

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

ANNEE 2024

2024 TOU3 3030

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Yvan BONADEI

Le 14 Mai 2024

**DESORDRES TEMPORO-MANDIBULAIRES CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS : REVUE
SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE**

Directeur de thèse : Dr Antonin HENNEQUIN
Co-directeur de thèse : Pr Florent DESTRUHAUT

JURY

Président : Pr Florent DESTRUHAUT

1er assesseur : Pr Sarah COUSTY

2ème assesseur : Dr Sabine JONJOT

3ème assesseur : Dr Antonin HENNEQUIN



**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 Adjointes

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

Adjointes d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELAILI

Adjointes d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET

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

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES

Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER

Adjointes 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. Antoine AL HALABI

Adjointes d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, Mme Myriam KADDECH,

M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

CHIRURGIE ORALE

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

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. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN, M. Thibault DECAMPS, Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Lucie RAPP, Mme Marion CASTAING-FOURIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU
Assistants : 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. Luc RAYNALDY, 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, M. Steven CECCAREL

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

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

Mise à jour pour le 01 février 2024

Je dédie ce travail :

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu inconditionnellement. Je ne pourrai jamais assez vous remercier ni vous rendre le dévouement profond que vous m'avez porté. Vos encouragements ont été primordiaux. Je vous dois là où j'en suis aujourd'hui.

A mes grands-parents, qui m'ont enseigné des valeurs de travail et d'abnégation, et qui m'ont donné cette curiosité si précieuse au plaisir de la vie.

A toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines, feus grands-parents et feus arrière-grands-parents, je chéris tous ces bons moments passés en votre compagnie et espère qu'ils seront encore nombreux à l'avenir.

A « la bande de gens » : Lukas, Maxime, Merlin, Alan, Gwen, Mathieu, Claire, Laura, Virginie, à tous nos moments passés ensembles et nos excursions, à tous ces heureux souvenirs qui rendent la vie belle.

A Vincent et notre longue amitié, j'espère te revoir bientôt.

A Anthony, qui a su attiser les braises de ma passion pour la pratique du piano, plus qu'un professeur tu es devenu un ami.

A l'ensemble de la communauté des « blindtesteurs », vous m'avez permis de cultiver ma passion pour la musique si essentielle à mes yeux aujourd'hui.

A notre président de jury :

Monsieur le Professeur **Florent DESTRUHAUT**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Directeur adjoint du département d'Odontologie de la Faculté de Santé de l'Université de Toulouse III Paul Sabatier
- Directeur adjoint de l'Unité de Recherche Universitaire EvolSan (Evolution et Santé Orale)"
- Habilitation à Diriger des recherches
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Spécialiste Qualifié « Médecine Bucco-Dentaire »
- Docteur de l'École des Hautes Études en Sciences Sociales en Anthropologie sociale et historique,
- Certificat d'Études Supérieures en Prothèse Maxillo-Faciale,
- Certificat d'Études Supérieures en Prothèse Conjointe,
- Diplôme Universitaire de Prothèse Complète Clinique de Paris V,
- Diplôme universitaire d'approches innovantes en recherche de TOULOUSE III
- Responsable du diplôme universitaire d'occlusodontologie et de réhabilitation de l'appareil manducateur
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté d'être notre co-directeur de thèse.

Nous avons pu apprécier tout au long de notre cursus la qualité et la rigueur de votre enseignement, aussi bien théorique que clinique. Votre ouverture à d'autres champs scientifiques que l'odontologie nous a permis de considérer notre métier de manière différente et suscité une curiosité que nous considérons essentielle à notre exercice.

Veuillez trouver ici l'expression de notre plus grand respect.

A notre jury de thèse :

Madame le professeur **Sarah COUSTY**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Ancienne Interne des Hôpitaux de Toulouse,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- Spécialiste Qualifiée en Chirurgie Orale

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Nous vous sommes très reconnaissants pour toutes ces années à bénéficier de votre enseignement et de votre expérience. Votre pédagogie, votre disponibilité, ainsi que votre bonne humeur ont été des atouts précieux dans notre cursus.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A notre jury de thèse :

Madame le docteur **Sabine JONOT**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur d'Etat en Odontologie,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Votre vous remercions pour votre enseignement, en particulier d'anatomie dentaire et de biomatériaux dispensés au début de notre cursus. Nous nous souviendrons de votre gentillesse dans votre encadrement des vacances cliniques.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre plus grande gratitude.

A notre directeur de thèse :

Monsieur le Docteur **Antonin HENNEQUIN**

- Adjoint d'Enseignement à la Faculté de Santé – Département d'odontologie
- Assistant Hospitalo-Universitaire – Faculté d'Odontologie de Toulouse
- Diplôme d'état de Docteur en Chirurgie Dentaire – Université de TOULOUSE III
- DU de Prothèse et Occlusodontologie, Université de TOULOUSE III
- DU de Recherche Clinique en Odontologie, Université de TOULOUSE III
- Co-Responsable du DU d'occlusodontologie et de Réhabilitation de l'Appareil Mandicteur
- Lauréat de L'Université Paul Sabatier TOULOUSE III
- CES de Prothèse Conjointe - classement : 3^{ème} national
- CES de Biologie de la Bouche

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté d'être notre directeur de thèse. Votre enseignement en occlusodontie, notamment sur les désordres temporo-mandibulaires, a été le moteur à l'origine de cette thèse. Vos conseils et votre enthousiasme certain ont été indispensables au cours de la rédaction de ce travail.

Nous vous adressons notre reconnaissance la plus sincère.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
1 : SED - ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES	14
1. Généralités	14
2. Epidémiologie du SED	14
3. Etiopathogénie du SED et rappels sur le tissu conjonctif	15
4. Classifications	15
5. Types de SED	19
5.1 Généralités sur la classification internationale de New-York (2017)	19
5.2 Type classique	21
5.3 Type hypermobile	24
5.4 Type vasculaire	26
5.5 Type classic-like type 1	28
5.6 Type classic-like type 2	29
5.7 Type cardio-valvulaire	30
5.8 Type arthrochalasique	31
5.9 Type dermatosparaxis	33
5.10 Type cyphoscoliotique	34
5.11 Syndrome de la cornée fragile	36
5.12 Type spondylodysplasique	38
5.13 Type musculocontractural	42
5.14 Type myopathique	44
5.15 Type parodontal	45
6. Relations entre SED et ATM	47
2 : DESORDRES TEMPORO-MANDIBULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS : REVUE SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE	49
1. Matériel et méthodes	49
1.1 Protocole de recherche	49
1.2 Question de recherche	49
1.3 Stratégie de recherche	49

1.4 Critères d'inclusion et d'exclusion	51
1.4.1 Critères d'inclusion	51
1.4.2 Critères d'exclusion	51
1.5 Processus de sélection	51
1.6 Risques de biais	52
1.7 Extraction des données	52
2. Résultats	52
2.1 Etudes sélectionnées	52
2.2 Caractéristiques des études et risques de biais	55
2.3 Données des études	58
2.3.1 Prévalence des DTM	58
2.3.2 Myalgies	58
2.3.3 Arthralgies	59
2.3.4 Désunions condylo-discales	59
2.3.5 Gnathosonies	59
2.3.6 Subluxations et luxations	59
2.3.7 Pathologies dégénératives des ATM	60
2.3.8 Céphalalgies et cervicalgies	60
2.3.9 Altération de la cinématique mandibulaire	60
3. Discussion	68
3.1 Analyse des données	68
3.2 Limites	70
CONCLUSION	72
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	73
ANNEXES	74
BIBLIOGRAPHIE	79

ABREVIATIONS

SED : Syndrome d'Ehlers-Danlos

SEDC : Syndrome d'Ehlers-Danlos classique

SEDh : Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile

SEDv : Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

SEDa : Syndrome d'Ehlers-Danlos arthrochaliasique

SEDK : Syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique

SEDsp : Syndrome d'Ehlers-Danlos spondylodysplasique

SEDD : Syndrome d'Ehlers-Danlos dermatosparaxis

SEDcl1 : Syndrome d'Ehlers-Danlos classic-like type 1

SEDcl2 : Syndrome d'Ehlers-Danlos classic-like type 2

SEDMc : Syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural

SEDM : Syndrome d'Ehlers-Danlos myopathique

SEDCv : Syndrome d'Ehlers-Danlos cardio-valvulaire

SEDp : Syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal

SEDCf : Syndrome d'Ehlers-Danlos type « cornée fragile »

MEC : Matrice Extracellulaire

GAG : Glycosaminoglycane

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

ATM : Articulation Temporo-Mandibulaire

DTM : Désordre Temporo-Mandibulaire

RDC/TMD : Research and Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

DC/TMD : Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

DCD : Désunion Condyle-Discale

INTRODUCTION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) représente un groupe de maladies génétiques rares affectant le tissu conjonctif et entraînant une diversité de manifestations cliniques qui varient considérablement d'un individu à l'autre. Le tissu conjonctif joue un rôle crucial en soutenant et en reliant diverses structures du corps, telles que la peau, les articulations, les vaisseaux sanguins et les organes internes. Dans le SED, les gènes responsables de la synthèse du collagène, principale composante du tissu conjonctif, subissent des mutations, ce qui altère sa structure et sa fonction. Ces mutations génétiques peuvent affecter différents types de collagène mais aussi d'autres protéines de la matrice extracellulaire (MEC), d'où la diversité des symptômes observés chez les personnes atteintes du SED.

Les manifestations cliniques du SED peuvent inclure une hyperextensibilité cutanée, une hypermobilité articulaire, des problèmes vasculaires, des douleurs chroniques, des troubles gastro-intestinaux, des complications ophtalmologiques, parmi une multitude d'autres symptômes. Cette variabilité symptomatique complexe rend souvent le diagnostic difficile et conduit parfois à des années d'errance médicale pour les patients avant d'obtenir un diagnostic précis. Le SED a un impact profond sur leur qualité de vie. Les limitations physiques, la douleur chronique, les problèmes de santé mentale liés à la maladie et les difficultés sociales et émotionnelles peuvent créer un fardeau considérable pour les patients et leur famille.

L'hypermobilité articulaire chez les patients atteints du SED affecte les grandes et petites articulations. L'articulation temporo-mandibulaire (ATM) n'est pas épargnée. Les luxations récurrentes des ATM chez les patients atteints du SED sont rapportées de manière éparse dans la littérature depuis les années 1970. Cette dysfonction peut être à l'origine de désordres temporo-mandibulaires (DTM).

Les DTM représentent un ensemble complexe de conditions affectant les muscles, les articulations et les tissus environnants de la région temporo-mandibulaire, responsables de fonctions essentielles comme la mastication ou la parole. Ces désordres englobent une gamme variée de symptômes, tels que la douleur orofaciale, une cinématique mandibulaire perturbée, des bruits articulaires (gnathosonies), ainsi que des manifestations plus générales allant de maux de tête à des troubles du sommeil. La complexité des DTM réside dans leur étiologie multifactorielle, impliquant des facteurs anatomiques, fonctionnels, psychologiques et environnementaux. Cet aspect rend le diagnostic et la prise en charge souvent complexes, nécessitant une approche multidisciplinaire et personnalisée pour chaque patient.

Cette thèse présente d'abord les connaissances actuelles sur le SED. Une revue systématique de la littérature est ensuite proposée afin d'éclaircir les relations entre le SED et les DTM.

PARTIE 1 : SED - ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

1. Généralités

Le SED représente un groupe hétérogène de pathologies génétiques rares et héréditaires du tissu conjonctif. Il affecte majoritairement la peau, les articulations, les ligaments mais aussi parfois les artères et certains organes internes. Quatorze types sont à ce jour reconnus dont treize où l'origine génétique est identifiée et impliquant vingt gènes différents. La majorité de ces gènes code pour des collagènes fibrillaires, des protéines intervenant dans la fibrillogenèse de ces collagènes ou dans la synthèse et la structure d'autres composantes de la MEC. (1) Le spectre clinique est très variable, allant de la simple hyperextensibilité cutanée avec une hypermobilité articulaire, à un handicap physique sévère accompagné de complications vasculaires pouvant engager le pronostic vital. (2) Il faudrait donc parler plutôt des SED au pluriel, marquant la diversité des tableaux cliniques, plutôt que du SED au singulier. Néanmoins, malgré cette hétérogénéité aussi bien clinique que génétique, les manifestations communes retrouvées suivent classiquement la triade de symptômes suivante : hyperextensibilité cutanée, hypermobilité articulaire et fragilité tissulaire. (3) De plus, les troubles dysautonomiques, la fatigue chronique d'origine neuromusculaire et les douleurs chroniques sont courants chez ces patients, menant à une diminution drastique de la qualité de vie. (4–7) Etant donnée la diversité des symptômes évoqués, la prise en charge des patients doit être multidisciplinaire. Elle est la plupart du temps symptomatique avec pour but d'améliorer la qualité de vie.

2. Epidémiologie du SED

Le SED est considéré comme une maladie rare selon la définition européenne, avec une prévalence estimée à entre 1/5000 (3,8) et 1/3100 individus. (9) La prévalence exacte reste cependant encore discutée à ce jour avec la découverte de nouveaux types de SED et la publication de nouvelles classifications.

Parler d'une prévalence totale pour le SED n'est en fait pas très pertinent, chaque type ayant une prévalence significativement différente. En effet, parmi les quatorze types identifiés à ce jour, les trois les plus courants sont dans l'ordre les types hypermobile, classique et vasculaire, comptabilisant à eux seuls 80 à 90% de tous les patients. (3) Les autres types, beaucoup plus rares, ont en général moins d'une centaine de cas décrits dans la littérature et leur prévalence exacte demeure inconnue. (10)

Les femmes semblent plus touchées que les hommes selon certaines études, sans qu'aucun sex-ratio ne soit avancé. (8,11) Enfin, les études publiées ne distinguent aucune prédisposition d'un groupe ethnique par rapport aux autres.

Ces données épidémiologiques sont à pondérer, le SED restant une pathologie encore mal connue du milieu médical ce qui la rend probablement sous-diagnostiquée.

3. Etiopathogénie du SED et rappels sur le collagène

Le SED regroupe un ensemble de pathologies monogéniques, c'est-à-dire dont la cause est uniquement due à un seul gène muté. Excepté pour le type hypermobile, les gènes responsables de la pathologie ont été identifiés dans tous les types de SED. Ils interviennent dans la synthèse et la modification post-traductionnelle du collagène pour les types de SED les plus fréquents, ou d'autres protéines de la MEC des tissus conjonctifs dans d'autres types plus rares. Le diagnostic peut donc être confirmé par analyses génétiques.

Le collagène constitue une large famille de protéines de la MEC. Elle est la protéine la plus abondante chez l'humain et structure le tissu conjonctif présent dans de nombreux organes, leur conférant rigidité et résistance à la traction. Le collagène intervient également dans de nombreux processus cellulaires : adhésion, migration, chimiotactisme notamment. L'interaction entre les cellules et le collagène régule la différenciation cellulaire, la cicatrisation et la morphogenèse.

La molécule de collagène est constituée de trois chaînes polypeptidiques, appelées chaînes alpha (α), constituées d'une répétition du motif Gly-Yaa-Yaa, c'est-à-dire une glycine et deux autres acides aminés qui sont souvent des prolines ou hydroxyprolines. Ce motif permet l'association de ces trois chaînes α afin de former une triple hélice. Il existe plusieurs types de chaînes α , donnant forme à plusieurs types de collagènes par leurs différentes combinaisons. Les principaux types de collagène sont dits fibrillaires car ils s'associent entre eux pour former des fibrilles. Ce sont les types I, II, III, V et XI.

La formation des fibrilles de collagène commence avec la synthèse intracellulaire des chaînes α . Elles subissent des modifications post-traductionnelles de glycosylations et d'hydroxylations dans le réticulum endoplasmique puis l'appareil de Golgi et s'associent en triple hélice pour former un précurseur, le procollagène. Celui-ci est excrété dans la MEC par exocytose puis subit le clivage enzymatique de ses propeptides situés aux extrémités amino et carboxy-terminales pour former le tropocollagène. Ces molécules de tropocollagène s'assemblent alors en fibrille et sont stabilisées par un cross-linkage intermoléculaire grâce aux liaisons aldimes et aux ponts disulfure. Les fibrilles peuvent ensuite s'associer entre elles pour former des fibres qui structureront les tissus conjonctifs. (12)

Ainsi, un défaut au niveau de la synthèse du collagène ou de son processus de maturation se traduit cliniquement par une altération des propriétés mécaniques des organes riches en tissu conjonctif : derme, tissu cicatriciel, os, cartilages, tendons, sclérotiques, vaisseaux sanguins, stroma des organes internes, dentine, etc. Les processus biologiques où le collagène joue un rôle sont aussi altérés, notamment la cicatrisation. Ceci explique la diversité des symptômes chez les patients atteints du SED. (10)

4. Classifications

Des descriptions de patients atteints du SED existent depuis l'Antiquité. Mais ce n'est qu'avec celles des dermatologistes Edvard Ehlers en 1901 (13) puis Henri-Alexandre Danlos en 1908 (14) que le syndrome se fait connaître à l'internationale. Plusieurs dénominations disparates se succèdent avant que le syndrome ne prenne leur nom dans un rapport de cas publié par Weber en 1936. (15)

Grâce aux nouvelles descriptions de cas et les progrès de la biologie moléculaire au cours de la seconde moitié du XXe siècle, de nouveaux types de SED sont identifiés. La prise de conscience de l'hétérogénéité de ce syndrome a donc entraîné un besoin de classification à des fins tant cliniques que de recherche. Cette entreprise de classification débute avec celle de Barabas en 1967 qui compte trois types de SED (16), celle de Beighton en 1968 qui en propose cinq (17) puis celle de McKusick en 1972 avec sept types (18). Ces progrès dans la compréhension des différents types de SED sont formalisés dans la classification internationale de Berlin en 1988. En se basant sur les manifestations cliniques et le mode de transmission, elle dénombre onze types de SED. (19)

En 1998, une nouvelle classification voit le jour, dite « Nosologie de Villefranche » avec une réduction à six types de SED et une catégorie intitulée « autres formes » qui comprend des types très rares et encore peu décrits à l'époque. Cette classification de Villefranche est la première à introduire des critères majeurs et mineurs pour le diagnostic. Elle remplace également les chiffres romains de la classification de Berlin par des dénominations en rapport avec la description clinique de chaque type. (20)

Les techniques de séquençage de nouvelle génération ont permis par la suite la découverte de nouvelles mutations dont certaines concernent des gènes n'intervenant pas dans la synthèse du collagène, mais d'autres molécules de la MEC. De plus, le type hypermobile devait être mieux défini par rapport aux autres pathologies de l'hypermobilité car en l'absence de mutation causale identifiée, son diagnostic demeurait difficile. Cela a donc nécessité une nouvelle classification qui a été adoptée en 2017 sous le nom de classification internationale de New-York. Elle définit treize types de SED avec, comme la nosologie de Villefranche, des critères de diagnostic majeurs et mineurs. (10)

D'autres patients ont été décrits avec des symptômes de SED mais qui ne rentrent pas dans les critères actuellement en vigueur et chez qui la mutation causale n'a pas été identifiée. Cela montre que l'origine génétique de la maladie n'a pas encore été totalement élucidée. (1)

Barabas (1967)	Beighton (1968)	McKusick (1972)	Berlin (1988)	Villefranche (1998)	New-York (2017)
Classique	Gravis	Gravis	Type I : Gravis	Classique	Classique
Léger « Varicose »	Mitis	Mitis	Type II : Mitis		
Artériel	Ecchymotique	Ecchymotique	Type IV : Vasculaire / Ecchymotique <i>Sous-types :</i> • IV – A : <i>Acrogérique (dominant)</i> • IV – B : <i>Acrogérique (récessif)</i> • IV – C : <i>Ecchymotique</i> • IV – D : <i>Autres</i>	Vasculaire	Vasculaire
	Hypermobile bénin	Hypermobile bénin	Type III : Hypermobile	Hypermobile	Hypermobile
		Oculaire	Type VI : oculo- scoliotique <i>Sous-types :</i> • VI – A : <i>activité lysyl-hydroxylase diminuée</i> • VI – B <i>activité lysyl-hydroxylase normale</i>	Cyphoscoliotique	Cyphoscoliotique
		Arthrochaliasis multiplex congenita	Type VII : Arthrochaliasis multiplex congenita	Arthrochaliasique (anciens type VII- A et VII-B)	Arthrochaliasique

			<i>Sous-types :</i> • VII-A : défaut de structure de la chaîne $\alpha 1$ • VII-B : défaut de structure de la chaîne $\alpha 2$ • VII-C : défaut en procollagène-N-protéinase	Autres formes : ----- • Human dermatosparaxis (ancien type VII-C) -----	Dermatosparaxis
	Lié à l'X	Lié à l'X	Type V : Lié à l'X	• Lié à l'X (ancien type V) -----	
			Type X : Thrombopathie et anomalie de la fibronectine	• Déficience en fibronectine (ancien type X) -----	
			Type XI : Instabilité articulaire familiale	• Hypermobilité familiale (ancien type XI) -----	
				• Progeroïde -----	Spondylodysplasique (ancien type Progeroïde)
			Type VIII : parodontal	• Parodontal (ancien type VIII) -----	Parodontal
			Type IX : Syndrome de la corne occipitale ou Cutis laxa lié à l'X	• Formes non spécifiques -----	
					Syndrome de la cornée fragile
					Classical-like
					Cardio-valvulaire
					Myopathique
					Musculocontractural

Tableau 1 : Correspondance entre les types de SED selon les classifications

5. Types de SED

5.1 Généralités sur la classification internationale de New-York (2017)

La classification internationale de New-York dénombre treize types de SED : classique, hypermobile, vasculaire, classic-like, cardio-valvulaire, arthrochlasique, dermatosparaxis, cyphoscoliotique, spondylodysplasique, myopathique, musculocontractural, parodontal et syndrome de la cornée fragile. Ces treize types sont regroupés en sept groupes selon la structure du tissu conjonctif qui est atteinte. Notons qu'un type de SED peut être présent dans plusieurs catégories car certains ont plusieurs sous-types touchant des gènes différents et donc avec des étiopathogénies différentes.

