

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT D’ODONTOLOGIE

ANNÉE 2023

2023 TOU3 3075

THESE

POUR LE DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Florian GALÈS

Le 5 octobre 2023

Syndrome d’Ehlers-Danlos et état bucco-dentaire : enquête auprès de patients

Co-directrices de thèse : Professeur Catherine NABET et Docteur Alexia VINEL

JURY

Président : Professeur Frédéric VAYSSE

1er assesseur : Professeur Catherine NABET

2ème assesseur : Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

3ème assesseur : Docteur Alexia VINEL

Membre invité : Thérèse PEPE-BORIN



...

Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ **DIRECTION**

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoints

Mme Sarah COUSTY
M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ **HONORARIAT**

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS JOULIA
Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES
Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Professeurs d'Université : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX,
Maîtres de Conférences : Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS
Assistants : M. Joffrey DURAN, M. Antoine AL HALABI
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Clément CAMBRONNE, M. Antoine DUBUC
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Ludovic PELLETIER, Mme Laura PASCALIN, M. Thibault DECAMPS
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Lucie RAPP

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG,
Assistants : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Anthony LEBON
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU
Assistants : M. Paul PAGES, M. Olivier DENY
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01 Septembre 2023

Remerciements

À **ma mère**, ton amour et ton soutien inébranlable sont inestimables. Les mots ne suffisent pas à exprimer toute la gratitude et l'admiration que je ressens. Tes sacrifices, tes conseils avisés, et ton encouragement ont illuminé les moments de doute et de difficulté. Ta confiance en moi a été une force motrice, même face à des défis apparemment insurmontables. À travers ces mots, je souhaite te témoigner ma profonde reconnaissance et mon amour. J'espère continuer à te rendre fière à l'avenir, tout comme tu as été une source constante de fierté pour moi !

À **mon père**. Malgré des interactions moins fréquentes, chaque moment partagé compte profondément pour moi. Les valeurs que tu m'as inculquées depuis mon enfance ont été cruciales pour ma réussite académique. Les moments passés ensemble et ceux à venir sont précieux et portent une signification particulière pour moi. Ta présence, même lorsque la distance nous séparait, a été une source de force inestimable. Ton soutien est un des piliers de ma réussite, et je t'en suis profondément reconnaissant.

À mon frère, **Rémy**, je suis fier de l'homme que tu es devenu et je serai toujours là pour toi. J'attends avec impatience de voir où tes projets te mèneront, et j'espère que notre lien continuera de s'épanouir au fil des années.

À **ma famille tout entière**, vos moments partagés, vos discussions animées et vos attentions ont renforcé l'importance de la famille pour moi. Votre confiance et votre fierté m'ont boosté. Faire partie d'une famille qui valorise l'épanouissement personnel et la poursuite des rêves est un honneur !

À **Mathou**. Écrire ces mots empreints de gratitude me rappelle la chance que j'ai de t'avoir dans ma vie. Les derniers mois passés à tes côtés ont été remplis de joie, de complicité et de moments inoubliables. J'attends avec impatience de partager encore de précieux moments à tes côtés et d'explorer ensemble l'avenir. Créer des souvenirs, surmonter les défis et construire un avenir radieux à deux sont des aventures qui m'enthousiasment !

À mes amis de faculté, **Zélia, Mathilde, Abir, Meriem, Hasnaa et Denis**. Votre amitié, votre soutien et votre présence constants ont été une source de réconfort durant mes études. Vos encouragements et vos sourires ont éclairé les moments de doute. Je suis reconnaissant pour les souvenirs partagés et l'amitié inestimable qui a enrichi mon parcours académique. Votre confiance en moi est un honneur que je chéris profondément.

Une attention particulière à **Charlène**. Je partage ces mêmes mots et notre lien reste une partie précieuse de mon histoire. Je souhaite que tu saches que ma gratitude envers toi reste inchangée. Que la vie t'apporte tout le bonheur que tu mérites, et sache que tu as un ami en moi, aujourd'hui et toujours.

À mes amis de lycée, **Ezéchiël, François, Nathan, Anthony, Théo et Lucas**. Le lien spécial qui nous unit depuis des années est une source de joie et de réconfort. Votre présence constante dans ma vie est une lumière précieuse. Je suis profondément reconnaissant de vous avoir comme amis, avec qui je partage des souvenirs uniques. J'espère que nos amitiés continueront à s'épanouir, malgré nos agendas chargés !

À mon équipe, **Sandrine, Sarah, Gisèle et Christian**. Votre accueil chaleureux, votre expertise partagée et votre soutien inestimable ont été essentiels à ma réussite. Vos conseils et encouragements m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même. Alors que je franchis cette étape académique, je suis impatient de poursuivre notre collaboration !

Merci à **l'association SED 1+**, pour avoir cru en ce projet et pour l'incroyable participation dont elle a fait preuve durant notre étude ! Ce travail n'existerait pas sans vous.

À **Julie et Jessica ainsi que François et son équipe**, merci pour le soutien et la confiance dont vous avez fait preuve lors de mes débuts en cabinet libéral. Ces expériences m'ont été extrêmement enrichissantes et j'espère préserver ce lien encore longtemps !

À **Philippe, Brigitte et Amandine**. Merci pour l'accompagnement dont vous avez fait preuve lors de mes premiers pas dans la profession, vous êtes ceux qui ont conforter mon choix dans la discipline Odontologie !

À notre président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Frédéric VAYSSE

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Nous sommes profondément honorés par l'intérêt que vous avez porté à notre travail et nous vous exprimons notre gratitude sincère d'avoir accepté la présidence de notre jury.

Nous espérons que cette thèse témoigne de notre profonde reconnaissance et de notre respect envers votre engagement et votre expertise.

À notre jury de thèse,

Madame le Professeur Catherine NABET

- Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie
- Docteur de l'Université Paris XI,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),
- Lauréate de la Faculté de Médecine,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de superviser et de contribuer à cette thèse.

Votre engagement envers ce projet et votre dévouement total ont été des éléments essentiels de sa réussite.

Nous sommes touchés par la bienveillance dont vous avez fait preuve à notre égard et par la générosité de votre temps.

Nous souhaitons vous témoigner notre plus profonde estime par cette note de remerciement.

À notre jury de thèse,

Madame le Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Responsable des Sous-Sections d'Odontologie pédiatrique et Orthopédie Dento-Faciale,
- Responsable de la commission des thèses,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour avoir accepté de rejoindre notre jury de thèse. Votre expertise dans les syndromes bucco-dentaires ajoute une dimension inestimable à notre travail, et nous sommes honorés de pouvoir bénéficier de vos évaluations et de vos précieux conseils.

Merci encore d'avoir accepté ce rôle dans notre jury, c'est un privilège de bénéficier de votre expertise.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur Alexia VINEL

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- Docteur en sciences
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique en Odontologie,
- Diplôme d'Université de Parodontologie,
- Diplôme d'Université de pédagogie en sciences de la santé

*Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude pour la confiance que vous nous avez
témoignée en acceptant de superviser ce travail.*

Votre disponibilité et votre expertise se sont avérées constantes tout au long de ce processus.

*Chaque étape de notre collaboration a été empreinte d'enthousiasme et de positivité, ce qui a
grandement enrichi notre expérience.*

*Votre soutien inestimable est une source d'inspiration et nous voulons que vous sachiez à quel
point nous vous en sommes reconnaissants.*

À notre jury de thèse,

Madame PEPE-BORIN Thérèse,

- Responsable de l'antenne SED 1+ de Toulouse-Occitanie
- Patient formateur à la faculté de médecine de Toulouse
- Patient expert (Gipse)
- Bénévole Alliance Maladies Rares

*Nous tenons à vous remercier pour la confiance que vous nous avez donné et surtout le soutien que vous nous avez fourni pour mener à bien ce projet.
Nous souhaitons vous témoigner notre plus profonde gratitude par ces mots de remerciement.*

Table des matières

Abréviations utilisées	13
Introduction	14
Syndromes d'Ehlers-Danlos	15
Définition et épidémiologie	15
Définition.....	15
Épidémiologie	17
Les différentes classifications des syndromes d'Ehlers-Danlos	17
Mécanismes et Physiopathologie	25
Diagnostic	31
Diagnostic clinique.....	31
Évaluation de l'hyperextensibilité, de la texture de la peau et des cicatrices.....	33
Évaluation de la mobilité des articulations	34
Diagnostic moléculaire	35
Traitements des syndromes d'Ehlers-Danlos	36
Implications médicales et générales chez les patients atteints de SED	37
Risque infectieux.....	37
Risque hémorragique.....	37
Risque médicamenteux.....	37
Autres risques	37
Manifestations orales des SED	38
Anomalies dentaires	39
Anomalies de forme	39
Anomalies de structure	40
Anomalies de nombre et d'éruption	41
Anomalies endodontiques.....	41
Manifestations parodontales	41
Syndrome Ehlers Danlos Parodontal (pSED).....	42
Syndrome Ehlers-Danlos classique (cSED).....	43
Syndrome Ehlers-Danlos vasculaire (vSED)	44
Syndrome Ehlers-Danlos hypermobile (hSED)	44
Syndrome Ehlers-Danlos dermosparaxique (dSED).....	45
Autres manifestations	45
Anomalies des muqueuses et tissus mous.....	45
Dysfonctions Temporo-Mandibulaires (DTM).....	46
Anomalies crânio-faciales.....	46
Limites de ces études	48
Implications des SED en médecine bucco-dentaire	49
Précautions à prendre	49
Prise en charge parodontale des patients pSED.....	49
Gestion de l'anesthésie	50
Gestion du risque hémorragique.....	51
Gestion du risque carieux	51
Soins conservateurs et prothétiques.....	51
Traitements d'Orthopédie Dento-Faciale.....	51
Implantologie	52
Gestion des DTM	52
Enquête : Perception de leur état bucco-dentaire par les patients atteints de SED	53
Objectif de l'enquête	53

Matériel et Méthodes	53
Conception.....	53
Diffusion.....	53
Description des variables étudiées.....	54
Analyse statistique.....	59
Résultats	59
Taux de participation.....	59
Données socio-démographiques.....	59
Manifestations bucco-dentaires.....	61
Antécédents médicaux.....	63
Habitudes de vie.....	65
État bucco-dentaire actuel.....	70
Soins bucco-dentaires.....	71
Discussion	73
Conclusion de notre étude	80
Conclusion	81
Annexes	82
<i>Annexe 1 : Questionnaire</i>	82
<i>Annexe 2 : Caractéristiques de la population étudiée (300 sujets)</i>	88
<i>Annexe 3 : Répartition détaillée des pathologies chroniques et/ou génétiques (140 sujets)</i>	89
<i>Annexe 4 : Répartition détaillée des différents traitements (248 sujets)</i>	91
<i>Annexe 5 : Relevé des données sur les addictions « Tabac-Alcool » chez les sujets concernés (n)</i>	92
<i>Annexe 6 : Répartition détaillée des niveaux de stress associés au ressenti de serrer les mâchoires (300 sujets)</i>	93
<i>Annexe 7 : Répartition des habitudes de brossage dentaire par jour (300 sujets)</i>	94
<i>Annexe 8 : Répartition des complications per- et post-opératoires bucco-dentaires</i>	95
<i>Annexe 9 : Répartition de l'état bucco-dentaire (300 sujets)</i>	96
<i>Annexe 10 : Répartition des soins bucco-dentaires en cours (300 sujets)</i>	97
Table des illustrations	98
Bibliographie	100

Abréviations utilisées

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATM	Articulation Temporo-Mandibulaire
BCS	Syndrome de la cornée fragile (<i>Brittle Cornea Syndrome</i>)
CPITN	Indice Parodontal Communautaire pour le Besoin de Traitement (<i>Community Periodontal Index of Treatment Needs</i>)
CRMR	Centre de Référence des Maladies Rares
DI	Dentinogenèse Imparfait
DTM	Dysfonction Temporo-Mandibulaire
GAG	Glycosaminoglycanes
PPA	Prothèse Partielle Amovible
REG	Réticulum endoplasmique rugueux
SAMA	Syndrome d'activation mastocytaire
SED	Syndrome d'Ehlers-Danlos

Introduction

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) regroupent un ensemble de troubles héréditaires du tissu conjonctif qui se caractérisent par une altération de la synthèse du collagène, la protéine structurelle la plus abondante du corps humain. Ces pathologies peuvent affecter diverses parties du corps, y compris les tissus mous, les articulations et les vaisseaux sanguins. Les patients atteints de SED présentent une grande variété de symptômes, notamment des douleurs et une hypermobilité articulaires, une fragilité cutanée et une susceptibilité accrue aux ecchymoses.

Cependant, les manifestations bucco-dentaires de SED sont souvent méconnues ou sous-estimées, malgré leur fréquence et leur impact sur la qualité de vie des patients. En effet, les altérations de la synthèse du collagène peuvent affecter la dentine, le ligament parodontal et la gencive, entraînant des anomalies dentaires et des maladies parodontales précoces. Les patients atteints de SED peuvent également présenter une dysmorphie maxillofaciale, une instabilité des articulations temporo-mandibulaires (ATM), une hyperlaxité ligamentaire et une difficulté à maintenir une hygiène bucco-dentaire adéquate.

L'objectif de ce travail de thèse était double :

1. Faire une synthèse de la littérature scientifique sur les SED et leurs manifestations orales.
2. Évaluer, grâce à une enquête, la perception qu'ont les patients atteints de SED de leur état bucco-dentaire.

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la prise en charge bucco-dentaires pour les personnes atteintes de SED, en mettant l'accent sur l'importance d'une approche globale et personnalisée pour leur bien-être oral et général.

Syndromes d'Ehlers-Danlos

Définition et épidémiologie

Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les SED représentent « un groupe hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif, principalement du collagène, dont la gravité varie d'une légère hypermobilité articulaire à une fragilité potentiellement mortelle des tissus mous et du système vasculaire » (CIM-11).

Ce syndrome fut nommé d'après deux dermatologues, Edvard Ehlers de Copenhague et Henri-Alexandre Danlos de Paris, qui l'ont reconnu cliniquement au début du 20^e siècle.

Les SED, hors vasculaire, sont des pathologies multi-systémiques qui peuvent entraîner des troubles digestifs, respiratoires, cardiaques, neurologiques, gynécologiques, visuels, dentaires et orthopédiques (Figure 1) :

- Troubles de la proprioception
- Anomalies rachidiennes et des voûtes plantaires
- Symptômes neuro-musculaires
- Déficit postural ; Maladresse ; Chutes ; Troubles d'acquisition de la coordination ; Troubles visuo-spatiaux
- Fatigue chronique
- Dysautonomie, Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale (STOP)
- Troubles gastro-intestinaux
- Thrombose Veineuse Superficielle (TVS)
- Syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

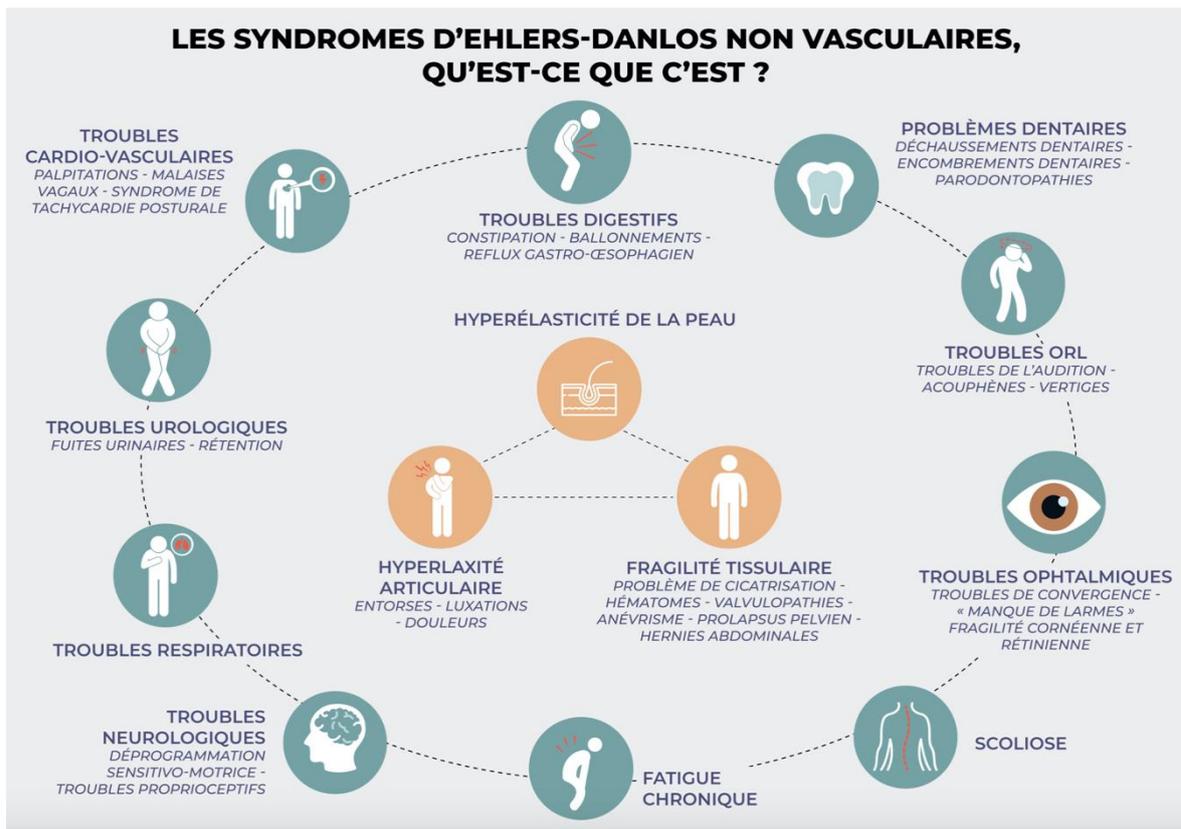


Figure 1 : Principaux symptômes communs des syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires variables selon le type de SED (source : Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos)

Selon un récent consortium international, il existe 13 sous-types de SED classés en deux catégories principales : les formes vasculaires et non-vasculaires (1). Les formes vasculaires de SED sont les plus sévères et les plus rares et elles comprennent le SED type IV (ou SED vasculaire). Les personnes atteintes de cette forme de SED ont une peau et des tissus mous très fragiles, ce qui peut entraîner des blessures et des hémorragies internes facilement. Le SED vasculaire peut également entraîner une fragilité vasculaire qui augmente le risque de complications cardiovasculaires graves, telles que l'anévrisme et la dissection aortique (2,3).

Les formes non-vasculaires de SED se caractérisent par une hyperlaxité articulaire et une hypermobilité cutanée, mais elles ne présentent pas de fragilité vasculaire sévère. Les personnes atteintes de ces formes de SED peuvent présenter des problèmes de peau et de tissus mous, mais le risque de complications graves est généralement moins élevé que celui des personnes atteintes de SED vasculaire.

Il est important de distinguer les différents sous-types de SED car le traitement et la gestion de chaque forme peuvent varier considérablement. Les personnes atteintes de SED vasculaire ont souvent besoin de suivre un traitement médical plus intensif et de faire attention à leur mode de vie pour minimiser leur risque de complications graves (2,3). Les

personnes atteintes de formes non-vasculaires de SED peuvent également avoir besoin de traitement, mais leur risque de complications graves est généralement moins élevé.

Épidémiologie

La prévalence des SED, toutes formes confondues, a été estimée à environ 1 naissance sur 5 000 et aucune prédisposition en lien avec l'ethnie n'a été signalée (4), ce qui en fait une maladie rare selon la définition européenne (prévalence en population générale inférieure à 1 naissance sur 2000) (5) ; cependant, avec la sensibilisation des médecins, l'incidence a eu tendance à augmenter au cours des dernières années (6).

Les différentes classifications des syndromes d'Ehlers-Danlos

Au cours des dernières décennies, plusieurs sous-types de SED ont été distingués et des classifications ont alors vu le jour.

En 1988, la nosologie de Berlin a défini les onze premiers sous-types de SED basés sur des éléments cliniques ainsi que sur le mode de transmission (7). Les avancées ultérieures sur les bases biochimiques et moléculaires des sous-types de SED (dont la plupart sont liés à une perturbation du collagène fibrillaire de types I, III et V ou de leurs enzymes modificatrices) ont conduit à la nosologie de Villefranche en 1998 reposant sur des critères majeurs et mineurs (8). Ainsi, six sous-types de SED ont été décrits dans cette nouvelle classification qui intègre la notion de vérification diagnostique par des analyses moléculaires.

Plus récemment, de nouveaux sous-types de SED ont été décrits et des mutations ont été identifiées dans un ensemble de gènes qui ne sont pas toujours impliqués dans la biosynthèse du collagène et/ou la structure du collagène. En 2017, un consortium international sur le SED a proposé une classification révisée des SED qui reconnaît 13 sous-types :

- Classique (cSED)
- Vasculaire (vSED)
- Arthrochalasique (aSED)
- Dermatosparaxique (dSED)
- Valvulaire Cardiaque (cvSED)
- Kyphoscoliotique (kSED)
- *Classical-like* (clSED)

- Myopathique (mSED)
- Musculo-Contractual (mcSED)
- Spondylo-dysplasique (spSED)
- Syndrome de la Cornée Fragile (BCS)
- Parodontal (pSED)
- Hypermobilité
- *Classical-like* de type 2 (clSED2)

C'est aujourd'hui la classification reconnue (1,9) (Tableau 1). Cette classification prône la confirmation moléculaire et l'identification des variants génétiques incriminés dans l'établissement du diagnostic définitif du fait de la très grande hétérogénéité phénotypique et génétique des différents sous-types de SED ainsi que la possible superposition à des pathologies présentant un schéma clinique similaire.

Tableau 1 : Classification internationale 2017 du Syndrome d'Ehlers-Danlos (d'après : Malfait et al., The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes, 2017) (1)

Type de SED	Gène (protéine codée)	Critères cliniques majeurs	Critères cliniques mineurs
Troubles de la structure primaire du collagène et de la transformation du collagène			
SED classique (cSED)	COL5A1 (chaîne $\alpha 1(V)$ du procollagène)	Hyperextensibilité de la peau avec cicatrice atrophique et hypermobilité articulaire généralisée	Ecchymoses faciles, peau molle et pâteuse, fragilité de la peau (ou déchirure traumatique), pseudo-tumeurs mollusques (nodules gris-bleu, spongieux, qui sont des hernies de graisse sous-cutanée, observées sur des zones facilement traumatisées), sphéroïdes sous-cutanés, hernie (ou antécédents de hernie), plis épicanthaux, complications de l'hypermobilité articulaire (telles qu'entorse, (sous-)luxation, douleur, pied plat souple), antécédents familiaux d'un parent du premier degré qui répond aux critères
	COL5A2 (chaîne $\alpha 2(V)$ du procollagène)		
	COL1A1 (chaîne $\alpha 1(I)$ du procollagène ; p.Arg312Cys (rare))		
SED vasculaire (vSED)	COL3A1 (chaîne $\alpha 1(III)$ du procollagène)	Antécédents familiaux de vSED avec variante pathogénique documentée du COL3A1, rupture artérielle à un jeune âge, perforation spontanée du côlon sigmoïde en l'absence de maladie connue du côlon, rupture utérine au cours du troisième trimestre de la grossesse, fistule carotide-sinus caverneux (en l'absence de traumatisme).	Ecchymoses sans rapport avec un traumatisme identifié et/ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos, peau fine et translucide avec visibilité veineuse accrue, traits faciaux caractéristiques (grands yeux, pigmentation périorbitaire, petit menton, joues creuses, nez et lèvres minces et oreilles sans lobes), pneumothorax spontané, acrogénie, talipes equinovarus, luxation congénitale de la hanche, hypermobilité des petites articulations, rupture des tendons et des muscles, récession et fragilité gingivales, varices à apparition précoce.
	COL1A1 (chaîne $\alpha 1(I)$ du procollagène : p.Arg312Cys (rare), p.Arg574Cys (rare), p.Arg1093Cys (rare))		
SED arthrocholasique (aSED)	COL1A1 ($\alpha 1(I)$ chaîne de procollagène)	Luxation bilatérale congénitale de la hanche, hypermobilité articulaire	Hypotonie musculaire, cyphoscoliose, ostéopénie radiologiquement légère, fragilité des tissus, y compris cicatrices atrophiques, ecchymoses faciles.

	COL1A2 ($\alpha 2(I)$ chaîne de procollagène)	généralisée sévère avec luxations multiples, hyperextensibilité cutanée.	
SED dermatosparaxique (dSED)	ADAMTS2 (ADAMTS2, N-protéinase)	Fragilité extrême de la peau avec déchirures congénitales ou postnatales, caractéristiques craniofaciales (grande fontanelle, paupières gonflées, peau péri-orbitaire excessive, fissures palpébrales descendantes, sclérotiques bleues, menton hypoplasique), redondance progressive, peau presque laxe avec plis cutanés excessifs aux poignets et aux chevilles, plissement palmaire accru, forte contusion avec risque d'hématome sous-cutané, hernie ombilicale, retard de croissance postnatal avec membres courts, complications périnatales liées à la fragilité des tissus.	Texture de la peau molle et pâteuse, hyperextensibilité de la peau, cicatrices atrophiques, hypermobilité articulaire généralisée, complications de la fragilité viscérale (par exemple, prolapsus rectal, rupture de la vessie ou du diaphragme), retard du développement moteur, ostéopénie, hirsutisme, anomalies dentaires, défauts de réfraction, strabisme.
SED valvulaire cardiaque (cvSED)	COL1A2 (chaîne $\alpha 2(I)$ du procollagène (absence totale))	Insuffisance valvulaire cardiaque progressive sévère, atteinte cutanée, hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations).	Hernie inguinale, déformation du pectus, luxations articulaires, déformations du pied (pes planus, pes planovalgus et hallux valgus).

<u>Troubles du pliage du collagène et de la réticulation du collagène</u>			
SED kyphoscoliotique (kSED-PLOD1 ou kSED-FKBP14 selon la mutation causale)	PLOD1 (lysyl hydroxylase 1)	Hypotonie musculaire congénitale, cyphoscoliose congénitale ou à début précoce, hypermobilité articulaire généralisée avec (sub)luxations.	Pour les deux causes génétiques : hyperextensibilité de la peau, ecchymoses faciles, rupture/anévrisme d'une artère de taille moyenne, ostéopénie/ostéoporose, sclérose bleue, hernie ombilicale ou inguinale, déformation du pectus, habitus marfanoïde, talipes equinovarus, erreurs de réfraction. Pour les mutations PLOD1 : fragilité cutanée, microcornée, caractéristiques craniofaciales. Pour les mutations FKBP14 : déficience auditive congénitale, atrophie musculaire, diverticules vésicaux.
	FKBP14 (FKBP22)		
<u>Troubles de la structure et de la fonction de la myomatrice</u>			
SED classical-like (cISED)	TNXB (tenascin-X)	Hypersensibilité cutanée avec une texture de peau veloutée et l'absence de cicatrices atrophiques, hypermobilité articulaire généralisée, peau facilement contusionnable/écchymoses spontanées.	Déformations du pied, œdème des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque, légère faiblesse musculaire proximale et distale, polyneuropathie axonale, atrophie musculaire des mains et des pieds, mains acrogynes, doigts en maillet, clino- ou brachydactylie, prolapsus vaginal, utérin ou rectal.
SED myopathique (mSED)	COL12A1 (chaîne α 1(XII) du procollagène)	Hypotonie et/ou atrophie musculaire congénitale, contractures des articulations proximales, hypermobilité des articulations distales.	Peau molle et pâteuse, cicatrices atrophiques, retard du développement moteur, myopathie à la biopsie musculaire.
<u>Troubles de la biosynthèse des glycosaminoglycanes</u>			
SED musculocontractural (mcSED-CHST14 ou mcSED-DES selon la mutation causale)	CHST14 (dermatan- 4O-sulfotransférase 1)	Contractures congénitales multiples (typiquement contractures d'adduction/flexion et talipes equinovarus), traits cranio- faciaux caractéristiques (grande fontanelle, fissures palpébrales courtes et	Luxations récurrentes/chroniques, déformations du pectus, déformations de la colonne vertébrale, doigts particuliers, déformations progressives des pieds, gros hématomes sous-cutanés, constipation chronique, diverticules coliques, pneumo(hémo)thorax, néphrolithiase/cystolithiase, hydronéphrose, cryptorchidie chez l'homme, strabisme, erreurs de réfraction, glaucome.
	DSE (dermatan sulfate épimerase 1)		

		<p>inclinées vers le bas, sclérotiques bleues, hypertélorisme, nez court avec columelle hypoplasique, oreilles basses et tournées, long philtrum avec vermillon de la lèvre supérieure mince, petite bouche et menton hypoplasique), traits cutanés caractéristiques (hyperextensibilité de la peau, ecchymoses faciles, fragilité de la peau avec cicatrices atrophiques, rides palmaires accrues).</p>	
<p>SED spondylo-dysplasique (spSED-B4GALT7 ou spSED-B3GALT6 selon la mutation causale)</p>	<p>B4GALT7 (galactosyltransférase I)</p>	<p>Petite taille (progressive dans l'enfance), hypotonie musculaire (allant d'une forme congénitale sévère à une forme légère plus tardive), courbure des membres.</p>	<p>Pour les deux causes génétiques : hyperextensibilité de la peau, peau molle et pâteuse, fine et translucide, pes planus, retard du développement moteur, ostéopénie, retard des troubles cognitifs. Pour les mutations B4GALT7 : synostose radio-ulnaire, contractures bilatérales du coude, pli palmaire transversal unique, caractéristiques cranio-faciales, résultats radiographiques caractéristiques de la dysplasie du squelette, cornée trouble. Pour les mutations B3GALT6 : cyphoscoliose (congénitale ou précoce), hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux articulations distales), contractures articulaires (congénitales ou progressives), doigts particuliers, caractéristiques craniofaciales, décoloration des dents, dents dysplasiques, radiographies caractéristiques de la dysplasie du squelette, ostéoporose avec fractures spontanées, anévrisme aortique, hypoplasie pulmonaire, maladie pulmonaire restrictive.</p>
	<p>B3GALT6 (galactosyltransférase II)</p>		

<u>Troubles des processus intracellulaires</u>			
SED spondylo-dysplasique (spSED)	SLC39A13 (ZIP13)	Petite taille (progressive dans l'enfance), hypotonie musculaire (allant d'une forme congénitale sévère à une forme légère plus tardive), courbure des membres.	Hyperextensibilité de la peau, peau molle et pâteuse, fine et translucide, pes planus, retard du développement moteur, ostéopénie, retard des troubles cognitifs, yeux protubérants avec sclérotiques bleuâtres, mains avec paumes finement ridées, dysplasie du squelette, atrophie des muscles thénariens et doigts effilés, hypermobilité des articulations distales, résultats radiographiques caractéristiques de la dysplasie du squelette.
Syndrome de la cornée fragile (BCS)	ZNF469 (ZNF469)	Cornée mince avec/sans rupture, kératocône progressif à début précoce et/ou kératoglobus, sclérose bleue.	Énucléation ou cicatrisation cornéenne suite à une rupture antérieure, perte progressive de la profondeur du stroma cornéen, myopie élevée, décollement de la rétine, surdité (souvent mixte de transmission et de perception), membranes tympaniques hypercomplientes, dysplasie développementale de la hanche, hypotonie dans la petite enfance (généralement légère), scoliose, arachnodactylie, hypermobilité des articulations distales, pes planus, hallux valgus, légères contractures des doigts, peau douce, veloutée et/ou translucide.
	PRDM5 (PRDM5)		
<u>Troubles de la voie du complément</u>			
SED Parodontal (pSED)	C1R (C1r)	Parodontite précoce sévère et réfractaire, absence de gencive attachée, plaques pré-tibiales, antécédents familiaux d'un parent du premier degré répondant aux critères cliniques.	Ecchymoses faciles, hypermobilité articulaire (surtout distale), hyperextensibilité et fragilité de la peau, cicatrices larges ou atrophiques, taux d'infection accru, hernies, traits faciaux marfanoïdes, acrogerie, vascularisation proéminente.
	C1S (C1s)		
<u>Formes moléculaires non résolues de SED</u>			
SED hypermobile (hSED)	Inconnu	Hypermobilité articulaire généralisée et au moins 2 des éléments suivants : 1) manifestations systémiques d'un trouble généralisé du tissu conjonctif, 2)	

		antécédents familiaux positifs et 3) plaintes musculo-squelettiques. Exclusion d'autres types de SDE et d'autres causes d'hypermobilité articulaire généralisée.	
<u>Variantes supplémentaires de l'EDS</u>			
SED classical-like 2 (provisoire) (cISED2)	AEBP1 (ACLP)	Hyperextensibilité de la peau avec cicatrices atrophiques, hypermobilité articulaire généralisée, déformations des pieds, ostéopénie précoce.	

