

Observation clinique

Syndrome d'Ehlers-Danlos : à propos d'un cas

Mickaël Delarue*, Bruno Souche, Sarah Cousty, Frédéric Vaysse, Damien Duran

Faculté d'Odontologie, Université Toulouse III, 3 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse, France

(Reçu le 4 décembre 2009, accepté le 21 décembre 2009)

Mots clés :
Ehlers-Danlos /
collagène /
hyperlaxité articulaire /
hyperélasticité cutanée /
cicatrices

Key words:
Ehlers-Danlos /
collagen /
joint hypermobility /
skin extensibility /
scars

Résumé – Une patiente âgée de 7 ans consulte pour un bilan bucco-dentaire au cours duquel de nombreuses anomalies sont relevées : hypotaurodontisme, calcifications intrapulpaire, cicatrices cutanées anormales... L'anamnèse évoque une cicatrisation de mauvaise qualité après blessures et des luxations articulaires récidivantes (épaule droite, notamment). Devant ce tableau clinique, des investigations complémentaires sont menées au CHU de Toulouse, dans le service de pédiatrie, qui amènent à poser le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Cette pathologie du collagène s'accompagne de signes généraux typiques, parfois discrets, mais aussi de symptômes bucco-dentaires qui peuvent constituer des signes d'appel.

L'objectif de cet article est de présenter les principaux symptômes mais également de définir quelques principes pour la prise en charge de ces patients par l'odontologiste.

Abstract – Ehlers-Danlos syndrome: a case report. A 7 year-old patient sees her dentist for a dental balance sheet. Numerous anomalies are raised: hypotaurodontism, intrapulpar calcifications and abnormal cutaneous scars. The anamnesis recalls an inferior healing during wounds, even minor, and articular dislocation. In front of this clinical picture, additional investigations are led in the service of paediatrics of the hospital university centre of Toulouse which bring to put a diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome. This syndrome obliges the oral surgeon to revalue its practices in a context of altered healing. This pathology of the collagen comes along with typical general signs, sometimes discreet, but also with oral symptoms which can be signs of call of this entity.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est une pathologie autosomique dominante affectant environ 1 sujet sur 20 000, méconnue par la plupart des acteurs de santé. Le SED s'accompagne d'une cicatrisation anormale, pouvant compliquer les suites opératoires des interventions chirurgicales (désunion des sutures, cicatrisations vicieuses...).

Cet article a pour objectif de présenter les principaux signes généraux et bucco-dentaires de cette maladie, mais également de définir quelques principes pour la prise en charge de ces patients.

Observation

Une jeune patiente de 7 ans se rend chez son chirurgien-dentiste pour une visite de contrôle. Cette enfant ne présente pas d'antécédents médico-chirurgicaux majeurs, mais ses parents évoquent l'apparition de plaies cutanées pour des

traumatismes mineurs, une cicatrisation difficile avec l'apparition de cicatrices dystrophiques, le développement fréquent d'hématomes, mais également la présence d'une hyperlaxité articulaire avec des luxations fréquentes de certaines articulations lors de sollicitations non traumatisantes.

L'examen exobuccal (Fig. 1) montre un visage de forme ovale avec une ensellure nasale très peu marquée et des oreilles décollées. Il existe un discret épicanthus bilatéral donnant aux yeux une forme en amande. La peau est hyperélastique et reprend sa place dès qu'on la lâche. Elle est fine, surtout sur le visage et les membres inférieurs, et présente aussi un aspect velvétique.

L'examen endobuccal (Fig. 2) montre des sillons et des cuspidés plus anfractueux que la normale sur les molaires et la présence de pétéchies palatines qui peuvent être observées dans de nombreuses pathologies dont les maladies du collagène.

L'orthopantomogramme (Fig. 3) révèle un hypotaurodontisme sur les molaires supérieures et la présence de calcifications intrapulpaire sur les incisives et les molaires inférieures.

* Correspondance : delarue7@club-internet.fr



Fig. 1. Examen exobuccal de la patiente : visage de forme ovulaire, yeux en amande et oreilles décollées.
Fig. 1. Clinical examination revealed an oval face, almond eyes and unstuck ears.



Fig. 2. Vue endobuccale : pétéchies palatines, sillons et cuspidés dentaires avec de nombreuses anfractuosités.
Fig. 2. Clinical examination revealed purpura on the soft palate and crown with an abnormal anatomy.



