NANTES UNIVERSITÉ

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2024

N°

Manifestations oro-faciales des syndromes d'Ehlers-Danlos : répercussions sur la prise en charge en odonto-stomatologie

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée
et soutenue publiquement par

MUZZOLINI Enzo

le 15 mars 2024 devant le jury ci-dessous

Président : Madame le Professeur Anne-Gaëlle CHAUX
Assesseur : Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME
Assesseur : Madame le Docteur Marion MORCEL
Assesseur : Monsieur le Docteur Thibault LIEPPE
Membre invité : Monsieur le Professeur Franck FLORENTIN

Directeur de thèse : Madame le Professeur Anne-Gaëlle CHAUX

Nantes Université	**Présidente** **Pr. BERNAULT Carine**
Pôle Santé UFR Odontologie	**Doyen** **Pr. SOUEIDAN Assem**
	Vice-Doyens Pr GAUDIN Alexis (1er vice-doyen) Pr LE GUEHENNEC Laurent (Pédagogie) Pr LESCLOUS Philippe (Recherche)

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (x11)	
ALLIOT-LICHT Brigitte	LESCLOUS Philippe
AMOURIQ Yves	LOPEZ Serena
CHAUX Anne-Gaëlle	PEREZ Fabienne
GAUDIN Alexis	SOUEIDAN Assem
LABOUX Olivier	WEISS Pierre
LE GUEHENNEC Laurent	

Professeur des Universités (x1)
BOULER Jean-Michel

Maitre de conférences (x1)
VINATIER Claire

Professeur Emérite (x1)
GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés (x3)	
GUIHO Romain (Professeur Associé)	AMICHIA ALLOH Yomin Cécile (Assistante Associée)
LOLAH Aoula (MCU Associé)	

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers (x20)	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux (x14)
AMADOR DEL VALLE Gilles	BECHINA Camille
ARMENGOL Valérie	BLEU Oriane
BLERY Pauline	CETINKAYA Volkan
BODIC François	EVRARD Lucas
CLOITRE Alexandra	HEMMING Cécile
DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	IBN ATTYA Zakarie
ENKEL Bénédicte	LEROY Camille
HASCOET Emilie	LIEPPE Thibault
HOORNAERT Alain	LUCAS Juliette
HOUCHMAND-CUNY Madline	MORCEL Marion
JORDANA Fabienne	PREVOT Diane
MAITRE Yoann	QUEMARD Valentin
NIVET Marc-Henri	QUINSAT Victoire Eugenie
PRUD'HOMME Tony	REMAUD Thomas
RENARD Emmanuelle	
RENAUDIN Stéphane	
RETHORE Gildas	
SERISIER Samuel	
STRUILLOU Xavier	
VERNER Christian	

Praticiens Hospitaliers Universitaires	
CLOUET Roselyne	

Praticiens Hospitaliers	
DUPAS Cécile	HYON Isabelle

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A Madame le Professeur Anne-Gaëlle CHAUX

Professeur des Universités

Praticienne Hospitalière des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Grenoble

Habilitée à diriger les recherches

Département de Chirurgie Orale

- NANTES –

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction et la présidence de cette thèse,
Pour votre investissement, votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de la rédaction de ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon estime à votre égard.

A Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Nantes

Département d'Odontologie Pédiatrique

- NANTES –

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury,
Pour la qualité de votre enseignement, votre présence et votre bienveillance tout le long de mon activité clinique,
Trouvez ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Marion MORCEL

Assistante Hospitalière Universitaire

Praticienne Hospitalière des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Ancienne Interne des Hôpitaux de Nantes

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Chirurgie Orale

- NANTES –

Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury,
Pour votre présence et votre bienveillance,
Pour votre encadrement constructif lors de mon activité clinique,
Veuillez trouver ici l'expression de mon estime et de ma sympathie.

A Monsieur le Docteur Thibault LIEPPE

Assistant Hospitalier Universitaire

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Parodontologie

- NANTES –

Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury,
Pour votre bienveillance et votre encadrement constructif m'ayant permis de gagner en autonomie dans ma pratique,
Veuillez trouver ici l'expression de mon estime et de ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Franck FLORENTIN

Professeur Associé, UFR Médecine et Pharmacie de Poitiers

Praticien Hospitalier et Chef de service d'Odontologie du CHU de Poitiers

Docteur de l'Université de Toulouse

Lauréat de l'Université Paul Sabatier, Toulouse III

- NANTES –

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury,
Pour la qualité de votre enseignement,
Pour votre présence et votre bienveillance tout le long de mon activité clinique,
Pour l'intérêt que vous portez à l'ensemble des étudiants,
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Table des matières

Introduction 11

1. Classification des différents syndromes d'Ehlers-Danlos 13

1.1. Classification de Berlin (1988) 13

1.1.1. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type I ou de type gravis 13

1.1.2. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type II ou de type mitis 13

1.1.3. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type III ou bénin hyper-mobile 14

1.1.4. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type IV ou de type ecchymotique artériel de SACK-BARABAS 14

1.1.5. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type V ou type lié à l'X 15

1.1.6. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type VI ou de type oculoscoliotique 15

1.1.7. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type VII ou de type arthochalasique et dermatosparaxis 15

1.1.8. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type VIII ou de type parodontal 16

1.1.9. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type IX ou syndrome de la corne occipitale 16

1.1.10. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type X 17

1.1.11. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type XI ou syndrome d'hypermobilité articulaire familiale 17

1.2. Nosologie de Villefranche-sur-Mer (1998) 17

1.2.1. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique 18

1.2.2. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile 18

1.2.3. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire 19

1.2.4. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type cyphoscoliotique 19

1.2.5. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type arthrochalasique 20

1.2.6. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosparaxis 21

1.2.7. Les autres formes de syndromes d'Ehlers-Danlos 21

1.3. Classification Internationale des SED 2017 22

1.3.1. SED classique (SEDc) 26

1.3.2. SED classique-like de type 1 (SEDcl) 29

1.3.3. SED cardiaque-valvulaire (SEDcv) 30

1.3.4. SED vasculaire (SEDv) 31

1.3.5. SED hypermobile (SEDh) 32

1.3.6. SED arthrochalasique (SEDa) 35

1.3.7. SED dermato-sparaxique (SEDd) 36

1.3.8. SED cyphoscoliotique (SEDk) 38

1.3.9. Syndrome de la cornée fragile (BCS) 40

1.3.10. SED spondylodysplasique (SEDsp) 42

1.3.11. Le SED Musculocontractural (SEDmc) 45

1.3.12. Le SED Myopathique (SEDm) 48

1.3.13. Le SED parodontal (SEDp) 48

1.4. Un nouveau sous-type identifié : le syndrome d'Ehlers-Danlos classique-like de type 2 50
2. Manifestation oro-faciales des syndromes d'Ehlers Danlos en odonto-stomatologie 51
2.1. Anomalies de l'organe dentaire 51
2.1.1. Anomalie de structure 51
2.1.2. Anomalies de forme et de taille 52
2.1.3. Anomalie de nombre et d'éruption 54
2.2. Anomalies et atteintes parodontales 56
2.3. Anomalies des tissus mous 58
2.4. Troubles du sommeil 62
2.5. Anomalies cranio-faciales 63
2.6. Dysfonction des ATM et instabilité cranio-faciale 66
3. Retentissements médicaux et chirurgicaux chez les patients atteints de Syndromes d'Ehlers-Danlos 68
3.1. Douleur et fatigue : caractéristiques inhérentes aux syndromes d'Ehlers Danlos 68
3.1.1. Mesure de la douleur 68
3.1.2. Retentissement multidimensionnel de la douleur et de la fatigue 69
3.2. Risque hémorragique 70
3.3. Anomalie cardio-vasculaire et risque d'endocardite infectieuse 70
3.4. Risque infectieux local et cicatrisation 71
3.5. Prescription médicamenteuse 71
3.6. Risque anesthésique 72
4. Prise en charge et soins bucco-dentaires des patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos 73
4.1. Prévention des lésions carieuses et soins conservateurs 73
4.2. Odontologie pédiatrique 74
4.3. Endodontie 75
4.4. Prise en charge parodontale 75
4.5. Anesthésie locale et générale 77
4.6. Prise en charge en orthopédie dento-faciale 78
4.7. Traitements chirurgicaux 79
4.8. Réhabilitation prothétique 80
4.9. Prise en charge des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire 82
4.10. Prise en charge pluridisciplinaire 83
Conclusion 89
Références bibliographiques 91

Introduction

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe de troubles génétiques hétérogènes rares qui affectent le tissu conjonctif, notamment le collagène. Nous comptons à ce jour 14 types de SED. Les principales manifestations cliniques communes sont une hyper-mobilité articulaire pouvant toucher les petites comme les grandes articulations, une fragilité tissulaire accrue et hyper-extensibilité cutanée. Ces syndromes héréditaires peuvent présenter un mode de transmission autosomique dominant ou récessif, touchant autant les hommes que les femmes et restent encore peu connus des professionnels de santé.

Les répercussions cliniques de ces syndromes présentent une grande variabilité, allant de manifestations bénignes, souvent asymptomatiques et fréquemment non diagnostiquées, à des formes graves susceptibles de réduire l'espérance de vie du patient. Cette diversité clinique complique le processus de diagnostic de ces syndromes. De plus, d'autres affections impliquant une altération du tissu conjonctif peuvent présenter un phénotype similaire à celui observé dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. Actuellement, il reste difficile d'établir une prévalence exacte pour chaque sous-groupe. Pour la forme la plus courante, la prévalence est estimée à 1 naissance sur 5 000, tandis que pour les formes les plus rares, elle est de l'ordre de 1 naissance sur 1 000 000, plaçant ainsi ces syndromes dans la catégorie des maladies "rares".

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. La variabilité clinique varie selon les types, oscillant entre une légère hyperlaxité de la peau et des articulations à un handicap physique sévère, voire des complications vasculaires engageant le pronostic vital.

Des manifestations oro-faciales caractéristiques sont rencontrées dans certaines formes de SED, impliquant généralement le parodonte, les muqueuses, la forme de l'organe dentaire, des dysmorphoses cranio-faciales et des troubles des articulations temporo-mandibulaires. Ainsi, le chirurgien-dentiste est placé au premier rang de la démarche diagnostique et la prise en charge de ces patients. Au-delà du processus de dépistage, ces syndromes entraînent des implications médicales et chirurgicales, nécessitant une attention particulière de la part du chirurgien-dentiste pour garantir une prise en charge bucco-dentaire optimale. L'anticipation et la gestion des différents risques hémorragiques, infectieux et articulaires est obligatoire pour éviter toute iatrogénie puisque ces affections sont souvent associées à des défauts de cicatrisation, à une fragilité vasculaire et articulaire.

Bien que le chirurgien-dentiste soit rarement à l'origine du diagnostic d'un syndrome Ehlers-Danlos, la connaissance des caractéristiques principales de ces affections et de leurs implications médico-chirurgicales permet une prise en charge optimale 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.

Ce travail se concentre sur l'exploration approfondie de ces manifestations, en mettant en évidence les répercussions bucco-dentaires spécifiques. La première partie se consacre à la présentation des classifications existantes des syndromes d'Ehlers-Danlos, soulignant les avancées et les limites des systèmes de classification antérieurs. La deuxième partie se

penche sur les manifestations bucco-dentaires des SED. La troisième partie évoque les retentissements médicaux et chirurgicaux associés à ces affections mettant en évidence les défis particuliers auxquels les professionnels de la sphère orale peuvent être confrontés lors de la prise en charge de ces patients. Enfin, la quatrième partie explore les diverses approches de prise en charge bucco-dentaire, en intégrant les connaissances actuelles pour élaborer des recommandations pratiques. Cette recherche vise à enrichir la compréhension des professionnels de la santé bucco-dentaire et à optimiser la qualité des soins prodigués aux personnes atteintes de syndromes d'Ehlers-Danlos.

1. Classification des différents syndromes d'Ehlers-Danlos

1.1. Classification de Berlin (1988)

A partir de l'étude des phénotypes des patients, Berlin propose en 1988 une première nosologie qui décrit 11 formes de syndromes d'Ehlers-Danlos (1).

1.1.1. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type I ou de 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 atrophiques sont retrouvées suite à des traumatismes minimes. Les zones soumises à des chocs répétés peuvent également présenter des dépôts pigmentaires en plus de ces cicatrices. La peau peut aussi être porteuse de pseudotumeurs molluscoïdes, petites accumulations de tissu conjonctif, voire des nodules calcifiés sous-cutanés chez certains patients.

L'hypermobilité articulaire est importante, et son accroissement est fréquemment lié à l'émergence précoce d'une affection articulaire dégénérative.

Beaucoup de patients porteurs de ce syndrome possèdent un prolapsus de la valve mitrale, asymptomatique dans quelque cas. Les anomalies cardiaques ne semblent pas plus fréquentes dans le SED que dans la population normale.

La littérature décrit également des naissances prématurées, près de la moitié des enfants atteints naissent avec 4 à 8 semaines d'avance en raison de la rupture prématurée des membranes. Contrairement à d'autres types, l'espérance de vie est normale. (2)

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

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

Il se caractérise par une hyper-mobilité articulaire ainsi qu'une peau velvétique, fragile et hyperextensible

Le tableau clinique est généralement moins sévère que pour le type I. La fragilité cutanée est moins importante. Les naissances prématurées sont rares. Le prolapsus de la valve mitrale est fréquent et quelques patients développent une arthrite dégénérative de manière précoce. (2)

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

Cette forme présente un mode de transmission autosomique dominant.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type III se caractérise par une hypermobilité articulaire importante, par de fréquentes et récurrentes luxations articulaires. Contrairement au type I et II, la peau est douce mais n'est ni hyperextensible, ni fragile. Un retard d'apprentissage de la marche associé à une hypotonie musculaire est souvent observé. Le prolapsus de la valve mitrale est fréquemment rencontré.

Ce type est probablement le plus fréquent, mais aucune donnée ne permet d'estimer sa prévalence. (2)

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

La transmission du type vasculaire est essentiellement autosomique dominante. Ce type représente 5 à 10% des cas de syndromes d'Ehlers-Danlos. (2)

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

L'hypermobilté articulaire est faible et limitée aux petites articulations. La fragilité tissulaire, principal signe clinique de cette forme, varie en fonction du patient et des localisations anatomiques chez un même patient.

Certains patients présentent un morphotype facial typique avec un regard fixe, des yeux proéminents, un nez fin et pincé, des lèvres minces et peu ourlées, et enfin, des joues creuses.(3)

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

Les principales complications qui accompagnent ce type de SED sont : (3)

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

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

1.1.5. 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.

Il se caractérise par des symptômes similaires à ceux retrouvés dans le SED de type II, avec des hémorragies intramusculaires fréquentes.

La trop faible fréquence de la pathologie ne permet pas sa désignation en tant qu'entité pathologique distincte. (4)

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

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

Les principales manifestations cliniques correspondent à une fragilité oculaire (microcornée, myopie, décollements rétiniens, voire rupture du globe) associée à une cyphoscoliose. Cette dernière peut être présente dès la naissance, lorsqu'elle est sévère, elle peut être responsable de défaillances cardiopulmonaires entrainant le décès du patient dans la troisième décade. (2)

1.1.7. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type VII ou de type arthochalasique et dermatosparaxis

Le SED de type VII regroupe trois désordres dans lesquels on observe un défaut dans la conversion du pro collagène de type I en collagène. Le collagène de type I est composé de deux chaînes alpha1 et d'une chaine alpha 2. 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, et permettant la formation de molécules de collagènes s'organisant ensuite en fibrilles et en fibres.

SED de type arthrochalasique : type VIIA et type VIIB

Les types VIIA et VIIB présentent un mode de transmission autosomique dominant, se caractérisent par une anomalie au niveau des sites d'action des enzymes N-protéases situés sur les chaînes pro alpha 1 et pro alpha 2.

Les patients présentent une hypermobilité articulaire, une petite taille probablement en lien avec des luxations articulaires fréquentes, et une luxation bilatérale congénitale de la hanche, souvent difficile à réduire. (3) Des fractures osseuses et l'apparition précoce d'une pathologie articulaire sont les principales complications associées à ce type de SED. (2)

SED de type dermatosparaxis : type VIIC

Cette forme présente un mode de transmission autosomique récessif, et serait causé une anomalie de la N-protéinase dans son rôle de clivage du pro collagène en collagène.

La peau des patients est fragile, extrêmement douce, avec la capacité de se déchirer très facilement. L'hyperlaxité articulaire est marquée et la sclérotique est bleutée. On retrouve une micrognathie, une hernie ombilicale, et parfois un hirsutisme. (2)

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

Cette forme présente un mode de transmission autosomique dominant.

En plus des signes classiques d'hyperextensibilité de la peau, de fragilité cutanée et d'hyperlaxité articulaire, une parodontite précoce provoquant la perte des organes dentaires au cours de la troisième décade. Des récessions gingivales avec une réduction de la hauteur, voire absence de gencive attachée, sont retrouvées. (5)

Des plaques brunes atrophiques sont visibles, causées par l'étalement des ecchymoses et la confluence des cicatrices. Les patients possèdent un phénotype marfanoïde et un faciès caractéristique avec entre autre : (3)

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

1.1.9. 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.

Il s'agit d'un trouble du métabolisme du cuivre. La mutation responsable de cette anomalie entraîne une diminution de l'activité de l'enzyme lysyl oxydase, cuivre dépendante, essentielle au pontage des fibres de collagène et d'élastine.

Les principaux signes évocateurs des syndromes d'Ehlers-Danlos, qui sont l'hypermobilité articulaire, l'hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire présente, sont modérés. Des anomalies squelettiques caractéristiques sont retrouvées telles que des exostoses occipitales ou « cornes occipitales » causées par la calcification des insertions musculaires au niveau des protubérances occipitales externes, des courbures et des élargissements des os longs au niveau des insertions tendineuses et ligamentaires, des malformation de la clavicule et une cage thoracique étroite. Une ostéoporose généralisée est visible radiographiquement. Des complications vasculaires incluant des anévrysmes aortiques et des tortuosités vasculaires intracrâniennes favorisent l'apparition d'accident ischémique transitoire. (2)

1.1.10. Le syndrome d'Ehlers Danlos de type X

Ce type de SED présente un mode de transmission autosomique récessif. Il a été décrit dans une seule famille et se caractérise par un déficit en fibronectine.

Les patients porteurs de ce syndrome présentent une hypermobilité articulaire, des difficultés de cicatrisation, et des défauts d'agrégation plaquettaire. (2)

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

Cette forme présente certaines manifestations cliniques similaires à celles retrouvées dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. Cependant, aucune relation n'a réellement été définie avec ce groupe de pathologies orphelines. (2)

En raison de la ressemblance des symptômes décrits dans certains types de SED, mais également de l'existence de chevauchements entre les différents types ou avec d'autres syndromes (notamment l'ostéogénèse imparfaite), cette classification nosologique ne permettait pas d'identifier de distinctement les différents types de SED entre eux ou avec d'autres syndromes proches. Ces imprécisions sont responsables confusions diagnostiques entraînant à plus long terme des erreurs dans la prise en charge médicale et chirurgicale de ces patients.

La nosologie de Villefranche, publiée en 1998, intègre la symptomatologie et l'aspect biologique du groupe de la pathologie lorsqu'il est connu.

1.2. Nosologie de Villefranche-sur-Mer (1998)

La classification de Villefranche, 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 vérification diagnostique par des analyses moléculaires quand elles sont possibles (2)

Un critère majeur a une haute spécificité diagnostique, elle est caractéristique du trouble car il est présent chez la grande majorité des individus affectés. Il permet de différencier la forme étudiée des 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. (6)

1.2.1. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type classique (6)

Cette forme regroupe les types I et II de la nosologie de Berlin. Elle présente un mode de transmission autosomique dominant et est caractérisée par des anomalies observées au niveau des chaînes pro alpha 1 et pro alpha 2 du collagène de type V. Il est décrit que ces patients se plaignent fréquemment de fatigue.

Les critères majeurs sont :

- Hyperextensibilité cutanée
- Cicatrices atrophiques élargies (manifestation de fragilité tissulaire)
- Hypermobilité articulaire

Les critères mineurs sont :

- Peau lisse et veloutée
- Présence de pseudotumeurs molluscoïdes
- Nodules sous-cutanés
- Complications de l'hypermobilité articulaire (par exemple, entorses, luxations/subluxations fréquentes - au niveau des patellas, épaules, articulations temporo-mandibulaires -, *pes planus*)
- Hypotonie musculaire, retard dans le développement de la motricité globale.
- Prédispositions aux ecchymoses
- Manifestations d'extensibilité et de fragilité des tissus (par exemple, hernie hiatale, prolapsus anal dans l'enfance, insuffisance cervicale)
- Complications chirurgicales (hernies postopératoires)
- Antécédents familiaux

1.2.2. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (6)

Cette forme correspond au type III de la nosologie de Berlin et présente un mode de transmission autosomique dominant. Les mécanismes moléculaires impliqués restent encore inconnus à ce jour.

Les critères diagnostiques majeurs sont :

- Des atteintes cutanées caractérisées par une hyperextensibilité de la peau d'intensité variable associée ou non à un aspect velouté
- Hypermobilité articulaire généralisée, associée à des luxations fréquentes

Les critères diagnostiques mineurs sont :

- Luxations articulaires récurrentes
- Douleurs articulaires précoces handicapantes
- Antécédents familiaux de syndromes d'Ehlers-Danlos hypermobile

1.2.3. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire (6)

Cette forme correspond au type IV de la nosologie de Berlin et présente un mode de transmission autosomique dominant. Elle est causée par des défauts structurels dans la chaîne pro alpha 1 du collagène de type III codé par COL3A1.

Les critères diagnostiques majeurs sont :

- Peau fine et translucide avec réseau veineux visibles au niveau du thorax et abdomen
- Fragilité tissulaire importante pouvant engager le pronostic vital (rupture artérielle, intestinale ou utérine)
- Formation d'hématomes aberrants se résorbant difficilement
- Aspect facial caractéristique avec diminution des tissus adipeux sous-cutanés (nez fin, pommettes saillantes, lèvres fines, lobes d'oreilles hypoplasiques, yeux globuleux)

Les critères diagnostics mineurs sont :

- Acrogérie
- Hypermobilité des petites articulations, notamment des doigts
- Rupture tendineuse et musculaire
- Talipes equinovarus (pied bot)
- Apparitions précoces de varices veineuses
- Fistule artérioveineuse voire carotido-caverneuse
- Pneumothorax voire pneumo hémothorax
- Récessions gingivales
- Antécédents familiaux, mort subite d'un parent.

Les complications graves apparaissent généralement entre 20 et 40 ans (ruptures d'organes pleins, perforations digestives, ruptures artérielles, complications accompagnant l'accouchement …). L'âge médian du décès est estimé à 50 ans. (7)

1.2.4. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type cyphoscoliotique (6)

Cette forme correspond au type VI de la nosologie de Berlin, et présente un mode de transmission autosomique dominant.

Les critères diagnostiques majeurs sont :

- Hypermobilité articulaire généralisée
- Hypotonie musculaire sévère congénitale
- Scoliose congénitale et progressive
- Fragilité oculaire et de la sclérotique avec potentielle rupture du globe après un traumatisme minime

Les critères diagnostiques mineurs sont :

- Fragilité tissulaire, y compris cicatrices atrophiques
- Formation d'ecchymoses aberrantes suites à des traumatismes minimes
- Apparition de ruptures artérielles
- Phénotype marfanoïde
- Microcornée (généralement bilatérale, caractérisée par un diamètre horizontal inférieur à 10mm, alors que l'œil a une taille normale)
- Ostéopénie visible radiologiquement
- Antécédents familiaux

1.2.5. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type arthrochalasique (6)

Cette forme correspond aux types VIIA et VIIB de la nosologie de Berlin, et présente un mode de transmission autosomique dominant. Elle est causée par une mutation de l'exon 6, responsable d'anomalies au niveau des extrémités amino-terminales des chaînes pro alpha 1 (VIIA) et pro alpha 2 (VIIB) du collagène de type I.