Mécanismes et Physiopathologie

Les premiers types de SED pour lesquels les fondements biochimiques et moléculaires ont été identifiés proviennent tous de défauts liés à la structure primaire, la transformation ou la modification des procollagènes fibrillaires de types I, III et V (8) (Figure 2).

Ces procollagènes sont des molécules trimériques constituées de trois molécules identiques (« homotrimères ») ou distinctes (« hétérotrimères ») appelées chaînes pro α qui forment des structures typiques en triple hélice caractérisées par la triple répétition « Gly-Xaa-Yaa », comprenant de la glycine et deux autres acides aminés différents (Figure 2) (2).

Les procollagènes sont clivés pour former des molécules de collagène matures par des protéinases : ADAMTS et BMP1. Ce clivage initie la formation de fibrilles de collagène et ces dernières sont stabilisées par la formation de liaisons transversales intermoléculaires.

Le collagène de type I est le principal composant protéique de la matrice extracellulaire dans de nombreux tissus tels que l'os, le derme, la paroi des vaisseaux sanguins et les tendons. Le collagène de type I est un hétérotrimère constitué de deux chaînes α (I) (codées par le gène COL1A1) et une chaîne α 2(I) (codée par le gène COL1A2).

Le collagène de type V forme l'échafaudage initial sur lequel les molécules de collagène de type I s'assemblent dans le derme, les tendons et le tissu osseux pour former des fibrilles hétérotypiques de collagène de type I et de type V. Le collagène de type V ne représente que 2 à 5 % du contenu total en collagène dans la plupart des tissus et est principalement présent sous forme d'hétérotrimères de deux chaînes α 1(V) (codées par COL5A1) et d'une chaîne α 2(V) (codée par COL5A2) (10,11). Il existe également des homotrimères de trois chaînes α 1(V) ou des hétérotrimères constitués d'une chaîne α 1(V), α 2(V) et α 3(V) (la chaîne α 3(V) étant codée par COL5A3) (12), mais leur fonction physiologique reste largement méconnue. Le collagène de type V est un régulateur majeur de la fibrillogenèse du collagène et joue un rôle critique au cours du processus précoce de nucléation des fibrilles de collagène (13–15).

Le collagène de type III est un homotrimère de trois chaînes α 1(III) (codé par COL3A1) et, comme le collagène de type V, il s'assemble avec le collagène de type I pour former des fibrilles hétérotypiques. Le collagène de type III est le plus abondant dans les tissus qui ont des propriétés compliantes, notamment le derme, la paroi des vaisseaux sanguins, le tractus gastro-intestinal, l'utérus, les poumons, le foie et la rate, dans lesquels il représente 10 à 30 % du contenu total en collagène (16,17). Le collagène de type III est

présupposé être un régulateur de l'assemblage et du diamètre des fibrilles de collagène sur la base de l'observation que les fibrilles de collagène hétérotypiques (constituées de collagène de types I et III) réduisent leur diamètre lorsque le rapport collagène de type III/collagène de type I augmente (18,19).

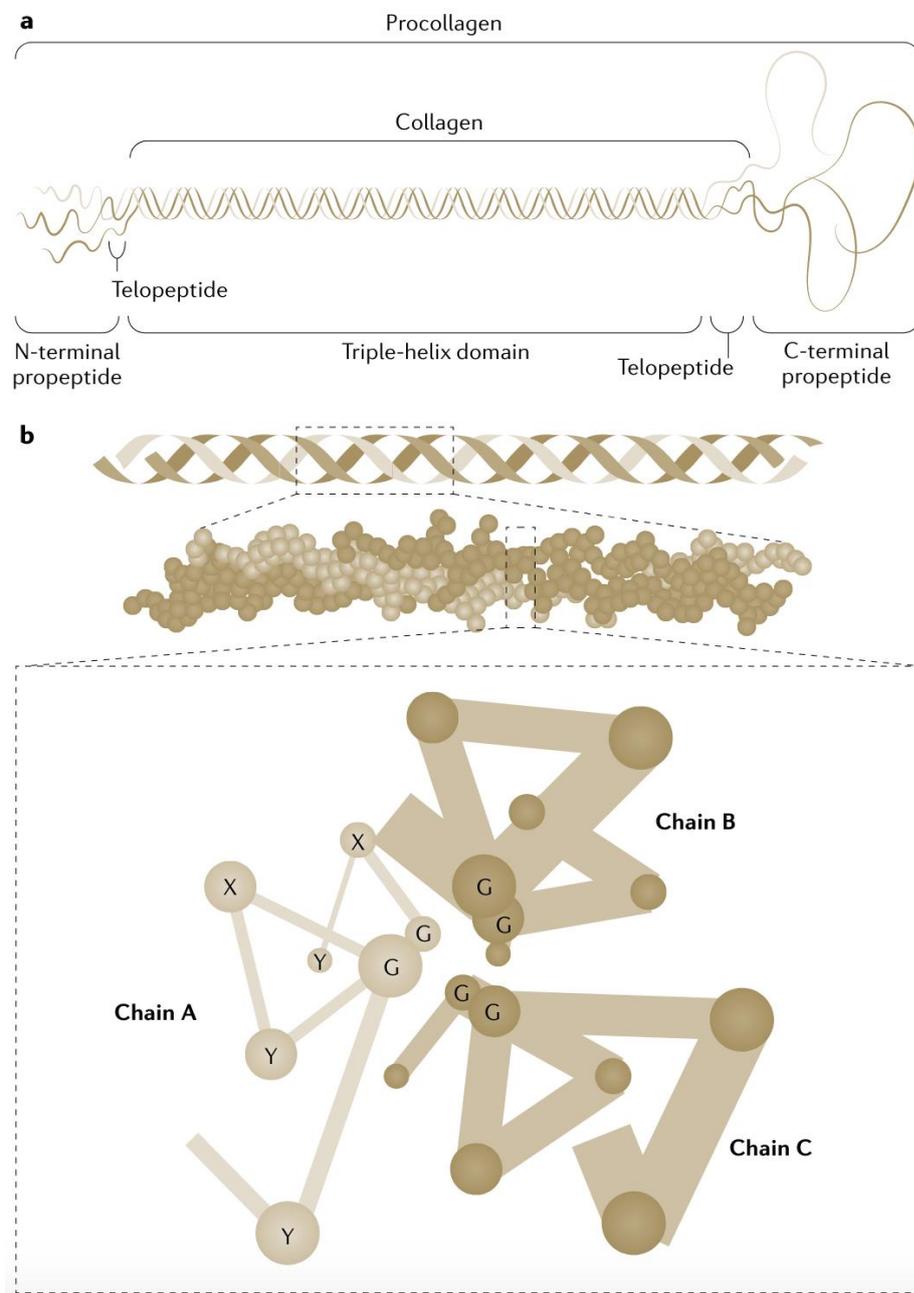


Figure 2 : Structure générale du collagène de type I fibrillaire (la structure des collagènes III et V étant similaire)(source : Malfait et al., *The Ehlers-Danlos syndromes*, 2020) (2)

- Les chaînes de collagène sont synthétisées sous forme de procollagènes qui contiennent des séquences propeptidiques amino-terminales (N-terminales) et carboxy-terminales (C-terminales), qui sont clivées par des protéases spécifiques pour produire les molécules de collagène matures.
- La séquence de chaque chaîne de collagène est caractérisée par des répétitions Gly-Xaa-Yaa qui s'étendent sur plus de 1 000 résidus. La présence de glycine (qui n'a pas de chaîne latérale) dans une position sur trois permet la formation de la structure hélicoïdale. Les Xaa et Yaa peuvent être n'importe quel acide aminé mais sont

souvent la proline et l'hydroxyproline (en position Y). L'hydroxylation des résidus prolyle dans les positions Yaa stabilise la structure hélicoïdale.

Ainsi, les mutations des gènes retrouvées dans les SED sont responsables de différents défauts (2) (Figure 3) :

- **Défauts du procollagène de type V** : efficacité sécrétoire altérée et incorporation inefficace dans les fibrilles hétérotypiques ; le mode d'action exact n'a pas été complètement élucidé (10)(20). La diminution du collagène de type V dans la matrice extra-cellulaire est un facteur clé dans la pathogenèse du cSED (21), mais les conséquences moléculaires contribuant à la pathogenèse de ce trouble restent mal caractérisées.
- **Défauts du procollagène de type III** : dans le cas du vSED, il a été constaté un échec presque complet de la sécrétion de procollagène de type III par les fibroblastes, avec une accumulation de collagène de type III dans le réticulum endoplasmique rugueux (REG) (4,22). Les mécanismes par lesquels ces molécules sont retenues dans le REG ne sont pas clairs...
- **Défauts du procollagène de type I** : transformation partielle du procollagène de type I en une forme intermédiaire connue sous le nom de pN-collagène (dans laquelle le collagène est mature mais conserve le propeptide N-terminal), ce qui perturbe la fibrillogenèse du collagène conduisant à des fibrilles aux contours irréguliers et aux diamètres plus petits (23). Certains variants codant pour l'ADAMTS2, la N-protéinase du procollagène de type I, rendent cette enzyme non-fonctionnelle (24–26), ainsi les molécules de collagène de type I ont la structure pN et les fibrilles sont complètement déformées (27,28). Des substitutions d'arginine par cystéine dans le domaine triple hélicoïdal de la chaîne pro α 1(I) ont aussi été relevées (29,30) mais les conséquences précises de ces substitutions arginine-cystéine sur la structure et la sécrétion du collagène de type I ne sont pas bien comprises. La perte du résidu arginine pourrait contribuer à la déstabilisation locale des molécules de collagène de type I (29,31)

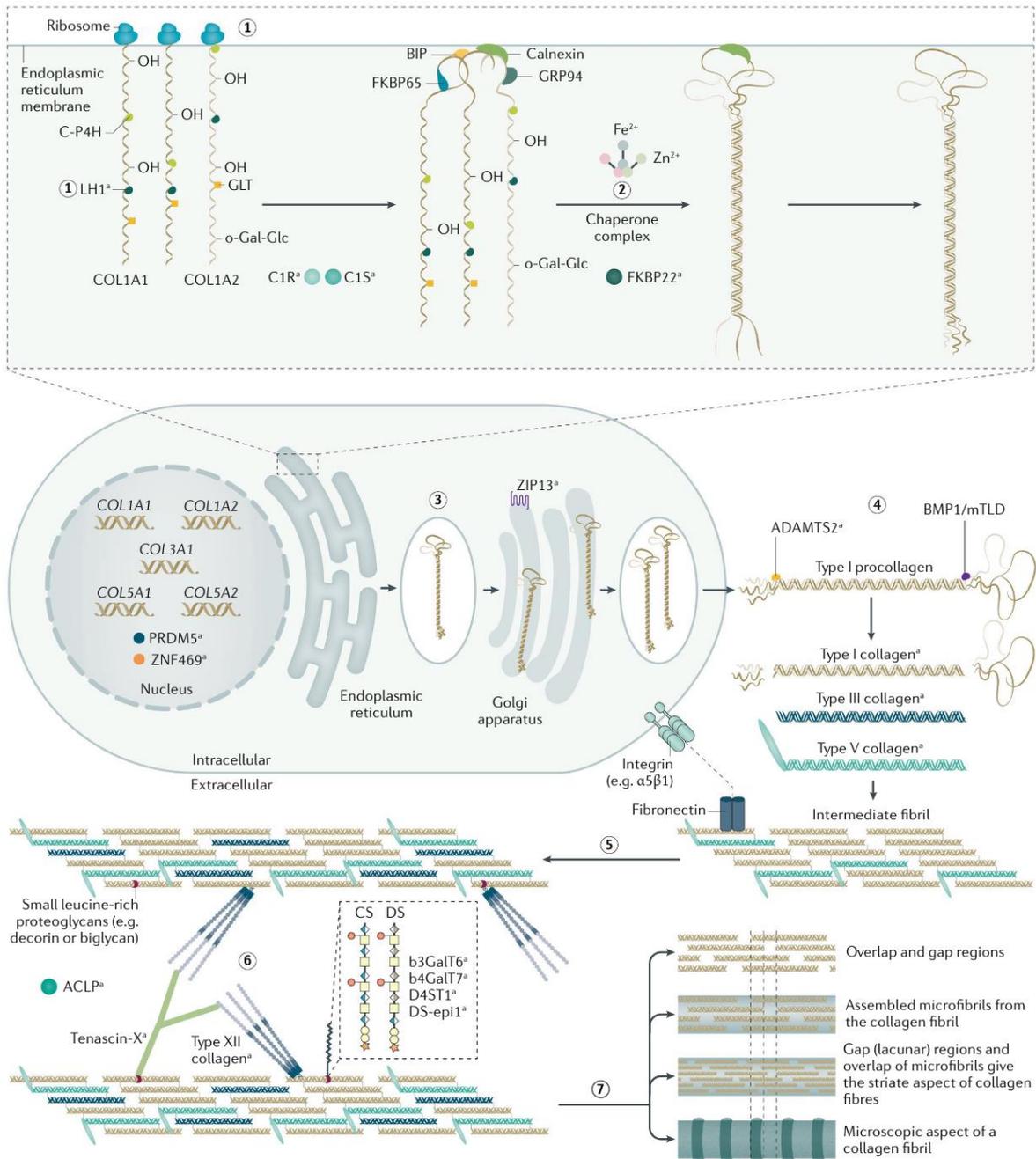


Figure 3 : La fibrillogénèse du collagène dans le contexte des syndromes d'Ehlers-Danlos (source : Malfait et al., *The Ehlers-Danlos syndromes*, 2020) (2)

① Les chaînes pro α de collagène naissantes subissent d'importantes modifications post-traductionnelles par des prolyl et lysyl hydroxylases, dont LH1 qui permettent l'hydroxylsyl-glycosylation et l'amorçage des sites de la chaîne α qui participeront à la formation de liaisons transversales intermoléculaires dans la matrice extracellulaire (MEC), afin de stabiliser la structure des fibrilles.

② Les domaines propeptidiques C-terminaux de trois chaînes pro α s'associent en un trimère et initient la formation d'une triple hélice à l'extrémité carboxy-terminale qui se replie à l'image d'une fermeture éclair vers l'extrémité amino-terminale dans le réticulum endoplasmique.

③ Après le repliement, la modification post-traductionnelle s'arrête, et les molécules de procollagène vont transiter du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi.

④ Les molécules de procollagène commencent à s'agréger latéralement pendant le transport pour former des vésicules sécrétoires et sont finalement dirigées vers la MEC. Au cours du transport et/ou dans la MEC, les propeptides N-terminaux et les propeptides C-terminaux sont clivés par les protéinases ADAMTS et les BMP1/tolloïde-like protéinases (BMP1/mTLD), respectivement.

⑤ Une fois le clivage des propeptides N-terminaux et C-terminaux effectué, les molécules de collagène matures résultantes s'assemblent en fibrilles striées. Ce processus nécessite plusieurs protéines d'assistance, classées en organisateurs, nucléateurs et régulateurs (32)

⑥ Au niveau de la membrane plasmique, la fibronectine et les intégrines servent d'organisateur de l'assemblage des fibrilles. Les nucléateurs, tels que le collagène de type V, initient l'assemblage de fibrilles immatures à la surface de la

cellule. Le collagène de type V s'imbrique avec son domaine à triple hélice dans la fibrille de collagène de type I, tandis que son propeptide N-terminal (qui n'est que partiellement clivé) fait saillie à la surface de la fibrille et contrôle la fibrillogenèse en empêchant l'ajout d'autres monomères de (15)). Les fibrilles intermédiaires sont ensuite déposées dans la MEC. Des "régulateurs" tels que la décorine, la ténascine-X et le collagène de type XII, qui influencent la vitesse d'assemblage, la taille et la structure des fibrilles de collagène pour permettre la stabilisation de ces fibrilles.

⑦ Les fibrilles de collagène intermédiaires qui en résultent forment un nombre croissant de liaisons transversales covalentes qui stabiliseront les fibrilles matures. Ces fibrilles sont disposées en quinconce avec une périodicité axiale caractéristique de 67 nm (périodicité D) (33). Cette structure périodique résulte de l'échelonnement régulier des molécules à triple hélice dans lesquelles on distingue des zones d'espacement et des zones de chevauchement. La zone d'espacement est présente entre les extrémités N-terminales et C-terminales des molécules adjacentes, tandis qu'un chevauchement moléculaire complet est observé dans la zone de chevauchement. Cela donne lieu à une alternance caractéristique de bandes claires et foncées qui peut être observée en microscopie électronique, ce qui est cohérent avec la périodicité D. Les fibrilles résultantes sont de longueur indéterminée et, en fonction du stade de développement et du tissu, leur diamètre varie de 12 à plus de 500 nm (34). Les variants pathogènes des gènes codant pour ces protéines sont impliqués dans la pathogenèse des syndromes d'Ehlers-Danlos.

- **Défauts de réticulation et de repliement du collagène** : certains variants pathogènes du gène PLOD1 sont responsables d'un déficit en enzyme lysyl hydroxylase 1 (LH1) ascorbate-dépendante qui catalyse l'hydroxylation co-traductionnelle et post-traductionnelle de certains résidus lysyles dans les séquences Gly-Xaa-Lys pour former des résidus hydroxylysyles. Deux résidus hydroxylysyles en triple hélice sont essentiels à la formation de liaisons transversales intermoléculaires de collagène dans la matrice extra-cellulaire, qui confèrent une résistance à la traction à la plupart des tissus mous et aux os. Le déficit en LH1 dû aux variants de PLOD1 entraîne une altération de la formation des liaisons transversales, associée à une instabilité mécanique des tissus affectés, une scoliose difficile à traiter et une fragilité artérielle chez les patients concernés (35).

D'autres variants comme FKBP14 sont aussi impliqués : FKBP14 code pour la protéine à fonction mixte FKBP22 résidant dans le RE, qui se lie de manière préférentielle aux procollagènes de types III, VI et X (36). FKBP22 agit comme un contrôleur de qualité sur la triple hélice pliée du collagène de type III, et possède une activité peptidylprolyl isomérase qui accélère la formation de la triple hélice du collagène de type III (19). Ainsi, un déficit en FKBP22 peut entraîner une interaction et une accumulation prématurées des molécules de collagène dans le RE, affectant le dépôt correct des fibrilles de collagène dans la matrice extra-cellulaire (39).

- **Défauts dans les molécules de liaison de la matrice extracellulaire** : la ténascine-X (TNX), codée par TNXB, a été la première molécule non collagénique à être impliquée dans la pathogenèse des SED (40). Le collagène de type XII est un collagène associé à des fibrilles à triple hélice interrompues qui se lie fortement à la TNX (41). Les deux molécules interagissent avec les collagènes fibrillaires soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des petits protéoglycanes riches en leucine tels que la décorine et la fibromoduline (42–45). Le collagène XII, la TNX et leurs partenaires de

liaison peuvent former des ponts flexibles entre les fibrilles de collagène et d'autres molécules matricielles non collagéniques pour réguler l'organisation et les propriétés mécaniques des fibrilles de collagène dans plusieurs tissus. Les altérations qualitatives et/ou quantitatives de l'une de ces molécules interfèrent avec l'organisation normale des fibrilles de collagène dans la matrice extra-cellulaire (46,47). Cependant, les conséquences structurelles et physiologiques précises de ces altérations sur la matrice extra-cellulaire et leur traduction en phénotype ne sont pas bien comprises.

- **Défauts dans la biosynthèse des glycosaminoglycanes (GAG) :** Les protéoglycanes sont abondants dans la matrice extra-cellulaire ainsi qu'à la surface de toutes les cellules animales et sont impliqués dans un large éventail de fonctions telles que la communication inter-cellulaire, les interactions cellule-matrice, la croissance et la différenciation cellulaire, et interagissent avec de nombreux composants de la matrice extra-cellulaire, notamment les collagènes. Un certain type de SED, qui a été documenté pour la première fois dans les années 1980, combinait les caractéristiques du SED (hypermobilité articulaire et hyperextensibilité de la peau) ainsi que le vieillissement précoce et semblait être causé par un défaut d'addition de GAG (48–52).
- **Défauts dans d'autres molécules intracellulaires :** un autre type autosomique récessif rare de SED est causé par des variants bialléliques dans SLC39A13 qui code pour la protéine importatrice de zinc ZIP13, une protéine homodimérique transmembranaire de type Zrt/Irt, qui régule l'influx de Zn^{2+} dans le cytosol (53) (54). Les variants de SLC39A13 entraînent une sous-hydroxylation généralisée des résidus lysyles et prolyles du collagène, ainsi qu'une réticulation anormale du collagène dans la matrice extra-cellulaire (53). Le piégeage du Zn^{2+} dans des réserves vésiculaires cytosoliques ("zincosomes"), entraînant une disponibilité réduite du Zn^{2+} dans le RE et d'autres composants cellulaires ainsi que l'induction d'un stress du RE (55) et des altérations de l'activation de la signalisation BMP/TGF β (56).
- **Défauts dans la voie du complément :** des variants des gènes C1S et C1R, codant pour les sous-unités C1r et C1s du premier composant de la voie classique du complément, ont été associés au phénotype du pSED (57). Les sous-unités C1r et C1s s'associent avec six unités C1q pour former la molécule C1 complète (58–61). La liaison se produit entre le domaine collagénique amino-terminal de C1q et les domaines CUB de C1r et C1s (62) ; les domaines CUB sont des domaines d'interaction protéine-protéine, présents dans

plusieurs protéines de la matrice extracellulaire, notamment BMP1, la C-protéinase du procollagène de type I, et son amplificateur PCPE1 (63). PCPE1, BMP1 et C1s peuvent se lier par leurs domaines CUB à la triple hélice du collagène et/ou à des propeptides (64,65). Ces résultats suggèrent que certaines caractéristiques du pSED peuvent être dues à une interaction anormale entre le C1r et le C1s avec les molécules matricielles (57). L'identification de défauts génétiques sur C1r et C1s dans le pSED ouvre un lien entre la voie inflammatoire classique du complément et l'homéostasie du tissu conjonctif.

- **Défauts de la protéine carboxypeptidase aortique** : des études de séquençage sur des patients atteints d'un SED particulier ont relevé des variants de AEBP1 codant pour la protéine ACLP (protéine carboxypeptidase aortique), protéine abondamment retrouvée dans les tissus à forte teneur en collagène (66,67). Cette protéine se lie au collagène fibrillaire de types I, III et V, et contribue à la polymérisation du collagène de type I (68). Les mécanismes exacts par lesquels ces défauts conduisent à un phénotype de SED sont inconnus. Sur la base de la ressemblance clinique avec le cSED, cette affection est provisoirement désignée comme le SED de type 2 (c1SED2) (69).

Diagnostic

Diagnostic clinique

Tout comme la classification de Villefranche, la classification revisitée de 2017 définit des critères diagnostiques majeurs et mineurs. Un critère majeur devrait avoir une spécificité diagnostique élevée car il est présent chez la plupart des personnes atteintes de ce type de SED et est absent ou rare dans la population générale. Ainsi, les principaux critères sont considérés comme caractéristiques du type spécifique de SED et peuvent permettre une différenciation d'autres types de SED et/ou d'autres maladies du tissu conjonctif partiellement superposées. En revanche, un critère mineur est moins spécifique au diagnostic, mais sa présence soutient le diagnostic et, souvent, la combinaison de plusieurs critères mineurs est plus évocatrice du diagnostic spécifique de SED (1,8).

Avant l'introduction des tests génétiques, ces critères étaient souvent les facteurs critiques permettant d'établir un diagnostic spécifique. Cette pratique a vu le jour afin de faciliter le diagnostic et identifier des stratégies de gestion spécifiques. Au cours des dernières décennies, elle a conduit à la reconnaissance de l'hétérogénéité génétique et à la diversité allélique, et ainsi caractériser des voies qui pourraient aider à regrouper les individus dans des groupes "fondés sur des mécanismes". Bien que le lien entre le phénotype et le génotype soit devenu plus facile à identifier aujourd'hui, les cliniciens et les patients

partent généralement des signes et symptômes cliniques pour parvenir à un diagnostic fondamental, à la suite duquel un test de diagnostic génétique devrait avoir lieu (2). Cependant, comme la base génétique du hSED est encore inconnue, le diagnostic de ce type de SED repose sur des constatations cliniques, comme le soulignent les critères du hSED (1,70) (Figure 4).

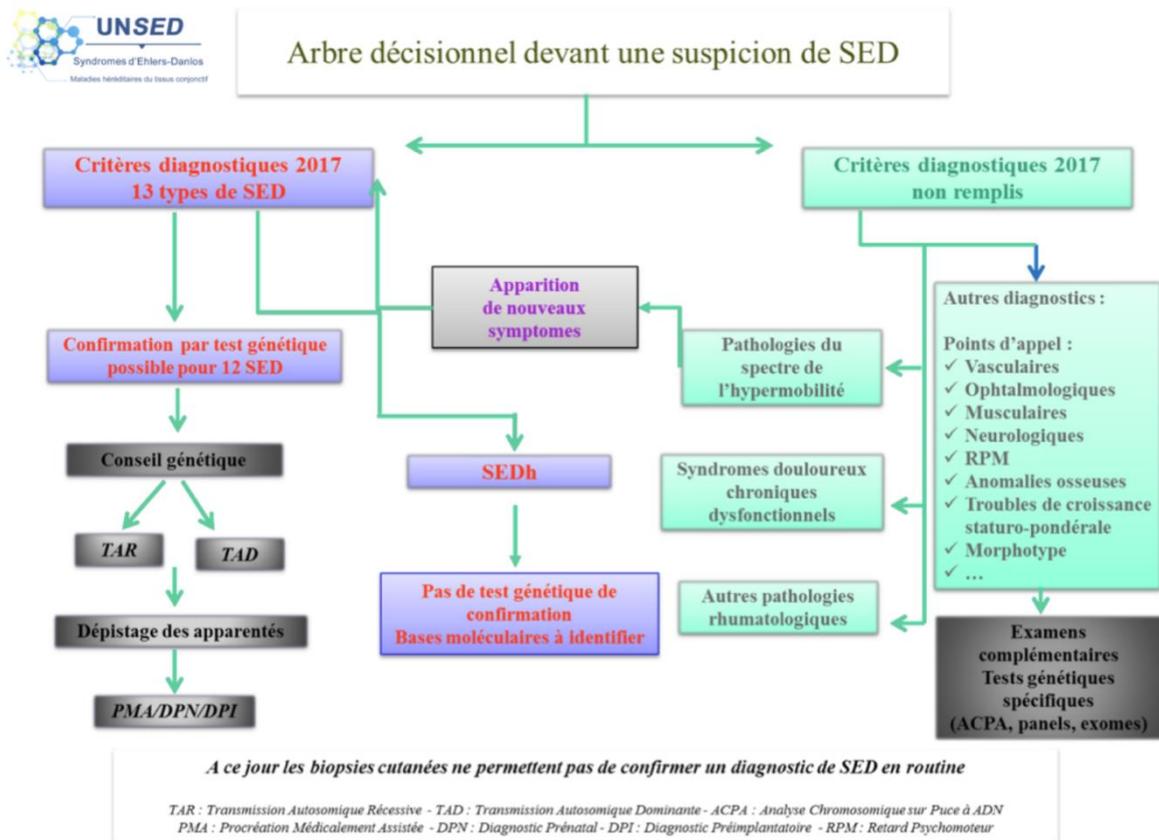


Figure 4 : Arbre décisionnel devant une suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos (source : Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos UNSED)(71)

D'après la filière OSCAR et le centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC), les symptômes débutent habituellement dans l'enfance, plus ou moins précocement selon le sous-type et la sévérité du SED (72). Peu d'études se concentrent spécifiquement sur l'âge auquel les différents sous-types de SED sont diagnostiqués. Cependant, voici quelques informations générales sur l'âge de diagnostic pour quelques sous-type de SED (1) :

- SED hypermobile : il est généralement diagnostiqué à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Les symptômes peuvent apparaître dès l'enfance, mais le diagnostic peut être retardé en raison de la variabilité des symptômes.

