

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2017

2017 TOU3 3022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Carole BONNAUD

le 07 mars 2017

**MEGALENCEPHALIE-MALFORMATIONS CAPILLAIRES (MCAP) ET
PARODONTE : REVUE DE LA LITTERATURE ET PRESENTATION D'UN
CAS CLINIQUE**

Directeur de thèse : Docteur Mathieu MARTY

JURY

Président :	Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER
1er assesseur :	Professeur Frédéric VAYSSE
2ème assesseur :	Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN
3ème assesseur :	Docteur Eric BIETH
4ème assesseur :	Docteur Mathieu MARTY



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ **DIRECTION**

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESSEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

➔ **HONORARIAT**

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ **ÉMÉRITAT**

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Professeurs d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA

Assistants :

Mme DARIES, Mr MARTY,

Adjoint d'Enseignement :

Mr. DOMINE, Mme BROUTIN, Mme GUY-VERGER

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Mr BARON

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Assistant Associé :

Mr BOYADZHIEV

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

Chef de la sous-section :

Mr HAMEL

Professeurs d'Université :

Mme NABET, Mr SIXOU

Maîtres de Conférences :

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant :

Mlle. BARON,

Adjoints d'Enseignement :

Mr. DURAND, Mr. PARAYRE, Mr. ROSENZWEIG

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mr BARTHET**
Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
Assistants : Mr. RIMBERT, Mr. ANDUZE-ACHER
Adjoints d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr SANCIER, Mr BARRE, Mme KADDECH, Mme VINEL

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : **Mr COURTOIS**
Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY
Assistants : Mme CROS, Mme COSTA-MENDES
Assistant Associé : Mr DAUZAT,
Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

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

Chef de la sous-section : **Mr POULET**
Professeur d'Université : Mr KEMOUN
Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE
Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,
Assistant Associé : Mme FURIGA-CHUSSEAU
Adjoints d'Enseignement : Mr SIGNAT, Mr PUISSOCHET, Mr FRANC

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : **Mr DIEMER**
Professeur d'Université : Mr DIEMER
Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr DUCASSE
Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. ELBEZE, Mr. MALLET, Mr. FISSE

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

Chef de la sous-section : **Mr CHAMPION**
Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR
Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT
Assistants : Mr. EMONET-DENAND, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA, Mr. LEMAGNER
Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA,
 Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGEANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE, Mr. CHAMPION,
 Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr. COMBADAZOU, Mr. HENNEQUIN

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mme JONJOT**
Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr NASR
Assistants : Mr. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI
Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr VERGÉ, Mme BOUSQUET,
 Mr MONSARRAT

 L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
 (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 03 FEVRIER 2017

A notre président du jury,

Madame le Professeur BAILLEUL-FORESTIER Isabelle

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Responsable de la Sous-Section Pédiodontie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de
présider notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour la qualité et le
dynamisme de votre enseignement tout au long de
nos études.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'intérêt
que vous avez porté à ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre plus grand
respect.*

A notre jury,

Monsieur le Professeur VAYSSE Frédéric

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef du Service d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine,
- Habilitation à Diriger les Recherches (HDR)

C'est avec spontanéité et intérêt que vous avez accepté de prendre part à ce jury et nous vous en sommes très reconnaissants.

Nous tenons particulièrement à vous remercier pour votre gentillesse et disponibilité dans votre activité clinique et à l'égard de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et profonde considération.

A notre jury,

Madame le Docteur ESCLASSAN-NOIRRIT Emmanuelle

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*C'est un grand plaisir de vous compter parmi les
membres de notre jury.*

*Nous tenons à vous témoigner notre gratitude pour
la qualité de votre enseignement et de votre activité
clinique.*

*Nous vous remercions pour l'éternelle gentillesse et
bonne humeur qui vous caractérisent tant.*

*Veillez trouver par ces quelques mots l'expression de
notre profond respect.*

A notre jury,

Monsieur le Docteur BIETH Eric

- Maître de Conférence des Universités,
- Praticien Hospitalier en Génétique Médicale,
- Docteur en Génétique Médicale.

*Nous vous remercions très sincèrement de nous faire
l'honneur de participer à ce jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la
gentillesse avec laquelle vous nous avez reçus et de
l'aide précieuse que vous nous avez apportée.*

Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans vous.

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère
gratitude et de notre profonde considération.*

A notre directeur et jury de thèse,

Monsieur le Docteur MARTY Mathieu

- Assistant hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- CES de Chirurgie Dentaire Odontologie Pédiatrique et Prévention,
- CES de Physiopathologie et diagnostic des dysmorphies cranio-faciales
- Master 2 Sciences de l'Education

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse, j'espère qu'elle sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez portée.

Votre implication et vos qualités pédagogiques font de vous un enseignant et un praticien de très grande qualité.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Remerciements :

Je dédie ce travail,

A Stéphane, pour ton soutien et ta participation à ces longues années d'études. De tes connaissances sur les matériaux pour mes premiers partiels à ta maîtrise d'Excel pour l'exploitation des données de cette revue de littérature, je ne me souviens pas avoir rencontré une seule difficulté qui ait résisté à ton ingéniosité ;-). J'admire l'homme que tu es : bienveillant et attentionné à l'égard de tes amis, de ta famille et de la mienne, brillant et motivé dans ton travail, talentueux et pétillant sur les terrains, et j'en passe ! Ton amour est une source d'inspiration et de motivation quotidienne. Je réalise la chance que nous avons de vivre ce bonheur, qui je l'espère, ne cessera jamais de grandir. Je t'aime.

A mes parents, merci d'avoir baigné mon enfance d'amour, d'innombrables moments de joie, de voyages et de découvertes qui m'ont permis d'être celle que je suis aujourd'hui. Vous êtes des modèles de réussite, tant sur le plan professionnel que familial et j'espère suivre votre chemin. Papa, Maman, je vous aime énormément.

A mon frère, à toutes nos disputes et à toutes nos rigolades, je t'aime très fort. A Marine, bienvenue dans la famille, tu es une belle sœur en or et j'adore passer du temps avec vous. Je vous souhaite tout le bonheur du monde, vive les mariés !

A toute ma famille, mes grands parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, j'apprécie chaque moment de retrouvailles et je garde de merveilleux souvenirs avec vous, je vous aime.

A ma belle famille, Sylvie, Hervé et Gaël, vous êtes à l'image de votre fils et frère, et c'est un sacré compliment !

A mes titines d'amour, Camille, Laura, Laetitia, Mélanie, j'espère que notre amitié durera toujours. Et aux autres PPR : Pierre, Kévin, Romain, Julien, Cyril, Audrey, Mathilde, même si vous êtes aux quatre coins du monde je pense à vous et je savoure chaque moment où l'on se retrouve comme avant.

A mes amis de promo, Nathalie, Céline, les Chloés, Clémence, Elise, Enzo, Thomas (et Alizée et Louis), Mathieu, Jules, Aurore et Clémence, à tous ces moments géniaux passés ensemble à la fac et en dehors, et à tous ceux qui restent à venir! Diane, tu es loin maintenant mais je te garde dans mon cœur et j'espère te revoir bientôt, je suis très fière de toi. A tous les autres avec qui j'ai passé de très bons moments, je ne vous oublie pas.

Last but not least,

A Nestor et Eoxster, vous êtes mon école de la vie et du bonheur.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui font partie de ma vie, c'est aussi grâce à vous qu'elle est si heureuse et je vous en remercie.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

INTRODUCTION	13
I/ PRESENTATION GENERALE DU SYNDROME MEGALENCEPHALIE-MALFORMATIONS CAPILLAIRES (MCAP)	14
I-1 : TERMINOLOGIES ET EPIDEMIOLOGIE	14
I-2 : DIAGNOSTIC ET SIGNES CLINIQUES	17
I-3 : SIGNES RADIOLOGIQUES	18
I-4 : GENETIQUE	19
II/ PARODONTE CHEZ L'ENFANT	23
II-1 : CARACTERISTIQUES GENERALES DU PARODONTE	23
<i>II-1-a : Le ciment</i>	23
<i>II-1-b : Le ligament desmodontal</i>	24
<i>II-1-c : L'os alvéolaire</i>	25
<i>II-1-d : La gencive</i>	25
II-2 : SPECIFICITES PHYSIOLOGIQUES DU PARODONTE CHEZ L'ENFANT	27
<i>II-2-a : En denture temporaire</i>	27
<i>II-2-b : De la dentition mixte à la denture permanente jeune</i>	28
II-3 : PATHOLOGIES DU PARODONTE CHEZ L'ENFANT	29
<i>II-3-a : Facteurs de risque</i>	29
<i>II-3-b : Manifestations cliniques</i>	31
<i>II-3-c : Prise en charge</i>	33
III/ PRESENTATION DU CAS CLINIQUE	36
III-1 : ANAMNESE MEDICALE ET EXAMEN CLINIQUE INITIAL	36
III-2 : PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE	40
IV/ REVUE DE LA LITTERATURE	44
IV-1 : MATERIELS ET METHODE	44
IV-2 RESULTATS	45
IV-3 DISCUSSION	48
V/ ANALYSE GENETIQUE A PARTIR D'UN PRELEVEMENT DE TISSU PARODONTAL	50
V-1 : RESULTATS DE L'ANALYSE GENETIQUE	50
V-2 : DISCUSSION	51

VI/ PROJET D'ARTICLE	53
VI-1 : ABSTRACT	53
VI-2 : INTRODUCTION	53
VI-3 : CLINICAL CASE REPORT	54
VI-4 : REVIEW	57
<i>VI-4-a : Material and methods</i>	<i>57</i>
<i>VI-4-b : Results</i>	<i>58</i>
VI-5 : GENETIC ANALYSIS	60
VI-6 : DISCUSSION	61
VI-7 : CONCLUSION	61
CONCLUSION	63
BIBLIOGRAPHIE	65
TABLE DES ILLUSTRATIONS	79
ANNEXES	80

INTRODUCTION

Les pathologies parodontales sont peu fréquentes chez l'enfant. Le parodonte de l'enfant présente en effet un potentiel réparateur plus important que celui de l'adulte [21]. Dans ce contexte et en parallèle de l'élimination des facteurs locaux tels que la présence de plaque dentaire, toute pathologie parodontale doit être considérée comme un signe d'alerte d'un potentiel désordre systémique, qui peut être d'origine immunitaire, endocrinienne, médicamenteuse ou encore génétique.

C'est dans ce contexte que nous avons émis l'hypothèse d'un lien entre les manifestations parodontales observées chez une jeune patiente de 13 ans et son syndrome Mégalencéphalie-malformations capillaires (MCAP).

Le but de ce travail, après avoir défini le syndrome MCAP et le parodonte chez l'enfant, est de présenter le cas clinique qui a initié notre démarche. La singularité des manifestations parodontales observées nous a conduit à réaliser une recherche exhaustive dans la littérature sur l'existence d'un lien entre le syndrome MCAP et les maladies parodontales. Cette revue de littérature nous a permis de faire la synthèse des malformations capillaires cutanées observées au niveau du visage dans le cadre du syndrome MCAP. Enfin, les résultats de l'analyse génétique du prélèvement parodontal effectué chez notre patiente seront exposés.

I/ PRESENTATION GENERALE DU SYNDROME MEGALENCEPHALIE-MALFORMATIONS CAPILLAIRES (MCAP)

I-1 : Terminologies et épidémiologie

Le syndrome aujourd'hui appelé « Megalencephaly-capillary malformation » (MCAP) a été renommé plusieurs fois au cours de l'évolution des connaissances sur ses caractéristiques. Sa prévalence serait inférieure à 1 / 1 000 000 [1], et d'après notre revue plus de 400 cas ont été décrits dans la littérature.

En 1997, ce syndrome a pour la première fois été décrit sous le terme de **Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita ou M-CMTC** [2]: il était caractérisé par une macrocéphalie et des lésions vasculaires similaires à celles du Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC).

Nb : Il ne faut pas confondre le syndrome M-CMTC avec le syndrome CMTC (Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita), aussi appelé syndrome de VAN LOHUIZEN, en référence à la pédiatre Néerlandaise Cato VAN LOHUIZEN qui a été la première à décrire un cas de CMTC en 1922. Le CMTC est une maladie congénitale caractérisée par des anomalies vasculaires telles que la persistance de cutis marmorata, la présence de télangiectasies, phlébectasies, et, plus rarement, d'atrophies et ulcérations cutanées.

Ce sont principalement des anomalies vasculaires bénignes, présentes dès la naissance, avec dilatation des capillaires et des veines du derme. Le pronostic est souvent bon avec une tendance à l'amélioration spontanée dans la petite enfance.

Toutefois dans la littérature, la confusion existe souvent entre ces 2 syndromes similaires mais bien distincts.

Dans plus de 50% des cas de M-CMTC des anomalies étaient associées, notamment :

- hypotonie néonatale,
- retard de développement

- asymétrie faciale et/ou corporelle avec hyperplasie des zones atteintes
- syndactylie et/ou polydactylie
- défauts des tissus conjonctifs
- taches vasculaires et notamment des port wine stains (« taches de vin »)
- hyperlaxité articulaire

A partir de 2007, le terme **Macrocephaly-Capillary Malformation (M-CM)** est proposé par Toriello et Mulliken [3], pour qui les lésions vasculaires observées dans le M-CMTC ne sont ni du cutis marmorata (physiologique) ni du CMTC. Elles sont sporadiques, en taches réticulées et constituent un type de malformation capillaire. Ce type de taches apparaît le plus souvent sur le nez et le philtrum, et elles sont souvent éparses sur les membres et le tronc. Elles ne sont jamais ulcérées et peuvent s'atténuer ou persister. Ces patients atteints de M-CMTC présentent souvent une hémihypertrophie d'un membre inférieur, tandis que dans le cas de CMTC on rencontre parfois une hypotrophie d'un membre inférieur. Toriello et Mulliken suggèrent donc de renommer le M-CMTC par Macrocephaly-capillary malformation (M-CM) qui semble être une abréviation « correcte et plus facile à dire ».

D'autres auteurs ont soutenu le terme Macrocephaly-capillary malformation, comme Wright et coll. en 2009 [4], pour qui les port wine stains (lésions « lie de vin ») réticulées ou confluentes ainsi que les malformations capillaires persistantes de la face sont des anomalies vasculaires cutanées plus caractéristiques que le CMTC dans le syndrome M-CMTC, qui devrait plus exactement être appelé M-CM.

Papetti et coll. [5] concluent également à favoriser la nouvelle appellation M-CM.

En 2012, le terme a été affiné à **Megalencephaly-capillary malformation (MCAP)** par Mirzaa et coll. [6], car le terme macrocéphalie est moins spécifique et englobe de nombreuses causes autres que la mégalencéphalie.

La mégalencéphalie implique notamment un risque augmenté d'hydrocéphalie, de malformation Chiari de type 1 (et d'ectopies des amygdales cérébelleuses moins sévères) ainsi que de polymicrogyrie.

Nb : Dans la malformation Chiari de type 1 les amygdales cérébelleuses occupent une position trop basse dans le foramen magnum conduisant à une compression du cervelet. La symptomatologie est très variée et peut se traduire par des maux de tête, des vertiges, des

troubles de l'équilibre, des scolioses ou encore des syndromes d'apnée/hypopnée obstructive du sommeil.

La polymicrogyrie correspond à une malformation locale du cortex cérébral, caractérisée par des gyrations (circonvolutions cérébrales) de petite taille mais présentes en trop grand nombre. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étant l'épilepsie, le retard de développement mental ainsi que des troubles musculaires de la face, des mâchoires et du pharynx.



Figure 1: Evolution de la terminologie

La Figure 1 résume l'évolution de la terminologie depuis 1997, date à laquelle le syndrome M-CMTC, aujourd'hui appelé MCAP, a été pour la première fois décrit et distingué du CMTC. MCAP est donc le terme actuellement utilisé pour désigner ce syndrome qui implique une mégalencéphalie associée à des malformations capillaires cutanées, une croissance asymétrique, une polymicrogyrie, une syndactylie, ou encore une ventriculomégalie et une hernie des amygdales cérébelleuses.