Fig. 3. Orthopantomogramme : calcifications intrapulpaire sur les incisives inférieures; hypotaurodontisme sur les molaires supérieures.
Fig. 3. Radiographic finding: pulpal calcifications in lower incisors, hypotaurodontism in upper molars.

Afin d'établir un diagnostic plus précis, la patiente est adressée dans le service d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Toulouse. Elle présente une taille de 128 cm pour un poids de 23,5 kg, soit un indice de masse corporelle (IMC) de $13,85 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, la normale étant de 15. L'évaluation de la laxité montre un score de Beighton de 6 sur 9, révélant ainsi une laxité généralisée sévère. Lors d'une visite de contrôle ultérieure, ce score est évalué à 8. Une hyperlaxité modérée est également observée parmi les ascendants et dans la fratrie de la fillette.

L'échographie cardiaque montre un diamètre aortique à la limite supérieure de la normale, soit 18 mm. À l'IRM, l'aorte ascendante présente une dilatation modérée à hauteur des sinus de Valsalva. La patiente ne souffre d'aucune anomalie valvulaire. L'échographie abdominale révèle une aorte abdominale de diamètre normal et régulier sur toute sa hauteur, sans perte du parallélisme pariétal. Bien qu'il n'existe aucune anomalie du diamètre aortique chez cette patiente, celui-ci doit néanmoins faire l'objet d'une surveillance régulière par échographie afin de dépister précocement l'apparition d'un anévrisme.

La densitométrie osseuse est de $0,778 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-2}$. Chez un enfant de cet âge, la valeur minimale retenue est de $0,8 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-2}$. La fillette présente donc une légère ostéopénie qui peut être causée par une anomalie de la trame osseuse collagénique. Le bilan phosphocalcique réalisé montre une hypercalciurie et une diminution du rapport phosphore sur créatinine, confirmant ainsi un trouble de la fixation calcique.

Devant ce tableau, le diagnostic d'un SED est évoqué. Ne trouvant aucun signe d'anévrisme des gros vaisseaux, le type « vasculaire » du SED n'est pas retenu. Cependant, l'hyperlaxité articulaire (torsion des articulations métacarpo-phalangiennes, luxations fréquentes de l'articulation scapulo-humérale. . .) oriente vers le type hypermobile.

Discussion

Le SED comporte des manifestations majeures, retrouvées dans quasiment tous les types de SED, et des manifestations mineures ponctuelles qui permettent de différencier les différents types de SED [1]. Il existe deux classifications actuellement utilisées pour le SED (Tab. I) :

- la classification de Berlin, de 1988, qui comprend 11 types ;
- la classification de Villefranche-sur-Mer, de 1997, qui comprend 6 types.

Le SED forme donc une famille hétérogène regroupant plusieurs maladies génétiques du tissu conjonctif, ayant en commun la triade clinique suivante [2-4] :

- une hyperélasticité cutanée, objectivable par pincement et traction de la peau. Après relâchement, la peau reprend sa position initiale ;
- une hyperlaxité articulaire qui touche toutes les articulations et peut entraîner des luxations récidivantes réductibles. En règle générale, elle est impressionnante du fait de l'amplitude autorisée, et elle est non douloureuse. L'évaluation de ce phénomène est réalisée grâce au barème de Beighton où un score supérieur ou égal à 5 sur 9 signe une hypermobilité articulaire ;
- une fragilité tissulaire qui se retrouve tant au niveau vasculaire avec l'apparition d'hématomes lors de traumatismes bénins qu'au niveau cutané avec des cicatrices atrophiques et une peau fine et velvétique. En dehors de la forme vasculaire du SED où les gros vaisseaux présentent une fragilité majeure, cet élément n'a pas de répercussions sur le pronostic vital.

Ces signes sont présents à des degrés divers dans chaque type de SED. Les patients atteints de SED peuvent présenter

Tableau I. Les principales formes de SED.

