes ou instabilité franche des articulations, en l'absence de traumatisme.



Figure 7. Stries cutanées inexplicées chez une femme nullipare porteuse de SED hypermobile (31)



Figure 8. Papules piezogeniques au niveau du talon (2)



Figure 9. Comparaison des cicatrices observées dans les SED hypermobiles (A,B,C) et les SED classiques (D,E,F,G) (32). A : Cicatrice post-traumatique légèrement atrophique au niveau du genou. B : Mise en évidence de l'atrophie cutanée par pincement de la zone cicatricielle. C : Cicatrice post- chirurgicale légèrement élargie. D : Cicatrice d'aspect papyracée et hémossiderotique caractéristique au niveau du genou. E : Cicatrice papyracée avec aspect atrophique observable même sans pincement de la zone cicatricielle. F : Sphéroïdes sous-cutanés observables dans le SED classique. G : Pseudotumeur molluscoïde élargie au niveau du coude.

Critère 3 : la totalité des caractéristiques doivent être présentes pour valider ce critère :

- L'absence de fragilité inhabituelle de la peau, ce qui devrait orienter le diagnostic vers un autre type de SED
- L'exclusion d'autres troubles du tissu conjonctif héréditaires et acquis, y compris les maladies auto-immunes rhumatologiques. Chez les patients atteints d'un trouble du tissu conjonctif acquis (arthrite rhumatoïde...), seules les caractéristiques A et B du critère 2 sont à prendre en compte
- L'exclusion de diagnostics alternatifs qui peuvent également inclure l'hypermobilité articulaire via l'hypotonie et/ou la laxité du tissu conjonctif

comme les troubles neuromusculaires (myopathies...), autres troubles héréditaires du tissu conjonctif (autres types de SED, syndrome de Marfan...), et dysplasies squelettiques (ostéogenèse imparfaite). (19)

Il n'existe pas pour le moment de test moléculaire permettant de confirmer la présomption diagnostique. Une révision et application stricte des critères permettrait de réduire l'hétérogénéité retrouvée dans ce groupe de SED et préciser les recherches sur les voies moléculaires impliquées. (32)

1.2.3.6. Syndrome d'Ehlers-Danlos Arthrochaliasique (SEDa)

Ce sous-type de SED présente un mode transmission génétique autosomique dominant. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une dislocation bilatérale congénitale de la hanche (figure 10)
- L'hyper-mobilité articulaire généralisée sévère avec dislocations et subluxations associées
- Une hyper-extensibilité cutanée.

Les critères mineurs sont :

- Une hypotonie musculaire
- Une cyphoscoliose
- Une ostéopénie radiologiquement faible
- Une fragilité tissulaire avec cicatrices atrophiques
- Des ecchymoses fréquentes ne correspondant pas à l'intensité du traumatisme.

Les critères minimums du SEDa sont :

Une dislocation bilatérale congénitale de la hanche (critère majeur) associée soit à une hyper-extensibilité cutanée ET/OU une hyper-mobilité articulaire généralisée sévère ET au moins deux autres critères mineurs. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : Le SED arthrochaliasique est associé à des mutations hétérozygotes dans les gènes *COL1A1* ou *COL1A2* qui entraînent la synthèse de chaînes alpha I et II anormales pour le collagène de type I. (2)



Figure 10. Radiographie chez une patiente âgée de 7 jours montrant une dislocation bilatérale de la hanche (2)

1.2.3.7. Syndrome d'Ehlers-Danlos Dermato-sparaxique (SEDd)

Ce sous type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une fragilité extrême de la peau avec des déchirures congénitales ou postnatales
- Des particularités crânio-faciales caractéristiques évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance impliquant : des yeux proéminents et protubérants, des paupières gonflées, œdémateuses et une peau périorbitaire excessive, des plis épicanthiques, des fentes palpébrales descendantes, des sclérotiques bleutées, des grandes fontanelles et/ou de larges sutures crâniennes, une fermeture retardée des fontanelles et un menton hypoplasique (figures 11 et 12)
- Une peau affaissée avec des plis cutanés excessifs aux poignets et aux chevilles (figure 12)
- Une augmentation du plissement palmaire (figure 12)
- Une fragilité cutanée aux traumatismes sévères avec risque d'hématomes et d'hémorragies sous-cutanées

- Une hernie ombilicale (figure 13)
- Un retard de croissance postnatale
- Des membres courts
- Des complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif (fractures congénitales du crâne, hémorragie intracérébrale, cordon ombilical friable, déchirures congénitales de la peau, pneumothorax néonatal).

Les critères mineurs sont :

- Une texture cutanée douce et pâteuse
- Une hyper-extensibilité de la peau
- Des cicatrices atrophiques
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée
- Des complications de la fragilité viscérale (rupture de la vessie, rupture diaphragmatique, prolapsus rectal)
- Un développement moteur retardé
- Une ostéopénie
- Un hirsutisme
- Des anomalies dentaires (agénésies de dents permanentes, microdontie, morphologie anormale des molaires, attrition amélaire marquée sur les dents temporaires, hyperplasie gingivale, kystes de la lame dentaire)
- Des anomalies oculaires (myopie, astigmatisme)
- Un strabisme.

Les critères minimums du SEDd sont :

Une fragilité extrême de la peau ET présence des particularités crânio-faciales caractéristiques associées soit à un autre critère majeur ET/OU au moins trois critères mineurs. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : Le SED dermato-sparaxique est associé à des mutations bi-alléliques dans le gène *ADAMTS2* codant l'enzyme ADAMTS-2, principale N-protéinase du pro-collagène I. (2) Ces mutations aboutissent à une diminution de l'activité de ADAMTS-2 et donc un défaut de transformation du pro-collagène de type I en collagène mature. (33)



Figure 11. Visage caractéristique des SED dermato-sparaxique observé chez un patient de 22 mois (33)



Figure 12. Aspects cliniques du SED dermato-sparaxique chez un enfant de 6 ans (33). En haut à gauche : visage caractéristique de ce sous-type de SED. En haut à droite : observation d'une accentuation des plissements palmaires. En bas : observation des plis cutanés excessifs au niveau des poignets (à gauche) et des chevilles (à droite).



Figure 13. Hernie ombilicale observée chez un patient porteur de SED dermatosparaxique (33)

1.2.3.8. Syndrome d'Ehlers-Danlos Cyphoscoliotique (SEDk)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence reste inconnue.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une hypotonie musculaire congénitale pouvant conduire à un retard de développement moteur
- Une cyphoscoliose congénitale ou à début précoce progressive ou non progressive (figure 14)
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée sévère avec dislocations et subluxations (les épaules, hanches et genoux sont particulièrement touchés).

Les Critères mineurs sont :

- Une hyper-extensibilité de la peau
- Une peau facilement ecchymosée
- Une rupture ou anévrisme d'une artère moyenne
- Une ostéopénie ou ostéoporose
- Des sclérotiques bleutées
- Présence d'une hernie ombilicale ou inguinale
- Une déformation du pectus
- Un aspect marfanoïde (dolichocéphalie, fentes palpébrales tombantes,

- hypoplasie malaire)
- Un pied-bot varus équin
- Des anomalies oculaires (myopie, hypermétropie).

En fonction du gène incriminé on retrouve des critères mineurs spécifiques :

Gène *PLOD1* :

- Une fragilité cutanée avec ecchymoses faciles, peau friable, cicatrisation médiocre des plaies et cicatrices atrophiques
- Une fragilité et/ou rupture sclérale et oculaire
- Une microcornée
- Une dysmorphie faciale (oreilles basses, plis épicanthiques, fentes palpébrales inclinées vers le bas, pilosité inter sourcilière ou synophridie).

Gène *FKBP14* :

- Des affections auditives congénitales (neurosensorielles, conductrices ou mixtes)
- Une hyperkératose folliculaire
- Une atrophie musculaire
- Des diverticules de la vessie.

Les critères minimums du SEDk sont :

Une hypotonie musculaire congénitale ET une cyphoscoliose congénitale ou à début précoce (critères majeurs) associées soit à une hyper-mobilité articulaire généralisée ET/OU au moins trois critères mineurs généraux ou spécifiques aux gènes. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : le SED cyphoscoliotique est majoritairement associé à des mutations bialléliques retrouvées dans *PLOD1*, gène codant l'enzyme nommée PLOD1 ou LH1 (lysylhydroxylase1). La lysylhydroxylase1 joue un rôle essentiel comme enzyme de modification post-traductionnelle dans la biosynthèse du collagène par hydroxylation de certains résidus permettant la formation de sites de fixation des unités glucidiques, ainsi que dans la formation des réticulations du collagène intra et intermoléculaires. La carence en LH1 entraîne une altération de la formation de réticulations dans les collagènes avec une instabilité mécanique des tissus affectés. Plus rarement, des patients présentant des mutations bialléliques identifiées dans *FKBP14*, présentent également un phénotype similaire aux patients

SED cyphoscoliotique-*PLOD1*.(2) *FKBP14* code pour FKBP22, enzyme qui accélérerait le repliement protéique dans le réticulum endoplasmique et serait capable de se fixer au collagène de type III, VI ou X, mais pas directement au collagène de type I ou IV. (34)

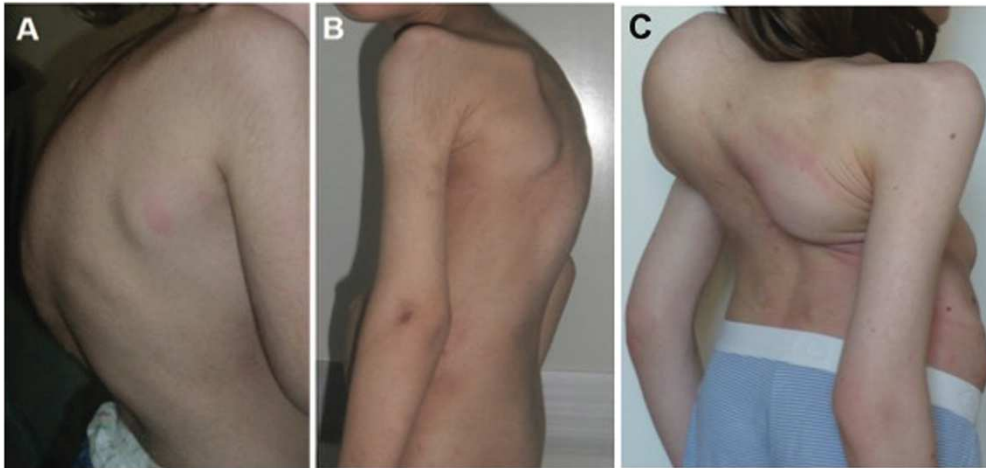


Figure 14. Cyphoscolioses observées chez des patients porteurs des mutations homozygotes de *PLOD1* (A et B) et *FKBP14* (C) (2)

1.2.3.9. Syndrome de la cornée fragile (BCS)

Ce sous type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur de la cornée centrale souvent < 400 μm sachant que l'épaisseur normale est de 500 à 570 μm)
- L'apparition d'un kératocône progressif précoce (déformation de la cornée, avec passage d'une forme sphérique à une forme conique)
- L'apparition d'un kératoglobe progressif précoce (déformation de la cornée vers l'avant lui donnant une forme de globe)
- Des sclérotiques bleues (figure 15).

Les critères mineurs sont :

- Une énucléation ou cicatrisation de la cornée à la suite d'une rupture antérieure
- Une perte progressive de la profondeur stromale de la cornée, en particulier

dans la cornée centrale

- Une myopie importante, avec une longueur axiale normale ou modérément augmentée
- Un décollement de la rétine
- Une surdité
- Une hyper-compliance des membranes tympaniques
- Une dysplasie du développement de la hanche
- Une légère hypotonie possible dans la petite enfance
- Une scoliose
- Une arachnodactylie
- Une hyper-mobilité des articulations distales
- La présence de pes planus et/ou hallux valgus (figure 16)
- Des légères contractures des doigts
- Une peau douce, d'aspect velouté et translucide.

Les critères minimums du BCS sont :

Présence d'une cornée fine (cornée centrale inférieure à 400 μm) avec ou sans rupture (critère majeur), associée soit à un autre critère majeur ET/OU au moins 3 autres critères mineurs. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : les gènes impliqués dans le syndrome de la cornée fragile sont connus au contraire des processus moléculaires qui restent flous. Le BCS est causé par des mutations bialléliques retrouvées dans deux gènes, *ZNF469* et *PRMD5*, encodant respectivement les protéines ZNF469 et PRMD5 dont la fonction est encore mal connue. PRMD5 est une protéine capable de réguler la transcription de plusieurs gènes jouant un rôle dans la formation de la matrice extracellulaire (35) et ZNF469 pourrait être impliqué dans la transcription et l'organisation fibrillaire des différents collagènes. Certaines familles atteintes ne présentent aucune des deux mutations, ce qui laisse suspecter que d'autres gènes pourraient être impliqués. (2)



Figure 15. Sclérotiques bleutées observée chez une patiente de 13 ans porteuse d'un syndrome de la cornée fragile causé par une mutation homozygote de *PRMD5* (2)



Figure 16. Hallux valgus bilatéral observé chez la même patiente iconographiée dans la figure 15 (2)

1.2.3.10. Syndrome d'Ehlers-Danlos Spondylodysplastique (SEDsp)

Ce sous type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une petite stature (progressif durant l'enfance)
- Une hypotonie musculaire (allant de la forme congénitale sévère à une apparition tardive et légère)
- Une incurvation des membres.

Les critères mineurs sont :

- Une hyper-extensibilité cutanée avec une peau pâteuse, translucide et fine

- La présence de pes planus
- Un développement moteur retardé
- Une ostéopénie
- Un retard du développement cognitif.

En fonction de la mutation incriminée on retrouve des critères mineurs propres au gène causal :

Gène *B4GALT7* :

- Une synostose radio-ulnaire
- Des contractions bilatérales du coude ou mouvement limité du coude
- Une hyper-mobilité articulaire généralisée
- Un pli palmaire transversal unique
- La présence de caractéristiques crânio-faciales (visage triangulaire, les yeux espacés, une exophtalmie, une bouche étroite, des oreilles basses, des cheveux épars, un visage plat, un front large, des sclérotiques bleues et une fente palatine/luette bifide)
- Des résultats radiographiques caractéristiques (une synostose radio-ulnaire, une fracture métaphysaire, une ostéopénie, une subluxation ou une dislocation de la tête radiale et des petites clavicules avec des extrémités médianes larges)
- La présence d'un pied plat (effondrement de la voute plantaire)
- Une hypermétropie sévère
- Une cornée voilée.

Gène *B3GALT6* :

- Une cypho-scoliose (congénitale ou début précoce, progressive)
- Une hyper-mobilité articulaire, généralisée ou limitée aux articulations distales, avec dislocations articulaires
- Des contractures articulaires (congénitales ou progressives)
- Des doigts particuliers (minces, effilés, arachnodactyles, spatulés, avec de larges phalanges distales)
- La présence d'un pied bot varus équin (figure 18)
- Des particularités crânio-faciales caractéristiques impliquant : une

hypoplasie du milieu du visage, la bosse frontale, des yeux proéminents, les sclérotiques bleues, les fentes palpébrales descendantes, le pont nasal abaissé, la lèvre supérieure longue, les oreilles basses, une macrognathie, la présence d'une fente palatine et une chevelure clairsemée (figure 17)

- Une anomalie de teinte des dents avec une teinte jaunâtre associée à un émail hypoplasique et un délabrement accéléré de l'organe dentaire
- Des résultats radiographiques caractéristiques (aplatissement des vertèbres, l'ilium court, un petit trochanter proéminent, une dysplasie acétabulaire, une fracture métaphysaire, une dysplasie métaphysaire de la tête fémorale, un mauvais alignement du coude, une dislocation de la tête radiale, une ostéoporose généralisée, des fractures cicatrisées)
- Une ostéoporose avec multiples fractures spontanées
- Un anévrysme de l'aorte ascendante
- Une hypoplasie pulmonaire, maladie pulmonaire restrictive.

Gène *SLC39A13* :

- Des yeux protubérants avec des sclérotiques bleutées
- Des paumes de mains finement plissées (figure 19)
- Une hyper-mobilité des articulations distales
- Une atrophie des muscles thénaires et doigts coniques (figure 19).