I-2 : Diagnostic et signes cliniques

Le diagnostic est essentiellement clinique et peut se poser dès les premiers jours de vie.

Il n'existe pas encore de classification des critères diagnostics depuis la nouvelle appellation MCAP mais plusieurs auteurs ont défini des critères cliniques pour le diagnostic du syndrome quand il était encore dénommé M-CMTC ou M-CM :

- FRANCESCHINI et coll. [7]: macrocéphalie associée à au moins 2 des critères suivants : hyperplasie, cutis marmorata, angiome, syndactylie, polydactylie post-axiale, asymétrie.
- ROBERSTON et coll. [8]: macrocéphalie congénitale associée à un CMTC et à au moins 4 des critères suivants : hypotonie néonatale, retard de développement, défauts des tissus conjonctifs, bosses frontales, naevus flammeus facial médian, syndactylie cutanée des orteils, hyperplasie segmentaire, hydrocéphalie.
- WRIGHT et coll. [4]: 2 critères majeurs nécessaires : macrocéphalie et malformation capillaire (port wine stain), associés à au moins 2 des critères mineurs suivants : asymétrie ou hyperplasie, retard de développement, malformation capillaire de la ligne médiane de la face, hypotonie néonatale, syndactylie ou polydactylie, bosses frontales, hydrocéphalie, anomalie des tissus conjonctifs (hyperlaxité articulaire, hyperélasticité cutanée).

Les diagnostics différentiels à évoquer comprennent notamment :

- le syndrome MPPH, ou Mégalencéphalie-Polymicrogyrie-Polydactylie-Hydrocéphalie: dans lequel on retrouve une mégalencéphalie progressive et une polymicrogyrie ainsi que l'absence des anomalies vasculaires et de la syndactylie caractéristiques du M-CM [6]. Les similitudes sur le plan clinique avec le syndrome MPPH suggèrent l'appartenance à un même spectre de ces deux pathologies, nous en reparlerons dans la partie génétique.
- le syndrome de Klippel Trenaunay : dans lequel le membre hypertrophié est recouvert de taches vasculaires tandis que dans le syndrome M-CM l'hypertrophie et les taches vasculaires ne sont pas liées [9].

- le syndrome de Sturge Weber : syndrome neuro-oculo-cutané dans lequel on retrouve une malformation capillaire de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1), une malformation capillaroveineuse cérébrale leptoméningée et des anomalies oculaires de type glaucome et angiome choroïdien
- certaines malformations capillaires de type angiome facial
- le cutis marmorata physiologique : pour lequel on observe une disparition des lésions sous réchauffement local.

I-3 : Signes radiologiques

A l'Imagerie par Résonance Magnétique on peut remarquer des anomalies des structures cérébrales avec dilatation ventriculaire, asymétrie cérébrale et cérébelleuse, des malformations Chiari de type I (hernies des amygdales cérébelleuses par le foramen magnum provoquées par une croissance trop rapide du cerveau comprimant progressivement la fosse postérieure du nourrisson), anomalies du signal de la substance blanche et/ou des régions périventriculaires (signal T2 d'intensité élevée), corps calleux épaissi, dilatation des sinus veineux et des espaces périvasculaires.

Chez certains patients on peut également retrouver des anomalies de la morphogenèse corticale, comme une polymicrogyrie et une dysplasie corticale focale [1].

I-4 : Génétique

Avant-propos sur les mutations génétiques :

Le terme « **mutation** » ou « **variant** » désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome.

Une **mutation constitutionnelle** est déjà présente au moment de la fécondation (soit nouvellement apparue soit transmise de génération en génération). Elle sera donc présente dans toutes les cellules somatiques et germinales de l'individu et sera transmissible à sa descendance.

Une **mutation somatique** survient dans une cellule après la fécondation et la formation du zygote, c'est une **mutation post-zygotique**. Elle peut être à l'origine d'un clone cellulaire porteur de cette mutation, ne touchant qu'une partie des cellules de l'organisme : c'est ce qu'on appelle le **mosaïcisme**. Plus la mutation apparaît tôt dans le développement de l'embryon, plus la proportion de cellules mutées est importante.

Le **mosaïcisme germinal** s'explique par l'apparition d'une mutation au cours du développement des gonades, cette mutation sera donc transmissible à la descendance, à l'inverse du **mosaïcisme somatique** qui n'intéresse que les cellules somatiques de l'individu.

En 2012, Riviere et al. établissent un lien entre des mutations post-zygotiques du gène PIK3CA et le syndrome MCAP [10].

Dans la plupart des cas de MCAP on retrouve un mosaïcisme somatique vis-à-vis de mutations du gène PIK3CA, ce qui signifie que la mutation, qui est apparue au stade post-zygotique du développement, n'est détectée que dans une fraction de cellules somatiques. Ainsi, plus la mutation apparaît précocément au cours du développement plus le mosaïcisme touchera un nombre élevé de tissus différents voire la lignée germinale (mosaïcisme germinal). Le MCAP n'a aucun caractère héréditaire.

Le gène PIK3CA (locus 3q26.32) code pour la protéine p110alpha qui est la sous unité catalytique alpha de la phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) qui joue un rôle crucial dans signalisation intracellulaire appelée voie PI3K-AKT-mTOR. Cette voie de

signalisation est importante pour de nombreuses activités cellulaires, dont la croissance, la division, la migration et la survie cellulaire. Ces fonctions font de PI3K une protéine essentielle dans le développement des tissus, notamment le tissu cérébral et les vaisseaux sanguins.

Les mutations de PIK3CA impliquées dans le syndrome MCAP conduisent à une protéine p110alpha anormalement active qui autorise les cellules à une croissance et une division continues augmentant ainsi la prolifération cellulaire et menant aux caractéristiques phénotypiques du MCAP telles que la mégalencéphalie, les anomalies vasculaires cutanées, les syndactylies et les hyperplasies [11].

Ce gène est également connu pour être le lieu de mutations à l'origine de certains cancers, ce qui pourrait supposer une prédisposition chez les patients atteints de MCAP à développer certains cancers [12 ; 157 ; 158].

De nombreuses tumeurs bénignes ont été décrites chez des patients présentant MCAP, la plupart étant des tumeurs vasculaires, décrites comme des hémangiomes, des angiomes, des angiomyolipomes et des masses vasculaires [13 ; 14].

Des tumeurs malignes ont également été décrites chez un petit nombre de patients :

- des tumeurs de Wilms (affectant les reins) chez deux patients de 10 mois et 4 ans [15 ; 4].
- une leucémie chez un patient de 18 ans [2].
- des méningiomes chez deux patients de 21 mois et 5 ans [2 ; 16].

L'ensemble des syndromes liés à une mutation du gène PIK3CA sont regroupés sous le terme PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS), on y retrouve, en plus du syndrome MCAP [17]:

- Macrodactyly
- Fibroadipose hyperplasia or Overgrowth (FAO)
- Hemihyperplasia Multiple Lipomatosis (HHML)
- Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome (CLOVES syndrome)
- Facial Infiltrating Lipomatosis
- Dysplastic Megalencephaly (DMEG)

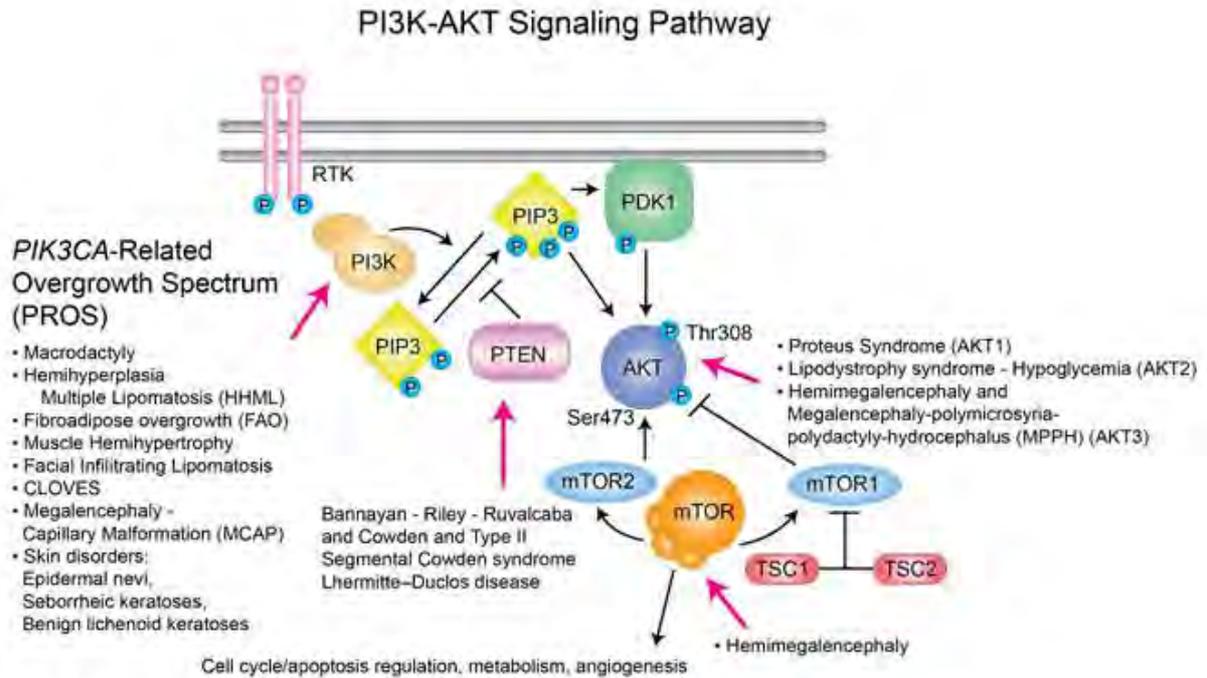


Figure 2: PI3K-AKT signaling pathway and associated clinical overgrowth disorders. D’après Keppler-Noreuil KM et al. 2015 [17]

Les différentes mutations du gène PIK3CA chez des patients MCAP connues en 2015 sont reprises dans la Figure 3.

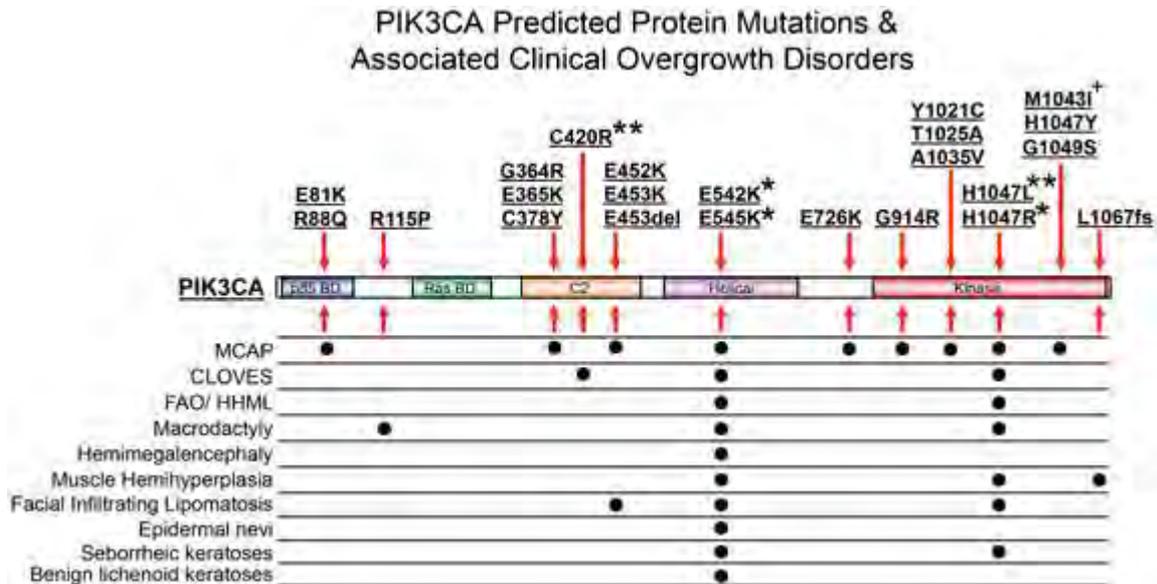


Figure 3 : PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). PIK3CA predicted protein mutations and associated clinical overgrowth disorders discovered to date. Oncogenic potency: *Hot spot mutations, **Strong mutations, and +Intermediate [Gymnopoulos et al. 2007]. D’après Keppler-Noreuil KM et al. 2015 [17 ; 18]

En 2016, une nouvelle mutation du gène de PIK3CA qui n'était pas référencée dans la Figure 3 a été rapportée dans un cas au tableau clinique typique de PROS (macrocéphalie congénitale symétrique, légère macrosomie à la naissance, léger retard de développement, anomalies mineures du cerveau ainsi que des anomalies vasculaires et digitales) a été rapportée en 2016: NM_006218.2 :c.335T>A, p.Ile112Asn [19].

Le syndrome Mégalencéphalie-malformations capillaires est caractérisé essentiellement par une mégalencéphalie et des anomalies des capillaires cutanés. Son étiologie est d'origine génétique par mutation du gène PIK3CA. Cette mutation se produit de façon aléatoire dans une cellule au cours du développement intra-utérin et engendre une répartition mosaïque des cellules affectées. Cette mutation est à l'origine d'une protéine anormalement active qui autorise les cellules à une croissance et une division continues augmentant ainsi la prolifération cellulaire et menant aux caractéristiques phénotypiques du MCAP telles que la mégalencéphalie, les anomalies vasculaires cutanées, les syndactylies et les hyperplasies.

Dans cette première partie nous avons pu remarquer qu'une des principales caractéristiques du syndrome MCAP est la présence de malformations capillaires au niveau des téguments. Notre cas clinique nous a mené à nous intéresser spécifiquement aux muqueuses buccales. Nous allons donc décrire dans une seconde partie le parodonte sain et pathologique en soulignant les spécificités qu'il présente chez l'enfant.

II/ PARODONTE CHEZ L'ENFANT

II-1 : Caractéristiques générales du parodonte

Le parodonte correspond à l'ensemble des tissus de soutien de la dent (du grec paro : autour et odonte : dent). On le distingue classiquement en parodonte superficiel (gencive) et parodonte profond (cément, ligament desmodontal et os alvéolaire).

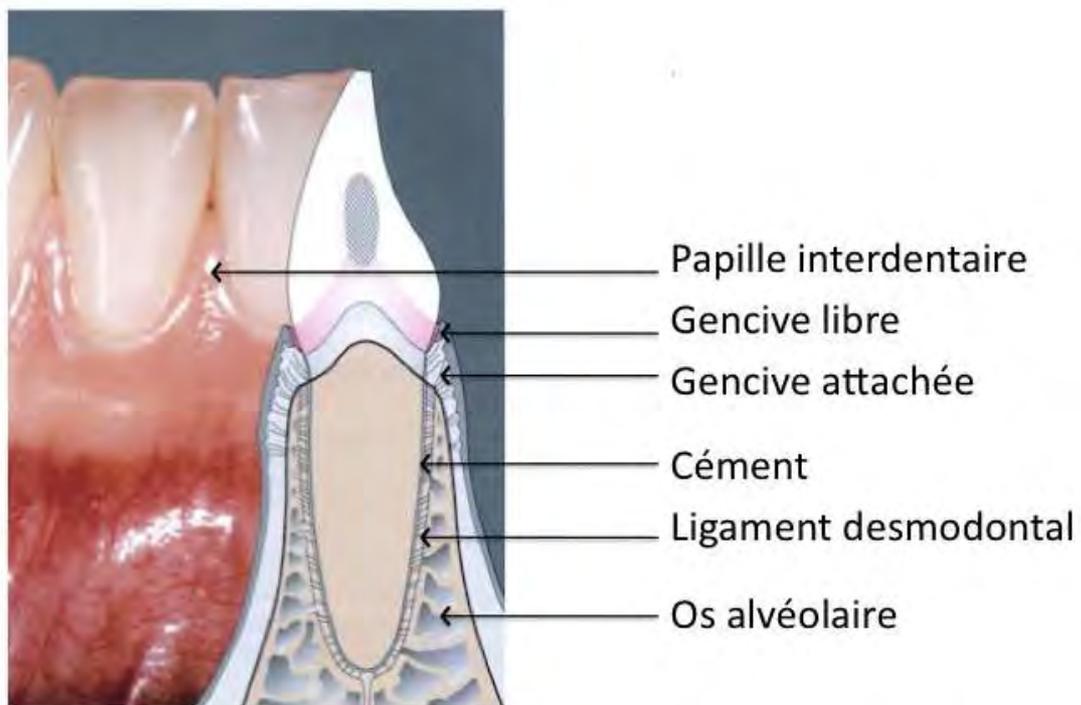


Figure 4 : Schéma de la structure du parodonte en coupe sagittale [20].