Les critères diagnostiques majeurs sont :

- Hypermobilité articulaire sévère et généralisée, avec subluxations récurrentes
- Luxation bilatérale congénitale de la hanche

Les critères diagnostiques mineurs sont :

- Hyper-extensibilité cutanée
- Fragilité tissulaire, y compris cicatrices atrophiques,
- Formation d'ecchymoses anormales
- Hypotonie musculaire
- Cyphoscoliose
- Ostéoporose modérée visible sur les radiographies à l'âge adulte

1.2.6. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosparaxis (6)

Cette forme correspond au type VIIC de la nosologie de Berlin, elle présente un mode de transmission autosomique récessif. Elle se caractérise par un déficit en enzymes amino protéases nécessaires au clivage des fibrilles de collagène de type I.

Les critères diagnostiques majeurs sont :

- Fragilité cutanée sévère.
- Peau flasque et veloutée, avec une texture douce, associée à un visage semblable aux patients atteints de cutis laxa

Les critères diagnostiques mineurs sont :

- Ecchymoses suite à des traumatismes minimes
- Rupture prématurée des membranes fœtales chez la femme enceinte
- Hernies importantes (ombilicales, inguinales)

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

1.2.7. Les autres formes de syndromes d'Ehlers-Danlos (6)

Ce groupe correspond aux autres formes cités dans la nosologie de Berlin qui présentent une très faible prévalence et ne sont décrits que dans très peu de familles.

Il regroupe les types V et X, très peu décrits, les types VIII et IX.

Le SED de type VIII ressemble au type classique mais présente en plus une parodontite. Enfin, le SED de type IX a rapidement été classé avec le syndrome de Menkes.

La classification de Villefranche-sur-Mer a largement été utilisée au cours des dernières décennies comme référence diagnostique. Depuis sa publication, un nouveau spectre complet de nouveaux sous-types de syndromes d'Ehlers-Danlos a été décrit. Cependant, les progrès dans la recherche génétique ont facilité la découverte de mutations impliquées dans la quasi-totalité des formes.

Une nouvelle classification a vu le jour en 2017 suite à ces découvertes en vue d'améliorer la précision et de la pertinence clinique par rapport à la classification antérieure de Villefranche-sur-Mer. (8)

1.3. Classification Internationale des SED 2017

Cette nouvelle classification réalisée en 2017 naît de la description de nouveaux sous-types de syndromes d'Ehlers-Danlos et de l'identification de mutation de nouveaux gènes impliqués dans la biosynthèse et / ou dans la structure du collagène. (8) Les bases moléculaires du Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile restant non-identifiées à ce jour, cette nouvelle classification souhaite apporter une meilleure définition de ce sous-type ainsi que sa délimitation par rapport aux autres troubles d'hypermobilité. (8)

Compte tenu de la vaste diversité génétique et de la variabilité phénotypique des sous-types de SED, et du chevauchement clinique entre plusieurs de ces sous-types, mais aussi avec d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif, cette classification propose un diagnostic se basant sur la confirmation moléculaire et l'identification des variants génétiques incriminés en plus des critères cliniques.

La Classification Internationale des SED 2017 reconnaît 13 sous-types de SED que nous présenterons au travers des critères cliniques diagnostiques et des critères génétiques. Chaque variante du syndrome d'Ehlers-Danlos se distingue par des critères cliniques, comprenant des critères majeurs et mineurs, orientant vers le diagnostic d'une forme spécifique, en association avec des anomalies génétiques. (8)

Un critère majeur a une spécificité diagnostique élevée car il est présent dans la grande majorité des individus affectés et / ou il est caractéristique du trouble et permet la différenciation des autres sous-types de SED et / ou d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif. Un critère mineur est un signe de moindre spécificité diagnostique, mais sa présence conforte le diagnostic. Le diagnostic moléculaire permet de confirmer le diagnostic précis et donne des informations sur le modèle d'hérédité, le risque de récidive et le pronostic, et il peut guider la prise en charge.

La base génétique du syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile est encore inconnue, le diagnostic de ce sous-type repose sur les résultats cliniques. Nous présenterons les 13 sous-types de syndromes décrits, leurs manifestations cliniques à travers les critères diagnostiques majeurs et mineurs, de même que les mutations incriminées lorsqu'elles sont connues.

En somme, le syndrome d'Ehlers-Danlos est un groupe de maladies monogéniques rares présentant une grande hétérogénéité et pouvant être causées par 20 gènes associés à la matrice extracellulaire (MEC). (9) La classification internationale de 2017 du SED a délimité 13 sous-types cliniques (8), dont la plupart des sous-types de SED, à l'exception du SED hypermobile (SEDh), sont causés par des mutations dans les gènes codant pour divers collagènes (types I, III, V et XII) ou pour des enzymes modifiant le collagène. (10)

	Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein
1	Classical EDS	cEDS	AD	Major: *COL5A1, COL5A1* Rare: *COL1A1* c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Type V collagen Type I collagen
2	Classical-like EDS	clEDS	AR	*TNXB*	Tenascin XB
3	Cardiac-valvular	cvEDS	AR	*COL1A2* (biallelic mutations that lead to *COL1A2* NMD and absence of pro α2(I) collagen chains)	Type I collagen
4	Vascular EDS	vEDS	AD	Major: *COL3A1* Rare: *COL1A1* 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	*COL1A1, COL1A2*	Type I collagen
7	Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	*ADAMTS2*	ADAMTS-2
8	Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	*PLOD1* *FKBP14*	LH1 FKBP22
9	Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	*ZNF469* *PRDM5*	ZNF469 PRDM5
10	Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	*B4GALT7* *B3GALT6* *SLC39A13*	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
11	Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	*CHST14* *DSE*	D4ST1 DSE
12	Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	*COL12A1*	Type XII collagen
13	Periodontal EDS	pEDS	AD	*C1R* *C1S*	C1r C1s

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

Table 1 : 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. (8)

Mécanismes pathogènes sous-jacents aux syndromes d'Ehlers-Danlos

En complément de la classification clinique, un schéma pathogénique est ajouté. Ce dernier regroupe des sous-types de SED pour lesquels des protéines, codées par les gènes responsables, fonctionnent dans la même voie, et qui sont susceptibles d'avoir partagé des mécanismes pathogènes, sur la base des connaissances actuelles.

Ce schéma comporte sept groupes fonctionnels (Table 2) :
Groupe A : troubles de la structure primaire du collagène et traitement du collagène
Groupe B : troubles du repliement du collagène et réticulation du collagène
Groupe C : troubles de la structure et de la fonction de la myomatrice
Groupe D : troubles de la biosynthèse des glycosaminoglycanes
Groupe E : troubles des voies intracellulaires
Groupe F : troubles de la voie du complément
Groupe G : formes non résolues de SED

TABLE II. Regrouping of the Ehlers-Danlos Syndromes According to Underlying Genetic and Pathogenetic Mechanisms

Former nomenclature and other names	Villefranche nomenclature	New Nomenclature	OMIM condition	Locus	Gene	OMIM gene	Protein	IP
GROUP A: Disorders of collagen primary structure and collagen processing								
Gravis/EDS I	Classical type	Classical EDS (cEDS)	130000	9q34.3	*COL5A1*	120215	Type V collagen	AD
Mitis/EDS II			130010	2q32.2	*COL5A2*	120190	Type V collagen	
				17q21.33	*COL1A1*	120150	Type I collagen (p. Arg312Cys)	
Arterial-Ecchymotic EDS	Vascular type	Vascular EDS (vEDS)	130050	2q32.2	*COL3A1*	120180	Type III collagen	AD
EDS IV				17q21.33	*COL1A1*	120150	Type I collagen p.(Arg312Cys) p.(Arg574Cys) p.Arg1093Cys)	
Arthrochalasis Multiplex Congenita	Arthrochalasia type	Arthrochalasia EDS (aEDS)	130060	17q21.33	*COL1A1*	120150	Type I collagen	AD
EDS VIIA			130060	7q21.3	*COL1A2*	120160		
EDS VIIB								
Human dermatosparaxis EDS VIIC	Dermatosparaxis type	Dermatosparaxis EDS (dEDS)	225410	5q35.3	*ADAMTS2*	604539	ADAMTS-2	AR
Cardiac-valvular EDS	/	Cardiac-valvular EDS (cvEDS)	225320	7q21.3	*COL1A2*	120160	Type I collagen Total absence of pro α2(I) collagen chains	AR
GROUP B: Disorders of collagen folding and collagen cross-linking								
Ocular-Scoliotic EDS	Kyphoscoliosis type	Kyphoscoliotic EDS (kEDS-*PLOD1*)	225400	1p36.22	*PLOD1*	153454	Lysylhydroxylase 1	AR
EDS VI								
EDS VIA								
/	/	Kyphoscoliotic EDS (kEDS-*FKBP14*)	614557	7p14.3	*FKBP14*	614505	FKBP22	AR
GROUP C: Disorders of structure and function of myomatrix, the interface between muscle and ECM								
		Classical-like EDS (clEDS)	606408	6p21.33-p21.32	*TNXB*	600985	Tenascin XB	AR
/	/	Myopathic EDS (mEDS)	616471	6q13-q14	*COL12A1*	120320	Collagen XII	AD/AR
GROUP D: Disorders of glycosaminoglycan biosynthesis								
EDS Progeroid	EDS Progeroid type 1	Spondylodysplastic EDS (spEDS-*B4GALT7*)	130070	5q35.3	*B4GALT7*	604327	Galactosyltransferase I β4GalT7	AR
EDS Progeroid type 2	β3GalT6-deficient EDS	Spondylodysplastic EDS (spEDS-*B3GALT6*)	615349	1p36.33	*B3GALT6*	615291	Galactosyltransferase II β3GalT6	AR
β3GalT6-deficient EDS								
Adducted Thumb Clubfoot syndrome		Musculocontractural EDS (mcEDS-*CHST14*)	601776	15q15.1	*CHST14*	608429	Dermatan-4 sulfotransferase-1	AR
EDS Kosho type		Musculocontractural EDS (mcEDS-*DSE*)	615539	6q22.1	*DSE*	605942	Dermatan sulfate epimerase-1	AR
EDS Musculocontractural type D4ST1-deficient EDS								

Table 2 : Regroupement des syndromes d'Ehlers-Danlos en fonction des mécanismes génétiques et pathogéniques sous-jacents. (8)

TABLE II. (*Continued*)

Former nomenclature and other names	Villefranche nomenclature	New Nomenclature	OMIM condition	Locus	Gene	OMIM gene	Protein	IP
GROUP E: Disorders of complement pathway								
EDSVIII	EDS periodontitis	Periodontal EDS (pEDS)	130080	12p13.31	*C1R*	613785	C1r	AD
					C1S	120580	C1s	
GROUP F: Disorders of intracellular processes[a]								
Spondylocheirodysplastic EDS		Spondylodysplastic EDS (spEDS-*SLC39A13*)	612350	11p11.2	*SLC39A13*	608735	ZIP13	AR
Brittle Cornea Syndrome		Brittle Cornea Syndrome (BCS)	229200	16q24	*ZNF469*	612078	ZNF469	AR
			614170	4q27	*PRDM5*	614161	PRDM5	AR
Unresolved forms of EDS								
Hypermobile EDS III	Hypermobility type	Hypermobile EDS (hEDS)	130020	?	?		?	AD
Conditions not included in EDS spectrum anymore								
Occipital horn syndrome	/	/	304150	Xq21.1	*ATP7A*	300011	ATP7A	X-L
Fibronectin-deficient (EDS X)	/	/						AD
Familial Articular hypermobility (EDS XI)	/	/						AD
X-linked EDS with muscle hematoma (EDS V)	/	/						X-L
Filamin A related EDS with periventricular nodular heterotopia	/	/	300049	Xq28	*FLNA*	300017	Filamin A	X-L

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; X-L, X-linked recessive.

[a]For EDS subtypes implemented in this category, the underlying pathophysiological mechanism is not readily understood, and classification within this subgroup is provisionary, until further functional information becomes available.

Table 2 (suite) : Regroupement des syndromes d'Ehlers-Danlos en fonction des mécanismes génétiques et pathogéniques sous-jacents. (8)

1.3.1. SED classique (SEDc) (11)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique dominant. Sa prévalence est estimée à 1/20 000. (12)

Les critères majeurs sont :

- Hyperextensibilité de la peau (Figure 1) et cicatrices atrophiques (Figure 2)
- Hypermobilité articulaire généralisée (HAG) mesurée grâce au score de Beighton (Figure 3)

Les critères mineurs sont :

- Ecchymoses fréquentes
- Peau douce et pâteuse
- Fragilité de la peau (ou déchirement traumatique)
- Pseudotumeurs molluscoïdes
- Sphéroïdes sous-cutanés
- Hernie (ou ses antécédents)
- Epicanthus
- Complications de l'hypermobilité articulaire (par exemple, entorses, luxation/subluxation, douleur, pied plat flexible)
- Antécédents familiaux d'un parent de premier degré qui répond aux critères cliniques

Les critères minimaux évocateurs du SED classique correspondent à la présence d'une hyperextensibilté cutanée et des cicatrices atrophiques (critères majeurs) associée à l'hypermobilité articulaire généralisée (autre critère majeur) et/ou à au moins trois critères mineurs.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique.

Base moléculaire
Un test génétique permettra de diagnostiquer le SEDc par mise en évidence d'une mutation de COL5A1 ou COL5A2. En effet, plus de 90% des patients atteints du SEDc ont une mutation hétérozygote dans l'un des gènes codant le Collagène de type V (COL5A1 et COL5A2). (13)
Rarement, des mutations spécifiques dans les gènes codant le collagène de type I peuvent être associées à un phénotype de SEDc. Celles-ci comprennent COL1A1 c.934C> T Heterozygotes, remplacement p. (Arg312Cys) et COL1A2 (14).
Toutefois, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés en l'absence de mutation des gènes COL5A1, COL5A2, COL1A1 ou COL1A2.

Figure 1 : Hyperextensibilité cutanée observée chez un patient SED classique. (11)

Figure 2 : Cicatrices atrophiques typiques chez un patient SED classique. (11)

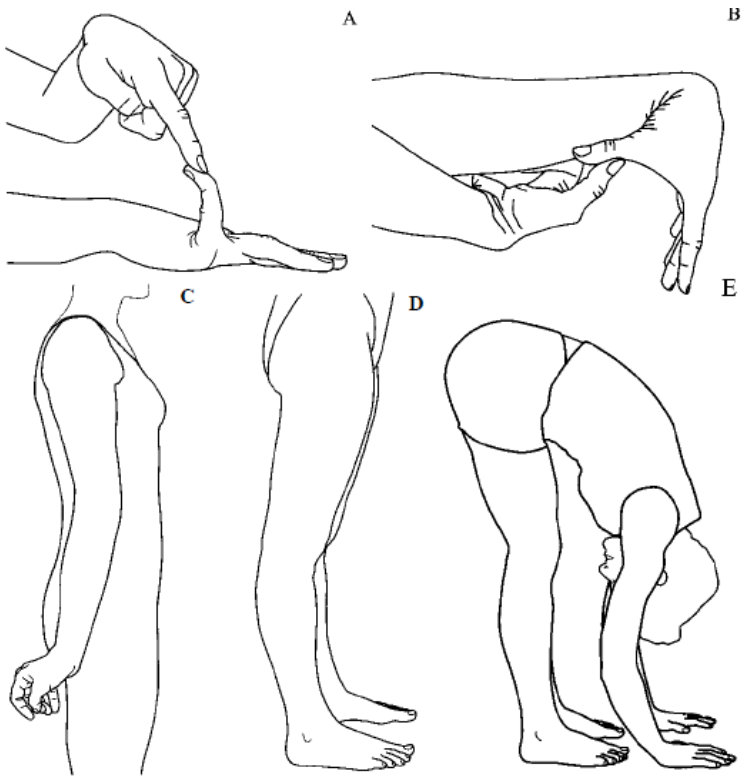

Figure 3 : Tests de Beighton pour l'hypermobilité articulaire : A. Flexion dorsale passive des auriculaires au-delà de 90°. B. Apposition passive des pouces sur les fléchisseurs de l'avant-bras. C. Hyperextension des coudes au-delà de 10°. D. Hyperextension des genoux au-delà de 10°. E. Flexion du tronc vers l'avant, les genoux état tendus, de façon à ce que les paumes des mains reposent facilement sur le sol. Les tests A-D sont bilatéraux et donnent lieu à une note comprise entre 0 et 9.(15)

Figure 4 : Pseudotumeurs molluscoïdes du coude (16)

1.3.2. SED classique-like de type 1 (SEDcl) (17)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique récessif. La prévalence est estimée à moins d'un cas pour un million. (18)

Les critères majeurs sont : (8)

- Hyperextensibilité de la peau, avec texture de la peau velouteuse et absence de cicatrices atrophiques
- Hypermobilité articulaire généralisée avec ou sans luxations récurrentes (plus communément épaule et cheville)
- Ecchymoses spontanées

Les critères mineurs sont : (8)

- Difformités du pied *:* avant-pied large/charnu, brachydactylie avec peau excessive ; pes planus ; hallux valgus ; papules piezogéniques
- Œdème des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque
- Légère faiblesse musculaire distale et proximale
- Polyneuropathie axonale
- Atrophie des muscles des mains et des pieds.
- Mains acrogériques, doigt(s) en maillet, clinodactylie, brachydactylie
- Prolapsus rectal/utérin/vaginal

Les critères minimaux évocateurs du SED de type classique correspondent à la présence des trois critères majeurs ET des antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique

Base moléculaire (17)
Un test génétique est obligatoire pour poser le diagnostic de SEDcl par mutation du gène TNXB. Le SEDcl est causé par une carence complète TNXB, codant la ténascine-X (TN-X), une glycoprotéine de la matrice extracellulaire. Les variants pathogènes bialléliques entraînent une perte du produit protéique fonctionnel et les caractéristiques cliniques qui s'y rattachent. Les variants pathogènes du site d'épissage ou du non-sens TNXB peuvent entraîner une désintégration de l'ARN muté médiée par le non-sens et aboutir à l'absence totale de TN-X.
Il en résulte que la protéine TN-X est complètement absente. Le TNXB est le seul gène associé au SEDcl.

1.3.3. SED cardiaque-valvulaire (SEDcv)

Ce sous-type de SED présente une transmission autosomique récessive, dont la prévalence est estimée à moins de 1/1 000 000. (19)

Les critères majeurs sont : (8)

- Problèmes cardiaques-valvulaires progressifs graves (valve aortique, valve mitrale)
- Implication cutanée : hyperextensibilité de la peau, cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles
- Hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations)

Les critères mineurs sont : (8)

- Hernie inguinale
- Déformation du pectus (surtout excavatum)
- Dislocations articulaires
- Déformations des pieds : pes planus, pes plano valgus, hallux valgus

Les critères minimaux évocateurs du SED cardio-valvulaire correspondent à des problèmes cardiaques valvulaires graves progressifs et des antécédents familiaux compatibles avec la transmission autosomique récessive associés soit à un autre critère majeur et/ou au moins deux critères mineurs. (8)

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique

Base moléculaire

Le SEDcv est causé par un manque complet de la chaine pro-alpha-2 de collagène de type I due à des mutations biallélіques de COL1A2, qui conduisent à une décomposition de l'ARNm par médiation par un non-sens. COL1A2 est le seul gène associé au SEDcv. (20)

1.3.4. SED vasculaire (SEDv) (8)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique dominant dont la prévalence oscille entre 1/50 000 à 1/200 000. (21)

Les critères majeurs sont :

- Antécédents familiaux de SEDv avec variante responsable documentée dans COL3A1
- Rupture artérielle a un âge jeune
- Perforation spontanée du colon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou autre pathologie intestinale.
- Rupture utérine durant le troisième trimestre en l'absence de sévères lésions périnéales antérieures et/ou de la section-C
- Formation de la fistule du sinus caverneux en l'absence de traumatisme

Les critères mineurs sont :

- Ecchymoses sans relation avec un traumatisme identifie et/ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos.
- Peau translucide, fine avec une visibilité veineuse augmentée
- Apparition de caractéristiques faciales
- Pneumothorax spontané
- Acrogérie
- Talipes equinovarus (pied bot)
- Dislocation de la hanche congénitale
- Hypermobilité des petites articulations
- Rupture des tendons et des muscles
- Kératocône
- Récession gingivale et fragilité gingivale
- Varices à début précoce (avant l'âge de 30 ans et nullipare s'il s'agit d'une femme)

Le diagnostic clinique du SEDv reste difficile même pour un praticien expérimenté.
Des études diagnostiques devraient être menées pour déterminer si l'individu a un SEDv en présence d'antécédents familiaux de maladie, de rupture ou de dissection artérielle chez les personnes de moins de 40 ans, de rupture inexpliquée du colon sigmoïde ou de pneumothorax spontané en présence de caractéristiques cliniques « mineures » afin d'identifier ce sous-type de SED.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique**.** En raison des répercussions sur le traitement, des antécédents naturels et du risque de récidive, le diagnostic de SEDv repose sur l'identification d'une mutation de COL3A1.

Base moléculaire
Le SEDv résulte, dans la majorité des cas, d'une mutation hétérozygote du gène COL3A1 codant pour le collagène de type III. (21)
Des mutations de remplacement arginine pour cysteine dans COL1A1 sont associés à la fragilité vasculaire, imitant COL3A1-SEDv (c.934C>T, p.Arg312Cys; c.1720C>T, p.Arg574Cys et c.3277C>T, p.Arg1093Cys)) (14)
Dans de rares cas, des variantes bialléliques dans COL3A1 peuvent être identifiées. (21)

En l'absence de mutation de COL3A1 ou de COL1A1, un diagnostic alternatif doit être envisagé.

Figure 5 : Peau fine et translucide laissant apparaître le plexus veineux chez un patient atteint de SEDv. (16)

1.3.5. SED hypermobile (SEDh)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique dominant. La prévalence est estimée à 1-5/10 000. (22)

A ce jour, les bases moléculaires permettant d'établir le diagnostic génétique du SED hypermobile restent inconnues. Aucun test moléculaire de référence permettant de poser le diagnostic de ce sous-type de SED n'est disponible à ce jour. Ainsi, le diagnostic du SED hypermobile reste strictement clinique. Il conviendra d'écarter tout trouble héréditaire du tissu conjonctif avant de procéder au diagnostic clinique du SED hypermobile.

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

Critère 1 : Hypermobilité Articulaire Généralisée (HAG)
A ce jour, le score de Beighton est l'outil le plus reconnu pour évaluer l'HAG (23). Le seuil de définition de l'HAG est ≥ 5 points sur neuf selon l'échelle de Beighton.
Comme l'HAG est un pré-requis au diagnostic du SEDh, il convient d'effectuer une adaptation du score de Beighton selon les critères acquis et hérités du patient afin de ne pas sur ou sous-évaluer l'hypermobilité. En effet, l'âge, le sexe, les antécédents traumatiques ou encore les comorbidités, limitations articulaires acquises((chirurgie passée, fauteuil roulant, amputation, etc.),(24)) peuvent influencer le score de Beighton, l'amplitude des mouvements articulaires diminue avec l'âge (25) et il existe un rapport inverse entre l'âge à l'évaluation et le score de Beighton (15). Ainsi le seuil de 5 peut entrainer un sur-diagnostic chez les enfants et un sous-diagnostic chez les adultes et les personnes âgées.

Si le score Beighton est de 1 point en dessous du seuil spécifique à l'âge et au sexe et que le Questionnaire en 5 points (Grahame et Hakim, 2003) est positif, alors un diagnostic d'HAG peut être posé. L'utilisation du système de notation Beighton est censée être une méthode de dépistage diagnostique. Le sexe, l'âge, l'ethnicité, la musculation, les exercices d'étirement et d'échauffement affectent tous l'hypermobilité articulaire et donc l'hypermobilité articulaire généralisée. Cependant, la surcompensation musculaire, les blessures et la chirurgie peuvent provoquer une hypermobilité articulaire ou une hypomobilité.