Les critères minimums du SEDpd sont :

Une petite stature ET une hypotonie musculaire (critères majeurs) associées aux anomalies radiographiques ET au moins 3 autres critères mineurs généraux ou spécifiques. (2)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : le SED spondylodysplastique est causé par des mutations bi-alléliques dans les gènes *B4GALT7* et *B3GALT6*, codant pour des galactosyl transférases, enzymes de l'appareil de Golgi modifiant les sites de liaison des glycosaminoglycanes avec les protéines de la matrice extracellulaire afin de permettre la formation de protéo-glycanes. (2) Ces protéo-glycanes se lient au collagène et en modifient la suprastructure. Il a été montré que les mutations incriminées entraînent une diminution de production et d'activité des GAGs, et donc des anomalies de structures du collagène. (36) On retrouve plus rarement des mutations bi-alléliques dans le gène *SLC39A13*, codant la protéine transmembranaire

ZIP13 qui régule l'afflux de zinc cytoplasmique. Plusieurs théories existent, mais ces mutations entraineraient la formation de protéines ZIP13 inactives et un défaut de régulation de la quantité de zinc intracellulaire avec notamment une surcharge au niveau du réticulum endoplasmique, inhibant l'action de certaines enzymes de modification des chaînes collagéniques. (37)



Figure 17. Caractéristiques faciales observées chez une patiente de 6 ans porteuse d'un SED spondylodysplastique causé par des mutations homozygotes de *B3GALT6* (2)



Figure 18. Pied bot varus équin observé chez la même patiente iconographiée dans figure 17 (2)



Figure 19. Plis palmaires affinés et doigts d'aspect conique observés chez un patient de 10 ans atteint d'un SED spondylodysplastique causé par des mutations homozygotes de *SLC39A13* (2)

1.2.3.11. Syndrome d'Ehlers-Danlos Musculocontractural (SEDmc)

Ce sous type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à moins de 1/1000 000.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Des contractions multiples congénitales, caractéristiques de contractures adduction-flexion et/ou pied bot varus équin
- Des traits crânio-faciaux caractéristiques, qui sont évidents dès la naissance ou au début de la petite enfance impliquant : une grande fontanelle, un hypertélorisme, des fentes palpébrales courtes et inclinées vers le bas et l'extérieur, des sclérotiques bleues, un nez court avec columelle hypoplasique, des oreilles basses et tournées, un palais haut, un philtrum long, une lèvre supérieure fine, une petite bouche, une micro-rétrognathie (figure 20)
- Les particularités cutanées caractéristiques, y compris l'hyper-extensibilité de la peau, la tendance aux ecchymoses, la fragilité cutanée avec formation de cicatrices atrophiques et des plis palmaires accentués.

Les critères mineurs sont :

- Des dislocations récurrentes/chroniques
- Des déformations du pectus
- Des déformations rachidiennes (scoliose, cyphoscoliose)
- Une singularité des doigts présentant une forme conique, élancée, cylindrique (figure 21)
- Des déformations progressives des pieds (figure 22)
- Des hématomes sous-cutanés de grande taille
- Une constipation chronique
- Une diverticulose du colon

- Un pneumothorax/hémopneumothorax
- Une néphrolithiase/cystolithiase
- Une hydronéphrose
- Une cryptorchidie chez les individus mâles
- Un strabisme
- Des anomalies oculaires de réfraction (myopie, astigmatisme)
- Un glaucome/pression intraoculaire élevée.

Les critères minimums du SEDmc sont :

À la naissance ou pendant la petite enfance : présence de contractions multiples congénitales ET de traits crânio-faciaux caractéristiques (critères majeurs).

À l'adolescence et à l'âge adulte : contractures multiples congénitales ET particularités cutanées caractéristiques (critères majeurs). (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : le SED musculocontractural est causé par des mutations bialléliques au niveau du gène *CHST14*, codant pour l'enzyme D4ST1 impliquée dans la synthèse du glycosaminoglycane dermatane sulfate. Le GAG dermatane sulfate compose normalement la décorine, protéo-glycane largement retrouvé dans la peau interagissant avec les fibrilles de collagène, impactant leur suprastructure. Ces mutations diminuent significativement la formation de dermatane sulfate et impactent l'organisation des fibrilles collagéniques. (38) Des mutations du gène *DSE* codant pour la dermatane sulfate épimérase, enzyme impliquée dans la chaîne d'action permettant l'activité de D4ST1, ont également été retrouvées. (2)



Figure 20. Visage caractéristique observé chez une patiente porteuse de SED musculocontractural âgée de 23 jours (2)



Figure 21. Doigts d'aspect conique, élancés et rides palmaires multiples observés chez une patiente présentant un SED musculocontractural causé par des mutations homozygotes de *CHST14* (2)



Figure 22. Déformations des pieds observées chez une patiente de 15 ans porteuse d'un SED musculocontractural (2)

1.2.3.12. Syndrome d'Ehlers-Danlos Myopathique (SEDm)

Ce sous type de SED présente un mode transmission génétique autosomique dominant ou autosomique récessif. Sa prévalence reste inconnue.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une hypotonie musculaire congénitale et/ou atrophie musculaire qui s'améliore avec l'âge
- Des contractures articulaires proximales (genou, hanche, coude)

- Une hyper-mobilité des articulations distales.

Les critères mineurs sont :

- Une peau fragile et pâteuse
- La présence de cicatrices atrophiques
- Un retard du développement moteur
- Une myopathie observée lors d'une biopsie musculaire.

Les critères cliniques minimums du SEDm sont :

- Une hypotonie musculaire congénitale, qui s'améliore avec l'âge (critère majeur) associée soit à un autre critère majeur ET/OU au moins trois critères mineurs. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Bases génétiques et moléculaires : Le SED myopathique est causé par des mutations hétérozygotes ou bialléliques dans *COL12A1*, codant pour les chaînes alpha du collagène de type XII. Le collagène de type XII est normalement retrouvé à la surface des fibres de collagène de type I et sert de pontage entre ces fibres et d'autres protéines du tissu conjonctif, apportant des propriétés biomécaniques dans les tissus où il est exprimé et notamment au niveau des muscles. (39) Un défaut de formation de ce collagène entraîne donc une désorganisation de la matrice extracellulaire aboutissant à une myopathie. Il n'est cependant pas exprimé au niveau des tendons et de la peau. De fortes similarités phénotypiques sont retrouvées avec les myopathies entraînées par des mutations du collagène de type VI, comme la myopathie de Bethlem. D'autres gènes encore non identifiés semblent être impliqués. (2)

1.2.3.13. Syndrome d'Ehlers-Danlos Parodontal (SEDp)

Ce sous type de SED présente un mode de transmission génétique autosomique dominant. Sa prévalence reste inconnue.

Les critères majeurs retrouvés sont :

- Une parodontite sévère et difficile à stopper à début précoce (enfance ou adolescence)
- Des gencives qui se décollent (figure 23)

- La présence de plaques pré-tibiales (figure 24)
- Des antécédents familiaux d'un parent au premier degré répondant aux critères cliniques.

Les critères mineurs sont :

- Une tendance aux ecchymoses
- Une hyper-mobilité articulaire, concernant surtout les articulations distales
- Une hyper-extensibilité et fragilité cutanée associée à des cicatrices anormales (étendues ou atrophiques)
- Une augmentation du taux d'infection
- Des hernies
- Des caractéristiques faciales marfanoïdes (dolichocéphalie, hypoplasie malaire, bouche étroite donnant un aspect allongé au visage)
- Une acrogérie.

Les critères minimums du SEDp sont :

Présence d'une parodontite sévère à début précoce (enfance ou adolescence) OU d'un décollement des gencives (critères majeurs) associés au moins à deux autres critères majeurs et un critère mineur. (19)

Le test moléculaire permettra de confirmer la présomption diagnostique.

Base génétiques et moléculaires : Le SED parodontal est causé par des mutations hétérozygotes spécifiques avec gain de fonction en *C1R* ou *C1S*, codant pour les sous-unités C1r et C1s du premier composant de la voie classique du complément. (40) Ces mutations donneraient lieu à des sous unités C1r et C1s mutantes capables de se lier de façon anormale aux chaînes des collagènes de type I et III, ainsi qu'à d'autres précurseurs du tissu conjonctif. Des mutations hétérozygotes plus importantes ou homozygotes sur ces gènes, entraînant la formation des sous unités C1r et C1s dysfonctionnelles ou leur absence totale, ne sont pas responsables du même tableau phénotypique. (2)



Figure 23. Anomalies parodontale observées dans le SED parodontal (40). A : tissus gingivaux observés chez un individu sain chez lequel on distingue la gencive attachée (AG) kératinisée d'une hauteur d'environ 4mm bordant la papille inter-dentaire (IP) et la gencive libre (FG). La ligne de jonction muco-gingivale met en évidence la muqueuse alvéolaire (AM). B et C : tissus gingivaux observés chez un enfant (B) et un adulte (C) atteints. La gencive attachée est absente et la muqueuse alvéolaire s'étend jusqu'à la gencive libre et la papille inter-dentaire. Une perte de papille inter-dentaire et des recessions importantes sont observées chez l'adulte malgré une hygiène correcte (C). D : radiographie chez un patient sain montrant un niveau osseux atteignant quasiment la jonction amélo-cementaire. E : radiographie d'un patient atteint de 24 ans mettant en évidence une alvéolyse généralisée accentuée et quasiment terminale au niveau des incisives mandibulaires.



Figure 24. Plaques pré-tibiales chez un patient porteur d'un SED parodontal causé par une mutation hétérozygote de C1R (41)

La présomption diagnostique des SED et de leurs sous types devra être confirmée par l'identification des mutations génétiques causales quand cela est possible (figure 25). Une absence de résultats de confirmation par test moléculaire ne peut exclure totalement le diagnostic de SED, certains types spécifiques de mutations ne pouvant être identifiés par les techniques moléculaires de diagnostic standard. Néanmoins, en l'absence de résultats probants concernant les gènes impliqués dans le sous type de SED suspecté, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés.(19)

TABLE I. Clinical Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes, Inheritance Pattern, and Genetic Basis					
Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein	
1	Classical EDS	cEDS	AD	Major: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Type V collagen Type I collagen
2	Classical-like EDS	clEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3	Cardiac-valvular	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> (biallelic mutations that lead to <i>COL1A2</i> NMD and absence of pro α 2(I) collagen chains)	Type I collagen
4	Vascular EDS	vEDS	AD	Major: <i>COL3A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Type III collagen Type I collagen
5	Hypermobile EDS	hEDS	AD	Unknown	Unknown
6	Arthrochalasia EDS	aEDS	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Type I collagen
7	Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22
9	Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10	Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	β 4GalT7 β 3GalT6 ZIP13
11	Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE
12	Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	<i>COL12A1</i>	Type XII collagen
13	Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive, NMD, nonsense-mediated mRNA decay.

Figure 25. Tableau récapitulatif de la classification internationale des syndromes d'Ehlers-Danlos de 2017 mettant en évidence les différents sous-types, leurs modes de transmission génétique, les mutations et les protéines incriminées (19)

Un tableau récapitulatif reprenant les différents sous-types, leurs abréviations, les gènes et les protéines impliquées ainsi que les différentes manifestations bucco-dentaires potentiellement associées est disponible en annexe (Annexe n°3)

1.2.4. Un nouveau sous-type identifié : le syndrome d'Ehlers-Danlos AEBP1

En avril 2018, un nouveau sous-type de syndrome d'Ehlers-Danlos a été identifié. Cette forme, qui présente un mode transmission autosomique récessif, met en jeu des mutations bi alléliques dans le gène *AEBP1*, codant pour la protéine carbopeptidase-like aortique (ACLP). Cette protéine, exprimée dans l'os, le système vasculaire et le derme, s'associe aux fibres collagéniques dans la matrice extracellulaire. Elle joue un rôle dans la réparation tissulaire mais également dans la prolifération et la différenciation des fibroblastes. Les principales manifestations cliniques retrouvées sont une peau en excès et hyper-extensible, une hyper-laxité articulaire, une cicatrisation anormale et de l'ostéoporose.(42)

PARTIE 2 :
IMPLICATIONS DES
SYNDROMES D'EHRLERS-
DANLOS EN MEDECINE
BUCCO-DENTAIRE

2. IMPLICATIONS DES SYNDROMES D'EHlers-DANLOS EN MEDECINE BUCCO-DENTAIRE

Les syndromes d'Ehlers-Danlos correspondent à un groupe de maladies rares héréditaires des tissus conjonctifs mettant en jeu des gènes et mutations affectant directement ou non les différents types de collagènes. Les molécules de collagène sont exprimées dans un grand nombre de tissus et permettent l'organisation et la résistance de ces derniers. Au niveau bucco-dentaire, elles sont largement retrouvées dans la dentine et le cément mais également dans les tissus parodontaux tels que le ligament alvéolo-dentaire, l'os alvéolaire et la gencive attachée. Une modification dans la biosynthèse de ces protéines entraîne des bouleversements structuraux importants au niveau de certains organes aboutissant à une perte de résistance et une fonction perturbée associées à des manifestations cliniques et des symptômes pouvant être handicapants pour le patient.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos entraînent un certain nombre d'implications médicales et chirurgicales qui doivent être connues et maîtrisées par le chirurgien-dentiste afin de permettre une prise en charge adaptée non iatrogène mais également une identification précoce de la maladie si nécessaire. Effectivement, les syndromes d'Ehlers-Danlos présentent plusieurs manifestations crânio-faciales et bucco-dentaires spécifiques pouvant placer le spécialiste de la sphère buccale au premier rang dans le diagnostic de ces pathologies. Le chirurgien-dentiste devra également prendre en compte les différentes implications systémiques et locales, anticiper les différents risques infectieux et hémorragiques afin d'adapter ses séances de soins pour aboutir une prise en charge confortable et sécurisée du patient.

2.1. Manifestations crânio-faciales et bucco-dentaires des syndromes d'Ehlers-Danlos

Les syndromes d'Ehlers-Danlos présentent de nombreuses manifestations bucco-dentaires et crânio-faciales, souvent ignorées par les professionnels de santé mais largement handicapantes sur le plan fonctionnel pour le patient. Le chirurgien-dentiste, spécialiste de la sphère oro-faciale, peut être le premier à évoquer le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos devant un tableau clinique caractéristique et permettre

l'identification précoce de la pathologie.

Ces manifestations phénotypiques, variables en fonction des sous-types, touchent généralement les dents par leurs formes et leurs structures, le support parodontal et gingival, la muqueuse buccale mais également le massif crânio-facial avec des troubles des articulations temporo-mandibulaires et la présence de morphotypes faciaux caractéristiques. La recherche de ces signes spécifiques sera à corrélée à une anamnèse médicale personnelle et familiale poussée. (43) Un tableau récapitulatif est disponible en annexe (annexe n°3).