II-1-a : Le cément

Le cément est un tissu conjonctif minéralisé qui recouvre la dentine radiculaire et sur lequel viennent s'ancrer les fibres du ligament desmodontal.

Il n'est ni vascularisé ni innervé et ne subit pas de résorption physiologique ni de remodelage, cependant il se caractérise par une apposition continue tout au long de la vie.

Sur le plan histologique, on distingue :

- le cément primaire ou acellulaire : qui se forme lors de l'édification radiculaire
- le cément secondaire ou cellulaire : qui se forme après l'éruption de la dent en réponse aux sollicitations fonctionnelles

Dans un contexte physiologique le cément n'est pas en contact direct avec le milieu buccal, mais lors de certains processus pathologiques il peut se retrouver exposé aux endotoxines de la plaque bactérienne.

Ses rôles :

- fixer les fibres du ligament desmodontal à la racine, il est le lien entre les deux structures auxquelles il appartient : l'organe dentaire et le parodonte
- contribuer au processus de réparation d'une surface radiculaire lésée, la réparation cémentaire s'effectue avec du cément cellulaire
- compenser l'usure occlusale physiologique par une apposition continue tout au long de la vie

II-1-b : Le ligament desmodontal

Le ligament desmodontal (ou desmodonte) est un tissu conjonctif fibreux dense, richement vascularisé et innervé, qui recouvre la surface cémentaire et la relie au tissu osseux par l'ancrage de ses fibres collagéniques dans le cément et l'os alvéolaire.

Ses rôles :

- transmettre et amortir les contraintes mécaniques occlusales auxquelles la dent est soumise
- permettre la proprioception par ses mécanorécepteurs
- participer aux processus de cicatrisation, réparation et régénération des tissus parodontaux
- prévenir la migration apicale de l'épithélium gingival le long de la surface radiculaire

Il forme à la radiographie un liseré radioclaire autour de la racine.

II-1-c : L'os alvéolaire

L'os alvéolaire dépend de la présence de l'organe dentaire, il se forme conjointement au développement des germes dentaires et à leur éruption et subit des remaniements tout au long de la vie lors de migrations physiologiques ou pathologiques ou encore lors des déplacements orthodontiques, et il se résorbe progressivement en cas d'édentement.

C'est un tissu conjonctif minéralisé, vascularisé et innervé. Il présente deux tables osseuses externes (vestibulaire et palatine ou linguale) qui se rejoignent sur la crête alvéolaire au niveau des septa inter-dentaires. Ces corticales osseuses sont caractérisées par un os compact continu.

Entre ces deux corticales, on retrouve un os spongieux trabéculé jusqu'à l'interface avec le ligament desmontal formée par la paroi alvéolaire interne, aussi appelée lame criblée car elle présente de nombreux pertuis pour le passage des fibres desmodontales, des structures nerveuses et des vaisseaux sanguins. C'est cette paroi alvéolaire interne qui apparaît à la radiographie comme un liseré radiodense que l'on appelle lamina dura.

Ses rôles :

- ancrer la dent dans son alvéole par l'intermédiaire des fibres desmodontales
- distribuer et absorber les contraintes mécaniques occlusales
- vascularisation et innervation
- soutenir les tissus gingivaux

II-1-d : La gencive

La gencive est un tissu épithélio-conjonctif, l'épithélium pavimenteux stratifié et le conjonctif étant séparés par une membrane basale.

La gencive est considérée comme le parodonte superficiel, elle est l'interface entre la cavité buccale et le parodonte profond et de ce fait, est en première ligne face aux agressions bactériennes.

On peut diviser la gencive en trois zones topographiques :

- la gencive marginale (ou gencive libre) : du collet de la dent à la dépression du sillon gingival. Elle est de couleur rose corail, de consistance ferme et elle présente un aspect de surface plutôt lisse. Sa hauteur dépend de la profondeur sulculaire qui varie selon les individus entre 0,5 et 2mm pour un parodonte sain.
- la gencive attachée : située apicalement à la gencive libre, du sillon gingival jusqu'à la ligne muco-gingivale. C'est une fibro-muqueuse fermement attachée au parodonte profond sous-jacent par ses nombreuses fibres de collagènes qui se fixent sur le cément et le périoste. Sa couleur est rose pâle mais elle peut varier en fonction des origines ethniques (colorations brunes) ou de l'épaisseur de gencive attachée (d'autant plus blanchâtre qu'elle est épaisse). Sa consistance est ferme et elle présente un aspect de surface finement piqueté en « peau d'orange ». Sa hauteur varie de 1 à 9mm.
- la gencive papillaire (ou gencive inter-dentaire) : située au niveau de l'embrasement interdentaire sous chaque point de contact : on y distingue une papille vestibulaire et une papille palatine/linguale séparées à leurs sommets par le col papillaire.

Ses rôles sont d'assurer l'herméticité et de protéger le parodonte profond de la contamination du milieu buccal : par son rôle de barrière mécanique associé au renouvellement rapide de son épithélium pavimenteux stratifié, les substances toxiques qui pourraient s'y loger sont éliminées par desquamation.

II-2 : Spécificités physiologiques du parodonte chez l'enfant

Le parodonte de l'enfant et de l'adolescent est étroitement lié aux éruptions et aux exfoliations successives. Il connaît de nombreuses variations physiologiques de l'éruption de la première incisive temporaire (vers 6 mois) à la mise en occlusion de la deuxième molaire permanente (vers 14 ans) [21].

II-2-a : En denture temporaire

Le cément est moins épais et moins dense qu'en denture permanente, il présente des zones d'apposition mais également de résorptions lors de la rhizalyse.

Le ligament desmodontal est plus large, surtout au niveau de la furcation. Il est très vascularisé et contient des vestiges de la gaine épithéliale de Hertwig et de l'épithélium de l'organe de l'email. Les communications sont nombreuses avec le conjonctif pulpaire par les « canaux pulpo-parodontaux » et avec les espaces médullaires osseux.

L'os alvéolaire est moins minéralisé, très richement vascularisé avec de larges médullaires et des corticales très fines. Les crêtes alvéolaires sont légèrement convexes voire plates, surtout si elles sont associées à des diastèmes.

La gencive est plus rouge et brillante qu'en denture permanente car le réseau capillaire est plus dense et l'épithélium de surface est plus fin et moins kératinisé, le granité de surface est discret. La gencive libre présente un aspect « ourlé », épais et arrondi, qui est lié à la morphologie des collets des dents temporaires qui sont « étranglés » ainsi qu'à la présence de diastèmes. La gencive est fréquemment inflammatoire, en lien avec les processus de rhizalyse.

II-2-b : De la dentition mixte à la denture permanente jeune

La cémentogénèse des dents permanentes s'établit avec l'édification radiculaire et l'éruption et se compose d'une succession de phases d'activité et de repos, augmentant progressivement son épaisseur.

Le ligament desmodontal est riche en fibroblastes au turn over élevé, son épaisseur diminue avec l'âge.

L'os alvéolaire subit des contraintes mécaniques plus importantes au fur et à mesure de la croissance qui induisent en réaction un épaissement des corticales et une densification des trabéculations de l'os spongieux.

La gencive contient de nombreuses cellules de l'inflammation qui participent à l'éruption (lymphocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles, mastocytes). On observe fréquemment des réactions inflammatoires rapides, liées le plus souvent à la présence de plaque (défaut de brossage et/ou facteurs de rétention de plaque (malpositions, présences d'appareillages orthodontiques).

Le sulcus a une profondeur maximale au cours de l'éruption et la hauteur de gencive attachée augmente au cours de la croissance.

L'aspect du granité de surface en « peau d'orange » apparaît avec la densification des fibres de collagène du chorion qui fixent la muqueuse à l'os alvéolaire.

Le parodonte de l'enfant est un terrain plus fragile mais il présente un potentiel réparateur plus important que celui de l'adulte [21].

II-3 : Pathologies du parodonte chez l'enfant

La maladie parodontale est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse, plurifactorielle, d'évolution aléatoire sur un mode asynchrone, liée à un déséquilibre entre une flore bactérienne plus ou moins abondante (charge bactérienne) ou agressive (association bactérienne) et la réponse de l'hôte qui peut être plus ou moins sensible et modifiée par des facteurs locaux ou environnementaux. Les manifestations cliniques atteignent d'abord le parodonte superficiel (gingivite), dans ce cas l'atteinte est réversible, puis le parodonte profond (parodontite) provoquant des lésions irréversibles et, à terme, si la pathologie n'est pas prise en charge, la perte de la dent.

La maladie parodontale de l'enfant est un sujet relativement peu étudié. Au 23 janvier 2017, la recherche sur PUBMED des mots-clés « children » et « periodontal diseases » donnait 9107 résultats (19809 résultats pour les mots clés « children caries »).

La maladie parodontale de l'enfant prédispose à la perte d'attache chez l'adulte, d'où l'importance du diagnostic et de la prise en charge précoce chez l'enfant. [22 ; 23].

II-3-a : Facteurs de risque

- Flore buccale parodonto-pathogène :

La flore buccale et en particulier la plaque dentaire est le principal facteur déclenchant des gingivites et parodontites [24].

A la naissance la cavité buccale de l'enfant est stérile, la colonisation bactérienne débute dans les quelques minutes qui suivent la naissance. La complexification de la flore buccale se poursuit tout au long de la croissance, au fil des séquences d'éruptions, de la diversification de l'alimentation et de tout ce que l'enfant peut être amené à porter à sa bouche, des désordres systémiques (déficit immunitaire, stress etc...) et des changements hormonaux, en particulier à l'adolescence.

La transmission des pathogènes parodontaux est fortement familiale, elle s'effectue par des contacts directs et indirects avec notamment des échanges d'objets (tétine, couverts, brosses à dents etc...).

La flore buccale parodonto-pathogène est principalement représentée par :

- Actinomyces Actinomycetemcomitans
- Les bactéries du complexe rouge de Socransky : Porphyromonas Gingivalis, Treponema Denticola et Tannerella Forsythia [25].

- Les facteurs locaux aggravants :

Certaines situations locales peuvent aggraver et/ou accélérer le processus pathologique parodontal, en favorisant la rétention de plaque, en rendant plus difficile l'accès à certaines zones par le brossage ou encore par l'application de contraintes mécaniques trop importantes sur des tissus déjà fragilisés. On peut citer notamment :

- les malpositions dentaires,
- les phénomènes d'éruption dentaire,
- les points de contacts défectueux favorisant les tassements alimentaires,
- les appareillages orthodontiques,
- les restaurations iatrogènes débordantes ou dont les limites cervicales sont mal ajustées,
- les lésions cervicales radiculaires et les défauts cémentaires
- les contours gingivaux insuffisamment déflecteurs,
- la respiration buccale.

- Certaines pathologies systémiques et traitements médicamenteux:

Les troubles systémiques ou les traitements médicamenteux qui leur sont liés peuvent aggraver et/ou accélérer les processus pathologiques parodontaux en altérant la réponse de l'hôte et/ou en diminuant la résistance des tissus parodontaux à l'agression bactérienne. Certaines maladies systémiques s'accompagnent également de manifestations buccales caractéristiques, notamment au niveau parodontal. [26].

On peut citer notamment :

- les maladies cardio-vasculaires,
- le diabète et d'autres endocrinopathies [27],

- la carence en vitamine C,
- certains médicaments anticonvulsivants, immunosuppresseurs, agents bloquants les canaux calciques...
- certaines maladies dermatologiques comme le lichen plan
- certaines maladies infectieuses (herpès, syphilis, VIH...)
- certaines neutropénies
- le syndrome de Down (trisomie 21)
- la maladie de Papillon-Lefèvre
- etc...

- Prédispositions génétiques :

Outre les pathologies génétiques ayant des répercussions bucco-dentaires, certains polymorphismes de molécules de l'inflammation peuvent prédisposer au développement d'une maladie parodontale. C'est le cas notamment du gène de l'interleukine 1, pour lequel il existe un test génétique le Periodontal Susceptibility Test (PST). La prévalence de ce polymorphisme est relativement élevée puisque les méta-analyses ont montré qu'environ 30% de la population générale est PST+ [28 ; 29].

A ce jour aucune prédisposition génétique à la maladie parodontale en rapport avec le gène de PIK3CA n'a été décrite.

- L'âge, le niveau d'éducation, les habitudes alimentaires et le milieu socio-culturel influencent également le risque de développer une maladie parodontale.

II-3-b : Manifestations cliniques

La classification des maladies parodontales de l'Académie Américaine de Parodontologie (2002) reprend l'ensemble des manifestations cliniques des maladies parodontales (Figure 25 et Figure 26)

La gingivite :

Elle ne touche que le parodonte superficiel dont l'atteinte est réversible. Le premier signe clinique à apparaître serait le saignement de la fibromuqueuse provoqué par le brossage [28]. Ce saignement peut être rapporté spontanément par l'enfant ou par ses parents ou recherché lors de l'entretien par le praticien. Les signes cliniques qui s'installent ensuite sont ceux de la réaction inflammatoire (extravasation vasculaire, œdème et l'hyperhémie) entraînant des modifications de couleur, de consistance, de texture, de volume et de contour gingival.

- *Modifications de couleur* : la gencive devient rouge violacé/lie de vin, l'intensité de l'érythème étant proportionnelle à celle de l'inflammation sous-jacente et variant également en fonction du type de parodonte (en effet un parodonte fin et festonné laissera plus facilement apparaître par transparence l'hyperhémie qu'un parodonte épais et de grande densité collagénique).
- *Modifications de consistance* : la fibromuqueuse gingivale devient molle et la rénitence à la pression digitale diminue.
- *Modifications de texture* : l'aspect granité en « peau d'orange » disparaît et devient lisse, brillant, signant une atteinte des fibres du tissu conjonctif.
- *Modifications du contour gingival* : qui s'arrondit et s'épaissit progressivement [29].

La parodontite :

Si la gingivite n'est pas prise en charge précocement l'inflammation gingivale peut s'étendre au parodonte profond et provoquer une parodontite. On distingue classiquement les parodontites :

- chroniques/agressives (évolution lente/rapide), chez l'enfant les formes agressives étant les plus fréquentes,
- localisées/généralisées (moins/plus de 30% de sites atteints)
- débutantes/modérées/sévères (perte d'attache < 5 mm / entre 5 et 7 mm / > 7 mm)

Les bactéries s'infiltrant dans l'espace sulculaire et vont progressivement détruire l'attache épithélio-conjonctive, le ligament desmodontal et le tissu osseux sous-jacent en créant des poches parodontales qui se caractérisent par une profondeur de sondage supérieure à 2 mm

et sur les radiographies par une augmentation de la distance entre la jonction amélo-cémentaire et la crête osseuse.

Ces poches parodontales étant difficiles d'accès au brossage créent un véritable « réservoir à bactéries » qui auto-entretient le phénomène de parodontolyse.