Critère 2 : deux ou plus des caractéristiques suivantes (A, B et C) DOIVENT être présentes (par exemple : A et B, A et C, B et C, A et B et C)

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

- Peau inhabituellement douce ou veloutée
- L'hyperextensibilité cutanée légère
- Stries inexpliquées telles que stries *distensae* ou *rubrae* à l'arrière, à l'aine, aux cuisses, aux seins et/ou à l'abdomen chez les adolescents, les hommes ou les femmes prépubères sans antécédents de gain ou perte de graisse corporelle ou de poids
- Papules piézogèniques bilatérales du talon
- Hernie abdominale récurrente ou multiple (par exemple ombilicale, inguinale, crurale)
- Cicatrisation atrophique impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrices papyracées et/ou hémosidérotiques comme on le voit dans le SED classique
- 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
- Chevauchement dentaire et palais élevé ou étroit
- Arachnodactylie, telle que définie dans un ou plusieurs des éléments suivants:
    - signe positif du poignet (Signe de Steinberg) des deux côtés
    - signe positif du pouce (signe de Walker) des deux côtés
- Envergure bras-hauteur ≥1,05
- Prolapsus de la valvule mitrale (PVM) léger ou plus important basé sur des critères échocardiographiques stricts
- Dilatation de la racine aortique avec Z-score> +2

Caractéristique B : antécédents familiaux positifs, avec un ou plusieurs parents de premier degré satisfaisant indépendamment les critères diagnostiques actuels pour les SED hypermobile.

Caractéristique C : complications musculo-squelettiques (au minimum une complication doit être présente)

- Douleurs musculo-squelettiques dans deux membres ou plus, se répétant quotidiennement pendant au moins 3 mois.
- Douleur chronique et généralisée pendant ≥ 3 mois
- Dislocations articulaires récidivantes ou instabilité franche des articulations, en l'absence de traumatisme (a ou b)
    - a) Trois dislocations atraumatiques ou plus dans la même articulation ou deux dislocations atraumatiques ou plus dans deux articulations différentes se produisant à des moments différents.
    - b) Confirmation médicale d'instabilité articulaire sur 2 sites ou plus non liée à un traumatisme

Critère 3 : Toutes les conditions préalables suivantes DOIVENT être respectées

- Absence de fragilité inhabituelle de la peau, ce qui devrait inciter à considérer d'autres types de SED.
- 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 (par exemple le lupus, arthrite rhumatoïde, etc.), un diagnostic supplémentaire du SED hypermobile nécessite de répondre à la fois aux caractéristiques A et B du critère 2.
- Exclusion de diagnostics alternatifs qui peuvent également inclure l'hypermobilité articulaire via l'hypotonie et/ou la laxité du tissu conjonctif. Des diagnostics alternatifs et des catégories diagnostiques incluent, sans être limités à, des troubles neuromusculaires (SED myopathique, myopathie de Bethlem, …), d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif (autres types de SED, syndrome de Loeys-Dietz, syndrome de Marfan), et des dysplasies squelettiques (Ostéogénèse Imparfaite).
  L'exclusion de ces considérations peut se baser sur les antécédents, l'examen physique et/ou des tests de génétique moléculaire, comme indiqué.

• *Commentaire général*

Beaucoup d'autres caractéristiques sont décrites dans le SEDh, mais la plupart ne sont pas suffisamment spécifiques ni sensibles à l'heure actuelle pour être comprises dans les critères formels de diagnostic (26)*. Celles-ci comprennent, mais n'y sont pas uniquement limitées, les troubles du sommeil, la fatigue, la tachycardie orthostatique posturale, les troubles fonctionnels gastrointestinaux, la dysautonomie, l'anxiété et la dépression. Ces autres manifestations systémiques peuvent être plus incapacitantes que les symptômes articulaires, altèrent souvent la fonctionnalité et la qualité de vie et doivent toujours être déterminées lors des rencontres cliniques. Bien qu'elles ne fassent pas partie des critères diagnostiques, la présence de telles manifestations systémiques peut inciter à prendre en considération le SED hypermobile dans le diagnostic différentiel. Les recherches futures devront se concentrer sur ces symptômes pour valider toute association avec le SED hypermobile, décrire les sous-groupes ou sous-phénotypes, et être axées sur la gestion fondée sur les preuves des symptômes dans le contexte des SED hypermobile.*(8)

Il n'existe à ce jour aucun test moléculaire diagnostic permettant de valider l'hypothèse diagnostique. Une révision et application stricte des critères permettrait de réduire la variabilité constatée dans ce sous-type de SED et à clarifier les voies moléculaires impliquées.

1.3.6. SED arthrochalasique (SEDa)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique dominant. (27) La prévalence reste inconnue à ce jour. (28)

Les critères majeurs sont :

- Dislocation bilatérale congénitale de la hanche
- Hypermobilité articulaire généralisée sévère, avec multiples dislocations/subluxations
- Hyperextensibilité de la peau

Les critères mineurs sont :

- Hypotonie musculaire
- Cyphoscoliose
- Ostéopénie radiologiquement faible
- Fragilité tissulaire, comprenant des cicatrices atrophiques
- Peau qui se contusionne facilement

Les critères minimums évocateurs d'un SED arthrochalasique sont l'association d'une dislocation bilatérale congénitale de la hanche et, soit une hypertensibilité de la peau, soit une HAG sévère avec multiples dislocation/subluxation, et au moins deux autres critères mineurs.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique, mettant en évidence une mutation hétérozygotes dans COL1A1 ou COL1A2 (perte totale ou partielle de l'exon 6 du gène respectif). (27)

1.3.7. SED dermato-sparaxique (SEDd)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique récessif. (29) La prévalence est estimée à moins de 1/1 000 000. (30)

Les critères majeurs sont :

- Fragilité extrême de la peau avec des déchirures congénitales ou postnatales
- Particularités cranio-faciales caractéristiques, qui sont évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance, ou évoluent plus tard dans l'enfance (Les caractéristiques crânio-faciales comprennent : des yeux proéminents et protubérants avec des paupières gonflées, œdémateuses et une peau périorbitaire excessive, des plis épicanthiques, des fentes palpébrales descendantes, des sclères bleues, des grandes fontanelles et/ou de larges sutures crâniennes, une fermeture retardée des fontanelles et un menton hypoplasique.)
- Peau affaissée, presque relâchée, avec des plis cutanés excessifs aux poignets et aux chevilles
- Augmentation du plissement palmaire
- Fragilité cutanée aux traumatismes sévère avec risque d'hématomes et d'hémorragies sous-cutanés
- Hernie ombilicale
- Retard de croissance postnatale
- Membres courts, mains et pieds
- Complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif (les complications périnatales signalées en raison de la fragilité du tissu conjonctif sont les suivantes : fractures congénitales du crâne, hémorragie intracérébrale, cordon ombilical friable, déchirures congénitales de la peau, pneumothorax néonatal.)

Les critères mineurs sont :

- Texture douce et pâteuse de la peau
- Hyperextensibilité de la peau
- Cicatrices atrophiques
- Hypermobilité articulaire généralisée
- Complications de la fragilité viscérale (par exemple rupture de la vessie, rupture diaphragmatique, prolapsus rectal)
- Développement moteur retardé
- Ostéopénie
- Hirsutisme
- Anomalies dentaires
- Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
- Strabisme

Les critères minimaux évocateurs du SED dermato-sparaxique sont la présence d'une extrême fragilité cutanée avec des particularités cranio-faciales caractéristiques, en association avec soit un autre critère majeur et/ou trois critères mineurs.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique, recherchant une mutation du gène codant pour ADAMTS-2 (principale protéinase-N de procollagène I). (29)

Figure 6 : Visage caractéristique des patients atteints de SED chez un individu de 22 mois. (29)

Figure 7 : Hernie ombilicale observée chez un patient de 6 ans, atteint de SED dermaro-sparaxique. (29)

Figure 8 : Observation des plis cutanés excessifs au niveau des poignets (à gauche) et des chevilles (à droite) chez un patient de 6 ans atteint de SED dermato-sparaxique. (29)

1.3.8. SED cyphoscoliotique (SEDk) (8)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique récessif.
La prévalence du SEDk lié à PLOD-1 est inconnue, on l'estime cependant raisonnablement à 1/100 000 cas. (31)

Le SED cyphoscoliothique est causé par des variantes pathogènes bialléliques de PLOD1 ou de FKBP14.
PLOD1 code pour l'enzyme lysyl hydroxylase 1 responsable de l'hydroxylation des résidus lysyl dans l'hélice de collagène, qui subissent une glycosylation et forment des liaisons transversales dans la matrice extracellulaire, contribuant ainsi à la solidité des fibrilles de collagène.
FKBP14 code pour une peptidyl-prolyl cis-trans isomérase qui catalyse le repliement du collagène et agit comme chaperon pour les collagènes de types III, VI et X. Malgré l'hétérogénéité génétique, les patients atteints présentant des mutations dans PLOD1 ou FKBP14 ne se distinguent pas cliniquement. (32)

Les critères majeurs du SEDk sont :

- Hypotonie musculaire congénitale (l'hypotonie musculaire peut être très prononcée et conduire à un retard de développement moteur. Cette maladie devrait être considérée au cours du diagnostic différentiel initial d'un nourrisson mou. Le traitement neuromusculaire est cependant normal)
- Cyphoscoliose congénitale ou à début précoce (progressive ou non progressive) (La cyphoscoliose est habituellement présente à la naissance ou se développe dans la petite enfance. Chez les patients atteints de mutations bialléliques PLOD1, elle peut être absente tout au long de l'âge adulte)
- Hypermobilité articulaire généralisée avec dislocations et subluxations (épaules, hanches et genoux en particulier)

Les critères mineurs sont :

- Hyperextensibilité de la peau
- Peau facilement ecchymosée
- Rupture ou anévrisme d'une artère moyenne
- Ostéopénie ou ostéoporose
- Sclères bleues
- Hernie (ombilicale ou inguinale)
- Déformation du pectus
- Aspect marfanoïde
- Pied bot varus équin
- Erreurs de réfraction (myopie, hypermétropie)

Les critères mineurs propres au gène :

- Gène PLOD1
    - Fragilité de la peau (ecchymoses faciles, peau friable, cicatrisation médiocre des plaies), cicatrices atrophiques élargies
    - Fragilité et/ou rupture sclérale et oculaire
    - Microcornée
    - Dysmorphologie faciale (Les caractéristiques dysmorphiques du visage incluent : oreilles basses, plis épicanthiques, fentes palpébrales inclinées vers le bas, synophridie et palais haut.)

- Gène FKBP14
    - Affections auditives congénitales (neurosensorielles, conductives ou mixtes)
    - Hyperkératose folliculaire
    - Atrophie musculaire
    - Diverticules de la vessie

Les critères minimaux évocateurs du SEDk sont l'association de l'hypotonie musculaire congénitale et de la cyphoscoliose congénitale ou à début précoce, avec une HAG et/ou trois critères mineurs (généraux ou propres au gène)

Le diagnostic définitif s'effectue par un test génétique visant à mettre en évidence une mutation du gène PLOD-1. Récemment, des mutations biallélіques ont été identifiées dans FKBP14, codant FKBP22, un élément de la famille des peptidyl-prolyl cis-trans isomérases liant le F506, chez des patients présentant un phénotype qui, cliniquement, se superpose largement avec le SEDk-PLOD1 (33).
Cependant, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés en l'absence de mutations PLOD1 ou FKBP14.

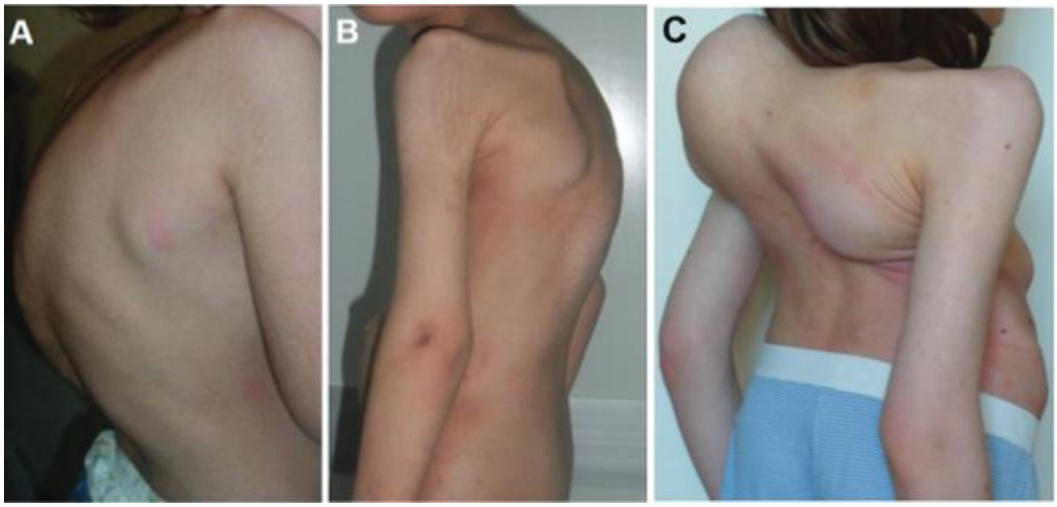

Figure 9 : Cyphoscoliose observée chez des patients porteurs de mutations homozygotes de PLOD1 (A et B) et FKBP14 (C). (27)

1.3.9. Syndrome de la cornée fragile (BCS)

Le syndrome de la cornée fragile (Brittle Cornea Syndrome, ou BCS) est une maladie autosomique récessive qui résulte de mutations dans l'un des deux gènes ZNF469 (34,35) et PRDM5. (36)
Le syndrome de cornée fragile (BCS) est une affection rare. Récemment, des mutations chez des patients ayant des cornées minces dans le cadre d'un trouble généralisé du tissu conjonctif qui n'avait pas été cliniquement identifié comme étant un BCS (36), ont été découvertes . Cela suggère que le BCS pourrait être sous-diagnostiqué.

La prévalence est estimée à moins d'un cas pour un million. (37)

Les critères majeurs sont : (8)
- Cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur de la cornée centrale souvent <400 µm)
- Kératocône progressif précoce
- Kératoglobus progressif précoce
- Sclères bleues

Les critères mineurs sont :
- Enucléation ou cicatrisation de la cornée à la suite d'une rupture antérieure
- Perte progressive de la profondeur stromale de la cornée, en particulier dans la cornée centrale
- Myopie importante, avec une longueur axiale normale ou modérément augmentée
- Décollement de la rétine
- Surdité, souvent à composantes neurosensorielles et conductives mixtes, fréquences plus élevées, progressives souvent plus sévèrement touchées (audiogramme tonalité «en pente»)
- Hypercompliance des membranes tympaniques
- Dysplasie du développement de la hanche
- Possible hypotonie dans la petite enfance, généralement légère si présente
- Scoliose
- Arachnodactylie

- Hypermobilité des articulations distales
- Pes planus, hallux valgus
- Légères contractures des doigts (en particulier 5ème)
- Peau douce et velouteuse, peau translucide

Les critères minimaux évocateurs d'un BCS sont la présence d'une cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur de la cornée centrale souvent <400 µm) associé à la présence d'un autre critère majeur et/ou au moins trois autres critères mineurs.

Un test génétique est obligatoire pour établir le diagnostic définitif, mettant en évidence une mutation du gène ZNF469 ou PRDM5.

Au moins une famille avec phénotype BCS clinique ne présentait pas de mutations dans ces gènes, ce qui suggère qu'au moins un autre gène pourrait être associé au BCS. (38)

Figure 10 : Sclérotiques bleues observées chez une patiente atteinte de BCS avec mutation homozygote du gène PRDM5 (27)

Figure 11 : Patiente de 13 ans atteinte de BCS avec mutation homozygote du gène PRDM5 présentant un habitus marfanoïde, peau veloutée, hématomes au bas de la jambe et hallux valgus bilatéral, pectus excavatum, épaule symétrique, colonne vertébrale droite. (27)

1.3.10. SED spondylodysplasique (SEDsp) (8)

Ce sous-type de SED présente un mode de transmission autosomique récessif. Trois gènes sont impliqués dans le SED spondylodysplasique : B4GALT7(39) et B3GALT6(40) et SLC39A13.(41) La prévalence est estimée à moins de 1/1 000 000. (42)

Le SEDsp lié à une mutation du gène B3GALT6 est aussi appelé SED progéroïde type 2 ; le SEDsp lié à la mutation de SLC39A13 est quant à lui appelé SED spondylocheirodysplasique.

Les critères majeurs sont communs quel que soit le gène causal du SEDsp. Tandis que les critères mineurs évocateurs du SEDsp sont propres au gène impliqué avec certains signes cliniques communs.

Les critères majeurs sont :

- Petite stature (progressif durant l'enfance)
- Hypotonie musculaire (allant de la forme congénitale sévère à une apparition tardive et légère)
- Incurvation des membres

Les critères mineurs communs aux trois gènes sont :

- Hyperextensibilité de la peau, peau fragile et pâteuse, peau translucide fine
- Pied plat (*Pes planus*)
- Développement moteur retardé
- Ostéopénie
- Retard du développement cognitif

Les critères mineurs propres au gène B4GALT7 sont :

- Synostose radio-ulnaire
- Contractions bilatérales du coude ou mouvement limité du coude
- HAG (Hypermobilité Articulaire Généralisée)
- Pli palmaire transversal unique
- Caractéristiques crânio-faciales caractéristiques (Les particularités caractéristiques crânio-faciales associées aux mutations bialléliques B4GALT7 comprennent : Le visage triangulaire, les yeux largement espacés, la proptose, la bouche étroite, les oreilles basses, les cheveux épars, la dentition anormale, le visage plat, le front large, les sclérotiques bleues et la fente palatine/luette bifide)
- Résultats radiographiques caractéristiques (Les résultats radiographiques rapportés associés aux mutations B4GALT7 bialléliques comprennent : la synostose radio-ulnaire, la fracture métaphysaire, l'ostéopénie, la subluxation ou la dislocation de la tête radiale et de petites clavicules avec des extrémités médianes larges)
- Pes planus
- Hypermétropie sévère
- Cornée voilée

Les critères mineurs propres au gène B3GALT6 sont :

- Cypho-scoliose (congénitale ou début précoce, progressive)
- Hypermobilité articulaire, généralisée ou limitée aux articulations distales, avec dislocations articulaires
- Les contractures articulaires (congénitales ou progressives) (surtout les mains)
- Des doigts particuliers (minces, effilés, arachnodactyles, spatulés, avec de larges phalanges distales)
- Pied bot varus équin
- Particularités crânio-faciales caractéristiques (Les particularités crânio-faciales caractéristiques des mutations bialléliques B3GALT6 comprennent : l'hypoplasie du milieu du visage, la bosse frontale, la proptose ou yeux proéminents, les sclérotiques bleues, les fentes palpébrales descendantes, le pont nasal abaissé, la lèvre supérieure longue, les oreilles basses, la micrognathie, la dentition anormale, la fente palatine, la chevelure clairsemée)
- Décoloration des dents, dents dysplastiques
- Résultats radiographiques caractéristiques (Les signes radiographiques associés aux mutations bialléliques B3GALT6 comprennent : l'aplatissement des vertèbres, le bec antérieur du corps vertébral, 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 surtubulation, une ostéoporose généralisée, des fractures cicatrisées. La craniosynostose et la dysostose radio-ulnaire ont été rapportées chez un patient)
- Ostéoporose avec multiples fractures spontanées
- Anévrysme de l'aorte ascendante
- Hypoplasie pulmonaire, maladie pulmonaire restrictive

Les critères mineurs propres au gène SLC39A13 sont :

- Yeux protubérants avec des sclères bleutées
- Paumes de mains finement plissées
- Atrophie des muscles thénaires et doigts coniques
- Hypermobilité des articulations distales
- Résultats radiologiques caractéristiques (Les résultats radiologiques rapportés associés aux mutations bialléliques SLC39A13 incluent : la platyspondylie légère à modérée, l'ostéopénie légère à modérée de la colonne vertébrale, petit iléon, des épiphyses fémorales proximales planes, cols fémoraux courts et larges.)

Les critères minimaux évocateurs du SEDsp sont la présence d'une faible stature et d'une hypotonie musculaire ainsi que la présence d'anomalies radiographiques caractéristiques et au moins trois autres critères mineurs (généraux ou propres au type).

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour établir un diagnostic définitif visant à identifier une mutation d'un ou plusieurs gènes parmi B4GALT7, B3GALT6 et SLC39A13.

Un test génétique doit être réalisé pour établir de façon certaine le diagnostic du SEDsp, cependant l'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic de SEDsp, car des types spécifiques de mutations (par exemple des mutations introniques profondes) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard, et d'autres encore à découvrir peuvent être associés à ces phénotypes. Dans le cas où aucune mutation B4GALT7, B3GALT6 ou SCL39A13 n'est identifiée, des diagnostics alternatifs devraient toutefois être envisagés.

Figure 12 : Caractéristiques faciales observées chez une patiente de 6 ans porteuse d'un SED spondylodysplasique causé par des mutations homozygotes de B3GALT6. (27)

Figure 13 : Pied bot varus équin observé chez une patiente de 6 ans porteuse d'un SED spondylodysplasique causé par des mutations homozygotes de B3GALT6 (27)

Figure 14 : Plis palmaires affinés et doigts d'aspect coniques observés chez un patient de 10 ans atteint d'un SED spondylodysplasique causé par des mutations homozygotes de SLC39A13.

Figure 15 : Radiographie de la colonne vertébrale thoracique et lombaire basse d'un patient âgé de 11,5 ans atteint d'un SED spondylodysplasique causé par des mutations homozygotes de SLC39A13. L'analyse radiographique montre un aplatissement, des plaques terminales irrégulières et une ostéopénie des corps vertébraux. (27)

1.3.11. Le SED Musculocontractural (SEDmc) (8)

Ce sous-type présente un mode de transmission autosomique récessif. La prévalence est estimée à moins de 1/1 000 000. (43)

Les critères majeurs du SEDmc sont :

- Contractions multiples congénitales, caractéristiques de contractures adduction-flexion et/ou Pied bot varus équin
- Traits crânio-faciaux caractéristiques, qui sont évidents dès la naissance ou au début de la petite enfance (grande fontanelle, hypertélorisme, fentes palpébrales courtes et inclinées, sclérose bleue, nez court avec columelle hypoplastique, oreilles basses et tournées, palais haut, philtrum long, lèvre supérieure fine et vermillon, petite bouche, micro-rétrognathie.)
- Les particularités cutanées caractéristiques, y compris l'hyperextensibilité de la peau, tendance facile aux ecchymoses, fragilité cutanée avec cicatrices atrophiques, rides palmaires accrues

Les critères mineurs sont :

- Dislocations récurrentes/chroniques
- Déformations du pectus (plat, excavé)
- Déformations rachidiennes (scoliose, cyphoscoliose)
- Singularité des doigts (coniques, élancés, cylindriques)
- Déformations progressives des pieds bots (valgus, planus, cavum)
- Hématomes sous-cutanés de grande taille
- Constipation chronique

- Diverticulose colique
- Pneumothorax/hémopneumothorax
- Néphrolithiase/cystolithiase
- Hydronéphrose
- Cryptorchidie chez les individus mâles
- Strabisme
- Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
- Glaucome/ pression intraoculaire élevée

Les critères minimaux évocateurs du SED musculocontractural sont différents selon les âges du patient. À la naissance ou à la petite enfance, les critères minimaux évocateurs d'un SEDmc sont l'association de contractures multiples congénitales avec la présence de traits crânio-faciaux caractéristiques ; tandis qu'à l'adolescence et à l'âge adulte, il s'agit de l'association de contractures multiples congénitales et de particularités cutanées caractéristiques.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique et repose sur l'identification de mutations de CHST14 et de DSE. L'absence de ces résultats de confirmation n'exclut pas le diagnostic du SEDmc, car des types spécifiques de mutations (mutations introniques, par exemple) peuvent ne pas être détectés par les techniques moléculaires de diagnostic standard. Dans le cas où aucune mutation CHST14 ou DSE n'est identifiée, des diagnostics alternatifs devraient être envisagés.