2.1.1. Anomalies de l'organe dentaire

2.1.1.1. Anomalies de forme et de taille

Des anomalies de forme, qu'elles soient coronaires (figure 26) ou radiculaires (figures 27 et 28), sont évoquées dans la littérature. Les cuspides des prémolaires et molaires temporaires et permanentes sont fréquemment hautes et marquées et les sillons très anfractueux. Ces caractéristiques anatomiques peuvent être responsables d'une augmentation du risque carieux individuel surtout en cas d'hygiène bucco-dentaire non maîtrisée. Au niveau radiculaire, les racines sont généralement courtes et peuvent présenter des courbures plus ou moins importantes (figures 27 et 28) ce qui devra être pris en compte lors de la réalisation d'avulsion ou de traitement de racines. Les traitements de racines pourront également être compliqués par des calcifications intrapulpaires (figure 29) largement retrouvées et allant jusqu'à une oblitération complète de la chambre et des canaux.(44) D'autres anomalies de forme telles que des fusions radiculaires et un taurodontisme des molaires (figure 29) ont également été notées. Les anomalies de taille décrites dans la littérature correspondent à des cas de microdentie.(2)



Figure 26. Anomalies de forme observées chez un patient porteur d'un SED spondylodysplastique lié à *SLC39A13* (2)



Figure 27. Dilacération radiculaire d'une 18 observée chez un patient porteur de SED classique (45)

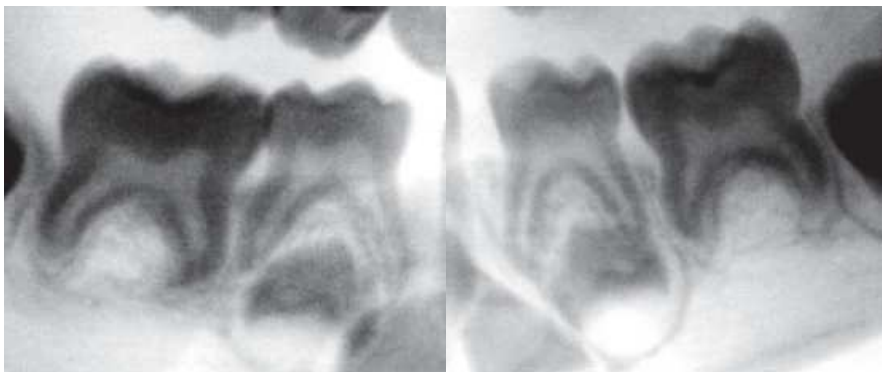


Figure 28. Incurvations radiculaires observées chez un patient atteint de SED classique (46)



Figure 29. Radiographie panoramique de la même patiente que la figure 26 mettant en évidence des calcifications intra-pulpaire des incisives mandibulaires et taurodontisme des molaires maxillaires et mandibulaires permanentes (45)

2.1.1.2. Anomalies de structure

Concernant les anomalies de structure, des hypoplasies amélaire peuvent être présentes et responsables d'hypersensibilité dentinaire ainsi que de fragilité de l'organe dentaire associée à une augmentation du risque carieux et de la fréquence de fractures coronaires. (47) Dans une étude de 2007, De Coster et al. (48) mettent en évidence des anomalies ultra-structurales de la dentine des dents permanentes chez deux patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos classique et dermatosparaxis (figure 30).

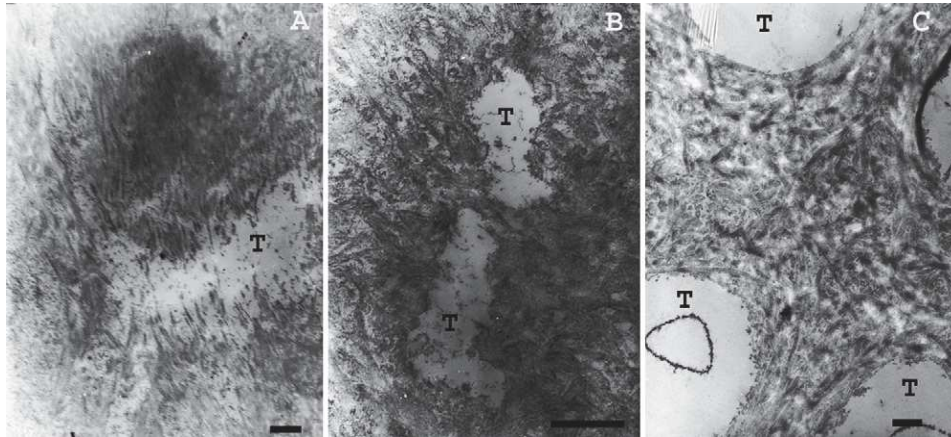


Figure 30. Anomalies structurales dentinaires observées sur des coupes en microscopie électronique en transmission. A : observation de tubules dentinaires mal délimités et de fibres de collagènes fines et mal organisées chez un patient SED de type dermatosparaxis. B : observation de fibres de collagène courbes, fines et densément regroupées autour de tubules dentinaires mal délimités chez un patient SED classique. C : observation d'un réseau collagénique régulier avec des fibres bien organisées et des tubules dentinaires bien délimités chez un patient sain (48)

2.1.1.3. Anomalies de nombre et d'éruption

Des anomalies de nombre par défaut avec des agénésies de dents permanentes ont été rapportées mais elles restent beaucoup moins importantes que les anomalies de forme et de structure. Le palais étroit et ogival fréquemment retrouvé est la plupart du temps mis en cause dans les inclusions et/ou de malpositions dentaires. (46)

2.1.2. Anomalies et atteintes parodontales

Selon une étude de 2005, les parodontopathies seraient retrouvées chez environ un tiers de patient atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos contre seulement 15% dans la population générale saine. (49)

Une parodontite précoce sévère serait retrouvée dans les formes parodontales et vasculaires aboutissant à une perte rapide du support parodontal et d'organes dentaires entre la première et troisième décade et ce malgré l'absence de facteurs de risque et une hygiène maîtrisée. (47) Cependant, selon une revue systématique de 2017, ce signe serait exclusivement associé au SED parodontal. (50) Il faudra faire le diagnostic différentiel avec les parodontites agressives non syndromiques en recherchant d'autres signes cliniques majeurs ou mineurs classiquement retrouvés

dans ce type de syndrome comme la présence de plaques pré-tibiales, d'ecchymoses, de signes d'hyper-mobilité articulaire et notamment des articulations distales, d'une hyper-extensibilité et d'une fragilité cutanée associée à des cicatrices anormales, de caractéristiques faciales marfanoïdes et d'une acrogérie.(47) Les manifestations orales spécifiques du syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIII ou parodontal correspondent à une parodontite précoce sévère apparaissant avant la troisième décennie sans formation de poches parodontales, une gencive attachée absente ou très fine accompagnée de récessions importantes (figure 31) et une inflammation gingivale exagérée face à un indice de plaque faible.(50)

D'autres anomalies parodontales telles que des récessions, saignements et hypertrophies gingivales ont été décrites dans d'autres formes de SED, notamment les types classiques et dermato-sparaxique.(50)



Figure 31. Radiographie panoramique (à gauche) à 29 ans et photographie intra buccale (à droite) à 30 ans d'un patient atteint de SED parodontal (2). On observe des récessions importantes, une absence de gencive attachée et une perte osseuse importante sans formation de poches parodontales malgré une hygiène maîtrisée.

2.1.3. Anomalies de la muqueuse buccale

La fragilité tissulaire retrouvée dans la quasi-totalité des formes se manifeste également au niveau de la muqueuse buccale qui se déchire facilement et donne lieu à des hématomes et blessures aberrantes, même après traumatismes minimes. (43) Ces lésions se forment préférentiellement au niveau des joues, du palais (figure 32) ou des processus alvéolaires suite à la mastication et au brossage. (46) Des pétéchies intra buccales ont également été observées (figure 33). (45) Selon une étude de De Felice (51), les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique et

hypermobile présenteraient significativement plus d'agénésies des freins linguaux (figure 34) et labiaux inférieurs que la population générale saine. Ces résultats nécessitent cependant l'appui d'autres études pour valider l'utilisation de ce signe anatomique comme critère diagnostique. (52) Dans le même sens, Abel et Carrasco mettent en évidence la capacité de ces patients à toucher leur pointe du nez avec leur langue. Ce signe, connu sous le nom de signe de Gorlin (figure 35), serait présent chez plus de la moitié des malades contre seulement 10% de la population générale saine. (44)



Figure 32. Lésion palatine en cicatrisation retrouvée chez un patient porteur de SED hypermobile témoignant de la fragilité muqueuse (46)



Figure 33. Pétéchies palatines observée chez une patiente de 7 ans présentant un SED hypermobile (45)



Figure 34. Agénésie du frein lingual observée chez un patient porteur de SED hypermobile (44)



Figure 35. Signe de Gorlin (44)

2.1.4. Anomalies crânio-faciales et troubles du sommeil

Des anomalies crânio-faciales ont été rapportées dans la majorité des sous-types avec notamment la présence de palais étroits et profonds accompagnés d'encombrement dentaire ainsi que la présence au niveau du visage de plis épicanthiques et yeux protubérants. (43) Ces signes peuvent être plus ou moins marqués en fonction du type de syndrome et du patient. On retrouve également, pour certaines formes, un aspect caractéristique du visage qui doit évidemment interpeller les professionnels de santé. (19) Ainsi, pour la forme vasculaire, le réseau veineux facial est visible sous une peau translucide. (29) Chez les patients atteints de la forme dermato-sparaxique on observe des yeux proéminents avec des paupières gonflées, œdémateuses, des fentes palpébrales descendantes, des sclérotiques bleues, des grandes fontanelles et/ou de

larges sutures crâniennes et un menton hypoplasique. Un visage caractérisé par des oreilles basses, des yeux bridés et une synophridie est retrouvé dans le sous-type cyphoscoliotique. Les formes spondylodysplastiques présentent un visage caractérisé soit par une forme triangulaire, un profil plat, des yeux espacés et protubérants, un front large, des cheveux épars et une fente palatine associée ou non à une lèvre bifide correspondant aux mutations bi-alleliques *B4GALT7* ; soit par une hypoplasie du milieu du visage associé à une bosse frontale, des oreilles basses, une macrognathie, une fente palatine et une lèvre supérieure longue correspondant au gène *B3GALT6*. On observe chez les patients atteints du sous-type musculocontractural des traits crânio-faciaux spécifiques, évidents dès la naissance, comprenant un hypertélorisme, des fentes palpébrales courtes et inclinées, des sclérotiques bleutées, un nez court avec une columelle hypoplasique, un philtrum long associé à une petite bouche et une micro-retrognathie. Un visage allongé marfanoïde a été décrit chez les patients présentant un syndrome d'Ehlers-Danlos de type parodontal. (2)

Au vu de l'hétérogénéité clinique de ces syndromes, il est évident qu'il est impossible pour le chirurgien-dentiste de connaître la totalité de ces caractéristiques crânio-faciales. Cependant, l'observation de ces visages devra pousser le praticien à enquêter sur d'autres signes cliniques associés et orienter la recherche diagnostique vers un potentiel syndrome, en collaboration avec le médecin traitant et les réseaux de Centres de Référence/Compétence Maladies Rares.

Selon une étude de Guillemainault (53), les structures crânio-faciales précédemment décrites semblent être propices au développement de troubles respiratoires du sommeil. Les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos présenteraient fréquemment des syndromes d'apnée et d'hypopnée du sommeil responsables de fatigue diurne. Une identification précoce de ces troubles permettrait une prise en charge orthodontique et rééducative rapide, dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces patients. (36) Cependant, les douleurs articulaires nocturnes sont également largement reconnues comme responsables de troubles du sommeil par les patients et nécessite la plupart du temps l'utilisation de médicaments antalgiques pour être soulagées. (54)

2.1.5. Dysfonction des articulations temporo-mandibulaires et instabilité crânio-cervicale

L'hyper-mobilité articulaire est un des signes majeurs des syndromes d'Ehlers-Danlos observée dans la totalité des sous-types à des degrés variables. Le lien entre hyper-mobilité et dysfonction temporo-mandibulaire a été démontré dans plusieurs études. (43) L'articulation temporo-mandibulaire, au même titre que les différentes articulations du corps, peut être sujette à des dislocations, luxations et autres complications associées à l'hyper-mobilité (55). Ces dysfonctions temporo-mandibulaires peuvent être à l'origine de luxations discales réversible ou non pouvant aller à terme jusqu'à une dégénérescence de l'articulation. Les principaux symptômes retrouvés sont une limitation de l'ouverture buccale associée ou non à une déviation, des crépitements et claquements à l'ouverture et/ou fermeture, la présence de douleur au niveau des muscles masticatoires, l'impossibilité de mettre les dents en occlusion, le blocage du patient position bouche ouverte, la présence de maux de tête, de douleurs dentaires (au froid et à la percussion) et cervicale avec parfois des difficultés à mouvoir la nuque. Le mouvement d'ouverture buccale met un jeu un mouvement de rotation pure au niveau du condyle dans ses 33 premiers millimètres, puis au-delà un mouvement de translation le long de la surface articulaire. Ce dernier mouvement est propice à la dislocation du disque articulaire. Les patients atteints d'hyper-mobilité présentent une ouverture buccale généralement supérieure à la moyenne et un risque plus élevé de dysfonctions. (43) Ces complications surviennent généralement à la suite d'une ouverture buccale prolongée (soins, intubation), d'évènements traumatiques (coups, rixe), d'épisodes de bruxisme ou parafonctions, de pathologies dégénératives des surfaces articulaires ou d'une occlusion mal réglée. Depuis 1934, plusieurs études ont également mis en évidence le lien entre troubles de posture, dysfonctions temporo-mandibulaires et maux de tête. (43) De Laat et al. mettent évidence une proportion plus importante de troubles cervicaux posturaux chez les patients présentant des dysfonctions temporo-mandibulaires que ceux qui n'en n'ont pas. (56) Dans le même sens, selon une étude de Di Giacomo et al. publiée en 2018, les principaux symptômes accompagnant ces dysfonctions chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos étaient des maux de tête et des douleurs cervicales. (57) Au vu de l'importante fréquence des troubles posturaux chez ces malades et leur impact sur la fonction de

l'articulation temporo-mandibulaire, il sera nécessaire d'entreprendre une prise en charge multidisciplinaire afin de permettre un soulagement efficace contribuant à une amélioration de la qualité de vie des patients. (43)

2.2. Implications médicales, chirurgicales et adaptation des séances de soins par le chirurgien-dentiste chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos

Les syndromes d'Ehlers-Danlos présentent, par leur caractère multi systémique, une large palette de signes impliquant un grand nombre de tissus et d'organes différents. Les patients atteints par ces syndromes présentent des caractéristiques cliniques nécessitant la mise en place de précautions particulières avant leur prise en charge bucco-dentaire. L'anticipation des risques, tant au niveau local que général, passe par une connaissance de la pathologie et ses implications médicales et chirurgicales par l'équipe soignante, mais également par l'élaboration d'un interrogatoire médical précis afin d'avoir toutes les informations sur les potentiels antécédents, pathologies associées et traitements en cours du patient. Ces connaissances, nécessaires à une organisation adaptée des séances de soins, permettront l'élaboration d'un plan de traitement personnalisé et une prise en charge confortable et sécurisée du patient.

2.2.1. Douleur, fatigue et impact psychologique sur le patient

Les douleurs musculo-squelettiques et articulaires sont des symptômes largement retrouvés dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. Elles sont très souvent source d'handicap fonctionnel pour les patients. (58) Leur localisation et intensité évoluent avec l'âge, passant de douleurs d'intensité croissante pendant l'enfance à des douleurs chroniques généralisées à l'âge adulte. (59) Au vu des résultats chirurgicaux peu prédictibles chez ces patients, le traitement de choix se doit d'être le moins invasif possible. La prescription de médicaments antalgiques permet un soulagement efficace dans les premières phases mais leur efficacité diminue avec l'évolution chronique de la maladie. La prise en charge de ces douleurs d'origines multifactorielles et des incapacités qu'elles entraînent, nécessite une approche multidisciplinaire complexe mettant en jeu des psychiatres, des neurologues, des kinésithérapeutes et des

médecins orthopédistes. (31)

La fatigue chronique est aujourd'hui largement reconnue comme une des principales manifestations associées aux syndromes d'Ehlers-Danlos et notamment la forme hypermobile. Selon une étude, plus de trois quarts des patients ressentiraient une fatigue sévère, symptôme qui s'aggraverait avec l'âge et impacterait tout autant la qualité de vie des patients que la douleur. Les troubles du sommeil et de la concentration, le fonctionnement social, l'auto-efficacité, l'intensité de la douleur, la faiblesse musculaire ainsi que plus récemment la dysautonomie semblent avoir été identifiés comme des facteurs déterminants dans le développement du phénomène de fatigue (60). Il est important de noter que la perturbation du sommeil chez ces patients est provoquée par les douleurs chroniques mais également par des syndromes d'apnée et d'hypopnée du sommeil favorisés par les morphotypes faciaux spécifiques rencontrés. (36)

La fatigue et les douleurs chroniques retrouvées dans les pathologies d'Ehlers-Danlos retentissent directement sur la qualité de vie des patients tant au niveau fonctionnel que psychologique. L'anxiété, la dépression et les comportements à risque tels que la consommation de tabac et d'alcool sont de plus de plus fortement associés à ces syndromes qui nécessitent la mise en place d'un suivi psychologique dans une démarche de prise en charge globale et multidisciplinaire. (61)

Il est essentiel que le chirurgien-dentiste ne néglige pas les autres aspects de la maladie et adapte ces séances de soins. En raison de la fatigue et des douleurs chroniques, des séances courtes seront préférées chez ces patients. L'accompagnement psychologique est souvent nécessaire au cabinet dentaire, milieu largement reconnu comme anxiogène. L'accumulation de ces symptômes peut souvent faire passer l'hygiène bucco-dentaire au second plan auquel cas il sera nécessaire de mettre en place des séances de motivation.