- SED classique : ce sous-type de SED est généralement diagnostiqué à l'âge adulte, bien que des signes et des symptômes puissent être présents dès l'enfance.
- SED vasculaire : ce sous-type de SED est souvent diagnostiqué à l'âge adulte en raison de la sévérité des complications vasculaires associées.
- SED kyphoscoliotique : ce sous-type de SED est souvent diagnostiqué dès l'enfance en raison des anomalies squelettiques associées.
- SED arthrochaliasique : ce sous-type de SED est souvent diagnostiqué dès la petite enfance en raison de l'anomalie des os du bassin.

Les antécédents familiaux sont d'une grande aide au diagnostic car ils fournissent des informations cliniques pouvant permettre un dépistage précoce et donnent des indices sur les éventuelles complications auxquelles il faut s'attendre chez les personnes atteintes (2).

Du fait de la complexité des signes et complications autour des SED, il est important de rechercher et d'écarter les nombreux diagnostics différentiels possibles tels que les syndromes de Cutis Laxa, le syndrome de Marfan, ... Ainsi une batterie d'examen sont disponibles pour écarter ces diagnostics : une échocardiographie (cardiaque, abdominale, ...), un examen ophtalmologique, une audiométrie, une radiographie du squelette, une ostéodensitométrie standard et des analyses de base du métabolisme (exemple : bilan phosphocalcique) (2,73).

Évaluation de l'hyperextensibilité, de la texture de la peau et des cicatrices.

Un SED peut être évoqué devant certaines caractéristiques de la peau telles que l'hyperextensibilité, la texture pâteuse, veloutée et/ou anormalement douce et la translucidité.

L'hyperextensibilité de la peau peut être évaluée en pinçant et en soulevant les couches cutanées et sous-cutanées de la peau avec le bout du pouce et de l'index dans des régions spécifiques (comme la surface palmaire au milieu de l'avant-bras non-dominant et le dos des mains et des pieds) (Figure 5). La peau est dite comme hyperextensible si elle peut être étirée de plus de 1,5 cm depuis la partie distale des avant-bras et du dos de la main, et de 3 cm pour le cou, les coudes et les genoux (1) mais il est à noter que ces mesures ne sont pas validées ou normalisées.



Figure 5 : Hyper-extensibilité cutanée dans le cSED (74)

Des cicatrices élargies et atrophiques peuvent être observées dans plusieurs types de SED ; dans le cas du cSED, ces cicatrices peuvent être élargies et recouvertes d'une peau très fine et inélastique (Figure 6) (2).



Figure 6 : Cicatrices dans le cadre d'un cSED (74)

Évaluation de la mobilité des articulations

La mobilité articulaire peut être modifiée par différents facteurs comme l'exercice (75). Un système de notation pour mesurer la mobilité articulaire (connu sous le nom de score de Beighton) est actuellement l'approche la plus utilisée pour évaluer la présence d'une hypermobilité articulaire généralisée (76) :

- L'hypermobilité est définie par un score ≥ 6 pour les enfants et les adolescents prépubères,
- Par un score ≥ 5 pour les hommes et les femmes pubères ≤ 50 ans,
- et par un score ≥ 4 pour les hommes et les femmes > 50 ans (1).

Cependant, le score de Beighton présente certaines limites comme le fait que seul un nombre limité d'articulations est évalué et les seuils standard pour les valeurs normales n'ont pas été clairement attribués selon Malfait et al. (2). Un système de mesure comprenant un nombre plus étendu d'articulations à évaluer serait donc nécessaire.

Diagnostic moléculaire

Des études génétiques cherchant à identifier les variantes dans le gène suspect et pour confirmer le diagnostic doivent être réalisées chez tous les individus remplissant les critères cliniques d'un diagnostic de SED ou qui présentent des résultats suffisants pour justifier un potentiel risque (comme défini dans la classification de 2017), même parmi les personnes qui remplissent les critères de l'hSED. Comme il existe une importante diversité allélique parmi toutes les formes de SED, l'analyse de la séquence fournit une clé pour la corrélation génotype-phénotype, une meilleure gestion du risque de complications, l'identification des autres membres de la famille affectés, le diagnostic présymptomatique, et permet le passage d'une évaluation strictement clinique au diagnostic fondé sur les gènes et ainsi à la médecine personnalisée (2).

Une grande partie des études de diagnostic sont réalisées en utilisant une analyse de séquence hautement parallèle (appelée séquençage de nouvelle génération), dans laquelle un panel de gènes connus est séquencé et analysé simultanément. Ce séquençage de nouvelle génération, comprenant les gènes liés aux SED ainsi que les gènes associés aux autres troubles du tissu conjonctif, sont la meilleure approche diagnostique privilégiée chez les personnes présentant des phénotypes complexes ou chez les personnes sans antécédents familiaux de SED, étant donné que ces séquençages sont plus efficaces en termes de temps et de coûts et peuvent identifier avec précision les altérations génomiques dans les régions concernées. Dans le cas où aucune variante causale liée aux gènes connus et suspectés n'est identifiée, un séquençage de l'ARN voire du génome entier peut être envisagé (2).

Aussi, de nombreuses études biochimiques peuvent être réalisées pour appuyer le diagnostic telles que le dosage immunologique de TNX sérique (77) et la chromatographie liquide à haute performance pour identifier des défauts de l'hydroxylation lysylique dus aux variants PLOD1 (78,79), cependant, les études biochimiques sont plus coûteuses et moins

informatives que les tests génétiques et ne devraient pas être réalisées en première intention, mais uniquement pour étudier la pathogénicité des variants de signification incertaine.

Traitements des syndromes d'Ehlers-Danlos

Les SED ne se guérissent pas, et leur prise en charge est généralement spécifique du type de SED. Le diagnostic doit conduire à l'intégration du patient dans une équipe de soins multidisciplinaire (comprenant le médecin traitant, le généticien et les professionnels médicaux et chirurgicaux et paramédicaux appropriés) (2). La littérature concernant les directives cliniques pour les SED est limitée, et peu d'études ont été publiées sur les stratégies de gestion et les interventions. Par conséquent, la prise de décision clinique repose essentiellement sur l'expérience et il n'existe pas de consensus sur les meilleures pratiques en matière de surveillance médicale, de prise en charge et d'intervention chirurgicale pour les personnes atteintes de la plupart des types de SED (80). Les stratégies de prise en charge reposent principalement sur la prévention et le traitement de soutien des symptômes et dépendent du type de SED sous-jacent et des manifestations cliniques observées.

Implications médicales et générales chez les patients atteints de SED

Les SED étant des pathologies multi-systémiques, des précautions particulières telles que l'anticipation des risques médicaux et une bonne connaissance de la pathologie sont de règle. Un interrogatoire médical précis avec relevé des antécédents, pathologies associées et traitements en cours permet l'élaboration d'un plan de traitement personnalisé.

Risque infectieux

Avant 2011, selon les recommandations de l'AFSSAPS, les patients atteints de SED étaient considérés comme à haut risque d'endocardite infectieuse et devaient donc suivre une antibioprophylaxie avant la réalisation de certains soins, notamment invasifs (81,82). Aujourd'hui, ces patients ne sont plus considérés comme à haut risque, hors pathologies associées.

Risque hémorragique

Une fragilité vasculaire est retrouvée chez tous les sous-types de SED mais cette dernière est notamment majorée avec le sous-type vasculaire (82).

Risque médicamenteux

Étant donné le risque hémorragique lié à la structure vasculaire, la prescription d'anticoagulants et d'acide acétylsalicylique est formellement contre-indiquée (83). Un interrogatoire médical est nécessaire pour adapter les prescriptions médicamenteuses aux antécédents et traitements du patients (84).

Autres risques

Les douleurs musculo-squelettiques et articulaires représentent un handicap fonctionnel important chez les sujets atteints de SED (85) ; il conviendra donc d'être le moins invasif possible pour éviter d'aggraver ces dernières. Le praticien devra prendre en compte le phénomène de décroissance antalgique avec l'évolution chronique de la pathologie. Aussi, une prise en charge multidisciplinaire doit être entreprise avec l'aide de kinésithérapeutes, neurologues ou bien d'orthopédistes pour assurer un soin global (86).

Il est estimé qu'environ les trois quarts des patients atteints de SED ressentent une fatigue sévère (qui augmenterait avec l'âge) impactant la qualité de vie et la douleur. Les facteurs déterminants dans le développement de la fatigue chronique sont les suivants :

troubles du sommeil et de la concentration ; fonctionnement social ; auto-efficacité ; intensité de la douleur ; faiblesse musculaire et dysautonomie (87).

Manifestations orales des SED

La composition des tissus dentaires et parodontaux suggère qu'il pourrait y avoir des manifestations orales dans divers sous-types de SED.

L'émail, qui représente la couche externe de la dent, est composé à 96% de cristaux d'hydroxyapatites et contient de faibles quantités de collagènes I et VII, notamment concentrés à la jonction émail/dentine ; le collagène VII semble assurer la liaison entre l'émail et la dentine. La dentine, elle, contient 70% de cristaux d'hydroxyapatites ainsi qu'un vaste réseau collagénique principalement constitué de collagène I et de traces de collagènes III et V. Il est à noter qu'elle forme la majeure partie de la dent. Le ciment est un tissu conjonctif dur minéralisé avasculaire et composé d'environ 45 à 50 % d'hydroxyapatite et de 50 % de collagène (principalement de type I ainsi que des traces de types III et V) et de protéines matricielles non collagéniques et des protéoglycanes (88).

Il a été relevé que la pulpe dentaire, un tissu conjonctif lâche, contenait du collagène I, III et V respectivement répartis à 56%, 41% et 2% (89).

Le ligament parodontal est un tissu conjonctif hautement vascularisé qui couvre la distance entre l'os alvéolaire et la dent et est constitué de faisceaux de fibres de collagènes I, III et XII. La gencive est un tissu conjonctif riche en fibres de collagène organisées en groupes et formant un réseau fibreux ; le système d'attache parodontal protège le ligament parodontal et l'os alvéolaire sous-jacents (90).

Les personnes souffrant de SED rapportent fréquemment une qualité de vie réduite en lien avec la santé bucco-dentaire du fait de douleurs physiques, d'inconfort psychologique (forcé d'interrompre un repas) et d'autres facteurs handicapants (91,92).

Les problèmes de santé bucco-dentaires ne font généralement pas partie de l'évaluation chez les sujets atteints de SED, et il est admis que cette tâche revient exclusivement au chirurgien-dentiste (93) ; malheureusement une très grande partie des praticiens, omnipraticiens et spécialistes, manquent de connaissances sur les maladies génétiques rares pouvant se manifester dans l'environnement bucco-dentaire (94) ; il peut être par ailleurs difficile de distinguer les manifestations bucco-dentaires spécifiques des SED par rapport aux pathologies communes telles que les parodontites.

La présence de plusieurs manifestations orales de SED chez un/une patient/e sain/e, doit alerter le chirurgien-dentiste sur l'existence éventuelle d'une telle maladie et le/la patient/e doit être adressé/e à un service spécialisé pour l'établissement du diagnostic. En effet, un SED peut être dépisté par le chirurgien-dentiste : une jeune patiente, venue en consultation dans le service de médecine bucco-dentaire du CHU de Toulouse en 2010, présentait un hypotaurodontisme, des calcifications intra-pulpaire, des sillons anfractueux, des pétéchies palatines, une peau fine, des cicatrices cutanées anormales, une cicatrisation de mauvaise qualité après blessures et des luxations articulaires récidivantes. Devant ce tableau clinique, des investigations complémentaires ont été menées dans le service de pédiatrie du CHU de Toulouse, qui ont permis de poser le diagnostic de SED (73).

Anomalies dentaires

Anomalies de forme

Les anomalies de formes sont extrêmement fréquentes chez les sujets atteints de SED (73). On a remarqué que les prémolaires et molaires permanentes présentaient des sillons occlusaux anfractueux, ce qui a pour conséquence d'augmenter le risque carieux chez les patients atteints (73,95,96).

Il a été relevé par exemple quelques cas de microdontie chez des patients dSED (9) et aSED (97).

Certaines manifestations retrouvées sur l'organe dentaire ont été décrites comme spécifiques du cSED, comme l'aplasie ou l'hypoplasie localisée des racines dentaires, également décrites comme des racines raccourcies ou parfois bulbeuses (98,99) ; à noter qu'une aplasie radiculaire peut entraîner une perte dentaire prématurée pouvant être interprétée, à tort, comme une parodontite (98,100). Cependant, selon une étude récente de Lepperdinger et al., des hypoplasies radiculaires ont été relevées chez des patients pSED, réfutant la spécificité de cette manifestation clinique au cSED (101).

Selon les travaux de De Coster et Ferré, certaines anomalies dentaires ont été plus fréquemment observées chez des sujets vSED par rapport à des sujets témoins. Ferré relève des anomalies radiculaires (fusion radiculaire : 50 % chez les sujets vSED contre 19,5% chez les sujets témoins) et une longueur excessive des racines (69% chez les sujets vSED contre 2% chez les sujets témoins) (102,103).

Des atteintes ont été signalées chez un certain nombre de patients atteint du sous-type spSED-B3GALT6 comprenant une décoloration des dents, des dents hypoplasiques et des caries précoces des dents (9). Les hypoplasies amélaire sont responsables d'une

augmentation du risque carieux individuel (96,103) mais aussi du risque de fracture coronaire (95) et de sensibilités aux stimuli thermiques.

Une manifestation commune aux aSED, dSED et kSED correspond aux malformations coronaires associées à des dyschromies, traduisant des irrégularités de l'émail (104).

De Coster ainsi que Malfait ont tous deux rapporté une morphologie anormale des molaires ainsi qu'une attrition sévère de l'émail des dents temporaires dans le cas du sous-type dSED (105,106).

Anomalies de structure

Des cas de dentinogénèse imparfaite (DI) ont été référencés chez des patients atteints de aSED et spSED. Les dents étaient sévèrement attritiées, conduisant à une importante exposition dentinaire voire pulpaire ; les radiographies révélaiient des chambres pulpaires volumineuses, un émail de faible épaisseur et faiblement radio-opaque ainsi que des racines courbées. Aussi, la DI représente la manifestation bucco-dentaire de l'ostéogénèse imparfaite (OI), il n'est donc pas rare d'observer un chevauchement de cas OI/SED du fait des altérations génétiques du collagène I qui relie ces deux pathologies (107–111)(Figure 7).

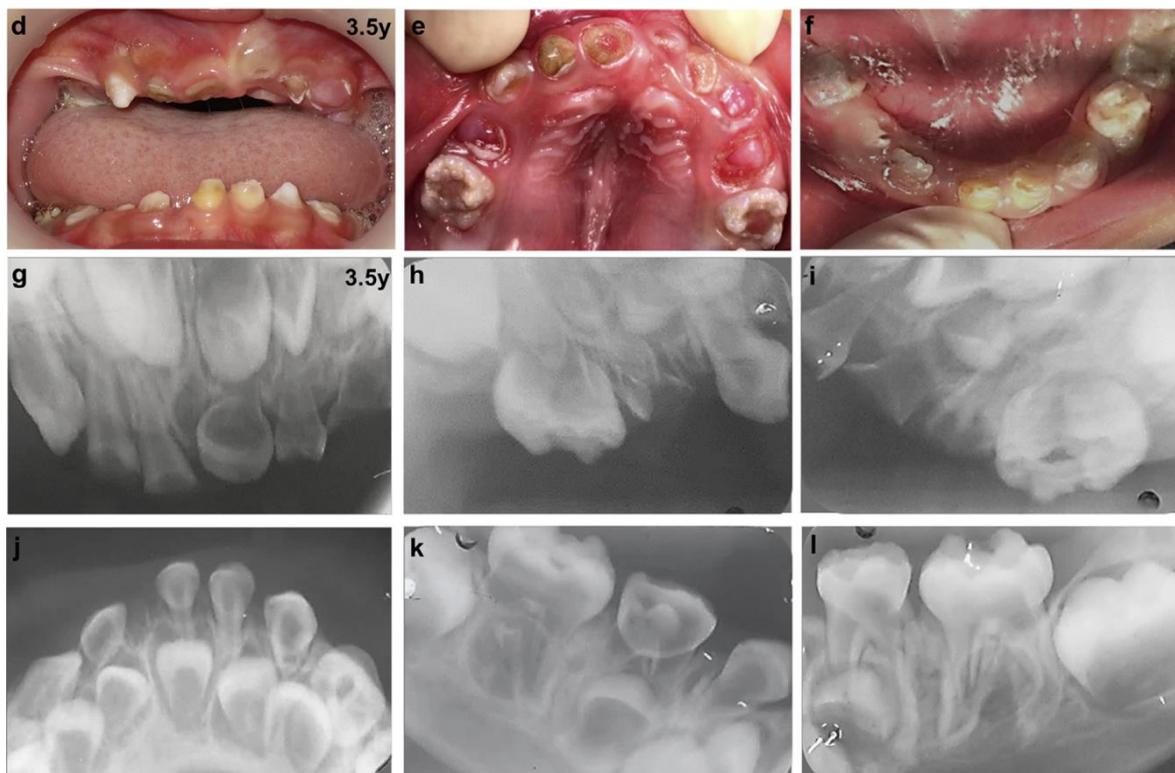


Figure 7 : Photographies et radiographies endobuccales d'un jeune patient âgé de 3 ans et demi atteint de OI/SED (104).

D-F : ses dents temporaires présentent une DI, une perte de substance dentaire sévère exposant la dentine et la pulpe, et une malocclusion.

G-I : les radiographies dentaires montrent une pulpe camérale volumineuse, un émail mince avec une radiopacité réduite, des racines courbées et de multiples racines retenues.

Anomalies de nombre et d'éruption

Il a été relevé quelques cas de dents surnuméraires chez des patients atteints de cSED (100,112) ainsi qu'une transposition de canine maxillaire (112). Par ailleurs, même si elles sont beaucoup moins fréquentes que les autres anomalies (forme et structure), quelques cas d'agénésies de dents permanentes ont été rapportés chez des sujets dSED (9).

À noter qu'il a été identifié un cas clSED présentant un encombrement dentaire dû à un palais étroit (9).

Des rotations dentaires à 45° des prémolaires ont été relevées chez des patients pSED (101).

Anomalies endodontiques

Certaines manifestations retrouvées sur l'organe dentaire ont été décrites comme spécifiques du cSED, c'est le cas des calcifications/oblitérations pulpaire (113) qui peuvent compliquer les éventuels traitements canaux et modifier l'anatomie interne (114). Là aussi, Lepperdinger et al. ont relevé des calcifications pulpaire chez des patients pSED, excluant la spécificité de cette manifestation clinique au cSED (101).

Dans ses travaux de 2005, De Coster affirme que la présence d'une forme anormale de la chambre pulpaire dépend du type de SED et qu'elle est exclusivement présente chez les sujets cSED (103); cependant, Ferré, en 2012, note quant à lui des modifications de la forme de la pulpe plus fréquemment observées chez des sujets vSED par rapport à des sujets témoins (75 % chez les sujets vSED contre 29,8% chez les sujets témoins) (102) et, tout récemment, Lepperdinger et al. ont rapporté cette même manifestation clinique chez des sujets pSED ; c'est d'ailleurs dans cette même étude qu'il a été relevé des taurodontismes sur molaires permanentes chez des patients atteints du sous-type pSED (101).

Manifestations parodontales

Les parodontites sont des maladies inflammatoires d'origine bactérienne impactant les tissus de soutien des dents (l'os alvéolaire, le ligament parodontal, le cément et la gencive) conduisant à leur destruction irréversible et à la perte des dents en l'absence de traitement. La définition clé des cas de parodontite est la notion de perte d'attache clinique interdentaire (115). Selon sa sévérité, la prévalence des parodontites est estimée entre 11,2 et 50%, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique (116,117). Il convient de noter que les parodontites sévères touchent 8 % des adultes âgés de 35 à 45 ans, la prévalence

augmentant à 20 % chez les personnes âgées de 65 à 75 ans (118). L'importance de la destruction osseuse est liée à la présence de plaque et de tartre. La vitesse de progression de la maladie peut être modifiée par des facteurs locaux, des maladies systémiques ainsi que des facteurs extrinsèques (tabac, stress).

Il a été estimé dans une étude de 2005 que les parodontopathies étaient retrouvées chez 34% des sujets atteints de SED contre 15% dans la population générale saine (95).

Syndrome Ehlers Danlos Parodontal (pSED)

Aujourd'hui, il n'y a pas de preuve établie d'un risque accru de maladie parodontale associée aux SED, excepté pour un type de SED en particulier : le pSED (119,120). En plus de signes péri-buccaux tels qu'une hyperpigmentation pré-tibiale, une hypermobilité des articulations distales, une voix rauque et des ecchymoses facilement induites, ce syndrome se caractérise particulièrement par une parodontite précoce à progression rapide chez les jeunes patients (adolescents et jeunes adultes d'un âge moyen estimé à 14 ans) ; c'est une caractéristique que l'on retrouve chez tous les patients affectés. Il est estimé que la perte complète des dents, en l'absence de traitement parodontal, survient vers un âge moyen de 20 ans (120). Une parodontite pré-pubertaire a été relevée chez de jeunes sujets âgés d'au plus 10 ans, ainsi cette caractéristique peut se retrouver sur des dents temporaires (120).

Une caractéristique pathognomonique du pSED a été reconnue récemment : l'absence de gencive attachée entraînant des récessions gingivales sévères et une fragilité des tissus (121–123)(Figure 8). À noter que quelques cas ont rapporté des signes d'hyperplasies gingivales chez des patients atteints de pSED avec (124) et sans (125) dépôts fibreux.

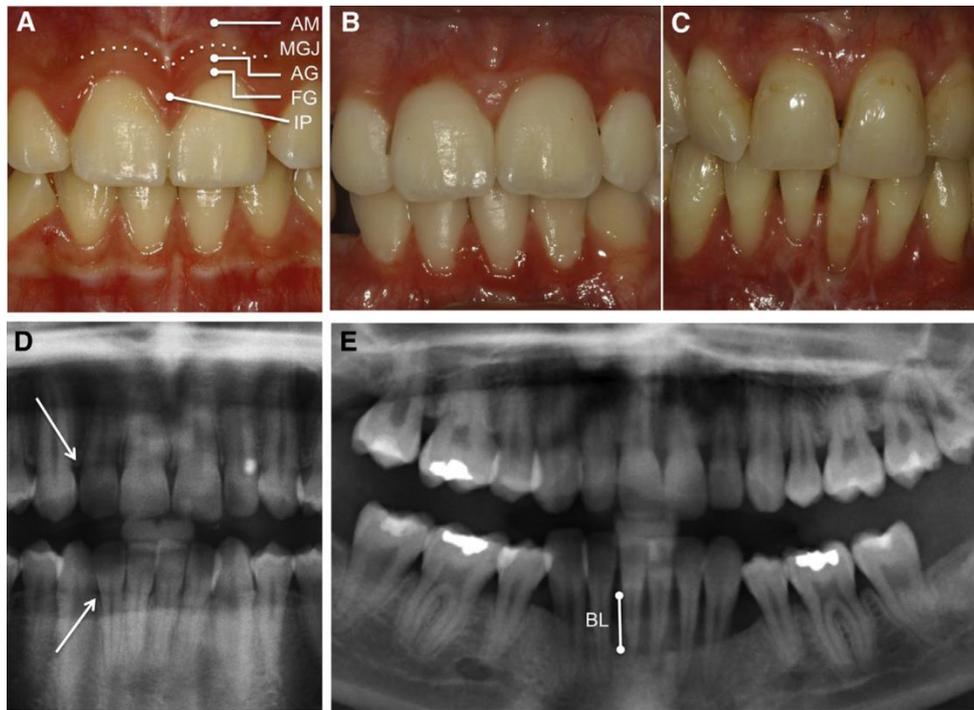


Figure 8 : Caractéristiques orales du pSED (55)

A : Tissus gingivaux d'un jeune sujet sain où l'on distingue la gencive attachée (AG), la gencive libre (FG), la papille interdente (IP), la muqueuse alvéolaire (MA) et la jonction muco-gingivale (MGJ).

B et C : Tissus gingivaux d'un enfant (B) et d'un adulte (C) atteints de pSED où la gencive attachée est absente et la muqueuse buccale s'étend jusqu'au bord libre de la gencive et aux papilles interdentaires.

D : Orthopantomogramme d'un sujet sain où la crête alvéolaire est le bord le plus cervical de l'os alvéolaire et située à environ 1mm en apical de la jonction amélo-cémentaire.

E : Orthopantomogramme d'un sujet âgé de 24 ans et atteint de pSED où la perte osseuse parodontale (BL) est très marquée en regard des incisives mandibulaires.

Il a été relevée une maladie péri-implantaire grave et à progression rapide chez trois patients atteints de pSED, dont une explantation 5 ans après la pose d'implant (126) mais davantage d'études cliniques portant sur les implants chez les différents types de SED sont nécessaires selon les auteurs.

Syndrome Ehlers-Danlos classique (cSED)

Pope et al. ont décrit 3 patients, âgés de 11, 12 et 40 ans, atteints de cSED et présentant une dentinogénèse imparfaite affectant principalement les incisives mandibulaires ; ces incisives présentaient des hypoplasies voire des aplasies radiculaires, prédisposant ces dents à de sévères atteintes parodontales (99).

Une autre étude a présenté un jeune patient de 12 ans atteint de cSED qui présentait une parodontite ligneuse ; cette pathologie est cliniquement caractérisée par une

hypertrophie gingivale massive, nodulaire et fragile se manifestant à la fois au maxillaire et à la mandibule. Cette hypertrophie était recouverte de membranes blanc-jaunâtres et associée à une perte osseuse étendue (127). Il n'a pas été établi que cette affection était liée de manière causale au cSED...

Il a été rapporté le cas d'un enfant atteint de cSED qui présentait une perte osseuse parodontale dans sa dentition primaire et un phénotype gingival spécifique du pSED (128) mais l'analyse génétique a permis d'identifier deux mutations pathogènes : une mutation de COL5A1 responsable du cSED et une mutation de novo de C1R responsable du pSED ; ainsi cette étude confirme que la parodontite précoce sévère est une caractéristique distincte entre pSED et cSED.

Syndrome Ehlers-Danlos vasculaire (vSED)

Ferré et al. ont relevé une prévalence des récessions gingivales moins importante chez les sujets atteints de vSED par rapport à des sujets témoins (41,2% chez les sujets vSED contre 67,3% chez les sujets témoins) ; de même la prévalence des parodontites semble être plus faible chez les sujets diagnostiqués vSED par rapport aux sujets témoins (23,5% pour les sujets vSED contre 45% chez les sujets témoins) (102). C'est d'ailleurs dans cette même étude qu'un phénotype gingival particulier caractérisé par une finesse et une translucidité généralisées de la gencive a été décrit pour le vSED.

Une étude cas-témoins (incluant 31 sujets atteints de SED dont 6 atteints de vSED) a relevé une profondeur de poche moyenne de 3,1mm chez les sujets diagnostiqués SED contre 2,8mm chez les sujets témoins (103) ; cependant, pour une bonne partie des sujets atteints de SED (62%), l'Indice Parodontal Communautaire pour le Besoin de Traitement (CPITN) était de II, indiquant l'absence de poche parodontale supérieure à 3mm (129) et les auteurs ont ainsi déclaré qu'un CPITN élevé était moins fréquent chez les sujets atteints de vSED par rapport aux autres types de SED.

Il a été observé un cas de vSED accompagné d'une parodontite sévère : l'étude génétique a permis de détecter deux variants pathogènes dans COL3A1 (responsable du vSED) et C1R (responsable du pSED) (130). Là aussi, cette étude confirme que la parodontite précoce sévère est une caractéristique distincte entre pSED et vSED.

Syndrome Ehlers-Danlos hypermobile (hSED)

Deux études ont présenté deux jeunes patients âgés de 17 ans diagnostiqués hSED : l'un était atteint d'une sévère atteinte parodontale avec six dents extraites pour raisons parodontales (131), l'autre présentait des lésions gingivales décrites comme érythémateuses

et associées à de multiples granulomes contenant des fragments de corps étrangers cristallins (132) ; les auteurs ont suggéré que l'hSED pourrait avoir facilité l'introduction et le logement d'un matériau étranger dans les tissus gingivaux, initiant une réaction à un corps étranger.

Il est à noter qu'il a été relevé une efficacité moindre des anesthésiques locaux pendant les procédures de traitements dentaires d'après des questionnaires transmis à des patients hSED (133). Schubart et al. ont rapporté que les patients atteints de SED étaient trois fois plus sujets à une non-réponse des anesthésiques locaux par rapport aux patients sains (134). Cependant, on ne peut pas supposer que les observations faites dans un type de SED s'appliquent aux autres...