Groupes	Structure du tissu conjonctif impliquée	Types de SED
A	Défauts de structure primaire des collagènes	Classique Vasculaire Cardio-valvulaire Arthrochlasique Dermatosparaxis
B	Défaut de structure tertiaire et de fibrillogénèse des collagènes	Cyphoscoliotique
C	Défauts dans la structure et la fonction de la myomatrice	Classical-like Myopathique
D	Défauts de synthèse des glycosaminoglycanes (GAG)	Musculocontractural Spondylodysplasique
E	Défauts dans les voies du système du complément	Parodontal
F	Défauts dans divers processus intracellulaires	Spondylodysplasique Syndrome de la cornée fragile
G	Etiologie non identifiée	Hypermobile

Tableau 2 : Résumé des différents types de SED groupés par étiopathogénie commune selon la classification internationale de New-York (2017)

Chaque type possède des critères cliniques majeurs et mineurs qui permettent d'évoquer le diagnostic. Les critères majeurs sont d'autant plus évocateurs qu'ils sont présents en

nombre. Les critères mineurs permettent d'augmenter le faisceau de présomption. Le diagnostic définitif repose sur l'identification de la mutation causale après analyses génétiques sauf pour le type hypermobile dont on ne connaît pas à ce jour l'étiologie.

Pour la plupart des types de SED, on retrouve la triade clinique suivante : hyperextensibilité cutanée, hypermobilité articulaire et fragilité des tissus conjonctifs. En fonction du type de SED, d'autres manifestations cliniques plus ou moins spécifiques sont présentes. Chaque type n'expose pas aux mêmes complications et n'a pas la même prise en charge. De plus, l'espérance de vie du patient diffère également en fonction du type de SED et de sa sévérité, notamment en raison des possibles complications vasculaires. (10,21)

Notons qu'un nouveau type rare a été identifié en 2018, nommé classical-like type 2, amenant le nombre de types de SED à quatorze.

Type de SED	Gène impliqué	Protéine impliquée	Mode de transmission
Classique	COL5A1 COL5A2 COL1A1	Collagène type V Collagène type I	AD
Hypermobile			AD
Vasculaire	COL3A1 COL1A1	Collagène type III Collagène type I	AD
Arthrochalasique	COL1A1 COL1A2	Collagène type I	AD
Cardio-valvulaire	COL1A2	Collagène type I	AR
Dermatosparaxis	ADAMTS2	procollagène I N-protéinase	AR
Cyphoscoliotique	PLOD1 FKBP14	Lysylhydroxylase 1 Prolylisomérase 14	AR
Spondylodysplasique	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	Galactosyltransférase I Galactosyltransférase II ZIP13	AR
Classical-like type 1	TNXB	Ténascine XB	AR
Classical-like type 2	AEBP1	Aortic carboxypeptidase-like protein	AR

Myopathique	COL12A1	Collagène type XII	AD/AR
Musculocontractural	CHST14 DES	Dermatane-4-sulfotransférase I Dermatane-sulfate-épimérase-1	AR
Parodontal	C1R C1S	Composant c1r Composant c1s	AD
Syndrome de la cornée fragile	ZNF469 PRDM5	Zinc finger protein 469 PR/SET Domain 5	AR

Tableau 3 : Les 13 types de SED selon la classification internationale de New-York (2017)
Le SED classical-like type 2 a été décrit à partir de 2018, il n'en fait donc pas partie
(AD : autosomique dominant AR : autosomique récessif)

5.2 Type classique (SEDc)

C'est le 2^e type de SED le plus fréquent. La prévalence exacte reste inconnue à ce jour. (3)

Environ 90% des patients atteints du SEDc sont porteurs d'une mutation mono-allélique sur les gènes COL5A1 ou COL5A2 qui codent respectivement pour les chaînes pro- α 1 et pro- α 2 du collagène de type V. La maladie est alors à transmission autosomique dominante. Le phénotype associé à une mutation sur COL5A2 serait plus sévère que sur COL5A1. (22) Le collagène V est un collagène fibrillaire présent en petite quantité dans divers tissus conjonctifs. Il a plusieurs isoformes dont le plus courant se compose d'une chaîne α 2 et de deux chaînes α 1. Il s'assemble avec le collagène de type I pour former une fibrille de collagène V/I dans le derme, les tendons et l'os. Dans cet assemblage, les extrémités amino-terminales du collagène V sont exposées à l'extérieur de la fibrille V/I ce qui permet de réguler la fibrillogenèse du collagène I. (23,24) 75% des mutations concernent le gène COL5A1 ce qui entraîne un défaut de synthèse et une haploinsuffisance de collagène V, une altération de sa fibrillogenèse (1,22) et une accumulation de fibrilles anormales dans la MEC sous la forme d'agrégats en « chou-fleur ». (25) Le collagène V perd alors sa fonction régulatrice ce qui porte atteinte aux propriétés mécaniques de la peau et d'autres tissus. (22)

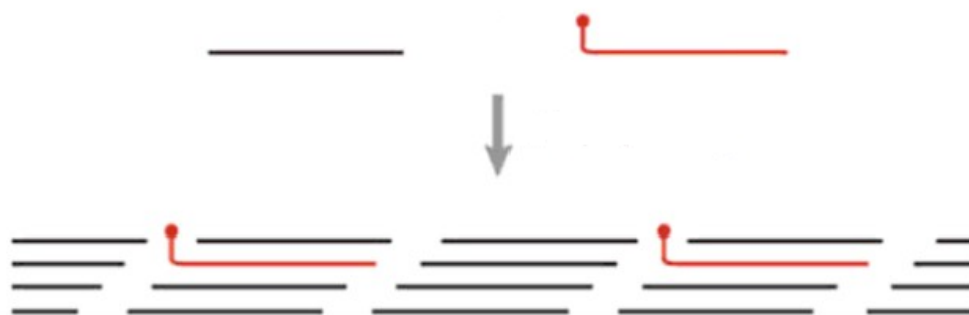


Figure 1 : Assemblage du collagène I (en noir) avec le collagène V (en rouge) exposant son extrémité amino-terminale à l'extérieur de la fibrille V/I normale

On retrouve des mutations mono-alléliques plus rares sur le gène COL1A1 qui code pour la chaîne pro- α 1 du collagène de type I. Ce type de collagène est la principale protéine de la MEC des tissus conjonctifs. Il est constitué de deux chaînes α 2 et d'une chaîne α 1 qui s'associent en hétérotrimère. Ces mutations, bien que très rares, exposent le patient à un risque accru de complications vasculaires graves comme des ruptures d'anévrisme et des ruptures artérielles. La maladie se transmet alors selon le mode autosomique récessif. (1,26)

Le SEDc est marqué par l'importance des manifestations cutanées, ostéo-articulaires et musculo-squelettiques. La peau est hyperextensible, douce et fragile, avec une cicatrisation anormale menant à des cicatrices atrophiques. (27) Les patients ont tendance à développer des contusions avec des dépôts d'hémosidérine, surtout au niveau du tibia (plaques pré-tibiales) et des faces d'extension des membres. (17,28) Les articulations sont hypermobiles, ce qui induit une instabilité articulaire et des complications associées : luxations, subluxations, arthrose précoce, entorses, dyspraxie. Les patients souffrent de douleur chronique d'origine articulaire et musculaire avec diminution de la qualité de vie. (29)

En plus de ces symptômes typiques, on retrouve une atteinte variable d'autres organes. Au niveau du pied, des papules piézogéniques, un hallux valgus et des pieds plats sont fréquents. (30) Au niveau squelettique, des malformations de la colonne vertébrale sont fréquemment constatées : scoliose, lordose, cyphose. (28) Des manifestations gastro-intestinales sont régulièrement décrites telles qu'un reflux gastro-œsophagien (RGO), des douleurs abdominales non spécifiques, des nausées et vomissements, une constipation ou des diarrhées. (31) On peut retrouver une dysmorphie faciale chez certains patients avec notamment épicanthus, pli infra-orbitaire et aspect de vieillissement précoce. (32) Comme on l'a vu, les complications cardio-vasculaires sont rares mais peuvent être très sévères et engager le pronostic vital chez les patients porteurs de mutations spécifiques sur le gène COL1A1. (30,33)



Figure 2 : Quelques manifestations cliniques du SEDc (34,35)

A : Hyperextensibilité cutanée **B** : Hypermobilité articulaire **C** : Plaques pré-tibiales avec dépôt d'hémosidérine **D** : Cicatrisation atrophique **E** : Papules piézogéniques au talon **F** : Hallux Valgus **G** : Dysmorphie faciale avec épicanthus

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Hyperextensibilité cutanée avec cicatrices atrophiques
- Hypermobilité articulaire généralisée (score de Beighton >5)

Critères mineurs :

- Facilité à faire des contusions
- Peau douce et molle
- Fragilité cutanée
- Pseudotumeurs molluscoïdes
- Sphéroïdes sous-cutanés
- Hernies ou antécédents d'hernies
- Epicanthus
- Complications dues à l'hypermobilité articulaire : entorses, luxations, subluxations, douleur, pied plat
- Histoire familiale avec un membre de la famille au premier degré qui remplit ces critères

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Hyperextensibilité cutanée avec cicatrisation atrophique
- Hypermobilité articulaire généralisée
- Au moins trois critères mineurs

5.3 Type hypermobile (SEDh)

C'est le type de SED le plus fréquent. Les femmes semblent plus touchées que les hommes. (1) La prévalence exacte reste inconnue à ce jour. Aucun gène causal n'est pour l'instant identifié bien qu'une origine génétique soit suggérée. En effet, la maladie se transmet selon le mode autosomique dominant. (36)

Le SEDh est considéré comme le type le moins sévère. Il est marqué par l'importance des manifestations au niveau articulaire avec une hypermobilité généralisée et des atteintes musculo-squelettiques. Cette hypermobilité évolue tout au long de la vie des patients avec trois grandes phases : une phase d'hypermobilité avec de nombreuses luxations, une phase douloureuse avec des douleurs musculo-squelettiques chroniques, et une phase de rigidité avec une diminution de la mobilité articulaire et l'augmentation des douleurs. (37–39) Ainsi, l'hypermobilité articulaire se manifeste surtout pendant l'enfance et l'adolescence avant de diminuer avec l'âge.

La douleur est un symptôme majeur du SEDh et constitue un réel handicap qui nuit grandement à la qualité de vie des patients. Elle est plus fréquente et sévère que dans le SEDc. Elle peut être aiguë ou chronique, d'origine nociceptive ou neuropathique. Elle se caractérise par des arthralgies, des myalgies, des douleurs abdominales et pelviennes, et des maux de têtes. Elle peut être expliquée par des facteurs biomécaniques (luxations récurrentes dus à l'instabilité et l'hypermobilité articulaire constituant des traumatismes qui favorisent l'arthrose précoce), neurologiques (sensibilisation centrale, neuropathie périphérique) et psychosociaux (anxiété, dépression). (40–43) Les types de maux de tête rencontrés sont communément les migraines, causées peut-être par une instabilité crano-cervicale (44,45).

On note une faiblesse musculaire chez ces patients due à l'évitement de certains mouvements (kinésiophobie) et de l'activité physique en raison des douleurs provoquées. (46) La fatigue chronique est également très fréquente. Elle diminue la coordination musculaire, empêche l'activité physique et augmente le risque de blessures. (37,47) La peau est atteinte à un degré moindre que dans le SEDv et le SEDc. Elle est hyperextensible, douce et veloutée au toucher, avec un léger aspect translucide, fragile et propice aux cicatrices atrophiques. (37)

On retrouve fréquemment des troubles dysautonomiques comme un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) et une intolérance orthostatique. (48) De nombreux troubles gastro-intestinaux fonctionnels sont reportés dans la littérature chez ces patients notamment des douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, constipation, RGO, syndrome de l'intestin irritable. (31,49) Les femmes ont un tableau clinique plus symptomatique que les hommes (50) avec en plus des troubles gynécologiques tels que ménorragie, dysménorrhée et dyspareunie. (51)

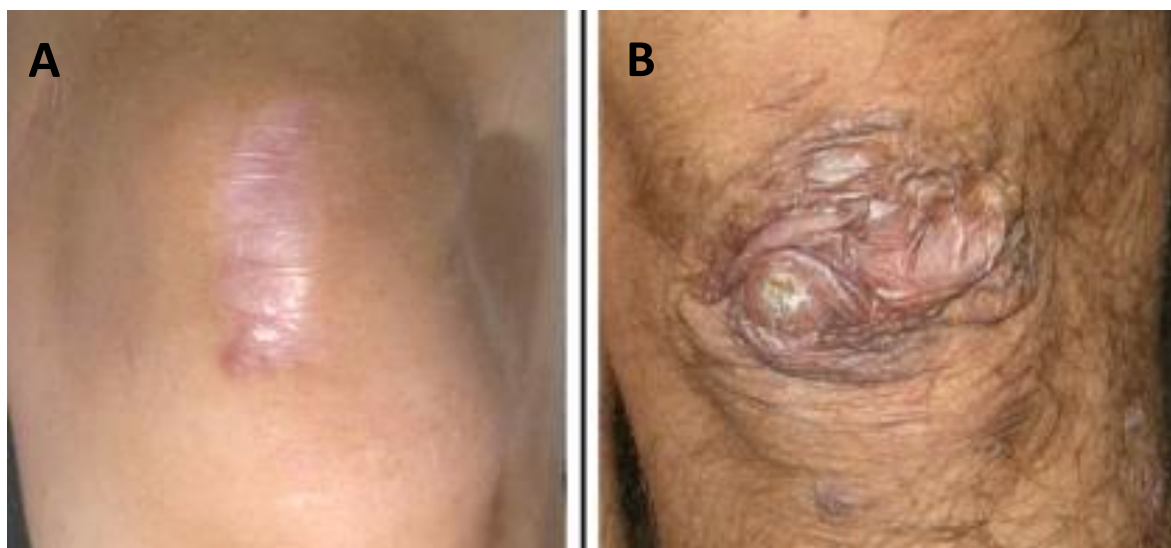


Figure 3 : Comparaison entre l'atteinte cutanée du SEDh et du SEDc (10)

A : Cicatrice atrophique modérée du SEDh B : Cicatrice atrophique marquée dans le SEDc

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

• Critère A

→ Hypermobilité articulaire généralisée (score de Beighton >5). Une correction du seuil par rapport à l'âge du patient peut être faite étant donné que l'hypermobilité diminue au fil de l'âge : > 6 pour les enfants pré-pubères et adolescents, > 5 pour les hommes et femmes pubères de moins de 50 ans, > 4 pour les patients de plus de 50 ans.

• Critère B : au moins deux critères validés parmi les suivants

→ Au moins cinq manifestations systémiques d'une pathologie du tissu conjonctif :

- ° Peau anormalement douce et veloutée
- ° Légère hyperextensibilité cutanée
- ° Vergetures inexplicables sur le dos, l'aîne, les cuisses ou l'abdomen chez l'adolescent, hommes ou filles prépubères sans antécédent de prise ou de perte importante de masse grasseuse ou de poids
- ° Papules piézogéniques latérales aux talons
- ° Hernies abdominales récurrentes ou multiples (ombilicales, inguinales, crurales)
- ° Cicatrisation atrophique impliquant au moins deux sites et sans formation de cicatrices papyracées ou dépôts d'hémosidérine comme dans le SEDc
- ° Prolapsus pelvien, rectal ou utérin chez l'enfant, l'homme ou la femme nullipare sans antécédent d'obésité morbide ou de pathologie prédisposante
- ° Dysharmonie dento-maxillaire et palais ogival
- ° Arachnodactylie attestée par le signe de Steinberg bilatéral et/ou le signe de Walker bilatéral
- ° Ratio envergure sur taille > 1,05
- ° Prolapsus de la valve mitrale léger ou marqué selon des critères échocardiographiques stricts
- ° Dilatation de la racine de l'aorte avec un Z-score > 2

→ Antécédent familial avec un ou plusieurs membres de la famille au premier degré validant les critères diagnostiques du SEDh

→ Au moins une complication musculo-squelettique :

° Douleur musculo-squelettique chronique d'un ou plusieurs membres depuis au moins 3 mois

° Douleur diffuse et chronique depuis au moins 3 mois

° Luxation articulaire récurrente (au moins trois luxations atraumatiques de la même articulation ou au moins deux luxations atraumatiques de deux articulations différentes à des moments distincts) ou instabilité articulaire franche en l'absence d'antécédent de traumatisme sur au moins deux articulations

• **Critère C : tous les critères suivants doivent être validés**

→ Absence de fragilité cutanée

→ Exclusion d'autres pathologies innées ou acquises du tissu conjonctif y compris les pathologies rhumatologiques auto-immunes ; le cas échéant, cinq manifestations systémiques d'une pathologie du tissu conjonctif et un antécédent familial avec un ou plusieurs membres de la famille au premier degré validant les critères diagnostiques du SEDh doivent être retrouvés

→ Exclusion des diagnostics différentiels associés à une hypermobilité articulaire en raison d'une hypotonie ou d'une laxité du tissu conjonctif

5.4 Type vasculaire (SEDv)

La prévalence serait d'entre 1/50 000 et 1/200 000 individus. C'est le troisième type le plus fréquent après le SEDh et le SEDc. (52)

La maladie est à transmission autosomique dominante. Elle est causée par des mutations mono-alléliques sur le gène COL3A1 qui code pour la chaîne pro- α 1 du collagène de type III. Ce collagène est composé d'une triple hélice formées de trois chaînes pro- α 1 assemblées en homotrimère. Ces mutations empêchent la sécrétion extracellulaire du procollagène ou une présence de procollagène anormal dans les tissus.

Le collagène de type III est une protéine majeure des tissus conjonctifs. Il s'associe avec le collagène de type I et régule sa fibrillogenèse. Il est présent dans le derme, la paroi des vaisseaux sanguins et des organes creux, ce qui explique la fragilité de ces tissus chez ces patients. (1,53,54)

Le SEDv est marqué par l'importance des manifestations vasculaires avec des anévrismes, des dissections et ruptures des artères de moyen à gros calibre et une insuffisance veineuse entraînant des varices d'apparition précoce. De plus, ces patients ont une grande fragilité des organes internes : colon sigmoïde, intestins, utérus gravide. Cela peut conduire à leur rupture spontanée à un jeune âge. (52,55) Ces ruptures artérielles et digestives mettent en jeu le pronostic vital des patients dont l'espérance de vie médiane est réduite à 51 ans, ce qui en fait un des types de SED les plus sévères. (56)

La grossesse est particulièrement à risque pour les patientes atteintes du SEDv, dont la moitié expose à des complications : naissance prématurée, rupture utérine, hémorragie ante-partum et post-partum. (57)

On retrouve une atteinte cutanée et articulaire typique du SED mais à un degré moindre : la peau est fine et translucide laissant apparaître le réseau veineux au niveau de la poitrine, avec tendance à développer des contusions. L'hyperextensibilité cutanée est moins importante que dans le SEDc. Les articulations sont hypermobiles. (52,58)

Enfin, on peut retrouver chez ces patients un pneumothorax récurrent (59) et un faciès

caractéristique avec des yeux proéminents en raison d'une fistule carotido-caverneuse.
(52)



Figure 4 : Visibilité excessive du réseau veineux par transparence au niveau thoracique typique du SEDv (60)

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Antécédent familial de SEDv avec mutation sur le gène COL3A1 identifiée
- Rupture artérielle à un jeune âge
- Perforation spontanée du colon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire ou autre pathologie intestinale connue
- Rupture utérine au cours du troisième trimestre de grossesse en l'absence d'antécédent de césarienne et/ou de déchirure périnéale sévère peripartum
- Fistule carotido-caverneuse en l'absence de traumatisme

Critères mineurs :

- Contusions sans rapport avec des traumatismes identifiées et/ou sur des sites inhabituels comme les joues ou le dos
- Peau fine et translucide avec réseau veineux très visible
- Faciès caractéristique
- Pneumothorax spontané
- Acrogérie
- Pied bot varus équin
- Luxation congénitale de la hanche
- Hypermobilité des petites articulations
- Déchirure des muscles ou rupture des tendons
- Kératocône
- Récession et fragilité gingivales
- Apparition précoce de varices (avant 30 ans chez la femme nullipare)

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Antécédent familial de SEDv avec mutation sur le gène COL3A1 identifiée
- Rupture ou dissection artérielle avant 40 ans
- Rupture du colon sigmoïde inexpiquée ou pneumothorax spontané en présence d'autres signes cohérents avec le SEDv

5.5 Type classical-like type 1 (SEDcl1)

Le SEDcl1 est un type très rare. Moins d'une centaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle est causée par une mutation bi-allélique sur le gène TNXB codant pour la ténascine X, entraînant une absence totale de la protéine. (33) La ténascine X est une glycoprotéine présente dans la MEC des muscles, tendons, ligaments et la peau. (61) Elle joue un rôle dans l'organisation des fibres de collagène par interaction directe avec les fibrilles de collagène ou d'autres protéines de la MEC. Elle a aussi un rôle dans l'adhésion cellulaire et la régulation du TGF β . (62)

Comme son nom l'indique, le tableau clinique du SEDcl1 ressemble à celui du SEDc. On retrouve une hypermobilité articulaire, une tendance à développer des contusions et une hyperextensibilité cutanée avec une peau douce et veloutée. Cependant, contrairement au SEDc on ne retrouve pas de cicatrices atrophiques. (33,63) On note également des malformations des mains et des pieds (hallux valgus, pied plat, papules piézogéniques) (64) et une faiblesse musculaire associée à des douleurs et une fatigue chronique. (65) Les femmes sont sujettes aux prolapsus vaginal et utérin précoces. (66)

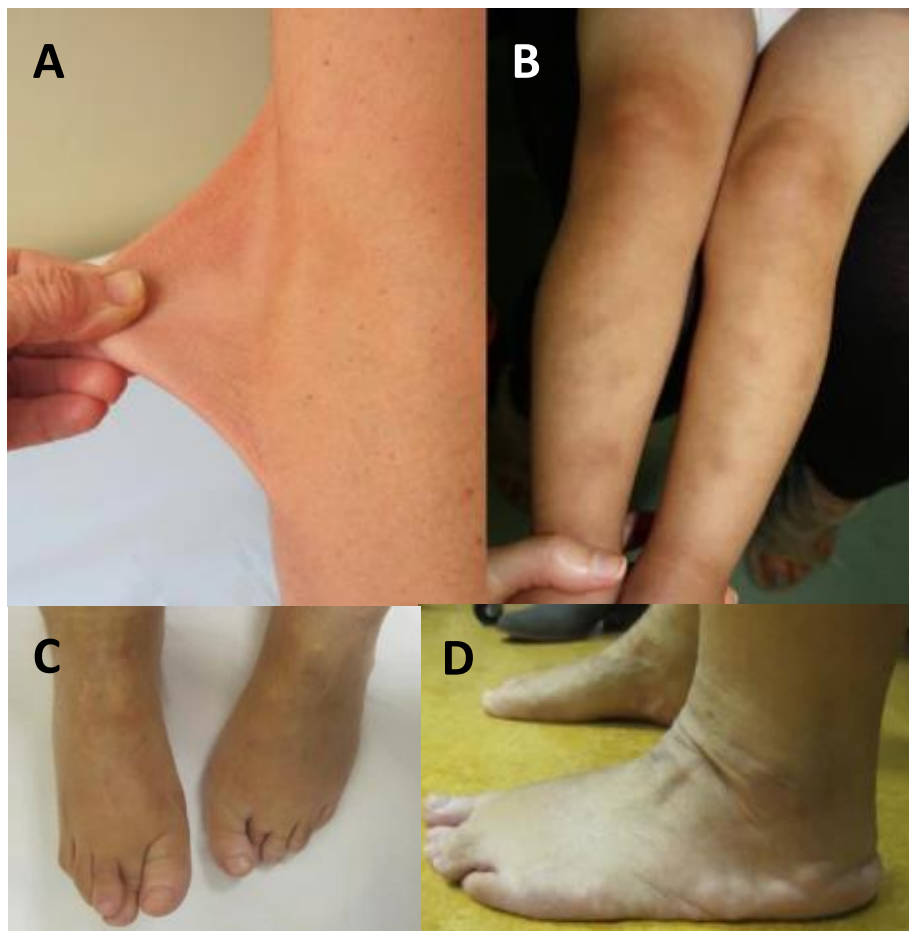


Figure 5 : Similarité entre les manifestations cliniques du SEDcl1 et du SEDc (63)

**A : Hyperextensibilité cutanée B : Contusions mais absence de cicatrices atrophiques
C : Hallux valgus D : Papules piézogéniques au talon**

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Hyperextensibilité cutanée avec texture cutanée veloutée sans cicatrice atrophique
- Hypermobilité articulaire généralisée avec ou sans luxations récidivantes (principalement épaule et cheville)
- Facilité à faire des contusions ou des ecchymoses spontanées

Critères mineurs :

- Malformations du pied : avant-pied large / potelé, brachydactylie avec peau en excès, pied plat, hallux valgus, papules piézogéniques
- Œdème des membres inférieurs en l'absence d'insuffisance cardiaque
- Légère faiblesse des muscles distaux et proximaux
- Polyneuropathie axonale
- Atrophie des muscles des mains et des pieds
- Mains acrogériques, doigts en marteau, clinodactylie, brachydactylie
- Prolapsus vaginal, utérin ou rectal

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Trois critères majeurs
- Histoire familiale compatible avec le mode de transmission autosomique récessif.