Figure 16 : Visage caractéristique observé chez une patiente atteinte de SED musculocontractural âgée de 23 jours. (27)

Figure 17 : Doigts d'aspect conique, élancés et plis palmaires multiples observés chez une patiente atteinte de SED musculocontractural. (27)

Figure 18 : Déformations des pieds observées chez une patiente de 15 ans porteuse d'un SED musculocontractural. (27)

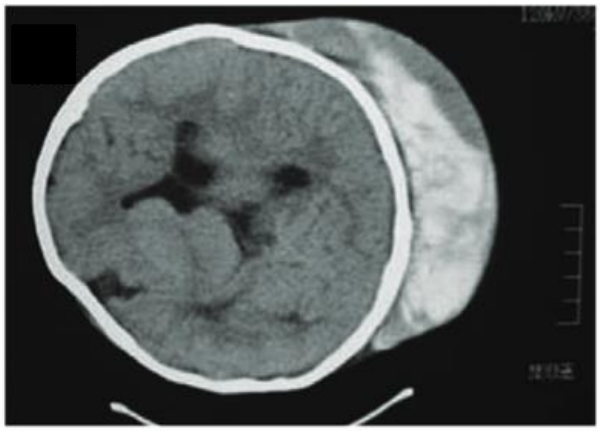

Figure 19 : Large hématome sous-cutané observé chez une patiente de 6 ans atteints de SED musculocontractural. (27)

1.3.12. Le SED Myopathique (SEDm) (8)

Ce sous-type présente un mode de transmission autosomique dominant ou autosomique récessif. La prévalence du SED myopathique est estimée à moins de 1/1 000 000. (44)
Jusqu'à présent, cinq familles ont été signalées : quatre avec une maladie autosomique dominante et une avec une maladie autosomique récessive. Les frères et sœurs affectés de la famille souffrant d'une maladie autosomique récessive ont une forme plus grave de l'affection que les patients montrant une hérédité autosomique dominante (45)

Les critères majeurs sont :
- Hypotonie musculaire congénitale, et/ou atrophie musculaire, qui s'améliore avec l'âge
- Contractures articulaires proximales (genou, hanche et coude)
- Hypermobilité des articulations distales

Les critères mineurs sont :
- Peau fragile et pâteuse
- Cicatrice atrophique
- Retard du développement moteur
- Myopathie observée lors d'une biopsie musculaire

Les critères cliniques minimaux évocateurs du SEDm sont l'association d'une hypotonie musculaire congénitale, qui s'améliore avec l'âge avec, soit un autre critère majeur et/ou trois critères mineurs.

Le test moléculaire est obligatoire pour confirmer l'hypothèse diagnostique, reposant sur l'identification d'une mutation du gène COL12A1.

1.3.13. Le SED parodontal (SEDp) (8)

Ce sous-type présente un mode de transmission autosomique dominant. La prévalence est inconnue à ce jour. (46)

Les critères majeurs sont
- Parodontite sévère et difficile à guérir à début précoce (enfance ou adolescence)
- Gencives décollées
- Plaques prétibiales
- Antécédents familiaux d'un parent au premier degré répondant aux critères cliniques

Les critères mineurs sont :
- Ecchymoses faciles
- Hypermobilité articulaire, concernant surtout les articulations distales
- Hyperextensibilité de la peau et fragilité, cicatrices anormales (étendues ou atrophiques)
- Augmentation du taux d'infection
- Hernies
- Caractéristiques faciales Marfanoïdes
- Acrogérie
- Vascularisation importante

Les critères minimaux évocateurs du SED parodontal sont la présence d'une parodontite sévère et difficile à guérir à début précoce (enfance ou adolescence) ou la présence de gencives décollées, et au moins deux autres critères majeurs et un critère mineur.

Le test moléculaire est obligatoire pour valider l'hypothèse diagnostique.

Base moléculaire

Le SEDp est causé par des mutations hétérozygotes dites «gain de fonction» en C1R ou C1S, codant les sous-unités C1r et C1s du premier composant de la voie classique du complément.

La vérification du diagnostic s'effectue par l'identification de mutations connues ou compatibles par analyse séquentielle de C1R et C1S. D'importantes suppressions ou des mutations invalides qui supprimeraient complètement la fonction de protéine C1r ou C1s ne provoquent pas de SEDp.

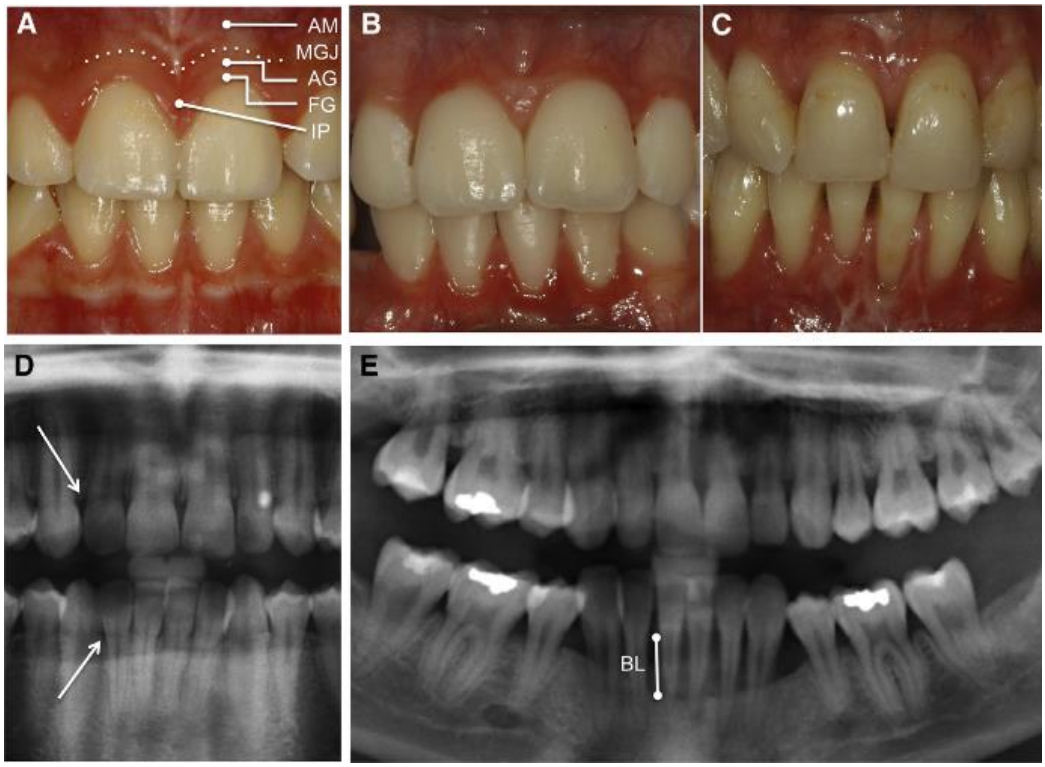

Figure 20 : Caractéristiques orales du SED parodontal. (47)

A : Tissus gingivaux d'un enfant témoin sain. 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 une muqueuse alvéolaire (AM).

B et C : Tissus gingivaux observés chez enfant atteint (B) et un adulte atteint (C). La gencive attachée est absente ; la muqueuse buccale s'étend jusqu'au bord libre de la gencive et aux papilles interdentaires.

D : Radiographie dentaire d'un individu sain montrant un niveau osseux atteignant quasiment la jonction amélo-cémentaire.

E : Radiographie d'un patient atteint âgé de 24 ans, mettant en évidence une alvéolyse (BL) généralisée accentuée et quasiment terminale au niveau des incisives mandibulaires.

Figure 21 : Plaques hémosidérotiques prétibiales retrouvées chez trois individus d'une même famille atteints de SED parodontal. (48)

1.4. Un nouveau sous-type identifié : le syndrome d'Ehlers-Danlos classique-like de type 2

En avril 2018, un nouveau sous-type de syndrome d'Ehlers-Danlos a été identifié dont la prévalence est estimée à moins de 1/1000000. (49) Cette forme, qui présente un mode de transmission autosomique récessif, met en jeu des mutations bi-alléliques dans le gène AEBP1 (adipocyte enhancer binding protein 1), codant pour la protéine carbopeptidase-like aortique (ACLP). Cette protéine exprimée dans l'os, le système vasculaire et le derme, s'associe aux fibres de collagène dans la matrice extra-cellulaire. Elle joue un rôle dans la réparation tissulaire mais également dans la prolifération et la différenciation des fibroblastes. (50)

Les principales manifestations observées comprennent des caractéristiques cutanées (hyper-extensibilité, plissement excessif cutané, cicatrices atrophiques, ecchymoses aberrantes, cicatrisation retardée, translucidité, papules piézogènes), des caractéristiques squelettiques (hypermobilité articulaire généralisée, luxations/subluxations, ostéopénie, pied plat), et des anomalies neuromusculaires (hypotonie). (51)

2. Manifestation oro-faciales des syndromes d'Ehlers Danlos en odonto-stomatologie

Les molécules de collagène sont exprimées dans un grand nombre de tissus et permettent l'organisation de ce dernier. Au niveau bucco-dentaire, cette protéine structurelle se retrouve majoritairement dans la dentine, le cément, mais également les tissus parodontaux tels que le ligament alvéolo-dentaire, l'os alvéolaire et la gencive attachée. Une modification dans la biosynthèse de ces protéines entraine une anarchie de la conformation tissulaire, et a pour conséquence une perte de résistance et une fonction perturbée.

2.1. Anomalies de l'organe dentaire

2.1.1. Anomalie de structure

L'analyse morphologique de l'émail des dents chez les patients atteints de SED a montré une fréquence élevée d'émail hypominéralisé postnatal et de lignes incrémentielles postnatales. L'analyse chimique révèle un émail plus poreux chez les patients atteints du SED par la présence d'une teneur plus faible en carbone et d'un rapport calcium/phosphore. (52) L'hypoplasie amélaire est à l'origine d'une hypersensibilité dentinaire ainsi que de la fragilité de l'organe dentaire, associée à une augmentation du risque carieux individuel et de la fréquence de fractures coronaires.

En ce qui concerne la dentine, les dents de patients atteints de SED avaient une teneur plus faible en carbone et une teneur plus élevée en calcium, phosphore et oxygène. Les rapports Ca/C et Ca/O étaient également plus élevés que chez les témoins. (52)

Pope et al. (53) et De Coster et al. (54) ont tous deux rapporté des anomalies ultra-structurales de la dentine. Les dimensions et les sections transversales des tubules dentinaires sont systématiquement moins uniformes, dysplasiques, mal définis et irrégulièrement ramifiés. Les fibres de collagène sont plus courtes ainsi que de taille et de diamètre irréguliers.

La dentinogenèse imparfaite a été signalée dans le syndrome de chevauchement ostéogenèse imparfaite/SED et a également été décrite chez des individus isolés atteints d'arthrochalasie (SEDa) (55,56) et de SED spondylodysplasique (SEDsp) (57,58)). Les enfants atteints présentaient cliniquement des dents abrasées exposant la dentine et la pulpe en raison de la réduction de la dureté et de l'élasticité de l'émail et de la dentine (55). Les radiographies dentaires montrent de grandes cavités pulpaires, un émail fin avec une radio-opacité réduite et des racines courbées. La dentinogénèse imparfaite représente la manifestation dentaire de l'ostéogenèse imparfaite, c'est-à-dire de la déficience ou des déficiences en collagène I.

Compte tenu des chevauchements cliniques, il n'est pas surprenant que la dentinogénèse imparfaite soit également observée dans les types de SED liés à des mutations spécifiques dans les gènes du collagène I. Des malformations de la couronne et des décolorations dentaires indiquant des irrégularités de l'émail ont été rapportées chez des individus atteints de SED cyphoscoliotique (SEDk) (34), de SED dermatosparactique (SEDd) (35) et de SED arthrochalasique (SEDa) (61). Chez les patients atteints de SEDd, certaines dents

permanentes peuvent présenter des défauts de la dentine, avec une décoloration opalescente(62) comme visible sur la figure ci-dessous.

Figure 22 : Vue endobuccale, dyschromie des dents permanentes chez un patient de 12 ans atteint de SED dermatosparaxique. (62)

2.1.2. Anomalies de forme et de taille

Au niveau coronaire, les cuspides des prémolaires et des molaires temporaires et permanentes sont souvent hautes et marquées par des sillons très anfractueux(63). Ces caractéristiques anatomiques peuvent être responsables d'une augmentation du risque carieux individuel surtout en cas d'hygiène bucco-dentaire perfectible.
Au niveau radiculaire, les racines sont généralement courtes et peuvent présenter des courbures plus ou moins importantes. (64) Des racines globuleuses ainsi que des dilacérations sont également observables (65). Ces variations devront être prises en compte dans la réalisation d'avulsion ou de traitements radiculaires. Les traitements endodontiques peuvent être compliqués par des calcifications intra-pulpaires(66), largement retrouvées et allant jusqu'à une oblitération complète de la chambre et des canaux (64).

Ces variations sont retrouvées sur les dents permanentes tout comme les dents temporaires comme le montre la figure ci-dessous (67)

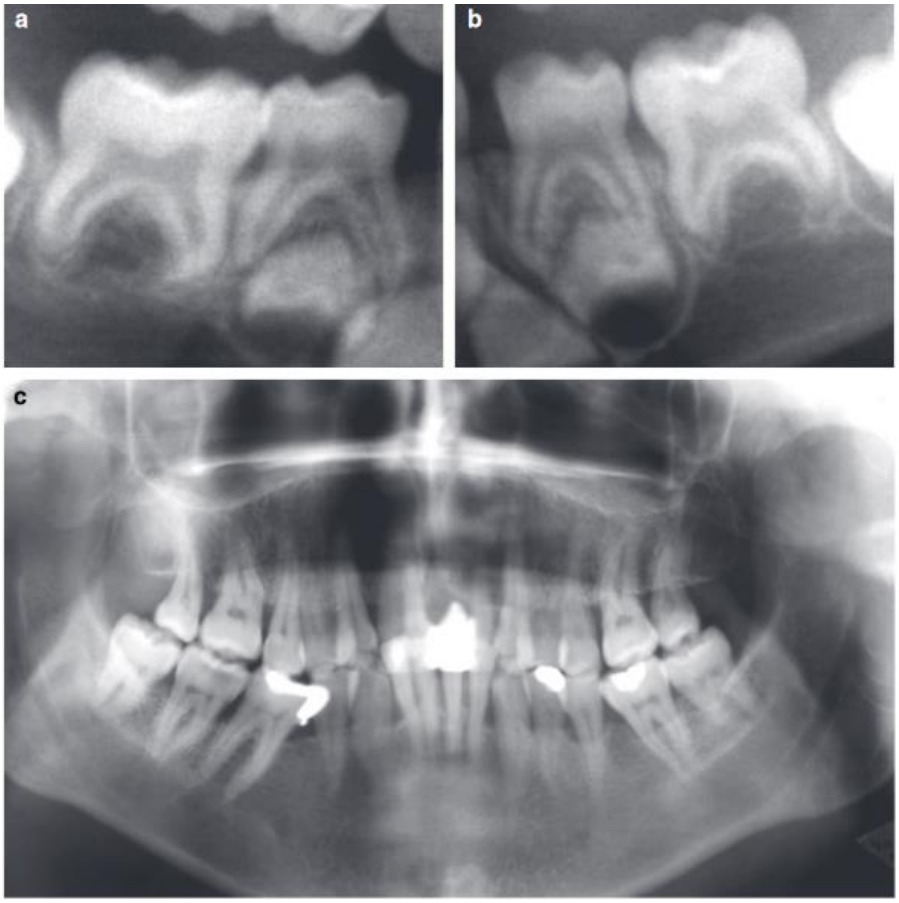

Figure 23 : Les dilacérations radiculaires (radiographies en haut à gauche et en haut à droite) et la forme anormale de la pulpe avec oblitération progressive de la chambre pulpaire et des calcifications pulpaires (radiographie en bas) sont des observations fréquentes dans les syndromes d'Ehlers-Danlos. (67)

Figure 24 : Dilacération radiculaire d’une 18 chez un individu SEDc. (2)

Il a été montré que les patients atteints de SED parodontal ont une plus forte probabilité de présenter des fusions radiculaires sur les dents pluriradiculées et sont plus sujets au taurodontisme. (68)

Figure 25 : Caractéristiques dentaires du syndrome d'Ehlers-Danlos. (à gauche) fusion radiculaires sur 27 et racines courtes. (au centre) hypoplasies radiculaires généralisées. (à droite) calcifications pulpaires sur 26 et 27. (68)

Quant aux anomalie de tailles de l'organe dentaire, seuls des cas de microdontie sont rapportés par la littérature (27)

2.1.3. Anomalie de nombre et d'éruption

Des anomalie de nombre par défaut, hypodontie, ont été rapporté par la littérature (29,69), ainsi que des anomalies par excès, hyperdontie. (68,70)

Ces atteintes restent néanmoins moins importantes que les anomalies de forme et de structure.

Les anomalies d'éruption sont favorisées par l'encombrement dentaire et le palais haut ou étroit (71), qui sont des caractéristiques communes du SEDh incluses dans les critères diagnostiques actuels.(8)

Les prémolaires maxillaires et mandibulaires adoptent fréquemment une rotation >45° (68).

Figure 26 : Radiographie panoramique montrant des racines dysplasiques et des agénésies chez un patient atteint de SEDd (62)

Figure 27 : dentition anormale et hypodontie chez un patient atteint de SED spondylodysplasique présentant une mutation homozygote de SCL39A13. (27)

2.2. Anomalies et atteintes parodontales

La parodontite englobe un groupe d'affections caractérisées par la destruction progressive du tissu conjonctif et des structures de soutien des dents, notamment la gencive, le ligament parodontal et l'os alvéolaire. De nombreuses sources de données confirment la contribution des facteurs génétiques à la parodontite. Des études génétiques ont identifié plusieurs loci pour des gènes qui contribuent à l'affection, principalement dans des familles présentant des troubles monogéniques du déficit immunitaire ou une neutropénie cyclique.(72) Le syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal est une affection rare et distincte du tissu conjonctif caractérisée par une maladie parodontale entraînant une perte prématurée des dents. Les anomalies cliniques associées comprennent un spectre de manifestations articulaires et cutanées avec un chevauchement clinique significatif avec d'autres sous-types du SED.(73)

On retrouve au niveau oral des manifestations parodontales telles que l'alvéolyse, les gingivorragies et la perte dentaire, dans le SED parodontal mais aussi dans d'autres sous-types de SED (74),(65).

La principale caractéristique du syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal est la parodontite sévère et précoce (8) en l'absence de poches parodontales. En effet, ce sous-type présente une gencive attachée absente ou très fine, accompagnée de récessions gingivales marquées et d'une inflammation gingivale exagérée face à un indice de plaque faible. (75) Le diagnostic de parodontite est défini par un détachement gingival, une inflammation et une alvéolyse diagnostiqués cliniquement et radiologiquement à un âge précoce (en règle générale avant l'âge adulte). Néanmoins, ces signes cliniques ne sont pas forcément présents dès l'enfance et peuvent se manifester un peu plus tard dans la vie (65,76). Les récessions gingivales peuvent conduire à un manque de gencive kératinisée. L'évolution de ces parodontites peuvent conduire à des pertes dentaires prématurées (68,77)

Des cas d'hypertrophies gingivales ont également été décrites dans le SED parodontal, comme dans le SED dermatosparaxis (75,78)

Figure 28 : Phénotype gingival spécifique du syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal. (c) L'absence de gencive attachée, qui est pathognomonique de l'EDS parodontale, se reconnaît à des gencives minces et translucides, avec une visibilité accrue des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une plus grande fragilité des gencives.(10)

Figure 29 : Phénotype gingival du SED parodontal. Il y a un manque évident de gencive attachée. La muqueuse buccale est fine et fragile et s'étend jusqu'au bord libre de la gencive et aux papilles interdentaires (qui sont kératinisées).

Outre la constatation pathognomonique de l'absence de gencive attachée, qui a également été diagnostiquée chez des enfants atteints (79), une caractéristique frappante du SED parodontal est le faible nombre de poches parodontales profondes, même dans les cas non traités.(68) Dans l'étude menée par Lepperdinger et al., en 2022, seuls trois individus avaient une profondeur de poche supérieure à 5mm, les autres individus présentaient une profondeur de poche médian de 2mm malgré une perte d'attache clinique allant jusqu'à 13 mm et une perte osseuse radiographique allant jusqu'à 95%.(68)

L'absence de gencive attachée conduisant à une récession gingivale sévère et à une fragilité des tissus a été identifiée comme une caractéristique pathognomonique du SEDp. (75) Une autre caractéristique pathognomonique du SED est l'absence ou la réduction de la gencive attachée, ce qui entraîne des difficultés de nettoyage et des complications pour le maintien d'une bonne santé parodontale(48,75,80).

2.3. Anomalies des tissus mous

La fragilité des tissus est une caractéristique fréquemment retrouvé dans les Syndromes d'Ehlers-Danlos.

Sur le plan oral, cette fragilité se caractérise par des tissus mous buccaux qui ont tendance à se déchirer facilement, ainsi que par la présence d'ecchymoses et de blessures anormales même après de légers traumatismes. (64).

Cette caractéristique est attribuée aux altérations structurelles du collagène de type I, III et V présent dans la lamina propria qui soutient l'épithélium buccal. Cela explique la diminution de la résistance au cisaillement de l'épithélium, ce qui entraîne des déchirures fréquentes des tissus de la muqueuse. Le facteur déclenchant le plus fréquent est la mastication, le brossage des dents ou une combinaison des deux (67,81). La fragilité accrue de la muqueuse s'accompagne également de la présence d'ecchymoses et d'éraflures dans l'épithélium buccal dues à l'extravasation de sang, qui se présentent respectivement sous la forme de tuméfactions muqueuses de couleur foncée et de petites macules rouges. En outre, des macules circonscrites de couleur blanche ou grise avec un contour pâle, appelées taches régénératives, sont une caractéristique commune et sont présentes à des endroits où l'incidence des contusions et/ou des écorchures est élevée. Elles peuvent donc être interprétées comme des manifestations cliniques d'une cicatrisation prolongée et déficiente des tissus. Les tâches régénératives doivent être distinguées des lésions blanches de la muqueuse buccale. (82)

Des blessures surviennent facilement avec les prothèses et les dispositifs buccaux, des déchirures de la gencive lors de sutures et des blessures accidentelles lors de traitements dentaires ont été rapportées sans spécification d'un type spécifique de SED (64,81). Ces lésions se forment préférentiellement au niveau des joues, du palais ou des processus alvéolaires suite à la mastication et au brossage (67).

La présence de pétéchies palatines peut être retrouvée dans de nombreuses pathologies dont les maladies du collagène, dont les syndromes d'Ehlers Danlos. (83)

Figure 30 : Tache régénérative sur le versant frontal du palais, indiquant un broutage récurrent comme symptôme d'une fragilité accrue de la muqueuse, chez un patient atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile. (67)

Figure 31 : Vue endobuccale montrant des pétéchies palatines, des sillons et des cuspides dentaires avec de nombreuses anfractuosités (83)

Une gencive mince et d'une translucidité généralisée a été décrit pour le SEDv. (84) Une hyperplasie gingivale sévère et généralisée a été décrite chez des enfants atteints de SEDd (62,78). Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de descriptions gingivales pour d'autres types de SED.