Syndrome Ehlers-Danlos dermatosparaxique (dSED)

Des hyperplasies gingivales maxillaire et mandibulaire sévères ont été relevées chez de jeunes patients (105,106) ; ces hypertrophies étaient par ailleurs nodulaires, fragiles et enflammées. D'autres caractéristiques ont été relevées dans ces mêmes études telles que l'hypermobilités des articulations temporo-mandibulaires, une hypodontie, une microdentie et une décoloration opalescente généralisée des dents.

Autres manifestations

Anomalies des muqueuses et tissus mous

Il a été constaté que les informations relatives aux caractéristiques gingivales pour un bon nombre de sous-types de SED sont manquantes mais des lésions facilement induites par les appareils buccaux ou sutures ainsi que des blessures accidentelles pendant les traitements bucco-dentaires ont été relevées sans référence à un type de SED en particulier (96,135).

L'absence de frein lingual et labial inférieur a été notifiée dans de nombreuses études et se retrouve principalement chez les sujets atteints des sous-types classique, hypermobile et plus rarement vasculaire (136–138) ; cependant, d'après les auteurs, de nouvelles études sont nécessaires pour valider l'utilisation de cette manifestation clinique comme critère diagnostique du SED. Il a également été noté que jusqu'à 50% des patients atteints de SED sont capables de toucher leur nez avec leur langue (signe de Gorlin) contre 10% dans la population générale, mais il n'a pas été clairement établi si l'absence du frein lingual a un impact réel sur la présence de ce signe (139,140).

Des pétéchies palatines ont été relevées chez une jeune patiente âgée de 7 ans et diagnostiquée hSED (73).

Dysfonctions Temporo-Mandibulaires (DTM)

L'hypermobilité articulaire est l'un des signes majeurs retrouvés chez les patients atteints de SED, cette dernière est présente dans chaque sous-type de SED mais à des degrés variables. Les symptômes courants des DTM sont les suivants : déviation de la mandibule vers le côté affecté ; limitation de l'ouverture ; incapacité à mâcher ; douleur en avant de l'oreille ; maux de tête au niveau des tempes ou sur le côté de la mandibule ; douleurs dentaires ; incapacité à tourner la tête ; incapacité à rapprocher les dents postérieures ; démangeaisons ou douleurs dans l'oreille ; crépitations lors des mouvements de l'ATM (135).

Le lien entre l'hypermobilité articulaire et les DTM a fait l'objet de nombreuses études et il a été démontré que les sujets atteints de SED présentaient une ouverture buccale généralement supérieure à la moyenne (plus de 40-55mm) ainsi qu'un risque plus élevé de DTM et subluxations/dislocations (135). Ces complications surviennent le plus souvent à la suite d'une ouverture buccale prolongée (soins bucco-dentaires, intubations, ...), d'évènements traumatiques (rixes, ...), d'épisodes de bruxismes ou para-fonctions, de pathologies des surfaces articulaires ou d'une occlusion mal réglée. Les principaux symptômes accompagnant ces dysfonctions chez les sujets atteints de SED sont les maux de tête et les douleurs cervicales (135).

Anomalies crânio-faciales

Des manifestations syndromiques se répercutant sur la sphère crânio-faciale ont été décrites et ces dernières varient grandement suivant le sous-type de SED ; ainsi certains aspects caractéristiques du visage doivent nous interpeller comme des signes d'alerte au diagnostic du SED. Brady et al. ont rassemblé ces différentes caractéristiques dans leur étude (9).

Les traits relevés chez les sujets cSED étaient les suivants : plis cutanés redondants sur les paupières, lobes d'oreille mous, sclérotiques bleues, un palais haut et une luette hypoplasique ; il a aussi été rapporté une légère asymétrie du visage, une peau laxo au niveau des joues et un palais étroit et/ou fortement arqué.

Les traits cranio-faciaux caractéristiques du aSED comprennent une grande fontanelle, une bosse frontale, un hypertélorisme, des scléroses bleues, des plis épicanthaux, une arête nasale déprimée, une hypoplasie médio-faciale et une micrognathie.

D'après l'expérience des auteurs, les patients atteints du BCS présentent quelques caractéristiques faciales quelque peu reconnaissables, notamment une bosse frontale, un palais haut, une arête nasale déprimée et/ou un menton proéminent (Figure 9) ; ces caractéristiques peuvent toutefois être légères.



Figure 9 : Caractéristiques cliniques d'une patiente BCS de 13 ans, homozygote pour une mutation causale de PRDM5 (8)

La plupart des patients atteints de dSED sont nés avec une gestuelle faciale sévère et reconnaissable avec des yeux proéminents et protubérants, des paupières œdématisées, une peau périorbitaire excessive, de grandes fontanelles et/ou de larges sutures crâniennes, un menton hypoplasique et une coloration bleuâtre ou grisâtre des sclérotiques.

Les caractéristiques les plus fréquemment observées chez les sujets kSED sont un palais haut, des plis épicanthaux, des fissures palpébrales inclinées vers le bas, un synophris et des oreilles basses. D'autres caractéristiques, plus rare, ont été décrites comme une micrognathie, un hypotélorisme, une racine nasale carrée ou un visage long et étroit.

Les caractéristiques cranio-faciales les plus constantes du spSED- B4GALT7 sont les suivantes : visage triangulaire, yeux très espacés, proptose, bouche étroite, oreilles décollées, cheveux épars sur le cuir chevelu, dentition anormale, visage plat, front large, sclérose bleue, fente palatine associée ou non à une luvette bifide, palais haut, petite mâchoire. A noter qu'aucun des patients n'a été décrit comme ayant des caractéristiques progéroïdes.

Les traits cranio-faciaux caractéristiques du spSED-B3GALT6 sont les suivants (Figure 10) : sclérotique bleue, bosses frontales, hypoplasie médiofaciale, fissures palpébrales descendantes, oreilles basses, parfois en rotation postérieure, yeux proéminents/proptose, long philtrum, micrognathie, arête nasale déprimée, petit nez, décoloration des dents, dents hypoplastiques, cheveux clairsemés, palais fortement arqué, menton proéminent, fente palatine, séquence de Pierre-Robin, crâne asymétrique, grande

fontanelle antérieure, cou court avec ligne de cheveux basse. Des yeux protubérants et des fissures palpébrales inclinées vers le bas ont aussi été décrits.



Figure 10 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de spEDS-B3GALT6. Les caractéristiques faciales à l'âge de 2 ans (A), 6 ans (B) et 2 mois (sœur cadette en photo C) (8)

Ces caractéristiques comprennent un visage long avec une micrognathie légère dans la petite enfance, yeux proptotiques avec des orbites peu profondes et une teinte bleutée des sclérotiques. Les fissures palpébrales sont inclinées vers le bas. L'arête nasale est large et la crête nasale basse. Le thorax présente un *pectus excavatum* modéré. Les membres présentent une hyperextensibilité importante et une réduction du mouvement des articulations distales qui entraîne l'absence de plis des articulations interphalangiennes distales. (9)

Un patient mSED présentait une asymétrie faciale avec un aplatissement du crâne à la naissance, ainsi que de légères dysmorphies faciales, notamment une micrognathie, un palais haut, un nez court et de grandes oreilles dysplasiques. Une voûte palatine haute a été signalée chez deux autres patients.

Concernant les traits retrouvés sur des sujets pSED : Stewart et al. (141) ont inclus une photographie du patient signalé comme ayant une « carrure esthétique ». Rahman et al. (142) n'ont pas décrit de traits faciaux dysmorphiques. Dans la littérature sur la dysmorphologie, Cunniff et Williamson-Kruse (123) ont décrit un visage triangulaire, des yeux proéminents, un long nez et un philtrum court. Biesecker a décrit une rareté de la graisse sous-cutanée avec un nez et un larynx proéminents (143). Hartsfield a noté le chevauchement phénotypique avec le vSED (144). Il est dit aujourd'hui que les patients pSED ont des traits marfanoïdes.

Limites de ces études

Les échantillons pouvaient être de trop petite taille et/ou biaisés par un sex-ratio inégal (63,65), ce qui induit très probablement un biais de sélection. Par ailleurs, certaines tranches d'âge n'étaient pas représentées comme par exemple la fin de l'adolescence où les manifestations artérielles et digestives sont les plus fréquentes dans le vSED (102). Aussi,

l'étude de Lepperdinger et al. présentait un faible nombre de patients dentés, ce qui, selon les auteurs, rendait impossible l'établissement d'une conclusion définitive sur les taux de prévalence et les résultats dentaires (101).

Certains échantillons ont été réalisés de manière non-aléatoire, ainsi les résultats ne sont pas généralisables à la population étudiée (134).

Une des limites de ces études concerne le niveau de preuve accordé qui peut se retrouver faible : certaines présentent un niveau de preuve 3 / grade C car ce sont des études cas-témoins (102,103).

Implications des SED en médecine bucco-dentaire

Les patients atteints de SED doivent être inclus dans une prise en charge médico-dentaire pluridisciplinaire considérant une approche sociale. Une orientation vers des centres d'experts pour une prise en charge coordonnée avec un Centre de Référence des Maladies Rares (CRMR), dont le CRMR orales et dentaires O-Rares. Une prise en charge médicale pluridisciplinaire est alors initiée par ces centres pour apporter aux patients, à leurs familles et aux chirurgiens-dentistes une expertise et un soutien pour le diagnostic clinique et génétique, la discussion des options thérapeutiques et une prise en charge globale spécialisée (145).

Précautions à prendre

Prise en charge parodontale des patients pSED

La littérature se rapportant aux traitements parodontaux des SED est limitée, les informations relatives aux caractéristiques parodonto-gingivales pour un bon nombre de sous-types de SED sont manquantes et il est à noter que l'anomalie est initialement d'origine structurale et non-bactérienne (9), ainsi aucune directive de pratique clinique odontologique n'a été publiée à ce jour, mais certains auteurs ont élaboré des recommandations se basant sur leur expérience mais ces dernières concernent avant tout le pSED (119).

Des mesures préventives ont été mises au point :

- La parodontite sévère précoce peut être améliorée par des mesures d'hygiène bucco-dentaire strictes dès la petite enfance
- Un nettoyage prophylactique au fauteuil des dents tous les trois mois et des mesures d'hygiène bucco-dentaire fréquentes pour atteindre une excellente hygiène tout au long de la vie semblent être essentiels

- Les brosses à dents souples, voire très souples, sont recommandées en raison de la sensibilité des gencives

Le plan de traitement est individualisé selon les manifestations cliniques présentes, et l'objectif principal du traitement buccal du pSED est d'aider les personnes concernées à conserver leurs dents le plus longtemps possible (119) :

- La parodontite sévère précoce doit suivre un traitement parodontal classique
- Le traitement chirurgical des récessions gingivales en général est possible ; cependant, aucune expérience n'a été documentée avec le pSED... des instructions d'hygiène bucco-dentaire pour un nettoyage en douceur (par exemple, avec des brosses à dents souples) sont donc recommandées.

La surveillance des parodontites sévères précoces devra se faire au moins annuellement avec une évaluation parodontale détaillée. L'intervalle approprié entre les séances de maintenance parodontales doit être d'environ 3 à 6 mois, en fonction du risque parodontal et des besoins du patient ; ces dernières peuvent comprendre une réévaluation des paramètres parodontaux, un nouvel enseignement à l'hygiène bucco-dentaire ainsi qu'un débridement supra et/ou sous-gingival (119).

En collaboration avec les généticiens et dermatologues, il convient de clarifier le statut génétique d'un individu atteint, afin d'identifier le plus tôt possible ceux qui bénéficieraient d'une initiation rapide à l'hygiène dentaire préventive, aux soins et à la surveillance dentaires de routine (119).

Même si la perte osseuse parodontale n'est pas évidente chez les jeunes enfants, il est prévu qu'un diagnostic précoce de pSED permette de commencer rapidement une prophylaxie dentaire avec, selon les auteurs, de meilleures chances de prévenir ou de réduire la perte dentaire (119).

Gestion de l'anesthésie

Les patients atteints de SED montrent des difficultés d'anesthésie (locales et loco-régionales). Pour pallier à ces difficultés lors des soins bucco-dentaire, il est proposé de réaliser une injection lente d'une solution contenant de l'adrénaline pour augmenter la durée et l'efficacité de l'anesthésie et réduire le saignement (82).

Par ailleurs, il semble contre-indiqué de réaliser des avulsions sous anesthésie générale en raison de l'hyperlaxité des ATM, et par conséquent des risques de luxations condyloglénoidiennes mais également des troubles proprioceptifs qui peuvent suivre l'intervention (82).

Gestion du risque hémorragique

Le risque hémorragique étant non-négligeable, il est recommandé de prendre les mêmes précautions que pour les patients sous traitement anti-coagulant et par conséquent les anesthésies loco-régionales sont fortement non-recommandées (82).

Si une intervention chirurgicale est nécessaire, la coagulation sanguine doit être évaluée avant d'opérer ; l'utilisation d'éponges hémostatiques et d'acide tranexamique est recommandée (82). Les sutures doivent être effectuées avec d'extrêmes précautions en raison de la fragilité des tissus et de la muqueuse buccale (135) mais elles devront aussi être réalisées de manière la plus large possible et avec de faibles tensions ; elles seront maintenues deux fois plus longtemps avec du fil non-résorbable (82). Les avulsions dentaires devront être réalisées de façon atraumatique (séparations radiculaires...).

Gestion du risque carieux

Les tissus durs étant très souvent sujets à des anomalies de structure, la prévalence à la carie s'en retrouve augmentée, une prophylaxie anti-carieuse doit donc être entreprise et entretenue avec le patient par des contrôles réguliers ; un scellement des sillons est fortement recommandé du fait de l'anfractuosité de ces derniers et un apport topique fluoré (en ambulatoire avec des dentifrices/bains de bouches et au fauteuil par l'application de vernis fluoré) doit être réalisé. Les tissus durs étant fragiles, le principe de préservation maximale des tissus dentaires est primordial et le respect des différentes étapes de collage est de règle ; aussi un mordantage préalable doit être fait, même si le praticien utilise un système auto-mordançant (82).

En cas de soins endodontiques, une bonne documentation radiologique est nécessaire du fait d'une forte fréquence d'anomalies radiculaires et de calcifications endodontiques ; il convient aussi de progresser prudemment avec l'instrumentation endodontique. En cas d'échec, l'avulsion est recommandée (82).

Soins conservateurs et prothétiques

Si des soins restaurateurs et prothétiques doivent être entrepris, il est important de respecter les points de contacts et les embrasures et de privilégier des limites atraumatiques type supra-gingivales pour minimiser le risque de traumatisme gingivaux (82).

Traitements d'Orthopédie Dento-Faciale

Les ligaments parodontaux sont fragiles, ce qui exige que les forces orthodontiques soient moins importantes que d'habitude. Les dents bougeront rapidement en raison de la

fragilité du ligament parodontal et rechuteront rapidement. Aussi, une période plus longue de contention des dents est recommandée (135).

Implantologie

La mise en place d'implants dentaires n'est pas contre-indiquée mais il est recommandé de privilégier la mise en place chirurgicale en 1 temps afin d'éviter une nouvelle intervention gingivale qui serait traumatisante (82). Par ailleurs, compte tenu d'un taux élevé de péri-implantites chez ces patients, des précautions seront à mettre en place (antibioprophylaxie et fils de suture non résorbables lors de la chirurgie, maintenance implantaire rapprochée) en cas de bénéfice/risque favorable au cas par cas (126).

Gestion des DTM

En supposant que l'hypermobilité de l'ATM et l'hypermobilité articulaire généralisée augmentent la prévalence des DTM, tous les patients atteints de SED devraient être traités de manière prophylactique et la prévention des lésions de l'ATM doit être primordiale (135). L'alignement postural ainsi que les problèmes du haut du dos et des cervicales doivent être abordés. Les changements de mode de vie peuvent inclure la modification des habitudes de mastication, le régime alimentaire, les techniques de réduction du stress et la gestion des activités physiques. De multiples traitements sont envisageables pour la gestion de la douleur et des problèmes associés aux DTM, en fonction de la source et du type de symptômes. Comme toute la musculature du corps est susceptible de subir des spasmes et des contractions, l'élimination ou la réduction des spasmes musculaires est souvent la première étape de la réduction de la douleur et offre des options de traitement conservateur qui conviennent au patient souffrant de SED. Compte tenu des multiples manifestations des SED, il est important que les traitements des DTM soient conservateurs, ciblés et très bien informés (135).

Les soins bucco-dentaires doivent être de courte durée et sans ouverture buccale maximale, ainsi une position de repos qui convient au patient doit être recherchée (cette dernière peut être facilitée par l'utilisation de cales ou gouttières). Le réglage occlusal des restaurations doit être minutieux et une kinésithérapie est fortement recommandée en parallèle de la thérapeutique occlusale (73,82).

Enquête : Perception de leur état bucco-dentaire par les patients atteints de SED

Objectif de l'enquête

L'objectif de notre questionnaire était d'étudier le ressenti des patients/es atteints/es de SED. Ce questionnaire a pour but à terme de rédiger une fiche de recommandations prodiguant des conseils aux patients et indiquant les précautions à prendre aux chirurgiens-dentistes pour les soins bucco-dentaires.

Matériel et Méthodes

Conception

Nous avons réalisé le questionnaire avec la plate-forme internet *Google Forms*[®]. Ce dernier était composé de 33 questions regroupées en 5 parties (Annexe 1) :

- Données socio-démographiques comprenant les questions portées sur l'âge actuel, le genre, l'âge au moment du diagnostic et le sous-type de SED
- Manifestations bucco-dentaires interrogeant les sujets sur les différentes manifestations relevées AVANT et APRÈS diagnostic de SED
- Antécédents médicaux (pathologies chroniques/génétiques et prises médicamenteuses des sujets), antécédents chirurgicaux et habitudes de vie (notamment les addictions tabac-alcool, le stress, les habitudes d'hygiène bucco-dentaire).
- État bucco-dentaire actuel
- Soins bucco-dentaires s'intéressant aux soins en cours et au suivi dentaire des sujets

Une dernière question a été posée en fin de questionnaire pour savoir si les sujets seraient intéressés de recevoir de la documentation sur les manifestations orales des SED et les précautions à prendre en cas de soins bucco-dentaires.

Le questionnaire a été validé au préalable par les co-directrices de thèse, membres de la Faculté de Chirurgie-Dentaire de Toulouse, pour s'assurer que ce dernier soit compréhensible et clair.

Le temps estimé pour y répondre était de 10 minutes environ.

Diffusion

Nous avons diffusé le questionnaire par courrier électronique auprès de l'association SED 1+ de Toulouse.

Les réponses ont été obtenues de manière anonyme, puis organisées sur un tableur Microsoft Excel[®]. Les réponses se sont échelonnées entre le 11 mars 2023 et le 4 avril 2023.

Le questionnaire a été envoyé par mail par le biais de l'association SED 1+ de Toulouse aux 450 adhérents nationaux de cette association.

Description des variables étudiées

Une étape cruciale de notre méthodologie a consisté en une vérification minutieuse des réponses fournies par les participants afin d'assurer leur exactitude, leur validité et leur fiabilité. Une relecture attentive des réponses a été réalisée pour identifier toute incohérence, erreur ou ambiguïté éventuelle.

Il est important de noter que cette vérification des résultats a été réalisée par une seule personne (Florian Galès) pour des raisons pratiques et organisationnelles. Bien que cela puisse présenter certaines limites en termes de validation croisée, une approche méthodique a été appliquée afin de minimiser les erreurs potentielles.

Données socio-démographiques

Les âges des sujets interrogés ont été regroupés en cinq catégories distinctes : 20 ans ou moins, 21-35 ans, 36-50 ans, 51-65 ans et 66 ans et plus. Cette classification a été établie dans le but de mieux appréhender les caractéristiques des SED dans chaque groupe d'âge spécifique. Elle permet de contextualiser les résultats de l'étude par rapport aux connaissances existantes sur le SED et de faciliter la comparaison avec d'autres travaux scientifiques portant sur cette population spécifique. En utilisant des critères d'âge acceptés dans la littérature scientifique, nous pourrions peut-être identifier d'éventuelles particularités propres à chaque groupe d'âge. Cela nous permettra également de mieux cerner les besoins spécifiques de chaque catégorie d'âge en matière de prise en charge clinique et d'orienter nos recommandations en fonction de ces résultats différenciés.

Les sous-types de SED rarement relevés (*classical-like* ; valvulaire cardiaque ; myopathique ; musculo-contractionnel et parodontal), étant minoritaires dans les réponses au questionnaire, ont été réunis dans la catégorie « Autres ».

Manifestations bucco-dentaires

Pour établir le tableau des manifestations bucco-dentaires chez les sujets atteints de SED, nous avons suivi une approche méthodologique rigoureuse. Les données ont été

collectées à l'aide d'un questionnaire spécifiquement conçu pour cette étude, où les participants ont été invités à signaler les manifestations cliniques qu'ils ont observées avant et après le diagnostic de SED.

Nous avons pris en compte les manifestations qui ne pouvaient être diagnostiquées qu'une seule fois, telles que les dents de petites tailles et le fait de toucher son nez avec la langue. Ces manifestations sont spécifiées dans le tableau avec l'annotation "(spécifique)". Cette approche nous a permis de comprendre si le diagnostic de SED avait incité les patients à être plus attentifs à leurs manifestations bucco-dentaires, révélant ainsi certaines manifestations qui étaient présentes avant le diagnostic mais non remarquées car non recherchées.

En ce qui concerne les autres manifestations, telles que les caries dentaires, certaines peuvent être identifiées avant le diagnostic de SED et récidiver après, ou avoir lieu sur d'autres dents. Nous avons donc également pris en compte ces informations pour fournir une vue d'ensemble complète des manifestations bucco-dentaires chez les sujets atteints de SED.

Le questionnaire comportait une question demandant aux sujets s'ils avaient perdu prématurément une ou plusieurs dents, et s'ils pouvaient indiquer le motif de cette perte. Les sujets avaient le choix entre différentes propositions : carie dentaire, fracture dentaire, maladie parodontale ("déchaussement"), "je ne sais pas", ou "je n'ai pas perdu de dent". Les participants ont été invités à remplir le questionnaire en se référant à leur expérience avant et après le diagnostic de SED. Les données recueillies ont ensuite été analysées pour déterminer les fréquences des différents motifs de perte dentaire chez les sujets atteints de SED. Les résultats ont été présentés sous forme de tableau, distinguant les réponses données avant et après le diagnostic de SED, afin de mettre en évidence les changements observés dans les motifs de perte dentaire au fil du temps. Les sujets pouvaient avoir plusieurs motifs de perte dentaire, ce qui explique un total excédant les 300 réponses supposées.

Cependant, il est important de noter une ambiguïté dans les réponses fournies par certains sujets : certains d'entre eux ont énuméré les motifs spécifiques de pertes dentaires (par exemple, carie ou fracture) lorsqu'on leur a demandé de lister les différentes raisons de ces pertes dentaires, mais n'ont pas mentionné explicitement ces pertes dentaires prématurées lorsqu'on leur a demandé de rapporter leurs manifestations bucco-dentaires, ce qui explique pourquoi le nombre de perte dentaire pour cause de carie excède le nombre de perte dentaire tous motifs confondus. Cette ambiguïté soulève une difficulté dans l'interprétation des résultats et nécessite une attention particulière lors de l'analyse des données.

Certains sujets pouvaient être atteints de plusieurs pathologies chroniques et/ou génétiques et pouvaient prendre plusieurs traitements, ce qui explique pourquoi la somme des totaux pour chaque pathologie et traitement excède les 100%.

Les réponses ont été regroupées dans des grands troubles ou des classes médicamenteuses :

- Pathologies chroniques et/ou génétiques
 - Autres troubles du tissu conjonctif : troubles autres que le Syndrome d'Ehlers-Danlos, soit les pathologies articulaires hors ATM (dysplasie congénitale des hanches ; dysplasie trochléo-fémorale ; spondylarthrite ankylosante ; hernie discale), prolapsus pelvien, dystonies, tendinites, entorses et syndrome de Marfan
 - Troubles immunitaires : Syndrome de Gougerot-Sjogren, lupus, déficits immunitaires et SAMA
 - Troubles du système nerveux : fibromyalgie, encéphalomyélite myalgique, neuropathies des petites fibres, épilepsie, syndrome Kallmann, syndrome de déficience posturale, syringomyélie et maladie d'Arnold Chiari
 - Troubles endocriniens et métaboliques : hypot- et hyperthyroïdie, thyroïdite d'Hashimoto, diabète, troubles du cholestérol, thalassémie mineure, carences métaboliques et stéato-hépatite non alcoolique
 - Troubles génito-urinaires : endométriose et ovaires polykystiques
 - Troubles cardio-vasculaires : cardiopathies valvulaires, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, syndrome de tachycardie posturale et maladie de Bouveret
 - Troubles gastro-intestinaux : syndrome de l'intestin irritable, rectocolite hémorragique, hernie hiatale, endobrachyœsophage, et gastrite modérée
 - Troubles mentaux et comportementaux : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, trouble anxieux généralisé, dépression et trouble du comportement en sommeil paradoxal
 - Troubles respiratoires : emphysème pulmonaire, asthme, et dilatation des sinus de Valsalva
 - Troubles sanguins : troubles de la coagulation sanguine, maladie de Willebrand et maladie de Basedow
 - Troubles hépatiques : hépatite B et Cholangite biliaire primitive

- Troubles divers : toutes les autres pathologies non classées dans les groupes précédents
- Prises médicamenteuses
 - Psychotropes : antidépresseurs, anxiolytiques, antiépileptiques, benzodiazépine, et psychostimulants
 - Traitements cardio-vasculaires : antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, bêtabloquants et antihypertenseurs
 - Traitements gastriques : inhibiteurs de pompe à protons, laxatifs, et protecteurs gastriques
 - Hormones : traitements pour les troubles thyroïdiens et contraceptions hormonales
 - Traitements respiratoires : traitements de l'asthme (bronchodilatateurs et antagonistes des leucotriènes)
 - Traitements musculosquelettiques : antispasmodiques et relaxants musculaires
 - Traitements du diabète : Metformine et anti-diabétiques oraux
 - Traitements des symptômes allergiques : anti-histaminiques
 - Traitements divers : oxygénothérapie, somnifères, traitements anti-VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), vêtements compressifs, anti-vertigineux, biphosphonates, antagonistes des opiacés et « électrodes » (réponse en texte libre).

Habitudes de vie

Les questions relatives aux consommations tabagiques ne portaient que sur la consommation de cigarettes et tout autre élément n'était pas pris en compte (ex : cannabis). Par ailleurs, les sujets dont les réponses ne permettaient pas de distinguer clairement entre les données concernant la durée de consommation de cigarettes et celles relatives au nombre de cigarettes fumées par jour n'ont pas été pris en compte. Les différentes durées d'intoxication tabagique ont été regroupées par intervalles de 5 ans, et les nombres de cigarettes consommées par jour ont été regroupés par intervalles de 5 cigarettes/jour.

La consommation d'alcool a été classée en 3 catégories en fonction des quantités de « verres » déclarées selon les recommandations générales de consommation d'alcool fournies par l'OMS(146), à savoir :

- Quantité faible : jusqu'à 2 verres standard par jour pour les hommes et jusqu'à 1 verre standard par jour pour les femmes.

- Quantité modérée : de 3 à 4 verres standard par jour pour les hommes et de 2 à 3 verres standard par jour pour les femmes.
- Quantité élevée : plus de 4 verres standard par jour pour les hommes et plus de 3 verres standard par jour pour les femmes.

Pour évaluer le stress, une Échelle Visuelle Analogique (EVA) (0 = pas de stress, 10 = stress maximum imaginable) a été choisie. Pour faciliter la lecture des résultats, ces niveaux ont été classés selon 3 catégories proposées par Barre et al (147) : stress faible (inférieur à 4), stress modéré (4 à 7,5) et stress élevé (supérieur à 7,5). Nous nous sommes aussi intéressés au ressenti de serrer les mâchoires notamment pendant des moments de stress ou de tension ou la nuit ; le pourcentage s'y rapportant est calculé par rapport au nombre de sujets ressentant du stress pour chaque niveau de stress.

Certaines complications per/post-opératoires mentionnées par les participants n'étaient pas initialement incluses dans les propositions du questionnaire. Elles ont été regroupées sous la catégorie « Autres » afin de saisir ces complications supplémentaires qui se sont manifestées. Parmi ces complications, on retrouve des cas de cicatrisations lentes ou aberrantes, de réactions allergiques, de douleurs sur le site opéré et d'infections post-opératoires. Cette approche permet de prendre en compte les complications spécifiques rapportées par les participants, qui ne se limitent pas aux propositions préétablies du questionnaire. De plus, il convient de noter que les sujets avaient la possibilité de signaler plusieurs complications bucco-dentaires survenues lors d'une intervention chirurgicale, ce qui explique que la somme des pourcentages totaux des différentes complications dépasse 100%.

État bucco-dentaire

Les sujets avaient la possibilité de choisir plusieurs options concernant leur état bucco-dentaire, ce qui explique pourquoi la somme des pourcentages des différentes options dépasse 100%.

Soins bucco-dentaires

Certains soins relevés par les sujets et qui ne figuraient pas initialement dans les propositions du questionnaire ont été ajoutés : « Occlusodontie » (kinésithérapie, gouttière occlusale, ...), « Chirurgie Orale » (avulsions, résections, ...) et « Orthopédie Dento-Faciale » (orthodontie, suivi, ...).

Analyse statistique

Les résultats présentés sont descriptifs.

L'étude a utilisé un questionnaire structuré pour collecter les données sur le SED et la santé bucco-dentaire. Le questionnaire était composé de différents types de questions pour recueillir des informations variées auprès des participants.

Tout d'abord, des questions à choix binaire "oui/non" ont été incluses pour évaluer certains aspects spécifiques liés au SED et à la santé bucco-dentaire. Ces questions permettaient d'obtenir des réponses claires et directes, facilitant ainsi l'analyse des données quantitatives.