II-3-c : Prise en charge

Démarche diagnostique :

- Interrogatoire médical, anamnèse et antécédents familiaux : à la recherche de pathologies systémiques, de traitements médicamenteux, d'épisode de stress, de prédisposition génétique, de mauvaises habitudes alimentaires ou d'une hygiène bucco-dentaire déficiente
- Examen clinique exo-buccal : pathologies cutanées...
- Examen clinique endo-buccal : d'abord global (schéma dentaire, bilan carieux, présence ou besoin de traitement orthodontique...) puis spécifiquement parodontal en évaluant l'aspect des gencives (couleurs, texture, volume) et à l'aide des indices parodontaux qui permettent de dresser un bilan parodontal objectif, précis et répétitif (indice de plaque d'O' Leary , l'indice gingival quantitatif de Loe et Silness , l'indice gingival qualitatif d'Ainamo et Bay , la mesure des profondeurs de poche selon l'examen parodontal simplifié de Clerehugh et Tugnait).
- Examen clinique fonctionnel : en particulier la recherche d'une respiration buccale
- Examens complémentaires radiologiques : afin d'évaluer la distance entre la jonction amélo cémentaire et la crête osseuse (orthopantomogramme, status radiologique rétroalvéolaire, cliché 3D de type CBCT).
- Examens complémentaires biologiques : tests microbiens, sondes ADN, tests génétiques, examens sanguins.

Après l'élimination des éventuels diagnostics différentiels il convient d'expliquer le diagnostic positif à l'enfant et à ses parents en des termes adaptés à leur compréhension ainsi que le traitement qui doit être mis en place et surtout leurs rôles majeurs dans la

réussite de ce traitement par leur implication dans l'hygiène bucco dentaire quotidienne et la modification éventuelle des habitudes alimentaires.

Étapes du traitement selon « l'AAPD Guideline for periodontal therapy 2010 » (mise à jour en 2014) [30] :

- Diagnostic et information : sur les caractéristiques de la pathologie parodontale, enseignement et motivation à l'hygiène bucco-dentaire (matériel, fréquence et techniques de brossage), conseils nutritionnels,
- Désinfection ou rééquilibrage de la flore : par l'hygiène bucco-dentaire avec un brossage adapté et l'utilisation de fil dentaire et/ou de brossettes inter-dentaires notamment en présence d'appareillages orthodontiques, l'utilisation d'antiseptiques tels que la chlorhexidine en imprégnant la brosse à dent ou en bain de bouche, ou encore l'eau oxygénée et pour les parodontites agressives une antibiothérapie au métronidazole .
- Suppression du tartre (supra et sous gingival) : par un nettoyage prophylactique professionnel.
- Maintenance : régulière à des intervalles adaptés au niveau de risque du patient.

Dépistage et prévention :

En termes de santé publique il n'existe pas véritablement de programme de prévention dédié à la santé parodontale. Cependant le programme « M'T dents » pour la prévention carieuse qui incite les parents des enfants de 6, 9, 12, 15 et 18 ans à consulter leur chirurgien dentiste pour un examen de prévention doit pouvoir être l'occasion d'un dépistage et d'une discussion autour de la prévention des maladies parodontales. L'explication de la santé bucco-dentaire dans son ensemble, de la méthode, du matériel et de la fréquence des brossages ainsi que des règles nutritionnelles et des précautions de bases, comme par exemple, ne pas échanger les couverts ou brosses à dents avec son enfant, permet d'avoir des parents et des enfants « paro-conscients » et de leur donner ainsi les moyens de maintenir l'homéostasie de leur cavité buccale.

Comme nous avons pu le constater dans cette partie, le parodonte de l'enfant présente des caractéristiques propres, légèrement différentes de l'adulte. La parodontite est une forme pathologique peu fréquente chez l'enfant qui doit être considérée comme un signal d'alerte d'un désordre systémique sous-jacent. C'est dans ce contexte que nous allons décrire le cas clinique d'une jeune patiente présentant une parodontite agressive dans le cadre d'un syndrome de Mégalencéphalie-malformations capillaires.

III/ PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

III-1 : Anamnèse médicale et examen clinique initial

Un consentement écrit des parents a été obtenu pour la publication de ce cas clinique.



Nous rapportons le cas d'une jeune patiente de 13 ans qui se présente à la consultation en mars 2015 pour des saignements gingivaux.

Ses antécédents généraux font état d'un syndrome de type Mégalencéphalie-malformations capillaires (MCAP), non confirmé par un diagnostic génétique. Elle est la deuxième enfant d'un couple non consanguin et asymptomatique, ses deux frères ne sont pas atteints de MCAP.

Figure 5: Vue de face (en 2016)

Les biométries à la naissance révélaient un poids à +2DS et un périmètre crânien de 38cm soit +3DS. Elle présentait au niveau

cutané des lésions diffuses ressemblant à du cutis marmorata.

A 1 an ces anomalies cutanées s'étaient quasiment amendées, il persistait uniquement des malformations capillaires cutanées sous la forme de petits angiomes plans peu marqués au niveau de la lèvre inférieure et de la nuque.

A 2 ans l'asymétrie corporelle était bien visible avec l'existence d'une hypertrophie prédominant au niveau du membre inférieur droit et de l'hémiface droite, les lésions cutanées avaient évolué avec des plages de coloration rouge plus prononcées au niveau de la cuisse droite. La croissance restait harmonieuse à +1,5DS et la macrocéphalie était toujours présente avec un périmètre crânien de +4DS. Un retard dans le développement psychomoteur était noté.

A 3 ans la croissance staturale avait légèrement ralenti à +0,8DS et le périmètre crânien était stable à +4DS. Des phénomènes vasomoteurs au niveau de sa joue droite lors des variations de température étaient rapportés par ses parents ainsi que des épistaxis depuis 6 mois survenant 1 à plusieurs fois par semaine. L'IRM cérébrale retrouvait une

hémimégalencéphalie avec une asymétrie ventriculaire modérée. Une petite biopsie de peau avait été réalisée pour l'établissement d'un caryotype qui n'avait rien révélé de particulier (le gène PIK3CA n'était à cette époque pas encore identifié comme à l'origine du syndrome MCAP, aucun marqueur génétique n'était donc disponible pour cette affection).

A 5 ans, une lipo-aspiration de la joue droite avait été réalisée afin de diminuer l'hypertrophie lipomateuse qui engendrait des morsures douloureuses de la face interne de la joue. A cette occasion un caryotype avait été réalisé sur l'échantillon de tissu graisseux jugal intra-buccal qui n'avait rien révélé de particulier. L'hémihypertrophie de la cuisse droite avait légèrement diminué suite à la mise en place de massages lymphatiques réalisés à raison de deux séances de kinésithérapie par semaine et au port d'un bas de contention.

A 7 ans, le développement staturo pondéral était revenu à la normale (+0,5DS pour la taille et 0DS pour le poids) et le périmètre crânien s'était stabilisé à +3DS. Une IRM encéphalique avait révélé une possible malformation de Chiari de type I.

A 12 ans le retard de développement psychomoteur persistait, elle continuait à suivre une prise en charge en orthophonie, en psychomotricité et un suivi psychologique. Elle présentait également une légère inégalité de longueur des membres inférieurs (2-3mm) pour laquelle des semelles orthopédiques avaient été réalisées.

Lorsque nous la recevons en consultation odontologique à 13 ans, ses traitements médicaux consistent en des prises antalgiques dans le cadre de douleurs chroniques du membre inférieur droit.

L'examen exo-buccal révèle une légère asymétrie faciale (côté droit légèrement oedématié), nous ne notons pas de malformations capillaires cutanées au niveau du visage (Figure 5).

A l'examen clinique endobuccal nous remarquons:

- la présence d'un appareillage orthodontique multi-bagues bimaxillaire.
- une inflammation gingivale généralisée importante avec des saignements spontanés, les gencives et les papilles sont oedématiées et érythémateuses. Le phénotype gingival est fin et réduit (d'après la classification de Sophie-Myriam Dridi [155]).
- la papille mésiale de 12 est la plus atteinte et présente un aspect bourgeonnant.

- le sondage parodontal simplifié sur 11 41 16 26 36 et 46 a révélé des profondeurs de poches importantes (Figure 6, Figure 7 et Figure 8). Ces résultats sont à nuancer compte tenu de l'hyperplasie gingivale qui induit la présence de fausses poches.
- l'hygiène bucco dentaire est médiocre, les dépôts de plaque sont présents sur l'ensemble des surfaces dentaires (indice de plaque niveau 3 selon Loe et Silness). Le défaut d'hygiène initial a été accentué par la difficulté de brossage et la rétention de plaque engendrées par l'appareillage orthodontique puis par les douleurs au contact des gencives inflammées entraînant un véritable cercle vicieux pathologique.
- la voute palatine est profonde et étroite (le traitement orthodontique comprend notamment une expansion palatine transversale).



Figure 6: Situation clinique à T0.



Figure 7: Sondage parodontal simplifié à T0.

16	11	26
6/6/6	3/2/8	6/4/6
7/6/6	4/2/7	6/6/6
3/3/4	5/5/5	6/3/5
3/3/4	4/4/4	5/3/4
46	41	36

Figure 8: Sondage parodontal simplifié à T0 (CPITN de Clerehugh et Tuqnait).

III-2 : Prise en charge bucco-dentaire

Au cours de la première séance, une motivation et un enseignement à l'hygiène ont été réalisés. Compte tenu de la symptomatologie, une antibiothérapie (amoxicilline et métronidazole) a été prescrite, ainsi que l'utilisation d'une dilution d'eau oxygénée (Dentex®) en application par tamponnage à l'aide d'une compresse dans un premier temps, puis par brossage et massage des gencives à l'aide d'une brosse à dent à poils souples. La dépose de l'appareillage multibagues a été demandée à l'orthodontiste, qui a déposé les brackets mais laissé en place les bagues maxillaires reliées par une plaque palatine afin de maintenir l'expansion transversale réalisée.

Un nettoyage professionnel a été réalisé 15 jours plus tard (Figure 9) et un nouveau sondage parodontal simplifié à J+30 (Figure 10).



Figure 9: A T30, après désinfection à l'eau oxygénée et traitement antibiotique (amoxicilline et métronidazole).

16	11	26
4/4/4	3/2/6	6/4/6
6/6/4	4/2/5	5/4/5
2/3/4	4/3/4	5/3/4
3/2/4	3/3/3	3/3/3
46	41	36

Figure 10: Sondage parodontal simplifié à T30 (CPITN de Clerehugh et Tuqnait), après désinfection à l'eau oxygénée et traitement antibiotique (amoxiciline + métronidazole).

Le diagnostic clinique de parodontite agressive est établi.

Les soins locaux de nettoyage avec une dilution d'eau oxygénée ont été poursuivis jusqu'à l'obtention d'une diminution de l'inflammation (Figure 11).



Figure 11: Situation clinique à T60.

Des surfaçages radiculaires sont alors réalisés en deux séances et sous sédation consciente au MEOPA compte tenu de l'âge et de l'anxiété de la patiente (Figure 12).

Une gingivectomie est également réalisée et des prélèvements de tissus gingivaux en zone atteinte (papille mésiale de 12 notamment) et zone saine sont envoyés pour analyse génétique.



Figure 12: Surfaçage radiculaire et prélèvement pour analyse génétique.

A 6 mois l'amélioration clinique est notable mais il persiste une inflammation gingivale avec saignements provoqués et un aspect bourgeonnant et érythémateux de certaines papilles (Figure 13).



Figure 13: Fin de la première phase de traitement.

Compte tenu de l'aspect atypique des lésions gingivales observées, nous nous sommes posés questionnés sur l'implication du syndrome MCAP dans l'expression de cette maladie parodontale chez notre patiente. Nous avons donc décidé de réaliser une revue de la littérature à la recherche de descriptions d'anomalies parodontales et muqueuses intra-buccales associées au syndrome MCAP. Ces anomalies nous avaient déjà été rapportées en discutant avec des confrères ayant pris en charge en consultation odontologique des patients atteints de MCAP, mais elles n'ont pas encore fait l'objet de publication.

IV/ REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'objectif initial de cette revue était de référencer les lésions muqueuses et parodontales intrabuccales décrites chez des sujets MCAP. Cependant, n'ayant trouvé aucun article rapportant des lésions intrabuccales chez des sujets MCAP nous avons élargi notre objectif à la recherche des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage afin d'évaluer leur distribution aux différentes régions du visage.

IV-1 : Matériels et méthode

Une recherche sur PubMed a été réalisée en utilisant les mots clés « cutis marmorata telangiectatica congenita » puis avec les mots clés « megalencephaly-capillary malformation ». Les critères d'inclusion étaient : « case reports », « observational study », « review » et « systematic review ».

212 études ont été référencées (la dernière recherche a été effectuée le 29/10/16).

Les critères de non inclusion étaient : « étude ne présentant pas de cas clinique avec description des malformations capillaires cutanées » (26 études exclues), « étude dont nous n'avons pas pu obtenir l'accès au contenu » (63 études exclues).

123 études ont donc été incluses (Figure 14).

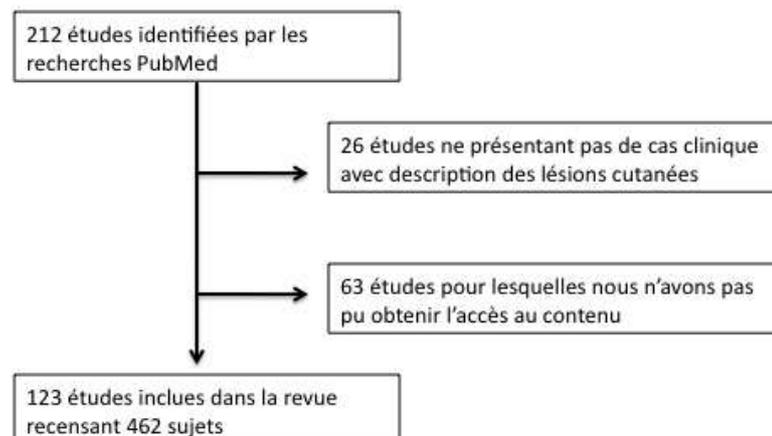


Figure 14: Diagramme de flux

IV-2 Résultats [31-153]

462 sujets sont recensés parmi les 123 études incluses.

Des lésions de type malformations capillaires cutanées généralisées au corps entier ont été décrites chez 99 sujets, tandis que 258 sujets présentaient des lésions localisées, et pour les 105 sujets restants l'information n'était pas renseignée.

Des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage ont été relevées chez 113 sujets, elles étaient absentes chez 209 sujets et l'information n'était pas disponible pour les 140 sujets restants.

La répartition des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage est présentée dans la Figure 15 en nombre de sujets et dans la Figure 16 en pourcentages [31-153].

Localisation	Nombre de sujets présentant des malformations capillaires cutanées	Nombre de sujets ne présentant pas de malformations capillaires cutanées	Nombre de sujets pour lesquels l'information n'est pas renseignée
Front	44	80	338
Paupières supérieures	42	81	339
Nez	53	78	331
Philtrum	63	74	325
Ailes du nez	39	66	357
Régions zygomatiques	38	67	357
Régions temporales	37	68	357
Joues	47	61	354
Lèvre supérieure	40	79	343
Lèvre inférieure	36	66	360
Menton	35	67	360

Figure 15: Répartition des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage [31-153].



Figure 16: Répartition des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage.

Les pourcentages renseignés dans la *figure 16* correspondent au rapport :

$$\frac{\text{Sujets présentant des lésions}}{\text{Sujets présentant des lésions} + \text{Sujets ne présentant pas de lésions}} \times 100$$

Ce rapport ne tient pas compte des sujets pour lesquels l'information n'était pas disponible. Si l'on suppose que l'information n'était pas mentionnée car les sujets ne présentaient pas de lésion, ces pourcentages peuvent être sur-estimés.