2.2.2. Anomalies cardio-vasculaires et niveau de risque d'endocardite infectieuse

La présence d'une insuffisance ou d'un prolapsus valvulaire, généralement mitral, est très souvent retrouvé chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos. Dans la plupart des cas, si absence de pathologies associées, ces anomalies cardiaques

restent totalement asymptomatiques et ne nécessitent aucun traitement particulier. (31) Jusqu'en 2011 et la publication des nouvelles recommandations de l'AFSSAPS concernant la prescription d'antibiotiques en odontostomatologie, la majorité de ces patients étaient considérés à risque d'endocardite infectieuse en raison de ces anomalies valvulaires et la mise en place d'une antibioprophylaxie était nécessaire avant la réalisation d'un certain nombre de soins dentaires. (47) Aujourd'hui, seuls sont considérés comme à haut risque d'endocardite infectieuse les patients avec des antécédents d'endocardite, les patients porteurs de prothèse valvulaire ou présentant une cardiopathie congénitale cyanogène. Chez ces malades certains actes bucco-dentaires nécessitent la mise en place d'une antibioprophylaxie et d'autres sont formellement contre-indiqués. (62) Chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos ne présentant pas d'autres antécédents médicaux, il n'existe théoriquement aucun risque d'infection oslérienne.

2.2.3. Risque hémorragique

La prise en charge chirurgicale des patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos est largement compliquée par une fragilité vasculaire potentiellement retrouvée dans l'ensemble des sous-types. Le risque hémorragique, d'importance variable selon les formes, est majoré dans les syndromes de type vasculaire, cyphoscoliotique et classique impliquant le collagène I. En raison de la fragilité des organes internes, des risques de ruptures vasculaires spontanées et des risques de complications hémorragiques graves per et post-opératoires associées, le recours aux thérapeutiques chirurgicales, notamment viscérales, est réservé aux cas extrêmes ne pouvant être traités autrement. (31) Bien que la chirurgie dentaire paraisse moins invasive, elle nécessite également une anticipation du risque hémorragique et la mise en place d'un protocole d'hémostase locale spécifique qui sera détaillé dans la partie prise en charge. Les bilans sanguins montrent généralement des résultats normaux, mis à part un temps de saignement pouvant être légèrement prolongé. L'utilisation d'un protocole desmopressine est discutable en fonction des patients, du type d'intervention et du risque hémorragique qui y est associé. (63)

2.2.4. Risque infectieux local et cicatrisation

Chez les patients porteurs de syndrome d'Ehlers-Danlos, une cicatrisation lente et de médiocre qualité est retrouvée. Les cicatrices formées sont fragiles mécaniquement et peuvent présenter un aspect papyracé ou atrophique disgracieux avec parfois une répartition inégale des pigmentations. Afin d'optimiser une cicatrisation déjà perturbée, il est essentiel de suturer les sites opératoires le plus minutieusement possible, sans tension sur les berges, et de maintenir les sutures deux à trois fois plus longtemps que chez un patient sain. L'utilisation d'un fil non résorbable est préférable pour limiter les phénomènes inflammatoires sur le site cicatriciel. La fragilité des tissus peut être responsable d'une rupture précoce des points. Après intervention, le patient doit rester au repos pour éviter que les sutures ne lâchent. (31)

2.2.5. Prescriptions médicamenteuses

La prescription de vitamine C à haute dose est conseillée chez les patients porteurs de syndromes d'Ehlers-Danlos, l'acide ascorbique participant à l'amélioration de la cicatrisation, du temps de saignement et du tonus musculaire. La prise d'antalgiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de myorelaxants est fréquente afin de soulager les douleurs musculo-squelettiques. Il est important de noter qu'au vu du risque hémorragique lié à la structure vasculaire, la prescription de médicaments anticoagulants ou d'acide acétylsalicylique est contre-indiquée. (64) Comme pour tous les patients, un interrogatoire médical est nécessaire afin d'adapter les prescriptions médicamenteuses aux antécédents et traitements en cours du patient. (63)

2.3. Prise en charge des patients atteints de Syndrome d'Ehlers-Danlos par le chirurgien-dentiste

Il est important de noter que le chirurgien-dentiste peut être placé au premier rang dans la démarche d'identification de certaines maladies rares et notamment les syndromes d'Ehlers-Danlos. En effet, même si le spécialiste de la sphère buccale pose

rarement le diagnostic positif, il se doit de réorienter au mieux les patients vers des structures spécialisées devant un tableau phénotypique suspect. La collaboration des professionnels de santé avec les centres de référence maladies rares (CRMR) permet une identification précoce de la maladie et la mise en place d'un parcours de soin multidisciplinaire adapté et efficace. De plus, les syndromes d'Ehlers-Danlos présentent dans leur expression phénotypique plusieurs manifestations oro-faciales tendant à augmenter le risque carieux individuel et diminuer la qualité de vie des patients. Ces anomalies, qu'elles soient dentaires, occlusales, parodontales ou combinées, nécessitent la mise en place d'une prise en charge bucco-dentaire précoce associée à un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste. Bien que la prévention soit au premier rang chez ces patients, les recours aux traitements chirurgicaux, parodontaux, conservateurs et orthodontiques semblent tout autant nécessaires. Le traitement des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire rentre également dans le rôle du chirurgien-dentiste et nécessitera la plupart du temps une prise en charge pluridisciplinaire. Pour une réalisation sûre et sécurisée de ces actes, le chirurgien-dentiste devra tenir compte de l'ensemble des antécédents du patient et des implications médicales et chirurgicales de ces syndromes. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de consensus ou de protocole défini pour la prise en charge bucco-dentaire de ces malades.

2.3.1. Chirurgien-dentiste, diagnostic et collaboration avec les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et les associations de patients

A l'instar de plusieurs maladies rares, les syndromes d'Ehlers-Danlos peuvent présenter des manifestations orales atypiques comme décrites précédemment. L'observation de signes cliniques bucco-dentaires particuliers associée à un interrogatoire médical complet devra alerter le chirurgien-dentiste sur l'identification d'une potentielle maladie systémique. Bien sûr, le chirurgien-dentiste n'est que très rarement à l'origine du diagnostic positif des syndromes d'Ehlers-Danlos, mais il est cependant nécessaire qu'il puisse réorienter les patients vers des structures spécialisées adaptées (associations et/ou Centres de Référence Maladies Rares) en cas de suspicion de maladies rares afin de permettre l'identification et la prise en

charge précoce de pathologies potentiellement graves. **Les liens utiles vers les associations et les centres de références sont retrouvés en annexe (annexe n°1).**

2.3.1.1. Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)

En France, 363 centres de référence maladies rares ont été labellisés pour la période 2017-2022. Ces structures spécialisées présentent 6 missions :

- Faciliter les démarches diagnostiques et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social pour les patients atteints de maladies rares
- Définir et diffuser les protocoles de prise en charge en lien avec la haute autorité de santé (HAS) et l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
- Coordonner les travaux de recherche et participer au recueil des données épidémiologiques en lien avec l'institut national de veille sanitaire (InVS)
- Participer aux actions d'information et de formation des professionnels de santé, des patients et de leurs familles
- Animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médicaux
- Être des interlocuteurs particuliers pour les associations de malades.

Depuis 2008, le dispositif des centres de références a été complété par l'instauration de centres de compétence maladies rares (CCMR). Ces centres de compétence ont pour rôle d'assurer la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile. Ils participent également à certaines missions définies par les centres de référence et complètent ainsi le maillage territorial des structures dédiées aux maladies rares. (65)

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont bien évidemment concernés par le Plan National Maladies Rares. La forme vasculaire (SEDv) dépend de la filière FAVA-MULTI spécialisée dans les maladies vasculaires rares avec atteintes multi systémiques. Elle est rattachée au Centre de Références des Maladies Vasculaires Rares de l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris et ses centres de compétences affiliés (<http://www.maladies-vasculaires-rares.fr/>).

Concernant les autres types de SED, ils dépendent de la filière OSCAR, spécialisée dans les maladies rares de l'os, du cartilage et du calcium. Ils sont rattachés à deux centres de références, à savoir le Centre de Références des Maladies Osseuses Constitutionnelles à l'institut IMAGINE de Necker pour les enfants et les adolescents (<http://hopital-necker.aphp.fr/presentation-du-centre-de-reference-des-maladies-osseuses-constitutionnelles>) et le centre de référence des syndromes d'Ehlers-Danlos à L'Hopital Raymond Poincaré de Garches pour les enfants et les adultes (<http://raymondpoincare.aphp.fr/syndromes-dehlers-danlos/>).

Il est important de noter qu'aucun Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) n'a encore été présenté concernant les syndromes d'Ehlers-Danlos, mais que la rédaction est actuellement en cours. Les Protocole Nationaux de Diagnostic et de Soins permettent d'explicitier aux professionnels de santé le parcours de soins et la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Ils sont élaborés par les centres de références et de compétences concernés sous le contrôle de la Haute Autorité de Santé. Il est évident que la publication d'un tel document sur les syndromes d'Ehlers-Danlos permettra une amélioration certaine de la prise en charge de ces patients dans leur globalité.

2.3.1.2. Réseau O-Rares : maladies rares orales et dentaires

En France, la prise en charge et le diagnostic des maladies orphelines ayant des manifestations orales et dentaires passe par le réseau O-Rares. Ce réseau est composé de deux centres de références à Strasbourg (centre coordinateur) et Paris (centre constitutif), complété par 16 centres de compétences repartis sur l'ensemble du territoire français afin de permettre le suivi des patients au plus proche de leur domicile (<https://www.o-rares.com/>). (65)

Le réseau O-Rares concerne deux principaux groupes d'affections représentés par les anomalies du développement dentaire et/ou oral isolées et les anomalies du développement dentaire et/ou oral syndromiques associées à des maladies rares à caractère multi-systémique telles que les syndromes d'Ehlers-Danlos. Il est important de noter que les manifestations bucco-dentaires de ces syndromes varient en fonction de la forme et des patients, et que la majorité des soins peuvent être réalisés en

cabinet de ville. Il est du rôle des centres de références de guider et coordonner les praticiens non spécialisés participant à la prise en charge de proximité de ces patients en les informant sur la pathologie et les thérapeutiques possibles. Pour la partie diagnostic et l'enregistrement des données épidémiologiques bucco-dentaires des maladies rares, une fiche de recueil simplifiée a été mise en place dans le réseau O-rares. Cette fiche D4 Phenodent (disponible en annexe n°4) reprend de façon exhaustive la quasi-totalité des anomalies dentaires de nombre, forme, taille, structure, teinte, d'éruption et d'occlusion ainsi que les anomalies parodontales et muqueuses associées. Ce recueil précis de données de maladies rares permet d'une part d'affiner les diagnostics mais également de préciser le tableau phénotypique bucco-dentaire de certaines pathologies. Concernant les syndromes d'Ehlers-Danlos, il serait utile d'ajouter des données concernant les articulations temporo-mandibulaires dans la fiche D4 Phenodent, organe très fréquemment touché dans ce groupe d'affections. Cependant, au vu de l'inconstance des manifestations bucco-dentaires chez ces patients, il est pour l'instant difficile d'établir un tableau clinique oral type pour ces syndromes. Ces données évolueront très certainement avec l'avancée des recherches scientifiques.

2.3.1.3. Associations de patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos

Au niveau national, les deux principales associations de patients retrouvées sont l'Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos (UNSED : <http://www.unsed.org/>) et l'Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos (AFSED : <http://afsed.fr/>).

Ces associations jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients et des familles, du diagnostic au suivi thérapeutique, en les guidant au mieux dans leur parcours de soins parfois complexe (orientation vers les centres de références/compétences et professionnels de santé dédiés). Elles participent également à l'information des patients sur la maladie elle-même et leurs droits en tant qu'usagers de santé, et s'engagent dans les programmes d'éducation thérapeutique, permettant aux malades de mieux connaître et donc de mieux gérer leur maladie. Certaines associations comme l'UNSED financent et prennent part à des projets de recherches cliniques et scientifiques sur les syndromes d'Ehlers-Danlos à l'échelle

nationale ou mondiale, ainsi que des campagnes de sensibilisation du grand public et des professionnels de santé. Les professionnels de santé peuvent retrouver sur les sites internet des associations des informations générales sur les syndromes d'Ehlers-Danlos, mais également des informations spécifiques à leur spécialité (manifestations, risques sur certains actes, précautions à prendre) qui permettront une prise en charge sécurisée et optimisée. (66) La prise en charge bucco-dentaire de ces patients pouvant être à risque et les syndromes d'Ehlers-Danlos présentant des manifestations orales, une fiche succincte d'information pour le dentiste est disponible sur le site de l'AFSED (annexe n°2). Un onglet « SED et parodontie/orthodontie » est également consultable sur le site de l'UNSED (annexe n°1).

Au vu de l'hétérogénéité clinique et du caractère multi-systémique des syndromes d'Ehlers-Danlos, de la difficulté à poser un diagnostic et de leurs complications potentiellement graves, la collaboration entre professionnels de santé et Centres de Références Maladies Rares demeure essentielle afin de permettre l'identification précoce de la maladie et proposer une prise en charge globale multidisciplinaire, adaptée et efficace à ces patients (orthopédie, psychologie, ophtalmologie, dermatologie, odontologie, kinésithérapie...). En partenariat avec les Centres de Référence, les associations de patients telles que l'UNSED ou AFSED jouent également un rôle important dans l'information et la réorientation des patients vers des professionnels de santé dédiés. (66)

2.3.2. Prise en charge et soins bucco-dentaires des patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos

2.3.2.1. Prévention des lésions carieuses et odontologie pédiatrique

Des anomalies dentaires de structure et de forme sont retrouvées chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos. Elles sont souvent associées à un encombrement et des malpositions des organes dentaires qui participent à une augmentation du risque carieux individuel. En raison de la présence de ces facteurs

de risque, une prophylaxie anti-carieuse doit être instaurée le plus précocement possible avec la mise en place de contrôles annuels réguliers au minimum. La fréquence de ces contrôles est à moduler en fonction du risque carieux initialement évalué et de son évolution au cours du temps. (43) Les sillons anfractueux devront être scellés dès l'éruption des dents définitives ou temporaires concernées et une application topique de fluor sous forme de vernis ou à l'aide de gouttière est possible selon les cas et l'âge des patients. L'utilisation de dentifrice et/ou bain de bouche fluorés et la motivation à l'hygiène restent évidemment les facteurs préventifs les plus importants. (47) Il est essentiel de noter que la réalisation d'actes d'hygiène bucco-dentaire au quotidien peut être compliquée par les douleurs articulaires qui accompagnent les syndromes d'Ehlers-Danlos. Ces douleurs sont généralement largement handicapantes pour les patients. (58)

A l'heure actuelle, il n'existe malheureusement pas de données spécifiques sur les syndromes d'Ehlers-Danlos et l'odontologie pédiatrique. Au vu de l'hétérogénéité clinique des manifestations bucco-dentaires de ces syndromes, la prise en charge des jeunes patients doit être adaptée au cas par cas en fonction des anomalies observées et du risque carieux individuel. Une première consultation à 1 an, suivie de contrôles réguliers, semble intéressante afin de détecter et prendre en charge le plus précocement possible une éventuelle anomalie. Chez l'enfant comme chez l'adulte, la fréquence de suivi des patients pourra aller de 1 à 4 contrôles par an en fonction des facteurs de risques observés.