Table I. The main forms of EDS.

| Villefranche | Berlin | Prévalence | Transmission | Gènes |
|------------------|---------------|----------------------|--------------|---------|
| Classique | Type I gravis | 1/20 000 à 1/40 000 | AD | COL1A1 |
| | Type II mitis | | AD | COL5A1 |
| | | | | |
| Hypermobile | Type III | 1/5 000 à 1/20 000 | AD | ? |
| Vasculaire | Type IV | 1/50 000 à 1/250 000 | AD | COL3A1 |
| Cyphoscoliotique | Type VI | 1/100 000 | AR | PL0D |
| Arthrochalasique | VIIA et VIIB | 30 cas décrits | AD | COL1A1 |
| | | | | COL1A2 |
| Dermatosparaxis | VIIC | 10 cas décrits | AR | ADAMTS2 |
| Autres formes | Type V | Une seule famille | Lié à l'X | ? |
| | Type VIII | Rare | AD | ? |
| | Type X | Une seule famille | ? | ? |
| | Type XI | | AD | |

un prolapsus valvulaire par rupture de piliers qu'il convient de rechercher de manière systématique.

Le SED est surtout lié à l'apparition d'un codon de terminaison précoce dans le gène codant pour le collagène de type V, mais il peut aussi être secondaire à des anomalies des enzymes impliquées dans la biosynthèse du collagène [5, 6]. D'autres molécules de la matrice extra-cellulaire, telle que la ténascine X, pourraient être responsables de l'apparition de cette affection [7]. Depuis les années 2000, on s'intéresse à d'autres protéines, telles que le transporteur du zinc SLC39A13 [8], responsable d'un nouveau type de SED. Quelques cas d'anomalies proches du SED ont été décrits chez des enfants traités avec de fortes doses de cystéamine [9].

Les anomalies bucco-faciales du SED sont nombreuses et variées. Les patients peuvent présenter des anomalies cranio-faciales spécifiques dans le type dermatosparaxis ou un faciès marfanoïde dans les autres types [10]. La denture comporte quelquefois des anomalies de nombre [11], mais ce sont surtout les anomalies de forme qui prédominent [12] avec des sillons et des cuspidés plus anfractueux, des racines souvent plus courtes, avec une dilacération plus ou moins marquée dont il faudra tenir compte lors des avulsions dentaires (Fig. 4).

Selon l'étude de Hagberg et al. [13], une atteinte parodontale est présente chez 34 % des SED contre seulement 15 % de la population saine. Les parodontopathies dégénératives sont observées dans les SED de types classique, hypermobile, vasculaire et parodontal de la classification de Villefranche [14], mais les deux dernières formes sont associées à une parodontite précoce aboutissant fréquemment à la perte de toutes les dents au cours de la troisième décennie. Ces parodontopathies peuvent s'aggraver lors de traitements orthodontiques, malgré une hygiène satisfaisante. La muqueuse

buccale est plus fragile et plus fine. Pour Parrini et al. [15], l'absence du frein labial inférieur et/ou du frein lingual est un signe remarquable du SED. L'absence du frein lingual permet une protraction de la langue : 50 % des patients atteints d'un SED peuvent se toucher la pointe du nez avec la pointe de la langue (signe de Gorlin); cette capacité est retrouvée dans seulement 10 % de la population générale [12].

La prise en charge médico-chirurgicale de ces patients doit tenir compte des risques de complications associés aux anomalies de la trame collagénique. Il n'existe malheureusement aucune étude sur la prévalence de l'endocardite infectieuse dans le SED, il convient d'autant plus de respecter les recommandations de l'AFSSAPS pour l'antibioprophylaxie et en contre-indiquant certaines thérapeutiques chez les patients présentant des complications cardiovasculaires du SED [16]. Ces patients, présentant une forte prévalence à la carie et aux pathologies parodontales, nécessitent donc la mise en place d'un calendrier de visites régulières, des détartrages soigneux et non traumatisants pour les gencives, une hygiène bucco-dentaire rigoureuse avec utilisation d'un dentifrice fluoré. La fragilité de la muqueuse et la mauvaise qualité du collagène diminuent l'efficacité des greffes conjonctives et ne permettent pas de garantir un résultat esthétique lors de la pose d'implant. La vitesse de cicatrisation est plus lente que chez un sujet sain et, en raison de la fragilité muqueuse, il est nécessaire de réaliser des sutures larges sans tension, maintenues en place deux à trois fois plus longtemps que dans la population générale [17]. L'utilisation de colles biologiques pour rapprocher les berges du site opératoire et maintenir des sutures étanches peut être discutée. Les avulsions dentaires s'accompagnent fréquemment de fractures osseuses liées à l'anatomie radulaire mais aussi à la fragilité osseuse secondaire à l'anomalie du collagène. Pour protéger les articulations