5.6 Type classical like type 2 (SEDcl2)

En 2018, un autre type de syndrome d'Ehlers-Danlos a été identifié et nommé provisoirement SED classical-like type 2 en attendant d'être mieux décrit. Il ne fait pas partie de la classification internationale de New-York de 2017, il n'existe donc pas à ce jour de critère majeur ou mineur orientant le diagnostic. Le SEDcl2 est un type très rare avec moins d'une cinquantaine de patients décrits dans la littérature.

La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. (67) Elle est causée par une mutation sur le gène AEBP1 qui code pour l'aortic carboxypeptidase-like protein (ACLP), protéine présente en grande quantité dans les tissus riches en collagène. Chez les sujets sains, ACLP se lie aux collagènes de type I, III et IV. Elle serait impliquée dans leur fibrillogenèse et renforcerait la résistance mécanique des fibrilles. (68,69)

La mutation entraîne une absence de synthèse de ACLP ou une absence de sa sécrétion extracellulaire.

Chez les patients atteints du SEDcl2, la peau est hyperextensible, translucide, avec des plis cutanés marqués. Les patients ont tendance à développer facilement des contusions. La cicatrisation est défailante menant à des retards de cicatrisation et des cicatrices atrophiques. Les articulations sont hypermobiles et propices aux luxations et subluxations. Tous les patients décrits ont des anomalies dentaires. La majorité des patients souffre également de malformations du pied, de déformations de la colonne

vertébrales, de papules piézogéniques, d'hernies et ont une apparence de vieillissement précoce. (67)

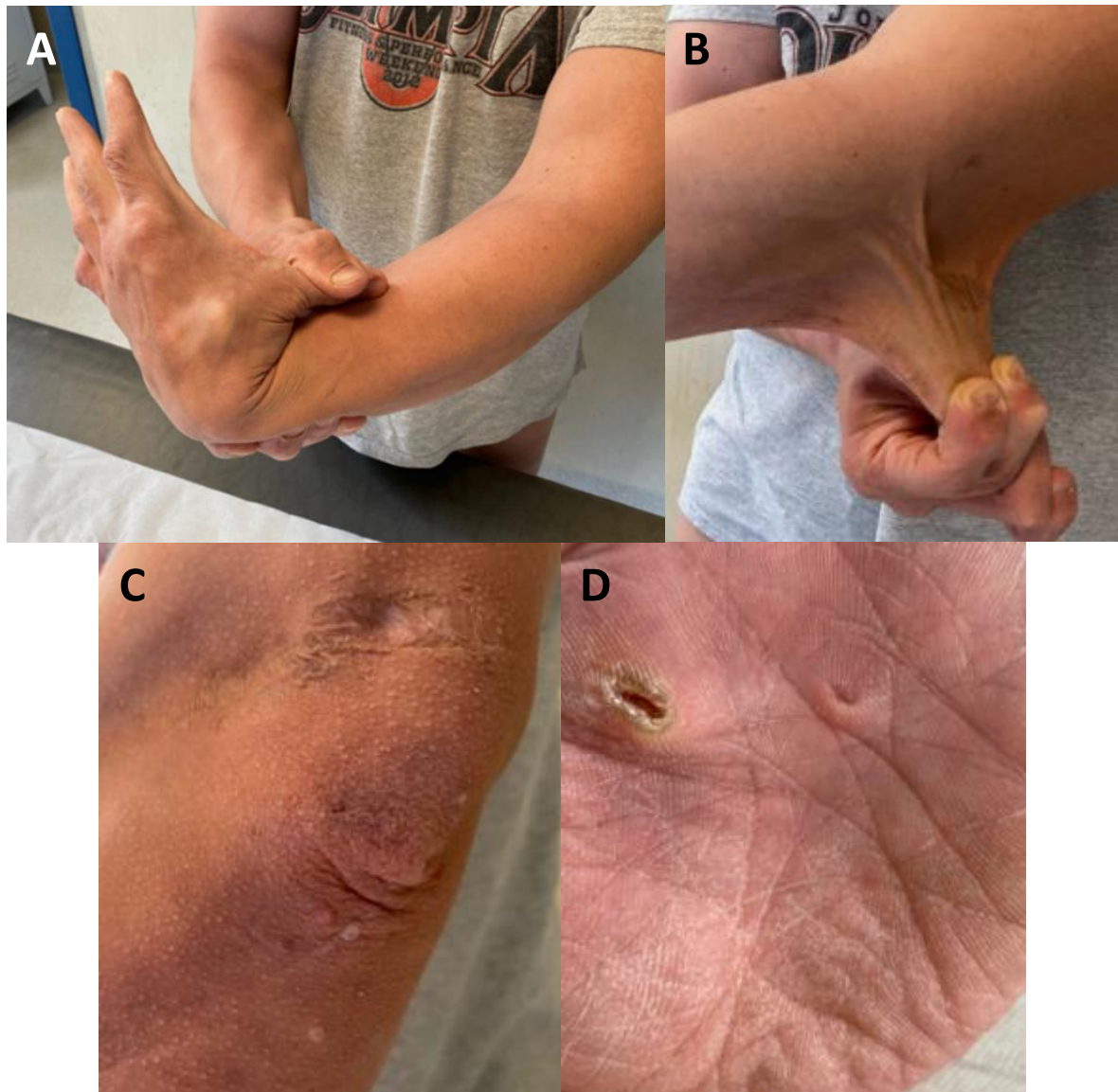


Figure 6 : Quelques manifestations cliniques du SEDcl2 (70)

A : Hypermobilité articulaire B : Hyperextensibilité cutanée
C : cicatrices atrophiques D : Plis cutanées marqués sur la paume de la main

5.7 Type cardio-valvulaire (SEDcv)

Le SEDcv est un type très rare. Moins d'une dizaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. (71,72) La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle est causée par une mutation bi-allélique du gène COL1A2 entraînant l'absence totale de la chaîne pro- $\alpha 2$ du collagène de type I. Cela génère un collagène anormal dont la triple hélice est de structure homotrimérique avec trois chaînes pro- $\alpha 1$ assemblées. (33)

Ce type de SED est marqué par l'importance des manifestations cardio-valvulaires : prolapsus valvulaire, régurgitation valvulaire, insuffisance des valves mitrales et aortiques. Cela nécessite souvent la pose de prothèses valvulaires à l'âge adulte.

Outre cette spécificité, les symptômes ressemblent à ceux des types classique et hypermobile, à savoir une hyperextensibilité cutanée avec cicatrisation atrophique et une hypermobilité articulaire. (33,71)

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Atteinte cardio-valvulaire sévère et progressive (valve aortique, valve mitrale)
- Atteinte cutanée : hyperextensibilité cutanée, cicatrices atrophiques, peau fine, facilité à faire des contusions
- Hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations)

Critères mineurs :

- Hernie inguinale
- Malformations du pectus (notamment pectus excavatum)
- Luxations articulaires
- Malformations du pied : pied plat, pied en valgus, hallux valgus

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Atteinte cardio-vasculaire sévère et progressive
- Histoire familiale compatible avec le mode de transmission autosomique récessif
- Un autre critère majeur et/ou deux autres critères mineurs

5.8 Type Arthrochaliasique (SEDa)

Le SEDa est un type très rare. Moins d'une centaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant. Elle est causée par des mutations mono-alléliques sur les gènes COL1A1 ou COL1A2 résultant en l'absence du site de clivage au niveau du propeptide situé à l'extrémité amino-terminale du collagène de type I. Cela empêche le clivage des propeptides par les procollagène-N-protéinases et donc leur rétention dans le collagène I mature, ce qui perturbe la fibrillogenèse.

Les mutations impliquant le gène COL1A1 seraient associées à un phénotype plus sévère que pour le gène COL1A2, sûrement dû au fait que la molécule de collagène I soit composée de deux chaînes $\alpha 1$ et d'une seule chaîne $\alpha 2$. (33,73)

Le SEDa se caractérise par une luxation bilatérale congénitale de la hanche chez les patients. De plus, on note une hypermobilité articulaire généralisée sévère avec luxations et subluxations à répétition des petites et grandes articulations pouvant entraîner un retard du développement moteur. La peau est hyperextensible, douce et veloutée avec cicatrisation atrophique et tendance à développer des contusions. (33)

On note également d'autres symptômes moins courants comme une hypotonie musculaire, des déformations de la colonne vertébrale (le plus souvent une

cyphoscoliose), une légère ostéopénie et une légère dysmorphie faciale (léger hypertélorisme, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, micrognathie). (73,74)

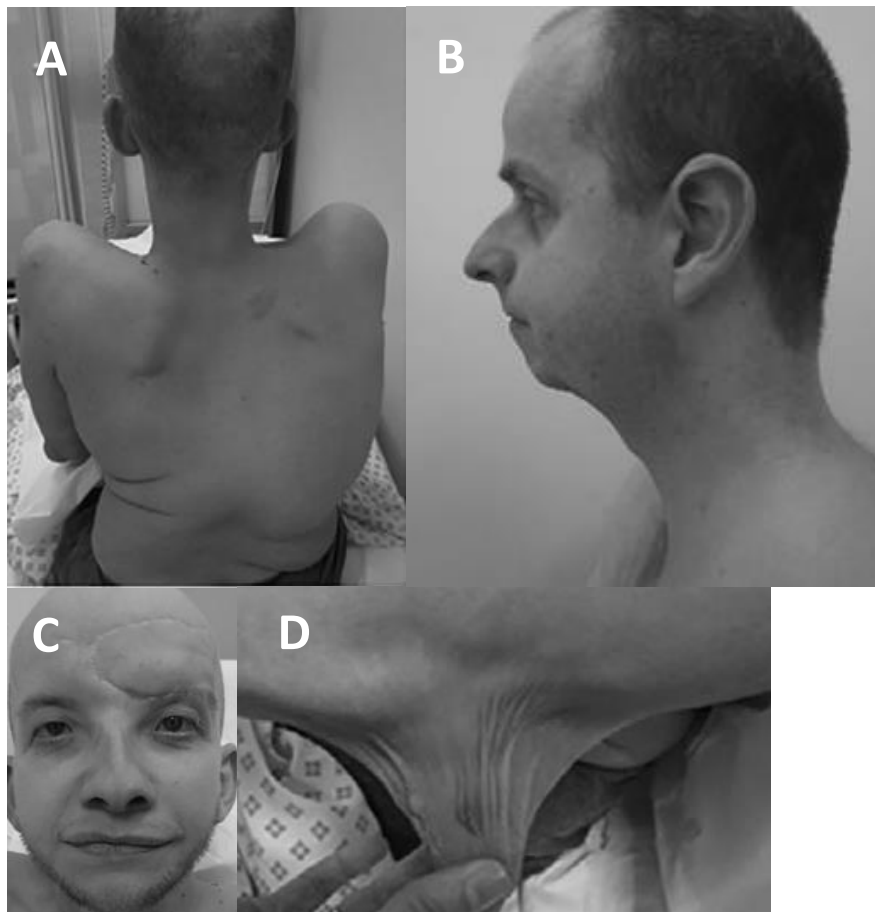


Figure 7 : Quelques manifestations cliniques du SEDa (75)

A : Scoliose B : Micrognathie C : Hypertélorisme D : Hyperextensibilité cutanée

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Luxation bilatérale congénitale de la hanche
- Hypermobilité articulaire généralisée sévère avec de multiples luxations et subluxations
- Hyperextensibilité cutanée

Critères mineurs :

- Hypotonie musculaire
- Cyphoscoliose
- Légère ostéopénie attestée radiologiquement
- Fragilité tissulaire avec cicatrices atrophiques
- Facilité à faire des contusions

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Luxation bilatérale congénitale de la hanche
- Hyperextensibilité cutanée ou hypermobilité articulaire généralisée et sévère avec multiples luxations et subluxations
- Deux autres critères mineurs

5.9 Type dermatosparaxis (SEDd)

Le SEDd est un type très rare. Moins d'une trentaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle est causée par des mutations bi-alléliques sur le gène ADAMTS2 codant pour la procollagène-N-protéinase dont la fonction est de cliver l'extrémité amino-terminale du procollagène de type I. De la même façon que dans le SEDa, cela entraîne la persistance des propeptides du collagène mature ce qui altère sa fibrillogenèse, avec une formation de fibrilles anormales. (33)

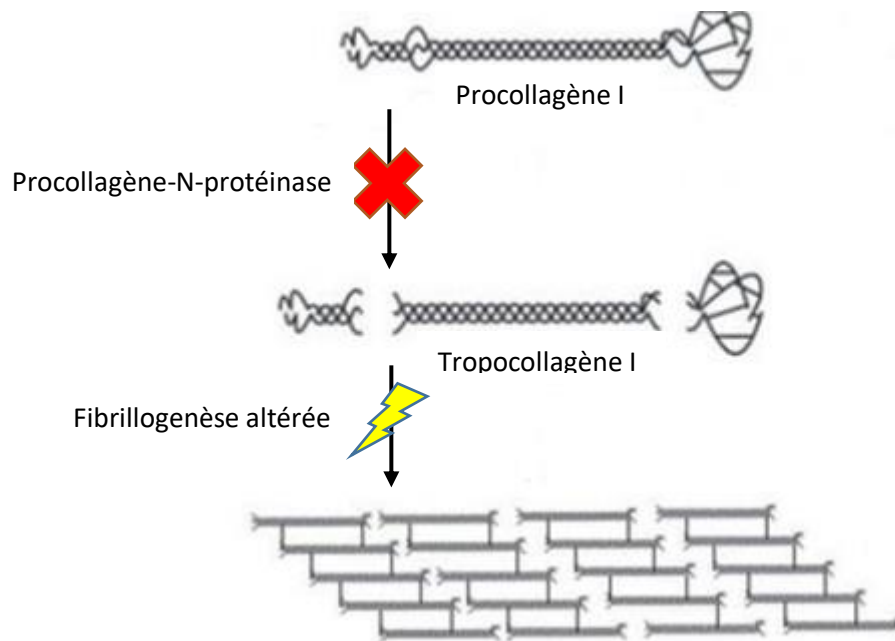


Figure 8 : Mécanisme étiopathogénique dans le SEDd

Le SEDd est marqué par la sévérité de l'atteinte cutanée associée à une dysmorphie faciale. La peau est extrêmement fragile, redondante, hyperextensible et très susceptible de développer des contusions. (33)



Figure 9 : Dysmorphie faciale chez deux patientes atteintes du SEDd (76)

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Fragilité cutanée sévère entraînant des déchirures cutanées congénitales ou post-natales
- Signes cranio-faciaux caractéristiques : exophtalmie, paupières bouffies et œdémateuses avec excès de peau périorbitaire, épicanthus, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, sclérotiques bleutées, fontanelles larges et/ou larges sutures crâniennes, retard de fermeture des fontanelles, hypoplasie du menton
- Peau laxo et redondante avec plis excessifs aux poignets et aux chevilles
- Accentuation des plis palmaires
- Predisposition sévère aux contusions avec risque d'hématome sous-cutané et hémorragies
- Hernie ombilicale
- Retard de croissance post-natale
- Membres, mains et pieds courts
- Complications périnatales dues à la fragilité des tissus conjonctifs : fractures du crâne, hémorragies intracérébrales, cordon ombilical friable, pneumothorax néonatal

Critères mineurs :

- Peau douce et pâteuse
- Hyperextensibilité cutanée
- Cicatrices atrophiques
- Hypermobilité articulaire généralisée
- Complications dues à la fragilité des organes internes : rupture de la vessie, du diaphragme, prolapsus rectal
- Retard de développement moteur
- Ostéopénie
- Hirsutisme
- Anomalies dentaires
- Troubles de la réfraction : myopie, astigmatisme
- Strabisme

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Fragilité cutanée sévère
- Signes cranio-faciaux caractéristiques
- Un autre critère majeur ou trois autres critères mineurs

5.10 Type Cyphoscoliotique (SEdk)

Le SEdk est un type très rare. Moins d'une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Il existe deux sous-types de SEdk.

Sous-type SEdk-PLOD1 :

C'est le sous-type majoritaire. Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène PLOD1 qui code pour la lysyl-hydroxylase 1. Cette protéine joue un rôle important dans la modification post-traductionnelle du collagène. Elle procède à une hydroxylation des lysines sur les triples hélices qui permettent ensuite le cross-linkage entre les molécules de collagène en formant les liaisons aldimines. La dysfonction de cette enzyme entraîne

donc un défaut de cross-linkage et une instabilité des fibrilles de collagène, résultant en une fragilité mécanique des tissus conjonctifs (10,77,78)

Sous-type SEDk-FKBP14 :

Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène FKBP14 qui code pour la protéine FKBP22, une prolyl-isomérase impliquée dans la conformation tertiaire du procollagène de type III dans le réticulum endoplasmique. (10,79)

Le tableau clinique du SEDk est marqué par une cyphoscoliose congénitale, une hypotonie musculaire congénitale sévère, et une hypermobilité articulaire entraînant subluxations et luxations. On note un retard de la motricité globale. La peau est hyperextensible, de texture douce et veloutée.