L'absence ou l'hypoplasie du frein lingual et/ou labial inférieur a été documentée dans 90 % des cas de SED, et semble être un marqueur caractéristique au moins du SED classique et hypermobile. (85) De plus, dans une étude de De Felice en 2001, comparant 12 patients atteints de SDE de type classique et hypermobilité à 154 témoins, l'absence du frein labial inférieur était un marqueur très sensible - et l'absence du frein lingual un marqueur très spécifique - pour identifier les patients atteints de ces types de SED. (86)

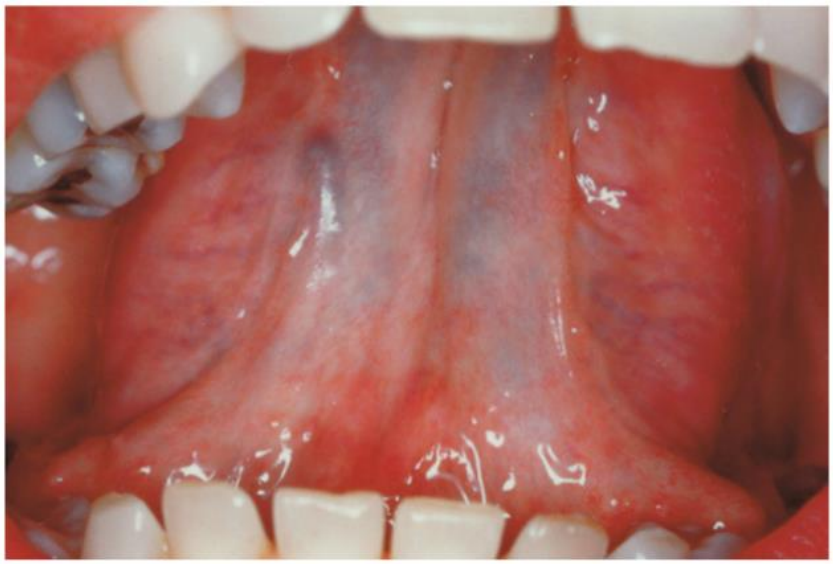

Figure 32 : Agénésie du frein lingual (81)

L’origine fonctionnelle de l'agénésie ou de l’absence apparente du frein lingual dans le syndrome d’hypermobilité articulaire/SEDh serait probablement le résultat de multiples facteurs, tels qu'une hypoplasie primitive (développementale) du frein et des mouvements de langue non coordonnés dus à une dyspraxie orofaciale concomitante (87)

Figure 33 : (A) Absence du frein labial inférieur dans le SED classique ; (B) le frein labial inférieur normal est montré pour comparaison ; (C) absence du frein lingual dans le SED hypermobile ; (D) le frein lingual inférieur normal est montré pour comparaison. (86)

Abel et Carrasco soulignent la capacité de ces patients à atteindre la pointe de leur nez avec leur langue. Ce phénomène, appelé le signe de Gorlin, serait observé chez environ la moitié des individus atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos, alors qu'il ne se présente que chez environ 10 % de la population générale.(81)

Figure 34 : Signe de Gorlin (81)

Des cas de palais à arcades hautes ont été ont également été observés chez des patients atteints de SED de types non classifiés. (81)

2.4. Troubles du sommeil

Les défauts cartilagineux dans la région de la tête et du cou augmentent le risque de troubles respiratoires du sommeil, en particulier d'apnée obstructive du sommeil. Il est maintenant largement accepté que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAHOS) présente de nombreux effets secondaires, notamment d'ordre cardiovasculaire, qui s'ajoutent aux risques de complications cardiovasculaires propres au syndrome d'Ehlers-Danlos.(88)

Les manifestations pulmonaires des SED peuvent se traduire par un syndrome d'apnées du sommeil plus fréquent avec des hypopnées et des apnées, des désaturations nocturnes et des ronflements découverts sur la polysomnographie.(89) Le SAHOS est défini par l'association de symptômes cliniques (somnolences) et de troubles respiratoires du sommeil, objectivé par la mesure de l'indice d'apnées-hypopnées (IAH). Le SAHOS a été défini comme un IAH ≥5/heure et a été diagnostiqué selon les critères de la classification internationale des troubles du sommeil 2014 (ICSD-3). (90) Le diagnostic de SAHOS nécessite soit un IAH ≥15/heure (événements obstructifs) ou un IAH ≥5/heure associé à des signes/symptômes (c'est-à-dire une somnolence diurne excessive évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth, des ronflements bruyants, ou apnées observées évaluées par le score STOP-Bang) ou un trouble médical spécifique (telle que l'hypertension). (89)

Les patients atteints de SED sont plus susceptibles de développer un SAHOS sévère que la population générale, altérant leur qualité de vie. Chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos, les anomalies respiratoires pendant le sommeil sont souvent méconnues et sont responsables de fatigue diurne et d'un mauvais sommeil. Les patients atteints de SED sont susceptibles de souffrir troubles du sommeil en raison de défauts génétiques affectant les structures cartilagineuses, et provoquant la formation de structures faciales connues pour être responsables de troubles du sommeil. Ainsi, le syndrome d'Ehlers-Danlos peut être un modèle génétique pour le SAOS en raison d'anomalies de la croissance bucco-faciale. (91) Le dépistage précoce des troubles respiratoires du sommeil peut permettre un traitement orthodontique et une rééducation, afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients. (91)

Cependant, les douleurs articulaires nocturnes sont également reconnues comme responsables de troubles du sommeil par les patients et leur soulagement nécessite la plupart du temps l'utilisation d'antalgiques. (92)

Il est suggéré de réaliser une polysomnographie ou une polygraphie respiratoire chez un patient avec un SED soupçonné d'être atteint d'un syndrome d'apnées du sommeil, afin d'analyser le nombre d'apnées-d'hypopnées dans cette population. Un faible IMC n'exclut pas nécessairement un diagnostic possible de syndrome d'apnées du sommeil, chez un patient atteint de SED. (89)

Les patients sont à appareiller selon le retentissement clinique. La pression positive continue des voies respiratoires semble être plus efficace que les orthèses d'avancée mandibulaire. Cependant, ces derniers constituent une alternative efficace au traitement si la pression positive continue n'est pas tolérée. (93)

2.5. Anomalies cranio-faciales

On retrouve également pour certaines formes, un aspect caractéristique du visage qui doit interpeler les professionnels de santé. (8) Une étude menée en 2022 montre que les patients atteints de SED présentent un dimorphisme facial pour les sous-types SEDc, SEDcv, SEDmc ; et un strabisme caractéristique pour les sous types SEDc, SEDcl, SEDcv et SED hypermobile. (94)

Des anomalies cranio-faciales ont été rapportées dans la majorité des sous-types avec notamment la présence de palais étroits et profonds ainsi que la présence au niveau du visage de plis épicanthiques et yeux protubérants. (8)

Pour la forme vasculaire le patients présentent des yeux proéminents et globuleux, des lèvres fines, un menton hypoplasique et des oreilles malformées(95), à ces caractéristiques s'ajoute une peau qui semble particulièrement fine et transparente, mettant en évidence le plexus vasculaire-cutané. (21)

Une synophridie est décrite pour les cas de SED cyphoscoliothique présentant une mutation de PLOD-1. (8)

Les traits cranio-faciaux caractéristiques du SED musculo-contractural sont évidents dès la naissance ou au début de la petite enfance. La littérature référence une grande fontanelle, un hypertélorisme, des fentes palpébrales courtes et inclinées, des sclérotique bleutées, un nez court avec columelle hypoplasique, des oreilles basses et tournées, palais haut, philtrum long, lèvre supérieure fine et vermillon, petite bouche, micro-rétrognathie(8)

Un visage allongé marfanoïde a été décrit chez les patients atteints de SED de typeparodontal. (8) Cette description est également documentée par Kapferer-Seebacher où les sujets atteints de SED sous-type parodontal présentent des traits faciaux marfanoïdes tels que l'hypertélorisme, l'énophtalmie, des fissures palpébrales inclinées vers le bas, et des yeux proéminents. (48)

Delarue et al., en 2010, ont décrit chez une patiente atteinte de SED de type hypermobile des traits cranio-faciaux tels qu'une ensellure nasale très peu marquée, des oreilles décollées et un discret épicanthus bilatéral donnant aux yeux une forme en amande. (83)

Concernant le SED dermatosparaxique, les anomalies les plus fréquentes sont les grandes fontanelles, les sclérotiques bleues, les paupières gonflées, œdémateuses, la micrognathie, plis épicanthiques, des fentes palpébrales descendantes, des lèvres proéminentes et une muqueuse buccale excessive (62)

Figure 35 : Traits cranio-faciaux caractéristiques de SED dermato-sparaxique chez trois enfants. Les caractéristiques communes à ces trois patients sont les plis épicanthiques, les sclérotiques bleus, les fentes palpébrales inclinées vers le bas, les lèvres proéminentes et l'excès de muqueuse buccale. (62)

Les anomalies cranio-faciales caractéristiques des patients atteints de SED spondylodysplasique dépendent du gène mis en cause. Ainsi, pour la mutation B4GALT7, les patients présentent un visage triangulaire, des yeux écartés, une exophtalmie, une chevelure clairsemée et des oreilles décollées. (39) Quant à la mutation du gène B3GALT6, la littérature rapporte la présence d'exophtalmie, d'oreilles basses, d'un visage plat avec des bosses frontales, des fentes palpébrales descendantes, une arête nasale déprimée, une lèvre supérieure longue et une micrognathie. (39)
La littérature rapporte également des cas de fentes palatines pour les SEDsp avec mutation de B3GALT6 et B4GALT7. (39,96)

B3GALT6 et B4GALT7 sont des gènes codant des protéines jouant un rôle dans la structure de la matrice extracellulaire (MEC). (97) Au cours du développement embryonnaire et notamment de la palatogénèse, la MEC joue un rôle majeur. Les cellules palatines génèrent leur MEC, puis la rigidifient, la dégradent ou la modifient d'une autre manière pour obtenir le mouvement cellulaire et l'organisation nécessaire lors de la palatogénèse. En retour, la MEC agit sur les cellules par le biais de leurs récepteurs matriciels pour modifier leur expression génique et donc leur phénotype. (98)
Les protéoglycanes (PG) sont des composants essentiels de la matrice extracellulaire animale et sont nécessaires à l'adhésion cellulaire, à la migration, à la signalisation et à la fonction immunitaire. Les PG sont composés d'une protéine centrale et de de longues chaînes de glycosaminoglycanes (GAG), qui spécifient souvent la fonction des PG. (99) La biosynthèse des GAGs commence par la formation d'une séquence de liaison tétrasaccharidique commune attachée de manière covalente à la protéine centrale. La synthèse de la région de liaison implique une voie linéaire unique composée de quatre étapes successives catalysées par des enzymes distinctes dont B3GALT6 et B4GALT7. (100) B3GALT6 joue un rôle précoce

très important dans la biosynthèse des GAGs qui ont, en particulier, une fonction cruciale dans le processus de développement embryonnaire et postnatal ainsi que dans le maintien de la structure tridimensionnelle fonctionnelle de la MEC des tissus conjonctifs et squelettiques.(101)
Bien que le mécanisme pathogène de la formation de fentes palatines dans le cadre du SEDsp soit inexpliqué à ce jour, il a été montré chez les patients porteurs de mutations au niveau du gène B3GALT6 une modification de la transcription des gènes impliqués dans la transduction de la signalisation de la voie TGF-bêta/BMP. La voie de signalisation du TGF-bêta (*transforming growth factor bêta*) joue un rôle très important dans nombreux processus cellulaires comprenant la prolifération, la différenciation, la morphogenèse, l'apoptose et la régénération tissulaire. (102) Les BMPs (*bone morphogenetic proteins*) sont des facteurs de croissance de la superfamille des TGF-bêta, qui sont impliquées dans la formation de l'os, la croissance, le remodelage osseux et la régénération squelettique. (103) Ainsi, une mutation de B3GALT6 induit une régulation positive de l'expression du gène GDF6**,** codant la protéine du même nom GDF6 (*growth differentiation factor 6*), un inhibiteur potentiel de la différenciation ostéogénique des cellules stromales de moelle osseuse humaine in vitro. (104)

En raison de la diversité clinique inhérente à ces syndromes, la maîtrise exhaustive des caractéristiques cranio-faciales par un chirurgien-dentiste demeure impossible. Néanmoins, ces caractéristiques faciales doivent inciter le praticien à investiguer d'autres signes cliniques concomitants, favorisant ainsi l'orientation de la démarche diagnostique vers l'éventualité d'un syndrome, en étroite collaboration avec le médecin traitant et les réseaux de Centres de Références et de Centres de Compétences en Maladies Rares.

2.6. Dysfonction des ATM et instabilité cranio-faciale

L'hypermobilité 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 hypermobilité articulaire et dysfonction temporo-mandibulaire (DTM) a été démontré dans plusieurs études. (64,67,105,106)

L'articulation temporo-mandibulaire (ATM), au même titre que les différentes articulations du corps, peut être sujette à des disclocations, luxations et autres complications associées à l'hyper-mobilité. (107) L'ATM est souvent hypermobile et se (sub)luxe, l'articulation peut se replacer après avoir été luxée, mais ceci peut entrainer des douleurs, une atteinte osseuse et des limitations de mobilité ultérieure. Les muscles masticateurs peuvent être surutilisés et présenter des spasmes, entrainant des douleurs cervicales et faciales, voire des céphalées. (64,108)

Les patients atteints de SED de type classique, de type hypermobile et de type arthrochalasique, sont plus susceptible de présenter des subluxations et dislocations répétées temporo-mandibulaires. (81) Dans une étude parue en 2004 (109), une proportion plus élevée de patients atteints de SED présentait des ATM mobiles lors de l'ouverture buccale, une faible capacité d'ouverture de la bouche lors de la mastication d'aliments épais, des cliquetis, des crépitations et un blocage permanent. Ces données confirment que les personnes atteintes de SED sont plus susceptibles de développer des dysfonctions de l'appareil manducateur. L'auto-enregistrement de la capacité d'ouverture de la mâchoire est un outil de diagnostic utile pour évaluer la mobilité de l'ATM, en accord avec les plaintes des patients souffrant de SED concernant une capacité d'ouverture buccale insuffisante. (109)

L'articulation temporo-mandibulaire peut subir une hyperextension disloquant le disque cartilagineux et provoquant des douleurs, des dommages osseux et une réduction de la mobilité. (64) Les muscles masticateur peuvent être surutilisés, spasmés et causer des douleurs référées au visage, à la tête et au cou, entraînant une diminution de la fonctionnalité et de la qualité de vie. (109,110)

Le suivi de la cinétique mandibulaire lors des mouvements d'ouverture et de mastication peut permettre de diagnostiquer une dysfonction temporo-mandibulaire. L'ouverture de la bouche sur les 33 premiers millimètres est une rotation pure sans contrainte, puis au-delà des 33mm, une translation du condyle et du ménisque vers le bas de la surface articulaire. Le ménisque doit rester interposé entre les surfaces pour assurer une ouverture normale. S'il est déplacé vers l'avant, l'ouverture est limitée, et s'il se déplace vers l'arrière, la fermeture de la bouche est entravée.(64) Les individus avec hypermobilité de l'articulation temporo-mandibulaire ont fréquemment une ouverture buccale maximale qui dépasse les valeurs normales, allant de 40 à 55 mm.(107)

Il est fréquent que les patients hypermobiles éprouvent des dislocations soudaines de l'articulation temporo-mandibulaire, réduisant leur ouverture buccale à 20-33 mm, souvent causées par des facteurs tels que l'ouverture prolongée de la bouche (lors de soins dentaires

ou intubation), une occlusion déséquilibrée, l'onychophagie, des évènements traumatiques, le facteur principal étant le bruxisme. (64) Les répercussions liées à ces agents favorisants sont amplifiées chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos, en particulier chez les individus souffrant d'instabilité crânio-cervicale. (111) Lors de l'examen initial des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, il est essentiel de surveiller les tissus de la cavité buccale, de la région de la tête et du cou, ainsi que la fonction de l'articulation temporo-mandibulaire, des zones cervicales, pharyngées et amygdaliennes. Un déplacement excessif de la mâchoire peut être lié à un rétrécissement du pharynx pouvant engendrer des problèmes respiratoires pendant le sommeil chez les patients atteints de dysfonctions temporo-mandibulaire. (91)

Depuis 1934, des chercheurs ont noté la relation entre l'instabilité cranio-cervicale, les troubles cranio-mandibulaires et les maux de tête(64). De Laat et al, en 1998, ont constaté 71% de troubles du rachis cervical dans le groupe DTM contre 40% dans le groupe non DTM, mettant en évidence une susceptibilité accrue aux troubles posturaux chez les patients souffrants de DTM. De plus, cette étude confirme la coexistence de signes de troubles temporo-mandibulaire et de limitations fonctionnelles, de points sensibles et d'hyperalgésie dans la région du rachis cervical. (112)

lnes et al., en 2008, ont examiné l'impact des troubles musculo-squelettiques et du positionnement du crâne sur la région cervicale. Leur recherche a révélé que 90 % des patients souffrant de douleurs cervicales présentaient des troubles musculo-squelettiques, suggérant ainsi que la position posturale de la colonne cervicale avait une influence sur la fonction de l'articulation temporo-mandibulaire. Étant donné que les patients atteints de SED sont souvent affectés au niveau du cou et en particulier de la colonne cervicale supérieure, il est important d'envisager les possibles interactions, la reconnaissance, et la gestion conjointe de ces problèmes.(111)

Di Giacomo et al., en 2018, montrent que les maux de tête et les douleurs cervicales étaient les comorbidités les plus fréquentes accompagnant les dysfonctions temporo-mandibulaires. (113)

En raison de la prévalence élevée des dysfonctions posturales chez les patients atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos et de leur influence sur la fonction de l'articulation temporo-mandibulaire, une approche pluridisciplinaire sera essentielle permettant un soulagement efficace et l'amélioration de la qualité de vie de ces patients. (64,113)

3. Retentissements médicaux et chirurgicaux chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos

Les syndromes d'Ehlers-Danlos, par leur caractère multi-systémique, affectent un large éventail de tissus et d'organes. La complexité clinique de ces patients impose la nécessité de précautions spécifiques avant d'entreprendre toute prise en charge bucco-dentaire. La réalisation d'une anamnèse complète est fondamentale pour recueillir des informations sur les antécédents, les pathologies associées et les traitements en cours du patient afin d'anticiper les risques potentiels locaux et généraux. Un plan de traitement personnalisé avec une organisation adaptée des séances de soins permet ainsi la prise en charge confortable et sécurisée du patient.

3.1. Douleur et fatigue : caractéristiques inhérentes aux syndromes d'Ehlers Danlos

3.1.1. Mesure de la douleur

En raison de la prévalence significative de la douleur au sein des syndromes d'Ehlers-Danlos, il est impératif d'effectuer une évaluation méthodique de celle-ci lors de chaque rencontre clinique. Il convient d'utiliser des questionnaires et des échelles de douleur pour appréhender les cas de douleur aiguë, tandis que pour les cas de douleur chronique, une évaluation globale du patient s'impose, prenant en compte non seulement l'intensité et la localisation de la douleur, mais également son impact fonctionnel et sa qualité de vie (recommandations HAS de PEC de la douleur chronique des patients). (114,115)

La mesure de l'intensité de la douleur est objectivée avec des outils permettant de caractériser la nature de la douleur, son intensité, sa fréquence et son retentissement telles que l'EVA, l'échelle du retentissement émotionnel (HAD), l'échelle de l'impact fonctionnel induit par la migraine (HIT-6), les questionnaires DN4, NSPI et BPI (114,115) (https://www.sfetd-douleur.org)

Chez les enfants, l'outil est à adapter en fonction de l'âge :

- Chez les moins de 4 ans (EVENDOL, FLACC Face Legs Activity Cry Consolability scale pour la douleur aiguë liée aux soins...)
- 4-6 ans : échelle des visages ou FPS-R (Face Pain Scale – Revised)
- 6-8 ans : EVA pédiatrique
- Après 8 -10 ans : évaluation numérique simple.

On sélectionne l'outil plaisant à l'enfant conformément aux directives de la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi qu'aux ressources disponibles sur le site de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) (https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/) ou PEDIADOL (http://pediadol.org/Evaluation-.html).

3.1.2. Retentissement multidimensionnel de la douleur et de la fatigue

Les troubles musculo-squelettiques et articulaires sont à l'origine de limitations fonctionnelles et d'algies souvent inhérentes aux syndromes d'Ehlers-Danlos. Les patients affectés par ce syndrome présentent souvent des douleurs chroniques et une instabilité articulaire, engendrant ainsi un handicap fonctionnel significatif. (116) 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.

Au vu des résultats chirurgicaux peu prédictibles chez ces patients, le traitement de choix se doit être le moins invasif possible. La prescription d'antalgiques apporte un soulagement efficace dans les phases débutantes, cependant leur efficacité diminue avec l'évolution chronique de la maladie. La prise en charge des douleurs, d'origines multifactorielles, ainsi que des incapacités en résultant, nécessite une approche multidisciplinaire complexe mettant en jeu des psychiatres, des neurologues, des kinésithérapeutes et des médecins orthopédistes.(117) Le traitement des douleurs doit être adapté à chaque patient, combinant une intervention pharmacologique à une thérapie physique et psychologique afin d'en traiter les causes et d'en minimiser le ressenti. (118)

Selon une étude de Voermans et al., parue en 2016, plus des trois quarts des patients atteints du SED souffrent d'une fatigue sévère, s'aggravant avec l'âge et impactant la qualité de vie des patients, la douleur et leur état psychologique. Les troubles du sommeil, les problèmes de concentration, le fonctionnement social, l'auto-efficacité face à la fatigue, l'intensité de la douleur et la faiblesse musculaire semblant être des facteurs potentiels dans le développement chronique du phénomène de fatigue. Les patients les plus affectés par la fatigue chronique sont plus affaiblis et font état d'un niveau de détresse psychologique plus élevé. (119) Les troubles du sommeil chez ces individus résultent de douleurs chroniques et de syndromes d'apnée et d'hypopnée obstructifs du sommeil, exacerbés par des morphotypes faciaux spécifiques. (92)

La fatigue et les douleurs chroniques affectant les patients atteints du syndrome d'Ehlers Danlos, induisent un retentissement à la fois physique et psychologique compromettant la qualité de vie de ces individus. Le lien entre ces syndromes et l'anxiété, la dépression, troubles de l'alimentation, du développement neurologique, ainsi que les comportements à risque tels que la consommation de tabac et d'alcool est croissant. La prise en charge de ces patients doit être multidisciplinaire, incluant des approches psychiatriques et psychologiques, visant le soulagement des conditions cliniques et l'amélioration des capacités d'adaptation grâce à un traitement médicamenteux, une psychothérapie et une réadaptation psychologique adéquatement associés à une physiothérapie moderne. (120)

Il est impératif que le chirurgien-dentiste considère l'ensemble des aspects liés à la maladie chez ces patients et adapte les séances de soins en conséquence. La fatigue et les douleurs chroniques, fréquemment associées aux syndromes d'Ehlers-Danlos, nécessitent une approche attentive, privilégiant des séances plus courtes. Ces facteurs peuvent reléguer

l'importance de l'hygiène bucco-dentaire au second plan, nécessitant par conséquences la mise en œuvre de séances dédiées à la motivation et à la prévention. Cela permet ainsi de sensibiliser les patients à l'importance de l'hygiène bucco-dentaire. L'approche holistique est donc cruciale dans la prise en charge de ces patients.