Ensuite, des questions à choix multiples ont été présentées aux participants, leur offrant différentes propositions pour exprimer leurs opinions ou expériences. Cette approche a permis de recueillir des données plus détaillées.

Enfin, des questions ouvertes ont été incluses pour permettre aux participants de donner des réponses détaillées et de partager des informations supplémentaires sur leurs expériences personnelles ou leurs observations. Ces questions ouvertes ont favorisé l'émergence de nouvelles perspectives et ont permis une exploration plus approfondie des thèmes abordés dans l'étude, malgré le caractère quantitatif du questionnaire.

Résultats

Taux de participation

Nous avons reçu un total de 300 réponses à notre enquête. Étant donné que les 450 adhérents de l'association SED1+ ont reçu notre questionnaire par courrier électronique, nous pouvons estimer le taux de participation à 67%.

Données socio-démographiques

Les caractéristiques socio-démographiques des sujets ayant répondu sont présentées en Annexe 2. L'échantillon était divisé en 96,7% de femmes, 2% d'hommes et 1,3% de sujets non-genrés. L'âge moyen était de $41,1 \pm 17$ ans (de 9 à 75 ans) ; la majorité (42,3%) était constituée d'adultes entre 36-50 ans (Figure 11).

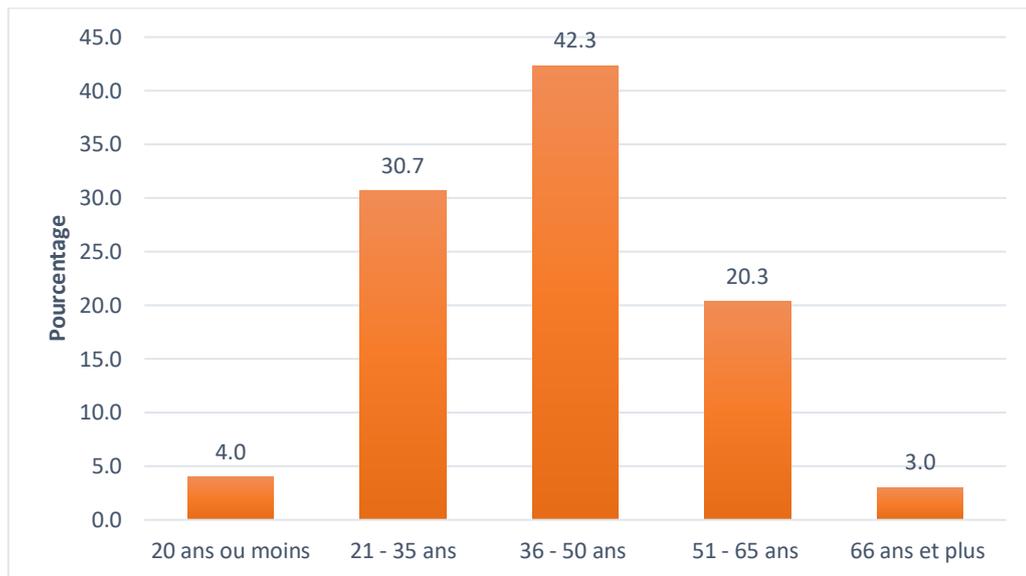


Figure 11 : Répartition en pourcentage des 300 sujets en fonction des classes d'âge

La plus grande proportion (31,7%) avait entre 36 et 45 ans au moment du diagnostic de SED (Figure 12 et Annexe 2). Plus de la moitié des sujets (59,4%) avaient moins de 40 ans lors de leur diagnostic. La moyenne d'âge au moment du diagnostic de SED était de 38,1 ans \pm 12,5 ans (de 3 à 72 ans).

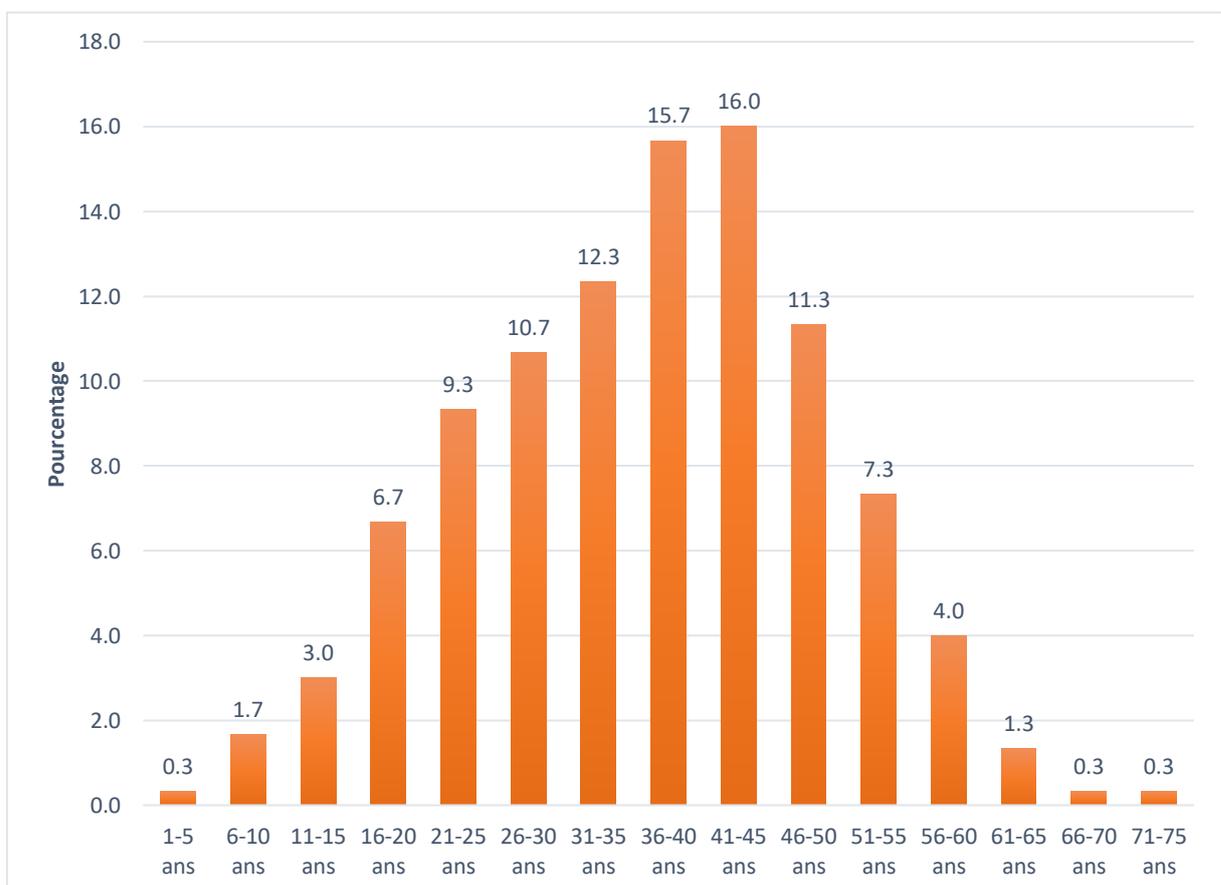


Figure 12 : Répartition en pourcentage des 300 sujets en fonction des classes d'âge au moment du diagnostic de SED

Parmi les participants à l'enquête, le hSED était le plus fréquent (77,0%), suivi du cSED (7,7%) et du vSED (1,3%) (Figure 13 et Annexe 2). 12% des participants n'avaient pas connaissance de leur sous-type de SED.

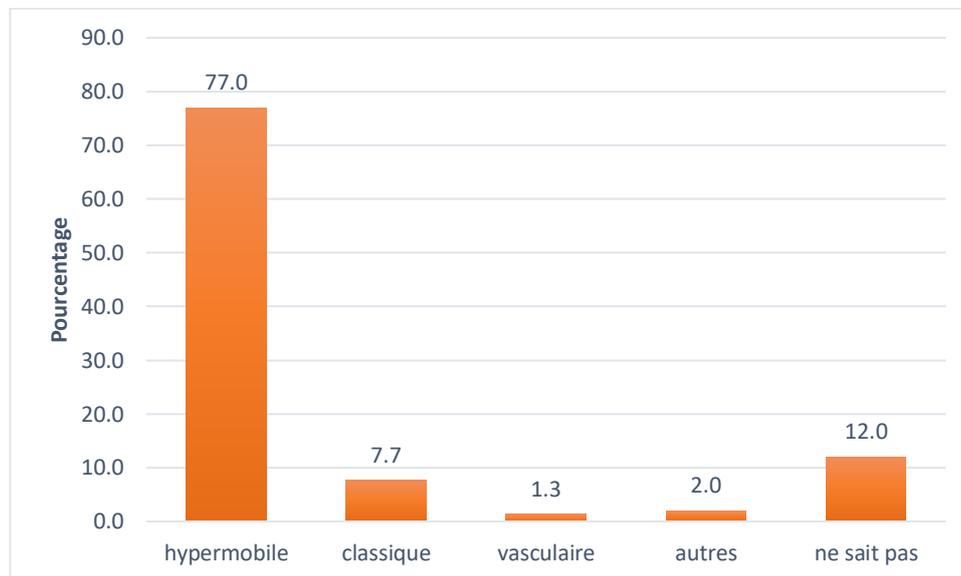


Figure 13 : Répartition en pourcentage des 300 sujets selon les sous-types de SED

En résumé :

La quasi-totalité des 300 sujets de l'enquête étaient des **femmes**. Les âges s'échelonnaient entre 9 et 75 ans avec un âge moyen de **41,1 ± 17 ans**.

La moyenne d'âge au moment du diagnostic de SED était de **38,1 ± 12,5 ans**.

Le Syndrome d'Ehlers-Danlos **Hypermobile** était le sous-type majoritaire parmi les participants.

Manifestations bucco-dentaires

Avant le diagnostic de SED, les manifestations bucco-dentaires les plus couramment rapportées étaient les problèmes d'ATM (71,7%), les problèmes gingivaux (64,7%) et les douleurs chroniques à la mâchoire/tempes (56,0%). La présence de carie dentaire était également notable, touchant 55,3% des sujets et 48,7% rapportaient aussi des difficultés d'anesthésie.

Après le diagnostic de SED, on observe une diminution des pourcentages pour la plupart des manifestations, notamment pour les problèmes de l'ATM (57,0%), les problèmes gingivaux (54,0%) et les douleurs chroniques à la mâchoire/tempes (49,3%). Cependant,

certaines manifestations « spécifiques », telles que le fait de toucher le nez avec la langue et les dents de petites tailles, étaient toujours identifiées par certains sujets, bien que moins fréquemment (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des manifestations bucco-dentaires (en nombre et en pourcentage) rapportées par les 300 sujets avant et après diagnostic de SED

Manifestations cliniques	AVANT diagnostic SED		APRÈS diagnostic SED	
	n	%	n	%
<i>Problèmes de l'ATM</i>	215	71,7	171	57,0
<i>Problèmes gingivaux</i>	194	64,7	162	54,0
<i>Douleurs chroniques à la mâchoire/tempes</i>	168	56,0	148	49,3
<i>Carie dentaire</i>	166	55,3	113	37,7
<i>Difficultés à anesthésier</i>	146	48,7	127	42,3
<i>Fragilité excessive des dents</i>	136	45,3	24	8,0
<i>Problèmes de dentition</i>	108	36,0	62	20,7
<i>Dents décolorées</i>	108	36,0	83	27,7
<i>Perte dentaire prématurée</i>	89	29,7	74	24,7
<i>Blessures buccales</i>	83	27,7	67	22,3
<i>Dents de petites tailles (spécifique)</i>	40	13,3	4	1,3
<i>Toucher le nez avec la langue (spécifique)</i>	39	13,0	5	1,7
<i>Aucune manifestation</i>	1	0,3	163	54,3

Avant le diagnostic de SED, 95 participants ont signalé avoir perdu une ou plusieurs dents en raison de caries dentaires, tandis que 50 sujets ont déclaré des fractures dentaires comme motif de perte. La maladie parodontale, également connue sous le terme de "déchaussement", a été rapportée comme cause de perte dentaire par 34 participants.

Après le diagnostic de SED, les motifs de perte dentaire ont légèrement changé. 84 sujets ont indiqué avoir perdu des dents en raison de caries dentaires, tandis que 47 sujets ont rapporté des fractures dentaires. La maladie parodontale a été citée comme motif de perte dentaire par 37 participants.

Il est important de noter que certains sujets ont signalé ne pas savoir pourquoi ils avaient perdu une ou plusieurs dents, avec 30 réponses avant le diagnostic et 29 réponses après le diagnostic.

En outre, nous avons enregistré le nombre de sujets n'ayant pas perdu de dent avant ou après le diagnostic de SED. Avant le diagnostic, 139 participants ont déclaré n'avoir perdu aucune dent, tandis que ce nombre est passé à 153 après le diagnostic (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de sujets en fonction des motifs de perte dentaire avant et après le diagnostic de SED

	AVANT diagnostic SED	APRÈS diagnostic SED
Motif de perte dentaire		
<i>Carie</i>	95	84
<i>Fracture</i>	50	47
<i>Maladie parodontale</i>	34	37
<i>Ne sait pas</i>	30	29
<i>Aucune dent perdue</i>	139	153

En résumé :

Les manifestations les plus fréquemment rencontrées chez les sujets étaient **les problèmes liés aux ATM, les problèmes gingivaux, les douleurs aux mâchoires/tempes, les caries dentaires et les difficultés d’anesthésie.**

Globalement, les sujets perdaient essentiellement leurs dents pour des **problèmes carieux.**

Antécédents médicaux

Pathologies chroniques/génétiques et syndromes de la population étudiée

140 sujets (soit 46,3%) présentaient une maladie chronique ou génétique autre que le SED (Tableau 4 et Annexe 3). Ils ont répondu majoritairement avoir des troubles immunitaires et nerveux (38,6%) ; 19,3% présentent des troubles métaboliques/endocriniens et 18,6% des troubles génito-urinaires. Les autres troubles du tissu conjonctif représentaient 20,0% des pathologies générales citées. Les autres troubles, moins présents, se répartissaient dans différents systèmes (49,3%) : cardio-vasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux, sanguins, mentaux/comportementaux, hépatiques et divers (ex : cancer sans localisation spécifique).

Tableau 4 : Répartition en nombre et pourcentage des pathologies chroniques et/ou génétiques chez les 140 sujets concernés

Pathologies chroniques & génétiques	n	%
<i>Autres troubles du tissu conjonctif</i>	28	20,0
<i>Troubles immunitaires</i>	54	38,6
<i>Troubles du système nerveux</i>	54	38,6
<i>Troubles endocriniens et métaboliques</i>	27	19,3
<i>Troubles génito-urinaires</i>	26	18,6
<i>Troubles cardiovasculaires</i>	18	12,9
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	15	10,7
<i>Troubles mentaux et comportementaux</i>	12	8,6
<i>Troubles divers</i>	10	7,1
<i>Troubles respiratoires</i>	8	5,7
<i>Troubles sanguins</i>	4	2,9
<i>Troubles hépatiques</i>	2	1,4

Prises médicamenteuses de la population étudiée

248 sujets prenaient des médicaments, soit 82,8%. On note que 58,9% ont indiqué prendre des psychotropes et 46,4% des analgésiques. Les autres traitements fréquemment retrouvés étaient les antihistaminiques H1 et H2 (34,7%), des traitements cardio-vasculaires (27,0%), gastriques (26,2%) et des traitements hormonaux (21,4%). Les autres traitements se répartissaient dans les catégories suivantes : respiratoires, vitamines et compléments alimentaires, anti-inflammatoires, traitements des déficits en carnitine, traitements pour sevrage alcoolique (Baclofène), musculosquelettiques, diabète et divers (Tableau 5 et Annexe 4).

Certains sujets ont répondu de manière affirmative à la question « Prenez-vous des médicaments ? » et n'ont pas donné de réponses plus précises (ne s'en souviennent pas ou aucune réponse donnée) ; ils ont donc été classés dans la catégorie « Données manquantes » (9,3%).

Tableau 5 : Répartition en nombre et pourcentage des médicaments relevés chez les 248 personnes concernées

Médicaments	n	%
<i>Psychotropes</i>	146	58,9
<i>Analgésiques</i>	115	46,4
<i>Anti-histaminiques</i>	86	34,7
<i>Traitements cardio-vasculaires</i>	67	27,0
<i>Traitements gastriques</i>	65	26,2
<i>Hormones</i>	53	21,4
<i>Traitements respiratoires</i>	35	14,1
<i>Vitamines et compléments alimentaires</i>	34	13,7
<i>Anti-inflammatoires</i>	34	13,7
<i>Traitements des déficits en Carnitine</i>	24	9,7
<i>Traitements pour sevrage alcoolique (Baclofène)</i>	13	5,2
<i>Traitements musculo-squelettiques</i>	13	5,2
<i>Traitements du diabète</i>	7	2,8
<i>Médicaments divers</i>	67	27,0
<i>Données manquantes</i>	23	9,3

En résumé :

Près de la moitié des sujets avaient une pathologie chronique/génétique en plus de leur SED avec de nombreux **troubles immunitaires et nerveux** ; les autres troubles les plus retrouvés étaient **métaboliques/endocriniens, génito-urinaires et les autres troubles du tissu conjonctif**.

La grande majorité des sujets prenait des médicaments et les plus fréquemment rencontrés étaient les **psychotropes, puis les antalgiques, les antihistaminiques, les traitements des affections cardio-vasculaires, gastriques et les traitements hormonaux**.

Habitudes de vie

Addictions Tabac-Alcool

Parmi les 71 sujets fumeurs (soit 23,7%), un grand nombre de sujets (46,5% des fumeurs) n'ont pas donné plus d'informations sur leur durée de consommation tabagique et ont donc été classés dans la catégorie « Données manquantes ». Parmi ceux qui ont fourni des informations précises, 12,7% présentaient une durée d'intoxication tabagique de 16 à 20 ans ; les fumeurs rapportant une durée d'intoxication de 6-10 ans, 11-15 ans et 26-30 ans représentaient chacun 8,5% des fumeurs. Les 15,4% restants se répartissaient dans différentes durées (0-5 ans, 21-25 ans, 31-35 ans et 36-40 ans) (Figure 14 et Annexe 5).



Figure 14 : Pourcentage de sujets en fonction des durées d'intoxication tabagique des 71 fumeurs de notre échantillon

La majorité des sujets n'ont pas fourni d'informations supplémentaires concernant le nombre de cigarettes consommées par jour et ont donc été regroupés dans la catégorie "Données manquantes" (46,5%). Environ 25,4% des sujets fumeurs consommaient 6 à 10 cigarettes par jour et 12,7% fumaient 1 à 5 cigarettes par jour. Les 15,7% restants se répartissaient dans les intervalles suivants : 11 à 15 cigarettes/j et 16 à 20 cigarettes/j (Figure 15 et Annexe 5).

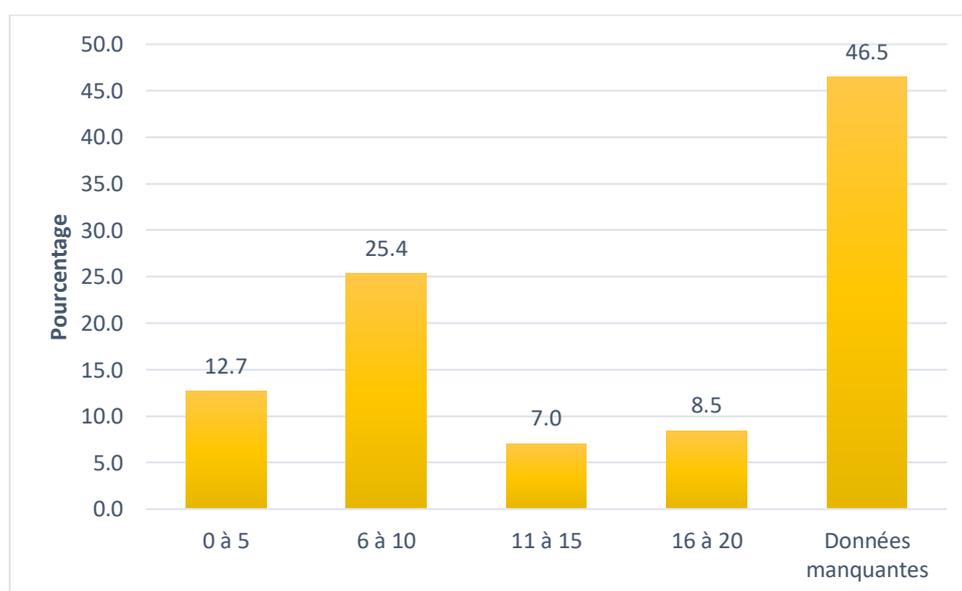


Figure 15 : Pourcentage de sujets en fonction du nombre de cigarettes consommées/jour chez les 71 fumeurs de notre échantillon

Parmi les 65 sujets consommateurs d'alcool (soit 21,7%), la majorité en consommait « occasionnellement » (41,5%) et 32,3% « une à deux fois par semaine ». Une seule personne consommatrice d'alcool (1,5%) n'a pas donné de précision sur sa fréquence de consommation (classée en « Données manquantes »). Les 24,6% restants se répartissaient dans les catégories « Quotidiennement » et « Trois à Quatre fois par semaine » (Figure 16 et Annexe 5).

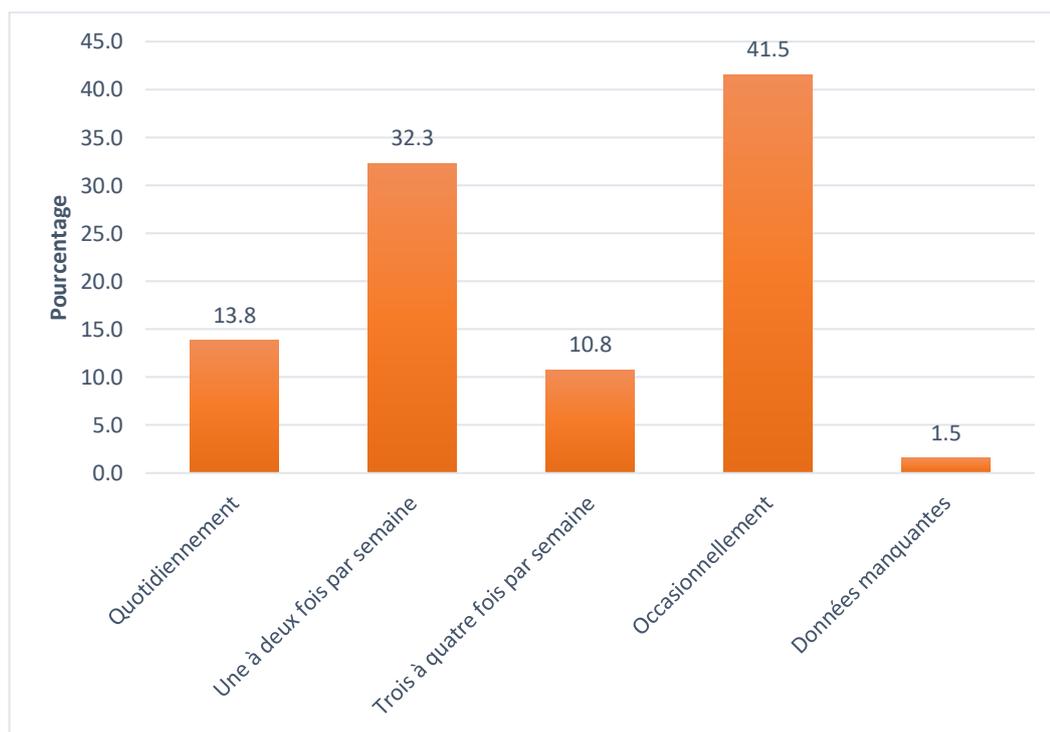


Figure 16 : Fréquences de consommation d'alcool en pourcentage chez les 65 sujets consommateurs de notre échantillon

Étant donné que les sujets répondaient de manière ouverte à la question "Avez-vous l'habitude de consommer de l'alcool ?", nous avons recueilli des informations variées sur leurs habitudes de consommation. Certains sujets indiquaient le nombre de verres consommés par jour, d'autres précisaient la fréquence de leur consommation (par semaine, tous les jours, occasionnellement). Sur la base de ces informations, nous avons pu estimer les quantités d'alcool consommées.

Parmi les sujets féminins, la majorité (24 sujets) rapportait une consommation de faibles quantités d'alcool, correspondant à environ 1 verre par jour selon l'OMS. 7 sujets consommaient modérément, soit 2 à 3 verres par jour, tandis que personne n'a décrit une consommation élevée de plus de 3 verres par jour. Il convient de noter que 34 sujets n'ont pas donné de précisions sur les quantités consommées, entraînant ainsi des données manquantes (Tableau 6).

Aucun sujet masculin n'a répondu « Oui » à la question "Avez-vous l'habitude de consommer de l'alcool ?"

Tableau 6 : Répartition des sujets en fonction de la quantité d'alcool consommée et de la fréquence de consommation chez les 65 sujets concernés

Fréquence de consommation d'alcool	Quantité faible (1 verre)	Quantité modéré (2-3 verres)	Quantité élevée (plus de 3 verres)
Quotidiennement	8	1	0
Une à deux fois par semaine	9	5	0
Trois à quatre fois par semaine	5	0	0
Occasionnellement	2	1	0
Données manquantes		34	

Stress et ressenti de serrement des mâchoires

À la question « Comment évalueriez-vous votre stress personnel et professionnel sur une échelle de 0 à 10 (0 = pas de stress, 10 = stress maximum imaginable) ? », la majorité des sujets ressentait un stress modéré, soit entre les niveaux 4 et 7,5 (55,0%) et 34,3% ressentait un stress élevé, soit supérieur à 7,5 (147). Les 10,7% restants présentaient un stress faible, inférieur à 4 (Tableau 7).

Lorsqu'il a été demandé si les sujets serraient les mâchoires, notamment pendant des moments de stress ou de tension ou la nuit (Tableau 7), on constate que :

- 81,3% des sujets ressentant un stress inférieur à 4 avaient la sensation de serrer les mâchoires
- 86,1% des sujets ressentant un stress entre 4 et 7,5 avaient la sensation de serrer les mâchoires
- 94,2% des sujets ressentant un stress supérieur à 7,5 avaient la sensation de serrer les mâchoires

Tableau 7 : Répartition des sujets en fonction du niveau de stress ressenti par les 300 participants associé à la sensation de « serrer les mâchoires »

Niveau de stress	n	%	Ressenti de serrer les mâchoires	
			n	%
<4	32	10,7	26	81,3
4 à 7,5	165	55,0	142	86,1
>7,5	103	34,3	97	94,2

Le pourcentage de « ressenti de serrer les mâchoires » est calculé par rapport au nombre de sujets ressentant du stress pour chaque niveau de stress

Habitudes d'hygiène bucco-dentaire

La majorité des sujets (62,7%) se brossaient les dents « Deux fois par jour ou plus » et pour 25,3% d'entre eux, « Une fois par jour ». On note que 12% des sujets admettaient ne pas se brosser les dents de la journée (Figure 17 et Annexe 7).

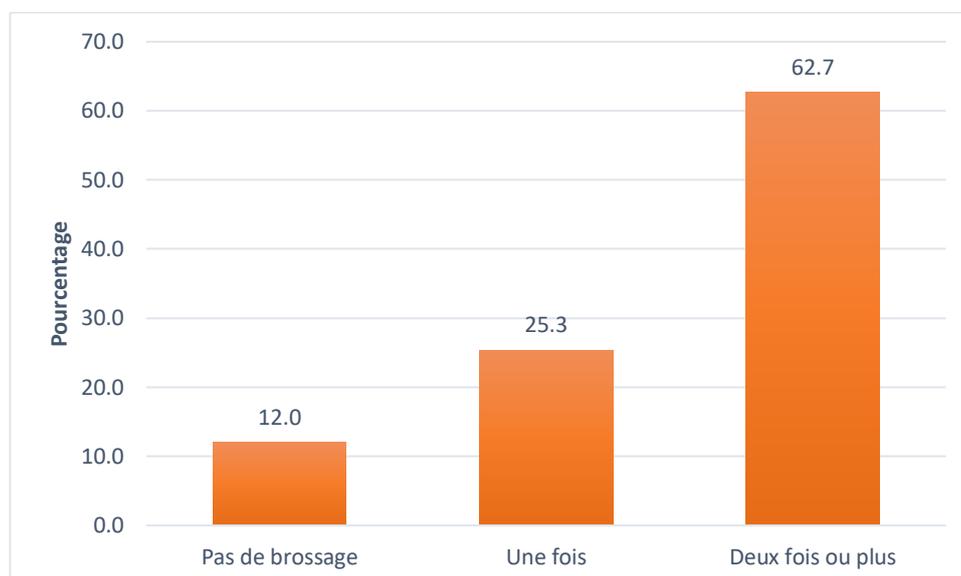


Figure 17 : Pourcentage de sujets en fonction de la fréquence de brossage chez les 300 répondants

Complications per- et post-opératoires

244 sujets, soit 81,3%, ont indiqué avoir déjà subi une intervention chirurgicale bucco-dentaire.

Parmi ces 244 sujets, environ 86,1% ont vécu une complication per et/ou post-opératoire et la complication majoritairement rapportée était les « Difficultés d'anesthésie » (56,6%) ; les autres complications fréquemment rapportées étaient des douleurs ou luxations des ATM (46,3%) et des hémorragies (32,8%) (Figure 18 et Annexe 8). D'autres complications ont été rapportées mais en plus faible fréquence : douleurs sur site opéré, cicatrisation lente ou aberrante, infection post-opératoire, réaction allergique et autres (malaises, vomissements et pertes d'appétit, névralgies, ...). Environ 13,9% des sujets ayant subi une intervention chirurgicale bucco-dentaire n'ont pas connu de complications per et/ou post-opératoires.