Dans le sous-type PLOD1, les patients souffrent d'une fragilité cutanée avec dysmorphie faciale. Dans le sous-type FKBP22, les patients souffrent d'atrophie musculaire, de faiblesse musculaire qui s'améliore au cours de l'enfance, et d'une surdité congénitale. (33,80)

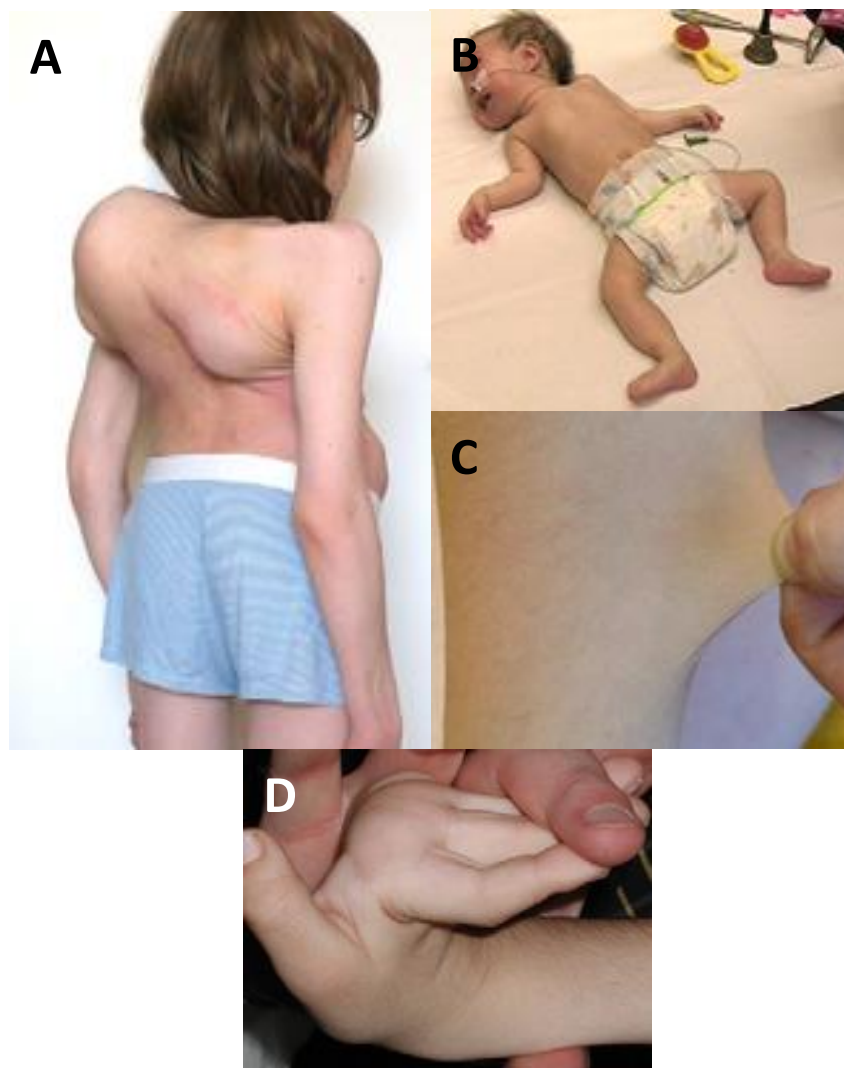


Figure 10 : Quelques manifestations cliniques du SEDk (79)

**A : Cyphoscoliose sévère B : Hypotonie musculaire C : Hyperextensibilité cutanée
D : Hypermobilité articulaire**

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Hypotonie musculaire congénitale pouvant mener à un retard de la motricité globale dans les cas les plus sévères
- Cyphoscoliose congénitale ou d'apparition précoce (progressive ou non)
- Hypermobilité articulaire généralisée avec luxations ou subluxations (épaules, hanches et genoux en particulier)

Critères mineurs :

- Hyperextensibilité cutanée
- Facilité à faire des contusions
- Rupture ou anévrisme d'une artère de calibre moyen
- Ostéopénie ou ostéoporose
- Sclérotiques bleutées
- Hernie ombilicale ou inguinale
- Malformations du pectus
- Habitus marfanoïde
- Pied bot varus équin
- Troubles de la réfraction : myopie, hypermétropie

Critères mineurs spécifiques à un sous-type :

→ PLOD1 :

- Fragilité cutanée : facilité à faire des contusions, peau friable, grandes cicatrices atrophiques, cicatrisation altérée
- Fragilité ou rupture oculaire et des sclérotiques
- Microcornée
- Dymorphie faciale : oreilles implantées plus basses, épicanthus, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, synophrys et palais ogival

→ FKBP14 :

- Surdité congénitale mixte de transmission ou de conduction
- Hyperkératose folliculaire
- Atrophie musculaire
- Diverticule de la vessie

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Hypotonie musculaire congénitale
- Cyphoscoliose congénitale ou d'apparition précoce
- Hypermobilité articulaire généralisée ou trois autres critères mineurs

5.11 Syndrome de la cornée fragile (SEDcf)

Le SEDcf est un type très rare. Une centaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Bien que les gènes impliqués aient été identifiés, la pathogénie reste mal comprise. Il existe deux sous-types de SEDcf.

Sous-type SEDcf-ZNF469

Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène ZNF469 codant pour une protéine à doigts de zinc qui serait un facteur de transcription pour certains collagènes et aurait un rôle dans leur fibrillogenèse (33,81)

Sous-type SEDcf-PRDM5

Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène PRDM5 codant pour une protéine à doigts de zinc qui serait un facteur de transcription de la famille PR/SET pour plusieurs gènes de la MEC (33,82,83).

Le SEDcf est marqué par l'importance des manifestations ophtalmologiques. La cornée est fine et très fragile avec une tendance à se perforer spontanément ou après un traumatisme mineur, menant souvent à la cécité. En raison de la faible épaisseur cornéenne, les sclérotiques apparaissent bleutées et les patients sont plus à risque de développer une myopie sévère, un kératocône ou un kératoglobe. Certains patients ont en plus une atteinte extra-oculaire, dont les symptômes fréquents sont une surdité, une hypermobilité articulaire et une fragilité tissulaire. Contrairement à la plupart des types de SED, les patients ne semblent pas souffrir de fatigue chronique ou de douleurs chroniques. (33,78)



Figure 11 : Quelques manifestations cliniques du SEDcf (81)
A : Opacités cornéennes dues à des cicatrices multiples **B :** Kératoglobe
C : Hypermobilité articulaire

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Cornée fine, avec ou sans rupture (épaisseur centrale < 400 µm)
- Kératocône précoce et progressif
- Kératoglobule précoce et progressif
- Sclérotiques bleutées

Critères mineurs :

- Enucléation ou cicatrices cornéennes issues d'un antécédent de rupture
- Perte progressive de la profondeur du stroma cornéen central
- Myopie sévère avec longueur axiale normale ou modérément augmentée
- Décollement de la rétine
- Surdité totale progressive, souvent mixte, de conduction et de transmission avec atteinte plus sévère dans les hautes fréquences
- Compliance augmentée des membranes tympaniques
- Dysplasie développementale de la hanche
- Légère hypotonie durant l'enfance
- Scoliose
- Arachnodactylie
- Hypermobilité des articulations distales
- Pied plat, hallux valgus
- Légère contracture des doigts (particulièrement l'auriculaire)
- Peau douce, veloutée et translucide

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Cornée fine, avec ou sans rupture
- Un autre critère majeur ou trois autres critères mineurs

5.12 Type spondylodysplasique (SEDsp)

Le SEDp est une type très rare. Moins d'une centaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Il existe trois sous-types de SEDsp.

Sous-types SEDsp-B4GALT7 et SEDsp-B3GALT6

Ils sont causés par des mutations bi-alléliques sur le gène B4GALT7 et B3GALT6. Ces gènes codent pour des galactosyltransf rases qui catalysent respectivement le transfert d'un premier galactose et d'un second galactose sur un résidu xylose de la protéine centrale au cours de la synthèse des protéoglycanes. Ces sucres font partie du tétrasaccharide qui fait la liaison entre la protéine centrale et la chaine de GAG du protéoglycane. (33)

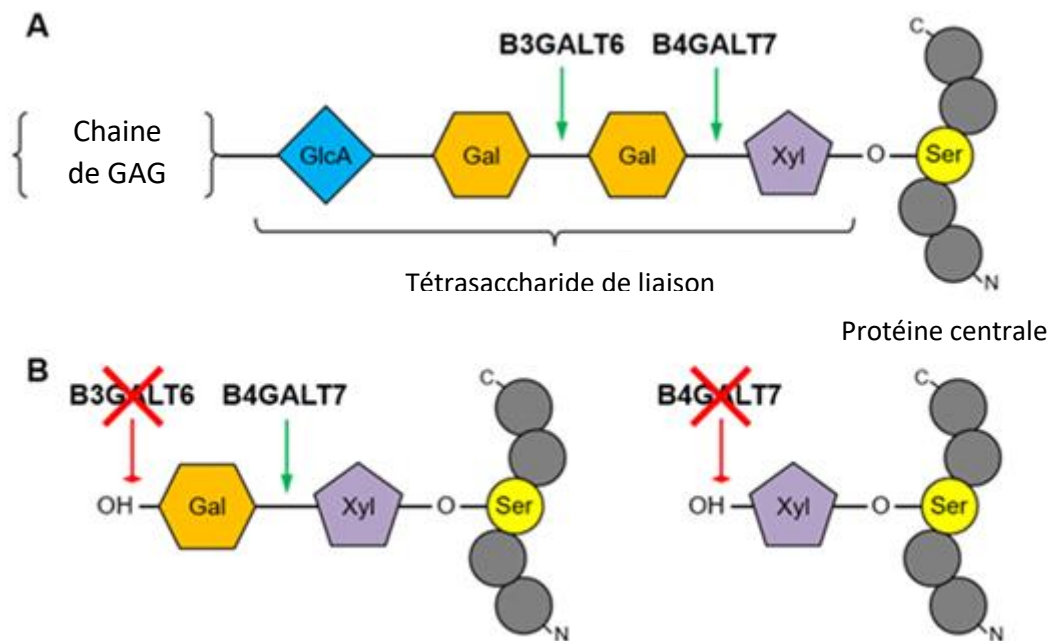


Figure 12 : Mécanisme étiopathogénique du SEDsp-B4GALT7 et du SEDsp-B3GALT6 (84)

A : Synthèse normale du protéoglycane

B : Synthèse altérée du protéoglycane par défaut des enzymes responsables de la synthèse du tétrasaccharide de liaison

Gal = Galactose, Xyl = Xylose, GlcA = Acide glucuronique, Ser = Sérine

Sous-type SEDsp-SLC9A13

Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène SLC9A13 codant pour ZIP13, une protéine transmembranaire de la famille SLC39A/ZIP qui régule l'entrée intracellulaire de zinc. Ces mutations entraînent une perte de fonction de la protéine ce qui réduit la concentration cytoplasmique de zinc. Une des hypothèses suggère que cela entraînerait l'accumulation de zinc dans le réticulum endoplasmique qui entrerait alors en compétition avec le fer sur les sites de liaison des prolyl et lysyl-hydroxylases. Cela inhiberait leur activité enzymatique avec pour conséquence un défaut d'hydroxylation des résidus prolyl et lysyl des chaînes α des collagènes, causant plus tard un défaut de cross-linkage. (33,85)

Le SEDsp affecte les tissus conjonctifs et le squelette entier. Il est associé à une petite taille dès l'enfance associée à une hypotonie musculaire généralisée. On note également une dysmorphie cranio-faciale caractéristique. Comme les autres types de SED, la peau est hyperextensible, douce et fine. Il existe une hypermobilité articulaire et une fragilité tissulaire.

Les sous-types B4GALT7 et B4GALT6 ont des symptômes assez similaires mais on peut noter une synostose radio-ulnaire dans le sous-type B4GALT7 tandis que le sous-type B4GALT6 est caractérisé par une cyphoscoliose progressive. (33)

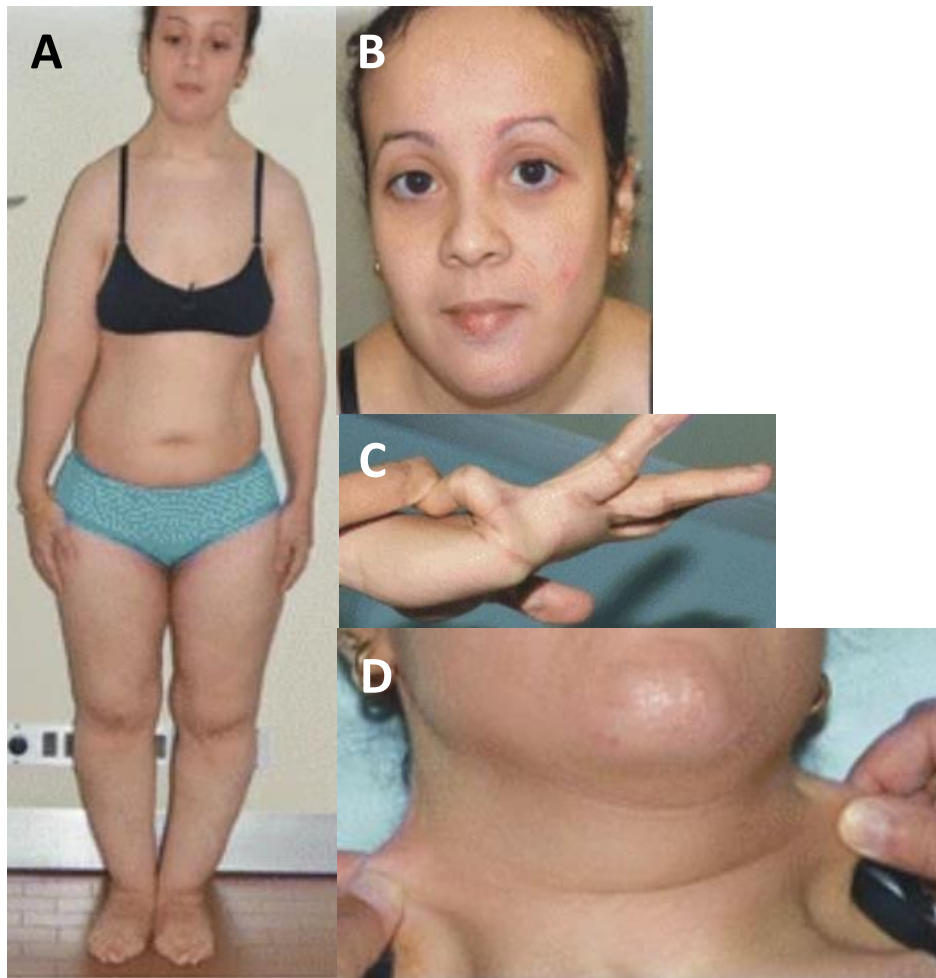


Figure 13 : Quelques manifestations cliniques chez une patiente atteinte du SEDsp (86)

**A : Petite taille B : Dysmorphie faciale C : Hypermobilité articulaire
D : Hyperextensibilité cutanée**

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Petite taille
- Hypotonie musculaire
- Membres incurvés

Critères mineurs :

- Hyperextensibilité cutanée, peau douce, pâteuse et translucide
- Pied plat
- Retard du développement moteur
- Ostéopénie
- Retard du développement cognitif

Critères mineurs spécifiques à un sous-type :

→ B4GALT7

- Synostose radio-ulnaire
- Contracture bilatérale ou mouvement limité des coudes
- Hypermobilité articulaire généralisée
- Pli palmaire transverse unique
- Signes cranio-faciaux caractéristiques : face triangulaire et plate, hypertélorisme, exophtalmie, microstomie, oreilles implantées plus bas, hypotrichose, anomalies dentaires, front large, sclérotiques bleutées, fente palatine ou uvule bifide
- signes radiologiques caractéristiques : synostose radio-ulnaire, métaphyses évasées, ostéopénie, subluxation ou luxation de la tête radiale, clavicules courtes avec extrémité médiale large
- Hypermétropie sévère
- Opacité cornéenne

→ B3GALT6 :

- Cyphoscoliose
- Hypermobilité articulaire généralisée ou limitée aux articulations distales avec luxations
- Contractures articulaires (particulièrement des mains)
- Doigts atypiques : minces, effilés, spatulés, arachnodactylie, larges phalanges distales
- Pied bot varus équin
- Signes cranio-faciaux caractéristiques : hypoplasie de l'étage moyen facial, bosse frontale, exophtalmie, sclérotiques bleutées, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, dorsum nasal enfoncé, lèvre supérieure longue, oreilles implantées plus bas, micrognathie, anomalies dentaires, fente palatine, hypotrichose
- Dyschromies dentaires
- Dysplasie dentaire
- Signes radiologiques caractéristiques : platyspondylie, fracture antérieure du corps vertébral, ilium court, petit trochanter proéminent, dysplasie de l'acétabulum, métaphyses évasées, dysplasie métaphysaire de la tête fémorale, non alignement des coudes, luxation de la tête radiale, constrictions diaphysaires exagérées, incurvation des os longs, ostéoporose généralisée, consolidations osseuses, cranosynostose, dysostose radio-ulnaire
- Ostéoporose avec multiples fractures spontanées
- Anévrisme de l'aorte ascendante
- Hypoplasie pulmonaire
- Pneumopathie restrictive

→ SLC39A13 :

- Exophtalmie avec sclérotiques bleutées
- Paumes des mains finement ridées
- Atrophie des éminences thénars et doigts effilés
- Hypermobilité des articulations distales
- Signes radiologiques caractéristiques : platyspondylie légère à modérée, ostéopénie de la colonne vertébrale légère à modérée, iléon court, épiphyses fémorales proximales aplaties et courtes avec col fémoral élargi

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Petite taille
- Hypotonie musculaire
- Signes radiologiques caractéristiques ou trois autres critères mineurs

5.13 Type musculocontractural (SEDmc)

Le SEDmc est un type très rare. Moins d'une centaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif. Il existe deux sous-types de SEDmc.

Sous-type SEDmc-CHST14

Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène CHST14 codant pour la protéine D4ST1, une dermatan4-O-sulfotransférase impliquée dans la synthèse des GAG de type dermatane-sulfate. La mutation cause sa perte de fonction. (33,87)

Sous-type SEDmc-DES

Il est causé par des mutations bi-alléliques sur le gène DSE codant pour la dermatane-sulfate-épimérase, protéine impliquée dans la synthèse des GAG de type dermatane-sulfate. La mutation cause sa perte de fonction. (33,88)

Ces deux types de mutations entraînent une diminution quantitative de dermatane-sulfate dans la MEC. Ce dernier fait normalement partie de la structure des décorines, protéoglycanes jouant un rôle dans la fibrillogenèse des collagènes. La structure des décorines est modifiée avec un remplacement des dermatane-sulfate dont la synthèse est altérée par des chondroïtine-sulfate. Cela perturbe la fonction des décorines et donc l'organisation des fibres de collagène et des GAG dans les tissus conjonctifs. (87–89)

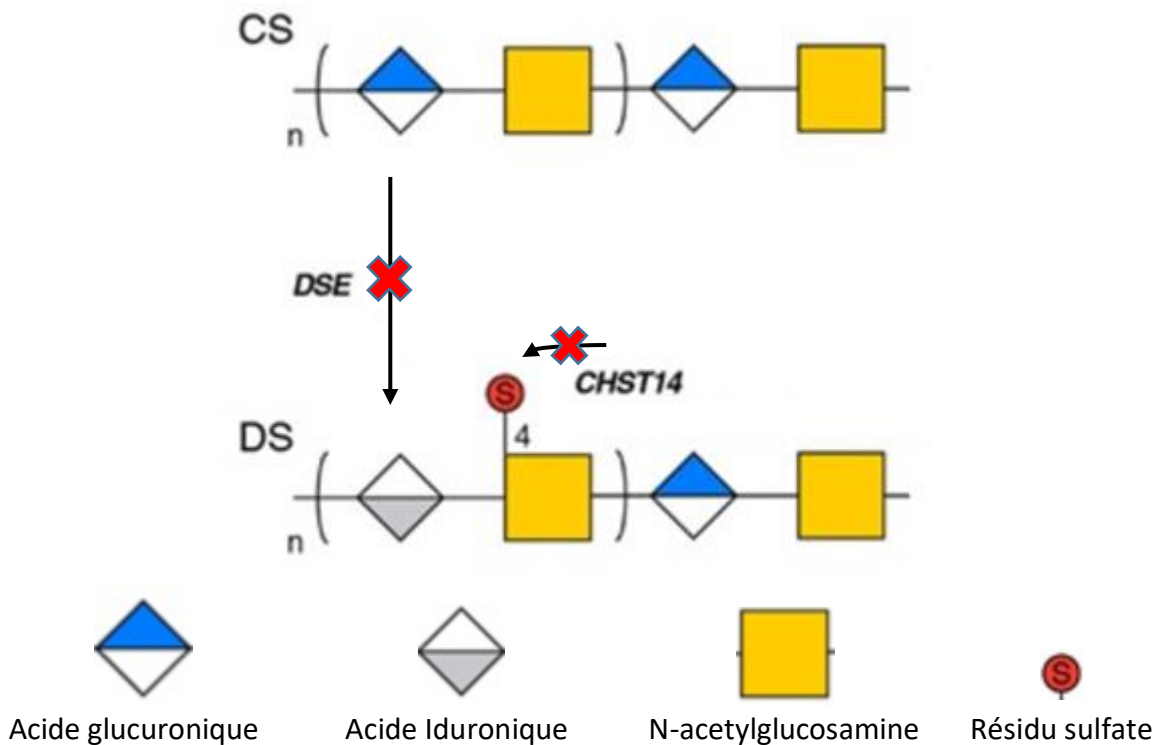


Figure 14 : Mécanisme étiopathogénique dans les deux sous-types de SEDmc
DES = Dermatan4-O-sulfotransférase CHST14 = Dermatan-sulfate-épimérase
CS = Chondroïtine-sulfate DS = Dermatan-sulfate

Le SEDmc est caractérisé par des contractures congénitales multiples associées à des malformations craniofaciales et squelettiques au niveau de la colonne vertébrale et du pied. Il existe une fragilité tissulaire notamment viscérale et oculaire. La peau est hyperextensible et fragile avec formation de larges hématomes sous-cutanés. Les articulations sont hypermobiles et se luxent de manière récurrente. (33,90)



Figure 15 : Quelques manifestations cliniques du SEDmc (90)
A : Contractures multiples au niveau des mains **B : Dysmorphie faciale**
C : Hyperextensibilité cutanée **D : Cicatrices atrophiques**

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Contractures congénitales multiples en adduction-flexion et/ou pied bot varus équin
- Signes cranio-faciaux caractéristiques : fontanelles larges, hypertélorisme, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, sclérotiques bleutées, nez court avec columelle hypoplasique, oreilles implantées plus bas et en rotation, palais ogival, philtrum long, vermillon de la lèvre supérieure fin, microstomie, micro-rétrognathie
- Signes cutanés : hyperextensibilité, tendance à faire des contusions, fragilité avec cicatrices atrophiques, accentuation des rides palmaires

Critères mineurs :

- Luxations chroniques ou récurrentes
- Malformations du pectus (plat, excavatum)
- Déformation de la colonne vertébrale (scoliose, cyphoscoliose)
- Doigts atypiques (effilés, fins, cylindriques)

- Déformations progressives des pieds (valgus, planus, cavus)
- Larges hématomes sous-cutanés
- Constipation chronique
- Diverticules du colon
- Pneumothorax ou pneumohémithorax
- Calcul vésiculaire et urinaire
- Hydronéphrose
- Cryptorchidie
- Strabisme
- Troubles de la réfraction (myopie, astigmatisme)
- Glaucome ou hypertension oculaire

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Contractures congénitales multiples à la naissance ou durant la petite enfance
- Contractures congénitales multiples durant l'adolescence
- Signes cranio-faciaux caractéristiques
- Signes cutanés caractéristiques

5.14 Type myopathique (SEDm)

Le SEDm est un type très rare. Moins d'une cinquantaine de patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant ou autosomique récessif selon les cas. La forme récessive à une symptomatologie plus sévère (91) La maladie est causée par des mutations mono-alléliques ou bi-alléliques sur le gène COL12A1 codant pour la chaîne pro- α 12 du collagène de type XII. Le collagène XII est formé de trois chaînes pro- α 12 et est très présent dans les tissus conjonctifs. Il fait partie de la famille des FACIT (Fibril Associated Collagen with Interrupted Triple Helixes) et s'associe aux fibrilles de collagène de type I pour réguler leur fibrillogenèse. Il participe également à la communication intercellulaire durant la cicatrisation et interagit avec plusieurs molécules de la MEC (décorine, ténascine X). (92)

Le tableau clinique du SEDm associe des symptômes retrouvés dans les autres types de SED (hypermobilité articulaire distale, contracture des articulations proximales, cicatrisation atrophique) à des symptômes de myopathie (hypotonie musculaire, faiblesse musculaire et retard de développement moteur). (33,92)

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Hypotonie musculaire congénitale ou atrophie musculaire qui s'améliore avec l'âge
- Contracture des articulations proximales (genou, hanche, coude)
- Hypermobilité des articulations distales

Critères mineurs :

- Peau douce et pâteuse
- Cicatrisation atrophique

- Retard du développement moteur
- Myopathie attestée par biopsie musculaire

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Hypotonie musculaire congénitale ou atrophie musculaire qui s'améliore avec l'âge
- Un autre critère majeur ou trois autres critères mineurs

5.15 Type parodontal (SEDp)

Le SEDp est un type très rare. Moins de 200 patients ont été décrits dans la littérature à ce jour. La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant. Contrairement aux autres types de SED, les mutations causales dans le SEDp ne touchent pas les gènes codant pour une protéine de la MEC. La maladie est causée par des mutations mono-alléliques sur les gènes C1R pour 90% des patients, et C1S pour 10% des patients. Ces gènes codent respectivement pour les protéines estérases C1r et C1s, des sous-unités du complexe C1. Leur activation constitue la première étape de la cascade de signalisation de la voie classique du complément, voie majeure de la défense antimicrobienne du système immunitaire inné. Les mutations entraînent une activation anormale de ces sous-unités C1r et C1s, et donc de la voie classique du complément. La présence de C1r et C1s actives serait à l'origine de l'inflammation parodontale exacerbée en réaction à une légère accumulation de plaque, conduisant à la destruction rapide et progressive des tissus parodontaux. (93–95)

Le SEDp est marqué par l'importance des manifestations cliniques au niveau parodontal. La gencive est fine et fragile, avec un défaut généralisé précoce de gencive attachée, signe pathognomonique du SEDp pour certains auteurs. Les patients souffrent d'une maladie parodontale précoce et sévère diagnostiquée en moyenne à 12 ans, et de progression rapide. Elle se caractérise par des poches parodontales relativement peu profondes, inférieures à 4mm et une perte d'attache importante d'en moyenne 8mm. Cela entraîne de nombreuses récessions gingivales et un édentement précoce avec la première perte dentaire survenant vers 20 ans chez ces patients.