3.2. Risque hémorragique

La gestion clinique des individus affectés par les syndromes d'Ehlers-Danlos est notablement compliquée par une fragilité vasculaire qui peut être ubiquitaire à travers l'ensemble des sous-types.(117) Le risque hémorragique, présentant une amplitude variable selon les manifestations cliniques, est significativement accru dans les syndromes de sous-type vasculaire, cyphoscoliotique et classique, faisant intervenir des altérations du collagène de type I. Dans le SEDh, les risques chirurgicaux sont généralement moindres que dans les autres sous-types. (26)

Les manifestations hématologiques des SED peuvent se traduire par une tendance aux saignements, aux ecchymoses et aux hématomes. Ces signes sont à rechercher à l'interrogatoire. Sur le plan biologique, d'éventuelles anomalies de l'hémostase et de la coagulation (TP, TCA, temps d'occlusion plaquettaire) doivent être investiguées. (121)

Il est donc nécessaire de prendre des mesures anticipatives du risque hémorragique et mettre en place un protocole d'hémostase locale spécifique. L'administration de la desmopressine (DDAVP), pro-coagulante, est intéressante dans le traitement ou la prévention du risque hémorragique. (122) Son emploi permet de réduire le temps de saignement et de limiter les complications post-opératoires. (123) L'utilisation de desmopressine fait l'objet d'un protocole en fonction du patient, du type d'intervention et du risque hémorragique associé. (82)

3.3. Anomalie cardio-vasculaire et risque d'endocardite infectieuse

Certains individus atteints des syndromes d'Ehlers-Danlos présentent une variante du syndrome induisant une fragilité vasculaire très prononcée, exposant ainsi ces derniers à un risque potentiel d'accidents vasculaires mortels.(117)

La présence de problèmes cardiaques-valvulaires progressifs sévères tels que l'insuffisance ou le prolapsus valvulaire, généralement mitral, est fréquemment retrouvé chez ces patients.(8)

Les patients SED avec un phénotype classique et une mutation de COL1A1, présentent un risque de dissection et/ou rupture artérielle. Des anévrismes artériels ont été rapportés chez quelques patients atteints de SED classique et de SED cyphoscoliotique mais ce sont les dissections artérielles qui sont le plus souvent rapportées chez ces patients. (122)

Dans la plupart des cas, en l'absence de pathologies associées, ces anomalies cardiaques restent totalement asymptomatiques et ne nécessitent aucun traitement particulier. En revanche, en cas d'atteinte cardiaque sévère comme l'insuffisance valvulaire, le remplacement valvulaire est indiqué. Seuls sont considérés comme à haut risque d'endocardite infectieuse, les patients ayant des antécédents d'endocardite infectieuse, porteurs de prothèse valvulaire ou présentant une cardiopathie congénitale cyanogène. Il convient donc d'instaurer une antibioprophylaxie et contre-indiquer certaines thérapeutiques selon les antécédents cardiovasculaires. (83) Les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos ne présentant pas d'autres antécédents médicaux ne présentent théoriquement pas de risque oslérien.

3.4. Risque infectieux local et cicatrisation

Chez les patients atteints des syndromes d'Ehlers Danlos, le processus de cicatrisation est altéré. Les différents types de collagènes et leurs fonctions sont altérés dans tous les types de SED, retardant ainsi la cicatrisation en cas de blessure accidentelle ou d'intervention chirurgicale (64) en raison d'un tissu muqueux souvent mince et d'une muqueuse orale fragile. (84) Une cicatrisation atrophique pigmentée, probablement due à des déchirures répétées de la peau, à des contusions et à des infections secondaires, est visible chez les patients atteints des syndromes d'Ehlers-Danlos. (62)

En vue d'optimiser le processus cicatriciel altéré, il est essentiel que les points de suture soient réalisés avec du fil non résorbable, sans tension, et laissés en place deux fois plus longtemps que chez un sujet sain. En cas d'atteintes cutanées, les plaies doivent être refermées de préférence en deux couches. La suture des plans profonds doit être généreuse et une fixation supplémentaire de la peau adjacente à l'aide d'un ruban adhésif peut aider à prévenir l'étirement de la cicatrice. (121)

Un traitement antibiotique doit être prescrit pendant la période de cicatrisation initiale afin de réduire le risque d'infections postopératoires. (124)

3.5. Prescription médicamenteuse

Compte tenu de la sensibilité des patients aux ecchymoses, une supplémentation en acide ascorbique, cofacteur de la réticulation des fibrilles de collagène, peut être administrée à titre préventif. (125) En effet, l'acide ascorbique favorise la cicatrisation des plaies et améliore le temps de saignement ainsi que la force musculaire. Une supplémentation en vitamine C à haute dose (1000 à 4000m g/jour) est recommandée chez les patients atteints des syndromes d'Ehlers-Danlos, alors que l'apport journalier recommandé est de 35-100 mg/jour.(82)

En raison de la fragilité vasculaire et tissulaire prononcée, la prescription de médications anticoagulantes et de médications interférant avec la fonction plaquettaire, comme l'acide acétylsalicylique, est contre-indiquée (60) Les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les myorelaxants sont fréquemment prescrits visant le soulagement des douleurs musculo-squelettiques telles que les spasmes myofasciaux et l'arthrose. (82)

Une anamnèse complète est nécessaire afin d'adapter les prescriptions médicamenteuses aux antécédents et aux traitements en cours du patient.

3.6. Risque anesthésique

De nombreux patients rapportent une moindre réponse aux anesthésiques locaux durant les soins bucco-dentaires. (10,126) Schubart et al., en 2019, ont montré que les patients atteints des syndromes d'Ehlers-Danlos présentent un taux de non-réponse aux anesthésiques locaux trois fois supérieurs aux patients non atteints (33% de réponse aux anesthésiques locaux dans le groupe SED contre 88% dans le groupe témoin). (127) Cette constatation a été confirmée par une analyse ultérieure basée sur un questionnaire parmi les patients atteints de SED hypermobile, qui a montré une efficacité moindre des anesthésiques dentaires. (128)

Question	hEDS (N, %)		Control (N, %)		Independent variables (reference)	*P*-value	OR	95% CI, OR
	Yes	No	Yes	No				
Have you experienced dry mouth?	7 (26.9%)	19 (73.1%)	2 (5.1%)	37 (94.9%)	Group (hEDS)	0.039	0.164	0.03; 0.912
					Gender (man)	0.986	1.022	0.088; 11.839
					Age	0.087	1.074	0.99; 1.165
Have you experienced difficulties in connection with local anaesthetics?	19 (76%)	6 (24%)	3 (7.7%)	36 (92.3%)	Group (hEDS)	<0.001	0.011	0.001; 0.092
					Gender (man)	0.081	0.099	0.007; 1.327
					Age	0.016	1.125	1.022; 1.24
Have you experienced complications connected to tooth extractions?	13 (59%)	9 (41%)	1 (4.5%)	21 (95.5%)	Group (hEDS)	0.003	0.026	0.002; 0.293
					Gender (man)	0.92	1.157	0.066; 20.174
					Age	0.039	1.104	1.005; 1.213

Abbreviations: OR: odds ratio, CI: confidence interval.

Table 3 : Réponses des participants concernant l'efficacité des anesthésiques locaux. Comparaison entre 26 patients atteints de SDEh et 39 témoins ajustés en fonction de l'âge et du sexe. (128)

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

Il n'existe à ce jour pas de protocole de prise en charge en odontologie pour les patients SED. Certains sous-types présentent des malformations et des colorations de l'organe dentaire évoquant les signes clinique de Dentinogénèse Imparfaite Héréditaire (DIH). Les SED se confondent également avec certaines formes plus légères d'Ostéogenèse Imparfaite (OI) également connue sous le nom de syndrome de chevauchement OI/EDS (129). En effet, des mutations de COL1A1 et de COL1A2 sont retrouvées dans le SEDa et le SEDcv, tout comme dans la DIH de type 1, et certains types d'OI. (65). Il apparaît donc logique d'appliquer les mesures préventives et curatives de la DIH-I et de l'OI en odontologie aux SED.

4.1. Prévention des lésions carieuses et soins conservateurs

La présence d'anomalies de forme de l'organe dentaire et de structure de l'émail explique une plus forte susceptibilité à la carie. De plus, en raison des comorbidités et des multiples médicaments prescrits, le SED peut également provoquer une réduction du débit salivaire, augmentant ainsi la prédisposition aux lésions dentaires. (128) La réalisation d'actes d'hygiène bucco-dentaire au quotidien peut être compliquée par les douleurs articulaires accompagnant les SED. Ces douleurs sont généralement largement handicapantes pour les patients. (116)

De ce fait, des soins préventifs et précoces doivent être mis en place dès le plus jeune âge. Des visites régulières sont à instaurer, la fréquence doit être déterminée après évaluation du risque carieux individuel du patient. (64)

Un apport fluoré par voie topique est conseillée par l'utilisation de dentifrice et/ou de bain de bouche mais également par l'application de vernis par le praticien. La fluoration est essentielle pour protéger l'émail en produisant des cristaux de fluoroapatites résistants à l'attrition, et évitant ainsi la déminéralisation. Le fluor peut être appliqué au fauteuil sous forme de vernis ou de gel, si et seulement si le patient ne prend pas de fluor de façon systémique, et contient en moyenne 20000 ppm de fluor. Le patient doit être âgé d'au moins 6 ans pour éviter tout risque d'ingestion.(130) Il est nécessaire d'impliquer le patient dans une prophylaxie anti-carieuse efficace en réalisant des scellements de sillons pour les dents le nécessitant en raison de l'anatomie coronaire.(131) L'anfractuosité potentielle de ces sillons et la faible résistance de l'émail, exposent les patients à un fort risque carieux.(130) Selon les antécédents du patient, du risque carieux et de son hygiène, le port d'une gouttière de fluoration peut être envisageable. (131)

En cas de restauration d'une dent cariée, il conviendra de conserver au maximum les tissus sains afin de ne pas fragiliser la dent plus que nécessaire. Afin d'optimiser la qualité et la pérennité du collage, les restaurations par composite nécessitent un mordançage préalable

en utilisant de l'acide orthophosphorique 35%, y compris avec les adhésifs auto-mordançants, afin d'augmenter la pénétration intra-dentinaire. (131) Les ciments-verres-ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR) peuvent être utilisés pour leur capacité à se lier chimiquement au substrat amélo-dentinaire, à leur tolérance à l'humidité, et à leur libération de fluor, un agent protecteur de l'émail et cariostatique. En raison de sa facilité d'utilisation et de sa résistance à l'humidité, ce matériau est un choix judicieux pour la restauration dentaire chez les patients jeunes et peu coopérants.(130) Dans les cas où la restauration coronaire est de grand volume, en présence d'un émail hypoplasique ou hypominéralisé, les restaurations indirectes périphériques seront privilégiées en raison de la susceptibilité accrue aux caries dentaires récurrentes. (124)

4.2. Odontologie pédiatrique

La prise en charge des jeunes patients s'effectue au cas par cas selon le risque carieux individuel et les anomalies observées. Une première consultation à 1 an, et des suivis réguliers permettent de détecter et prendre en charge précocement une éventuelle anomalie. En effet, des manifestations cliniques et radiologiques de Dentinogénèse Imparfaite sont retrouvées dans certains sous-types de SED.

Chez l'enfant comme chez adulte, une fréquence de suivi de 1 à 4 contrôles par an est à instaurer en fonction des facteurs de risque.

Les soins de pédodontie sont devenus incontournables, permettant d'offrir au jeune patient un meilleur confort de vie et d'améliorer les perspectives de succès prothétiques ultérieurs. Les objectifs sont les suivants : (132)

- Préserver les dents, prévenir l'abrasion et l'attrition
- Préserver les fonctions
- Permettre la croissance osseuse de la face et la bonne éruption des dents permanentes
- Supprimer les sources d'infection et de douleur
- Protéger la dimension verticale d'occlusion
- Restaurer l'esthétique

Ces soins impliquent une surveillance bucco-dentaire à long terme, un encadrement psychologique et l'application de mesures hygiéno-diététiques. Bien que ces soins soient indispensables, ils sont souvent perçus comme contraignants par le patient et sa famille, entraînant une diminution de la patience et pouvant conduire au refus de soins par l'enfant. Ce refus peut être exacerbé par une peur de l'équipe-soignante et des instruments. Il résulte une perte de chance pour l'enfant qui présente dès 6 ans des incisives et des molaires permanentes. Ces dents définitives seront susceptibles d'être compromises sans traitement précoce. (130)

4.3. Endodontie

Le traitement endodontique présente un risque d'échec supérieur chez ces patients en comparaison à la population générale en raison des calcifications intra-pulpaires et des anomalies radiculaires rendant l'anatomie canalaire et pulpaire complexe (fusions, dilacérations). (131)

En effet, des calcifications partielles ou totales de la chambre pulpaire et des canaux radiculaires sont fréquemment rencontrées chez les sujets SED. Ces oblitérations minimisent la visibilité des canaux dans la chambre pulpaire et complexifient la perméabilisation du système endodontique, augmentant ainsi les risques de perforations du plancher et de fausse route. De plus, la faible qualité du tissu minéral rend le risque de transports canalaires et de perforations radiculaires accru, et interdisant l'usage d'agents chélateurs (EDTA) durant la pulpectomie. (133)

La considération de la résection apicale s'avère pertinente pour les dents présentant des lésions inflammatoires péri-apicales d'origine endodontique (LIPOE), sous réserve d'une longueur radiculaire suffisante. Elle reste une option thérapeutique même si le traitement endodontique orthograde n'a pas pu être performé, mais les probabilités de succès sont faibles. (130)

Enfin, la pulpectomie prophylactique la plus complète possible est une option envisageable par application d'un matériau d'obturation biocompatible sur une pulpe saine. Elle est à réserver aux dents soumises à une forte attrition, qui présentent des caries ou des fêlures et dont la persistance à moyen ou long terme est un véritable enjeu prothétique.(133)

Ces anomalies compliquent les traitements endodontiques et requièrent l'utilisation d'un microscope ou d'aides optiques par l'opérateur. Si le traitement endodontique est impossible, l'avulsion sera envisagée. (131) Les succès sont souvent contrastés, permettant de retarder les avulsions sans pour autant promettre de les éviter à long terme.(130)

4.4. Prise en charge parodontale

Il n'existe pour l'heure pas de traitement curatif pour les parodontites précoces associées au SED parodontal, l'anomalie étant initialement d'origine structurale et non bactérienne. Perez et al., en 2002, ont évalué le profil bactérien de la microflore sous-gingivale chez une patiente diagnostiquée SED parodontal ne présentant pas de gingivite desquamative, et ont mis en évidence la présence de F. nucleatum dans les sites actifs et inactifs.(134)

Les recommandations actuelles de traitement dentaire pour le SED parodontal consistent en une gestion stricte du biofilm pour stopper la réaction parodontale hyperinflammatoire, éviter la perte ultérieure d'attache et la perte des organes dentaires. (68)

Une accumulation de facteurs de risques accélèrerait la perte des organes dentaires. Une hygiène bucco-dentaire déficiente due à l'augmentation des saignements gingivaux, à la fragilité des muqueuses et à la limitation de la mobilité du poignet est couramment rencontrée (67), comme en témoignent les scores élevés de dents cariées, manquantes, obturées/décomposées, manquantes et obturées et de plaque dentaire chez ces patients.(135) Les patients se brossent les dents moins fréquemment et doivent adopter des techniques de brossage particulières. (82) Une fragilité muqueuse et gingivale est retrouvée dans la majeure partie des SED et contribue à la survenue de problèmes parodontaux.

Selon une récente revue systématique de la littérature par Bergamini et al., en 2023, l'absence ou la réduction de la gencive attachée peut engendrer des complications dans le maintien d'une santé parodontale optimale, une chirurgie d'augmentation des tissus mous est recommandée avant toute procédure de restauration en vue de faciliter l'hygiène. (124) En revanche, en raison de la qualité tissulaire et de la cicatrisation médiocre associée à ces syndromes, les thérapeutiques de greffes gingivales sont largement déconseillées puisque 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. (131) Il conviendra au praticien d'effectuer une analyse clinique et radiographique rigoureuse du parodonte et des facteurs de risques avant de pratiquer une chirurgie parodontale afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque.

Il est donc nécessaire d'instaurer un suivi dentaire régulier. La prévention chez ces patients implique la mise en place de contrôles trimestriels, associés, si nécessaire, à la réalisation de détartrages-surfaçages radiculaires les moins traumatiques possibles.(59) La réussite des traitements parodontaux repose fondamentalement sur la motivation du patient et l'établissement d'une hygiène buccale méticuleuse. Pour maintenir une hygiène efficace et préserver les tissus parodontaux fragiles, il est recommandé de prescrire une brosse à dents à poils souples (15/100e), des brossettes interdentaires adaptées et un dentifrice peu abrasif. Dans les cas de dextérité manuelle limitée, l'utilisation d'une brosse à dents électrique munie d'un indicateur de pression peut être envisagée.(131)

La parodontite précoce associée aux récessions parodontales et à l'absence de gencive attachée constitue une caractéristique orale utile et facilement évaluable dans le diagnostic du SED parodontal. Ces éléments peuvent donner aux examinateurs initiaux l'occasion de soutenir facilement le diagnostic suspecté. En cas d'incertitude diagnostique, il est judicieux de demander des caractéristiques cliniques supplémentaires telles qu'une voix rauque, des plaques pré-tibiales, des ecchymoses faciles et une hypermobilité articulaire distale. (79) Dans le cadre du SED parodontal, des manifestations cutanées sont à rechercher et comprennent une hyperextensibilité cutanée, des ecchymoses faciles, une cicatrisation lente des plaies, la formation de cicatrices dystrophiques, et surtout une décoloration prétibiale noirâtre très évocatrice. (76) Ces indications doivent être complétées par des analyses génétiques afin de diagnostiquer sans ambiguïté le SEDp.(68)

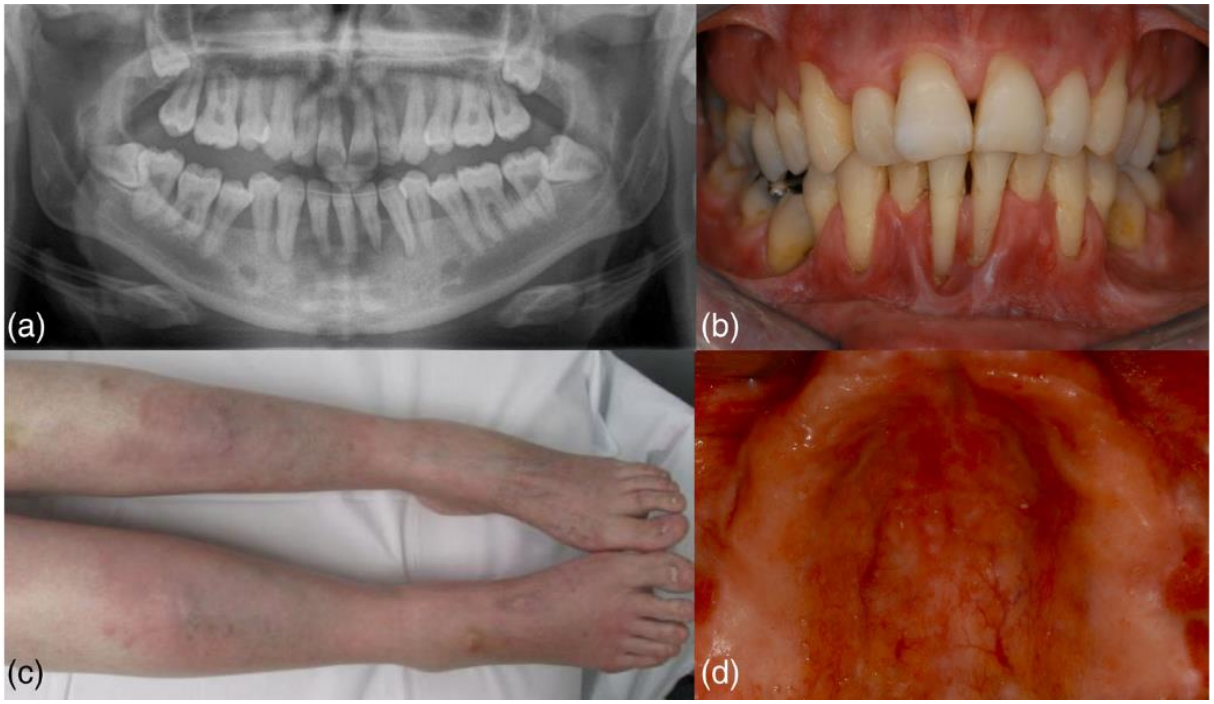

Figure 36 : Principales caractéristiques des adultes atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal. Les principaux critères sont (a) une parodontite précoce (radiographie panoramique d'une femme âgée de 22 ans), (b) l'absence de gencive attachée et (c) la présence d'une plaque prétibiale. La photo (d) montre une visibilité accrue des vaisseaux sur le palais en raison de la gencive palatine fine et translucide dans le cas du syndrome SEDp.(68)

4.5. Anesthésie locale et générale

Les anesthésiques locaux sont trois fois moins efficaces pour prévenir la douleur associée aux interventions dentaires de routine en cabinet chez les patients atteints de SED. (127) Ces résultats ont été confortés la même année par le travail de Honoré et al. (128)

L'agent présentant le taux de réussite le plus élevé chez les patients atteints de SED de sous-type hypermobile est l'articaïne (taux de réussite de 30 %, suivi de la bupivacaïne (25 %) et de la mépivacaïne (22 %)) (127), mais il n'existe actuellement aucune preuve permettant de recommander ou de déconseiller des médicaments particuliers. (127) L'utilisation de vasoconstricteurs, comme l'adrénaline permet de prolonger la durée et l'efficacité de l'anesthésie, ainsi que la diminution du saignement en regard du site opératoire.(124,131)

Le SED hypermobile étant le sous-type le plus commun, et donc le sous-type le plus recueilli dans les études sus-citées, les observations faites dans le cadre du SEDh ne peuvent pas être considérées comme valables pour les autres sous-types.(10)

Le recours à l'anesthésie générale en odontologie chez les patients atteints de SED, nécessite une approche attentive et adaptée. Des précautions spécifiques sont nécessaires en raison de leur fragilité tissulaire. L'intubation peut être complexe en cas de dysfonctions temporo-mandibulaires, et si elle est choisie, elle doit être maîtrisée pour éviter des complications graves. Afin de limiter ces risques, l'utilisation de tubes affinés ou de ventilation par masque est recommandée. Les troubles posturaux, l'instabilité cervicale et la fragilité tissulaire nécessitent un rembourrage adapté pour assurer un maintien sûr du patient. Les déplacements doivent être doux et précautionneux.(136) La réalisation d'avulsions multiples sous anesthésie générale est contre-indiquée en raison de l'hyperlaxité des ATM, et donc des risques de luxations condyloglénoïdiennes et des troubles proprioceptifs qui peuvent suivre l'intervention. (131) Il est recommandé de surveiller tous les patients, même après une chirurgie mineure, pendant au moins 24 heures. Toute prise en charge pour les patients avec un SED doit être réalisée au mieux dans un établissement qui sait gérer les éventuelles complications, avec des équipes médicales connaissant les risques spécifiques et les besoins médicaux particuliers, afin de limiter la morbi-mortalité péri-opératoire (26,136)

L'anesthésie générale demeure une option viable pour la prise en charge bucco-dentaire des patients SED. Son choix nécessite une concertation avec l'anesthésiste et l'équipe médicale afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque lors de l'intervention.

4.6. Prise en charge en orthopédie dento-faciale

Les thérapeutiques orthodontiques doivent être appliquées avec une grande maîtrise et vigilance chez les patients SED. Au vu du risque de parodontopathies associées à la maladie, un bilan radiographique et parodontal complet pré-thérapeutique doit être réalisé pour éviter une aggravation de l'état initial. Les mobilités dentaires sont plus importantes entraînant donc une augmentation de la susceptibilité de ces patients aux récessions parodontales (81). Les visites doivent être fréquentes afin d'évaluer les forces exercées, la santé parodontale et les ATM.