2.3.2.2. Prise en charge orthodontique

Les thérapeutiques orthodontiques doivent être appliquées avec une grande maîtrise et vigilance chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos. Au vu du risque de parodontopathies associé à la maladie, un bilan radiographique et parodontal complet pré-thérapeutique doit être réalisé puis répété tous les trimestres pour éviter une aggravation de l'état initial (47). En raison de la rapidité des mouvements dentaires liée aux atteintes desmodontales et à une cicatrisation perturbée, une réduction de l'intensité des forces orthodontiques appliquées lors du traitement est nécessaire chez ces patients (43). La conservation d'une contention quasi-permanente est fortement conseillée afin de laisser le temps aux fibres parodontales de cicatriser et ainsi limiter

les risques de récurrences. Les dysmorphoses crânio-faciales retrouvées dans les différents sous-types de syndromes sont visibles dès l'enfance et comprennent généralement la présence d'un palais ogival, profond et étroit associé à un encombrement dentaire. Comme pour la population générale, si des anomalies osseuses sont observées, elles nécessitent une prise en charge précoce et la mise en place d'une thérapeutique d'interception afin d'éviter, si possible, le recours à la chirurgie orthognatique. (43)

2.3.2.3. Anesthésie locale et générale

La réalisation d'anesthésie locale chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos peut parfois être douloureuse et inefficace (60). Ceci semble s'expliquer par une matrice extracellulaire désorganisée qui ne permet pas la diffusion du produit anesthésique. (60) Comme pour la population générale, il est conseillé de procéder à une injection lente d'une solution anesthésique adrénalinée préchauffée à température ambiante. L'utilisation de vasoconstricteurs augmente l'efficacité et la durée de l'anesthésie et permet de diminuer le saignement au niveau de site opératoire. Au vu du risque hémorragique élevé et la tendance à la formation d'hématomes aberrants retrouvés chez ces patients, les anesthésies locorégionales sont formellement contre-indiquées. (47)

L'anesthésie générale fait aujourd'hui intégralement partie de l'arsenal thérapeutique en chirurgie-dentaire. Son application chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos nécessite la mise en place de précautions prenant en compte la fragilité tissulaire afin d'éviter des complications post-opératoires potentiellement graves. L'intubation peut être difficile en cas de dysfonction temporo-mandibulaire. Si cette option est choisie, elle devra être maîtrisée afin d'éviter une répétition de l'acte pouvant aboutir à des lésions internes et une dislocation des articulations des mâchoires. Afin de limiter ces risques, l'utilisation de tubes affinés ou de la ventilation par masque est conseillée. Les troubles posturaux, l'instabilité cervicale et la fragilité tissulaire associés à ces syndromes nécessitent la mise en place d'un rembourrage adapté afin de permettre un maintien et un déplacement aisé et peu risqué du patient. Les déplacements doivent être précautionneux et doux. L'utilisation de médicaments limitant le saignement par voie systémique telles que la desmopressine est à conseiller au cas

par cas en fonction des types de chirurgies et les pathologies associées. (67) Selon certains auteurs, en raison des risques de luxations condyloglénoidiennes, la réalisation d'avulsions multiples sous anesthésie générale est totalement contre-indiquée. (47) L'anesthésie générale reste une option possible dans la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos. Elle nécessitera une discussion avec l'anesthésiste et l'ensemble de l'équipe médicale afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque de l'intervention, ainsi que la mise en place de précautions par le chirurgien-dentiste lors de la manipulation du patient.

2.3.2.4. Prise en charge parodontale

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitements curatifs pour les parodontites précoces associées au syndrome d'Ehlers-Danlos type parodontal, l'anomalie étant initialement d'origine structurale et non bactérienne.(2) Cependant, une accumulation de facteurs de risques accélérerait la perte des organes dentaires. Une fragilité muqueuse et gingivale est retrouvée dans une grande partie des syndromes d'Ehlers-Danlos et favorise le développement de parodontopathies. La prévention chez ces patients implique la mise en place de contrôles bi annuels associés, si nécessaire, à la réalisation de détartrages-surfaçages les moins traumatiques possibles. La motivation et l'instauration d'une hygiène parfaitement maîtrisée sont essentielles comme dans toutes thérapeutiques parodontales. La prescription d'une brosse à dent souple 15/100^e, de brossettes inter dentaires de taille adaptée et d'un dentifrice peu abrasif permettra le maintien d'une hygiène efficace et atraumatique sur un parodonte déjà fragile. L'utilisation d'une brosse à dent électrique avec indicateur de pression est possible en cas de dextérité manuelle réduite.(63) Afin d'éviter toute iatrogénie, les restaurations doivent présenter des points de contact et embrasures correctes. Dans le même sens, des limites de préparations supra-gingivales sont préférées lors de la réalisation de prothèses fixées dento-portées. L'application de ces recommandations simples permet la réalisation de restaurations pérennes et atraumatiques pour le parodonte. En raison de la qualité tissulaire et de la cicatrisation médiocres associées à ces syndromes, les thérapeutiques de greffes gingivales sont largement déconseillées. La fragilité du greffon et les traumatismes subis par ce dernier lors du prélèvement ne permettent pas une incorporation réussie au niveau du site receveur.

(47)

2.3.2.5. Soins conservateurs et traitements endodontiques

Les dents pouvant être fragilisées par des anomalies de structures, il est nécessaire que les restaurations permettent la conservation d'un maximum de tissus dentaires sains. Les restaurations collées seront donc préférées et devront être réalisées le plus précocement possible. Afin d'optimiser la qualité et la pérennité du collage, la préparation des surfaces dentaires devra être faite à l'acide orthophosphorique 35% même en cas d'utilisation d'adhésifs auto mordançant. (47)

Les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos sont susceptibles de présenter des anatomies radiculaires complexes (fusions, dilacérations) et des calcifications intrapulpaires. Ces anomalies compliquent la réalisation des traitements de racines et peuvent nécessiter l'utilisation d'un microscope ou d'aides optiques. Si le traitement de racine est impossible, l'avulsion sera envisagée. (47)

2.3.2.6. Traitements chirurgicaux

En raison de la fragilité muqueuse et gingivale largement retrouvée chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos, les avulsions doivent être réalisées le plus minutieusement possible afin de limiter les complications per et post-opératoires. Comme pour la population générale, les techniques de séparation de racines permettent de limiter les traumatismes tissulaires gingivaux et de conserver un maximum de tissu osseux. Une analyse radiographique préalable de l'anatomie radiculaire (CBCT, retro-alvéolaires angulées), souvent complexe dans ces syndromes, est conseillée afin d'anticiper les potentielles difficultés. Au vu du risque hémorragique, l'instauration d'un protocole d'hémostase locale semble obligatoire. Ce protocole comprend la mise en place d'une éponge hémostatique au niveau du site extractionnel et la réalisation de sutures étanches associées ou non à l'application d'acide tranexamique. L'utilisation de colle biologique et d'une gouttière hémostatique peut être envisagée. (45) Les sutures devront être réalisées de manière la plus large possible, avec une faible tension, ce qui nécessite la suppression de la traction mucco-periodostée de part et d'autre du site opératoire. L'utilisation d'un fil non résorbable

limitant les réactions inflammatoires locales est conseillée. En raison de la faible qualité et du potentiel retard de cicatrisation, les sutures seront maintenues deux fois plus longtemps que chez le patient sain. (47) L'instauration d'une antibioprophylaxie jusqu'à cicatrisation muqueuse n'est pas évoquée dans la littérature mais paraît pourtant intéressante pour éviter une infection au niveau du site cicatriciel.

D'après certaines publications, la réhabilitation implantaire serait possible chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite. (68) Au vu de ces résultats et malgré l'absence de bibliographie sur le sujet, la pose d'implants dentaires ne semble pas être contre-indiquée chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos. Cependant, en raison d'une cicatrisation perturbée des tissus mous, la mise en place d'implants en un temps chirurgical paraît être l'option la plus intéressante afin de limiter au maximum les manipulations gingivales. (47)

2.3.2.7. Prise en charge des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire

Les dysfonctions temporo-mandibulaires correspondent à un groupe de pathologies mettant en jeu différents facteurs posturaux, musculaires, articulaires et bucco-dentaires. L'identification précise de la pathologie et de sa thérapeutique reste difficile même pour un praticien expérimenté dans le domaine. Les anomalies articulaires et posturales retrouvées dans les syndromes d'Ehlers-Danlos complexifient encore un peu plus le diagnostic et la prise en charge de ces troubles. (43)

La prise en charge de ces patients à risque passe en premier lieu par l'instauration de mesures préventives. L'apparition de dysfonctions peut être limitée par une prise en charge précoce des troubles posturaux cervicaux par kinésithérapie, la mise en place de thérapie anti-stress, une adaptation de l'activité physique limitant les risques de traumatismes et un réglage minutieux de l'occlusion associé à des gouttières de bruxisme si nécessaire. Afin de prévenir d'éventuelles douleurs articulaires ou luxations, les séances de soins chez le chirurgien-dentiste seront de courte durée et respecteront une position d'ouverture buccale limitée. (63)

Les dysfonctions temporo-mandibulaires sont associées à des douleurs qui sont généralement handicapantes pour le patient. En fonction de l'origine de ces dernières, plusieurs traitements peuvent être proposés. Au vu des complications articulaires et

chirurgicales retrouvées dans les syndromes d'Ehlers-Danlos, l'approche thérapeutique se doit d'être la plus conservatrice possible. La réduction voire l'élimination des spasmes et contractures des muscles masticateurs est un traitement de choix pour la diminution des douleurs et reste totalement non invasif pour l'articulation. Dans ce sens, plusieurs thérapeutiques peuvent être proposées telles que l'application de chaleur selon le protocole 10-3-10 (10 minutes de chaud puis 3 minutes de froid suivi de 10 minutes de chaud) qui a pour but de détendre les fibres musculaires, l'utilisation de thérapie laser de bas niveau, des massages musculaires réguliers ou encore la confection de cales/gouttières dentaires personnalisées permettant le maintien d'une position articulaire de repos. Des injections de toxines botuliques ou de prolothérapie sont également réalisables. Les toxines botuliques permettent de réguler la contraction musculaire alors que la prolothérapie consiste en l'injection de dextrose et lidocaïne au niveau des tendons afin d'aider à redémarrer le processus naturel de guérison en provoquant une inflammation aigue contrôlée au niveau de site. La prescription de médicaments telles que des antalgiques, anti-inflammatoires ou encore myorelaxants est possible mais devra être réfléchi en fonction des antécédents et des traitements en cours. En raison de la cicatrisation perturbée et des résultats peu prédictibles de cette option thérapeutique chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos, la prise en charge chirurgicale de ces troubles est réservée aux cas extrêmes généralement associés à une articulation endommagée. (43)

PARTIE 3 :
FICHE DE
RECOMMANDATIONS DE
PRISE EN CHARGE
BUCCO-DENTAIRE DES
PATIENTS ATTEINTS DE
SYNDROMES D'EHRLERS-
DANLOS

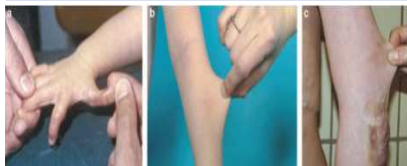
3. FICHE DE RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES D'EHlers-DANLOS

Les Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins concernant les syndromes d'Ehlers-Danlos n'ont pas encore été publiés. Ils sont actuellement en cours de rédaction et seront très prochainement disponibles.

Il est important de noter qu'il n'existe peu de recommandations de prise en charge bucco-dentaire pour les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos. La plupart des recommandations existantes pour les chirurgiens-dentistes sont retrouvées via les sites des associations de patients telles que l'UNSED ou l'AFSED. L'AFSED présente une fiche d'information au dentiste nommée « dentisterie et syndromes d'Ehlers-Danlos » publiée par De Coster reprenant la majorité des informations mais qui n'est plus à jour. L'UNSED présente sur son site un onglet « SED et parodontie/orthodontie » qui ne reprend pas tous les aspects de prise en charge bucco-dentaire de la maladie. La fiche AFSED et le lien UNSED sont présentées en annexe (annexe n° 2 et annexe n° 1).

Cette fiche essaye de reprendre de manière synthétique les informations importantes à connaître par le chirurgien-dentiste concernant les syndromes d'Ehlers-Danlos. Elle présente la nouvelle classification de 2017, les principales implications médico-chirurgicales et manifestations bucco-dentaires associées et tente de mettre en place des recommandations de prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos. Il est essentiel de noter que ces syndromes présentent une très grande hétérogénéité clinique en fonction des sous-types et des patients eux-mêmes. Les recommandations proposées reprennent donc de manière globale, et sans distinction de sous-types, les risques associés à ce groupe de pathologies en donnant des instructions simples permettant de limiter au maximum l'apparition de complications articulaires, hémorragiques ou infectieuses. Il est également mis en évidence le rôle du chirurgien-dentiste dans le diagnostic et la réorientation des patients vers les Centres de Référence Maladies Rares.

PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES D'EHLERS-DANLOS (SED)



Les syndromes d'Ehlers-Danlos correspondent à un groupe de maladies rares et héréditaires du tissu conjonctif, et notamment des collagènes, caractérisé par **une hyper-mobilité articulaire** (a), **une hyper-extensibilité cutanée** (b) et **une fragilité tissulaire accrue associée à une cicatrisation anormale** (c). La prévalence estimée varie de 1/5000 à 1/1 000 000 selon les formes.

Classification et critères diagnostiques des SED

Une nouvelle classification internationale des SED a été publiée en 2017. Elle propose la distinction de **13 sous-types de SED différents**, et définit pour chacun d'eux des critères cliniques diagnostiques majeurs et mineurs facilitant l'identification de la pathologie.

Les 13 types de SED retrouvés sont : **classique, type classique, cardio-valvulaire, vasculaire, hypermobile, arthrochalasique, dermato-sparaxique, cyphoscoliotique, syndrome de la cornée fragile, spondylodysplastique, musculocontractural, myopathique et parodontal.**

Le diagnostic positif sera confirmé par test moléculaire et mise en évidence du gène et de la mutation causale. Les bases génétiques du SED hyper mobile n'étant pas encore connues, c'est le seul type dont le diagnostic est strictement clinique.

Ci-joint le lien pour la **classification internationale de 2017** avec les critères diagnostiques de chaque sous-type :

[Classification internationale de 2017 des SED \(version française\)](#)

Implications médico-chirurgicales des SED

Les patients atteints de SED présentent une fragilité tissulaire et vasculaire accrue et donc **un risque hémorragique à prendre en compte**. La cicatrisation de médiocre qualité entraîne **un risque infectieux local** et donne généralement lieu à des cicatrices atrophiques. Les patients présentent **des douleurs articulaires et un risque de luxation** plus important que la moyenne. En l'absence de pathologies associées, ils ne sont normalement pas considérés « à haut risque d'endocardite infectieuse ».

SED et anomalies bucco-dentaires

Les patients atteints de SED peuvent présenter des **anomalies dentaires de nombre par défaut, de forme** (sillons anfractueux, dilacération radiculaire), **de taille** (microdontie) et **de structure** (amélaire et/ou dentinaire). **L'apparition d'une parodontite précoce sévère avec perte d'organes dentaires avant la 3^e décennie est spécifique du SED type parodontal**. Une fragilité des muqueuses et du parodonte existe dans la quasi-totalité des formes pouvant se traduire par

des lésions et des hématomes aberrants après un traumatisme minime. Des anomalies cranio-faciales telles qu'un palais étroit, **des aspects singuliers du visage** et **des dysfonctions temporo-mandibulaires** sont fréquemment retrouvées.

Recommandations de prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de SED

Il faut noter que les syndromes d'Ehlers-Danlos présentent **une très grande hétérogénéité clinique en fonction des sous-types et des patients**. Cette liste essaye de reprendre de manière globale les risques associés à ce groupe de pathologies en donnant des instructions simples afin d'éviter le plus grand nombre de complications articulaires, hémorragiques ou infectieuses.