Les manifestations extra-orales sont typiques du SED avec une hypermobilité des articulations distales, une peau hyperextensible et fragile avec tendance à développer des contusions (plaques pré-tibiales). Une leucodystrophie ainsi qu'un changement de voix, bien que ne faisant pas partie des critères diagnostiques de 2017, sont de plus en plus évoqués dans des études récentes comme pathologies associées au SEDp. (33,96–98)

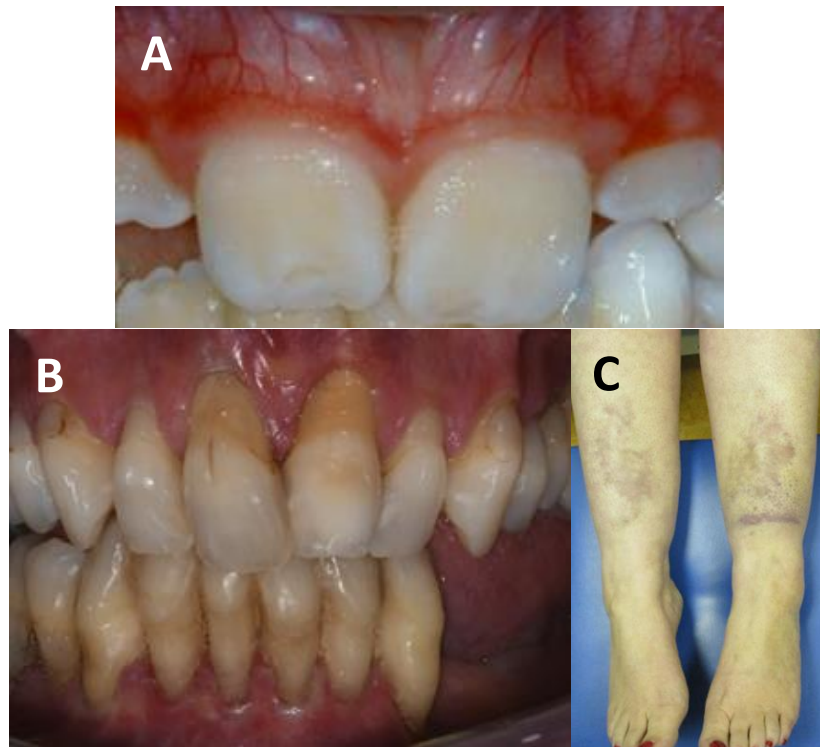


Figure 16 : Quelques manifestations du SEDp (95,96)

*A : Défaut flagrant de gencive attachée chez un enfant B : Maladie parodontale sévère
C : Plaques pré tibiales*

Critères de diagnostic selon la classification de New-York (2017) (10)

Critères majeurs :

- Maladie parodontale sévère d'apparition précoce (enfance ou adolescence) et réfractaire aux traitements
- Défaut de gencive attachée
- Plaques pré tibiales
- Histoire familiale de parents au premier degré qui remplissent ces critères majeurs

Critères mineurs :

- Tendance à faire des contusions
- Hypermobilité, surtout des articulations distales
- Signes cutanés : hyperextensibilité, fragilité, anomalies de la cicatrisation (cicatrices larges ou atrophiques)
- Risque augmenté d'infections
- Hernies
- Faciès marfanoïde
- Acrogérie
- Vascularisation proéminente

Critères minimum suggérant le diagnostic :

- Maladie parodontale sévère d'apparition précoce (enfance ou adolescence) et réfractaire aux traitements, ou perte de gencive attachée
- Deux autres critères majeurs et un autre critère mineur

6. Relations entre SED et DTM

L'ATM est une articulation synoviale située entre le condyle mandibulaire et la cavité glénoïde de l'os temporal et qui joint le crâne à la mandibule. (99) Les désordres temporo-mandibulaires (DTM) représentent un groupe de troubles musculo-squelettiques et neuromusculaires affectant l'ATM et les structures associées : os, ligaments, muscles masticateurs. Ils causent de la douleur aiguë et chronique, des troubles fonctionnels et des troubles psychologiques. Ils sont la première cause de douleur orofaciale d'origine non dentaire. Ils touchent des millions d'individus dans le monde, de tout âge et de tout genre. (99–102)

Les symptômes généralement retrouvés sont des douleurs et une fatigue musculaires lors de la mastication avec diminution de la force masticatoire, des douleurs articulaires pré-auriculaires lors de la fonction, des bruits lors de l'ouverture et de la fermeture buccales (gnathosonies) et une altération de la cinématique mandibulaire comme par exemple une limitation de l'ouverture buccale. (103) La qualité de vie des patients est diminuée avec notamment des difficultés pour parler, manger et dormir. La détresse psychologique associée peut mener à des troubles dépressifs, de l'anxiété et un isolement social. (101,104)

En 1992, Dworkin et LeResche publient un protocole de diagnostic sous le nom de RDC/TMD (Research and Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) où ils proposaient trois groupes de DTM : myalgies (groupe I), troubles du disque (groupe II), arthralgies et pathologies dégénératives des ATM (groupe III). (105) En 2014, Schiffman révisé ce protocole avec le DC/TMD (Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) composé d'un axe I avec les signes et symptômes physiques de DTM et d'un axe II avec des symptômes psychologiques. L'axe I est divisé en quatre groupes : troubles articulaires, troubles des muscles masticateurs, céphalées de tension, trouble des structures associées. (106)

L'étiologie des DTM est multifactorielle avec des causes biologiques (sexe, âge, antécédents de traumatismes ou chirurgicaux, parafunctions) psychologiques (stress, anxiété) et socioculturelles. (100) Certaines pathologies systémiques touchant les articulations prédisposent à la survenue de DTM comme la polyarthrite rhumatoïde. (107)

Comme on l'a vu, le SED affecte les composants du tissu conjonctif : collagènes et protéines de la MEC. L'ATM est une structure anatomique composée entre autre de tissu conjonctif. Il est donc raisonnable de penser que l'ATM, au même titre que les autres articulations du corps humain, est structurellement touchée chez les patients atteints du SED, avec une altération de la fonction articulaire et musculaire de la région temporo-mandibulaire. En effet, il est constaté dans certaines études que le SED est une pathologie qui cause une hypermobilité de l'ATM, donnant lieu à des subluxations ou des luxations récurrentes notamment dans le SED de type hypermobile. (37) Par ailleurs, d'autres études ont montré une association entre l'hypermobilité de l'ATM et la survenue de DTM notamment dans le cadre du syndrome d'hypermobilité généralisée. (108–112) Le SED pourrait donc contribuer par relation de cause à effet au développement d'un DTM ou à son aggravation. D'autre part, un rapport de cas publié en 1990 décrit un patient dont les

subluxations récurrentes de l'ATM associé à la présence d'écchymoses de la face ont mené au diagnostic de SED. (113)

Le SED est connu pour avoir un retentissement sur la sphère bucco-dentaire avec entre autres des anomalies dentaires (114), une atteinte des tissus mous (115), une maladie parodontale dans le SEDp (116), une résistance relative à l'anesthésie locale (115) et une cicatrisation altérée nécessitant une prise en compte médico-chirurgicale. Dans le domaine de l'odontologie, quelques revues de littératures ont été publiées concernant ces manifestations bucco-dentaires du SED (97,115,117) mais aucune ne se focalise sur les manifestations sur les ATM, et notamment sur la présence de DTM.

Nous proposons donc une revue systématique de littérature en ce sens, permettant d'étudier la présence de DTM chez les patients touchés par le SED. Il sera intéressant d'estimer la prévalence des DTM au sein de cette population particulière et quels types de DTM sont prédominants selon le type de SED.

PARTIE 2 : DESORDRES TEMPORO-MANDIBULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS : REVUE SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE

1. Matériel et Méthodes

1.1 Protocole

La revue systématique de la littérature a été faite selon les recommandations PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) établies par l'université d'Oxford et l'Institut de recherche d'Ottawa. (118)

1.2 Question de recherche

L'objectif de la recherche était de répondre à la question suivante : quels types de DTM sont présents chez les patients atteints du SED. Cette question de recherche permettrait de répondre également aux questions suivantes : la prévalence des DTM en général, la prévalence de chaque type de DTM, quels signes et symptômes de DTM sont retrouvés et à quelle fréquence, ceci dans la population de patients atteints du SED en général et selon les types de SED.

1.3 Stratégie de la recherche

La recherche a été faite de manière systématique sur la littérature publiée jusqu'au 13 Septembre 2023. Plusieurs bases de données ont été consultées afin d'augmenter la sensibilité et la portée de la revue : MEDLINE (Pubmed), EMBASE, ScienceDirect, Web of Science, Google Scholar et Cochrane Library. La recherche a été faite de manière séparée sur chacune des bases de données en utilisant une combinaison de mots-clés et d'opérateur booléens (AND, OR). Les mots-clés MeSH (Medical Subject Heading) pour MEDLINE et Emtree pour EMBASE ont été utilisés. Une dernière recherche a été effectuée avant l'impression de cette thèse afin de vérifier qu'aucune autre étude pertinente n'avait été publiée durant la rédaction.

Base de données	Mots-clés	Nombre d'articles
MEDLINE	((ehlers danlos syndrome[MeSH Terms]) OR (ehlers-danlos[Text Word])) AND ((temporomandibular joint disorders[MeSH Terms]) OR (temporomandibular Joint dysfunction syndrome[MeSH Terms]) OR (temporomandibular joint[MeSH Terms]) OR (temporomandibular joint disc[MeSH Terms]) OR (masticatory muscles[MeSH Terms]) OR (head pain[MeSH Terms]) OR (temporomandibular[Text Word]) OR (TMJ[Text Word]) OR (craniomandibular[Text Word]))	71
EMBASE	('ehlers danlos syndrome'/exp OR 'ehlers-danlos') AND ('temporomandibular joint disorder'/exp OR 'temporomandibular joint'/exp OR 'temporomandibular joint disc'/exp OR 'masticatory muscle'/exp OR 'jaw disease'/exp OR 'headache and facial pain'/de OR 'temporomandibular')	186
ScienceDirect	<i>Title/Abstract</i> 'ehlers danlos' AND ('temporomandibular' OR 'TMJ' OR 'craniomandibular' OR 'masticatory muscle' OR 'head pain' OR 'facial pain' OR 'headache' OR 'jaw disease')	37
Web of Science	TS=('ehlers danlos' AND ('temporomandibular' OR TMJ OR 'craniomandibular' OR 'masticatory muscle' OR 'head pain' OR 'facial pain' OR 'jaw disease'))	68
Google Scholar	allintitle: temporomandibular "ehlers danlos" allintitle: tmj "ehlers danlos" allintitle: craniomandibular "ehlers danlos" allintitle: "masticatory muscle" "ehlers danlos" allintitle: "head pain" "ehlers danlos" allintitle: "facial pain" "ehlers danlos" allintitle: "jaw disease" "ehlers danlos"	30
Cochrane Library	("ehlers danlos syndrome") AND (temporomandibular OR TMJ OR craniomandibular OR "masticatory muscul*" OR "head pain" OR "facial pain" OR "jaw disease")	0
Total		392

Tableau 4 : Résumé de la stratégie de recherche par mots-clés dans les bases de données

De plus, une recherche complémentaire manuelle a été effectuée dans les références des articles collectés à l'issue de la recherche systématique dans les bases de données. Tous les articles ainsi sélectionnés ont été téléchargés sur un logiciel de gestion bibliographique (Zotero) et les doublons d'une même étude ont été supprimés.

1.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

1.4.1 Critères d'inclusion

Les articles ayant été inclus au cours du processus de sélection devaient satisfaire les critères suivants inspirés de la stratégie PECO (Population, Exposition, Comparaison, Résultats) :

- (P) Population de l'étude : individus humains de tout âge et de tout genre
- (E) Exposition : diagnostic clinique ou moléculaire de n'importe quel type de SED
- (O) Résultat : Type et symptômes de DTM objectivés sur chaque patient après examen clinique ou radiologique des ATM sans restriction sur la méthode de diagnostic

Les articles devaient être écrits en langue anglaise ou française, avec un résumé et un texte complet disponibles.

1.4.2 Critères d'exclusion

Les articles satisfaisant un des critères suivants ont été exclus au cours du processus de sélection :

- population composée de patients présentant des comorbidités ou des antécédents médico-chirurgicaux susceptibles d'entraîner des DTM et donc favorisant un facteur de confusion, tels que les traumatismes de la face, les antécédents de chirurgie maxillo-faciale, certaines pathologies systémiques comme la fibromyalgie ou les rhumatismes inflammatoires
- revue de littérature
- éditorial
- lettre à l'éditeur
- réponse à l'auteur
- résumé d'un article déjà inclus
- acte de conférence concernant un article déjà inclus

Aucune restriction n'a été faite concernant la date de publication des articles.

1.5 Processus de sélection

La première étape de sélection a consisté en la lecture du titre et du résumé de chaque article et de leur sélection en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion établis. Les résumés avec une méthodologie peu décrite ont été inclus pour la lecture du texte complet afin d'éviter l'exclusion d'articles pertinents potentiels.

La seconde étape de sélection a consisté en la lecture du texte intégral des articles sélectionnés à l'issue de l'étape précédente. Les mêmes critères d'inclusions et

d'exclusion ont été utilisés afin de sélectionner les articles éligibles pour la synthèse qualitative.

1.6 Risques de biais

L'analyse des risques de biais a été faite de manière standardisée et systématique selon la grille de lecture du Joanna Briggs Institute pour les études de type cas-témoins, transversales et rapports de cas. (119) Les études ont été classées dans trois catégories : faible risque (plus de 70% des critères validés), risque modérée (50 à 70% des critères validés), risque élevé (moins de 50% des critères validés). Cela a permis d'évaluer les faiblesses de chaque étude incluse dans la synthèse qualitative et d'affiner l'analyse des résultats.

1.7 Extraction des données

Les données suivantes ont été relevées : nom du premier auteur, année de publication, type d'étude, fourchette d'âge de l'échantillon (ou à défaut l'âge moyen), taille de l'échantillon, sex-ratio, méthode de diagnostic du SED (génétique ou clinique et avec quels critères), types de SED, méthode de diagnostic des DTM, types de DTM, prévalence des DTM, symptômes et signes cliniques et radiologiques de DTM et leur prévalence dans l'échantillon.

2. Résultats

2.1 Etudes sélectionnées

A partir des 249 études initiales identifiées sur base de données et après élimination des doublons, 195 ont été exclues sur lecture des titres et des résumés. Parmi ces articles, 67 ne traitaient ni du SED ni des DTM. 12 ne traitaient pas du SED mais d'autres pathologies relevant du diagnostic différentiel : syndrome de Marfan, syndrome d'hypermobilité articulaire, hypermobilité articulaire généralisée, etc. 79 ne traitaient pas des DTM mais d'autres manifestations bucco-dentaires ou pathologies sans rapport avec les ATM. 19 articles étaient des revues de littérature. 12 articles étaient selon les cas des éditoriaux, des lettres à l'éditeur, des réponses à l'auteur, des résumés d'article déjà inclus ou des résumés d'actes de conférence concernant des articles déjà inclus. Enfin, 6 articles de langue non française ou anglaise (italien, roumain, russe, polonais, tchèque, allemand) et deux articles dont le résumé n'a pas été retrouvé ont également été exclus.

Sur les 50 articles restants, 1 article a été exclu car le texte complet n'a pas été retrouvé. 49 articles ont donc été soumis à la lecture du texte complet. A l'issue de cette lecture, 31 articles ont été exclus :

- 2 articles ne traitaient pas des DTM mais exclusivement de la cinématique mandibulaire (120) ou de l'ouverture buccale (121)
- 11 articles n'évaluaient pas les DTM par examen et rapportaient des symptômes issus de

questionnaires posés aux patients ou issus d'histoires de patients (46,122–130)

- 4 articles présentaient des patients ayant un SED mais avec aussi d'autres pathologies susceptibles de provoquer un DTM : édentement total (131), condylotomie (132), traumatisme facial (113), fibromyalgie (133)
- 6 articles évaluaient une population comprenant des patients ayant un SED mais aussi avec d'autres pathologies, sans distinction entre elles dans l'analyse des données : diverses pathologies héréditaires des tissus conjonctifs (134), hypermobilité articulaire généralisée (135), syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne (136), syndrome d'hypermobilité articulaire (111), troubles du spectre de l'hypermobilité (137), pathologies diverses avec hypermobilité associée (112)
- 5 articles étaient focalisés sur une intervention chirurgicale des ATM (138–142)
- 1 article rapportait une étude rétrospective des dossiers médicaux de patients inclus dans un autre article par ailleurs (143)
- 2 articles étaient en langue non française ou anglaise : japonais (144) et italien (145)

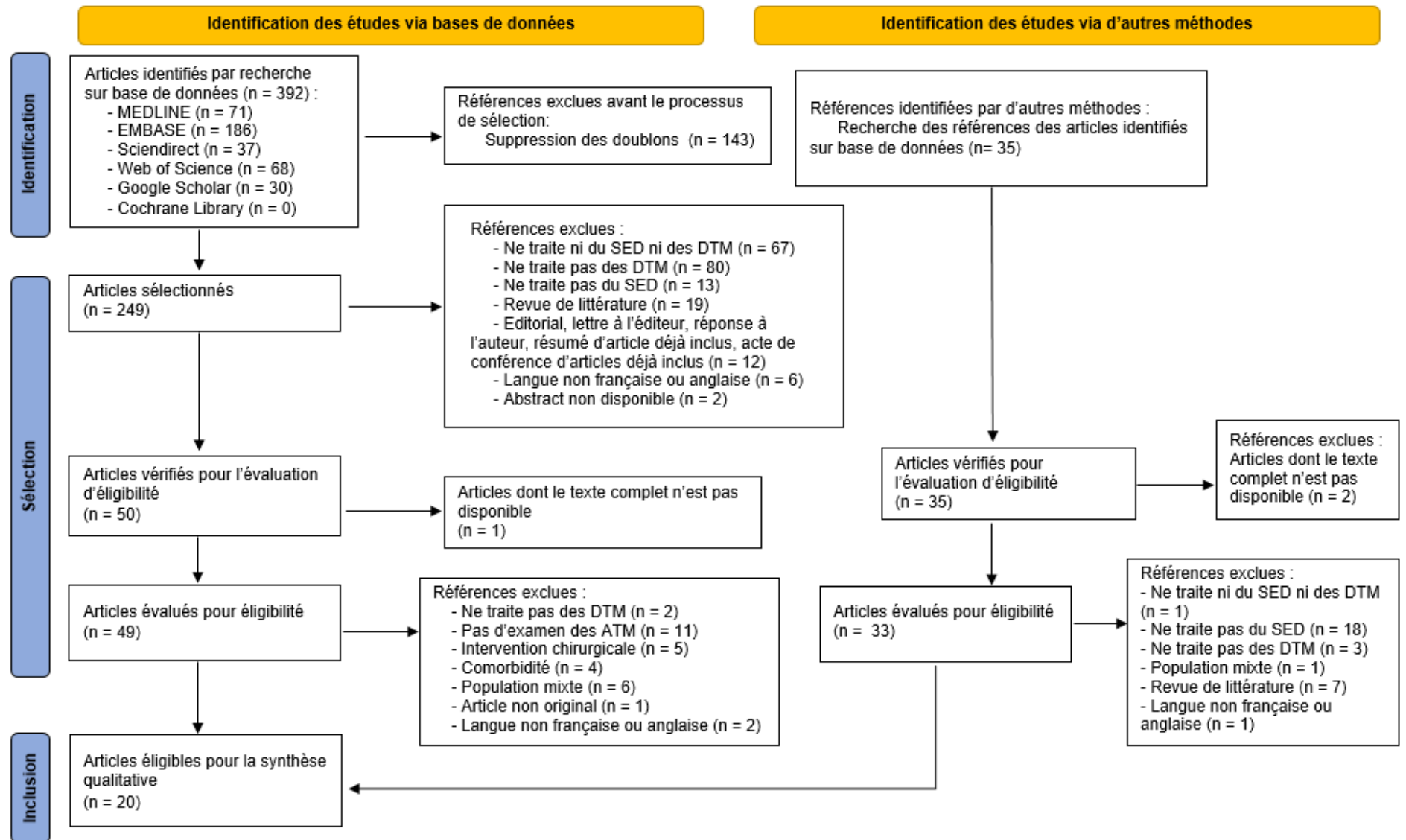
18 articles ont donc été sélectionnés pour la synthèse qualitative.