Pour un rapport moment/force donné appliqué aux mouvements dentaires, le ligament parodontal d'un patient souffrant de SED présente une tension plus importante que celui d'un patient issu de la population générale. Les migrations dentaires sont plus rapides et les mobilités dentaires plus importantes pendant le traitement orthodontique.(82) Diverses études immunohistochimiques ont documenté des niveaux altérés de prostaglandine E2 et d'AMPc dans les sites tissulaires qui signalent la différenciation ostéocytaire. Les ostéocytes produisent à leur tour de l'acide lactique et de la pro collagénase, qui résorbent l'os et entraînent un déplacement rapide des dents. (82)

Ainsi, en raison de la rapidité des mouvements dentaires et de l'altération de la cicatrisation des fibres desmondontales (82), une réduction de l'intensité des forces orthodontiques exercées est nécessaire.(64) Des rechutes légères et des mouvements dentaires peuvent

survenir 18 mois après la période de contention. Ainsi, la contention dentaire à vie est nécessaire pour prévenir tout déplacement indésirable des dents. (64)

Le dispositif orthodontique pour un patient atteint de SED doit être lisse et relativement simple dans la conception du ressort, afin d'éviter les blessures linguales et de la muqueuse buccale (64)

Les dysmorphoses retrouvées dans tous les types de SED et visibles dès l'enfance sont des malocclusions avec des surplombs augmentés (137), des malocclusions squelettiques (138), ainsi que des anomalies d'éruption et de nombre associées à un palais étroit. Il conviendra donc de prendre en charge ces patients précocement et de mettre en place une thérapie d'interception en cas d'anomalie des bases osseuses afin d'éviter la chirurgie orthognathique en raison des risques d'ecchymoses cutanées, d'une mauvaise cicatrisation et d'un trouble temporo-mandibulaire.(59,138)

L'utilisation de vis d'ancrage et d'élastiques semble être une approche thérapeutique intéressante permettant le maintien des fonctions stomatognathiques chez les patients atteints de SED et présentant une malocclusion squelettique.(138)

4.7. Traitements chirurgicaux

En raison de la fragilité muqueuse et gingivale, les avulsions doivent être réalisées le plus minutieusement possible afin de limiter les complications per et post-opératoires. La séparation des racines réduit le risque de traumatismes tissulaires gingivaux et permet de préserver le capital osseux. Une analyse radiographique préalable de l'anatomie radiculaire, souvent complexes dans ces syndromes, est conseillée afin d'anticiper les potentielles difficultés. (131)

En raison de la lenteur de la lenteur de la cicatrisation des patients atteints de SED et du risque hémorragique, il est impératif d'appliquer des mesures d'hémostases. Il est recommandé d'utiliser du matériel collagénique (éponges hémostatiques) et des sutures pour toute intervention alvéolo-dentaire (y compris les extractions simples et chirurgicales) afin de permettre la formation d'un caillot, de réduire les risques de saignement et de faciliter la cicatrisation. (124) Les sutures devront être réalisées de manière la plus large possible(82), avec une faible tension, en raison de la susceptibilité de la gencive à sa déchirure (81), ce qui nécessite la suppression de la traction muco-périostée de part et d'autre du site opératoire.(131) L'utilisation d'un fil de suture non-résorbable limitant les réactions inflammatoires 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. (131) L'utilisation d'acide tranexamique, de colle biologique ou de gouttière hémostatique peut être envisagée. (131) Certains spécialistes suggèrent également l'utilisation d'une attelle ou d'une plaque acrylique préfabriquée sur le site chirurgical en raison de la difficulté des sutures à assurer une fixation optimale. (81,82)

Après l'intervention chirurgicale, tous les patients atteints de SED doivent être étroitement surveillés. Un traitement antibiotique doit être prescrit pendant la période de cicatrisation initiale afin de réduire le risque d'infections postopératoires. (124)

La pose d'implants chez les patients SED ne semble pas contre-indiquée, cependant en raison d'une cicatrisation perturbée des tissus mous, la mise en place d'implants en un temps chirurgical paraît être une option intéressante afin de limiter au maximum les manipulations gingivales (131)

4.8. Réhabilitation prothétique

La réhabilitation prothétique chez le patient Ehlers-Danlos doit respecter des impératifs biologiques et mécaniques. Ces patients présentant un parodonte fragilisé et une prédisposition aux dysfonctions de l'appareil manducateur, les restaurations doivent être respectueuses du support parodontal et assurer l'équilibre occlusal.

Une étroite collaboration avec le prothésiste dentaire s'impose dans le cadre d'une réhabilitation par prothèses complètes chez les sujets présentant un palais voûté afin d'assurer la réhabilitation des fonctions. (124) Des caractéristiques telles qu'une muqueuse fragile, une cicatrisation difficile, un espace intrabuccal limité et une voûte palatine profonde peuvent compromettre le traitement avec des prothèses complètes conventionnelles.(139)

En raison de l'augmentation documentée des maladies parodontales, la conception prothétique doit être soigneusement évaluée, en évitant les restaurations rétentives, les bridges avec recouvrement de la crête gingivale et les restaurations mal ajustées.(124) Afin d'éviter toute iatrogénie, les restaurations dentaires doivent présenter des points de contacts et embrasures correctes. Il est également préférable de réaliser des limites de préparations supra-gingivales lors de la réalisation de prothèses conjointes dento-portées. (131) L'application de ces directives permet la réalisation de restaurations pérennes et atraumatiques pour le parodonte.(131)

En raison d'anomalies de structures amélo-dentinaires, l'attrition généralisée entraîne une perte de hauteur dentaire minimisant l'effet ferrule pour les restaurations prothétiques conjointes. La reconstitution radiculaire scellée, classiquement l'inlay-core, garantit la rétention et limite l'effet de basculement des couronnes. Toutefois, l'utilisation et la qualité de ces ancrages sont considérablement restreintes par des racines fragiles et courtes dotées de canaux étroits. Ces derniers risquent alors de se desceller si la profondeur de forage est trop faible ou le ratio couronne/racine défavorable. Enfin, le risque de fracture radiculaire est majoré si le forage est trop large ou long. Il est crucial de considérer attentivement ces facteurs lors de la réhabilitation prothétique afin de prévenir d'éventuelles difficultés. (140)

Concernant la réhabilitation implantaire, il serait logique d'indiquer la prise en charge implantaire chez ces patients puisqu'il existe des caractéristiques communes au SED et à l'ostéogénèse imparfaite, pathologie du collagène affectant principalement le tissu osseux.

En effet, d'après certaines publications, la réhabilitation implantaire serait possible chez les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite (141,142). Compte tenu de la présence d'un chevauchement clinique et génétique entre ostéogénèse imparfaite et syndrome d'Ehlers-Danlos, il paraît logique d'indiquer la prise en charge implantaire chez les patients SED.

Avant toute thérapeutique implantaire, il est important d'effectuer une évaluation approfondie. Afin d'évaluer les tendances hémorragiques du patient et contrôler la santé parodontale, il est recommandé de procéder à un détartrage et à un surfaçage radiculaire au moins deux semaines avant l'intervention chirurgicale. L'entretien et le contrôle parodontal doivent être effectués au moins tous les 2 à 3 mois après la pose de l'implant. En présence d'une gencive attachée limitée ou d'un biotype mince, une augmentation des tissus mous peut être envisagée avant la pose de la restauration finale. Cette étape est essentielle, car elle permet au patient de disposer d'une restauration facilement nettoyable. Si toutes les mesures de traitement et d'entretien parodontal sont appliquées avant et après la pose de l'implant, le risque d'échec implantaire est similaire à celui de la population générale. (124,143,144) Dans ce sens, il n'y a pas de preuve qui indiquerait une réduction du succès des implants dans la plupart des sous-types de SED, à l'exception importante du SED parodontal. En effet, Rinner et al, en 2018, a mis en évidence que la thérapie implantaire pour le remplacement de dents manquantes est plus susceptible d'échouer chez les patients SED en raison du risque accru de péri-implantite grave et à progression rapide.(145) Le maintien des dents le plus longtemps possible sur l'arcade est l'objectif principal dans le cas du SED parodontal, car il n'existe pas de solutions prothétiques satisfaisantes.

La littérature actuelle est limitée en ce qui concerne les syndromes d'Ehlers-Danlos et les techniques de régénération, y compris la régénération osseuse guidée et l'augmentation sinusale. Bergamini et al, en 2023, a rapporté des techniques d'augmentation osseuse et sinusienne chez des patients atteints de SED (146). L'article décrit deux cas de patients Ehlers-Danlos vasculaire, traités avec succès, l'un avec une augmentation osseuse et les deux restaurés avec des implants prothétiques. Des résultats positifs ont été observés jusqu'à 10 ans plus tard. L'augmentation des tissus mous peut être une bonne option pour les personnes souffrant de SED et dont les tissus kératinisés sont limités.(124)

La thérapie implantaire et les techniques de régénération ne semblent donc pas être une contre-indication absolue pour les patients atteints de SED à l'exception du SED parodontal pour les raisons précédemment évoquées.

4.9. 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. Un diagnostic correct et un traitement précis des troubles temporo-mandibulaires sont toujours complexes, ils le sont encore plus pour les patients souffrant de SED. Partant du principe que l'hypermobilité de l'ATM et l'hypermobilité articulaire généralisée augmentent la prévalence des troubles-temporo-mandibulaires, tous les patients atteints de SED doivent être traités de manière prophylactique.(64)

La survenue de dysfonctions peut être restreinte grâce à une prise en charge précoce des troubles posturaux cervicaux par kinésithérapie, l'adoption de thérapies anti-stress, une adaptation de l'activité physique pour minimiser les risques de traumatismes, ainsi qu'un ajustement minutieux de l'occlusion accompagné, au besoin, de l'utilisation de gouttières de bruxisme. Afin de prévenir d'éventuelles douleurs articulaires ou luxations, les consultations chez le chirurgien-dentiste seront de courte durée et respecteront une position d'ouverture buccale limitée. (131)

Il existe diverses options thérapeutiques pour gérer la douleur et les problèmes associés aux troubles musculo-squelettiques, adaptées à la source et à la nature des symptômes. En raison des nombreuses manifestations du SED, il est primordial d'adopter une approche thérapeutique conservatrice.(64)

Les techniques suivantes sont utiles : (64)

- La chaleur profonde a la capacité de détendre les fibres musculaires et de réduire les spasmes. Le protocole habituel est 10-3-10 : 10 minutes de chaleur, suivies de 3 minutes de froid et de 10 minutes de chaleur.
- Le laser froid (thérapie laser de bas niveau superpulsé) s'est avéré efficace dans la gestion de la douleur des troubles temporo-mandibulaires (147).
- Le massage musculaire par friction
- Les attelles sur mesure destinées à stabiliser les troubles temporo-mandibulaires se sont révélées efficaces, assurant la stabilisation, limitant les lésions articulaires et aidant à maintenir une posture physiologique.
- La prolothérapie, également appelée thérapie régénérative par injection, est un traitement non chirurgical de médecine alternative pour la reconstruction des ligaments et des tendons. Les injections d'une combinaison de dextrose et d'anesthésique local se sont révélées prometteuses. La technique est simple, facile à mettre en œuvre et sûre, sans effets secondaires significatifs, efficace dans le traitement de la douleur et du dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire, comme le montre l'amélioration significative de la douleur et de l'IRM. (148)

- Les médicaments offrent une variété d'options, telles que les relaxants musculaires, les stimulants de l'humeur, les anti-inflammatoires et les analgésiques. Chez le patient souffrant de SED, il convient de prendre en compte les autres médicaments et leurs éventuels effets secondaires.
- L'utilisation de la toxine botulique pour détendre les muscles ou les zones gâchettes peut apporter un soulagement quasi immédiat à certains patients.
- La kinésithérapie peut contribuer à l'intégrité musculaire, à la posture et au maintien de l'amplitude des mouvements et de la position structurelle physiologique pour la fonction.
- Les options chirurgicales doivent être limitées aux cas extrêmes, tels que les lésions physiques de l'ATM. Les réparations chirurgicales guérissent lentement et donnent souvent des résultats imprévisibles.

La prise en charge des dysfonctions de l'ATM est complexe. Le premier principe est un travail postural (de l'ATM et du rachis cervical et thoracique). En cas de douleurs et/ou de dysfonction des ATM installées, le premier objectif thérapeutique est en général la levée ou la diminution des spasmes ou des contractures musculaires. La mise en place de gouttières soulage parfois. Les indications chirurgicales doivent être uniquement limitées aux cas extrêmes et avec atteinte anatomique de l'ATM. (64)

4.10. Prise en charge pluridisciplinaire

Les syndromes d'Ehlers-Danlos peuvent présenter des manifestations orales typiques comme décrites précédemment. L'observation de signes cliniques bucco-dentaires particuliers associée à une anamnèse complète 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 du SED, mais il est cependant nécessaire qu'il puisse réorienter les patients vers des structures spécialisées adaptées (associations et/ou centres de référence de Maladie Rare) en cas de suspicion de maladies rares afin de permettre l'identification et la prise en charge précoce de pathologies potentiellement graves.

Depuis 2008, le dispositif des Centres de Référence a été complété par l'instauration de Centres de Compétences 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. (149)

Les SED sont bien évidemment concernés par le Plan National Maladies Rares. La forme vasculaire (SED v) dépend de la filière FAVA-MULTI spécialisée dans les maladies vasculaires rares, tandis que les autres types de SED dépendent de la filière OSCAR, spécialisée dans les maladies rares de l'os, du cartilage et du calcium. Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été publié en mars 2020 pour les syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires.

En revanche, aucun n'a encore été présenté concernant le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. Ils sont élaborés par les centres de référence et de compétence concernés sous le contrôle de la HAS, permettent préciser aux professionnels de santé le parcours de soin et la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale d'un patient atteint d'une maladie rare donnée, afin d'améliorer la prise en charge des patients dans leur globalité.

En France, la prise en charge et le diagnostic des maladies rares ayant des manifestations orales et dentaires passe par le réseau O-Rares. Ce réseau concerne les anomalies du développement dentaire et/ou oral isolées ou syndromiques associées à des maladies rares à caractère multi-systémique comme les SED. Les manifestations bucco-dentaires des syndromes d'Ehlers-Danlos varient en fonction de la forme et des patients, la majorité des soins peuvent être réalisés en dehors d'une structure hospitalière. Il est du rôle des centres de référence 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.

Au niveau national il existe des associations de patients atteints des syndromes d'Ehlers-Danlos telles que UNSED (Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos), AFSED (Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos), Vivre Avec Le SED, Association SED1+, SED'in France et EwenLife Rare Maladies Rares. Leurs objectifs consistent en l'accompagnement des patients du diagnostic au suivi thérapeutique, en les guidant dans les parcours de soins complexes, c'est-à-dire l'orientation vers les centres de référence, les centres de compétences et les professionnels de santé. De plus, elles informent les patients sur leurs droits, sur la maladie elle-même, et s'engagent dans les programmes d'éducation thérapeutique, permettant aux patients une meilleure observance de leur affection.

Au vu de de l'hétérogénéité clinique et du caractère multi-systémique des syndromes d'Ehlers-Danlos, de la difficulté de poser un diagnostic et de leurs complications potentiellement graves, la collaboration entre professionnels de santé et les CRMR 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 (médecine vasculaire, cardiologie, ophtalmologie, rhumatologie, orthopédie, kinésithérapie, odontologie, psychiatrie, …). Les associations de patients, en partenariat avec les centres de référence, jouent un rôle important dans l'information et la réorientation des patients vers les professionnels de santé dédiés. (150)

Actes bucco-dentaires	*Précautions et recommandations de prise en charge*
Prévention des lésions carieuses et soins conservateurs	Suivi régulier en fonction du risque carieux individuel *Dispositifs préventifs* Apport fluoré : ○ Dentifrice adapté à l'âge ○ Vernis fluoré (déconseillé aux moins de 6 ans) ○ Gouttière de fluoration envisageable selon le profil du patient Scellements de sillons *Dispositifs curatifs* Préserver au maximum les tissus dentaires sains et respecter le gradient thérapeutique Restauration directe ○ Résine composite : mordançage préalable avec acide orthophosphorique 35%, y compris avec les adhésifs auto-mordançants. ○ Les ciments-verres-ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR) Restaurations indirectes périphériques ○ Perte de substance importante ○ Email hypoplasique ou hypominéralisé

Odontologie pédiatrique	Première consultation à 1 an, suivi régulier Mesures hygiéno-diététiques Syndrome de chevauchement entre certains SED et dentinogénèse imparfaite / ostéogénèse imparfaite Objectifs thérapeutiques : Préserver les dents, prévenir l'abrasion et l'attrition Préserver les fonctions Permettre la croissance osseuse de la face et la bonne éruption des dents permanentes Supprimer les sources d'infection et de douleur Protéger la dimension verticale d'occlusion Restaurer l'esthétique
Endodontie	Oblitérations pulpaires Risques de perforation Risque de fausse route Anomalies radiculaires Fusions et dilacérations Anatomie canalaire et pulpaire complexe Pulpectomie prophylactique réservée aux dents soumises à une forte attrition, présentant des caries ou des fêlures Agents chélateurs (EDTA) à proscrire durant la pulpectomie
Parodontie	Contrôles trimestriels Détartrages-surfaçages radiculaires les moins traumatiques possibles Fragilité des tissus muqueux et gingivaux contribuant à la survenue de problèmes parodontaux Cicatrisation altérée Parodontite précoce sans poches, avec des récessions parodontales et absence de gencive attachée : signe pathognomonique du SED parodontal Greffes gingivales fortement déconseillées

Anesthésie	Réponse aux anesthésiques locaux diminuée Privilégier une solution d'articaïne avec vasoconstricteurs Anesthésie générale en cas de soins complexes Protéger les ATM : risques de luxation
Orthopédie dento-faciale	Bilan radiographique et parodontal initial afin de préserver le support parodontal Dépistage précoce des malocclusions Phase d'interception cruciale Palais étroit Anomalies d'éruption et de nombre Mouvements dentaires rapides et mobilités exacerbées Réduction de l'intensité des forces exercées Contention à vie Chirurgie orthognathique déconseillée
Traitements chirurgicaux	Techniques atraumatiques Protocole d'administration de desmopressine en pré-opératoire selon patient / intervention / risque hémorragique Mesures d'hémostases obligatoires pour tout acte, même mineur Utilisation de matériel collagénique : éponges hémostatiques, colle biologique Utilisation d'acide tranexamique, de colle biologique ou de gouttière hémostatique selon le cas Sutures obligatoires Larges et sans tension Fil non résorbable Maintenues deux fois plus longtemps que chez le sujet sain Attelle ou plaque acrylique préfabriquée sur le site chirurgical Couverture antibiotique durant la période de cicatrisation initiale (21 jours)

Réhabilitation prothétique	*Prothèse adjointe* Fragilité des tissus mous Palais profond et étroit *Prothèse conjointe dento-portée* Limites de préparations supra-gingivales Restaurations non-rétentives Bridges avec recouvrement de la crête gingivale déconseillés Reconstitution corono-radiculaire en dernière intention
Thérapeutique implantaire	Risque d'échec implantaire similaire à celui de la population générale (à l'exception du SEDp) Contre-indiquée chez le patient SEDp Risque accru de péri-implantite grave et à progression rapide Thérapeutique implantaire multiple en un temps chirurgical Régénération osseuse guidée et augmentation sinusale Pas de consensus Contre-indiquée chez le patient SEDp Augmentation des tissus mous recommandée si tissus kératinisés limités
Troubles de l'ATM	Prévalence des troubles temporo-mandibulaires augmentée Traitement prophylactique Ajustement minutieux de l'occlusion Plan de libération occlusal Temps de soins seront de courte durée et position d'ouverture buccale limitée La toxine botulique est privilégiée pour son effet myorelaxant et son action sur les zones gâchettes Traitement chirurgical limité aux cas extrêmes et avec atteinte anatomique de l'ATM Prise en charge paramédicale : kinésithérapie, thérapies anti-stress, adaptation de l'activité physique pour minimiser les risques de traumatismes

Table 4 : Fiche synthétique récapitulant les précautions de prise en charge des patients atteints de SED selon les actes bucco-dentaires réalisés.

Conclusion

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 mal définis. Ces syndromes se manifestent par une hyperélasticité cutanée, une hypermobilité articulaire, des fragilités tissulaires et des problèmes vasculaires, parmi d'autres symptômes. 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.

Bien que les SED soient principalement reconnus pour leurs manifestations systémiques, ils peuvent également avoir des répercussions importantes en odonto-stomatologie.

L'observation de signes cliniques oro-faciaux particuliers (anomalies dentaires, muqueuses, parodontales, articulaires et aspect facial caractéristique), associée à un interrogatoire médical complet 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 (Centre de Référence Maladie Rares) en cas de suspicion de maladies orphelines afin de permettre l'identification et la prise en charge précoce de ces pathologies potentiellement graves.

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 les recommandations de prise en charge en odonto-stomatologie pour ces patients. Ces derniers présentent des manifestations bucco-dentaires empêchant le maintien d'une santé orale optimale, et compliquant la réalisation de certains actes par le praticien. Ainsi, des stratégies préventives doivent être adoptées, et des traitements précoces instaurés afin de ne pas aggraver l'état initial. Ces symptômes entraînent des risques articulaires, hémorragiques et infectieux non négligeables dans la prise en charge 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, la réalisation de sutures sans tension, et une couverture antibiotique jusqu'à cicatrisation initiale, semble obligatoire pour éviter toute iatrogénie.

Au-delà de la sphère orale, le chirurgien-dentiste devra considérer le patient dans sa globalité et tenir compte de l'ensemble des symptômes associés à ces syndromes pour adapter les séances de soin. Il est important de noter qu'une prise en charge efficace de ces patients rentre dans un processus pluridisciplinaire, impliquant chirurgiens-dentistes,

kinésithérapeutes, orthopédistes, psychiatres, médecins maxillo-faciaux, et neurologues, visant à traiter de manière globale les divers aspects de la maladie. La coordination entre les professionnels de la santé est essentielle pour assurer une qualité de vie optimale pour ces patients.

Références bibliographiques

1. 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.

2. Delarue M. Le syndrome d'Ehlers Danlos : implication en odonto-stomatologie [Thèse de diplôme d'état de docteur en chirurgie-dentaire, Nr 2009-TOU3-3045]. Toulouse, Université Paul Sabatier; 2009.

3. Scriver C, Beaudet A, Sly W. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eighth edition. Vol. 3. New-York: Mc Graw-Hill; 2001. 6338 p.

4. 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.

5. 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. août 2006;55(2 Suppl):S41-45.

6. 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.

7. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet J Rare Dis. 19 juill 2007;2:32.

8. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 1 mars 2017;175(1):8-26.

9. Yang F, Yang RJ, Li Q, Zhang J, Meng YX, Liu XJ, et al. Whole-exome sequencing facilitates the differential diagnosis of Ehlers–Danlos syndrome (EDS). Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2022;10(3):e1885.

10. Lepperdinger U, Zschocke J, Kapferer-Seebacher I. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2021;187(4):520-6.

11. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavallee ME, Malfait F, et al. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):27-39.

12. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. Genetics in Medicine. oct 2010;12(10):597-605.

13. 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. Human Mutation. 2012;33(10):1485-93.

14. Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Lê T, Sakalihasan N, Lapière CM, et al. Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. Human Mutation. 2007;28(4):387-95.

15. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are Diagnostic Criteria for General Joint Hypermobility and Benign Joint Hypermobility Syndrome Based on Reproducible and Valid Tests? A Review of the Literature. The Journal of Rheumatology.

16. Sobey G. Ehlers–Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. Arch Dis Child. janv 2015;100(1):57-61.

17. van Dijk FS, Ghali N, Demirdas S, Baker D. TNXB-Related Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2022 [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584019/

18. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos classique like type 1 [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=19142&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos-de-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-classique-like-type-1&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20classique-like%20type%201&search=Disease_Search_Simple

19. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos type cardiaque valvulaire [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=19144&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-type-cardiaque-valvulaire&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20type%20cardiaque%20valvulaire&search=Disease_Search_Simple

20. Schwarze U, Hata RI, McKusick VA, Shinkai H, Hoyme HE, Pyeritz RE, et al. Rare Autosomal Recessive Cardiac Valvular Form of Ehlers-Danlos Syndrome Results from Mutations in the COL1A2 Gene That Activate the Nonsense-Mediated RNA Decay Pathway. The American Journal of Human Genetics. mai 2004;74(5):917-30.

21. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet. mars 2017;175(1):40-7.

22. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos hypermobile [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=4041&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos-hypermobile&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-hypermobile&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20hypermobile&search=Disease_Search_Simple

23. Juul-Kristensen B, Schmedling K, Rombaut L, Lund H, Engelbert RHH. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility—A systematic review. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):116-47.

24. Mulvey MR, Macfarlane GJ, Beasley M, Symmons DPM, Lovell K, Keeley P, et al. Modest Association of Joint Hypermobility With Disabling and Limiting Musculoskeletal Pain: Results From a Large-Scale General Population–Based Survey. Arthritis Care & Research. août 2013;65(8):1325-33.

25. Soucie JM, Wang C, Forsyth A, Funk S, Denny M, Roach KE, et al. Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies: NORMAL JOINT RANGE OF MOTION. Haemophilia. mai 2011;17(3):500-7.

26. 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. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):48-69.

27. 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. mars 2017;175(1):70-115.

28. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos type arthrochalasique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=4044&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos-arthro&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-type-arthrochalasique&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20type%20arthrochalasique&search=Disease_Search_Simple

29. 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. Genetics in Medicine. sept 2016;18(9):882-91.

30. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos type dermatosparaxis [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=4045&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos-dermato&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-type-dermatosparaxis&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20type%20dermatosparaxis&search=Disease_Search_Simple

31. Yeowell HN, Steinmann B. PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1462/

32. Lim, Lindert, Opitz, Hausser, Rohrbach, Giunta. Transcriptome Profiling of Primary Skin Fibroblasts Reveal Distinct Molecular Features Between PLOD1- and FKBP14-Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos Syndrome. Genes. 8 juill 2019;10(7):517.

33. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschendorf F, Zoppi N, Colombi M, et al. Mutations in FKBP14 Cause a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss. The American Journal of Human Genetics. févr 2012;90(2):201-16.

34. Abu A, Frydman M, Marek D, Pras E, Nir U, Reznik-Wolf H, et al. Deleterious Mutations in the Zinc-Finger 469 Gene Cause Brittle Cornea Syndrome. The American Journal of Human Genetics. mai 2008;82(5):1217-22.

35. Christensen AE, Knappskog PM, Midtbø M, Gjesdal CG, Mengel-From J, Morling N, et al. Brittle Cornea Syndrome Associated with a Missense Mutation in the Zinc-Finger 469 Gene. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 janv 2010;51(1):47.

36. Burkitt Wright EMM, Spencer HL, Daly SB, Manson FDC, Zeef LAH, Urquhart J, et al. Mutations in PRDM5 in Brittle Cornea Syndrome Identify a Pathway Regulating Extracellular Matrix

Development and Maintenance. The American Journal of Human Genetics. juin 2011;88(6):767-77.

37. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de la cornée fragile [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12028&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Corne e-fragile&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-la-cornee-fragile&title=Syndrome%20de%20la%20corn%E9e%20fragile&search=Disease_Search_Simple

38. Burkitt Wright EM, Porter LF, Spencer HL, Clayton-Smith J, Au L, Munier FL, et al. Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management. Orphanet J Rare Dis. déc 2013;8(1):68.

39. Ritelli M, Dordoni C, Cinquina V, Venturini M, Calzavara-Pinton P, Colombi M. Expanding the clinical and mutational spectrum of B4GALT7-spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome. Orphanet J Rare Dis. déc 2017;12(1):153.

40. 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.

41. 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. The American Journal of Human Genetics. juin 2008;82(6):1290-305.

42. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos spondylodysplasique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=27850&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sed-spondylo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-spondylodysplasique&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20spondylodysplasique&search=Disease_Search_Simple

43. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos musculocontractural [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3480&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sed-musculo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-musculocontractural&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20musculocontractural&search=Disease_Search_Simple

44. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos myopathique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=27851&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sed-myopathique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-myopathique&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20myopathique&search=Disease_Search_Simple

45. Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, Gandhy S, Schreiber G, Brockmann K, et al. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. Human Molecular Genetics. 1 mai 2014;23(9):2339-52.

46. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos parodontal [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-

bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11082&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos-parodontal&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-parodontal&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20parodontal&search=Disease_Search_Simple

47. 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. The American Journal of Human Genetics. nov 2016;99(5):1005-14.

48. Kapferer-Seebacher I, Waisfisz Q, Boesch S, Bronk M, Van Tintelen P, Gizewski ER, et al. Periodontal Ehlers–Danlos syndrome is associated with leukoencephalopathy. Neurogenetics. mars 2019;20(1):1-8.

49. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome d_Ehlers Danlos classique like type 2 [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=27852&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ehlers-danlos-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-d-Ehlers-Danlos-classique-like-type-2&title=Syndrome%20d_Ehlers-Danlos%20classique-like%20type%202&search=Disease_Search_Simple

50. Syx D, De Wandele I, Symoens S, De Rycke R, Hougrand O, Voermans N, et al. Bi-allelic AEBP1 mutations in two patients with Ehlers–Danlos syndrome. Human Molecular Genetics. 1 juin 2019;28(11):1853-64.

51. Yamaguchi T, Hayashi S, Nagai S, Uchiyama A, Motegi SI, Fujikawa T, et al. Case report: further delineation of AEBP1-related Ehlers–Danlos Syndrome (classical-like EDS type 2) in an additional patient and comprehensive clinical and molecular review of the literature. Front Genet. 5 mai 2023;14:1102101.

52. Klingberg G, Hagberg C, Norén JG, Nietzsche S. Aspects on dental hard tissues in primary teeth from patients with Ehlers-Danlos syndrome. Int J Paediatr Dent. juill 2009;19(4):282-90.

53. Pope FM, Komorowska A, Lee KW, Speight P, Zorawska H, Ranta H, et al. Ehlers Danlos syndrome type I with novel dental features. J Oral Pathol Med. oct 1992;21(9):418-21.

54. 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. Archives of Oral Biology. 1 févr 2007;52(2):101-9.

55. Budsamongkol T, Intarak N, Theerapanon T, Yodsanga S, Porntaveetus T, Shotelersuk V. A novel mutation in COL1A2 leads to osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos overlap syndrome with brachydactyly. Genes & Diseases. juin 2019;6(2):138-46.

56. Nicholls AC. Clinical phenotypes and molecular characterisation of three patients with Ehlers-Danlos syndrome type VII. Journal of Medical Genetics. 1 nov 2000;37(11):33e-3.

57. Shi X, Lu Y, Wang Y, Zhang Y ang, Teng Y, Han W, et al. Heterozygous mutation of c.3521C>T in COL1A1 may cause mild osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome in a Chinese family. Intractable Rare Dis Res. févr 2015;4(1):49-53.

58. Van Damme T, Pang X, Guillemyn B, Gulberti S, Syx D, De Rycke R, et al. Biallelic B3GALT6 mutations cause spondylodysplastic Ehlers–Danlos syndrome. Human Molecular Genetics. 15 oct 2018;27(20):3475-87.

59. Arun T, Nalbantgil D, Sayınsu K. Orthodontic Treatment Protocol of Ehlers-Danlos Syndrome Type VI. Angle Orthodontist. 2006;76(1).

60. Paepe AD, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders: Review. British Journal of Haematology. déc 2004;127(5):491-500.

61. Ooshima T, Abe K, Kohno H, Izumitani A, Sobue S. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome type VII: histological examination of a primary tooth. Pediatr Dent. 1990;12(2):102-6.

62. Malfait F, De Coster P, Hausser I, van Essen AJ, Franck P, Colige A, et al. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type (EDS type VIIC). American Journal of Medical Genetics Part A. 2004;131A(1):18-28.

63. Létourneau Y, Pérusse R, Buithieu H. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. J Can Dent Assoc. juin 2001;67(6):330-4.

64. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers–Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):220-5.

65. Kapferer-Seebacher I, Schnabl D, Zschocke J, Pope F. Dental Manifestations of Ehlers-Danlos Syndromes: A Systematic Review. Acta Derm Venerol. 2020;100(7):adv00092-160.

66. Goga R, Chandler NP, Oginni AO. Pulp stones: a review. International Endodontic Journal. 2008;41(6):457-68.

67. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. J Oral Pathol Med. mai 2005;34(5):298-307.

68. Lepperdinger U, Angwin C, Milnes D, Sobey G, Ghali N, Johnson D, et al. Oral characteristics in adult individuals with periodontal EHLERS-DANLOS syndrome. J Clinic Periodontology. déc 2022;49(12):1244-52.

69. Yassin O, Rihani F. Multiple developmental dental anomalies and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome. Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 1 juill 2006;30(4):337-41.

70. Melamed Y, Barkai G, Frydman M. Multiple supernumerary teeth (MSNT) and Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a case report. Journal of Oral Pathology & Medicine. 1994;23(2):88-91.

71. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavallee M, Norris RA. Hypermobile EHLERS-DANLOS syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. Developmental Dynamics. mars 2021;250(3):318-44.

72. Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. Periodontol 2000. 2007;45:95-112.

73. Karrer S, Landthaler M, Schmalz G. Ehlers-Danlos type VIII. Clinical Oral Investigations. 1 juin 2000;4(2):66-9.

74. Berglund B, Pettersson C, Pigg M, Kristiansson P. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. BMC Musculoskelet Disord. 15 avr 2015;16:89.

75. Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers–Danlos syndromes: A systematic review. Journal of Clinical Periodontology. 1 nov 2017;44(11):1088-100.

76. Reinstein E, DeLozier CD, Simon Z, Bannykh S, Rimoin DL, Curry CJ. Ehlers–Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features. Eur J Hum Genet. févr 2013;21(2):233-6.

77. Cunniff C, Williamson-Kruse L. Ehlers-Danlos syndrome, type VIII presenting with periodontitis and prolonged bleeding time. Clin Dysmorphol. avr 1995;4(2):145-9.

78. De Coster P j., Malfait F, Martens L c., De Paepe A. Unusual oral findings in dermatosparaxis (Ehlers–Danlos syndrome type VIIC). Journal of Oral Pathology & Medicine. 2003;32(9):568-70.

79. Kapferer-Seebacher I, Oakley-Hannibal E, Lepperdinger U, Johnson D, Ghali N, Brady AF, et al. Prospective clinical investigations of children with periodontal Ehlers-Danlos syndrome identify generalized lack of attached gingiva as a pathognomonic feature. Genet Med. févr 2021;23(2):316-22.

80. Stock F, Hanisch M, Lechner S, Biskup S, Bohring A, Zschocke J, et al. Prepubertal Periodontitis in a Patient with Combined Classical and Periodontal Ehlers–Danlos Syndrome. Biomolecules. 24 janv 2021;11(2):149.

81. Abel MD, Carrasco LR. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. nov 2006;102(5):582-90.

82. Tulika W, Kiran A. Ehlers-Danlos syndrome. J Dent Res Rev. 2015;2(1):42.

83. Delarue M, Souche B, Cousty S, Vaysse F, Duran D. Syndrome d'Ehlers-Danlos : à propos d'un cas. Médecine Buccale Chirurgie Buccale. avr 2010;16(2):119-24.

84. Ferré FC, Frank M, Gogly B, Golmard L, Naveau A, Chérifi H, et al. Oral phenotype and scoring of vascular Ehlers–Danlos syndrome: a case–control study. BMJ Open. 2012;2(2):e000705.

85. Savasta S, Bassanese F, Hruby C, Foiadelli T, Siri B, Gori V, et al. Absence of lingual frenulum in children with Ehlers-Danlos Syndrome: a retrospective study of forty cases and literature review of a twenty years long debate. Minerva Pediatr (Torino). juin 2021;73(3):230-5.

86. Felice CD, Toti P, Maggio GD, 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.

87. Celletti C, Castori M, La Torre G, Grammatico P, Morico G, Camerota F. Reassessment of oral frenula in Ehlers–Danlos syndrome: A study of 32 patients with the hypermobility type. American J of Med Genetics Pt A. déc 2011;155(12):3157-9.

88. Mitri SJ, Sabri AM, Coussa-Koniski MLM. Obstructive sleep apnea in a case of ehlers-danlos syndrome. Respiratory Medicine Case Reports. 2022;36:101602.

89. Gaisl T, Giunta C, Bratton DJ, Sutherland K, Schlatzer C, Sievi N, et al. Obstructive sleep apnoea and quality of life in Ehlers-Danlos syndrome: a parallel cohort study. Thorax. août 2017;72(8):729-35.

90. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. nov 2014;146(5):1387-94.

91. Guilleminault C, Primeau M, Chiu HY, Yuen KM, Leger D, Metlaine A. Sleep-disordered breathing in Ehlers-Danlos syndrome: a genetic model of OSA. Chest. nov 2013;144(5):1503-11.

92. 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. American J of Med Genetics Pt A. sept 2018;176(9):1858-64.

93. Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. Lancet Respir Med. nov 2015;3(11):869-78.

94. Asanad S, Bayomi M, Brown D, Buzzard J, Lai E, Ling C, et al. Ehlers-Danlos syndromes and their manifestations in the visual system. Front Med. 27 sept 2022;9:996458.

95. Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Le syndrome d'Ehlers-Danlos Qu'y a-t-il sous la pointe émergée de l'iceberg ? Rev Med Liège. 2008;63(S1):60-5.

96. Loeys BL, Callewaert BL, Backer JFD, Manouvrier S, Greco MA, Coucke PJ, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF-β Receptor. n engl j med. 2006;

97. Bai X, Zhou D, Brown JR, Crawford BE, Hennet T, Esko JD. Biosynthesis of the linkage region of glycosaminoglycans: cloning and activity of galactosyltransferase II, the sixth member of the beta 1,3-galactosyltransferase family (beta 3GalT6). J Biol Chem. 21 déc 2001;276(51):48189-95.

98. Logan SM, Ruest LB, Benson MD, Svoboda KKH. Extracellular Matrix in Secondary Palate Development. The Anatomical Record. juin 2020;303(6):1543-56.

99. Briggs DC, Hohenester E. Structural Basis for the Initiation of Glycosaminoglycan Biosynthesis by Human Xylosyltransferase 1. Structure. juin 2018;26(6):801-809.e3.

100. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, et al. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. The American Journal of Human Genetics. juin 2013;92(6):927-34.

101. Ritelli M, Chiarelli N, Zoppi N, Dordoni C, Quinzani S, Traversa M, et al. Insights in the etiopathology of galactosyltransferase II (GalT-II) deficiency from transcriptome-wide expression profiling of skin fibroblasts of two sisters with compound heterozygosity for two novel B3GALT6 mutations. Molecular Genetics and Metabolism Reports. mars 2015;2:1-15.

102. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. Cell. 13 juin 2003;113(6):685-700.

103. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. Growth Factors. déc 2004;22(4):233-41.

104. Shen B, Bhargav D, Wei A, Williams LA, Tao H, Ma DDF, et al. BMP-13 emerges as a potential inhibitor of bone formation. Int J Biol Sci. 2009;5(2):192-200.

105. Harinstein D, Buckingham RB, Braun T, Oral K, Bauman DH, Killian PJ, et al. Systemic joint laxity (the hypermobile joint syndrome) is associated with temporomandibular joint dysfunction. Arthritis & Rheumatism. oct 1988;31(10):1259-64.

106. Buckingham RB, Braun T, Harinstein DA, Oral K, Bauman D, Bartynski W, et al. Temporomandibular joint dysfunction syndrome: a close association with systemic joint laxity (the hypermobile joint syndrome). Oral Surg Oral Med Oral Pathol. nov 1991;72(5):514-9.

107. Hirsch C, John MT, Stang A. Association between generalized joint hypermobility and signs and diagnoses of temporomandibular disorders. European Journal of Oral Sciences. 2008;116(6):525-30.

108. De Coster PJ, Van den Berghe LI, Martens LC. Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. J Orofac Pain. 2005;19(1):47-57.

109. Hagberg C, Korpe L, Berglund B. Temporomandibular joint problems and self-registration of mandibular opening capacity among adults with Ehlers-Danlos syndrome. A questionnaire study. Orthodontics & Craniofacial Research. 2004;7(1):40-6.

110. Berglund B, Björck E. Women with Ehlers-Danlos syndrome experience low oral health-related quality of life. J Orofac Pain. 2012;26(4):307-14.

111. Ferão MIB, Traebert J. Prevalence of temporomandibular dysfunction in patients with cervical pain under physiotherapy treatment. Fisioter Mov. 2008;21(4):63-70.

112. De Laat A, Meuleman H, Stevens A, Verbeke G. Correlation between cervical spine and temporomandibular disorders. Clinical Oral Investigations. 26 août 1998;2(2):54-7.

113. 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 Prevent Communit Dent. 2018;8(4):333.

114. Rombaut L, Scheper M, De Wandele I, De Vries J, Meeus M, Malfait F, et al. Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. Clin Rheumatol. juin 2015;34(6):1121-9.

115. Camerota F, Celletti C, Castori M, Grammatico P, Padua L. Neuropathic Pain Is a Common Feature in Ehlers-Danlos Syndrome. Journal of Pain and Symptom Management. janv 2011;41(1):e2-4.

116. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, Van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome Is Common, Severe, and Associated with Functional Impairment. Journal of Pain and Symptom Management. sept 2010;40(3):370-8.

117. Castori M, Colombi M. From the bedside to the bench and backwards: diagnostic approach and management of Ehlers-Danlos syndrome(s) in Italy. Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation. 1 févr 2016;36(1):9-27.

118. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, Pocinki A, Rowe P. Chronic fatigue in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobile type. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017;175(1):175-80.

119. 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. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1 déc 2010;40(3):267-74.

120. 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. American J of Med Genetics Pt C. mars 2017;175(1):237-45.

121. Malfait F, Paepe AD. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: Mechanisms, diagnosis and treatment. Blood Reviews. sept 2009;23(5):191-7.

122. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. Genetics in Medicine. juin 2018;20(6):562-73.

123. Stine KC, Becton DL. DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome. J Pediatr Hematol Oncol. 1997;19(2):156-8.

124. Bergamini M, Froum S, Oliveira LL, Tsitsimelis D, De Carle LF, Natour M, et al. Ehlers-Danlos Syndrome in Prosthodontics, Periodontology, and Implant Dentistry: A Systematic Review of the Literature. Int J Periodontics Restorative Dent. 2023;43(4):e189-97.

125. Steinmann B, Royce P, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. Connective Tissue and Its Heritable Disorders. 1 janv 2002;431-524.

126. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C. Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome. J R Soc Med. févr 2005;98(2):84-5.

127. Schubart JR, Schaefer E, Janicki P, Adhikary SD, Schilling A, Hakim AJ, et al. Resistance to local anesthesia in people with the Ehlers-Danlos Syndromes presenting for dental surgery. J Dent Anesth Pain Med. 2019;19(5):261.

128. Honoré MB, Lauridsen EF, Sonnesen L. Oro-dental characteristics in patients with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome compared to a healthy control group. J Oral Rehabil. nov 2019;46(11):1055-64.

129. Morabito LA, Allegri AEM, Capra AP, Capasso M, Capra V, Garaventa A, et al. Osteogenesis Imperfecta/Ehlers–Danlos Overlap Syndrome and Neuroblastoma—Case Report and Review of Literature. Genes. 25 mars 2022;13(4):581.

130. Marin A. Dentinogenèse imparfaite héréditaire: prise en charge esthétique de la denture permanente [Thèse]. [Faculté d'Odontologie]: Aix-Marseille; 2019.

131. Delarue M. Syndromes d'Ehlers-Danlos et odontologie. Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation. 1 févr 2016;36(1):85-8.

132. Muller-Bolla Michèle. Guide d'odontologie pédiatrique - La clinique par la preuve. 2e éd. Cahiers de Prothèses; 2018. 460 p. (Guide Clinique).

133. Pettiette MT, Wright JT, Trope M. Dentinogenesis imperfecta: endodontic implications. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. déc 1998;86(6):733-7.

134. Perez LA, Al-Shammari KF, Giannobile WV, Wang HL. Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. A case report and literature review. J Periodontol. mai 2002;73(5):564-70.

135. Pitney T, Pitney M. Phenotypic mimicry between periodontal and vascular Ehlers-Danlos variants resolved by molecular genetic testing. Int J Dermatol. nov 2020;59(11):e387-8.

136. 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. déc 2014;9(1):109.

137. Bech K, Fogh FM, Lauridsen EF, Sonnesen L. Temporomandibular disorders, bite force and osseous changes of the temporomandibular joints in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome compared to a healthy control group. J of Oral Rehabilitation. sept 2022;49(9):872-83.

138. Hoshijima M, Kawanabe N, Iida S, Yamashiro T, Kamioka H. Camouflage Treatment for Skeletal Maxillary Protrusion and Lateral Deviation with Classic-Type Ehlers-Danlos Syndrome. Acta Med Okayama. 2021;75(2).

139. Azpiazu-Flores FX, Lee DJ, Zheng F. The use of selective laser melting in the fabrication of maxillary and mandibular metal base complete dentures for a patient with Ehlers-Danlos syndrome: A clinical report. J Prosthet Dent. nov 2020;124(5):509-13.

140. Morgano SM, Brackett SE. Foundation restorations in fixed prosthodontics: Current knowledge and future needs. The Journal of Prosthetic Dentistry. déc 1999;82(6):643-57.

141. Lee CY, 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. 2003;12(4):291-5.

142. Prabhu N, Duckmanton N, Stevenson AR, Cameron A. The placement of osseointegrated dental implants in a patient with type IV B osteogenesis imperfecta: a 9-year follow-up. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. mars 2007;103(3):349-54.

143. Jensen JL, Storhaug K. Dental implants in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a case series study. Int J Prosthodont. 2012;25(1):60-2.

144. Chapuis H, Peyrolade A, Féki A, Clauss F, Bornert F. Surgical-orthodontic treatment in patients with Ehlers–Danlos syndrome: a report of two familial cases. J Oral Med Oral Surg. 2020;26(1):5.

145. Rinner A, Zschocke J, Schossig A, Gröbner R, Strobl H, Kapferer-Seebacher I. High risk of peri-implant disease in periodontal Ehlers–Danlos Syndrome. A case series. Clinical Oral Implants Res. nov 2018;29(11):1101-6.

146. Bergamini M, Froum S, Oliveira LL, Li TY, Eriguel J, Natour M, et al. Clinical Considerations of Ehlers-Danlos Syndrome for Implant Dentistry: Two Case Reports. Int J Periodontics Restorative Dent. mai 2023;43(2):e81-7.

147. Marini I, Gatto MR, Bonetti GA. Effects of Superpulsed Low-level Laser Therapy on Temporomandibular Joint Pain. The Clinical Journal of Pain. sept 2010;26(7):611.

148. Haggag MA, Al-Belasy FA, Said Ahmed WM. Dextrose prolotherapy for pain and dysfunction of the TMJ reducible disc displacement: A randomized, double-blind clinical study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. mai 2022;50(5):426-31.

149. O-Rares : Manifestations orales et dentaires des maladies rares - Strasbourg [Internet]. 2019 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://www.o-rares.com/

150. Asso-UNSED [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://unsed.org/

MUZZOLINI (Enzo) - Manifestations oro-faciales des syndromes d'Ehlers-Danlos : répercussions sur la prise en charge en odonto-stomatologie. 36f. ; 4tabl. ; 150 réf. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2024).

RESUME

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont un groupe de troubles génétiques hétérogènes rares affectant le tissu conjonctif, notamment le collagène. Nous comptons à ce jour 14 types de SED.

Les répercussions cliniques de ces syndromes présentent une grande variabilité, allant de manifestations bénignes, souvent asymptomatiques et fréquemment non diagnostiquées, à des formes graves, engageant le pronostic vital. Bien que les SED soient principalement reconnus pour leurs manifestations systémiques, ils peuvent également avoir des répercussions importantes en odonto-stomatologie, tant au niveau local qu'au niveau général. Des manifestations cranio-oro-faciales sont décrites telles une fragilité muqueuse, des atteintes parodontales, une anatomie dentaire modifiée, des inclusions dentaires, ainsi que des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire. La prise en charge bucco-dentaire nécessite une attention particulière. L'anticipation et la gestion des risques hémorragiques, infectieux, articulaires ainsi qu'une adaptation des séances de soins est obligatoire pour éviter toute iatrogénie.

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 en cas de suspicion de maladies orphelines afin de permettre l'identification et la prise en charge précoce de ces pathologies potentiellement graves.

Ce travail vise à enrichir la compréhension des professionnels de la santé bucco-dentaire et à optimiser la qualité des soins prodigués aux personnes atteintes de syndromes d'Ehlers-Danlos.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie buccale et péri-buccale.

MOTS CLEFS MESH :

Syndrome d'Ehlers-Danlos – Ehlers-Danlos syndrome
Odontologie - Dentistry
Chirurgie stomatologique (spécialité) – Surgery, oral
Saignement - Bleeding
Cicatrisation - Healing

JURY

Président : Pr. CHAUX Anne-Gaëlle

Directeur : Pr. CHAUX Anne-Gaëlle

Assesseur : Dr. PRUD'HOMME Tony

Assesseur : Dr. MORCEL Marion

Assesseur : Dr. LIEPPE Thibault

Membre invité : Pr. FLORENTIN Franck