- Une **motivation à l'hygiène bucco-dentaire** doit être réalisée régulièrement au vu du potentiel risque carieux et parodontal augmenté. L'hygiène se fera à l'aide d'un dentifrice fluoré adapté à l'âge du patient et **une brosse à dent 15/100^e souple** pour limiter au maximum les traumatismes sur une gencive/muqueuse déjà fragile. En cas de douleurs articulaires ou de dextérité limitée, l'utilisation d'une brosse à dent électrique avec indicateur de pression est possible.
- Chez l'enfant, **une première consultation dentaire à 1 an** suivie de contrôles réguliers semble intéressante afin de détecter et prendre en charge précocement

d'éventuelles anomalies bucco-dentaires associées aux SED.

- Un traitement préventif par **scelléments des sillons anfractueux des dents temporaires et permanentes** doit être réalisé dès l'enfance pour limiter le risque carieux (RC). Il pourra être complété par l'application de **verniss fluorés** notamment en cas d'anomalies de structure amélaire ou dentinaire.
- La mise en place de contrôles réguliers 3 à 4 fois par an est obligatoire pour surveiller l'évolution de l'état dentaire et parodontal et éventuellement réaliser un détartrage/surfaçage doux si nécessaire. **La fréquence des rendez-vous sera déterminée en fonction des anomalies observées, du RC initial, de son évolution et des facteurs de risque parodontaux**. Si nécessaire, un suivi parodontal trimestriel sera mis en place.
- Chez l'enfant, l'identification précoce de ces syndromes et des dysmorphoses crânio-faciales associées doit entraîner une **orientation rapide de ces patients vers un spécialiste ODF pour la mise en place d'un traitement d'interception si possible**. En raison de la fragilité ligamentaire, les mouvements dentaires sont plus rapides et nécessitent donc des forces réduites. Une contention post thérapeutique quasi-permanente est nécessaire pour éviter une récidence

et permettre la cicatrisation des fibres parodontales.

- Pour éviter tout risque de luxations ou douleurs articulaires, les **séances de soins bucco-dentaires devront être courtes et associées à une position d'ouverture buccale moyenne** du patient.
- Ces patients présentant un risque élevé de dysfonctions temporo-mandibulaires, il est nécessaire de rechercher précocement des facteurs de risques tels que le **bruxisme, une occlusion déséquilibrée ou des parafunctions** et de les prendre en charge rapidement.
- Si des dysfonctions temporo-mandibulaires sont identifiées, une prise en charge **pluridisciplinaire la moins invasive possible** sera préférée (kinésithérapie, orthopédie, neurologie, médecine maxillo-faciale). La thérapeutique chirurgicale correspond au dernier recours.
- Les patients atteints de SED, sans aucune autre pathologie associée, ne rentrent plus dans la population à haut risque d'endocardite infectieuse depuis les nouvelles recommandations de 2011. **Il n'y a pas d'actes contre-indiqués en raison de risque oslérien.**
- L'anesthésie locale peut être douloureuse et parfois inefficace. Pour limiter ces effets, la carpule doit être préchauffée à température ambiante et injectée lentement.

L'utilisation d'une solution adrénalinée permet de limiter le saignement et de prolonger l'effet anesthésiant. **En raison du risque élevé d'hématomes, les anesthésies locorégionales sont contre-indiquées.**

- L'anesthésie générale pour des actes bucco-dentaires est possible chez ces patients. En raison de la fragilité tissulaire et du risque de luxations, **des précautions de manipulations du patient sont nécessaires.**
- Les prescriptions médicamenteuses sont à adapter aux traitements et antécédents du patient. La prescription d'antalgiques doit être réfléchi, car ils sont souvent déjà pris pour les douleurs articulaires. Au vu du risque hémorragique, la prescription d'acide acétylsalicylique est contre-indiquée.
- Au vu de la fragilité muqueuse, il est nécessaire de **manipuler minutieusement les rouleaux salivaires et de bien les humidifier** pour éviter toute blessure lors de leur retrait.
- La réalisation de traitements endodontiques et d'avulsions nécessitent une **bonne documentation radiographique** (rétro alvéolaires complétées si nécessaire avec un CBCT) et **l'utilisation d'aides optiques** en raison des potentielles courbures/fusion radiculaires et calcifications pulpaire rencontrées dans ces syndromes.

- Les avulsions dentaires doivent être les **moins traumatisantes possibles**, tant pour la muqueuse que pour les articulations. Il ne faut pas hésiter à séparer les racines si nécessaire. **L'application d'un protocole d'hémostase locale impliquant la mise en place d'une éponge hémostatique, de sutures sans tension après suppression de la traction mucco-périostée de part et d'autre du site, et d'une compression à l'acide tranexamique doit être systématique. Les sutures sont réalisées à l'aide d'un fil non résorbable et maintenues 15 jours au minimum.** Au vu de la perturbation de la cicatrisation, une antibioprophyxie jusqu'à cicatrisation muqueuse semble judicieuse.
- En raison de la fragilité gingivale et de la mauvaise cicatrisation, **les greffes gingivales sont fortement déconseillées.** L'implantologie ne semble pas contre-indiquée mais pose la question de la gestion des tissus mous qui reste complexe dans ces syndromes.

Collaboration entre les chirurgiens-dentistes, médecin et les Centres de Référence Maladies Rares

Même si le chirurgien-dentiste est rarement à l'origine du diagnostic des SED, il est nécessaire qu'il puisse réorienter ses patients, en collaboration directe avec le médecin traitant, vers un Centre de Référence Maladie Rare en cas

de suspicion de maladies rares. Ces centres permettent de faciliter des démarches diagnostiques parfois complexes (tests génétiques pour les SED par exemple) et de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire (orthopédie, odontologie, psychologie, kinésithérapie...) sécurisée et optimale. Le **Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires** oriente les professionnels de santé pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients.

Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires (Réseau O-Rares)

Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,

1 place de l'Hôpital, F-67000 Strasbourg Cedex France.

cref-odonto@chru-strasbourg.fr

Tél +33 (0)3.88.11.69.10 (Fax -18)

<https://www.o-rares.com/>



Projet INTERREG V n°1.7 « RARENET : Un réseau trinational pour l'enseignement, l'étude et la prise en charge des maladies complexes et rares dans le Rhin supérieur »

Projet cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) de l'Union européenne.

<http://www.rarenet.eu/>



Fiche réalisée le 29/04/2019 par P.KAYASSEH et Pr BLOCH-ZUPAN

PARTIE 4 :
PRESENTATION DE CAS
CLINIQUES DU CENTRE
DE REFERENCE
MALADIES RARES
ORALES ET DENTAIRES
DE STRASBOURG

4. PRESENTATION DE CAS CLINIQUES DU CENTRE DE REFERENCE MALADIES RARES ORALES ET DENTAIRES DE STRASBOURG

Les cas cliniques présentés proviennent des dossiers du Centre de Reference Maladies Rares Orales et Dentaires de Strasbourg.

4.1. Cas clinique n°1 de Syndrome d'Ehlers parodontal avec mutation dans le gène C1R

Anamnèse :

Une jeune patiente de 23 ans est adressée par le service de génétique en première consultation au Centre de Références Maladie Rares Orales et Dentaires de Strasbourg en juin 2013.

Elle ne présente aucun antécédent familial particulier et aucun antécédent de complications périnatales.

Ses antécédents personnels font état d'un probable syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIII (correspondant au type parodontal dans la nouvelle classification) diagnostiqué en 2006 suite à l'observation de signes cliniques caractéristiques tels que la formation fréquente d'hématomes, des douleurs aux genoux avec présence de sphéroïdes sous-cutanés rotuliens, la présence de plages pigmentées au niveau des tibias associés à une peau légèrement hyper-extensible, une cicatrisation anormale et au niveau dentaire la présence d'une gingivite sans atteinte parodontale. Un test génétique avait été réalisé pour écarter le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. Aucune mutation n'ayant été trouvée, les médecins ont posé le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos de type VIII. La patiente présente également une allergie au nifluril.

Au niveau de l'historique bucco-dentaire, une radiographie panoramique de 2003 objective une prise en charge orthodontique (figure 36).

Examen bucco-dentaire initial :

Les données issues de l'examen bucco-dentaire de juin 2013, enregistrées grâce à la fiche de recueil d'informations D4/Phenodent, font état d'une parodontite précoce

avec de multiples récessions gingivales associées à des mobilités dentaires importantes sur la quasi-totalité des secteurs. Des hypersensibilités ont également été notées et ont nécessité l'application de vernis désensibilisant.

Suivi :

Au niveau bucco-dentaire, la patiente a ensuite été suivie régulièrement au service de parodontologie et de chirurgie du pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour de multiples sessions de détartrage/curetage/surfaçage pour tenter de ralentir la perte des organes dentaires. On peut observer l'évolution de l'état parodontal et la perte successive des organes dentaires sur les panoramiques dentaires de contrôle (figure 36). La patiente se retrouve édentée totalement à l'âge de 29 ans. Une réhabilitation implantaire complexe est actuellement en cours, avec la nécessité de réalisation de greffes osseuses et de surélévation de sinus. On imagine l'impact psychologique important de la perte précoce des organes dentaires, mais également des traitements lourds subis par la patiente.

Dans le cadre de la prise en charge globale et pluridisciplinaire, la consultation des autres médecins spécialistes et la réalisation d'examens complémentaires ont mis en évidence une ostéopénie à l'ostéodensitométrie, une légère insuffisance respiratoire et la présence d'une scoliose. Des angiomes stellaires dorsaux ont également été notés et la biopsie cutanée au niveau de la plaque pré-tibiale pigmentée a montré une forte dilatation vasculaire associée à des dépôts d'hémosidérine. La scoliose ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale, un suivi de kinésithérapie a été mis en place. Au vu de l'impact psychologique important que peuvent avoir les symptômes précédemment décrits, un suivi psychiatrique est actuellement en cours.

Suite à la découverte des mutations incriminées dans le syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal en 2017, des analyses génétiques ont été réalisées et ont confirmé de façon certaine le diagnostic pressenti en identifiant une mutation dans le gène *C1R* chez cette patiente. Des investigations sont actuellement en cours avec l'accord de la patiente pour mieux comprendre les bases moléculaires associées à cette mutation.

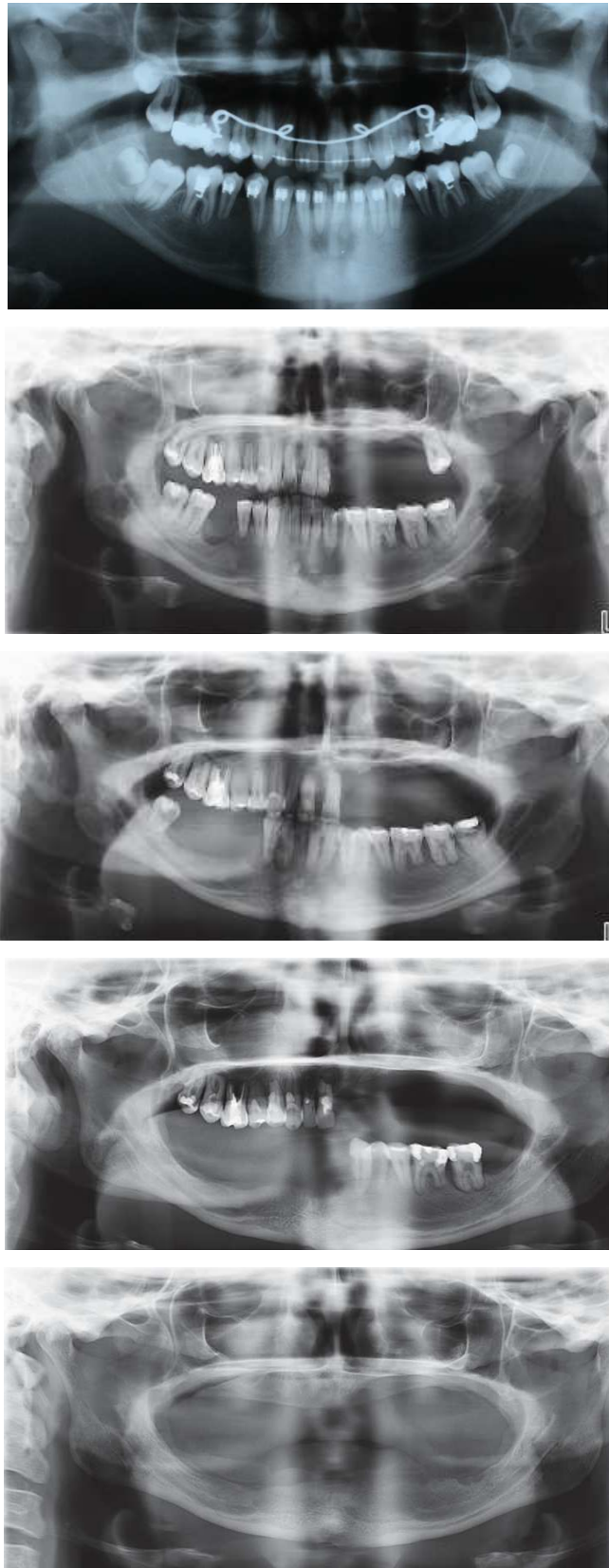


Figure 36. De haut en bas : les panoramiques dentaires de 2003, 2016, 2017, 2018 et 2019 montrant l'évolution de l'état parodontal et la perte progressives des organes dentaires. On peut également noter des racines courtes sur l'ensemble des dents (courtoisie CRMR O-Rares)

4.2. Cas cliniques n°2 de syndromes d'Ehlers-Danlos classiques avec oligodontie et taurodontisme

Anamnèse :

Deux frères de 30 et 32 ans sont adressés par le service de génétique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en première consultation au Centre de Références Maladies Rares Orales et Dentaires en octobre 2010.

Ils présentent des antécédents familiaux du côté de leur mère chez qui le diagnostic clinique de syndrome d'Ehlers-Danlos classique a été posé en 2000 suite à l'observation de signes caractéristiques tels qu'une hyper-mobilité articulaire, une hyper-extensibilité cutanée et la formation fréquentes d'hématomes associée à une cicatrisation anormale. Il n'y a pas eu de confirmation génétique du diagnostic.

Les antécédents personnels du plus jeune frère font état de la présence des mêmes signes cliniques que la mère au niveau cutané et articulaire et montrent également un syndrome d'apnée du sommeil. Ces manifestations vont dans le sens d'un syndrome d'Ehlers-Danlos classique.

Les antécédents du frère le plus âgé font état de signes cliniques extra-oraux beaucoup moins marqués. Effectivement, il présente uniquement une légère hyper-extensibilité de la peau, sans autres manifestations cutanées ou articulaires majeures.

Examen bucco-dentaire initial :

Pour le frère le plus jeune, les données issues de l'examen bucco-dentaire d'octobre 2010, enregistrées grâce à la fiche de recueil D4/Phenodent, font état de prothèses fixées au niveau du secteur incisivo-canin maxillaire ayant été réalisées antérieurement afin de corriger des anomalies morphologiques coronaires disgracieuses. A la radiographie, on remarque un taurodontisme au niveau des premières molaires permanentes. On retrouve également chez ce patient des agénésies multiples avec absence de l'ensemble des incisives mandibulaire, des deuxièmes prémolaires maxillaires, des deuxièmes molaires mandibulaires et de l'incisive latérale maxillaire gauche. Un bridge de 34 à 43 est présent pour remplacer les dents absentes (figure 37).

Pour le frère le plus âgé, on retrouve également des prothèses fixées au niveau du secteur incisivo-canin maxillaire, réalisées dans le but de corriger des anomalies morphologiques coronaires et l'absence des incisives latérales. Concernant les anomalies de forme, les premières prémolaires maxillaires semblent avoir une forme conique et les premières et deuxième molaires permanentes présentent un taurodontisme. On retrouve, comme chez son frère, des agénésies multiples avec absence des incisives mandibulaires, de la deuxième molaire mandibulaire gauche et des incisives latérales maxillaires. Un bridge de 33 à 43 est aussi retrouvé afin de remplacer les incisives mandibulaires manquantes (figure 38).

On remarque la ressemblance frappante des deux tableaux cliniques bucco-dentaires, avec des anomalies de forme et de nombre par défaut quasiment identiques.