Concernant la recherche complémentaire manuelle, elle a permis d'identifier 35 articles. 2 articles ont été exclus car le texte complet n'a pas été retrouvé. Sur lecture complète des 33 articles restants, 31 ont été exclus. Un article ne traitait ni du SED ni des DTM, 18 articles ne traitaient pas du SED, 2 articles ne traitaient pas des DTM. Un article a été exclu car la population étudiée était mixte (mélange de patients ayant un SED avec des patients ayant un trouble du spectre de l'hypermobilité sans distinction dans les résultats). Enfin, ont été exclus 7 articles qui étaient des revues de littérature et un article en langue non française ou anglaise (polonais).

Deux articles ont donc été inclus pour la synthèse qualitative. (146,147)

En tout, 20 articles satisfaisaient les critères d'éligibilité et ont été inclus pour la synthèse qualitative. Le processus de sélection est résumé dans le diagramme de flux.

Figure 17 : Diagramme de flux résumant le processus de sélection des articles



2.2. Caractéristiques des études et risques de biais

20 études ont été sélectionnées pour la synthèse qualitative :

- 3 études cas-témoins (148–150) avec entre 14 et 31 cas chacune : 56 SEDh, 9 SEDc, 23 SEDv
- 7 études transversales (30,90,146,147,151–153) avec entre 21 et 108 patients chacune : 205 SEDh, 76 SEDc, 66 SEDmc, 1 SEDcv et 38 SED de type non renseigné.
- 10 rapports de cas (154–163) avec un à deux patients chacun : 3 SEDh, 2 SEDc et 6 SED de type non spécifié ou inconnu.

Au total, 504 individus ayant un SED diagnostiqué ont été inclus : 264 SEDh, 87 SEDc, 23 SEDv, 66 patients SEDmc, 1 SEDcv, 1 SEDd et 62 dont le type était inconnu ou incertain. L'âge des individus allait de 0 à 67 ans. 80% des individus dont le sexe était renseigné étaient des femmes.

Les critères de diagnostic du SED utilisés dans les études sont hétérogènes. Quelques études ont établi un diagnostic génétique associé ou non à un diagnostic clinique utilisant les critères de diagnostic de Villefranche ou de New-York. (30,90,148,150,152) Certaines études font un diagnostic uniquement clinique avec les critères de Villefranche. (146,149,153) Le reste des études n'explicite pas la méthode de diagnostic du SED. (151,154,156–163)

L'examen clinique ou radiologique des ATM ayant permis le diagnostic des DTM est également hétérogène, avec réalisation de panoramique, cone beam ou imagerie par résonance magnétique selon les cas. Des études suivent des recommandations de diagnostic des DTM : RDC/TMD (147,148) ou DC/TMD (149,150,153). Le reste des études n'explicite pas la méthode d'examen. (30,90,146,151,152,154–156,158–163).

Selon la grille de lecture du Joanna Briggs Institute, 8 études présentaient un faible risque de biais (148–150,153–156,163), 11 études un risque de biais modéré (30,90,146,147,151,152,157,158,160–162) et 1 étude un risque de biais élevé. (159)

Etudes	Type	Diagnostic du SED	Type de SED	Examen des ATM	Risque de biais
Bech et al. 2022	Cas-témoins	Critères de Villefranche + génétique	SEDh (n = 26)	DC/TMD	Faible
Carlesimo et al. 2012	Rapport de cas	NR	SEDh (n = 1)	NR	Modéré
Castori et al. 2010	Transversale	Critères de Villefranche	SEDh (n = 23)	NR	Modéré
Dabbas et al. 2008	Rapport de cas	NR	SEDh (n = 1)	NR	Modéré
De Coster et al. 2005	Transversale	Critères de Villefranche	SEDh (n = 16) SEDc (n = 9) SEDv (n = 6)	RDC/TMD	Faible
De Coster et al. 2003	Rapport de cas	NR	SEDd (n = 1)	NR	Faible
Di Giacomo et al. 2018	Transversale	NR	NR (n = 35)	DC/TMD	Modéré
Di Giacomo et al. 2021	Rapport de cas	NR	SEDh (n = 1)	NR	Faible
Diep et al. 2016	Cas-témoins	Critères de Villefranche	SEDh (n = 14)	RDC/TMD	Faible
Ferré et al. 2012	Cas-témoins	Critères de Villefranche + génétique	SEDv (n = 17)	RDC/TMD	Faible
Forghani et al. 2022	Transversale	Critères de New-York	SEDh (n = 108)	NR	Modéré
Fridrich et al. 1990	Rapport de cas	NR	SEDh (n = 1)	NR	Faible
Jones 1984	Rapport de cas	NR	SEDc (n = 1)	NR	Elevé
Létourneau et al. 2001	Rapport de cas	NR	NR (n = 1)	NR	Modéré

McDonald et al. 1996	Rapport de cas	NR	SEDc (n = 1) NR (n = 1)	NR	Faible
Minatogawa et al. 2022	Transversale	Génétique	SEDmc (n = 66)	NR	Modéré
Myers 1985	Rapport de cas	NR	NR (n = 1)	NR	Modéré
Norton et al. 1997	Rapport de cas	NR	NR (n = 1)	NR	Modéré
Ritelli et al. 2020	Transversale	Critères de New-York + génétique	SEDc (n = 75)	NR	Modéré
Song et al. 2020	Transversale	NR	SEDh (n = 76) SEDc (n = 1) SEDcv (n = 1) NR (n = 20)	NR	Modéré

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques des études
NR = non renseigné

2.3 Données des études

2.3.1 Prévalence des DTM

Dans les trois études de cohorte transversales et cas-témoins dont la population de base était composée de patients ayant un SED sans DTM a priori et qui utilisaient les critères RDC/TMD ou DC/TMD pour l'examen des ATM, la prévalence des DTM était de 100% chez 16 SEDh, 9 SEDc et 9 SEDv (153), 92,9% chez 14 SEDh (149) et 82% chez 17 SEDv (150). Les trois études cas-témoins ont montré une présence significativement supérieure des DTM chez les cas de SED (entre 82% (150) et 92,9% (149)) par rapport aux groupes contrôles (entre 6,9% (149) et 24% (150)) sur une population combinée de 30 patients dont 14 SEDh et 17 SEDv. L'étude de Bech ne précisait pas la prévalence totale des DTM. Quatre autres études transversales dont la méthode d'examen des ATM n'était pas documenté donnaient une prévalence des DTM entre 1,5% et 90%, variant selon les types de SED inclus dans la population de l'étude : 1,5% (SEDmc) (90), 28,8% (SEDh) (30), 32% (majorité de SEDh) (151), 57,1% (SEDh) (146) et 90% (SEDh) (152). Les études ayant une population composée de types de SED mixtes ne donnaient pas la prévalence totale des DTM en fonction du type. Toutes les études sauf celle de Minatogawa (90) étaient composées en majorité de patients ayant un SEDh, SEDc ou SEDv, soit les trois types de SED les plus fréquents. Notons que la majorité des patients présentaient plusieurs types de DTM à la fois. D'après De Coster, 89% des cas appartenaient à plusieurs groupes du RDC/TMD. (153) Diep nous précise que 50% faisaient partie du groupe I et II, 57,1% du groupe I et III, 7,14% du groupe I et II, et 21,4% des trois groupes à la fois du RDC/TMD. (149)

2.3.2 Myalgies

Les myalgies sont fréquentes. L'étude de Diep rapporte que 92,9% de ses cas de SEDh étaient dans le groupe I du RDC/TMD, c'est-à-dire avec des myalgies accompagnées ou non d'une limitation de l'ouverture buccale. (149) Di Giacomo rapporte une proportion quasi-similaire avec 93% des patients ayant un SED de type non précisé et un DTM qui ont des myalgies locales ou myofasciales. (147) De Coster constate que 83% de ses cas de SED (population mixte de SEDh, SEDc et SEDv) appartiennent au groupe I. (153) En revanche, l'étude de Bech rapporte seulement 19,2% de myalgie locales et 19,2% de myalgies avec douleur myofasciale référée dans sa population de SEDh (148), et Ferré 12% des cas appartenant au groupe I dans sa population de SEDv. (150) Notons que dans toutes ces études cas-témoins, les myalgies locales ou myofasciales étaient significativement plus présentes chez les cas de SED que dans les groupes contrôles. L'étude de Bech précise de plus que parmi ses cas de SEDh, 88,5% ressentaient une douleur lors de l'examen à la palpation du muscle temporal et 96,2% à la palpation du masséter. (148) Parmi les dix rapports de cas, quatre présentaient des cas de SED (type hypermobile ou non précisé) avec des myalgies : au niveau du temporal (154,156), du masséter bilatérales (154) ou unilatérales (157), du ptérygoïdien latéral (154) et non précisées (162).

2.3.3 Arthralgies

Les arthralgies sont fréquentes. Bech en compte chez 23,1% de ses cas de SEDh (148) et Ferré chez 41% de ses cas de SEDv. (150) Quant à Di Giacomo, il en rapporte 70% parmi tous les DTM de sa population de patients avec un SED. (147) L'étude de De Coster rapportait 79% des patients avec un SED dans le groupe III du RDC/TMD dont 51% d'arthralgies bilatérales et 28% d'arthralgie unilatérales. (153) L'étude de Diep rapportait 64,3% des cas de SEDh comme appartenant au groupe III sans préciser le sous-groupe. (149) Quatre études parmi les rapports de cas présentaient également des patients avec une arthralgie unilatérale (156,158) ou bilatérale (154,163). Bech précise que 65,4% des cas de SEDh présentaient une douleur à la palpation des ATM lors de l'examen. (148)

2.3.4 Désunions condylo-discales

Les désunions condylo-discales (DCD) sont fréquentes. Dans les études de Diep, Ferré et De Coster, les patients avec un SED font partie respectivement à 57,1% (149), 71% (150) et 100% (153) du groupe II du RDC/TMD, sans précision sur la présence d'une potentielle réduction de la désunion ou d'une limitation de l'ouverture buccale. De Coster précise que 78% des patients avaient une DCD bilatérale et 22% une DCD unilatérale. (153) Bech nous indique que 53,8% de ses cas de SEDh avaient une DCD irréductible sans limitation de l'ouverture buccale. (148) Les études cas-témoins de Diep et Ferré montraient une proportion significativement plus élevée de cas de SED dans le groupe II, c'est-à-dire avec des DCD, par rapport aux groupes contrôles. (149,150) En revanche, l'étude de Bech indique que seulement 7,7% des cas de SEDh avaient une DCD irréductible et ouverture buccale limitée, et 15,4% une DCD réductible, ce qui était non significativement supérieur au groupe contrôle. (148) Di Giacomo nous indique que 60% des patients avec un SED et un DTM présentaient une DCD réductible et qu'il n'y avait aucune DCD irréductible. (147) Concernant les rapports de cas, McDonald et Fridrich rapportaient chacun un patient avec respectivement une DCD irréductible bilatérale (163) et une DCD irréductible unilatérale (156). Aucun des dix rapports de cas ne rapportait de DCD réductible.

2.3.5 Gnathosonies

Peu d'études renseignaient sur la présence de gnathosonies. L'étude de Bech indique que parmi sa population de patients avec un SEDh, 65,4% avaient des claquements, 57,5% des crépitements et 88,5% des claquements et crépitements combinés. (148) Tous étaient significativement plus fréquents par rapport au groupe contrôle. Parmi les dix rapports de cas, cinq rapportaient des gnathosonies : claquements bilatéraux (157,159,162) ou unilatéraux (156) et crépitements (156,163).

2.3.6 Subluxations et luxations

Les subluxations ou luxations des ATM sont extrêmement fréquentes dans le SED. De Coster et Di Giacomo les ont comptées chez 100% des patients de leur échantillon. (147,153) Castori rapportait 57,1% de son échantillon de patients avec un SEDh qui en présentaient de manière récurrente. (146) En revanche pour Minatogawa, ils n'étaient que 1,5% dans son échantillon de patients avec un SEDmc. (90) Parmi les dix rapports de

cas, sept rapportaient des luxations ou subluxations des ATM (154,155,159–163) dont quatre étaient précisées bilatérales (154,160–162), et un rapport de cas rapportait un antécédent de subluxation uniquement. (159)

2.3.7 Pathologies dégénératives des ATM

Quelques études ont réalisé un examen radiologique des ATM des patients avec un SED. Parmi elles, l'étude de Diep est la seule à ne pas objectiver de différence significative par rapport au groupe contrôle. (149) De même, l'étude de Bech montre que les cas de SED souffrent d'une multitude d'atteintes des ATM mais non significativement supérieures par rapport au groupe contrôle : hyperplasie condyalaire, aplatissement des surfaces articulaires, kyste sous-cortical, érosion des surfaces articulaires, ostéophytes, sclérose généralisée, déformation du condyle et sclérose sous-corticale de l'éminence temporale ou de la cavité glénoïde. Seule la sclérose sous-corticale du condyle était significativement plus présente dans les cas de SED par rapport au groupe contrôle (58% contre 26%). (148) Ferré et al rapportent que 43,8% de ses cas de SEDv avaient un remodelage prématuré des surfaces articulaires. (150) Di Giacomo et al estiment que 26% de leur échantillon de patients avec un SED et un DTM présentaient une pathologie dégénérative des ATM, sans précision sur le type d'atteinte. (147) Concernant les rapports de cas, trois donnaient des informations sur d'éventuels signes radiologiques. Celui de McDonald présentait deux patients (SEDc et un SED non précisé) ayant une érosion corticale, un remodelage osseux, des ostéophytes, une pathologie dégénérative du disque bilatérale et une perforation du disque unilatérale. (163) Fridrich rapportait un cas de SEDh avec une perforation du disque unilatérale et une érosion de la surface articulaire condylienne unilatérale. (156) Enfin, le rapport de cas de Gi Giacomo rapportait un aplatissement bilatéral des cavités glénoïdes. (154)

2.3.8 Céphalalgies et cervicalgies

Les céphalalgies et cervicalgies étaient peu renseignées dans les études. Bech rapporte 50% de céphalalgies ayant pour cause un DTM, et 88,5% de céphalalgies toutes causes confondues dans ses cas de SEDh. (148) Cela était significativement supérieur au groupe contrôle. Deux rapports de cas indiquaient une céphalalgie chez leur patient (154,163) notamment temporale et occipitale bilatérale (154), et une étude indiquait une cervicalgie bilatérale (154).

2.3.9 Altération de la cinématique mandibulaire

La cinématique mandibulaire était altérée chez les patients avec un SED dans plusieurs études. Celle de Diep rapporte une limitation de la diduction chez 57,1% de ses cas de SEDh, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe contrôle. (149) Dans le rapport de cas de De Coster, le patient avec un SEDd souffrait d'une limitation de la diduction et de la protrusion avec des sursauts et déviations lors de l'ouverture buccale. (155) Fridrich rapportait également des déviations à l'ouverture buccale chez son patient avec un SEDh. (156) L'ouverture buccale semble le plus souvent augmentée dans les études (155,157,162,163) mais est parfois diminuée (156,163). De plus, cette cinématique

mandibulaire est douloureuse comme on le voit dans l'étude de Bech où 57,7% des cas de SEDh éprouvent de la douleur à l'ouverture buccale maximale, 38,5% lors des mouvements de latéralité et 34,6% lors des mouvements de protrusions, ce qui était à chaque fois significativement supérieur au groupe contrôle. (148)

Auteurs	Type de SED	Nombre de patients (genre)	Age	Protocole d'examen des ATM	% de DTM	Types de DTM selon RDC/TMD ou DC/TMD	Signes et symptômes cliniques de DTM	Signes radiologiques
Bech et al. 2022	SEDh	26 (22 femmes)	20-50	DC/TMD (Axe I)	NR	- Myalgie locale (19,2%) - Myalgie avec douleur myofasciale référée (19,2%) - Arthralgie (23,1%) - Céphalalgie d'origine DTM (50%) - Pathologie dégénérative de l'ATM (38,5%) - Désunion condylo-discale irréductible avec ouverture buccale normale (53,8%) - Désunion condylo-discale irréductible avec ouverture buccale limitée (7,7% NS) - Désunion condylo-discale réductible (15,4% NS)	- Douleur faciale (88,5%) - Céphalalgie (88,5%) - Douleur à l'ouverture buccale maximale (57,7%) - Douleur mouvements de latéralité (38,5%) - Douleur mouvements de protrusion (34,6%) - Douleur palpation temporal (88,5%) - Douleur palpation masséter (96,2%) - Douleur palpation ATM (65,4%) - Gnathosonie claquement (65,4%) - Gnathosonie crépitement (57,5%) - Gnathosonie claquement + crépitement (88,5%)	- Sclérose sous-corticale du condyle (58%) - Hyperplasie condyalaire (31% NS) - Aplatissement des surfaces articulaires (65% NS) - Kyste sous-cortical (8% NS) - Erosion des surfaces articulaires (2% NS) - Ostéophyte (27% NS) - Sclérose généralisée (3% NS) - Déformation du condyle (27% NS) - sclérose sous-corticale de l'éminence temporale ou de la cavité glénoïde (15% NS)
Diep et al. 2016	SEDh	14 (14 femmes)	28-46	RDC/TMD	92.9%	- Groupe I : 92,9% - Groupe II : 57,1% - Groupe III : 64.3% - Groupe I + II : 50% - Groupe I + III : 57,1% - Groupe II + III : 7,14% - Groupe I + II + III : 21,42%	- Douleur spontanée ou provoquée à l'examen (92.9%) - Limitation de la diduction (57,1)	Pas de différence significative

Ferré et al. 2012	SEDv	17 (5 femmes)	24-44	RDC/TMD	82%	- Groupe I : 12% - Groupe II : 71% - Groupe III : 59%	- Arthralgie (41%)	- Remodelage prématuré des surfaces articulaires (43,8%)
-------------------	------	------------------	-------	---------	------------	--	-----------------------------	---

Tableau 6 : Résumé des études cas-témoins. Les pourcentages en gras démontrent une proportion statistiquement significative supérieure dans le groupe des cas par rapport au groupe contrôle (NR = non renseigné ; NS = non significatif par rapport au groupe contrôle)

Auteurs	Type de SED	Nombre de patients et genre	Age	Protocole d'examen des ATM	DTM	Type de DTM selon RDC/TMD ou DC/TMD	Signes et symptômes de DTM
Castori et al. 2010	SEDh	21 (18 femmes)	8-58	NR	57,1%		Luxations récurrentes (57,1%)
De Coster et al. 2005	SEDh (n=16) SEDC (n=9) SEdv (n=6)	31 (11 femmes)	4-61	RDC/TMD	100%	- Groupe I : 83% - Groupe II : 100% - Groupe III : 79% - Plusieurs groupes : 89%	- Douleur myofasciale (83%) - Désunion condylo-discale unilatérale (22%) - Désunion condylo-discale bilatérale (78%) - Arthralgie unilatérale (28%) - Arthralgie bilatérale (51%) - Luxations récurrentes (100%)
Di Giacomo et al. 2018	NR + DTM	38 (30 femmes)	≈ 34	DC/TMD (Axe I)	NP	- Désunion condylo-discale réductible (60%) - Subluxation (100%) - Pathologie dégénérative de l'ATM (26%) - Arthralgie (70%) - Myalgie locale ou myofasciale (93%)	NR
Forghani et al. 2022	SEDh	108 (NR)	NR	NR	90%		NR
Minatogawa et al. 2021	SEDmc	66 (NR)	0-59	NR	1,5%		Luxations récurrentes (1,5%)

Ritelli et al. 2020	SEDc	75 (NR)	3-67	NR	28,8%		NR
Song et al. 2020	SEDh (n=76) SEDc (n=1) SEDcv (n=1) Inconnu (n=20)	98 (94 femmes)	18-67	NR	32%		NR

Tableau 7 : Résumé des études transversales. Aucune étude n'a étudié les signes radiologiques (NR = non renseigné. NP = non pertinent)

Auteurs	Type de SED	Genre	Age	Symptômes de DTM	Symptômes radiologiques
Carlesimo et al. 2011	SEDh	Femme	56	Luxation bilatérale des ATM	
Dabbas et al. 2008	SEDh	Femme	36	Luxation bilatérale des ATM	
De Coster et al. 2003	SEDd	Femme	13	- Limitation de la diduction - Limitation de la protrusion - Augmentation de l'ouverture buccale - Sursauts et déviations à l'ouverture buccale - Subluxations	
Di Giacomo et al. 2021	SEDh	Femme	33	- Arthralgie unilatérale - Subluxation bilatérale - Myalgie bilatérale (masséter, ptérygoïdien latéraux, faisceaux antérieur, médial et postérieur des temporaux) - Céphalalgie d'origine DTM bilatérale (temporale, occipitale) - Cervicalgie bilatérale	- Aplatissement bilatéral des cavités glénoïdes
Fridrich et al. 1990	SEDh	Femme	30	- Limitation de l'ouverture buccale - Gnathosonie claquement + crépitement unilatéral - Déviation à gauche à l'ouverture buccale - Arthralgie unilatérale - Désunion condylo-discale irréductible unilatérale - Myalgie (temporale)	- Suggestion d'érosion de la surface articulaire condylienne droite. - Perforation du disque unilatérale

Jones 1984	SEDc	Femme	17	- Gnathosonie claquement bilatéral - Antécédent de subluxation	
Létourneau et al. 2011	Inconnu	NR	12	- Gnathosonie claquement bilatéral - Myalgie unilatérale (masséter) - Augmentation ouverture buccale	
McDonald et al. 1996	SEDc (n=1) Inconnu (n=1)	Femme	31-49	- Limitation ouverture buccale - Augmentation ouverture buccale - Subluxation - Gnathosonie crépitement - Désunion condylo-discale bilatérale irréductible bilatérale - Arthralgie bilatérale - Céphalalgie	- Erosion corticale - Remodelage osseux - Ostéophytes - Pathologie dégénérative du disque bilatérale - Perforation du disque unilatérale
Norton et al. 1997	inconnu	Homme	14	- Gnathosonie claquement bilatéral - Myalgie - Subluxation bilatérale - Augmentation ouverture buccale	
Myers 1985	Inconnu	Femme	21	Arthralgie unilatérale	

Tableau 8 : Résumé des rapports de cas. Le protocole d'examen des ATM n'est renseigné dans aucune des études.