On peut établir une fourchette de pourcentages avec une valeur basse considérant que l'absence d'information correspond à une absence de lésion et une valeur haute qui ne tient pas compte des sujets pour lesquels l'information n'est pas disponible :

- Visage : 24-35%
- Front : 10-35%
- Paupières supérieures : 9-34%
- Nez : 11-40%
- Philtrum : 14-46%
- Ailes du nez : 8-37%

- Régions zygomatiques : 8-36%
- Régions temporales : 8-35%
- Joues : 10-44%
- Lèvre supérieure : 9-34%
- Lèvre inférieure : 8-35%
- Menton : 8-34%

IV-3 Discussion

L'absence totale d'informations sur la santé parodontale et muqueuse intra-buccale chez les sujets décrits peut notamment s'expliquer par :

- l'âge des sujets décrits dans les études, qui sont pour la plupart de jeunes enfants voire des nourrissons. La prévalence des maladies parodontales étant nulle en l'absence de parodonte tant que les premières dents n'ont pas fait leur éruption (l'établissement de la denture temporaire se déroulant entre 6 mois et 3 ans) et augmentant avec l'âge et la denture permanente (l'établissement de la denture permanente jeune se déroule entre 6 ans et 14 ans),
- un examen clinique global ne s'intéressant pas à la cavité buccale car réalisé par des équipes médicales souvent pluridisciplinaires mais ne comprenant pas de chirurgiens-dentistes.

Cette absence d'informations intra-buccales concernant les sujets de ces études contraste avec le ressenti des chirurgiens-dentistes qui ont eu l'occasion de prendre en charge des patients atteints de MCAP et qui ont remarqué un aspect gingival atypique (bourgeonnant, érythémateux et des pathologies gingivales et parodontales plus fréquentes, pour un même contexte local et environnemental donné, que chez des patients de la population générale. La Figure 17 correspond à des photographies intrabuccales d'un patient de 8 ans atteint de MCAP qui a été suivi par le Pr VAYSSE F. en 2009, l'aspect bourgeonnant des gencives rappelle celui de notre cas clinique, bien que moins marqué (l'hygiène bucco-dentaire est bien plus satisfaisante chez ce patient). Il présente également une voûte palatine particulièrement profonde et étroite.



Figure 17 : Photographies intrabuccales d'un patient atteint de MCAP (crédit : VAYSSE F. 2009)

Cette revue n'a pas pu être réalisée de façon systématique principalement à cause des difficultés rencontrées quant à l'accès au contenu de près d'un tiers des études référencées, qui n'ont donc pas pu être incluses, mais également en raison de la proportion importante de sujets, parmi les études incluses, pour lesquels les informations sur la présence ou l'absence de malformations capillaires cutanées n'étaient pas renseignées.

D'autres cas cliniques seront nécessaires afin de répertorier l'ensemble des répercussions bucco-dentaires associées au syndrome MCAP. Il serait également intéressant d'élargir cette recherche à l'ensemble des syndromes liés à PIK3CA (« PIK3-related overgrowth syndroms » ou PROS).

V/ ANALYSE GENETIQUE A PARTIR D'UN PRELEVEMENT DE TISSU PARODONTAL

V-1 : Résultats de l'analyse génétique

La biopsie gingivale a été réalisée au niveau de la papille vestibulaire entre 11 et 12 qui présentait la lésion la plus symptomatique, bourgeonnante et érythémateuse. Un échantillon salivaire a également été analysé.

L'analyse génétique a porté sur le gène PIK3CA par séquençage de nouvelle génération avec confirmation des variants par méthode de Sanger.

Une mutation faux-sens rare a été retrouvée : NM_006218.2:c1093G>A (p.Glu365Lys), située au niveau de Chr3:g.179204536(GRCh38).

Cette mutation se situe au niveau de l'ADN codant pour l'isoforme α de la sous-unité catalytique de la phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase.

La substitution d'une guanine par une adénine au nucléotide 1093 modifiant le codon glutamate 365 en codon lysine a été observée avec une fréquence allélique de 22%, ce qui traduit l'existence probable d'un mosaïcisme cellulaire pour ce variant retrouvé au niveau gingival. Cette hypothèse est confortée par l'absence de détection de ce variant par séquençage Sanger des ADN leucocytaire et salivaire.

Ce variant faux sens rare qui n'a pas été retrouvé dans les études de la population générale (ESP, ExAC) a déjà été identifié au niveau somatique dans plusieurs types de tumeurs malignes (COSMIC) et chez des patients atteints de MCAP [10 ; 11].

Les modélisations bioinformatiques n'apportent pas une classification unanime de ce variant, cependant il touche un acide aminé très conservé qui se trouve dans le domaine C2

de la protéine et une étude fonctionnelle in vitro a démontré une activité oncogénique de la protéine mutante [154].

Ce variant faux sens dont la pathogénicité est documentée confirme sur le plan moléculaire le diagnostic de PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum).

V-2 : Discussion

L'identification de cette mutation dans un prélèvement parodontal est inédite, mais ce n'est pourtant pas la première fois qu'une mutation mosaïque du gène PIK3CA est retrouvée dans un prélèvement intrabuccal. En effet, début 2016, McDermott JH et al. avaient identifié une mutation mosaïque du gène PIK3CA (c2176G>A) dans l'ADN d'une dent permanente, et parmi les ADN des prélèvements sanguins, de cheveux et dentaires, c'est l'ADN dentaire qui avait montré le plus haut degré de mosaïcisme [151].

Une mutation mosaïque du gène AKT1, qui intervient dans la même voie de signalisation intracellulaire que le gène PIK3CA (voir partie I-5), avait été identifiée par Valera et al. dans un kyste odontogène chez une patiente atteinte du syndrome de Protée [156].

Comme nous le mentionnions dans la partie I-5, les mutations de PIK3CA impliquées dans le syndrome MCAP, telles que celle identifiée dans ce prélèvement parodontal, conduisent à une protéine p110alpha anormalement active qui autorise les cellules à une croissance et une division continues, augmentant ainsi la prolifération cellulaire et menant aux caractéristiques phénotypiques du MCAP telles que la mégalencéphalie, les anomalies vasculaires cutanées, les syndactylies et les hyperplasies [11]. Le même raisonnement pourrait expliquer l'aspect gingival bourgeonnant, hyperplasique et érythémateux de notre patiente.

Cette analyse génétique n'établit pas de façon certaine un lien causal entre la mutation retrouvée et l'état parodontal de notre patiente, mais constitue un argument très favorable à cette hypothèse.

D'autres cas cliniques seront nécessaires pour confirmer et préciser le lien entre les mutations du gène PIK3CA à l'origine du syndrome MCAP et les manifestations parodontales observées chez ces patients.

Enfin, nous tenons à insister sur l'intérêt de la biopsie gingivale qui est encore peu fréquemment employée pour le diagnostic des maladies génétiques. Ce mode de prélèvement mérite pourtant d'être mieux connu car il présente une voie d'abord peu invasive et l'opportunité de le réaliser dans la même séance que les soins dentaires en profitant ainsi de l'anesthésie locale.

Dans ce contexte il nous semble indispensable de renforcer le lien entre les équipes médicales et les chirurgien-dentistes dans le cadre de la prise en charge pluridisciplinaire de ces patients.

VI/ PROJET D'ARTICLE

MCAP SYNDROM : REVIEW AND REPORT OF A CASE WITH PIK3CA MUTATION IN A PERIODONTAL BIOPSY.

VI-1 : Abstract

Megalencephaly capillary malformation (MCAP) is a rare congenital disorder caused somatic mosaicism for various activating mutations in PIK3CA gene occurring during embryogenesis. MCAP is characterized by megalencephaly, capillary malformations, asymmetric growth, polymicrogyria, polydactyly, and syndactyly.

We report here the case of a 13 years old patient with unusual periodontal abnormalities that persist despite a conventional therapy for periodontal diseases.

We have not found any description of the intraoral situation in MCAP patients.

For the first time a mosaic activating mutation of PIK3CA gene (NM_006218.2 :c1093G>A), which had already been described in other tissues, was detected in a periodontal biopsy.

VI-2 : Introduction

Megalencephaly capillary malformation (MCAP) is a rare congenital disorder caused by somatic mosaicism for various activating mutations in PIK3CA occurring during embryogenesis [10]. MCAP is characterized by megalencephaly, capillary malformations, asymmetric growth, polymicrogyria, polydactyly, and syndactyly.

PIK3CA gene (locus 3q26.32) encodes the p110alpha protein, which is the alpha catalytic subunit of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) and plays a role in intracellular signaling. The PI3K signaling pathway is important for many cellular activities including cell growth, division, migration and survival. These functions make PI3K an essential protein in the development of tissues, including brain tissue and blood vessels. PIK3CA mutations involved in MCAP syndrom lead to an abnormally active p110alpha protein that allows cells to grow and divide continuously, thereby increasing cell

proliferation and leading to phenotypic characteristics of MCAP such as megalencephaly, capillary malformations, syndactyly and hyperplasia [11].

VI-3 : Clinical case report



Figure 18: Front photograph in 2016

We report here the case of a 13 years old patient who consulted in march 2015 for bleeding gums. Her general antecedents indicate a Megalencephaly-capillary malformations syndrom (MCAP), not confirmed by a genetic diagnosis. She is the second child of a non-consanguineous and asymptomatic couple, her two brothers are healthy.

The biometrics at birth revealed a weight at + 2DS and a cranial perimeter of 38cm (ie + 3DS). She had diffuse cutaneous lesions looking like cutis marmorata.

At 1 year, these cutaneous abnormalities had almost disappeared, only cutaneous capillary malformations persisted in the form of small, slightly marked, flat angiomas on the lower lip and the nape of the neck.

At 2 years the body asymmetry was clearly visible with the presence of a predominant hypertrophy in the right lower limb and the right hemiface. The cutaneous lesions had evolved with more pronounced red staining areas in the right thigh. Growth remained harmonious at +1.5 SD and macrocephaly was still present with a cranial perimeter of +4 SD. A delay in psychomotor development was noted.

At 3 years, growth slowed slightly to +0.8 SD and the brain perimeter was stable at +4 SD. Vasomotor phenomena on her right cheek during temperature variations were reported by her parents as well as epistaxis for 6 months occurring 1 to several times a week. Cerebral MRI found hemimegalencephaly with moderate ventricular asymmetry. A small skin biopsy was performed to establish a karyotype that was normal (the PIK3CA gene was not yet identified as the cause of MCAP syndrome, no genetic marker was therefore available for this condition).

At 5 years of age, a lipo-aspiration of the right cheek was performed in order to reduce the lipomatous hypertrophy which produced painful bites of the internal face of the cheek. On

this occasion, a karyotype was performed on the specimen of jugal intra-buccal tissue which had revealed nothing particular. Hemihypertrophy of the right thigh had decreased slightly following the implementation of lymphatic massages performed at the rate of two physiotherapy sessions per week and the wearing of a stocking.

At 7 years of age, statural and weight development returned to normal (+ 0.5 SDS for height and 0DS for weight) and the cranial perimeter stabilized at + 3DS. A brain MRI revealed a possible malformation of Chiari type I.

At the age of 12, her psychomotor development delay persisted. She presented also a slight inequality in the length of the lower limbs (2-3 mm) for which orthopedic soles had been made.

When we received her for an odontological consultation at 13 years, her medical treatments consisted of analgesics for chronic pain of the right lower limb.

Exobuccal examination revealed a slight right side dominant facial asymmetry. We did not observe cutaneous capillary malformations on her face (Figure 18).

At the endobuccal clinical examination we noticed (Figure 19) :

- The presence of a bimaxillary multi-ring orthodontic appliance.
- A major generalized gingival inflammation with spontaneous bleeding. Gums and papillae are oedematous and erythematous. The gingival phenotype was fine and reduced (according to Sophie-Myriam Dridi's classification [155]). The mesial papilla of the right upper lateral incisor was the most affected and had a budding appearance.
- A poor oral hygiene, plaque deposits were present on all dental surfaces (which could have been partly explained by the difficulty of brushing and the retention of plaque caused by the orthodontic appliance but also by the pain in contact with inflamed gums).



Figure 19: Initial oral situation.

We have established a classical periodontal therapy including :

- explanations to the patient and her parents about its illness (causes, conséquences and treatments)
- oral hygiene motivation and education
- antibiotic treatment (amoxicillin and metronidazole)
- the removal of multi-wavelength devices
- teeth scaling

After reevaluation we have decided to perform a root planing in two sessions under conscious sedation with MEOPA (given the age and anxiety of the patient)

A gingivectomy was also performed and samples of periodontal tissue in the most affected area (mesial papilla of the right upper lateral incisor) and salivary were send for a genetic analysis (Figure 20).



Figure 20: Intraoral situation after root planing and gingivectomy.

After 6 months the clinical improvement was notable but a gingival inflammation was persisting with induced bleeding and a budding and erythematous appearance of certain papillae, especially in mesial of the right upper lateral incisor (Figure 21).



Figure 21: At 6 months, end of the first phase of periodontal treatment.

We conducted a literature review in search of intraoral periodontal and mucosa abnormalities associated with MCAP syndrome. These abnormalities have already been reported to us by discussing with colleagues who received in odontological consultation patients with MCAP, but they have not yet been published.

VI-4 : Review

As we did not find any article reporting intraoral lesions in MCAP subjects we have chosen to orientate the review on the research of capillary malformations of the face in order to evaluate their distribution.

VI-4-a : Material and methods

A search on PubMed was carried out using the keywords "cutis marmorata telangiectatica congenita" and then with the keywords "megalencephaly-capillary malformation". The inclusion criteria were "case reports", "observational study", "review" and "systematic review".

212 studies have been referenced (the last search was carried out on 10/29/16).

Non-inclusion criteria were: "no clinical study with description of skin capillary malformations" (26 studies excluded), "study for which we were not able to obtain access to the content" (63 studies excluded).

123 studies were included (Figure 22).

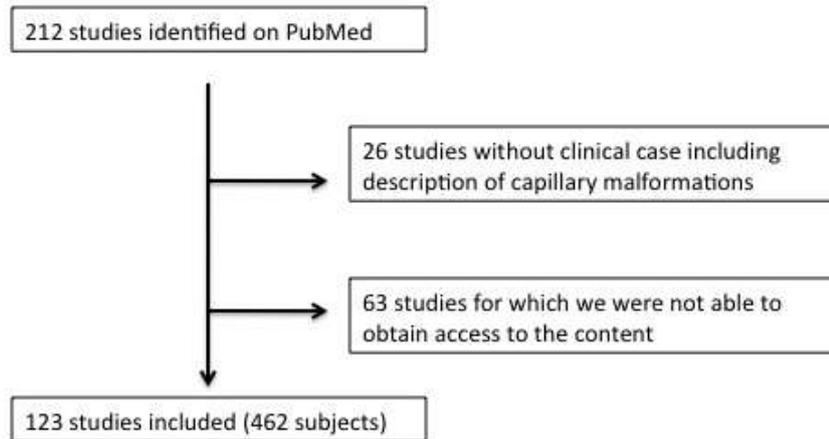


Figure 22: Flowchart.

VI-4-b : Results

462 subjects were identified among the 123 studies included.

Capillary malformations generalized to the whole body were described in 99 subjects, while 258 subjects showed localized lesions, and for the remaining 105 subjects the information was not available.

Capillary malformations on the face were found in 113 subjects, absent in 209 subjects, and the information was not available for the remaining 140 subjects.

The distribution of capillary malformations on the face is shown in (Figure 23) by the number of subjects and in (Figure 24) by percentages [31-153].

Location	Number of subjects with capillary malformation	Number of subjects without capillary malformation	Number of subjects for whom information was not available
Forehead	44	80	338
Upper eyelids	42	81	339
Nose	53	78	331
Philtrum	63	74	325
Wings of the nose	39	66	357
Zygomatic area	38	67	357
Temporal area	37	68	357
Cheeks	47	61	354
Upper lip	40	79	343
Lower lip	36	66	360
Chin	35	67	360

Figure 23: Distribution of capillary malformations in the face [31-153].



Figure 24: Distribution of capillary malformations in the face.

The percentages shown in Figure 24 correspond to the ratio :

$$\frac{\text{Subjects with capillary malformations}}{\text{Subjects with capillary malformations} + \text{Subjects without capillary malformations}} \times 100$$

This report does not take into account the subjects for which the information was not available. Assuming that the information was not mentioned because the subjects did not show any lesions, these percentages may be overestimated.