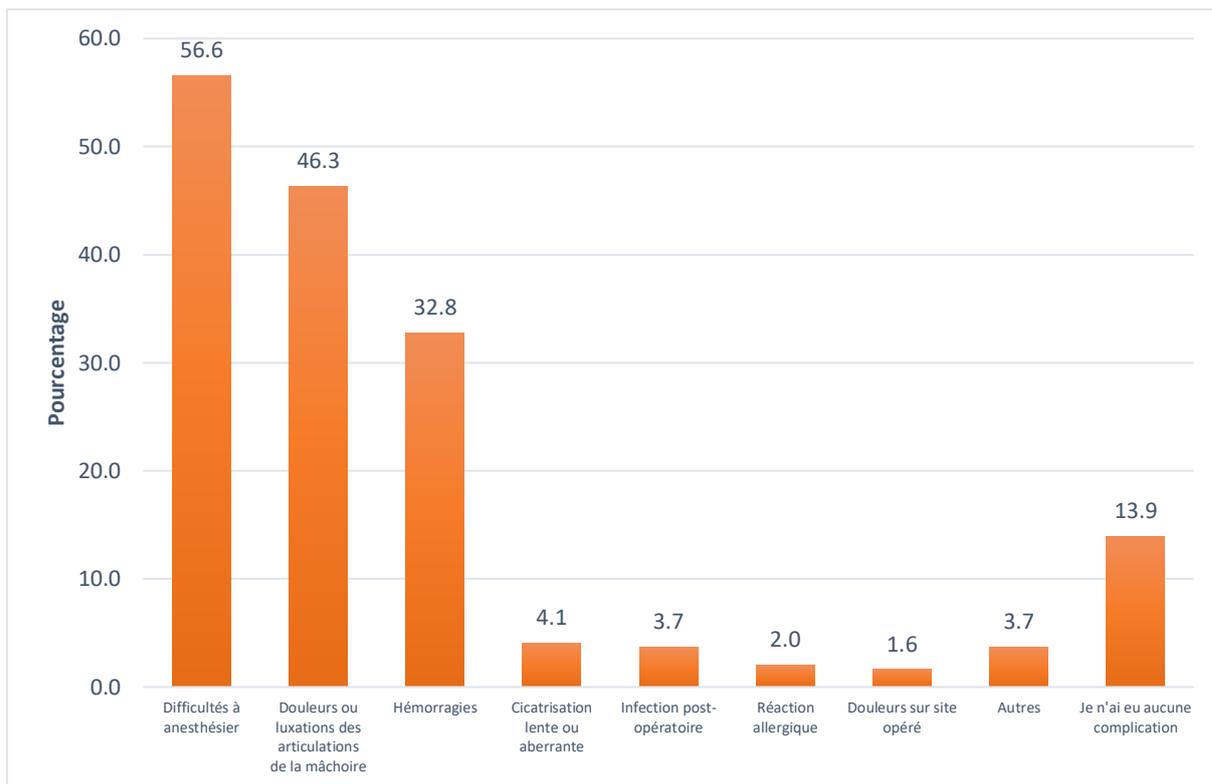


Figure 18 : Pourcentages des complications per- et post-opératoires chez les 244 sujets ayant reçu une intervention chirurgicale bucco-dentaire

En résumé :

On note que **23,7% des sujets étaient fumeurs** et **21,7% consommaient de l'alcool**, parmi lesquels 41,5% en consommaient occasionnellement et 32,2% 1 à 2 fois par semaine.

Concernant le stress, 55% des sujets présentaient un **stress modéré** mais une partie non-négligeable (34,3%) ressentait un **stress élevé ou critique**.

Près de 63% des sujets se brossaient les dents deux fois par jour ou plus.

Environ 86% des sujets ayant subi une opération chirurgicale bucco-dentaire ont décrit des complications per et/ou post-opératoires, majoritairement des **difficultés d'anesthésie**, des **douleurs ou luxations des ATM** et des **hémorragies**.

État bucco-dentaire actuel

Quand il a été demandé aux sujets de décrire leur état bucco-dentaire actuel, la majorité a rapporté des problèmes de gencives (89,7%) et des douleurs à la mâchoire et/ou ATM (84,3%). Beaucoup ont rapporté des douleurs ou gênes dentaires (77,7%) et des dents

cariées, usées ou cassées (66,0%). Par ailleurs, 59,3% d'entre eux disaient avoir des dents manquantes et 51,0% rapportaient des ulcérations buccales. Enfin, on constate que 28,3% d'entre eux avaient des dents réhabilitées. Aucun sujet n'a rapporté un état bucco-dentaire « indemne » (Figure 19 et Annexe 9).

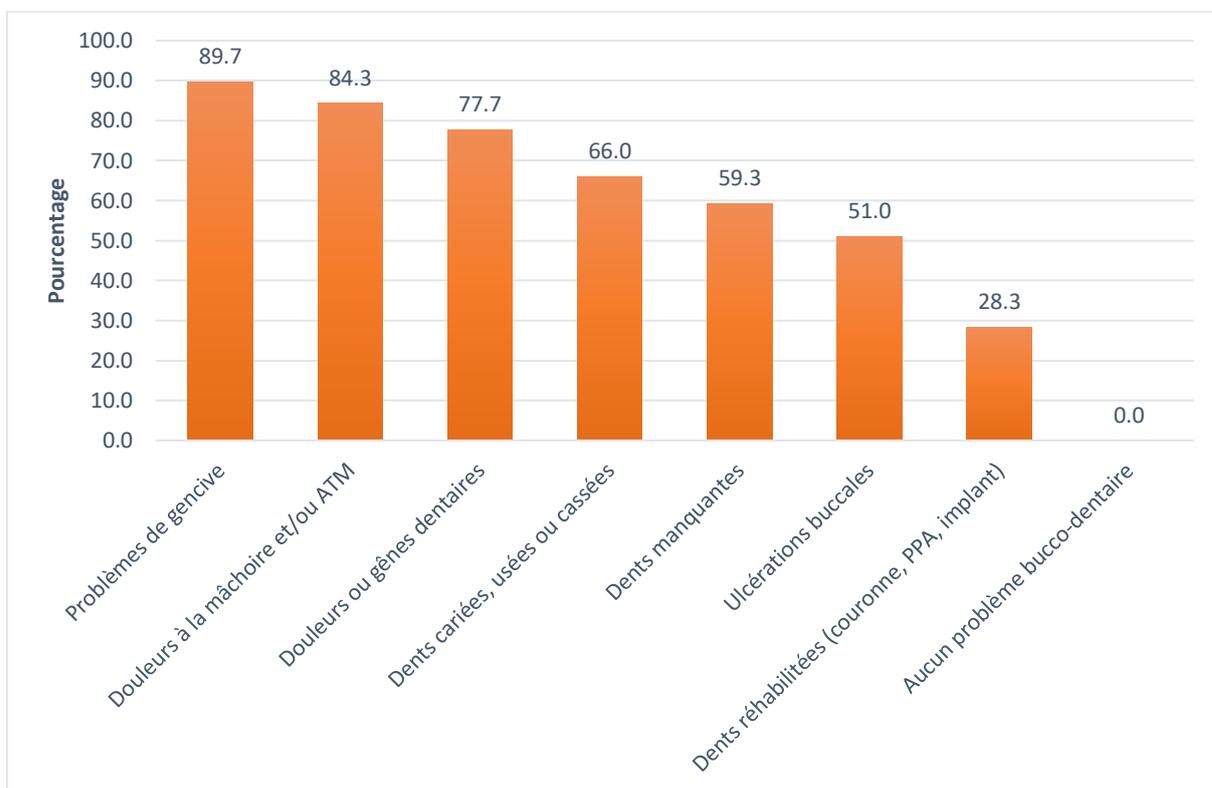


Figure 19 : Pourcentages de sujets en fonction de l'état bucco-dentaire des 300 sujets interrogés

En résumé :

Au moment de l'enquête, **aucun sujet** n'avait un état bucco-dentaire « indemnes » de soins.

Les symptômes et signes les plus souvent rapportés concernaient les **tissus gingivaux** et **l'appareil manducateur**, avant les **problèmes dentaires (douleurs ou pertes tissulaires)**.

Soins bucco-dentaires

70,7% des sujets ont indiqué avoir un chirurgien-dentiste traitant.

42,3% des participants ont indiqué consulter un chirurgien-dentiste deux fois ou plus par an et 31,0% une fois par an. On note que 16,0% des sujets ne consultaient que lorsqu'ils avaient mal et 3,3% ne consultaient jamais de chirurgien-dentiste.

La majorité rapportait avoir reçu beaucoup de soins bucco-dentaires (63,0%) contre 35,7% rapportant en avoir reçu peu. Très peu de sujets ayant participé à l'enquête n'ont pas reçu de soins bucco-dentaires (1,3%) (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des 300 sujets en fonction de leurs habitudes de suivi bucco-dentaire

	n	%
Suivi par dentiste traitant ?		
<i>Oui</i>	212	70,7
<i>Non</i>	88	29,3
Fréquence de consultation		
<i>Une fois par an (contrôles)</i>	93	31,0
<i>Deux fois ou plus par an</i>	127	42,3
<i>Tous les 2-3 ans</i>	22	7,3
<i>Quand vous avez mal seulement</i>	48	16,0
<i>Jamais</i>	10	3,3
Avez-vous reçu beaucoup de soins bucco-dentaires ?		
<i>Oui</i>	189	63,0
<i>Non</i>	107	35,7
<i>Je n'ai reçu aucun traitement</i>	4	1,3

Près de la moitié des sujets n'avaient aucun traitement en cours (45,0%). Parmi ceux qui étaient en cours de soins bucco-dentaires, la majorité d'entre eux recevaient des soins d'Odontologie Conservatrice et Endodontie (29,0%) ; les autres soins qui ressortaient davantage étaient les traitements parodontaux (15,7%) et prothétiques (12,7% pour la prothèse conjointe et 11,3% pour la prothèse amovible) (Figure 20 et Annexe 10).

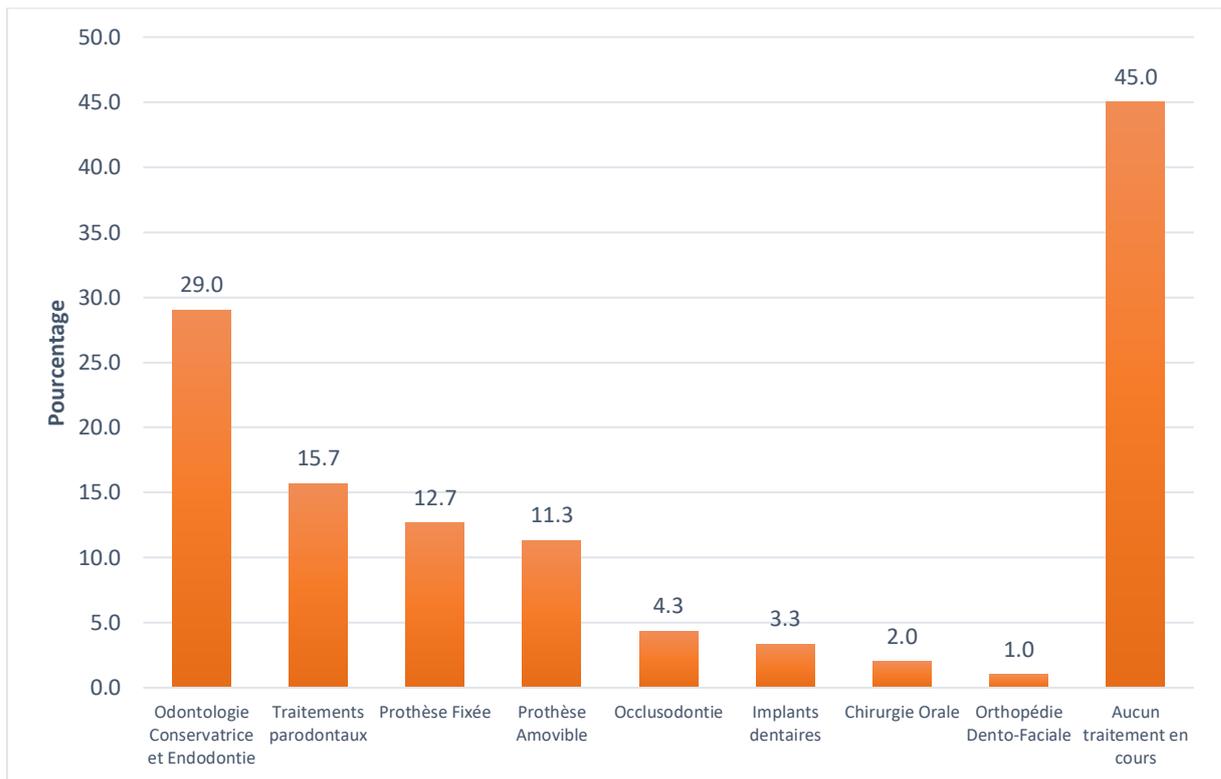


Figure 19 : Répartition en pourcentages des soins bucco-dentaires en cours chez les 300 sujets

En résumé :

Globalement les sujets étaient suivis par un **dentiste traitant** qu'ils consultaient le plus souvent **au moins une fois par an**.

Quasiment **tous les sujets** avaient reçu des **soins bucco-dentaires** et **la moitié** d'entre eux était **en cours de soins** au moment de l'enquête (soins conservateurs, parodontaux et prothétiques).

Discussion

Le SED est une maladie génétique du tissu conjonctif caractérisée par une hyperélasticité cutanée, une hypermobilité articulaire et une fragilité tissulaire. Cette condition hétérogène présente une variabilité clinique considérable, avec des manifestations systémiques diverses, y compris des manifestations bucco-dentaires. La prise en charge dentaire des sujets atteints de SED nécessite une compréhension approfondie de ces manifestations pour assurer des soins adaptés et préventifs.

L'objectif de notre étude était d'étudier le ressenti des patients atteints de SED concernant leur santé bucco-dentaire. La collecte des données a été réalisée grâce à aux

réponses de 300 patients membres de l'association SED1+ à un questionnaire adressé par mail.

Le taux de participation à notre enquête, estimé à 67%, témoigne de l'intérêt de ces patients pour leur santé orale a permis d'obtenir des informations détaillées sur divers aspects liés à la santé orale de cette population spécifique. La diversité des réponses reçues reflète la complexité de cette famille de pathologies.

Cependant, notre étude présente certaines limites qu'il est important de considérer. Tout d'abord, les données recueillies reposent sur les réponses auto-déclarées des sujets, ce qui peut introduire une certaine subjectivité dans leur interprétation. Par exemple, concernant les causes de pertes dentaires, un patient peut penser que sa dent a été avulsée en raison d'une fracture, alors qu'en réalité, elle était déjà affectée par une carie qui a ultérieurement entraîné la fracture de la couronne, conduisant finalement à son avulsion. Les sujets peuvent attribuer des raisons subjectives à leurs pertes dentaires sans avoir une connaissance approfondie des processus sous-jacents. Il est essentiel de prendre en compte cette variabilité de perception qui peut introduire des biais dans l'interprétation de nos résultats. Bien que certaines réponses soient ainsi probablement un peu sur- ou sous-estimées, nos résultats sont intéressants et utiles pour mieux comprendre la perception des manifestations bucco-dentaires par les sujets atteints de SED.

Notre étude vise à contribuer à une meilleure compréhension des manifestations bucco-dentaires chez les sujets atteints de SED, en mettant en évidence leurs préoccupations et leurs besoins spécifiques en matière de soins dentaires. Nous espérons que ces résultats pourront servir de base pour le développement de recommandations cliniques adaptées et d'une prise en charge optimale pour cette population particulière.

Dans notre échantillon, il convient de noter que la quasi-totalité des participants étaient des femmes (96,7%), ce qui est cohérent avec les études antérieures indiquant une prévalence plus élevée de SED chez les femmes (l'échantillon de Song et al. comprenait 96% de femmes atteinte de SED et consultant le Centre médical de l'université de Baylor) (148). Même si la cause n'est pas encore claire, certains suggèrent une influence des hormones sexuelles féminines (70). De plus, nous avons constaté une large répartition d'âge, allant de 9 à 75 ans, avec une concentration importante de participants âgés entre 36 et 50 ans.

Dans notre étude, la grande majorité des participants (77,3%) a reçu un diagnostic de hSED. L'étude menée par Tinkle et al. mentionne que le sous-type hSED représente environ

80-90% des cas de SED (70). Cependant, il convient de souligner que, malgré un certain consensus sur la prévalence élevée du sous-type hSED, les pourcentages varient d'une étude à l'autre. Dans une étude distincte menée par Hagberg et al., qui incluait 144 sujets, les auteurs ont relevé une proportion de 31% de cas hSED (95). Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces différences de pourcentages entre notre étude et celle de Hagberg. Tout d'abord, les critères de diagnostic et les méthodes utilisées pour identifier les sous-types de SED peuvent varier d'une étude à l'autre. De plus, la composition de nos échantillons respectifs, y compris les caractéristiques démographiques des participants, peut également contribuer à ces variations (en effet, les différences dans la répartition des âges, des origines ethniques et des antécédents médicaux des sujets inclus dans chaque étude peuvent influencer la prévalence rapportée du sous-type hSED).

L'âge au moment du diagnostic du SED est concordant avec d'autres études, comme le questionnaire de Hagberg et al. où la moyenne était de 32 ans contre 38,1 ans dans notre étude (95).

Les manifestations bucco-dentaires les plus fréquemment rapportées par les sujets étaient les problèmes liés aux ATM, les problèmes gingivaux, les douleurs à la mâchoire/tempes, les caries dentaires et les difficultés à obtenir une anesthésie dentaire, les mêmes symptômes qui ont été rapportés dans de précédentes études (103,149). Ces résultats sont cohérents avec la littérature selon laquelle les personnes atteintes de SED sont naturellement prédisposées aux problèmes d'ATM (135,150,151).

Les résultats de notre étude ont mis en évidence des informations importantes concernant les motifs de perte dentaire chez les sujets atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos (SED). Les caries dentaires ont été les motifs les plus fréquemment rapportés, suivies des fractures dentaires et des maladies parodontales (déchaussement), ce qui est cohérent avec les connaissances antérieures sur l'association entre le SED et les problèmes bucco-dentaires (120,148). Cependant, il est important de noter que près de la moitié des participants n'avaient pas perdu de dent, mettant en évidence que la perte dentaire n'est pas une manifestation universelle chez les sujets atteints de SED. Ces résultats soulignent donc l'hétérogénéité clinique de cette condition, certains sujets étant plus susceptibles de développer des problèmes dentaires que d'autres.

Il est important de noter que près de la moitié des sujets présentaient une pathologie chronique/génétique associée au SED, et un pourcentage important souffrait également de

troubles immunitaires et nerveux (notamment de SAMA et de Fibromyalgie) ; ces résultats divergent assez des autres études : Song et al. retrouvent 32,7% de troubles cardio-vasculaires contre 12,9% dans notre étude et 52% de troubles gastro-intestinaux contre 10,9% dans notre étude ; de même Antani et al. retrouvent 34% de troubles cardio-vasculaires (148,152). Les différences entre ces résultats pourraient être influencées par le caractère subjectif des déclarations (il est possible que des sujets aient omis de signaler certaines pathologies chroniques/génétiques lors de leur participation à l'étude), le nombre de sujets, les différences d'âges ainsi que les potentiels biais internes aux études. Ces comorbidités peuvent avoir des implications sur la santé bucco-dentaire des sujets atteints de SED et nécessitent une prise en charge spécifique.

La consommation de médicaments s'est avérée courante parmi les participants, avec une utilisation fréquente de psychotropes, d'analgiques, d'antihistaminiques, de médicaments cardio-vasculaires et gastriques. Nos données concernant les prises d'analgésiques diffèrent de celles rapportées dans la littérature par Voermans et al., qui ont relevé une consommation d'analgésiques de 89% parmi leurs 327 questionnaires retournés, contre 46,4% dans notre étude (85). Cette variation peut être liée aux pathologies associées et aux différences d'âge des sujets entre les études. Les effets secondaires de ces médicaments, tels que l'hyposialie et les difficultés de cicatrisation, doivent être pris en compte lors de la planification des soins bucco-dentaires pour cette population spécifique.

L'augmentation de la consommation d'analgésiques, probablement et principalement liée à des douleurs corporelles, pourrait potentiellement être influencée par des facteurs tels que la dépendance aux analgésiques, notamment dans les cas où certains patients pourraient être dépendants au Tramadol par exemple. Cependant, sans disposer de détails supplémentaires tels que les molécules spécifiques utilisées, le mode d'administration (sur prescription ou en vente libre), il est difficile d'interpréter ces résultats de manière exhaustive.

Quant à la prise de médicaments hypnotiques, il est possible qu'elle soit liée à la fois à la gestion de la douleur et au stress psychologique. Cependant, sans informations détaillées sur les types de médicaments hypnotiques utilisés, leur prescription ou leur disponibilité en vente libre, il est délicat d'établir des liens directs. Il convient donc de considérer ces suppositions comme des hypothèses plausibles plutôt que des conclusions établies.

En ce qui concerne les conduites addictives, notre étude a révélé que 23,7% des sujets fumaient, sans préciser si c'était occasionnel ou quotidien. Il est intéressant de souligner que notre échantillon de sujets atteints de SED présente un pourcentage de fumeurs légèrement

inférieur à celui de la population générale. En effet, selon le baromètre Santé Publique France de 2021(153), la prévalence du tabagisme parmi la population générale des personnes âgées de 18 à 75 ans était de 31,9% (incluant les fumeurs occasionnels et quotidiens) (153).

En ce qui concerne la consommation d'alcool, notre étude a révélé que 21,7% de l'échantillon ont indiqué être concernés. Les quantités de consommation d'alcool rapportées étaient généralement faibles, avec des fréquences de consommation occasionnelles ; il est important de préciser que la consommation d'alcool a été exprimée en nombre de verres par jour et non pas en unités d'alcool. Il n'y a pas non plus d'indications sur le/s type/s de boisson/s consommée/s. Selon les données de Santé Publique France, en 2017, 23,6% des personnes âgées de 18 à 75 ans dépassaient les repères de consommation d'alcool recommandés (soit une consommation moyenne de plus de 2 verres par jour pour les femmes et de plus de 3 verres par jour pour les hommes) ; de plus, il est intéressant de noter que 10% des personnes de cette tranche d'âge consomment à elles seules 58% de l'alcool total consommé (154). La consommation d'alcool peut potentiellement engendrer des manifestations bucco-dentaires, surtout lorsque cette consommation est substantielle et associée à la prise de tabac. Il est important de noter que des habitudes de consommation d'alcool élevées, en conjonction avec le tabagisme, peuvent contribuer à des problèmes bucco-dentaires tels que le risque de lésions cancéreuses, la détérioration de l'émail, des problèmes de gencives et une augmentation du risque de caries (155). Cette interaction souligne l'importance de prendre en compte ces facteurs comportementaux dans l'évaluation de la santé bucco-dentaire chez les sujets atteints de SED. Par ailleurs, comme le soulignent Bulbena et al., la lutte contre la détresse est souvent citée comme motif de l'augmentation de la consommation de tabac et d'alcool, ces deux substances étant connues pour réduire l'anxiété (156).

La question du stress est essentielle, car il peut avoir un impact significatif sur la santé bucco-dentaire. Les résultats obtenus révèlent que la majorité des participants ont signalé un niveau de stress modéré, tandis qu'un pourcentage non négligeable a fait état d'un stress élevé voire critique. Ces résultats sont en adéquation avec les statistiques alarmantes sur le stress en France. En effet, près de 9 Français sur 10 sont touchés par le stress au cours de leur vie, avec plus d'1 sur 2 déclarants avoir ressenti du stress rien qu'en 2021. Les femmes sont particulièrement affectées, avec près de 7 sur 10 affirmant que le stress fait partie de leur vie quotidienne, tandis que 38% des hommes estiment être stressés (157). Il est intéressant de noter que le lien entre le SED et les troubles anxieux a été largement étudié dans la littérature scientifique. Des études antérieures ont montré une association solide entre ces deux variables, mettant en évidence une prédisposition accrue des personnes atteintes de

SED à ressentir des niveaux de stress plus élevés (158). De plus, une méta-analyse récente a confirmé que les personnes atteintes de SED font l'expérience d'une perception et d'une intensité du stress significativement plus importantes (159). Ces résultats concordent avec notre étude et suggèrent que les sujets atteints de SED peuvent être plus susceptibles de faire face à des niveaux de stress accrus en raison des manifestations cliniques spécifiques de leur condition et des défis quotidiens auxquels ils sont confrontés. Cette association entre le SED et le stress souligne l'importance de prendre en considération la dimension psychologique dans la prise en charge des patients atteints de SED, et met en évidence la nécessité d'intégrer des approches thérapeutiques qui prennent en compte ces facteurs psychosociaux dans leur gestion globale.

Le bruxisme est souvent associé au stress or dans notre étude, plus de 80% des sujets, quel que soit leur niveau de stress, avait la « sensation de serrer les mâchoires ». Cependant, il convient de noter qu'une étude récente menée par Bech et al. n'a pas observé de différence significative entre les groupes atteints de hSED et le groupe témoin en ce qui concerne la force de morsure ($p > 0,05$). Cette observation suggère que les manifestations cliniques liées au serrement des mâchoires chez les sujets atteints de SED pourraient être plus associées à des facteurs psychologiques et de gestion du stress plutôt qu'à des altérations physiques de la morsure et de l'occlusion dentaire (151). De plus, il est possible qu'une corrélation existe entre le bruxisme et une condition médicale générale autre que le SED, ce qui justifierait une analyse plus approfondie. De plus, le fait de poser directement la question sur la sensation de serrer les mâchoires dans notre questionnaire peut potentiellement induire un biais et pourrait inciter les sujets à être plus attentifs à cette manifestation. Une approche plus approfondie de l'évaluation du bruxisme chez les sujets atteints de SED pourrait inclure des méthodes plus objectives, telles que l'examen clinique par un professionnel de la santé dentaire ou l'utilisation de dispositifs de mesure du bruxisme. Cela permettrait de mieux comprendre les facteurs associés au bruxisme dans cette population spécifique et d'identifier des approches de prise en charge spécifiques pour atténuer cette manifestation et ses potentielles répercussions sur la santé bucco-dentaire.

Une observation importante est que la grande majorité des sujets ayant subi une opération chirurgicale bucco-dentaire ont rapporté des complications per et/ou post-opératoires. Les complications les plus fréquemment signalées comprenaient des difficultés d'anesthésie lors de l'opération, des douleurs ou luxations des articulations des mâchoires, ainsi que des hémorragies. Ces complications peuvent être attribuées à la fragilité des tissus conjonctifs chez les sujets atteints de SED, ce qui peut rendre les interventions chirurgicales

plus complexes et augmenter les risques de complications. Il est intéressant de noter que ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature, telles qu'identifiées par des soignants. Dans l'étude de Hagberg et al., des complications similaires ont été observées, notamment des injections d'anesthésiques locaux plus douloureuses ou insuffisamment efficaces, malgré des injections supplémentaires. De plus, de nombreux sujets de cette étude ont décrit des problèmes tels que des complications de cicatrisation, des saignements postopératoires et des douleurs intenses pendant et après l'opération (95). Ces constatations soulignent les difficultés spécifiques auxquels les patients atteints de SED et les praticiens peuvent être confrontés lors d'interventions chirurgicales bucco-dentaires et soulignent l'importance d'une prise en charge appropriée et personnalisée pour minimiser les risques et améliorer les suites opératoires.

Nous avons constaté que la plupart des participants se brossaient les dents au moins une fois par jour alors que selon les recommandations des professionnels de la santé bucco-dentaire, un brossage dentaire adéquat devrait être effectué au moins deux fois par jour, chaque séance durant au minimum deux minutes. Cette pratique permettrait de mieux prévenir les problèmes bucco-dentaires et de maintenir une santé buccale optimale.

Par ailleurs, il est préoccupant de noter que tous les sujets présentaient des signes cliniques nécessitant des soins dentaires, en particulier des problèmes gingivaux (« déchaussements » et saignements gingivaux), des troubles de l'appareil manducateur et des douleurs/gênes dentaires, ce qui suggère un besoin important de traitements. Il est assez surprenant de constater que notre étude révèle un nombre élevé de cas parodontaux par rapport à d'autres études, comme celle de Hagberg et al qui a relevé 34% de cas parodontaux contre 89,7% dans notre étude (95) et ce alors que notre population d'étude est essentiellement constituée de cas hSED.

La majorité des participants étaient suivis par un dentiste traitant. Il est essentiel de souligner l'importance d'un suivi régulier chez le dentiste pour les personnes atteintes du SED, en raison des défis particuliers liés à leur condition. Les problèmes bucco-dentaires fréquemment associés au SED, tels que les difficultés d'anesthésie et les contraintes d'ouverture buccale prolongée sur les ATM, soulignent davantage l'importance d'une surveillance et d'une gestion préventive des problèmes dentaires. Il est préoccupant de constater que certains participants ne consultaient leur dentiste qu'en cas de douleur, voire pas du tout. Dans ce contexte, l'éducation thérapeutique et la sensibilisation des sujets atteints de SED sur l'importance des soins dentaires préventifs revêtent une importance primordiale.

Enfin, il convient de souligner que la moitié des participants étaient en cours de traitement dentaire, avec des soins conservateurs, parodontaux et prothétiques essentiellement.