3. Discussion

3.1 Analyse des données

À notre connaissance, ceci est la première revue systématique de littérature évaluant les DTM chez les patients atteints du SED. La stratégie de recherche a été faite avec des critères d'inclusions et d'exclusion aussi larges que possible, étant attendu que les études sur ce sujet seraient très peu nombreuses dans la littérature. Les femmes constituaient la majorité des patients dans la plupart des études, mais cela reflète la prévalence plus élevée du SED dans cette population. (8)

Les résultats ont montré que les DTM touchent les patients avec les types classique, hypermobile, vasculaire, musculocontractural et dermatosparaxis. L'étude de Song comprenait également un type cardio-valvulaire mais la présentation des résultats ne permettait pas de dire s'il avait un DTM ou non. Les études cas-témoins incluses montrent que les DTM semblent plus présents chez les patients atteints du SED que dans la population générale. Les types classique, hypermobile, vasculaire semblent être très sujets aux DTM au contraire du type musculocontractural. Le nombre trop faible de type cardiovalvulaire et dermatosparaxis ne permet pas de conclure. On observe que tous les types de DTM sont présents : myalgies, arthralgies, troubles discaux, pathologies dégénératives des ATM, luxations et subluxations. La majorité des patients cumulait d'ailleurs plusieurs types de DTM. La douleur, qu'elle ait pour origine les muscles masticateurs ou l'ATM, semble omniprésente.

Cette association entre SED et DTM a aussi été montrée par des études que nous n'avons pas incluses dans l'analyse qualitative. Elles évaluent uniquement par questionnaire les symptômes de DTM chez des patients avec un SED. Par exemple, l'étude de Hagberg en 2004 (129) rapporte les symptômes de DTM de 114 patients avec un SED, dont 37 SEDh, 12 SEDc, 5 SEDv, 7 SEDp et 53 de type inconnu, et les compare à un groupe contrôle. Sur tous les patients interrogés, 44% déclaraient avoir des problèmes aux ATM et la moitié ressentait de la douleur aux muscles masticateurs. 65% rapportaient une hypermobilité des ATM lors de l'ouverture buccale maximale, causant un blocage articulaire permanent dans la moitié des cas. 67% des cas rapportaient un claquement articulaire et 57% un crépitement au cours du dernier mois. Tous ces symptômes étaient significativement supérieurs au groupe contrôle. En revanche, la longueur d'ouverture buccale était similaire entre les cas de SED et le groupe contrôle. Dans une autre étude de 2004 adoptant la même conception (130), Hagberg constate que ce sont les symptômes de DTM qui sont les symptômes bucco-dentaires les plus fréquents chez les patients avec un SED et conclut que ces derniers sont à risque de développer un DTM. Une étude publiée en 2023 par Willich constate également ce lien entre SED et DTM. Un questionnaire a été proposé à 259 patients (230 SEDh et 29 SEDc) afin d'évaluer la prévalence et le type de DTM, la douleur chronique et les troubles psychologiques. 46,3% des patients rapportaient avoir un diagnostic de DTM (43,6% des SEDh et 11,2% des SEDc) dont 70% avaient une gnathosonie de type claquement ou crépitement à droite, 68,3% à gauche et 93,3% avaient une douleur des muscles masticateurs. 49,4% des patients se plaignaient

de luxation des ATM, 57,9% de douleurs musculaire au niveau de la joue, 84,9% de douleur musculaire au niveau de l'angle mandibulaire et 49,4% de douleur musculaire dans la région temporale. Seulement 10% ne se plaignaient d'aucune douleur ou rigidité des muscles masticateurs et 11,2% d'aucune douleur lors de la cinématique mandibulaire. Cette étude semble en accord avec celle de Ritelli qui évaluait les DTM dans une population de SEDc à 28,8%. (30) Les études de Hagberg et Willich confirment nos résultats avec une proportion élevée de DTM dans le SED, et en particulier chez les patients avec un SEDh. L'étude de Willich semble aussi montrer qu'il existe un sous-diagnostic des DTM chez les patients avec un SED, étant donné que le nombre de symptômes rapportés par les patients était largement supérieur au nombre de diagnostics de DTM faits par un professionnel de santé.

La prévalence des DTM est estimée à entre 5% et 15% des adultes de la population générale. (102) D'après une méta-analyse publiée en 2020, la prévalence des DTM diagnostiqués avec le RDC/TMD ou le DC/TMD dans la population générale est de 31% chez l'adulte et de 11% chez l'enfant. (164) Les études cas-témoins de Diep et Ferré nous ont permis de calculer une prévalence moyenne de 87% de DTM diagnostiqués avec le RDC/TMD chez les cas de SED (14 SEDh et 17 SEDv) contre 14,4% dans la population contrôle. (149,150) En rajoutant l'étude transversale de De Coster (153), la prévalence des DTM diagnostiqués avec le RDC/TMD ou le DC/TMD est de 95%, sur un échantillon combiné de 61 SED dont 30 SEDh, 9 SEDc, 23 SEDv, soit les trois types les plus fréquents. En combinant les échantillons de toutes les études, y compris celle ne détaillant pas la méthode de diagnostic des DTM, on peut calculer une prévalence moyenne des DTM de 51,4% sur 430 patients dont 235 SEDh, 84 SEDc, 66 SEDmc, 23 SEDv, 1 SEDcv et 20 SED de type non précisés (30,90,146,148–153) Si on enlève l'étude de Minatogawa (90) et son échantillon de 66 SEDmc qui est un type très rare, on obtient une prévalence moyenne de 60,4% de DTM. D'après nos résultats, la prévalence des DTM dans tous les types de SED confondus semble supérieure à celle de la population générale. Si on considère chaque type individuellement, les trois types les plus prévalents (SEDh, SEDc et SEDv) ont une prévalence de DTM qui semble aussi supérieure à la population générale. En revanche, les DTM ne sont pas fréquents dans le SEDmc même si l'étude en question n'a reporté que les luxations des ATM sans préciser son protocole d'examen ce qui peut être source de biais. Aucun test statistique n'a été réalisé concernant les données de prévalence que nous avons calculées afin de savoir s'il existe une différence significative par rapport aux groupes contrôles combinés.

On constate que la majorité des patients ont plusieurs symptômes de DTM à la fois : myalgies, troubles discaux, arthralgies, sur une ou les deux ATM. La douleur est très présente et la cinématique mandibulaire s'en retrouve restreinte. Comme on l'a vu, les gnathosonies de type claquement et crépitement sont aussi présentes. Des études ont déjà démontré que ces symptômes survenaient sur des ATM hypermobiles en raison de la désunion du disque et du condyle lors de la position d'hyperextension de l'ATM.

Cette association entre SED et DTM peut s'expliquer par l'hypermobilité des ATM chez les patients atteints du SED. Celle-ci entraîne une instabilité articulaire, des luxations et subluxations à répétition ce qui use les structures musculaires, ligamentaires, osseuses et articulaires, notamment par la formation d'une hémarthrose aboutissant à terme à une

limitation de la cinématique mandibulaire. (153) Cette hypermobilité est sans doute causée par les anomalies du collagène et des protéines de la MEC causées par les mutations génétiques du SED. En effet, l'ATM est constituée de fibrocartilage au niveau de la tête condylienne, de ligaments, d'un disque et de tissus rétrodiscaux composés en grande partie de collagène, notamment de type I (anormal dans le SEDc et le SEDv), de type III (anormal dans le SEDv) et de type V (anormal dans le SEDc). (165) L'hypermobilité est aussi potentialisée par les troubles de la proprioception fréquents dans le SED qui entraînent des excursions de la mandibule trop importantes menant à des lésions des tissus attenants à force de microtraumatismes répétés. (166)

La présence de pathologies dégénératives des ATM dans le SED peut aussi s'expliquer par les anomalies de la MEC étant donné que l'os est composé de tissu conjonctif spécialisé avec une MEC minéralisée. (167) Cependant les remodelages osseux observés n'entraînent pas forcément des symptômes de DTM et peuvent n'être que des adaptations physiologiques de l'ATM. (168)

3.2 Limites

Les disparités de diagnostic du SED constituent une limite à l'analyse des résultats, surtout concernant le SEDh. En effet, avec la publication de la nouvelle classification de New-York en 2017, un nombre non négligeable d'individus diagnostiqués selon les critères de Villefranche ne remplissaient plus les nouveaux critères et n'avaient donc plus le diagnostic de SED après 2017. Une nouvelle entité nosologique a été créée pour ces patients : les troubles du spectre de l'hypermobilité (Hypermobility Spectrum Disorders ou HSD). Les études incluses ont été publiées entre 1984 et 2022, les critères de diagnostic étaient donc différents, ce qui rend la comparabilité des échantillons de SEDh difficile. De plus les individus inclus dans la majorité des études n'avaient pas un diagnostic de SED confirmé par analyse génétique, pouvant entraîner des erreurs de diagnostic. Cela a pu causer des erreurs dans la prévalence de DTM calculée pour les trois types les plus fréquents (SEDc, SEDh et SEDv). Il sera intéressant de voir les études futures utilisant les critères de New-York pour le diagnostic du SED afin de discriminer les patients avec un HSD et les patients avec un SEDh et de mieux objectiver la présence de DTM chez ces derniers.

De même, toutes les études n'utilisaient pas les mêmes critères de diagnostic des DTM. Seules les études de Bech et de Di Giacomo (147,148) utilisaient le DC/TMD qui est la méthode de diagnostic de référence actuellement. Beaucoup d'études ne mentionnaient pas leur méthode de diagnostic des DTM car l'examen des ATM n'était pas central dans leur objectif. Certaines études ne renseignaient que sur la prévalence des DTM sans donner de précision sur les types de DTM rencontrés. Parmi elles, certaines ne renseignaient que sur les luxations ou subluxations des ATM. De plus, la différenciation entre subluxation (réduction possible par le patient) et luxation proprement dite (réduction possible par un praticien) n'était pas clairement définie dans les études et les deux termes étaient parfois confondus. Cela nuit grandement à la comparabilité des études. Les résultats peuvent donc être biaisés avec des symptômes de DTM non reportés par défaut d'examen approfondi ou standardisé.

Les études n'ont pas permis de calculer une prévalence de chaque type de DTM selon le type de SED car tous les types étaient confondus dans la présentation des résultats. Aucune étude traitant des DTM n'a été trouvée concernant les SED arthrochaliasique, cyphoscoliotique, classic-like de type 1 ou 2, spondylosydplasique, myopathique, parodontal et syndrome de la cornée fragile.

D'autres études utilisant les critères de New-York pour le diagnostic du SED et le DC/TMD pour le diagnostic des DTM sont donc nécessaires afin d'obtenir une uniformité dans les populations de patients et permettre une mesure plus précise et moins biaisée de la présence des DTM chez les patients atteints du SED.

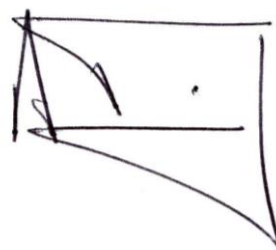
CONCLUSION

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) désigne un groupe de pathologies rares d'origine génétique qui affectent les tissus conjonctifs. Quatorze types sont à ce jour décrits. Parmi les symptômes fréquents, on retrouve une peau hyperextensible, une fragilité tissulaire et une hypermobilité articulaire. Cette hypermobilité peut toucher toutes les articulations du corps, y compris l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) et provoquer des désordres temporo-mandibulaires (DTM) chez les patients. Notre revue systématique de littérature a pu montrer que la prévalence des DTM était supérieure dans la population de SED par rapport à la population générale. Tous les types et symptômes de DTM étaient présents chez les patients atteints du SED, que ce soit les troubles musculaires ou articulaires. Les DTM participent à la douleur chronique et à la détresse psychologique présentes chez ces patients.

Les manifestations bucco-dentaires du SED sont nombreuses : retard de cicatrisation post-chirurgicale, anomalie et fragilité des tissus mous, anomalies dentaires, maladie parodontale précoce et sévère. La susceptibilité des patients à développer un DTM est aussi à prendre en compte. Le diagnostic de DTM a même été à l'origine d'un diagnostic de SED dans quelques études publiées. Le chirurgien-dentiste omnipraticien ou spécialisé en occlusodontie a donc un rôle à jouer dans le diagnostic et la prise en charge de ce syndrome complexe en collaboration avec l'équipe multidisciplinaire.



Le président du jury
et co-directeur de thèse
Pr Florent Destruhaut



Le directeur de thèse
Dr Antonin Hennequin

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

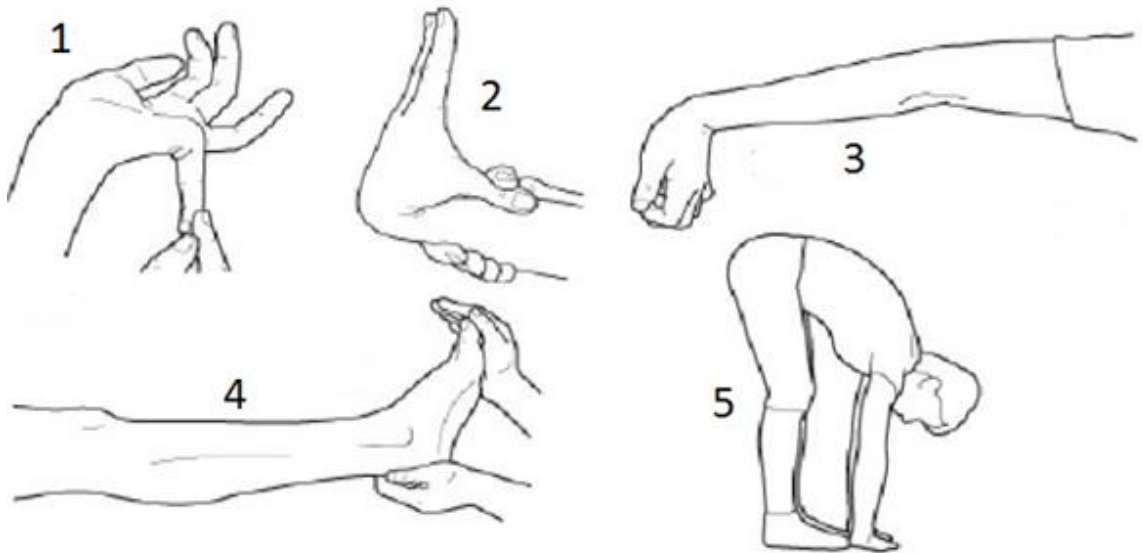
Tableau 1 : Correspondance entre les types de SED selon les classifications	18
Tableau 2 : Résumé des différents types de SED groupés par étiopathogénie commune selon la classification internationale de New-York	19
Tableau 3 : Les 13 types de SED selon la classification internationale de New-York	21
Tableau 4 : Résumé de la stratégie de recherche par mot-clés dans les bases de donnée	50
Tableau 5 : Résumé des caractéristiques des études	56
Tableau 6 : Résumé des études cas-témoins	63
Tableau 7 : Résumé des études transversales	65
Tableau 8 : Résumé des rapports de cas	67

Figures

Figure 1 : Assemblage du collagène de la fibrille de collagène I/V	21
Figure 2 : Quelques manifestations cliniques du SEDc	23
Figure 3 : Comparaison entre l'atteinte cutanée du SEDh et du SEDc	25
Figure 4 : Visibilité excessive du réseau veineux par transparence dans le SEDv.....	27
Figure 5 : Similarité entre les manifestations cliniques du SEDcl1 et du SEDc	28
Figure 6 : Quelques manifestations cliniques du SEDcl2	30
Figure 7 : Quelques manifestations cliniques du SEDa.....	32
Figure 8 : Mécanisme étiopathogénique dans le SEDd	33
Figure 9 : Dysmorphie faciale chez deux patientes atteintes du SEDd	33
Figure 10 : Quelques manifestations cliniques du SEDk	35
Figure 11 : Quelques manifestations cliniques du SEDcf	37
Figure 12 : Mécanisme étiopathogénique dans le SEDsp-B4GALT7 et le SEDsp-B3GALT6	39
Figure 13 : Quelques manifestations clinique chez une patiente atteinte du SEDsp	40
Figure 14 : Mécanisme étiopathogénique dans les deux sous-types de SEDmc	42
Figure 15 : Quelques manifestations cliniques du SEDmc	43
Figure 16 : Quelques manifestations du SEDp	46
Figure 17 : Diagramme de flux résumant le processus de sélection des articles.....	54

ANNEXES

Critères de Beighton pour diagnostic de l'hypermobilité articulaire généralisée



1. Dorsiflexion passive des auriculaires au-delà de 90° (1 point par main)
2. Apposition passive des pouces sur les fléchisseurs de l'avant-bras (1 point par main)
3. Hyperextension du coude au-delà de 10° (1 point par coude)
4. Hyperextension du genou au-delà de 10° (1 point par genou)
5. Flexion du tronc vers l'avant avec les genoux complètement étendus de sorte que les paumes de main peuvent reposer à plat sur le sol (1 point)

Catégories de DTM selon le RDC/TMD d'après Dworkin et LeResche

Diagnostic subgroups according to RDC/TMD

Group I Muscle diagnoses

Ia – myofascial pain

Ib – myofascial pain with limited opening

Group II Disk displacement

IIa – disk displacement with reduction

IIb – disk displacement without reduction
with limited opening

IIc – disk displacement without reduction
without limited opening

Group III Arthralgia, osteoarthritis, and osteoarthritis

IIIa – arthralgia

IIIb – osteoarthritis of temporomandibular joint

IIIc – osteoarthritis of temporomandibular joint

Catégories de DTM selon l'axe I du DC/TMD d'après Schiffman

GROUPE I Désordres articulaires	GROUPE II Désordres des muscles masticateurs	GROUPE III Céphalées de tension (CT)	GROUPE IV Structures asso- ciées
I.1. Douleur articulaire – Arthralgie / arthrite I.2. Désordres articulaires – Désunion discale réductible – DDR avec blocage intermittent – Désunion discale irréductible (DDI) avec limitation de l'ouverture buccale (OB) – Désunion discale irréductible (DDI) sans limitation OB – Adhérence – Ankylose – Subluxation – Luxation condylo-temporale I.3. Maladies articulaires dégénératives – Systémiques – Ostéoarthrite – Ostéochondrite – Ostéonécrose, – Chondromatose synoviale – Résorption condylienne idiopathique	II.1. Douleur musculaire – Mylagie localisée – Douleur myofasciale – Douleur myofasciale référée – Tendinite – Myosite – Myospasmes II.2. Contracture II.3. Hypertrophie II.4. Néoplasie II.5. Désordres cinétiques – Dyskinésie orofaciale – Dystonie oromandibulaire II.6. Douleur musculaire d'origine systémique ou centrale – Fibromyalgie – Douleur généralisée	+/- épisodes de CT impliquant le muscle temporal – CT chroniques impliquant le muscle temporal	– Hyperplasie des processus coronoides

Risques de biais des études éligibles selon le Joanna Briggs Institute

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bech et al. 2022										
Diep et al. 2016										
Ferré et al. 2012										

Etudes cas-témoins

	1	2	3	4	5	6	7	8
Castori et al. 2010								
De Coster et al. 2005								
Di Giacomo et al. 2018								
Forghani et al. 2022								
Minatogawa et al. 2021								
Ritelli et al. 2020								
Song et al. 2020								
Minatogawa et al. 2021								

Etudes transversales

	1	2	3	4	5	6	7	8
Carlesimo et al. 2001								
Dabbas et al. 2008								
De Coster et al. 2003								
Di Giacomo et al. 2021								
Fridrich et al. 1990								
Jones 1984								
Létourneau et al. 2001								
McDonald et al. 1996								
Myers 1985								
etNorton et al. 1997								

Rapports de cas

Oui
 Non
 Non renseigné
 Non applicable

Grilles de lecture des risques de biais selon le Joanna Briggs Institute

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	☐	☐	☐	☐
2. Were cases and controls matched appropriately?	☐	☐	☐	☐
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	☐	☐	☐	☐
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
6. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	☐	☐	☐	☐
10. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Grille de lecture des risques de biais pour les études cas-témoins

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	☐	☐	☐	☐
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	☐	☐	☐	☐
5. <u>Were</u> confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Grille de lecture des risques de biais pour les études transversales

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	☐	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☐	☐	☐	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	☐	☐	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	☐	☐	☐	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	☐	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	☐	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	☐	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	☐	☐	☐	☐

Grille de lecture des risques de biais pour les rapports de cas

BIBLIOGRAPHIE

1. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 30 juill 2020;6(1):64.
2. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. juill 2012;82(1):1-11.
3. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders* [Internet]. 2002 [cité 9 mai 2023]. p. 431-523. Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/0471221929.ch9>
4. Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, Lammens M, Schalkwijk J, Zwarts MJ, et al. Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Neurol*. juin 2009;65(6):687-97.
5. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Quality of life in the classic and hypermobility types of Ehlers-Danlos syndrome [corrected]. *Ann Neurol*. janv 2010;67(1):145-6; author reply 146-147.
6. 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.
7. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr*. oct 1999;135(4):494-9.
8. Kulas Søbørg ML, Leganger J, Quitzau Mortensen L, Rosenberg J, Burcharth J. Establishment and baseline characteristics of a nationwide Danish cohort of patients with Ehlers–Danlos syndrome. *Rheumatology*. 1 mai 2017;56(5):763-7.
9. Demmler JC, Atkinson MD, Reinhold EJ, Choy E, Lyons RA, Brophy ST. Diagnosed prevalence of Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case–control comparison. *BMJ Open*. 1 nov 2019;9(11):e031365.
10. 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*. mars 2017;175(1):8-26.
11. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology*. 1 mai 2006;45(5):502-7.
12. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. janv 2011;3(1):a004978.
13. EHLERS E. Cutis laxa, Neigung Zu Haemorrhagien in der Haut, Lockerung mehrerer Artikulationen. *Dermatol Zschr*. 1 janv 1901;8.
14. Danlos H. Un cas de cutis laxa avec tumeurs par comtusion chronique des coudes et des genoux. *Bull Soc Franc Dermatol Syph*. 1908;19:70-2.
15. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *British Journal of Haematology*. 2008;141(1):32-5.