Suivi :

Aucune mention de test génétique n'a été trouvée dans le dossier afin de confirmer ou non le diagnostic suspecté. Les patients n'ont été vus qu'une seule fois en consultation au centre de référence. Il serait intéressant d'avoir les résultats exacts des tests génétiques pour finaliser le diagnostic et éventuellement comprendre les différences phénotypiques retrouvées.



Figure 37. Panoramique dentaire du frère le plus jeune (30 ans au moment de la consultation) avec suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos classique (courtoisie Centre de Référence Maladies Rares Orales et Dentaires de Strasbourg)



Figure 38. Panoramique dentaire du frère le plus âgé (32 ans au moment de la consultation) avec suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos classique (courtoisie Centre de Référence Maladies Rares Orales et Dentaires de Strasbourg)

4.3. Cas clinique n°3 de syndrome d'Ehlers-Danlos hyper-mobile associé à un déficit transversal du palais

Anamnèse :

Une jeune patiente de 7 ans est adressée par le service de génétique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en première consultation au Centre de Références des Maladies Rares Orales et Dentaires en octobre 2014.

Elle ne présente aucun antécédent familial particulier.

Ses antécédents personnels font état d'une suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos hyper-mobile. La patiente présente un tableau clinique caractéristique avec une hypotonie musculaire généralisée, une hyper-élasticité cutanée et une hyper-mobilité articulaire généralisée. La patiente ne présente pas de cardiopathies. Les bases génétiques du syndrome d'Ehlers-Danlos hyper-mobile n'étant pas encore connues, le diagnostic reste purement clinique.

Examen bucco-dentaire initial :

Les données issues de l'examen bucco-dentaire réalisé en octobre 2014 ne montrent pas d'anomalies dentaires à l'exception d'un déficit transversal maxillaire et de la présence d'un articulé inversé secteur 10/40. Cette anomalie est largement décrite dans l'ensemble des sous types de syndrome d'Ehlers-Danlos. La patiente présente également un léger retard dentaire d'environ 1 an.

Suivi :

La patiente est suivie régulièrement au centre de référence pour des contrôles, et notamment de l'hygiène et de l'état parodontal. En 2017, un disjoncteur (figure 39) est mis en place au service d'orthopédie dentofaciale du pôle de médecine bucco-dentaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg afin de corriger le défaut transversal maxillaire. Le traitement orthodontique est actuellement en cours, et l'orthodontiste a été prévenu des risques majorés de blessures, de la fragilité du parodonte et de la nécessité d'utiliser des forces faibles pour éviter toute complication. La patiente a été prévenue de la nécessité de faire des contrôles réguliers et de maîtriser parfaitement son hygiène bucco-dentaire. De nouveaux critères diagnostiques précis ayant été publiés pour le type hyper-mobile dans la nouvelle classification, il serait intéressant de les appliquer à cette patiente pour confirmer ou non son diagnostic.



Figure 39. Panoramique dentaire de la patiente à 10 ans, après mise en place d'un disjoncteur palatin, taurodontisme observé sur les premières molaires permanentes (courtoisie Centre de Référence Maladies Rares Orales et Dentaires de Strasbourg)

CONCLUSIONS

Les syndromes d'Ehlers-Danlos correspondent à un groupe de maladies rares héréditaires du tissu conjonctif, dont les aspects cliniques et biologiques ont longtemps été mal connus et définis. Les premières descriptions précises de la maladie datent du XXe siècle. Cependant, la publication d'une nouvelle classification en 2017 a largement contribué au regain d'intérêt de la communauté médicale pour ces syndromes. La mise en évidence d'une grande partie des bases moléculaires incriminées a permis de revoir l'ensemble des critères cliniques majeurs et mineurs, mais également de mettre en place des tests génétiques permettant l'identification des mutations causales et ainsi une confirmation diagnostique.

A l'instar d'autres pathologies orphelines, les syndromes d'Ehlers-Danlos peuvent présenter des manifestations bucco-dentaires atypiques. L'observation de signes cliniques oro-faciaux particuliers (anomalies dentaires, muqueuses, parodontales, articulaires et aspect facial caractéristique), associée à un interrogatoire médical complet (antécédents personnels ou familiaux de douleurs/luxations articulaires, de cicatrices et de saignement anormaux, d'hyper-extensibilité cutanée) devra alerter le chirurgien-dentiste sur l'identification d'une potentielle maladie rare. Bien sûr, le chirurgien-dentiste n'est que rarement à l'origine du diagnostic positif des syndromes d'Ehlers-Danlos, mais il est cependant nécessaire qu'il puisse réorienter les patients vers des structures spécialisées adaptées (Centres de Référence Maladies Rares) en cas de suspicion de maladies orphelines afin de permettre l'identification et la prise en charge précoce de ces pathologies potentiellement graves.

Il est nécessaire de comprendre que ces syndromes entraînent des risques articulaires, hémorragiques et infectieux non négligeables dans la prise en charge bucco-dentaire de ces patients, pouvant aboutir à des complications, s'ils sont mal ou non anticipés. L'instauration de certaines précautions, notamment chirurgicales, telles que l'application d'un protocole d'hémostase locale et la réalisation de sutures sans tension semble obligatoire pour éviter toute iatrogénie. Les patients présentant des manifestations bucco-dentaires pouvant augmenter le risque carieux/parodontal et compliquer la réalisation de certains actes, la motivation à l'hygiène et la santé bucco-dentaire ainsi que la mise en place d'une thérapeutique préventive sont nécessaires pour éviter une aggravation d'un état initial déjà fragile. Au-delà de la sphère oro-faciale, le chirurgien-dentiste devra considérer le patient dans sa globalité et tenir

compte de l'ensemble des symptômes associés à la maladie pour adapter ses séances de soins. Il est important de noter qu'une prise en charge efficace de ces patients rentre dans un processus pluridisciplinaire impliquant kinésithérapeutes, orthopédistes, psychiatres, médecins maxillo-faciaux, neurologues et chirurgiens-dentistes.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos, malgré les implications médico-chirurgicales importantes qu'ils entraînent, restent peu connus par les spécialistes de la sphère buccale. De nombreuses publications proposent des recommandations pour la prise en charge de ces patients par les chirurgiens et les médecins. En médecine bucco-dentaire, la littérature reste pauvre, rapportant majoritairement des présentations de cas isolés. Au vu des potentiels risques associés à ce groupe d'affections et sa méconnaissance par les chirurgiens-dentistes, il est nécessaire d'établir des recommandations de prise en charge bucco-dentaire pour ces patients. La fiche de recommandations proposée tente de reprendre un ensemble de précautions simples permettant une prise en charge confortable, efficace et sécurisée. Concernant la recherche, bien que la nouvelle classification internationale de 2017 représente une avancée majeure dans la recherche sur les syndromes d'Ehlers-Danlos, de nombreuses incertitudes persistent concernant les voies moléculaires impliquées dans certaines formes. Cette dernière nosologie sera donc naturellement amenée à être modifiée et revue dans les années à venir lorsque de nouvelles données seront découvertes.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol.* avr 2008;141(1):32-5.
2. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):70-115.
3. Hamonet Cl, Ducret L, Baeza-Velasco C, Layadi K. Ehlers-Danlos-Tschernogobow. Histoire contrariée d'une maladie. *Histoire des Sciences médicales*, Tome L N°1-2016, P29.
4. Bloom L, Byers P, Francomano C, Tinkle B, Malfait F. The international consortium on the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 1 mars 2017;175(1):5-7.
5. Chernogubow NA. Über einen Fall von Cutis laxa. *Monatshefte Für Prakt Dermatol Hambg.* 1892;14:76.
6. Ehlers E. Cutis laxa, Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Lockerung mehrerer Artikulationen. *Dermat Zachr.* 1901;8:173-4.
7. Cohn P. Présentation d'un malade avec peau en caoutchouc (cutis laxa) avec des modifications circonscrites de la peau sous formes d'encoures, brun-rouge répressibles (IXe congrès des sociétés allemandes de dermatologie. 1907.
8. Danlos H. Un cas de cutin laxa avec tumeurs par contusion chroniques des coudes et des genoux. *Bull Soc Franc Dematal.* 1908;19:70–72.
9. Miget A. Le Syndrome d'Ehlers-Danlos (Thèse pour le doctorat, Université de Paris, Nr 321-1933). *Broche Orig In.* 1933;8.
10. Schulmann E, Lévy-Coblentz G. Hyperélasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos). *Bull Soc Fr Dermat Syph.* 1932;39:1252.
11. Dowling GB, Lond FRCP. The Ehlers-Danlos Syndrome. *Br J Dermatol.* 1 nov 1936;48(11):609-17.
12. Johnson S a. M, Falls HF. Ehlers-Danlos syndrome; a clinical and genetic study. *Arch Dermatol Syphilol.* juill 1949;60(1):82-105.
13. Jansen LH. [Mode of transmission in Ehlers-Danlos disease]. *J Genet Hum.* déc 1955;4(4):204-18.

14. Pinnell SR, Krane SM, Kenzora JE, Glimcher MJ. A heritable disorder of connective tissue. Hydroxylysine-deficient collagen disease. *N Engl J Med*. 11 mai 1972;286(19):1013-20.
15. Barabas AP. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect (s). *Br Med J*. 1967;2(5552):612.
16. Beighton P, Price A, Lord J, Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome. Clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients. *Ann Rheum Dis*. 1969;28(3):228.
17. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. mars 1988;29(3):581-94.
18. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 28 avr 1998;77(1):31-7.
19. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 1 mars 2017;175(1):8-26.
20. Delarue M. Le syndrome d'Ehlers Danlos: implications en odontostomatologie. (Thèse de diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Nr 2009-TOU3-3045). Toulouse: Université Paul Sabatier Faculté de Chirurgie Dentaire, 2009.
21. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 19 juill 2007;2(1):32.
22. Barness LA. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, Vol. 3, McGraw Hill, New York, 1995, pp. 4605. *Am J Med Genet*. 2 déc 1996;66(1):87-87.
23. Moore MM, Votava JM, Orlow SJ, Schaffer JV. Ehlers-Danlos syndrome type VIII: Periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus, and distinctive facies. *J Am Acad Dermatol*. 1 août 2006;55(2, Supplement):S41-5.
24. Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert B, De Backer J, Vanakker O, et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over

- 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat.* 2012;33(10):1485–1493.
25. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavallee ME, Malfait F, et al. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 1 mars 2017;175(1):27-39.
26. Castori M, C. Voermans N. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol.* 6 oct 2014;13(4):190-208.
27. Sobey G. Ehlers–Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child.* 1 janv 2015;100(1):57-61.
28. Mao J-R, Bristow J. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest.* 2001;107(9):1063–1069.
29. Byers PH, Belmont J, Black J, Backer JD, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 1 mars 2017;175(1):40-7.
30. Jørgensen A, Fagerheim T, Rand-Hendriksen S, Lunde PI, Vorren TO, Pepin MG, et al. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome in siblings with biallelic COL3A1 sequence variants and marked clinical variability in the extended family. *Eur J Hum Genet EJHG.* juin 2015;23(6):796-802.
31. Castori M, Colombi M. From the bedside to the bench and backwards: diagnostic approach and management of Ehlers-Danlos syndrome(s) in Italy. *J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt.* 1 févr 2016;36(1):9-27.
32. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 1 mars 2017;175(1):48-69.
33. Van Damme T, Colige A, Syx D, Giunta C, Lindert U, Rohrbach M, et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2016;18(9):882-91.
34. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschenndorf F, Zoppi N, Colombi M, et al. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2012;90(2):201–216.
35. Galli GG, Honnens de Lichtenberg K, Carrara M, Hans W, Wuelling M, Mentz B, et al. Prdm5 regulates collagen gene transcription by association with RNA polymerase II in developing bone. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002711.

36. Malfait F, Kariminejad A, Van Damme T, Gauche C, Syx D, Merhi-Soussi F, et al. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):935-45.
37. Giunta C, Elçioglu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, et al. Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome--an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet.* juin 2008;82(6):1290-305.
38. Syx D, Van Damme T, Symoens S, Maiburg MC, van de Laar I, Morton J, et al. Genetic heterogeneity and clinical variability in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by impaired dermatan sulfate biosynthesis. *Hum Mutat.* mai 2015;36(5):535-47.
39. Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, Gandhi S, Schreiber G, Brockmann K, et al. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. *Hum Mol Genet.* 1 mai 2014;23(9):2339-52.
40. Kapferer-Seebacher I, Pepin M, Werner R, Aitman TJ, Nordgren A, Stoiber H, et al. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S , which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *Am J Hum Genet.* nov 2016;99(5):1005-14.
41. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Matrix Biol.* 1 oct 2018;71-72:380-95.
42. Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, Zhao RW, Monis WJ, Harris KG, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Hum Genet.* 5 avr 2018;102(4):696-705.
43. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):220-5.
44. Abel MD, Carrasco LR. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1 nov 2006;102(5):582-90.
45. Delarue M, Souche B, Cousty S, Vaysse F, Duran D. Syndrome d'Ehlers-Danlos : à propos d'un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale.* avr 2010;16(2):119-24.
46. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of

Ehlers–Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(5):298–307.

47. Delarue M. Syndrome d'Ehlers-Danlos et odontologie. *J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt.* 1 févr 2016;36(1):85-8.

48. De Coster PJ, Cornelissen M, De Paepe A, Martens LC, Vral A. Abnormal dentin structure in two novel gene mutations [COL1A1, Arg134Cys] and [ADAMTS2, Trp795-to-ter] causing rare type I collagen disorders. *Arch Oral Biol.* févr 2007;52(2):101-9.

49. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res.* août 2004;7(3):178-85.

50. Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review. *J Clin Periodontol.* nov 2017;44(11):1088-100.

51. De Felice C, Toti P, Di Maggio G, Parrini S, Bagnoli F. Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. *The Lancet.* 12 mai 2001;357(9267):1500-2.

52. Perrinaud A, Matos M, Maruani A, Mondon K, Machet L. Absence de frein lingual ou labial inférieur dans le syndrome d'Ehlers-Danlos: un nouveau critère diagnostique? In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* Elsevier; 2007. p. 859–862.

53. Guilleminault C, Primeau M, Chiu H, Yuen KM, Leger D, Metlaine A. Sleep-Disordered Breathing in Ehlers-Danlos Syndrome: A Genetic Model of OSA. *Chest.* 1 nov 2013;144(5):1503-11.

54. Muriello M, Clemens JL, Mu W, Tran PT, Rowe PC, Smith CH, et al. Pain and sleep quality in children with non-vascular Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A.* sept 2018;176(9):1858-64.

55. Hirsch C, John MT, Stang A. Association between generalized joint hypermobility and signs and diagnoses of temporomandibular disorders. *Eur J Oral Sci.* déc 2008;116(6):525-30.

56. De Laat A, Meuleman H, Stevens A, Verbeke G. Correlation between cervical spine and temporomandibular disorders. *Clin Oral Investig.* juin 1998;2(2):54-7.

57. Di Giacomo P, Celli M, Ierardo G, Polimeni A, Di Paolo C. Evaluation of Temporomandibular Disorders and Comorbidities in Patients with Ehler–Danlos: Clinical and Digital Findings. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2018;8(4):333-8.

58. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome Is Common, Severe, and Associated with Functional Impairment. *J Pain Symptom Manage*. 1 sept 2010;40(3):370-8.
59. Castori M, Morlino S, Celletti C, Ghibellini G, Bruschini M, Grammatico P, et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A*. 1 déc 2013;161(12):2989-3004.
60. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue Is a Frequent and Clinically Relevant Problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1 déc 2010;40(3):267-74.
61. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):237-45.
62. Afssaps. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Afssaps; 2011, 20 p.
63. Tulika W, Kiran A. Ehlers-Danlos syndrome. *J Dent Res Rev*. 2015;2(1):42.
64. Paepe AD, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers–Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol*. 1 déc 2004;127(5):491-500.
65. O-Rares maladies rares orales et dentaires (page consultée le 25/01/2019). Présentation du CRMR, [en ligne]. <https://www.o-rares.com/presentation-du-crmr>
66. U.N.S.E.D (page consultée le 25/01/19). U.N.S.E.D - Qui sommes-nous?, [en ligne]. <http://www.unsed.org/>
67. Wiesmann T, Castori M, Malfait F, Wulf H. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis*. 23 juill 2014;9:109.
68. Lee CYS, Ertel SK. Bone Graft Augmentation and Dental Implant Treatment in a Patient With Osteogenesis Imperfecta: Review of the Literature With a Case Report. *Implant Dent*. déc 2003;12(4):291.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liens et contacts

Associations de patients :

Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos (**U.N.S.E.D**) : <http://www.unsed.org/>

Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos (**A.F.S.E.D**) : <http://afsed.fr/>

The Ehlers-Danlos Society: <https://www.ehlers-danlos.com/>

Page SED et Parodontie/Orthodontie de l'UNSED :
<http://www.unsed.org/pages/les-sed/sed-parodontieorthodontie.php>

Centre de Reference Maladies Rares associés aux

Syndromes d'Ehlers-Danlos :

Pour le syndrome d'Ehlers-Danlos **vasculaire** (filière FAVA-MULTI) :

Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares :

Dr Michael FRANCK

7° étage Pôle B

Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP)

20-40, rue Leblanc

75908 Paris Cedex 15

Téléphone : 01 56 09 50 41

Par fax au 01 56 09 20 40

Par email à contact@maladiesvasculairesrares.com

Pour trouver les coordonnées d'un centre de référence/compétence associé au plus près de chez vous, veuillez trouver ci -joint le lien :

<http://www.maladies-vasculaires-rares.fr/centres-de-competence>

Pour **les autres formes** de syndromes d'Ehlers-Danlos (filière OSCAR) :

Pour les **adultes** :

Dr Karelle BENISTAN

Bâtiment Letulle 3ème étage

Hôpital Raymond Poincaré

104 bd R. Poincaré

92380 Garches

Téléphone : 01 47 10 44 28

Par email à secretariat.sed@aphp.fr

Pour les **enfants et adolescents** :

Dr Caroline MICHOT
Institut Imagine
Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75015 Paris
Téléphone : 0142192713

Pour trouver les coordonnées d'un centre de référence/compétence associé au plus près de chez vous, veuillez trouver ci -joint le lien :
<http://www.unsed.org/media/PDF/Centres%20References%20MOCS-SED%202017.pdf>

Autres liens :

Centre de Référence de Maladies Rares Orales et Dentaires (Réseau O-Rare) :

Pr. Marie-Cécile MANIÈRE
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital Civil
Pôle de Médecine et de Chirurgie bucco-dentaires
1 Place de l'Hôpital
B.P. 426
67091 Strasbourg
Téléphone : 03.88.11.69.10

Pour trouver les coordonnées d'un centre de référence/compétences associé au plus près de chez vous, veuillez trouver ci -joint le lien :
<https://www.o-rare.com/ccmr/presentation>

RARENET :

Projet INTERREG V n°1.7 « RARENET: Um réseau trinational pour l'enseignement, l'étude, et la prise en charge des maladies complexes et rares dans le Rhin supérieur » : <http://www.rarenet.eu/>

ANNEXE 2 : fiche AFSED



DENTISTERIE ET SYNDROME D'EHlers-DANLOS

INFORMATION POUR LE DENTISTE

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est un nom générique pour un groupe d'affections héréditaires affectant les collagènes (tissus conjonctifs). Les caractéristiques communes sont entre autres une hypermobilité des grandes et petites articulations, l'hyper élasticité de la peau, la fragilité des tissus et leur tendance aux saignements, des problèmes au niveau des valvules cardiaques et aortique (pour le type vasculaire, type IV), des douleurs articulaires chroniques. L'affection est généralement héréditaire, autosomique dominant. Le SED est transmis à 50 % des enfants, quel que soit le sexe.

Dans la cavité buccale les structures suivantes doivent être traitées avec beaucoup de soin et de précaution :

- **Gencives et muqueuses** : l'apparition précoce de parodontite est possible ; risque accru de blessure au brossage et tendance au saignement ; possibilité d'une mobilité dentaire non pathologique ; mauvaise cicatrisation après extraction.
- **Dents** : morphologie de l'émail anormal et risque accru de caries ; calcification dans la chambre pulpaire et sur le trajet du canal de la racine.
- **Articulation de la mâchoire** : sub-luxations possibles lors d'un usage normal ; une ostéo-arthrose dégénérative de la mâchoire peut survenir précocement.

De ce qui précède on peut donner ces conseils concernant les traitements dentaires :

1. Le traitement préventif de la dentition est important vu la morphologie anormale des sillons dentaires et les risques cardiovasculaires (bactériémie) chez le type IV.
2. Si le patient est connu pour avoir ces risques cardiovasculaires, il faut toujours prescrire des antibiotiques avant chaque traitement invasif, y compris un détartrage !
3. Il est indispensable d'avoir une bonne documentation radiographique avant d'entreprendre tout traitement de racines ; adresser votre patient à un spécialiste (*odontologue*) si vous hésitez quant à la pratique du traitement.
4. Les traitements d'orthodontie doivent se faire très lentement ; un contrôle radiologique régulier des tissus de soutien parodontaux est à conseiller.
5. Les extractions dentaires doivent se faire de la façon la moins traumatique possible et nécessitent toujours une suture après suppression de la traction muco-periostale sur les bords de la blessure.
6. Faire des contrôles parodontaux réguliers lors des visites de contrôle.
7. Apprendre les techniques de brossage épargnant les tissus et l'utilisation de brosses douces.
8. Faire attention au moment d'enlever les rouleaux d'ouate : toujours les humidifier préalablement pour éviter la blessure des tissus.
9. Faire attention à une trop grande ouverture de la bouche pour pratiquer les traitements, prescrire à temps une kinésithérapie de myorelaxation lors de complications de la mâchoire hypermobile ; faire attention à une évolution rapide vers une ostéo-arthrose dégénérative lors de luxations fréquentes.
10. Les douleurs arthrogènes chroniques de la mâchoire sont parfois difficiles à distinguer de maux de tête ou de douleurs dentaires rayonnant dans la région distale.

ANNEXE 3

Tableau récapitulatif présentant les sous-types de SED, leurs modes de transmission génétiques, les gènes et les protéines impliqués et les manifestations bucco-dentaires potentiellement associées

Ce tableau évoque les manifestations bucco-dentaires les plus fréquemment décrites dans les différents sous-types de syndrome d'Ehlers-Danlos. Il est important de noter qu'il existe une variabilité phénotypique interindividuelle. Deux patients étant atteints du même sous-type de SED peuvent présenter des signes cliniques oro-faciaux différents. Pareillement, des troubles de l'articulation temporo-mandibulaires peuvent être retrouvés dans l'ensemble des formes si une hyper-mobilité de l'articulation est associée. Les données bucco-dentaires associées aux syndromes d'Ehlers-Danlos seront amenées à être précisées avec l'évolution des recherches.

Sous-type de Syndromes d'Ehlers-Danlos	Abréviation	Mode de transmission génétique	Gènes incriminés	Protéines incriminées	Manifestations bucco-dentaires potentiellement associées
SED classique	SEDc	Autosomique dominant	Principal : <i>COL5A1</i> Rare : <i>COL1A1</i>	Principal : Collagène type V Rare : Collagène type I	-Palais étroit avec encombrement dentaire -Calcifications pulpaire -Absence de frein lingual ou labial
SED type classique	SEDcl	Autosomique récessif	<i>TNXB</i>	Tenascine XB	-Palais étroit avec encombrement dentaire
SED cardio-valvulaire	SEDcv	Autosomique récessif	<i>COL1A2</i>	Collagène de type II	/
SED vasculaire	SEDv	Autosomique dominant	Principal : <i>COL3A1</i> Rare : <i>COL1A1</i>	Principal : Collagène type III Rare : Collagène type I	-Saignement gingivaux -Fragilité des muqueuses

SED hypermobile	SEDh	Autosomique dominant	Inconnu	Inconnu	-Anomalies de formes -Dysfonctions temporo-mandibulaire -Absence de frein lingual/labial
SED arthrochaliasique	SEDa	Autosomique dominant	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Collagène de type I	-Visage caractéristique -Micrognathie -Anomalies de structure dentinaire
SED dermato-sparaxique	SEDd	Autosomique récessif	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2	-Hyperplasie gingivale -Kystes d'éruption -Microdontie -Anomalies de formes -Agénésies des dents permanentes
SED cyphoscoliotique	SEDk	Autosomique récessif	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22	-Palais étroit -Macrognathie
Syndrome de la cornée fragile	BCS	Autosomique récessif	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5	-Visage caractéristique -Palais étroit
SED spondylodysplastique	SEDsp	Autosomique récessif	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	B4galT7 B3galT6 ZIP13	-Visage caractéristique -Palais étroit avec encombrement dentaire -Bouche étroite -Anomalies de forme dentaire -Anomalies de teinte et structure -Agénésies de dents permanentes
SED musculocontractural	SEDmc	Autosomique récessif	<i>GHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE	-Visage caractéristique -Palais étroit -Lèvre supérieure fine -Micrognathie

SED myopathique	SEDm	Autosomique dominant ou récessif	<i>COL12A1</i>	Collagène de type XII	-Palais étroit avec encombrement dentaire
SED parodontal	SEDp	Autosomique dominant	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s	-Parodontite précoce débutant à l'adolescence avec perte rapide des organes dentaires -Faible hauteur voire absence de gencive attachée -Inflammation gingivale excessive face à un indice plaque bas
SED AEBP1	/	Autosomique récessif	<i>AEBP1</i>	ACLP	-1 cas de micrognathie et 1 cas de palais étroit ont été décrits

ANNEXE 4 : Fiche D4/PHENODENT reprenant les données retrouvées dans les syndromes d'Ehlers-Danlos



Prénom _____ Nom _____ Date de la consultation __/__/____

SCHEMA DENTAIRE BARREZ LES DENTS ABSENTES (AGENESIE) / ENTOURER LES DENTS PRESENTES

Radio Ⓞ	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
Bouche	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
Radio Ⓞ				55	54	53	52	51		61	62	63	64	65			
Bouche				55	54	53	52	51		61	62	63	64	65			
Bouche				85	84	83	82	81		71	72	73	74	75			
Radio Ⓞ				85	84	83	82	81		71	72	73	74	75			
Bouche	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38
Radio Ⓞ	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

MOTS CLES (COCHER LA CASE ET/OU INDIQUER LA/LES DENTS CONCERNEES)

Description	N° dents	Description	N° dents	Description	N° dents
Anomalies dentaires de nombre					
Hypodontie < 6		Oligodontie >= 6		Anodontie	
Incisivie médiane unique		Supernuméraires		Mesiodens	
Anomalies dentaires de forme					
Conique		En pelle		En tournevis	
Arrondie / globuleuse		Encoche		Double	
Invagination		Dens in dente Ⓞ		Cuspide en talon	
Cuspide supernuméraire		Cuspide anormale		Mamelons incisifs hyper-développés	
Perle d'émail Ⓞ		Constriction cervicale Ⓞ		Taurodontisme Ⓞ	
Racines courtes Ⓞ		Racines longues Ⓞ		Fusion radiculaire Ⓞ	
Malformation – Molaires-incisives Ⓞ		Racines en baguette de tambour Ⓞ			
Anomalies dentaires de taille					
Microdontie		Macrodontie			
Anomalies dentaires de structure					
Email		Amélogénèse imparfaite (AI)		AI hypoplasique	
AI hypominéralisée		AI hypomature		Email fin Ⓞ	
Email – Microfissures		Email absent ou dysplasique Ⓞ		Défauts de l'émail	
Hypoplasie localisée		Hypoplasies chronologiques		Hypoplasie des dents de 6 ans	
Hypominéralisation des molaires et incisives permanentes (MIH)				Hypominéralisation des molaires temporaires (HSPM)	
Fluorose		Erosion		Attrition ou abrasion	
Email – Usure					
Dentine		Dentinogénèse imparfaite			
Dysplasie dentinaire		Dentine - épaisseur ++ Ⓞ		Dentine – épaisseur – Ⓞ	
Tissus dentaires		Odontodysplasie		Dents fantômes Ⓞ	
Cément		Hypoplasie ou défauts		Hypercémentose	
Défaut du cément et de l'émail					
Pulpe		Volume pulpaire ++ Ⓞ		Volume pulpaire – Ⓞ	
Obitération totale de l'espace pulpaire		Calcification pulpaire Ⓞ		Pulpe en forme de flamme Ⓞ	
Anomalies dentaires de l'éruption/position					
Eruption précoce		Eruption retardée		Défaut primaire d'éruption (DPE)	
Exfoliation précoce		Exfoliation retardée		Pas d'exfoliation	
Dents natales / néonatales		Dents incluses		Dents en réinclusion	
Ankylose		Transposition		Rotation	
Anomalies dentaires de couleur					
Colorations intrinsèques		Colorations extrinsèques			
Anomalies de l'occlusion					
Irrégulière ou encombrée		Dentition espacée		Diastème antérieur	
Proalvéolie		Supraclusion		Béance antérieure	
Articulé croisé		Malocclusion			
CI I Molaires		CI II Molaires		CI III Molaires	
Anomalies dentaires de la résorption					
Résorption précoce		Exfoliation sans résorption			
Anomalies parodontales					
Parodontite		Hyperplasie gingivale		Gingivite	
Parodontopathie		Mobilité dentaire		Résorption osseuse	
Tartre		Poche parodontale			
Anomalies buccales		Processus alvéolaire		Muqueuse buccale	
Frein		Glandes salivaires		Palais	
Lurette		Langue		Lèvre	
Bouche		Philtrum			
Pathologie					
Kystes ou tumeur		Caries		Radiocarté apicale Ⓞ	
Syndrome		FLP			

Diagnostic :

KAYASSEH (Philippe) – Les syndromes d'Ehlers-Danlos et leur prise en charge bucco-dentaire.

(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2019 ; N°34)
N° 43.22.19.34

Résumé : Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de maladies rares héréditaires du tissu conjonctif, notamment des collagènes, caractérisées par une hypermobilité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. La nosologie de Villefranche (1998), a largement été utilisée pour classer ces pathologies, décrivant 6 types de SED. En 2017, une nouvelle classification internationale a été proposée, faisant état de 13 sous-types organisés en fonction de leurs phénotypes et des gènes mutés. Ces syndromes sont, en majorité, à mode de transmission autosomique dominant et ont une prévalence souvent sous-évaluée au vu de la difficulté diagnostique. La forme la plus fréquente a une prévalence estimée à 1-5/10 000.

Les répercussions des SED sont multiples allant d'anomalies cardio-vasculaires et articulaires graves à des troubles bucco-dentaires et notamment parodontaux. Il existe une forme spécifique, dite «parodontale » ou type VIII . Des manifestations crânio-oro-faciales sont décrites telles une fragilité muqueuse, une diminution de hauteur de gencive attachée, une anatomie dentaire modifiée, la présence de pulpolithes et d'inclusions dentaires, ainsi que des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (luxation à répétition, céphalées...) qui sont à corrélés aux pathologies articulaires et posturales. La prise en charge bucco-dentaire nécessite une anticipation des risques hémorragiques et généraux, d'une cicatrisation difficile voire peu prédictible, et une adaptation des séances de soins (fatigabilité, temps limité d'ouverture buccale).

Le rôle du chirurgien-dentiste est donc essentiel au niveau du dépistage et de l'orientation des patients vers les Centres de Référence Maladies Rares et des Centres de Compétence, ainsi qu'en tant qu'acteur privilégié de la démarche thérapeutique globale pluridisciplinaire.

Le but de cette thèse, préparée dans le cadre des actions menées par RARENET, projet INTERREG V cofinancé par l'UE (FEDER) est d'aboutir à des recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire de ces patients.

Rubrique de classement : Maladies Rares

Mots-clés : Syndromes d'Ehlers-Danlos· Risque hémorragique, Cicatrisation· Dépistage· Maladie parodontale

Me SH : Ehlers-Danlos syndromes, Hemorrhage, Healing, Screening, Periodontal disease

Jury :

Président : Professeur CLAUSS François

Assesseurs : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Docteur GROS Catherine

Docteur BRIDONNEAU Thomas

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

P. KAYASSEH

15 rue de Nice

67400 ILLKIRCH

Adresse de messagerie : pkayasseh@aol.fr