VI-5 : Genetic analysis

Gingival biopsy was performed on the mesial papilla of the right upper lateral incisor which was the most budding and erythematous area. A saliva sample was also analyzed.

Genetic analysis was carried out on the PIK3CA gene by a new generation sequencing process with confirmation of the variants by Sanger method.

A rare missense mutation was found : NM_006218.2:c1093G>A (p.Glu365Lys), located at the level of Chr3:g.179204536(GRCh38).

This mutation was located on the DNA coding for the alpha isoform of the catalytic subunit of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase.

The allelic frequency of this mutation was 22% which reflects the probable existence of a cellular mosaicism for this variant found in the gingival biopsy.

This hypothesis is supported by the absence of detection of this variant by Sanger sequencing of leukocyte and salivary DNAs.

VI-6 : Discussion

Whithin our review, the lack of information on periodontal and mucosal intraoral health of the subjects could be partly explained by :

- the age of the subjects who were mostly young children and even infants (periodontitis prevalence increases with age, moreover periodontitis can not exist without teeth)
- a global clinical examination was not concerned with the oral cavity because it was carried out by medical teams that are often multidisciplinary but do not include dental surgeons

This lack of intra-oral information on the subjects of these studies contrasts with the feelings of dental surgeons who had the opportunity to manage patients with MCAP. In fact they noticed an atypical gingival appearance (budding and erythematous) and an increased frequency of gingival and periodontal pathologies.

We were unable to carry out this review in a systematic way, mainly because of the difficulties encountered in accessing the content of almost a third of the referenced studies, which could not be included, but also because of the large proportion of subjects included in the studies for which information on the presence or absence of capillary malformations was not reported.

Additional case reports will be required to determine the set of associated periodontal and mucosal pathologies in MCAP patients.

VI-7 : Conclusion

The identification of this mosaic missense mutation on PIK3CA gene in a periodontal biopsy is unprecedented. However it is not the first time that a mosaic mutation of the PIK3CA gene is found in an intraoral sample. Indeed, Mc Dermott JH and coll. had identified a mosaic mutation of the PIK3CA gene (c2176G>A) in the DNA of a permanent tooth. Among the DNA

of the blood, hair and dental samples, it was the dental DNA which had shown the highest degree of mosaicism [151].

Valera and coll. identified a mosaic mutation of the AKT1 gene, which occurs in the same intracellular signaling pathway as the PIK2CA gene, in an odontogenic cyst of a patient with Proteus syndrom [155].

The gingival biopsy is rarely used for the diagnosis of genetic diseases. Nevertheless it deserves to be better known as it presents a minimally invasive access and the opportunity to realize it in the same session as the dental care taking advantage of local anesthesia.

As part of the multidisciplinary care of these patients, a closer link with surgical-dental teams should be considered for the treatment of any associated periodontal abnormalities as well as for taking samples for genetic analysis and diagnosis.

Written consent was obtained from the parents of our patient for publication of this case report.

CONCLUSION

Notre revue de la littérature a montré que près d'un patient sur trois atteint de Mégalencéphalie-malformations capillaires (MCAP) présente des malformations capillaires cutanées au niveau du visage, cependant aucun article ne décrivait la situation parodontale de leurs sujets.

Pourtant, nous avons observé chez notre patiente atteinte de MCAP un aspect parodontal atypique. Elle présentait des papilles bourgeonnantes et érythémateuses qui rappellent les hyperplasies et les malformations capillaires cutanées fréquemment rencontrées dans le cadre de ce syndrome.

De plus, la détection d'une mutation mosaïque du gène PIK3CA (NM_006218.2:c1093G>A (p.Glu365Lys)), située au niveau de Chr3:g.179204536(GRCh38)) dans un prélèvement de tissu parodontal chez cette patiente a établi le diagnostic génétique moléculaire de MCAP. Le caractère mosaïque de cette mutation a été confirmé par la fréquence allélique de 22% retrouvée dans l'échantillon parodontal et l'absence de mutation dans les prélèvements sanguins et salivaires.

La prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de MCAP, fait intervenir actuellement les spécialités suivantes : neurologie, ophtalmologie, cardiologie, génétique moléculaire, orthopédie, échographie avec Doppler, radiologie, audiométrie, kinésithérapie, psychologie et dermatologie [1].

Il apparaît indispensable d'établir un lien plus étroit avec les équipes de chirurgie-dentaire pour le traitement des anomalies parodontales associées (qui faisaient partie des doléances principales de notre patiente en terme de douleur) et pour la réalisation de prélèvements intra-buccaux destinés à l'analyse et au diagnostic génétique.

Enfin ce travail souligne l'intérêt du prélèvement parodontal dans le diagnostic de maladies génétiques. Il présente en effet des avantages par rapport à d'autres techniques de

prélèvement. Sa voie d'abord est peu invasive, la cicatrisation du site de prélèvement est rapide et il est possible de le réaliser dans une séance commune avec les soins bucco-dentaires en profitant ainsi de l'anesthésie locale.

Ce travail constitue d'après nos recherches la première description de la maladie parodontale d'un patient atteint de MCAP et confirme l'intérêt diagnostique d'un prélèvement gingival dans ces syndromes à expression mosaïque.

Le Président du Jury,

Le Directeur de Thèse,

Vu le 13.02.2017.


P. Baillet-Lussier.

Vu le 13.02.17

Dr M. P. P. P.


BIBLIOGRAPHIE

- [1] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10805&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MCAP&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-megalencephalie-malformation-capillaire-polymicrogyrie&title=Syndrome-megalencephalie-malformation-capillaire-polymicrogyrie&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10805&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MCAP&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-megalencephalie-malformation-capillaire-polymicrogyrie&title=Syndrome-megalencephalie-malformation-capillaire-polymicrogyrie&search=Disease_Search_Simple) , le 29/11/2016.
- [2] Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN, Bull MJ, Curry CJ, Hall BD, Higgins JV, Stevens CA, Twersky S, Weksberg R, Dobyns WB. 1997. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome: A distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormality. *Am J Med Genet* 70:67–73.
- [3] Toriello HV, Mulliken JB. Accurately renaming macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita (M-CMTC) as macrocephaly-capillary malformation (M-CM). *Am J Med Genet* 2007 Part A 143A:3009.
- [4] Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ, Shin HT, Chamlin S, Schaffer JV, Paller AS. The misnomer "macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome": report of 12 new cases and support for revising the name to macrocephaly-capillary malformations. *Arch Dermatol*. 2009 Mar;145(3):287-93.
- [5] Laura Papettia, Luigi Taranib, Francesco Nicitaa, Martino Ruggieric, Chiara Mattiuccib, Francesca Mancinib, Fabiana Ursittia, Alberto Spalicea. Macrocephaly-capillary malformation syndrome : Description of a case and review of clinical diagnostic criteria. *Brain and Development*. Volume 34, Issue 2, February 2012, Pages 143–147.
- [6] Mirzaa GH., Conway RL., Gripp KW., Dobyns W., Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: Two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. 2012. *American Journal of Medical Genetics Part A* 158A(2):269-91
- [7] Franceschini P, Licata D, Di Cara G, Guala A, Franceschini D, Genitori L. 2000. Macrocephaly-Cutis marmorata telangiectatica congenita without cutis marmorata ? *Am J Med Genet*. 2000 Feb 14;90(4):265-9.

- [8] Robertson SP, Gattas M, Rogers M, Adès LC. 2000. Macrocephaly--cutis marmorata telangiectatica congenita: report of five patients and a review of the literature. *Clin Dysmorphol*, 2000 Jan;9(1):1-9.
- [9] Mercedes E. Gonzalez M.D., Cynthia J. Burk M.D., Deborah S. Barbouth M.D., Elizabeth Alvarez Connelly M.D. Macrocephaly-Capillary Malformation: A Report of Three Cases and Review of the Literature, *Pediatric Dermatology*, mai 2009, 10.1111/j.1525-1470.2009.00924.x.
- [10] Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, St-Onge J, Schwartzenuber JA, Gripp KW, Nikkel SM, Worthylake T, Sullivan CT, Ward TR, Butler HE, Kramer NA, Albrecht B, Armour CM, Armstrong L, Caluseriu O, Cytrynbaum C, Drolet BA, Innes AM, Lauzon JL, Lin AE, Mancini GM, Meschino WS, Reggin JD, Sagggar AK, Lerman-Sagie T, Uyanik G, Weksberg R, Zirn B, Beaulieu CL. Finding of Rare Disease Genes (FORGE) Canada Consortium, Majewski J, Bulman DE, O'Driscoll M, Shendure J, Graham JM Jr, Boycott KM, Dobyns WB. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012;44:934–40.
- [11] Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 May;163C(2):122-30. doi: 10.1002/ajmg.c.31361. Epub 2013 Apr 16.
- [12] Mirzaa G, Conway R, Graham JM Jr, et al. PIK3CA-Related Segmental Overgrowth. 2013 Aug 15. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016
- [13] Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, Tranebjaerg L, Magee A, Hennekam RC, Mueller RF, Brueton L, Super M, Steen-Johnsen J, Donnai D. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly--a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol*. 1997 Oct;6(4):291-302.
- [14] Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, López-Gutierrez JC, Gean E, Martorell L, Lapunzina P. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3101-6.

- [15] Lapunzina P, Gairí A, Delicado A, Mori MA, Torres ML, Goma A, Navia M, Pajares IL. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: report of six new patients and a review. *Am J Med Genet A*. 2004 Sep 15;130A(1):45-51.
- [16] Conway RL, Danielpour M, Graham JM Jr. Surgical management of cerebellar tonsillar herniation in three patients with macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2007 Apr;106(4 Suppl):296-301.
- [17] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. 2016. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. 2014. *Am J Med Genet Part A* 167A:287–295.
- [18] Gymnopoulos M1, Elsliger MA, Vogt PK. Rare cancer-specific mutations in *PIK3CA* show gain of function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 27;104(13):5569-74. Epub 2007 Mar 21.
- [19] Di Donato N, Rump A, Mirzaa GM, Alcantara D, Oliver A, Schrock E, Dobyns WB, O’Driscoll M. Identification and Characterization of a Novel Constitutional *PIK3CA* Mutation in a Child Lacking the Typical Segmental Overgrowth of « *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum ». *Human Mutation* 2016 Mar ;37(3) :242-5.
- [20] Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. *Parodontologie*. Elsevier M. 2005.
- [21] Moulis E. *Le parodonte de l’enfant*. In. 2013.
- [22] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Parodontopathies : diagnostic et traitements*. 2002.
- [23] Jeffrey A Dean; David R Avery; Ralph E McDonald. *McDonald's and Avery's dentistry for the child and adolescent*. Elsevier. 2011.
- [24] Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *Journal of Periodontology*, 1967, 38 : 610-616.
- [25] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998. Feb;25(2):134-44.
- [26] Naulin-Ifi C, Manière M-C. *Pathologie de la muqueuse et du parodonte en odontologie pédiatrique clinique* ; ed CdP Paris 2011.
- [27] Cabanilla L, Molinari G. Clinical consideration in the management of inflammatory periodontal diseases in children and adolescent. *J Dent Child* 2009 ; 76 : 101-108.
- [28] Loe H, Theilade E et Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* 1965;36:177-187.

- [29] El Aloussi M, Bouziane A, Ameziane R et Benzarti N. Gingivites chez l'enfant : caractéristiques et formes cliniques. *Information Dentaire* 2003;85(38):2805-2815.
- [30] American Association of Pediatric Dentistry, Guideline for periodontal therapy, 2014. www.aapd.org.
- [31] Van Schaik SM, Reneman L, Engelen M, Roos YB, Poll-The BT. Strokeliike episodes and cutis marmorata telangiectatica congenita. *Journal of Child Neurology* 2015, Vol. 30(1) 129-132.
- [32] Abumansour IS, Hijazi H, Alazmi A, Alzahrani F, Bashiri FA, Hassan H, Alhaddab M, Alkuraya FS. ARL6IP6, a susceptibility locus for ischemic stroke, is mutated in a patient with syndromic Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Hum Genet.* 2015 Aug;134(8):815-22.
- [33] Ma H, Liao M, Qiu S, Luo R, Lu R, Lu C. The case of a boy with nevus of Ota, extensive Mongolian spot, nevus flammeus, nevus anemicus and cutis marmorata telangiectatica congenita: a unique instance of phacomatosis pigmentovascularis. *An Bras Dermatol.* 2015 May-Jun;90(3 Suppl 1):10-2.
- [34] Kenza Baline, Hakima Benchikhi. Cutis marmorata telangiectatica congenita revealing neonatal lupus. *Pan Afr Med J.* 2014 Aug 27;18:339.
- [35] Lunge SB, Mahajan P. Cutis marmorata telangiectatica congenita restricted to both breasts in a young female. *Dermatol Pract Concept.* 2014 Jul 31;4(3):89-92.
- [36] Nami Shimizu, Koichi Nakagawa, Mari Taguchi, Aya Okabayashi, Masaru Kishida, Rie Kinoshita, Hisayoshi Imanishi, Kazuyoshi Fukai, Daisuke Tsuruta. Unusual case of phakomatosis pigmentovascularis in a Japanese female infant associated with three phakomatoses: Port-wine stain, dermal melanocytosis and cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Dermatol.* 2015 Oct;42(10):1006-7.
- [37] Corona-Rivera JR, Acosta-León J, León-Hernández MÁ, Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Co-occurrence of hemiscrotal agenesis with cutis marmorata telangiectatica congenita and hydronephrosis affecting the same side of the body. *Am J Med Genet A.* 2014 Jan;164A(1):199-203.
- [38] Vinoth N. Ponnurangam, Venkataraman Paramasivam. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Indian Dermatol Online J.* 2014 Jan;5(1):80-2.
- [39] Soohoo JR, McCourt EA, Lenahan DS, Oliver SC. Fluorescein angiogram findings in a case of cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013 Jul-Aug;44(4):398-400.

- [40] Pernet C, Guillot B, Bigorre M, Bessis D. Focal and atrophic cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):e268-9.
- [41] Trevisan F, Cunha PR, Pinto CA, Cattete FG. Cutaneous neonatal lupus with cutis marmorata telangiectatica congenita-like lesions. *An Bras Dermatol*. 2013 May-Jun;88(3):428-31.
- [42] De Maio C, Pomero G, Delogu A, Briatore E, Bertero M, Gancia P. Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm female newborn: case report and review of the literature. *Pediatr Med Chir*. 2014 Aug 31;36(4):90.
- [43] Pleimes M, Göttler S, Weibel L. Characteristic congenital reticular erythema: cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Pediatr*. 2013 Aug;163(2):604-604.e1.
- [44] Sharma J. Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *J Clin Neonatol*. 2013 Oct;2(4):199.
- [45] Matic A, Pricic S, Matic M, Velisavljev Filipovic G, Ristivojevic A. Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm newborn - Case report and literature review. *Iran Red Crescent Med J*. 2012 Sep;14(9):578-83.
- [46] Levy R, Lam JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ*. 2011 Mar 8;183(4):E249-51.
- [47] Halbesleben JJ, Cleveland MG, Stone MS. Diffuse dermal angiomatosis arising in cutis marmorata telangiectatica congenita. *Arch Dermatol*. 2010 Nov;146(11):1311-3.
- [48] Adachi K, Togashi S, Sasaki K, Sekido M. Laser therapy treatment of phacomatosis pigmentovascularis type II: two case reports. *J Med Case Rep*. 2013 Feb 27;7:55.
- [49] Martínez-Lage JF, Guillén-Navarro E, Almagro MJ, Felipe-Murcia M, López López-Guerrero A, Galarza M. Hydrocephalus and Chiari type 1 malformation in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a case-based update. *Childs Nerv Syst*. 2010 Jan;26(1):13-8.
- [50] Mitha AP, Bullivant KJ, Lauzon JL, Hader WJ. Endoscopic third ventriculostomy to treat hydrocephalus associated with macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Oct;4(4):397-401.
- [51] Katugampola R, Moss C, Mills C. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: A case report and review of salient features. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):697-702.
- [52] Franklin B, Gasco J, Rangel-Castilla L, Nauta HJ. Apnea and macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *Brain Dev*. 2009 Oct;31(9):706-9.