Fig. 4. Dilacération radiculaire sur la 18 d'un confrère porteur d'un SED.
Fig. 4. Abnormal anatomy of the root in a practitioner who has EDS.

temporo-mandibulaires, les soins doivent être de courte durée, avec une ouverture buccale d'amplitude moyenne. Le patient doit trouver sa position de repos avec un contact léger, position éventuellement maintenue par utilisation de cales.

Le nombre des patients ayant un SED est sous-évalué en raison des formes bénignes non diagnostiquées. Ces malades nécessitent des précautions dans la prise en charge thérapeutique, tant local que général. Malgré les recommandations de de Coster et Martens [17], il n'existe à ce jour aucun protocole pour le traitement de ces patients par les odontologistes. La réalisation d'un interrogatoire et d'un examen médical complet peut conduire à suspecter l'existence d'une pathologie du collagène telle que le SED, et ainsi permettre la réalisation d'un diagnostic précoce par une équipe médicale compétente pour cette maladie. Quand le diagnostic est déjà connu, il convient au praticien de s'adapter au cas par cas, en fonction des signes cliniques et radiologiques, mais également des antécédents, surtout chirurgicaux, et des manifestations cardiovasculaires que présente le patient. Dans le SED, la prophylaxie carieuse et parodontale doit être mise en place le plus précocement possible, afin d'éviter la présence de foyers infectieux en cas d'anomalies valvulaires, et surtout pour éviter une dégradation supplémentaire de la qualité de vie liée à la perte des dents.

Références

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, RJ. Wenstrup. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998;77:31-7.
2. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:165-89.
3. Hamonet CL, Boucand MH, Dassouli A, Kponton-Akpabie A, Boulay C, Macé Y, Rigal C, Boulanger A. Apports de la médecine physique et de réadaptation chez les personnes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos. *Encycl Méd Chir, Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation* 26-478-A-10. Elsevier Masson, Paris, 2003.
4. Beylot C, Martin L. Maladies héréditaires du collagène et du tissu élastique. *Encycl Méd Chir Dermatologie*, 98-770-A-10. Elsevier Masson, Paris, 2007.
5. Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C* 2005;139:17-23.
6. Malfait F, Coucke P, Symoens S, Loeys B, Nuytinck L, De Paepe A. The molecular basis of classic Ehlers Danlos syndrome: a comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients. *Hum Mutation* 2005;25:28-37.
7. Fichard A, Chanut-Delalande H, Ruggiero F. Le syndrome d'Ehlers-Danlos : l'architecture matricielle en question. *Méd Sci* 2003,19:443-53.
8. Giunta C, Elcioglu N, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, Yeowell H, Weis M, Eyre DR, Kraenzlin M, Steinmann B. Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome. An autosomal recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet* 2008;82:1290-305.
9. Dutertre JP. Lettre d'information aux professionnels de santé concernant l'association cystéamine (Cystagon®) et syndrome de type Ehlers-Danlos. AFSSAPS, 25 mai 2007.
10. Malfait F, De Coster PJ, Hausser I, van Essen AJ, Franck P, Colige A, Nusgens B, Martens L, De Paepe A. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Am J Med Genet A* 2004;131:18-28.

11. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 2005;34:298-307.
12. Abel M, Carrasco L. Ehlers-Danlos syndrome : classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:582-90.
13. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos syndrome focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res* 2004;7:178-85.
14. Sollecito T, Sullivan K, Pinto A, Stewart J, Korostoff J. Systemic conditions associated with periodontitis in childhood and adolescence. A review of diagnostic possibilities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:142-50.
15. Parrini S, Bellosi A, Barducci A, Bianciardi G, Latini G, De Felice C. Abnormal oral mucosal light reflectance: a new clinical sign in Ehlers-Danlos syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:335-8.
16. AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. AFSSAPS, juillet 2001.
17. de Coster P, Martens L. Dentisterie et syndrome d'Ehlers-Danlos. Les fichiers de l'Association Française du syndrome d'Ehlers-Danlos.