Conclusion de notre étude

Cette étude a fourni des informations importantes sur la perception qu'ont les patients atteints de SED de leur santé bucco-dentaire. Les résultats soulignent l'importance d'une prise en charge dentaire précoce et régulière, d'une hygiène orale efficace, ainsi que d'une sensibilisation accrue aux problèmes spécifiques rencontrés par cette population. Il est crucial de prendre en compte la perspective des patients atteints de SED dans l'élaboration de stratégies de traitement et d'interventions adaptées à leurs besoins. Cette approche centrée sur le patient peut contribuer à améliorer l'expérience des soins dentaires et à favoriser une meilleure collaboration entre les professionnels de santé et les patients atteints de SED.

Des recherches qualitatives sont nécessaires pour approfondir notre compréhension des besoins en matière de santé bucco-dentaire des sujets atteints de SED, en prenant en compte leur perception de la santé bucco-dentaire, afin de produire des recommandations de traitement spécifiques à cette population.

Conclusion

En conclusion, ce travail a souligné l'importance de la prise en compte les manifestations et complications bucco-dentaires des SED la prise en charge globale des patients atteints de ces pathologies complexes. Les anomalies dentaires, les maladies parodontales précoces et les troubles des ATM peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie de ces patients, et il est essentiel de mettre en place des stratégies de prévention et de prise en charge efficaces pour répondre à leurs besoins.

Les professionnels de la santé bucco-dentaire ont un rôle clé à jouer dans la reconnaissance et la prise en charge des manifestations bucco-dentaires des SED. En outre, la sensibilisation des patients, des familles et des autres professionnels de santé à ces manifestations est également essentielle pour faciliter un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

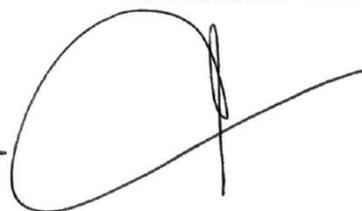
Enfin, cette thèse a souligné l'importance de la collaboration interdisciplinaire pour améliorer la prise en charge globale des patients atteints de SED. Les professionnels de la santé bucco-dentaire, les rhumatologues, les généticiens et les autres spécialistes doivent travailler ensemble pour développer des approches personnalisées et globales pour chaque patient. Il est essentiel de fournir un soutien émotionnel, psychologique et social aux patients atteints de SED, car cette pathologie peut avoir un impact significatif sur leur qualité de vie aussi bien orale que générale.

En continuant à approfondir notre compréhension des manifestations bucco-dentaires des SED et en développant des approches de prise en charge adaptées, nous pouvons améliorer la qualité de vie de nos patients.

**Les directrices de thèse,
Pr Catherine NABET**

et Dr Alexia VINEL

**Le Président du jury,
Pr Frédéric VAYSSE**



Annexes

Annexe 1 : Questionnaire

Syndrome d'Ehlers-Danlos et état bucco-dentaire
--

Les SED sont des troubles génétiques affectant la structure du collagène, une protéine importante pour la stabilité des tissus. Les patients atteints de ces syndromes peuvent présenter des manifestations bucco-dentaires telles qu'une fragilité excessive des dents ou des gencives, des blessures à la bouche ou aux dents, des problèmes de mâchoire, des douleurs chroniques, des saignements de gencives, des difficultés d'anesthésie...

Pour améliorer la prévention et les soins, nous souhaitons recueillir votre point de vue de patient/e sur des signes bucco-dentaires que vous auriez pu détecter.

Nous vous remercions de prendre le temps de remplir ce questionnaire, qui nous aidera à mieux comprendre votre situation bucco-dentaire. Il vous prendra environ 10 minutes.

Données socio-démographiques

1. Quel est votre âge ?
2. Quel est votre genre ?
 - Féminin
 - Masculin
 - Non-genré
 - Ne souhaite pas répondre
3. Quel âge aviez-vous au moment où votre Syndrome d'Ehlers-Danlos a été diagnostiqué ?
4. Quel est votre sous-type de Syndrome d'Ehlers-Danlos ?
 - Classique
 - Vasculaire
 - Arthrochaliasique
 - Dermatosparaxique
 - Valvulaire Cardiaque
 - Kyphoscoliotique
 - Classical-like
 - Myopathique
 - Musculo-contractual

- Spondylo-dysplasique
- Syndrome de la Cornée Fragile
- Parodontal
- Hypermobile
- Je n'ai pas connaissance de mon sous-type

Manifestations bucco-dentaires « avant SED »

5. Parmi les différentes manifestations bucco-dentaires citées ci-dessous, quelles sont celles que vous avez pu remarquer **AVANT** votre diagnostic de SED ?
- Dents de petites tailles
 - Dents décolorées (jaune, grise, brune)
 - Fragilité excessive de vos dents (fractures ou dents usées)
 - Caries dentaires
 - Blessures à la bouche lors de chutes ou de traumatismes minimes
 - Toucher votre nez avec votre langue
 - Problèmes de l'articulation des mâchoires (par exemple craquement, luxation ou mâchoire bloquée)
 - Douleurs chroniques à la mâchoire ou aux tempes
 - Problèmes de dentition, tels que des encombrements dentaires ou des dents absentes/surnuméraires
 - Problèmes de gencive, tels que des saignements fréquents ou une rétraction excessive (« déchaussement excessif »)
 - Perte prématurée d'une ou plusieurs dent(s) (pour cause de carie, fracture, déchaussement excessif)
 - Difficultés pour le dentiste à anesthésier les dents et/ou les gencives
 - Aucune manifestation bucco-dentaire
 - Autre
6. Si vous avez perdu prématurément une ou plusieurs dent(s), quel en était le motif ?
- Carie
 - Fracture
 - Maladie parodontale (« Déchaussement »)
 - Je ne sais pas
 - Je n'ai pas perdu de dent

Manifestations bucco-dentaires « après SED »

7. Parmi les différentes manifestations bucco-dentaires citées ci-dessous, quelles sont celles que vous avez pu remarquer **APRÈS** votre diagnostic de SED ?
- Dents de petites tailles
 - Dents décolorées (jaune, grise, brune)
 - Fragilité excessive de vos dents (fractures ou dents usées)
 - Caries dentaires
 - Blessures à la bouche lors de chutes ou de traumatismes minimes
 - Toucher votre nez avec votre langue
 - Problèmes de l'articulation des mâchoires (par exemple craquement, luxation ou mâchoire bloquée)
 - Douleurs chroniques à la mâchoire ou aux tempes
 - Problèmes de dentition, tels que des encombrements dentaires ou des dents absentes/surnuméraires
 - Problèmes de gencive, tels que des saignements fréquents ou une rétraction excessive (« déchaussement excessif »)
 - Perte prématurée d'une ou plusieurs dent(s) (pour cause de carie, fracture, déchaussement excessif)
 - Difficultés pour le dentiste à anesthésier les dents et/ou les gencives
 - Aucune manifestation bucco-dentaire
 - Autre
8. Si vous avez perdu prématurément une ou plusieurs dent(s), quel en était le motif ?
- Carie
 - Fracture
 - Maladie parodontale (« Déchaussement »)
 - Je ne sais pas
 - Je n'ai pas perdu de dent

Antécédents médicaux et Habitudes de vie

9. Avez-vous déjà été diagnostiqué avec une autre pathologie chronique ou génétique ?
- Oui
 - Non
10. Si oui, laquelle/lesquelles ?
11. Prenez-vous des médicaments ?
- Oui

- Non
12. Si oui, lesquels ?
13. Consommez-vous du tabac ?
- Oui
 - Non
14. Si oui, combien de cigarettes par jour et depuis combien de temps ?
15. Avez-vous l'habitude de consommer de l'alcool ?
- Oui
 - Non
16. Et si oui, à quelle fréquence et quelle quantité ?
17. Comment évalueriez-vous votre stress personnel et professionnel sur une échelle de 0 à 10 (0 = pas de stress, 10 = stress maximum imaginable) ?
- 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
18. Combien de fois par jour vous brossez-vous les dents au minimum ?
- Une fois
 - Deux fois
 - Trois fois
 - Il m'arrive de ne pas me brosser les dents de la journée
19. Avez-vous déjà remarqué que vous serrez les mâchoires, notamment pendant des moments de stress ou de tension ou la nuit ?
- Oui
 - Non
20. Avez-vous déjà subi une intervention chirurgicale bucco-dentaire (par exemple, une extraction dentaire, une chirurgie de la mâchoire, un implant dentaire, etc.) ?
- Oui

- Non
- 21. Si oui : y a-t-il eu des complications pendant et/ou après l'opération ?
 - Hémorragies
 - Douleurs ou luxations des articulations de la mâchoire
 - Difficultés à anesthésier
 - Je n'ai eu aucune complication
 - Autre

État bucco-dentaire

- 22. Avez-vous des douleurs ou gênes dentaires actuellement ?
 - Oui
 - Non
- 23. Avez-vous des dents cariées, usées ou cassées ?
 - Oui
 - Non
- 24. Vous manque-t-il des dents ?
 - Oui
 - Non
- 25. Si oui, ont-elles été remplacées (bridge(s), appareil(s) dentaire(s), implant(s) dentaire(s)) ?
 - Oui
 - Non
- 26. Avez-vous des ulcérations buccales ?
 - Oui
 - Non
- 27. Avez-vous des problèmes de gencives, tels que des saignements, des « déchaussements », des douleurs ou des gonflements ?
 - Oui
 - Non
- 28. Avez-vous des douleurs à la mâchoire ou des claquements lors de l'ouverture et de la fermeture de la bouche ?
 - Oui
 - Non

Soins bucco-dentaires

29. Avez-vous un chirurgien-dentiste traitant ?
- Oui
 - Non
30. À quelle fréquence allez-vous consulter un chirurgien-dentiste ?
- Une fois par an (contrôles)
 - Deux fois par an
 - Plusieurs fois par an
 - Tous les 2-3 ans
 - Quand vous avez mal seulement
 - Jamais
31. Avez-vous reçu beaucoup de soins bucco-dentaires
- Oui
 - Non
 - Je n'ai reçu aucun traitement
32. Avez-vous des soins bucco-dentaires en cours ? Si oui, lesquels ?
- Caries
 - Couronnes
 - Prothèses amovibles
 - Implants dentaires
 - Traitements de parodontite
 - Je n'ai reçu aucun traitement
 - Autre
33. Seriez-vous intéressé pour recevoir de la documentation sur les manifestations orales des Syndromes d'Ehlers-Danlos et les précautions à prendre en cas de soins bucco-dentaires ?
- Oui
 - Non

Annexe 2 : Caractéristiques de la population étudiée (300 sujets)

Variable	n	%
Age		
<i>6-10 ans</i>	1	0,3
<i>11-15 ans</i>	3	1,0
<i>16-20 ans</i>	8	2,7
<i>21-25 ans</i>	31	10,3
<i>26-30 ans</i>	19	6,3
<i>31-35 ans</i>	42	14,0
<i>36-40 ans</i>	39	13,0
<i>41-45 ans</i>	56	18,7
<i>46-50 ans</i>	32	10,7
<i>51-55 ans</i>	31	10,3
<i>56-60 ans</i>	21	7,0
<i>61-65 ans</i>	9	3,0
<i>66-70 ans</i>	6	2,0
<i>71-75 ans</i>	3	1,0
Genre		
<i>Femme</i>	290	96,7
<i>Homme</i>	6	2,0
<i>Non genré</i>	4	1,3
Age au moment du diagnostic		
<i>1-5 ans</i>	1	0,3
<i>6-10 ans</i>	5	1,7
<i>11-15 ans</i>	9	3,0
<i>16-20 ans</i>	20	6,7
<i>21-25 ans</i>	28	9,3
<i>26-30 ans</i>	32	10,7
<i>31-35 ans</i>	37	12,3
<i>36-40 ans</i>	47	15,7
<i>41-45 ans</i>	48	16,0
<i>46-50 ans</i>	34	11,3
<i>51-55 ans</i>	22	7,3
<i>56-60 ans</i>	12	4,0
<i>61-65 ans</i>	4	1,3
<i>66-70 ans</i>	1	0,3
Sous-type SED		
<i>Hypermobile</i>	231	77,0
<i>Classique</i>	23	7,7
<i>Vasculaire</i>	4	1,3
<i>Autres</i>	6	2,0
<i>Ne sait pas</i>	36	12,0

SED : Syndrome d'Ehlers Danlos

Annexe 3 : Répartition détaillée des pathologies chroniques et/ou génétiques (140 sujets)

Pathologie	n	%
<i>SAMA</i>	38	27,1
<i>Endométriose</i>	25	17,9
<i>Fibromyalgie</i>	16	11,4
<i>Syndrome de Tachycardie Posturale</i>	9	6,4
<i>Thyroïdite d'Hashimoto</i>	8	5,7
<i>Syndrome de l'Intestin Irritable</i>	7	5,0
<i>TDAH</i>	6	4,3
<i>Hypothyroïdie</i>	6	4,3
<i>Diabète</i>	6	4,3
<i>Asthme</i>	5	3,6
<i>Troubles du spectre Autistique</i>	4	2,9
<i>Spondylarthrite ankylosante</i>	4	2,9
<i>Syndrome des Jambes sans repos</i>	3	2,1
<i>Neuropathie des petites fibres</i>	3	2,1
<i>Douleurs neuropathiques</i>	3	2,1
<i>Migraines</i>	3	2,1
<i>SADAM</i>	3	2,1
<i>Lipoedème</i>	3	2,1
<i>Trouble Anxieux Généralisé</i>	2	1,4
<i>Emphysème pulmonaire</i>	2	1,4
<i>Discopathie dégénérative</i>	2	1,4
<i>Arthrose</i>	2	1,4
<i>Hypercholestérolémie</i>	2	1,4
<i>Hypertension</i>	2	1,4
<i>Arthrite</i>	2	1,4
<i>Fatigue</i>	2	1,4
<i>Maladie de Willebrand</i>	2	1,4
<i>Tendinite</i>	2	1,4
<i>Allergies</i>	2	1,4
<i>Psoriasis</i>	2	1,4
<i>Syndrome Gougerot Sjogren</i>	2	1,4
<i>Facteur V de Leiden</i>	2	1,4
<i>Leucémie</i>	2	1,4
<i>Ostéoporose</i>	2	1,4
<i>Maladie de Verneuil</i>	2	1,4
<i>Maladie de Raynaud</i>	2	1,4
<i>Syringomyélite</i>	2	1,4
<i>Maladie de Chiari</i>	2	1,4
<i>Maladie coeliaque</i>	2	1,4
<i>Dépression</i>	2	1,4
<i>Rectocolite Hémorragique</i>	2	1,4
<i>Syndrome des antiphospholipides</i>	2	1,4
<i>Trouble du sommeil paradoxal</i>	1	0,7
<i>Dyspraxie visuo-spatiale</i>	1	0,7
<i>Hypersensibilité</i>	1	0,7
<i>Hyperesthésie</i>	1	0,7
<i>Hernie discale</i>	1	0,7
<i>Encéphalomyélite myalgique</i>	1	0,7
<i>Diplopie</i>	1	0,7
<i>Tinnitus</i>	1	0,7
<i>Ostéopénie</i>	1	0,7
<i>Instabilité cranio-cervicale</i>	1	0,7

<i>Facteur 2 muté</i>	1	0,7
<i>Prolapsus pelvien</i>	1	0,7
<i>Dysplasie trochléo-fémorale</i>	1	0,7
<i>Insuffisance cardiaque</i>	1	0,7
<i>Hépatite B</i>	1	0,7
<i>Apnée du sommeil</i>	1	0,7
<i>Tachycardie</i>	1	0,7
<i>Maladies métaboliques</i>	1	0,7
<i>Obésité</i>	1	0,7
<i>Syndrome brachio-oto-rénal</i>	1	0,7
<i>Algodystrophie</i>	1	0,7
<i>Syndrome de Alock</i>	1	0,7
<i>Myopie dégénérative</i>	1	0,7
<i>Cholangite biliaire primitive</i>	1	0,7
<i>Maladie de Basedow</i>	1	0,7
<i>Dysautonomie</i>	1	0,7
<i>Entorse</i>	1	0,7
<i>Reflux Gastro-Oesophagien</i>	1	0,7
<i>Dilatation des sinus de Valsalva</i>	1	0,7
<i>Ovaires polykystiques</i>	1	0,7
<i>Hernie hiatale</i>	1	0,7
<i>Œsophage de Barrett</i>	1	0,7
<i>Maladie de Behçet</i>	1	0,7
<i>Bicuspidie aortique</i>	1	0,7
<i>Épileptie</i>	1	0,7
<i>Syndrome de Kalman</i>	1	0,7
<i>Dysplasie congénitale des hanches</i>	1	0,7
<i>Syndrome de Déficience Posturale</i>	1	0,7
<i>Gastrite modérée</i>	1	0,7
<i>Sclérose en plaque</i>	1	0,7
<i>Glaucome</i>	1	0,7
<i>Hydrocéphalie</i>	1	0,7
<i>Maladie de Ménière</i>	1	0,7
<i>Carcinoïde atypique pulmonaire</i>	1	0,7
<i>Carences</i>	1	0,7
<i>Grefte</i>	1	0,7
<i>Immunodépression</i>	1	0,7
<i>Lymphoedème</i>	1	0,7
<i>SAPHO</i>	1	0,7
<i>Myopathie métabolique</i>	1	0,7
<i>Myasthénie</i>	1	0,7
<i>Hyperthyroïdie</i>	1	0,7
<i>Dysplasie fibreuse</i>	1	0,7
<i>Maladie de Bouveret</i>	1	0,7
<i>Impulsivité</i>	1	0,7
<i>Syndrome de Marfan</i>	1	0,7
<i>Lupus</i>	1	0,7
<i>Hémochromatose</i>	1	0,7
<i>Thalassémie</i>	1	0,7
<i>Trouble du spectre de l'Hypermobilité</i>	1	0,7
<i>Léiomyome</i>	1	0,7
<i>Cancer</i>	1	0,7
<i>Stéato-hépatite non-alcoolique</i>	1	0,7

TDAH : Troubles et Déficits de l'Attention avec/sans Hyperactivité ; SAMA : Syndrome d'Activation Mastocytaire ; SADAM : Syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur; SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite

Annexe 4 : Répartition détaillée des différents traitements (248 sujets)

Médicaments	n	%
<i>Antalgiques</i>	115	46,4
<i>Antidépresseurs</i>	107	43,1
<i>Antihistaminiques</i>	86	34,7
<i>Traitements gastriques (inhibiteurs de pompes à protons et laxatifs)</i>	65	26,2
<i>Hormones (traitements thyroïdiens et moyens de contraception)</i>	53	21,4
<i>Vitamines et compléments alimentaires</i>	34	13,7
<i>Anti-inflammatoires</i>	34	13,7
<i>Benzodiazépine</i>	33	13,3
<i>Bétabloquants</i>	29	11,7
<i>Traitements de l'asthme (antagoniste des leucotriènes)</i>	28	11,3
<i>Antiépileptiques</i>	25	10,1
<i>Traitements pour déficit en carnitine</i>	24	9,7
<i>Anti-hypertenseurs</i>	19	7,7
<i>Traitements pour sevrage alcoolique (Baclofène)</i>	13	5,2
<i>Antispasmodiques</i>	11	4,4
<i>Anxiolytiques</i>	10	4,0
<i>Traitements du cholestérol</i>	9	3,6
<i>Traitements du diabète (antidiabétiques oraux)</i>	7	2,8
<i>Mélatonine</i>	7	2,8
<i>Bronchodilatateur</i>	7	2,8
<i>Traitements de la maladie de Parkinson</i>	6	2,4
<i>Anti-agrégants plaquettaires</i>	4	1,6
<i>Oxygénothérapie</i>	4	1,6
<i>Psychostimulants</i>	4	1,6
<i>Traitements pour insuffisance cardiaque</i>	3	1,2
<i>Anti-angoreux</i>	3	1,2
<i>Somnifères</i>	3	1,2
<i>Immunosuppresseurs</i>	3	1,2
<i>Anesthésiques locaux</i>	3	1,2
<i>Traitements des Troubles et Déficits de l'Attention</i>	3	1,2
<i>Antibiotiques</i>	3	1,2
<i>Protecteurs vasculaires</i>	2	0,8
<i>Glucocorticoïdes</i>	2	0,8
<i>Traitements du glaucome</i>	2	0,8
<i>Alpha bloquants</i>	2	0,8
<i>Antiarythmiques</i>	2	0,8
<i>Relaxants musculaires</i>	2	0,8
<i>Anti vertigineux</i>	2	0,8
<i>Antagonistes des opiacés</i>	2	0,8
<i>Traitements pour peau sèche</i>	1	0,4
<i>Anticoagulants</i>	1	0,4
<i>Hydrocortisone</i>	1	0,4
<i>Vêtements compressifs</i>	1	0,4
<i>Électrodes</i>	1	0,4
<i>Parasympathomimétiques</i>	1	0,4
<i>Sympathomimétiques</i>	1	0,4
<i>Traitements VIH</i>	1	0,4
<i>Antidiarrhéiques</i>	1	0,4
<i>Agoniste dopaminergique</i>	1	0,4
<i>Biphosphonate</i>	1	0,4
<i>Minéralocorticoïdes</i>	1	0,4
<i>Antimétabolites</i>	1	0,4
<i>Données manquantes</i>	23	9,3

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Annexe 5 : Relevé des données sur les addictions « Tabac-Alcool » chez les sujets concernés (n)

Durée de consommation de cigarettes	n (71)	%
<i>0 à 5 ans</i>	5	7,0
<i>6 à 10 ans</i>	6	8,5
<i>11 à 15 ans</i>	6	8,5
<i>16 à 20 ans</i>	9	12,7
<i>21 à 25 ans</i>	3	4,2
<i>26 à 30 ans</i>	6	8,5
<i>31 à 35 ans</i>	1	1,4
<i>36 à 40 ans</i>	2	2,8
<i>Données manquantes</i>	33	46,5

Nombre de cigarettes consommées/jour	n (71)	%
<i>1 à 5</i>	9	12,7
<i>6 à 10</i>	18	25,4
<i>11 à 15</i>	5	7,0
<i>16 à 20</i>	6	8,5
<i>Données manquantes</i>	33	46,5

Fréquence de consommation d'alcool	n (65)	%
Quotidiennement	9	13,8
Une à deux fois par semaine	21	32,3
Trois à quatre fois par semaine	7	10,8
Occasionnellement	27	41,5
Données manquantes	1	1,5

Annexe 6 : Répartition détaillée des niveaux de stress associés au ressenti de serrer les mâchoires (300 sujets)

Niveau de stress	Ressenti de serrer la mâchoire			
	n	%	n	%
0	1	0,3	1	100,0
1	2	0,7	2	100,0
2	12	4,0	11	91,7
3	17	5,7	12	70,6
4	19	6,3	14	73,7
5	46	15,3	39	84,8
6	48	16,0	45	93,8
7	52	17,3	44	84,6
8	66	22,0	62	93,9
9	18	6,0	16	88,9
10	19	6,3	19	100,0

Annexe 7 : Répartition des habitudes de brossage dentaire par jour (300 sujets)

Habitudes de brossage dentaire par jour	n	%
<i>Pas de brossage</i>	36	12,0
<i>Une fois</i>	76	25,3
<i>Deux fois ou plus</i>	188	62,7

Annexe 8 : Répartition des complications per- et post-opératoires bucco-dentaires

	n	%
Avez-vous déjà subi une intervention chirurgicale bucco-dentaire ?		
Oui	244	81,3
Non	56	18,7
Complications per et post-opératoires chez les 244 sujets concernés		
<i>Difficultés à anesthésier</i>	138	56,6
<i>Douleurs ou luxations des articulations de la mâchoire</i>	113	46,3
<i>Hémorragies</i>	80	32,8
<i>Cicatrisation lente ou aberrante</i>	10	4,1
<i>Infection post-opératoire</i>	9	3,7
<i>Réaction allergique</i>	5	2,0
<i>Douleurs sur site opéré</i>	4	1,6
<i>Autres (malaises, vomissements et pertes d'appétit, névralgies, ...)</i>	9	3,7
<i>Je n'ai eu aucune complication</i>	34	13,9

Annexe 9 : Répartition de l'état bucco-dentaire (300 sujets)

État bucco-dentaire actuel	n	%
<i>Problèmes de gencive</i>	269	89,7
<i>Douleurs à la mâchoire et/ou ATM</i>	253	84,3
<i>Douleurs ou gênes dentaires</i>	233	77,7
<i>Dents cariées, usées ou cassées</i>	198	66,0
<i>Dents manquantes</i>	178	59,3
<i>Ulcérations buccales</i>	153	51,0
<i>Dents réhabilitées (couronne, PPA, implant)</i>	85	28,3
<i>Aucun problème bucco-dentaire</i>	0	0,0

Annexe 10 : Répartition des soins bucco-dentaires en cours (300 sujets)

Avez-vous des soins bucco-dentaires en cours ?	n	%
<i>Odontologie Conservatrice et Endodontie</i>	87	29,0
<i>Traitements parodontaux</i>	47	15,7
<i>Prothèse Fixée</i>	38	12,7
<i>Prothèse Amovible</i>	34	11,3
<i>Occlusodontie (gouttière et kiné)</i>	13	4,3
<i>Implants dentaires</i>	10	3,3
<i>Chirurgie Orale (avulsions et résections de torii)</i>	6	2,0
<i>Orthopédie Dento-Faciale</i>	3	1,0
<i>Aucun traitement en cours</i>	135	45,0

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Principaux symptômes communs des syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires variables selon le type de SED (source : Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos).....	16
Figure 2 : Structure générale du collagène de type I fibrillaire (la structure des collagènes III et V étant similaire)(source : Malfait et al., The Ehlers-Danlos syndromes, 2020) (2)..	26
Figure 3 : La fibrillogenèse du collagène dans le contexte des syndromes d'Ehlers-Danlos (source : Malfait et al., The Ehlers-Danlos syndromes, 2020) (2)	28
Figure 4 : Arbre décisionnel devant une suspicion de syndrome d'Ehlers-Danlos (source : Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos UNSED)(71).....	32
Figure 5 : Hyper-extensibilité cutanée dans le cSED (74).....	34
Figure 6 : Cicatrices dans le cadre d'un cSED (74)	34
Figure 7 : Photographies et radiographies endobuccales d'un jeune patient âgé de 3 ans et demi atteint de OI/SED (104).....	40
Figure 8 : Caractéristiques orales du pSED (55)	43
Figure 9 : Caractéristiques cliniques d'une patiente BCS de 13 ans, homozygote pour une mutation causale de PRDM5 (8).....	47
Figure 10 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de spEDS-B3GALT6. Les caractéristiques faciales à l'âge de 2 ans (A), 6 ans (B) et 2 mois (sœur cadette en photo C) (8).....	48
Figure 11 : Répartition en pourcentage des 300 sujets en fonction des classes d'âge.....	60
Figure 12 : Répartition en pourcentage des 300 sujets en fonction des classes d'âge au moment du diagnostic de SED	60
Figure 13 : Répartition en pourcentage des 300 sujets selon les sous-types de SED	61
Figure 14 : Pourcentage de sujets en fonction des durées d'intoxication tabagique des 71 fumeurs de notre échantillon	66
Figure 15 : Pourcentage de sujets en fonction du nombre de cigarettes consommées/jour chez les 71 fumeurs de notre échantillon	66
Figure 16 : Fréquences de consommation d'alcool en pourcentage chez les 65 sujets consommateurs de notre échantillon.....	67
Figure 17 : Pourcentage de sujets en fonction de la fréquence de brossage chez les 300 répondants	69
Figure 18 : Pourcentages des complications per- et post-opératoires chez les 244 sujets ayant reçu une intervention chirurgicale bucco-dentaire	70
Figure 20 : Répartition en pourcentages des soins bucco-dentaires en cours chez les 300 sujets.....	73

Tableaux :

Tableau 1 : Classification internationale 2017 du Syndrome d'Ehlers-Danlos (d'après : Malfait et al., The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes, 2017) (1).....	19
Tableau 2 : Répartition des manifestations bucco-dentaires (en nombre et en pourcentage) rapportées par les 300 sujets avant et après diagnostic de SED	62
Tableau 3 : Nombre de sujets en fonction des motifs de perte dentaire avant et après le diagnostic de SED.....	63
Tableau 4 : Répartition en nombre et pourcentage des pathologies chroniques et/ou génétiques chez les 140 sujets concernés	64
Tableau 5 : Répartition en nombre et pourcentage des médicaments relevés chez les 248 personnes concernées	65
Tableau 6 : Répartition des sujets en fonction de la quantité d'alcool consommée et de la fréquence de consommation chez les 65 sujets concernés	68
Tableau 7 : Répartition des sujets en fonction du niveau de stress ressenti par les 300 participants associé à la sensation de « serrer les mâchoires ».....	68
Tableau 8 : Répartition des 300 sujets en fonction de leurs habitudes de suivi bucco-dentaire	72

Bibliographie

1. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):8-26.
2. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers–Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2020;6(1):64.
3. Pepin MG, Schwarze U, Rice KM, Liu M, Leistriz, D, Byers PH. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers–Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med.* déc 2014;16(12):881-8.
4. Royce PM, Steinmann BU, éditeurs. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects.* 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2002. 1201 p.
5. Rare Disease Day. Rare Disease Day. What is a rare disease? [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.rarediseaseday.org/article/>
6. Vanakker O, Callewaert B, Malfait F, Coucke P. The Genetics of Soft Connective Tissue Disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 24 août 2015;16(1):229-55.
7. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* mars 1988;29(3):581-94.
8. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 28 avr 1998;77(1):31-7.
9. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):70-115.
10. Burgeson RE, El Adli FA, Kaitila II, Hollister DW. Fetal membrane collagens: identification of two new collagen alpha chains. *Proc Natl Acad Sci.* août 1976;73(8):2579-83.
11. Gay S, Kent Rhodes R, Gay RE, Miller EJ. Collagen molecules comprised of $\alpha 1(V)$ -chains (B-chains): an apparent localization in the exocytoskeleton. *Coll Relat Res.* déc 1980;1(1):53-8.
12. Imamura Y, Scott IC, Greenspan DS. The Pro- $\alpha 3(V)$ Collagen Chain. *J Biol Chem.* mars 2000;275(12):8749-59.
13. Wenstrup RJ, Florer JB, Cole WG, Willing MC, Birk DE. Reduced type I collagen utilization: A pathogenic mechanism in COL5A1 haplo-insufficient Ehlers-Danlos syndrome. *J Cell Biochem.* 1 mai 2004;92(1):113-24.
14. Birk DE, Fitch JM, Babiarz JP, Linsenmayer TF. Collagen type I and type V are present in the same fibril in the avian corneal stroma. *J Cell Biol.* 1 mars 1988;106(3):999-1008.
15. Birk DE. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron.* avr 2001;32(3):223-37.
16. Emanuel BS, Cannizzaro LA. Human $\alpha 1(III)$ and $\alpha 2(V)$ procollagen genes are located on the long arm of chromosome 2. :5.
17. Gelse K. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 28 nov 2003;55(12):1531-46.
18. Keene DR, Sakai LY, Bächinger HP, Burgeson RE. Type III collagen can be present on banded collagen fibrils regardless of fibril diameter. *J Cell Biol.* 1 nov 1987;105(5):2393-402.
19. Romanic AM, Adachi E, Kadler KE, Hojima Y, Prockop DJ. Copolymerization of pNcollagen III and collagen I. pNcollagen III decreases the rate of incorporation of collagen I into fibrils, the amount of collagen I incorporated, and the diameter of the fibrils

- formed. *J Biol Chem.* juill 1991;266(19):12703-9.
20. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers–Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2013;8(1):58.
 21. Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert B, De Backer J, Vanakker O, et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat.* oct 2012;33(10):1485-93.
 22. Byers PH, Holbrook KA, Barsh GS, Smith LT, Bornstein P. Altered secretion of type III procollagen in a form of type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Biochemical studies in cultured fibroblasts.* Lab Invest. 1981;
 23. Byers PH, Duvic M, Atkinson M, Robinow M, Smith LT, Krane SM, et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. *Am J Med Genet.* 3 oct 1997;72(1):94-105.
 24. Van Damme T, Colige A, Syx D, Giunta C, Lindert U, Rohrbach M, et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet Med.* sept 2016;18(9):882-91.
 25. Fernandes RJ, Hirohata S, Engle JM, Colige A, Cohn DH, Eyre DR, et al. Procollagen II Amino Propeptide Processing by ADAMTS-3. *J Biol Chem.* août 2001;276(34):31502-9.
 26. Colige A, Vandenberghe I, Thiry M, Lambert CA, Van Beeumen J, Li SW, et al. Cloning and Characterization of ADAMTS-14, a Novel ADAMTS Displaying High Homology with ADAMTS-2 and ADAMTS-3. *J Biol Chem.* févr 2002;277(8):5756-66.
 27. Smith LT, Seashore MR, Braverman IM, Jenkins TG. Human Dermatosparaxis: A Form of Ehlers-Danlos Syndrome That Results from Failure to Remove the Amino-terminal Propeptide of Type I Procollagen. :10.
 28. Nusgens BV, Verellen-Dumoulin Ch, Hermanns-Lê T, De Paepe A, Nuytinck L, Piérard GE, et al. Evidence for a relationship between Ehlers–Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis. *Nat Genet.* juin 1992;1(3):214-7.
 29. Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Lê T, Sakalihan N, Lapière CM, et al. Three arginine to cysteine substitutions in the pro- α (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum Mutat.* avr 2007;28(4):387-95.
 30. Adham S, Dupuis-Girod S, Charpentier E, Mazzella J, Jeunemaitre X, Legrand A. Classical Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant. *Clin Genet.* févr 2020;97(2):357-61.
 31. Cabral WA, Makareeva E, Letocha AD, Scribanu N, Fertala A, Stepkowski A, et al. Y-position cysteine substitution in type I collagen (α 1(I) R888C/p.R1066C) is associated with osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome phenotype. *Hum Mutat.* avr 2007;28(4):396-405.
 32. Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol.* oct 2008;20(5):495-501.
 33. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. Collagen fibril formation. *Biochem J.* 15 mai 1996;316(1):1-11.
 34. Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci.* 1 avr 2005;118(7):1341-53.
 35. Giunta C, Randolph A, Steinmann B. Mutation analysis of the PLOD1 gene: An efficient multistep approach to the molecular diagnosis of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA). *Mol Genet Metab.* sept 2005;86(1-2):269-76.