- [53] Spitzer MS, Szurman P, Rohrbach JM, Aisenbrey S. Bilateral congenital glaucoma in a child with cutis marmorata telangiectatica congenita: a case report. *lin Monbl Augenheilkd*. 2007 Jan;224(1):66-9.
- [54] Del Boz J, Serrano Mdel M, Gómez E, Vera A. Neonatal lupus erythematosus and cutis marmorata telangiectatica congenita-like lesions. *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1206-8.
- [55] Girard C, Bessis D, Guillot B. Macrocephaly - Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Ann Dermatol Venereol*. 2006 Apr;133(4):349-52.
- [56] Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol*. 1999 Jan;135(1):34-8.
- [57] Heughan CE, Kanigsberg N. Cutis marmorata telangiectatica congenita and neonatal lupus. *Pediatr Dermatol*. 2007 May-Jun;24(3):320-1.
- [58] Chatterjee R, Dey S. Cutis marmorata telangiectatica congenita with skin ulcerations in a new born. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):375-7.
- [59] Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ, Shin HT, Chamlin S, Schaffer JV, Paller AS. The misnomer "macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome": report of 12 new cases and support for revising the name to macrocephaly-capillary malformations. *Arch Dermatol*. 2009 Mar;145(3):287-93.
- [60] Canham NL, Holder SE. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a report on the natural history of a mild case. *Clin Dysmorphol*. 2008 Oct;17(4):279-81.
- [61] Hu IJ, Chen MT, Tai HC, Tsao PN, Chou HC, Hsieh WS. Cutis marmorata telangiectatica congenita with gangrenous ulceration and hypovolaemic shock. *Eur J Pediatr*. 2005 Jul;164(7):411-3. Epub 2005 Apr 6.
- [62] Carcao M, Blaser SI, Grant RM, Weksberg R, Siegel-Bartelt J. MRI findings in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *Am J Med Genet*. 1998 Mar 5;76(2):165-7.
- [63] Pehr K, Moroz B. Cutis marmorata telangiectatica congenita: long-term follow-up, review of the literature, and report of a case in conjunction with congenital hypothyroidism. *Pediatr Dermatol*. 1993 Mar;10(1):6-11.
- [64] Picascia DD, Esterly NB. Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of 22 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jun;20(6):1098-1104.
- [65] Gruppo RA, DeGrauw TJ, Palasis S, Kalinyak KA, Bofinger MK. Strokes, cutis marmorata telangiectatica congenita, and factor V Leiden. *Pediatr Neurol*. 1998 Apr;18(4):342-5.

- [66] Nicholls DS, Harper JI. Cutis marmorata telangiectatica congenita with soft-tissue herniations on the lower legs. *Clin Exp Dermatol*. 1989 Sep;14(5):369-70.
- [67] Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):319-23.
- [68] Del Boz González J, Serrano Martín MM, Vera Casaño A. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Review of 33 cases. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Dec;69(6):557-64.
- [69] Boente Mdel C, Obeid R, Asial RA, Bibas-Bonet H, Coronel AM, Happle R. Cutis tricolor coexistent with cutis marmorata telangiectatica congenita: "phacomatosis achromico-melano-marmorata". *Eur J Dermatol*. 2008 Jul-Aug;18(4):394-6.
- [70] Elahi B, Ramyar A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Saudi Med J*. 2006 Nov;27(11):1751-3.
- [71] Fayol L, Garcia P, Denis D, Philip N, Simeoni U. Adams-Oliver syndrome associated with cutis marmorata telangiectatica congenita and congenital cataract: a case report. *Am J Perinatol*. 2006 Apr;23(3):197-200.
- [72] Vogel AM, Paltiel HJ, Kozakewich HP, Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ. Iliac artery stenosis in a child with cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Pediatr Surg*. 2005 Jul;40(7):e9-12.
- [73] Nyberg RH, Uotila J, Kirkinen P, Rosendahl H. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome--prenatal signs in ultrasonography. *Prenat Diagn*. 2005 Feb;25(2):129-32.
- [74] Marotti F, Bertolani MF, Palumbo C. Bone growth, modeling and remodeling in a supernumerary metatarsal bone associated with segmental gigantism in cutis marmorata telangiectatica congenita. *Histol Histopathol*. 2004 Apr;19(2):413-20.
- [75] Takenaka H, Yasuno H, Kishimoto S. Localized cutis marmorata telangiectatica congenita on the back of a young man. *J Dermatol*. 2003 Oct;30(10):727-9.
- [76] Torrelo A, Zambrano A, Happle R. Cutis marmorata telangiectatica congenita and extensive mongolian spots: type 5 phacomatosis pigmentovascularis. *Br J Dermatol*. 2003 Feb;148(2):342-5.
- [77] Mazereeuw-Hautier J, Carel-Caneppele S, Bonafé JL. Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of two persistent cases. *Pediatr Dermatol*. 2002 Nov-Dec;19(6):506-9.

- [78] Ben-Amitai D, Merlob P, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita and hypospadias: report of 4 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jul;45(1):131-2.
- [79] Gerritsen MJ, Steijlen PM, Brunner HG, Rieu P. Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of 18 cases. *Br J Dermatol*. 2000 Feb;142(2):366-9.
- [80] Franceschini P, Licata D, Di Cara G, Guala A, Franceschini D, Genitori L. Macrocephaly-Cutis marmorata telangiectatica congenita without cutis marmorata? *Am J Med Genet*. 2000 Feb 14;90(4):265-9.
- [81] Sánchez P, Bosch RJ, Herrera E. Cutis marmorata telangiectatica congenita: crossed limb dimelia. *Ann Dermatol Venereol*. 1992;119(9):647-50.
- [82] Björnsdóttir US, Laxdal T, Björnsson J. Cutis marmorata telangiectatica congenita with terminal transverse limb defects. *Acta Paediatr Scand*. 1988 Sep;77(5):780-2.
- [83] Gelmetti C, Schianchi R, Ermacora E. Cutis marmorata telangiectatica congenita. 4 new cases and review of the literature. *Ann Dermatol Venereol*. 1987;114(12):1517-28.
- [84] Gelmetti C, Console V, Schianchi R, Missaglia R. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Description of a further case. *Pediatr Med Chir*. 1986 Nov-Dec;8(6):907-9.
- [85] Spraker MK, Stack C, Esterly NB. Congenital generalized fibromatosis: a review of the literature and report of a case associated with porencephaly, hemiatrophy, and cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 2):365-71.
- [86] Altman AR, Tschen JA, Wolf JE Jr. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a case report. *Pediatr Dermatol*. 1984 Jan;1(3):223-5.
- [87] Murphy CC, Khong CH, Ward WJ, Morgan WH. Late-onset pediatric glaucoma associated with cutis marmorata telangiectatica congenita managed with Molteno implant surgery: case report and review of the literature. *J AAPOS*. 2007 Oct;11(5):519-21.
- [88] Conway RL, Danielpour M, Graham JM Jr. Surgical management of cerebellar tonsillar herniation in three patients with macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2007 Apr;106(4 Suppl):296-301.
- [89] Torrelo A, Zambrano A, Happle R. Large aberrant Mongolian spots coexisting with cutis marmorata telangiectatica congenita (phacomatosis pigmentovascularis type V or phacomatosis cesiomarmorata). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Mar;20(3):308-10.
- [90] Giuliano F, David A, Edery P, Sigaudy S, Bonneau D, Cormier-Daire V, Philip N. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: seven cases including two with unusual cerebral manifestations. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 1;126A(1):99-103.

- [91] Fujita M, Darmstadt GL, Dinulos JG. Cutis marmorata telangiectatica congenita with hemangiomatous histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun;48(6):950-4.
- [92] Sills ES, Harmon KE, Tucker MJ. First reported convergence of premature ovarian failure and cutis marmorata telangiectatica congenita. *Fertil Steril*. 2002 Dec;78(6):1314-6.
- [93] Yano S, Watanabe Y. Association of arrhythmia and sudden death in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome. *Am J Med Genet*. 2001 Aug 1;102(2):149-52.
- [94] Bormann G, Wohlrab J, Fischer M, Marsch WC. Cutis marmorata telangiectatica congenita: laser doppler fluxmetry evidence for a functional nervous defect. *Pediatr Dermatol*. 2001 Mar-Apr;18(2):110-3.
- [95] Amitai DB, Fichman S, Merlob P, Morad Y, Lapidot M, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol*. 2000 Mar-Apr;17(2):100-4.
- [96] Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN, Bull MJ, Curry CJ, Hall BD, Higgins JV, Stevens CA, Twersky S, Weksberg R, Dobyns WB. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet*. 1997 May 2;70(1):67-73.
- [97] Wong V. Cutis marmorata telangiectatica congenita: an unusual presentation with monoatropy in two Chinese children. *J Paediatr Child Health*. 1997 Feb;33(1):71-3.
- [98] Chen CP, Chen HC, Liu FF, Jan SW, Chern SR, Wang TY, Hung HY. Cutis marmorata telangiectatica congenita associated with an elevated maternal serum human chorionic gonadotrophin level and transitory isolated fetal ascites. *Br J Dermatol*. 1997 Feb;136(2):267-71.
- [99] Carrascosa JM, Ribera M, Bielsa I, Coroleu W, Ferrándiz C. Cutis marmorata telangiectatica congenita or neonatal lupus? *Pediatr Dermatol*. 1996 May-Jun;13(3):230-2.
- [100] Dyll-Smith D, Ramsden A, Laurie S. Adams-Oliver syndrome: aplasia cutis congenita, terminal transverse limb defects and cutis marmorata telangiectatica congenita. *Australas J Dermatol*. 1994;35(1):19-22.
- [101] Suarez SM, Grossman ME. Localized cutis marmorata telangiectatica congenita. *Pediatr Dermatol*. 1991 Dec;8(4):329-31
- [102] South DA, Jacobs AH. Cutis marmorata telangiectatica congenita (congenital generalized phlebectasia). *J Pediatr*. 1978 Dec;93(6):944-9.

- [103] Soo MT, Lo KK, Leung LC. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Hong Kong Med J. 2007 Dec;13(6):491-2.
- [104] Sahin A, Celebi N, Doğan R, Canbay O, Uzümcügil F, Aypar U. Lumbar sympathetic blockade in a patient with cutis marmorata telangiectatica congenita. Paediatr Anaesth. 2006 Dec;16(12):1292-3.
- [105] Dinleyici EC, Tekin N, Aksit MA, Kilic Z, Adapinar B, Bozan G. Macrocephaly-Cutis marmorata telangiectatica congenita with atrial septal aneurysm and magnetic resonance imaging (MRI) findings. Pediatr Int. 2004 Jun;46(3):366-7.
- [106] Schultz RB, Kocoshis S. Cutis marmorata telangiectatica congenita and neonatal ascites. J Pediatr. 1979 Jul;95(1):157.
- [107] Way BH, Herrmann J, Gilbert EF, Johnson SA, Opitz JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita. J Cutan Pathol. 1974;1(1):10-25.
- [108] Imafuku S, Tashiro A, Furue M, Nakayama J. Cutis marmorata telangiectatica congenita manifesting as port-wine stain at birth. J Dermatol. 2008 Jul;35(7):471-2.
- [109] Chang BP, Hsu CH, Chen HC, Hsieh JW. An infant with extensive Mongolian spot, naevus flammeus and cutis marmorata telangiectatica congenita: a unique case of phakomatosis pigmentovascularis. Br J Dermatol. 2007 May;156(5):1068-71.
- [110] Khanna N, Curry ML, Carder KR. Cutis marmorata telangiectatica congenita in unique association with imperforate anus and myelodysplasia. J Am Acad Dermatol. 2005 Nov;53(5):904-5.
- [111] Manikoth P, Nair PA, Pai MG, Ajmi MA. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Mar;90(2):F169.
- [112] Nyrnes SA, Vesterhus P, Johnsen PO. Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 May 1;123(9):1206-7.
- [113] Mégarbané A, Haddad J, Lyonnet S, Clayton-Smith J. Child with overgrowth, pigmentary streaks, polydactyly, and intestinal lymphangiectasia: macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome or new disorder? Am J Med Genet A. 2003 Jan 15;116A(2):184-7.
- [114] Morgan JM, Naisby GP, Carmichael AJ. Cutis marmorata telangiectatica congenita with hypoplasia of the right iliac and femoral veins. Cutis marmorata telangiectatica congenita with hypoplasia of the right iliac and femoral veins. Br J Dermatol. 1997 Jul;137(1):119-22.

- [115] Weillepp AE, Eichenfield LF. Association of glaucoma with cutis marmorata telangiectatica congenita: a localized anatomic malformation. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Aug;35(2 Pt 1):276-8.
- [116] O'Toole EA, Deasy P, Watson R. Cutis marmorata telangiectatica congenita associated with a double aortic arch. *Pediatr Dermatol.* 1995 Dec;12(4):348-50.
- [117] Kremer I, Metzker A, Yassur Y. Intraoperative suprachoroidal hemorrhage in congenital glaucoma associated with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep;109(9):1199-200.
- [118] Yi G, Oh M. Cutis marmorata telangiectatica congenita: early detection in two premature infants. *Pediatr Dermatol.* 2000 May-Jun;17(3):240-1.
- [119] Lewis-Jones MS, Evans S, Graham-Brown RA. Cutis marmorata telangiectatica congenita--a report of two cases occurring in male children. *Clin Exp Dermatol.* 1988 Mar;13(2):97-9.
- [120] Dupont C. Cutis marmorata telangiectatica congenita (Van Lohuizen's syndrome). *Br J Dermatol.* 1977 Oct;97(4):437-9.
- [121] Fitzsimmons JS, Starks M. Cutis marmorata telangiectatica congenita or congenital generalized phlebectasia. *Arch Dis Child.* 1970 Oct;45(243):724-6.
- [122] Coste K, Sarret C, Cisse A, Delabaere A, Francannet C, Vanlieferinghen P. Macrocephaly-capillary malformation. A neonatal case. *Arch Pediatr.* 2012 Sep;19(9):917-20.
- [123] Lentner A, Böhler U, Wittkopf-Baumann C, Younossi H, Grussendorf-Conen EI. Painful cutis marmorata teleangiectatica congenita. *Hautarzt.* 1992 Oct;43(10):657-60.
- [124] Kennedy C, Oranje AP, Keizer K, van den Heuvel MM, Catsman-Berrevoets CE. Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Int J Dermatol.* 1992 Apr;31(4):249-52.
- [125] Toriello HV, Graff RG, Florentine MF, Lacina S, Moore WD. Scalp and limb defects with cutis marmorata telangiectatica congenita: Adams-Oliver syndrome? *Am J Med Genet.* 1988 Feb;29(2):269-76.
- [126] Resende CI, Araujo C, Vieira AP, Brito C. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *BMJ Case Rep.* 2013 Oct 17;2013.
- [127] Döcker D, Schubach M, Menzel M, Spaich C, Gabriel HD, Zenker M, Bartholdi D, Biskup S. Germline PTPN11 and somatic PIK3CA variant in a boy with megalencephaly-capillary malformation syndrome (MCAP)--pure coincidence? *Eur J Hum Genet.* 2015 Mar;23(3):409-12.