36. Boudko SP, Ishikawa Y, Nix J, Chapman MS, Bächinger HP. Structure of human peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerase FKBP22 containing two EF-hand motifs: Human Peptidyl-Prolyl Cis–Trans Isomerase FKBP22. *Protein Sci.* janv 2014;23(1):67-75.
37. Ishikawa Y, Bächinger HP. A Substrate Preference for the Rough Endoplasmic Reticulum Resident Protein FKBP22 during Collagen Biosynthesis. *J Biol Chem.* juin 2014;289(26):18189-201.
38. Ishikawa Y, Mizuno K, Bächinger HP. Ziploc-ing the structure 2.0: Endoplasmic reticulum-resident peptidyl prolyl isomerases show different activities toward hydroxyproline. *J Biol Chem.* juin 2017;292(22):9273-82.
39. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschemdorf F, Zoppi N, Colombi M, et al. Mutations in FKBP14 Cause a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss. *Am J Hum Genet.* févr 2012;90(2):201-16.
40. Burch GH, Gong Y, Liu W, Dettman RW, Curry CJ, Smith L, et al. Tenascin–X deficiency is associated with Ehlers–Danlos syndrome. *Nat Genet.* sept 1997;17(1):104-8.
41. Veit G, Hansen U, Keene DR, Bruckner P, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M, et al. Collagen XII Interacts with Avian Tenascin-X through Its NC3 Domain. *J Biol Chem.* sept 2006;281(37):27461-70.
42. Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, Lethias C, Bartholin L. Tenascin-X: beyond the architectural function. *Cell Adhes Migr.* 2 janv 2015;9(1-2):154-65.
43. Koch M, Bohrmann B, Matthison M, Hagios C, Trueb B, Chiquet M. Large and small splice variants of collagen XII: differential expression and ligand binding. *J Cell Biol.* 15 août 1995;130(4):1005-14.
44. Keene DR, Lunstrum GP, Morris NP, Stoddard DW, Burgeson RE. Two type XII-like collagens localize to the surface of banded collagen fibrils. *J Cell Biol.* 15 mai 1991;113(4):971-8.
45. Font B, Eichenberger D. Characterization of the Interactions of Type XII Collagen with Two Small Proteoglycans from Fetal Bovine Tendon, Decorin and Fibromodulin.
46. Delbaere S, Dhooge T, Syx D, Petit F, Goemans N, Destrée A, et al. Novel defects in collagen XII and VI expand the mixed myopathy/Ehlers–Danlos syndrome spectrum and lead to variant-specific alterations in the extracellular matrix. *Genet Med.* janv 2020;22(1):112-23.
47. Bristow J, Carey W, Egging D, Schalkwijk J. Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 nov 2005;139C(1):24-30.
48. Kresse H, RoSTH S, Glossl J, Okada S. Glycosaminoglycan-free Small Proteoglycan Core Protein Is Secreted by Fibroblasts from a Patient with a Syndrome Resembling Progeroid. :18.
49. Quentin E, Gladen A, Rodén L, Kresse H. A genetic defect in the biosynthesis of dermatan sulfate proteoglycan: galactosyltransferase I deficiency in fibroblasts from a patient with a progeroid syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* févr 1990;87(4):1342-6.
50. Hernández A, Aguirre-Negrete MG, Liparoli JC, Cantú JM. Third case of a distinct variant of the Ehlers-Danlos Syndrome (EDS). *Clin Genet.* 23 avr 2008;20(3):222-4.
51. Hernández A, Aguirre-Negrete MG, González-Flores S, Reynoso-Luna MC, Frago R, Nazar Z, et al. Ehlers-Danlos features with progeroid facies and mild mental retardation: Further delineation of the syndrome. *Clin Genet.* 23 avr 2008;30(6):456-61.
52. Hernández A, Aguirre-Negrete MG, Ramírez-Soltero S, González-Mendoza A, Martínez RM, Velázquez-Cabrera A, et al. A distinct variant of the Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Genet.* 23 avr 2008;16(5):335-9.
53. Giunta C, Elçioğlu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, et al. Spondylocheiro Dysplastic Form of the Ehlers-Danlos Syndrome—An Autosomal-Recessive Entity Caused by Mutations in the Zinc Transporter Gene SLC39A13. *Am J Hum Genet.* juin 2008;82(6):1290-305.

54. Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med.* avr 2013;34(2-3):612-9.
55. Jeong J, Walker JM, Wang F, Park JG, Palmer AE, Giunta C, et al. Promotion of vesicular zinc efflux by ZIP13 and its implications for spondylocheiro dysplastic Ehlers–Danlos syndrome. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 18 déc 2012 [cité 12 nov 2022];109(51). Disponible sur: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1211775110>
56. Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, et al. The Zinc Transporter SLC39A13/ZIP13 Is Required for Connective Tissue Development; Its Involvement in BMP/TGF- β Signaling Pathways. *Isalan M, éditeur. PLoS ONE.* 5 nov 2008;3(11):e3642.
57. Kapferer-Seebacher I, Pepin M, Werner R, Aitman TJ, Nordgren A, Stoiber H, et al. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S , which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *Am J Hum Genet.* nov 2016;99(5):1005-14.
58. Arlaud GJ, Colomb MG, Gagnon J. A functional model of the human C1 complex: Emergence of a functional model. *Immunol Today.* 1987;(8(4)):106-11.
59. Cooper NR. The classical complement pathway: activation and regulation of the first complement component. *Adv Immunol.* 1985;(37):151-216.
60. Arlaud GJ, Rossi V, Thielens NM, Gaboriaud C, Bersch B, Hernandez JF. Structural and Functional Studies on C1r and C1s: New Insights into the Mechanisms Involved in C1 Activity and Assembly. *Immunobiology.* août 1998;199(2):303-16.
61. Arlaud GJ, Gaboriaud C, Thielens NM, Rossi V, Bersch B, Hernandez JF, et al. Structural biology of C1: dissection of a complex molecular machinery: Structural biology of C1. *Immunol Rev.* avr 2001;180(1):136-45.
62. Bally I, Rossi V, Lunardi T, Thielens NM, Gaboriaud C, Arlaud GJ. Identification of the C1q-binding Sites of Human C1r and C1s. *J Biol Chem.* juill 2009;284(29):19340-8.
63. Bork P, Beckmann G. The CUB domain. A widespread module in developmentally regulated proteins. *J Mol Biol.* 20 mai 1993;231((2)):539-45.
64. Steiglitz BM, Keene DR, Greenspan DS. PCOLCE2 Encodes a Functional Procollagen C-Proteinase Enhancer (PCPE2) That Is a Collagen-binding Protein Differing in Distribution of Expression and Post-translational Modification from the Previously Described PCPE1. *J Biol Chem.* déc 2002;277(51):49820-30.
65. Vadon-Le Goff S, Kronenberg D, Bourhis JM, Bijakowski C, Raynal N, Ruggiero F, et al. Procollagen C-proteinase Enhancer Stimulates Procollagen Processing by Binding to the C-propeptide Region Only. *J Biol Chem.* nov 2011;286(45):38932-8.
66. Layne MD, Yet SF, Maemura K, Hsieh CM, Bernfield M, Perrella MA, et al. Impaired Abdominal Wall Development and Deficient Wound Healing in Mice Lacking Aortic Carboxypeptidase-Like Protein. *Mol Cell Biol.* août 2001;21(15):5256-61.
67. Ith B, Wei J, Yet SF, Perrella MA, Layne MD. Aortic carboxypeptidase-like protein is expressed in collagen-rich tissues during mouse embryonic development. *Gene Expr Patterns.* avr 2005;5(4):533-7.
68. Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, Zhao RW, Monis WJ, Harris KG, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Hum Genet.* avr 2018;102(4):696-705.
69. Ritelli M, Cinquina V, Venturini M, Pezzaioli L, Formenti A, Chiarelli N, et al. Expanding the Clinical and Mutational Spectrum of Recessive AEBP1-Related Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes.* 12 févr 2019;10(2):135.
70. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):48-69.

71. Union Nationale des Syndromes d'Ehlers-Danlos [Internet]. Disponible sur: <https://unsed.org>
72. Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC), Filière de santé maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage (OSCAR). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Syndromes d'Ehlers-Danlos Non Vasculaires [Internet]. 2020 mars. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwje7LvKtLD9AhWCUaQEhd4EBIMQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2020-05%2Foscar_pnds_sed_nv_vdef_2020jlv2.pdf&usq=AOvVaw1BjE9n-x2rtvYf47qROi2o
73. Delarue M, Souche B, Cousty S, Vaysse F, Duran D. Syndrome d'Ehlers-Danlos : à propos d'un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale*. avr 2010;16(2):119-24.
74. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavalley ME, Malfait F, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. mars 2017;175(1):27-39.
75. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. mars 2017;175(1):148-57.
76. Juul-Kristensen B, Schmedling K, Rombaut L, Lund H, Engelbert RHH. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility-A systematic review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. mars 2017;175(1):116-47.
77. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, et al. A Recessive Form of the Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Tenascin-X Deficiency. *N Engl J Med*. 18 oct 2001;345(16):1167-75.
78. Chang JG, Jong YJ, Huang JM, Wang WS, Yang TY, Chang CP, et al. 'Department of Molecular Medicine, Taipei Municipal Jen-Ai Hospital, and 2Department of Pediatrics, Genetic Section, Mackay Memorial Hospital, Taipei; and 3Department of Pediatrics, Neurological Section, Kaohsiung Medical College, Kaohsiung, Taiwan. :4.
79. Rohrbach M, Vandersteen A, Yiş U, Serdaroglu G, Ataman E, Chopra M, et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):46.
80. Sulli A, Talarico R, Scirè CA, Avcin T, Castori M, Ferraris A, et al. Ehlers-Danlos syndromes: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. oct 2018;4(Suppl 1):e000790.
81. AFSSAPS. Recommandations de prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.
82. Delarue M. Syndrome d'Ehlers-Danlos et odontologie. *J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt*. févr 2016;36(1):85-8.
83. Paepe AD, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders: Review. *Br J Haematol*. déc 2004;127(5):491-500.
84. Tulika W, Kiran A. Ehlers-Danlos syndrome. *J Dent Res Rev*. 2015;2(1):42.
85. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome Is Common, Severe, and Associated with Functional Impairment. *J Pain Symptom Manage*. sept 2010;40(3):370-8.
86. Castori M, Colombi M. From the bedside to the bench and backwards: diagnostic approach and management of Ehlers-Danlos syndrome(s) in Italy. *J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt*. févr 2016;36(1):9-27.
87. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue Is a Frequent and Clinically Relevant Problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2010;40(3):267-74.

88. McGuire JD, Walker MP, Mousa A, Wang Y, Gorski JP. Type VII collagen is enriched in the enamel organic matrix associated with the dentin–enamel junction of mature human teeth. *Bone*. juin 2014;63:29-35.
89. Tsuzaki M, Yamauchi M, Mechanic GL. Bovine dental pulp collagens: Characterization of types III and V collagen. *Arch Oral Biol*. 1990;35(3):195-200.
90. Nanci A. Development, Structure, and Function.
91. Hanisch M, Blanck-Lubarsch M, Bohner L, Suwelack D, Kleinheinz J, Köppe J. Oral Conditions and Oral Health-Related Quality of Life of People with Ehlers-Danlos Syndromes (EDS): A Questionnaire-Based Cross-Sectional Study. *Medicina (Mex)*. 4 sept 2020;56(9):448.
92. Berglund B, Björck E. Women with Ehlers-Danlos Syndrome Experience Low Oral Health–Related Quality of Life. 2012;8.
93. Jacobson E, Gressett Hall M, Strain P, Alfath Z, Gair A, Truong U, et al. Oral health for physicians: A course for medical students. *Pediatrics*. 2020;146(2).
94. Kühne A, Kleinheinz J, Jackowski J, Köppe J, Hanisch M. Study to Investigate the Knowledge of Rare Diseases among Dentists, Orthodontists, Periodontists, Oral Surgeons and Craniomaxillofacial Surgeons. *Int J Environ Res Public Health*. 28 déc 2020;18(1):139.
95. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res*. août 2004;7(3):178-85.
96. Abel MD, Carrasco LR. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. nov 2006;102(5):582-90.
97. Ooshima T, Abe K, Kohno H, Izumitani A, Sobue S. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome type VII: histological examination of a primary tooth. *Pediatr Dent*. 1990;12(2):102-6.
98. Hakki SS, Aktas D, Alanay Y, Avunduk MC, Hakki EE. Dental Findings and Mutational Analysis of a Case with Ehlers-Danlos Syndrome. 2017;2(15).
99. Pope FM, Komorowska A, Lee KW, Speight P, Zorawska H, Ranta H, et al. Ehlers Danlos syndrome type I with novel dental features. *J Oral Pathol Med*. oct 1992;21(9):418-21.
100. Premalatha S, Sarveswari K, Lahiri K. Reverse-namaskar: A new sign in *Ehlers-Danlos syndrome* : A family pedigree study of four generations. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):86.
101. Lepperdinger U, Angwin C, Milnes D, Sobey G, Ghali N, Johnson D, et al. Oral characteristics in adult individuals with periodontal EHLERS-DANLOS syndrome. *J Clin Periodontol*. 29 juill 2022;jcpe.13698.
102. Ferré FC, Frank M, Gogly B, Golmard L, Naveau A, Chérifi H, et al. Oral phenotype and scoring of vascular Ehlers–Danlos syndrome: a case–control study. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000705.
103. Coster PJ, Martens LC, Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med*. mai 2005;34(5):298-307.
104. Arun T, Nalbantgil D, Sayinsu K. Orthodontic Treatment Protocol of Ehlers-Danlos Syndrome Type VI. *Angle Orthod*. 2006;76(1).
105. De Coster PJ, Malfait F, Martens LC, De Paepe A. Unusual oral findings in dermatosparaxis (Ehlers-Danlos syndrome type VIIC): Unusual oral findings in dermatosparaxis. *J Oral Pathol Med*. oct 2003;32(9):568-70.
106. Malfait F, De Coster P, Hausser I, van Essen AJ, Franck P, Colige A, et al. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type (EDS type VIIC). *Am J Med Genet*. 15 nov 2004;131A(1):18-28.
107. Budsamongkol T, Intarak N, Theerapanon T, Yodsanga S, Porntaveetus T,

- Shotelersuk V. A novel mutation in COL1A2 leads to osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos overlap syndrome with brachydactyly. *Genes Dis.* juin 2019;6(2):138-46.
108. Shi X, Lu Y, Wang Y, Zhang Y, Teng Y, Han W, et al. Heterozygous mutation of c.3521C>T in *COL1A1* may cause mild osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome in a Chinese family. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(1):49-53.
109. Nicholls AC. Clinical phenotypes and molecular characterisation of three patients with Ehlers-Danlos syndrome type VII. *J Med Genet.* 1 nov 2000;37(11):33e-3.
110. Van Damme T, Pang X, Guillemin B, Gulberti S, Syx D, De Rycke R, et al. Biallelic B3GALT6 mutations cause spondylodysplastic Ehlers–Danlos syndrome. *Hum Mol Genet.* 15 oct 2018;27(20):3475-87.
111. De Coster PJ, Cornelissen M, De Paepe A, Martens LC, Vral A. Abnormal dentin structure in two novel gene mutations [*COL1A1*, Arg134Cys] and [*ADAMTS2*, Trp795-to-ter] causing rare type I collagen disorders. *Arch Oral Biol.* févr 2007;52(2):101-9.
112. Cho SY. Ehlers-Danlos syndrome (classic type): report of a case presenting with an unusual dental anomaly. *Prim Dent Care.* oct 2011;18(4):167-70.
113. Kapferer-Seebacher I, Schnabl D, Zschocke J, Pope F. Dental Manifestations of Ehlers-Danlos Syndromes: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00092-160.
114. Goga R, Chandler NP, Oginni AO. Pulp stones: a review. *Int Endod J.* juin 2008;41(6):457-68.
115. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* juin 2018;89:S159-72.
116. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Periodontol.* juin 2018;89:S140-58.
117. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res.* nov 2014;93(11):1045-53.
118. the DMS V Surveillance Investigators' Group, Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, et al. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) – rationale, design, and methods. *BMC Oral Health.* déc 2014;14(1):161.
119. Kapferer-Seebacher I, van Dijk FS. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome. :20.
120. Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review. *J Clin Periodontol.* nov 2017;44(11):1088-100.
121. Kapferer-Seebacher I, Oakley-Hannibal E, Lepperdinger U, Johnson D, Ghali N, Brady AF, et al. Prospective clinical investigations of children with periodontal Ehlers–Danlos syndrome identify generalized lack of attached gingiva as a pathognomonic feature. *Genet Med.* févr 2021;23(2):316-22.
122. Mataix J, Bañuls J, Muñoz C, Bermejo A, Climent JM. Periodontal Ehlers–Danlos syndrome associated with type III and I collagen deficiencies. *Br J Dermatol.* avr 2008;158(4):825-30.
123. Cunniff C, Williamson-Kruse L. Ehlers-Danlos syndrome, type VIII presenting with periodontitis and prolonged bleeding time. *Clin Dysmorphol.* avr 1995;4(2):145-9.
124. Slootweg PJ, Beemer FA. Gingival fibrinoid deposits in Ehlers-Danlos syndrome. *J Oral Pathol Med.* mars 1987;16(3):150-2.
125. Perez LA, Al-Shammari KF, Giannobile WV, Wang HL. Treatment of Periodontal Disease in a Patient With Ehlers-Danlos Syndrome. A Case Report and Literature Review. *J Periodontol.* mai 2002;73(5):564-70.
126. Rinner A, Zschocke J, Schossig A, Gröbner R, Strobl H, Kapferer-Seebacher I.

- High risk of peri-implant disease in periodontal Ehlers–Danlos Syndrome. A case series. *Clin Oral Implants Res.* nov 2018;29(11):1101-6.
127. Pierro VSS, Vazquez-Sullca R, Vieira ÁSB, Takiya CM, Carakushansky G, Feres-Filho EJ. Ligneous Periodontitis and Ehlers-Danlos Syndrome. *J Periodontol.* janv 2006;77(1):123-8.
128. Stock F, Hanisch M, Lechner S, Biskup S, Bohring A, Zschocke J, et al. Prepubertal Periodontitis in a Patient with Combined Classical and Periodontal Ehlers–Danlos Syndrome. *Biomolecules.* 24 janv 2021;11(2):149.
129. Cutress TW, Ainamo J, Sardo-Infirri J. The community periodontal index of treatment needs (CPITN) procedure for population groups and individuals. *Int Dent J.* déc 1987;37(4):222-33.
130. Wu J, Yang J, Zhao J, Wu J, Zhang X, Leung WK, et al. A Chinese family with periodontal Ehlers-Danlos syndrome associated with missense mutation in the *C1R* gene. *J Clin Periodontol.* nov 2018;45(11):1311-8.
131. Reichert S, Riemann D, Plaschka B, Machulla HK. Early-onset periodontitis in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type III. *Quintessence Int.* nov 1999;30(11):785-90.
132. Khocht A, Calem B, Deasy M. Use of Anti-Inflammatory Medications in Managing Atypical Gingivitis Associated With Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report. *J Periodontol.* nov 2004;75(11):1547-52.
133. Honoré MB, Lauridsen EF, Sonnesen L. Oro-dental characteristics in patients with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome compared to a healthy control group. *J Oral Rehabil.* nov 2019;46(11):1055-64.
134. Schubart JR, Schaefer E, Janicki P, Adhikary SD, Schilling A, Hakim AJ, et al. Resistance to local anesthesia in people with the Ehlers-Danlos Syndromes presenting for dental surgery. *J Dent Anesth Pain Med.* 2019;19(5):261.
135. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):220-5.
136. De Felice C, Toti P, Di Maggio G, Parrini S, Bagnoli F. Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. *The Lancet.* mai 2001;357(9267):1500-2.
137. Machet L, Hüttenberger B, Georgesco G, Doré C, Jamet F, Bonnin-Goga B, et al. Absence of inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome: a minor diagnostic criterion in French patients. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(4):269-73.
138. Savasta S, Bassanese F, Hruby C, Foadelli T, Siri B, Gori V, et al. Absence of lingual frenulum in children with Ehlers-Danlos Syndrome: a retrospective study of forty cases and literature review of a twenty years long debate. *Minerva Pediatr.* juin 2021;73(3):230-5.
139. Tanwar R, Ivengar A, Nagesh K, Kapila R, Kaur G. Ehlers-Danlos syndrome in an edentulous patient with temporomandibular joint dislocation. *Elect Med J 2.* 2014;405-7.
140. Awal D, Lloyd TW, Petersen HJ. The role of the dental practitioner in diagnosing connective tissue and other systemic disorders: a case report of a patient diagnosed with type III Ehlers-Danlos syndrome: A case of type III Ehlers-Danlos syndrome. *Oral Surg.* mai 2015;8(2):96-101.
141. Stewart RE, Hollister DW, Rimoin DL. A new variant of Ehlers-Danlos syndrome: an autosomal dominant disorder of fragile skin, abnormal scarring, and generalized periodontitis. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(3B):85-93.
142. Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Douglas J, Coleman K, et al. Ehlers-Danlos Syndrome with Severe Early-Onset Periodontal Disease (EDS-VIII) Is a Distinct, Heterogeneous Disorder with One Predisposition Gene at Chromosome 12p13. *Am J Hum Genet.* juill 2003;73(1):198-204.
143. Biesecker LG, Erickson RP, Glover TW, Bonadio J. Molecular and Cytologic Studies of Ehlers-Danlos Syndrome Wpe VIII.

144. Hartsfield JK, Kousseff BG. Phenotypic overlap of Ehlers-Danlos syndrome types IV and VIII. *Am J Med Genet.* déc 1990;37(4):465-70.
145. Collège des enseignants en odontologie pédiatrique. Guide d'odontologie pédiatrique. 3e éd. CdP; 2022.
146. Organisation Mondiale de la santé. Recommandations OMS (Organisation mondiale de la santé) pour une consommation d'alcool à moindre risque, mars 2002. [Internet]. 2002. Disponible sur: https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA_conduites-alcool.pdf
147. Barré R, Brunel G, Barthet P, Laurencin-Dalieux S. The Visual Analogue scale: An easy and reliable way of assessing perceived stress. 2017;1(1).
148. Song B, Yeh P, Harrell J. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Bayl Univ Med Cent Proc.* 2 janv 2021;34(1):49-53.
149. Lepperdinger U, Zschocke J, Kapferer-Seebacher I. Oral manifestations of EHLERS-DANLOS syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2021;187(4):520-6.
150. C Hagberg, Korpe L, Berglund B. Temporomandibular joint problems and self-registration of mandibular opening capacity among adults with Ehlers-Danlos syndrome. A questionnaire study. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(1):40-6.
151. Bech K, Fogh FM, Lauridsen EF, Sonnesen L. Temporomandibular disorders, bite force and osseous changes of the temporomandibular joints in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome compared to a healthy control group. *J Oral Rehabil.* sept 2022;49(9):872-83.
152. Antani J, Srinivas H. Ehlers-Danlos syndrome and cardiovascular abnormalities. *Chest.* févr 1973;63(2):214-7.
153. Enquête téléphonique réalisée à partir d'un échantillon aléatoire de la population des 18-85 ans résidant en France (n=24514 en métropole et n=6519 dans les DROM) [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/l-interruption-de-la-baisse-de-la-prevalence-du-tabagisme-se-confirme-en-2021#:~:text=Un%20quart%20des%2018%2D75,%25%20à%2023%2C0%25>.
154. Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais>
155. Muthukrishnan A, Warnakulasuriya S. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian J Med Res.* 2018;148(1):35.
156. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):237-45.
157. Sondage OpinionWay pour la Fondation Ramsay Générale de Santé, (2017). [Internet]. Disponible sur: <https://presse.ramsaygds.fr/communiqu/164073/La-Fondation-Ramsay-Generale-de-Sante-cree-Observatoire-du-stress?cm=1>
158. Bulbena A, Gago J, Pailhez G, Sperry L, Fullana MA, Vilarroya O. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* juill 2011;33(4):363-70.
159. Smith TO, Easton V, Bacon H, Jerman E, Armon K, Poland F, et al. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 1 janv 2014;53(1):114-22.

**SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS ET ÉTAT BUCCO-DENTAIRE : ENQUÊTE
AURPÈS DE PATIENTS**

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont des troubles génétiques qui affectent la production de collagène, la protéine clé du corps. Ils provoquent des symptômes variés tels que douleurs articulaires, hypermobilité, fragilité cutanée et problèmes parodontaux. Malheureusement, les impacts bucco-dentaires du SED sont souvent négligés malgré leur prévalence. Ces altérations peuvent entraîner des anomalies dentaires, des problèmes de gencives et des instabilités articulaires. Cette thèse a deux objectifs : résumer les connaissances scientifiques sur les SED et leurs implications bucco-dentaires, ainsi qu'évaluer la perception des patients atteints de SED concernant leur santé bucco-dentaire. L'objectif global est d'améliorer la prise en charge bucco-dentaire en mettant l'accent sur une approche personnalisée pour le bien-être global et oral des patients.

EHRLERS-DANLOS SYNDROME AND ORAL HEALTH: A PATIENT SURVEY

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie-dentaire

MOTS-CLÉS : syndrome d'Ehlers-Danlos, manifestations bucco-dentaires, prévalence, qualité de vie, comorbidités, approche personnalisée, brochure, réseau pluridisciplinaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé - Département d'Odontologie
3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTRICES DE THÈSE : Pr NABET Catherine et Dr VINEL Alexia