- [128] Watson T, Martinez E, Crabbe D, Chetcuti P, Kraft JK. Renal lymphangiomatosis, interrupted IVC with persistent primitive hepatic venous plexus and multiple anomalous venous channels: parts of an overlap syndrome? *Pediatr Radiol*. 2012 Feb;42(2):253-6.
- [129] Swarr DT, Khalek N, Treat J, Horton MA, Mirzaa GM, Riviere JB, Dobyns WB, Zackai EH. Expanding the differential diagnosis of fetal hydrops: an unusual prenatal presentation of megalencephaly-capillary malformation syndrome. *Prenat Diagn*. 2013 Oct;33(10):1010-2.
- [130] Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, López-Gutierrez JC, Gean E, Martorell L, Lapunzina P. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3101-6.
- [131] Lederer D, Rack K, Boulanger S, Battisti O, Verellen-Dumoulin C. Discordant monozygotic twins for macrocephaly-capillary malformation. *Am J Med Genet A*. 2012 Jun;158A(6):1509-11.
- [132] Kuint J, Globus O, Ben Simon GJ, Greenberger S. Macrocephaly-capillary malformation presenting with fetal arrhythmia. *Pediatr Dermatol*. 2012 May-Jun;29(3):384-6.
- [133] Luk HM, Lo IF, Lai CW, Yeung WL, Lam ST. Macrocephaly-capillary malformation: a report of four Chinese patients and literature review. *Clin Dysmorphol*. 2012 Apr;21(2):64-8.
- [134] Gonzalez ME, Burk CJ, Barbouth DS, Connelly EA. Macrocephaly-capillary malformation: a report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2009 May-Jun;26(3):342-6.
- [135] Bilginer B, Onal MB, Bahadir S, Akalan N. Aplasia cutis congenita of the scalp, skull and dura associated with Adams-Oliver syndrome. *Turk Neurosurg*. 2008 Apr;18(2):191-3.
- [136] Tubbs RS, Smyth MD, Wellons JC, Blount JP, Oakes WJ. Cutaneous manifestations and the Chiari I malformation. *Pediatr Neurol*. 2003 Sep;29(3):250-2.
- [137] Gambichler T, Rapp S, Sauermann K, Jansen T, Hoffmann K, Altmeyer P. Uncommon vascular naevi associated with focal acantholytic dyskeratosis. *Clin Exp Dermatol*. 2002 May;27(3):195-8.
- [138] Larralde M, Santos-Muñoz A, Rodríguez Cáceres M, Ciardiullo A. Phacomatosis pigmentovascularis type Va in a 3-month old. *Pediatr Dermatol*. 2008 Mar-Apr;25(2):198-200.
- [139] Temtamy SA, Aglan MS, Ashour AM, Zaki MS. Adams-Oliver syndrome: further evidence of an autosomal recessive variant. *Clin Dysmorphol*. 2007 Jul;16(3):141-9.

- [140] Hinek A, Jain S, Taylor G, Nykanen D, Chitayat D. High copper levels and increased elastolysis in a patient with cutis marmorata telangiectasia congenita. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 1;146A(19):2520-7.
- [141] Patel MS, Taylor GP, Bharya S, Al-Sanna'a N, Adatia I, Chitayat D, Suzanne Lewis ME, Human DG. Abnormal pericyte recruitment as a cause for pulmonary hypertension in Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Sep 1;129A(3):294-9.
- [142] Verdyck P, Holder-Espinasse M, Hul WV, Wuyts W. Clinical and molecular analysis of nine families with Adams-Oliver syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2003 Jun;11(6):457-63.
- [143] Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, Danielpour M, Lee J, Sanchez-Lara PA, Butler MG, Zackai E, Campbell L, Saitta SC, Clericuzio CL, Milunsky JM, Hoyme HE, Shieh J, Moeschler JB, Crandall B, Lauzon JL, Viskochil DH, Harding B, Graham JM Jr. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am J Med Genet A*. 2007 Dec 15;143A(24):2981-3008.
- [144] Mempel M, Abeck D, Lange I, Strom K, Caliebe A, Beham A, Kautza M, Worret WI, Neubauer BA, Ring J, Schröder H, Fölster-Holst R. The wide spectrum of clinical expression in Adams-Oliver syndrome: a report of two cases. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1157-60.
- [145] Andreev VC, Pramatarov K. Cutis marmorata telangiectatica congenita in two sisters. *Br J Dermatol*. 1979 Sep;101(3):345-50.
- [146] Du G, Zhang X, Zhang T. Cutis marmorata telangiectatica congenita and aberrant Mongolian spots: Type V phacomatosis pigmentovascularis or phacomatosis cesiomarmorata. *JAAD Case Rep*. 2016 Jan 23;2(1):28-30.
- [147] Ilhan O, Ozer EA, Ozdemir SA, Akbay S, Memur S, Kanar B, Akar M, Sutcuoglu S, Tatli MM. Congenital cutis marmorata telangiectatica and syndactyly in a preterm: case report. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Apr;114(2):e111-3.
- [148] Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Tohyama J. Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev*. 2016 Nov;38(10):950-953.
- [149] Loughan AR, Harrell M, Perna R, Allen A, Suddarth B. Megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria: A review and complex pediatric case report. *Appl Neuropsychol Child*. 2016 May 23:1-9.

- [150] Segal D, Heary RF, Sabharwal S, Barry MT, Ming X. Severe holocord syrinx in a child with megalencephaly-capillary malformation syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2016 Jul;18(1):79-82.
- [151] McDermott JH, Byers H, Clayton-Smith J. Detection of a mosaic PIK3CA mutation in dental DNA from a child with megalencephaly capillary malformation syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2016 Jan;25(1):16-8.
- [152] Nellist M, Schot R, Hoogeveen-Westerveld M, Neuteboom RF, van der Louw EJ, Lequin MH, Bindels-de Heus K, Sibbles BJ, de Coo R, Brooks A, Mancini GM. Germline activating AKT3 mutation associated with megalencephaly, polymicrogyria, epilepsy and hypoglycemia *Mol Genet Metab.* 2015 Mar;114(3):467-73
- [153] Atsuko Harada. Fuyuki Miya. Hidetsuna Utsunomiya. Mitsuhiro Kato.Takumi Yamanaka. Tatsuhiko Tsunoda. Kenjiro Kosaki. Yonehiro Kanemura. Mami Yamasaki. Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in AKT3. *Childs Nerv Syst.* 2015 Mar;31(3):465-71.
- [154] Oda K, Okada J, Timmerman L, Rodriguez-Viciana P, Stokoe D, Shoji K, Taketani Y, Kuramoto H, Knight ZA, Shokat KM, McCormick F. PIK3CA cooperates with other phosphatidylinositol 3'-kinase pathway mutations to effect oncogenic transformation. *Cancer Res.* 2008 Oct 1;68(19):8127-36.
- [155] Sophie-Myriam Dridi, Anne-Laure Ejeil, Frédérick Gaultier, Jean Meyer. La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte. *Diagnostics et thérapeutiques.* Espace ID. 2013
- [156] Marie-Cécile Valéra, Frédéric Vaysse, Eric Bieth, Michel Longy, Claude Cancès, Isabelle Bailleul-Forestier. Proteus syndrome: Report of a case with AKT1 mutation in a dental cyst. *Eur J Med Genet.* 2015 May;58(5):300-4
- [157] Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *Br J Cancer.* 2006 Feb 27;94(4):455-9.
- [158] Gustin JP, Karakas B, Weiss MB, Abukhdeir AM, Lauring J, Garay JP, Cosgrove D, Tamaki A, Konishi H, Konishi Y, Mohseni M, Wang G, Rosen DM, Denmeade SR, Higgins MJ, Vitolo MI, Bachman KE, Park BH. Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb 24;106(8):2835-40.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Evolution de la terminologie	16
Figure 2: PI3K-AKT signaling pathway and associated clinical overgrowth disorders. D'après Keppler-Noreuil KM et al. 2015 [17]	21
Figure 3 : PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). PIK3CA predicted protein mutations and associated clinical overgrowth disorders discovered to date. Oncogenic potency: *Hot spot mutations, **Strong mutations, and +Intermediate [Gymnopoulos et al. 2007]. D'après Keppler-Noreuil KM et al. 2015 [17 ; 18]	21
Figure 4 : Schéma de la structure du parodonte en coupe sagittale [20].	23
Figure 5: Vue de face (en 2016)	36
Figure 6: Situation clinique à T0.	38
Figure 7: Sondage parodontal simplifié à T0.	38
Figure 8: Sondage parodontal simplifié à T0 (CPITN de Clerehugh et Tugnait).	39
Figure 9: A T30, après désinfection à l'eau oxygénée et traitement antibiotique (amoxiciline et métronidazole).	40
Figure 10: Sondage parodontal simplifié à T30 (CPITN de Clerehugh et Tugnait), après désinfection à l'eau oxygénée et traitement antibiotique (amoxiciline + métronidazole).	41
Figure 11: Situation clinique à T60.	41
Figure 12: Surfaçage radiculaire et prélèvement pour analyse génétique.	42
Figure 13: Fin de la première phase de traitement.....	42
Figure 14: Diagramme de flux	44
Figure 15: Répartition des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage [31-153].....	46
Figure 16: Répartition des lésions de type malformations capillaires cutanées au niveau du visage.	47
Figure 17 : Photographies intrabuccales d'un patient atteint de MCAP (crédit : VAYSSE F. 2009)	49
Figure 18: Front photography in 2016	54
Figure 19: Initial oral situation.	56
Figure 20: Intraoral situation after root planing and gingivectomy.	56
Figure 21: At 6 months, end of the first phase of periodontal treatment.	57
Figure 22: Flowchart.	58
Figure 23: Distribution of capillary malformations in the face [31-153].....	59
Figure 24: Distribution of capillary malformations in the face.	60
Figure 25: Classification des maladies parodontales d'Armitage (1999), mise à jour par l'Académie Américaine de Parodontologie (2002) (1/2).	80
Figure 26: Classification des maladies parodontales d'Armitage (1999), mise à jour par l'Académie Américaine de Parodontologie (2002) (2/2).	81

ANNEXES

I MALADIE GINGIVALE
A-maladie gingivale induite par la plaque
1 gingivite associée avec la plaque uniquement
a) sans facteurs locaux
b) avec facteurs locaux (voir VIII A)
2 maladie gingivale associée à des facteurs systémiques
a) Associée à des modifications endocriniennes
1) gingivite de la puberté
2) gingivite associée aux cycles menstruels
3) gingivite au cours de la grossesse
gingivite, granulome pyogénique
4) gingivites et diabète sucré
b) Associée à un trouble de la crase sanguine :
leucémie, autres troubles
3 maladie gingivale et médicaments
1) hypertrophie gingivale induite par les médicaments
2) gingivite aggravée par les médicaments :
contraceptifs oraux et gingivite, autres médicaments
4 gingivites et malnutritions
a) gingivite et carence en acide ascorbique
b) autres
B-lésion gingivale non induite par la plaque
1 pathologie gingivale liée à une bactérie spécifique
Neisseria gonorrhoea, Treponema pallidum, Streptocoques
2 maladie gingivale d'origine virale
a) infections à herpes virus
gingivostomatite lors de la primo-infection à herpes virus,
herpes buccal récidivant, varicelle-zona
b) autres
3 maladie gingivale d'origine fongique
a) infection à candida : candidose gingivale généralisée
b) érythème gingival linéaire
c) histoplasmose
d) autres
4 lésions gingivales d'origine génétique
a) gingivite au cours des fibromatoses
b) autres
5 gingivites au cours de manifestations générales
a) atteintes cutanéomuqueuses
1) lichen plan
2) pemphigoïde
3) pemphigus vulgaire
4) érythème polymorphe
5) lupus érythémateux
6) induites par des médicaments
7) autres
b) réactions allergiques
1) aux matériaux d'obturations dentaires :
mercure nickel acrylique et autres
2) réactions allergiques attribuées à :
pâtes dentifrices, bain de bouche, additif contenu dans
les chewing-gums, additifs présents dans les aliments
3) autres
6 lésions traumatiques (factices, iatrogènes, accidentelles)
chimique, physique, thermique
7 réactions auto-immunes
8 non spécifiques

Figure 25: Classification des maladies parodontales d'Armitage (1999), mise à jour par l'Académie Américaine de Parodontologie (2002) (1/2).

II PARODONTITES CHRONIQUES
A localisées, B généralisées
III PARODONTITES AGRESSIVES
A localisées, B généralisées
IV PARODONTITES MANIFESTATIONS D'UNE MALADIE GENERALE
A-associées à une hémopathie neutropénie acquise, leucémie, autres
B-associées à une anomalie génétique
1) neutropénie familiale cyclique
2) syndrome de Down
3) syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes
4) syndrome de Papillon-Lefèvre
5) syndrome de Chediak-Higashi
6) hystiocytose
7) maladie du stockage du glycogène
8) agranulocytose de l'enfant
9) syndrome de Cohen
10) syndrome de Ehlers-Danlos (types IV et VIII)
11) hypophosphatasie
12) autres
C-non spécifiées
V PARODONTOPATHIES ULCERO-NECROTIQUES
gingivites ulcéro-nécrotiques, parodontites ulcéro- nécrotiques
VI ABCES PARODONTAL
abcès gingival, abcès parodontal, abcès péricoronaire
VII PARODONTITE ASSOCIEE A UNE PATHOLOGIE ENDODONTIQUE
lésions combinées endo-parodontales
VIII ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES ACQUISES OU CONGENITALES EN RAPPORT AVEC LES MALADIES PARODONTALES
A-facteurs locaux liés à la dent prédisposant aux gingivites ou aux parodontites induites par la plaque facteur lié à l'anatomie de la dent, obturation et restauration dentaire, fractures des racines, résorptions cervicales et fissures du ciment
B-malformation muco-gingivale au voisinage des dents
1) récessions gingivales au niveau des surfaces linguales ou vestibulaires, interproximales
2) défaut de kératinisation de la gencive
3) réduction de la profondeur du vestibule
4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire
5) excès de gencive : pseudo-poche, gencive marginale inconsistante, excès de gencive visible, hypertrophie gingivale
6) anomalie de la coloration
C-malformation mucogingivale et édentation
1) déficit horizontal ou vertical de la crête alvéolaire
2) déficit de kératinisation de la gencive
3) hypertrophie gingivale
4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire
5) réduction de la profondeur du vestibule
6) anomalie de la coloration
D-traumatisme occlusal : occlusal primaire, secondaire

Figure 26: Classification des maladies parodontales d'Armitage (1999), mise à jour par l'Académie Américaine de Parodontologie (2002) (2/2).

MEGALENCEPHALIE-MALFORMATIONS CAPILLAIRES (MCAP) ET PARODONTE : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PRESENTATION D'UN CAS CLINIQUE

RESUME EN FRANÇAIS : Le syndrome Mégalencéphalie-malformations capillaires (MCAP) est une maladie congénitale rare causée par des mutations mosaïques somatiques activantes sur le gène PIK3CA qui se produisent durant l'embryogénèse. Ce syndrome se caractérise par une mégalencéphalie, des malformations capillaires cutanées, un développement asymétrique, une polymicrogyrie, une polydactylie ou encore une syndactylie. Nous décrivons le cas d'une patiente de 13 ans qui présente des anomalies parodontales atypiques, persistantes après une thérapeutique parodontale conventionnelle. Nous n'avons trouvé aucune description de la situation intra-orale des patients atteints de MCAP dans la littérature. C'est la première fois qu'une mutation mosaïque du gène PIK3CA (NM_006218.2 :c1093G>A) est détectée dans un prélèvement parodontal.

TITRE EN ANGLAIS: MEGALENCEPHALY-CAPILLARY MALFORMATION (MCAP) AND PERIODONTIUM : REVIEW AND CASE REPORT

RESUME EN ANGLAIS: Megalencephaly capillary malformation (MCAP) is a rare congenital disorder caused by somatic mosaicism for activating mutations in PIK3CA gene occurring during embryogenesis. MCAP is characterized by megalencephaly, capillary malformations, asymmetric growth, polymicrogyria, polydactyly, and syndactyly. We report here the case of a 13 years old patient with unusual periodontal abnormalities that persist despite a conventional therapy for periodontal diseases. We have not found any description of the intraoral situation in MCAP patients. For the first time a mosaic activating mutation of PIK3CA gene (NM_006218.2 :c1093G>A), which had already been described in other tissues, was detected in a periodontal biopsy.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES: Mégalencéphalie-malformations capillaires, MCAP, PIK3CA, manifestations parodontales, parodonte

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Docteur Mathieu MARTY