16. Barabas AP. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s). *Br Med J*. 3 juin 1967;2(5552):612-3.
17. Beighton P. Ehlers-Danlos syndrome (two cases). *Proc R Soc Med*. oct 1968;61(10):987-8.
18. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. Mosby; 1972.
19. 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.
20. 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.
21. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med*. juin 2018;20(6):562-73.
22. 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.
23. Birk DE. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron*. avr 2001;32(3):223-37.
24. Wenstrup RJ, Florer JB, Brunskill EW, Bell SM, Chervoneva I, Birk DE. Type V Collagen Controls the Initiation of Collagen Fibril Assembly *. *Journal of Biological Chemistry*. 17 déc 2004;279(51):53331-7.
25. Hausser I, Anton-Lamprecht I. Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification. *Hum Genet*. avr 1994;93(4):394-407.
26. Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Lê T, Sakalihasan N, Lapière CM, et al. Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum Mutat*. avr 2007;28(4):387-95.
27. Remvig L, Duhn P, Ullman S, Arokoski J, Jurvelin J, Safi A, et al. Skin signs in Ehlers–Danlos syndrome: clinical tests and para-clinical methods. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. nov 2010;39(6):511-7.
28. 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.
29. Colman M, Syx D, de Wandele I, Rombaut L, Wilie D, Malfait Z, et al. Sensory profiling in classical Ehlers-Danlos syndrome: a case-control study revealing pain characteristics, somatosensory changes, and impaired pain modulation. *medRxiv*. 26 févr 2023;2023.02.24.23286404.
30. Ritelli M, Venturini M, Cinquina V, Chiarelli N, Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES*. 31 juill 2020;15(1).

31. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A, et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil.* nov 2015;27(11):1657-66.
32. Malfait F, de Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers–Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2005;139C(1):17-23.
33. 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.
34. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. Classic Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/>
35. 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 Journal of Rare Diseases.* 12 avr 2013;8(1):58.
36. Scicluna K, Formosa MM, Farrugia R, Borg I. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A review and a critical appraisal of published genetic research to date. *Clin Genet.* janv 2022;101(1):20-31.
37. 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.* mars 2017;175(1):48-69.
38. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):998-1005.
39. Castori M, Morlino S, Celletti C, Ghibellini G, Bruschini M, Grammatico P, et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A.* déc 2013;161A(12):2989-3004.
40. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, Engelen BG van. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome Is Common, Severe, and Associated with Functional Impairment. *Journal of Pain and Symptom Management.* 1 sept 2010;40(3):370-8.
41. Bénistan K, Martinez V. Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria. *Am J Med Genet A.* juill 2019;179(7):1226-34.
42. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): Principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet.* août 2012;158A(8):2055-70.
43. Pepe A, Leone C, Di Stefano G, Celletti C, Baron R, Castori M, et al. 39. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type. *Clinical Neurophysiology.* déc 2016;127(12):e332.

44. Puledra F, Viganò A, Celletti C, Petolicchio B, Toscano M, Vicenzini E, et al. A study of migraine characteristics in joint hypermobility syndrome a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Neurol Sci.* août 2015;36(8):1417-24.
45. Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. *Cephalgia.* oct 2006;26(10):1182-5.
46. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, et al. Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* oct 2012;64(10):1584-92.
47. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, Pocinki A, Rowe P. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):175-80.
48. Celletti C, Borsellino B, Castori M, Censi F, Calcagnini G, Camerota F, et al. A new insight on postural tachycardia syndrome in 102 adults with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome/hypermobility spectrum disorder. *Monaldi Arch Chest Dis.* 20 mai 2020;90(2).
49. Thwaites PA, Gibson PR, Burgell RE. Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: What the gastroenterologist needs to know. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2022;37(9):1693-709.
50. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: Possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet.* sept 2010;152A(9):2406-8.
51. Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, Hamonet C, Gompel A. Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 13 sept 2016;11(1):124.
52. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2017;175(1):40-7.
53. Pope FM, Martin GR, Lichtenstein JR, Penttinen R, Gerson B, Rowe DW, et al. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* avr 1975;72(4):1314-6.
54. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.* déc 2016;64(6):1869-80.
55. Frank M, Adham S, Zinzindohoué F, Jeunemaitre X. Natural history of gastrointestinal manifestations in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A 17-year retrospective review. *J Gastroenterol Hepatol.* mai 2019;34(5):857-63.
56. Pepin MG, Schwarze U, Rice KM, Liu M, Leistritz 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.
57. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med.* déc 2014;16(12):874-80.

58. Doolan BJ, Lavallee M, Hausser I, Pope FM, Seneviratne SL, Winship IM, et al. Dermatologic manifestations and diagnostic assessments of the Ehlers-Danlos syndromes: A clinical review. *J Am Acad Dermatol*. sept 2023;89(3):551-9.
59. Chohan K, Mittal N, McGillis L, Lopez-Hernandez L, Camacho E, Rachinsky M, et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211025313.
60. Perdu J, Boutouyrie P, Lahlou-Laforêt K, Khau Van Kien P, Denarié N, Mousseaux E, et al. [Vascular Ehlers-Danlos syndrome]. *Presse Med*. déc 2006;35(12 Pt 2):1864-75.
61. Bristow J, Tee MK, Gitelman SE, Mellon SH, Miller WL. Tenascin-X: a novel extracellular matrix protein encoded by the human XB gene overlapping P450c21B. *J Cell Biol*. juill 1993;122(1):265-78.
62. Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, Lethias C, Bartholin L. Tenascin-X: beyond the architectural function. *Cell Adh Migr*. 2015;9(1-2):154-65.
63. Green C, Ghali N, Akilapa R, Angwin C, Baker D, Bartlett M, et al. Classical-like Ehlers-Danlos syndrome: a clinical description of 20 newly identified individuals with evidence of tissue fragility. *Genet Med*. oct 2020;22(10):1576-82.
64. Demirdas S, Dulfer E, Robert L, Kempers M, van Beek D, Micha D, et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet*. mars 2017;91(3):411-25.
65. Voermans NC, Jenniskens GJ, Hamel BC, Schalkwijk J, Guicheney P, van Engelen BG. Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency: muscle weakness and contractures support overlap with collagen VI myopathies. *Am J Med Genet A*. 15 sept 2007;143A(18):2215-9.
66. Egging DF, van Vlijmen-Willems I, Choi J, Peeters ACTM, van Rens D, Veit G, et al. Analysis of obstetric complications and uterine connective tissue in tenascin-X-deficient humans and mice. *Cell Tissue Res*. juin 2008;332(3):523-32.
67. Yamaguchi T, Hayashi S, Nagai S, Uchiyama A, Motegi SI, Fujikawa T, et al. Case report: further delineation of AEBP1-related Ehlers–Danlos Syndrome (classical-like EDS type 2) in an additional patient and comprehensive clinical and molecular review of the literature. *Front Genet*. 5 mai 2023;14:1102101.
68. Vishwanath N, Monis WJ, Hoffmann GA, Ramachandran B, DiGiacomo V, Wong JY, et al. Mechanisms of aortic carboxypeptidase-like protein secretion and identification of an intracellularly retained variant associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Biol Chem*. 10 juill 2020;295(28):9725-35.
69. Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, Zhao RW, Monis WJ, Harris KG, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Hum Genet*. 5 avr 2018;102(4):696-705.
70. Di Giosaffatte N, Ferraris A, Gaudio F, Lodato V, Savino E, Celletti C, et al. Congenital Defects in a Patient Carrying a Novel Homozygous AEBP1 Variant: Further Expansion of the Phenotypic Spectrum of Ehlers-Danlos Syndrome Classical-like Type 2? *Genes (Basel)*. 14 déc 2022;13(12):2358.

71. Guarnieri V, Morlino S, Di Stolfo G, Mastroianno S, Mazza T, Castori M. Cardiac valvular Ehlers-Danlos syndrome is a well-defined condition due to recessive null variants in COL1A2. *Am J Med Genet A*. mai 2019;179(5):846-51.
72. Pires SX, Pereira G, Paiva D, Cordeiro F, Fernandes M, Cotter J. Hyperdynamic Valve: A Rare Case of Ehlers-Danlos Syndrome. *J Med Cases*. juill 2021;12(7):284-7.
73. Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, et al. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. mai 2020;182(5):994-1007.
74. Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, Schrandt JJP, Malfait F, Staal H, et al. Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B)--expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet*. août 2012;82(2):121-30.
75. Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, et al. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. mai 2020;182(5):994-1007.
76. 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 A*. 15 nov 2004;131(1):18-28.
77. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet*. janv 2004;20(1):33-43.
78. 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*. 23 juin 2011;6:46.
79. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschenhoff 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*. 10 févr 2012;90(2):201-16.
80. Giunta C, Baumann M, Fauth C, Lindert U, Abdalla EM, Brady AF, et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med*. janv 2018;20(1):42-54.
81. Abu A, Frydman M, Marek D, Pras E, Nir U, Reznik-Wolf H, et al. Deleterious Mutations in the Zinc-Finger 469 Gene Cause Brittle Cornea Syndrome. *Am J Hum Genet*. 9 mai 2008;82(5):1217-22.
82. Burkitt Wright EMM, Spencer HL, Daly SB, Manson FDC, Zeef LAH, Urquhart J, et al. Mutations in PRDM5 in Brittle Cornea Syndrome Identify a Pathway Regulating Extracellular Matrix Development and Maintenance. *Am J Hum Genet*. 10 juin 2011;88(6):767-77.
83. Galli GG, Honnens de Lichtenberg K, Carrara M, Hans W, Wuelling M, Mentz B, et al. Prdm5 regulates collagen gene transcription by association with RNA polymerase II in developing bone. *PLoS Genet*. 2012;8(5):e1002711.
84. Caraffi SG, Maini I, Ivanovski I, Pollazzon M, Giangiobbe S, Valli M, et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)-B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes (Basel)*. 12 oct 2019;10(10):799.

85. 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.
86. Ritelli M, Dordoni C, Cinquina V, Venturini M, Calzavara-Pinton P, Colombi M. Expanding the clinical and mutational spectrum of B4GALT7-spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 7 sept 2017;12(1):153.
87. Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, et al. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat.* août 2010;31(8):966-74.
88. Müller T, Mizumoto S, Suresh I, Komatsu Y, Vodopietz J, Dundar M, et al. Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mol Genet.* 15 sept 2013;22(18):3761-72.
89. Hirose T, Takahashi N, Tangkawattana P, Minaguchi J, Mizumoto S, Yamada S, et al. Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* mars 2019;1863(3):623-31.
90. Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, et al. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* sept 2022;59(9):865-77.
91. Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, Gandhi S, Schreiber G, Brockmann K, et al. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. *Hum Mol Genet.* 1 mai 2014;23(9):2339-52.
92. Izu Y, Birk DE. Collagen XII mediated cellular and extracellular mechanisms in development, regeneration, and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1129000.
93. 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.* 3 nov 2016;99(5):1005-14.
94. Gröbner R, Kapferer-Seebacher I, Amberger A, Redolfi R, Dalonneau F, Björck E, et al. C1R Mutations Trigger Constitutive Complement 1 Activation in Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:2537.
95. Kapferer-Seebacher I, van Dijk FS, Zschocke J. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572429/>
96. Angwin C, Zschocke J, Kammin T, Björck E, Bowen J, Brady AF, et al. Non-oral manifestations in adults with a clinical and molecularly confirmed diagnosis of periodontal Ehlers-Danlos syndrome. *Front Genet.* 2023;14:1136339.
97. 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.* déc 2022;49(12):1244-52.

98. Kapferer-Seebacher I, Waisfisz Q, Boesch S, Bronk M, van Tintelen P, Gizewski ER, et al. Periodontal Ehlers–Danlos syndrome is associated with leukoencephalopathy. *Neurogenetics*. 2019;20(1):1-8.
99. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. juin 2017;37(7):692-704.
100. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Fiorillo L, Cervino G, Cicciù M. Economic inequalities and temporomandibular disorders: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2023;50(8):715-23.
101. Abdul NS, Minervini G. Prevalence of Temporomandibular Disorders in Orthognathic Surgery patients: A systematic review conducted according to PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2023;50(10):1093-100.
102. Li DTS, Leung YY. Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel)*. 6 mars 2021;11(3):459.
103. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am*. juill 2013;57(3):465-79.
104. Qamar Z, Alghamdi AMS, Haydarah NKB, Balateef AA, Alamoudi AA, Abumismar MA, et al. Impact of temporomandibular disorders on oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2023;50(8):706-14.
105. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992;6(4):301-55.
106. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27.
107. Ronsivalle V, Marrapodi MM, Tirupathi S, Afnan L, Cicciù M, Minervini G. Prevalence of temporomandibular disorders in juvenile idiopathic arthritis evaluated with diagnostic criteria for temporomandibular disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 27 nov 2023;
108. Hirsch C, John MT, Stang A. Association between generalized joint hypermobility and signs and diagnoses of temporomandibular disorders. *European Journal of Oral Sciences*. déc 2008;116(6):525-30.
109. Kavuncu V, Sahin S, Kamanli A, Karan A, Aksoy C. The role of systemic hypermobility and condylar hypermobility in temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Rheumatol Int*. janv 2006;26(3):257-60.
110. Westling L, Mattiasson A. General joint hypermobility and temporomandibular joint derangement in adolescents. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 1992;51(1):87-90.
111. Harinstein D, Buckingham RB, Braun T, Oral K, Bauman DH, Killian PJ, et al. Systemic joint laxity (the hypermobile joint syndrome) is associated with temporomandibular joint dysfunction. *Arthritis Rheum*. oct 1988;31(10):1259-64.

112. Buckingham RB, Braun T, Harinstein DA, Oral K, Bauman D, Bartynski W, et al. Temporomandibular joint dysfunction syndrome: A close association with systemic joint laxity (the hypermobile joint syndrome). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1 nov 1991;72(5):514-9.
113. Sacks H, Zelig D, Schabes G. Recurrent temporomandibular joint subluxation and facial ecchymosis leading to diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome: Report of surgical management and review of the literature. *J ORAL MAXILLOFAC SURG*. 1990;48(6):641-7.
114. Kapferer-Seebacher I, Schnabl D, Zschocke J, Pope FM. Dental Manifestations of Ehlers-Danlos Syndromes: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 25 mars 2020;100(7):adv00092.
115. Lepperdinger U, Zschocke J, Kapferer-Seebacher I. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2021;187(4):520-6.
116. 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.
117. Kapferer-Seebacher I, Schnabl D, Zschocke J, Pope FM. Dental Manifestations of Ehlers-Danlos Syndromes: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 25 mars 2020;100(7):adv00092.
118. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*. janv 2015;15(157):39-44.
119. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2020 [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687372/Chapter+7%3A+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk>
120. Ancillao A, Galli M, Celletti C, Castori M, Albertini G, Camerota F. Temporomandibular joint mobility in adult females with Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type (also known as joint hypermobility syndrome). *Journal of Cranio-Maxillary Diseases*. 2012;1(2):88-88.
121. Oelerich O, Kleinheinz J, Reissmann D, Koppe J, Hanisch M. Correlation between Oral Health-Related Quality of Life and Objectively Measured Oral Health in People with Ehlers-Danlos Syndromes. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH*. nov 2020;17(21).
122. Willich L, Böhner L, Köppe J, Jackowski J, Hanisch M, Oelerich O. Prevalence and quality of temporomandibular disorders, chronic pain and psychological distress in patients with classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: an exploratory study. *Orphanet J Rare Dis*. 19 sept 2023;18:294.
123. Hanisch M, Blanck-Lubarsch M, Böhner L, Suwelack D, Kleinheinz J, Koppe J. Oral Conditions and Oral Health-Related Quality of Life of People with Ehlers-Danlos Syndromes (EDS): A Questionnaire-Based Cross-Sectional Study. *MEDICINA-LITHUANIA*. sept 2020;56(9).
124. Steinle J, Hossain WA, Lovell S, Veatch OJ, Butler MG. ADAMTSL2 gene variant in patients with features of autosomal dominant connective tissue disorders. *Am J Med Genet Part A*. 2021;185(3):743-52.

125. Knight I. The role of narrative medicine in the management of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2015;169(1):123-9.
126. Baeza-Velasco C, Van den Bossche T, Grossin D, Hamonet C. Difficulty eating and significant weight loss in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type. *Eating Weight Disord.* 2016;21(2):175-83.
127. Ohshita N, Kanazumi M, Tsuji K, Yoshida H, Morita S, Momota Y, et al. Anesthetic Management of a Patient With Ehlers-Danlos Syndrome. *Anesth Prog.* 2016;63(4):204-7.
128. Branson JA, Kozlowska K, Kaczynski KJ, Roesler TA. Managing chronic pain in a young adolescent girl with ehlers-danlos syndrome. *Harv Rev Psychiatry.* 2011;19(5):259-70.
129. Hagberg C, Korpe L, Berglund B. Temporomandibular joint problems and self-registration of mandibular opening capacity among adults with Ehlers-Danlos syndrome. A questionnaire study. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(1):40-6.
130. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(3):178-85.
131. Tanwar R, Iyengar AR, Nagesh KS, Kapila R, Kaur G. Ehlers Danlos syndrome in an edentulous patient with temporomandibular joint dislocation. *Elective Medicine Journal.* 2014;2(4):405-7.
132. Thexton A. A case of Ehlers-Danlos syndrome presenting with recurrent dislocation of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral Surgery.* 1964;2:190-3.
133. Miller VJ, Zeltser R, Yoeli Z, Bodner L. Ehlers-Danlos syndrome, fibromyalgia and temporomandibular disorder: report of an unusual combination. *Cranio.* juill 1997;15(3):267-9.
134. Wiemann S, Frenzel Baudisch N, Jordan RA, Kleinheinz J, Hanisch M. Oral Symptoms and Oral Health-Related Quality of Life in People with Rare Diseases in Germany: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 15 juill 2018;15(7):1493.
135. De Coster PJ, Van Den Berghe LI, Martens LC. Generalized joint hypermobility and temperomandibular disorders: Inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. *J Orofac Pain.* 2005;19(1):47-57.
136. Davies R, Morgan A, Pedlar J. Temporomandibular disorders in subjects with benign joint hypermobility and Ehlers Danlos syndrome. *JOURNAL OF DENTAL RESEARCH.* mai 1996;75(5):1163-1163.
137. Glayzer JE, McFarlin BL, Castori M, Suarez ML, Meinel MC, Kobak WH, et al. High rate of dyspareunia and probable vulvodynia in Ehlers–Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders: An online survey. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2021;187(4):599-608.
138. Van Camp N, Aerden T, Politis C. Problems in the orofacial region associated with Ehlers-Danlos and Marfan syndromes: a case series. *BRITISH JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL SURGERY.* févr 2020;58(2):208-13.
139. Rehtin M, Krishnan D. A Decade of Complications Following Total Temporomandibular Joint Reconstruction (TJR) in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. Another Surgical

140. Martin-Granizo R, Colorado L, Sánchez-Barbero JC, Naranjo N, Celotti C, Encinas LA, et al. A novel orthopedics surgical technique for treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation in ehlers-danlos syndrome. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;48:176.
141. Rossi DC, Kappel DA. Temporalis muscle osteofascial flap reconstruction of a temporomandibular joint disk in an Ehlers-Danlos patient. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(3):40e-3e.
142. Campbell SJ, Chegini S, Heliotis M. Condylectomy: treatment of recurrent unilateral dislocation of the temporomandibular joint in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019;57(1):76-8.
143. Song B, Epstein MH, Yeh PC, Nguyen DD, Ikpeama U, Harrell JS. Ehlers danlos syndrome: Who is affected and how they present. *PM R*. 2019;11((Song B.) Baylor College of Medicine, PMandR Program, Houston, TX, United States):S45-6.
144. Seki M, Iwasaki M, Takei K, Maeda T. A case of Ehlers-Danlos syndrome. *Shoni Shikagaku Zasshi*. 1989;27(1):208-19.
145. Di Paolo C, Panti F, Lauretti A, Papa M, Mancini P. Ehlers-Danlos syndrome and temporomandibular disorders. *DENTAL CADMOS*. 2007;75(5):91.
146. Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: A pilot study on 21 patients. *Am J Med Genet*. mars 2010;152A(3):556-64.
147. Di Giacomo P, Celli M, Ierardo G, Polimeni A, Di Paolo C. Evaluation of Temporomandibular Disorders and Comorbidities in Patients with Ehler—Danlos: Clinical and Digital Findings. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2018;8(4):333-8.
148. 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.
149. Diep D, Fau V, Wdowik S, Bienvenu B, Benateau H, Veyssiere A. Temporomandibular disorders and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A case-control study. *REVUE DE STOMATOLOGIE DE CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET DE CHIRURGIE ORALE*. sept 2016;117(4):228-33.
150. 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.
151. Song B, Yeh P, Harrell J. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 26 août 2020;34(1):49-53.
152. Forghani I, Leuchter J, DiBartolomeo G, Gardner O, Wang J, Toro JP. eP173: Re-examination of the 2017 diagnostic criteria for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in patients evaluated at the University of Miami. *Gen Med*. 2022;24(3):S105-6.

153. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(5):298-307.
154. Di Giacomo P, Cerignoli E, D'Ermes V, Ferrato G, Polimeni A, Di Paolo C. Gnathological and osteopathic treatments with digital evaluations before and after therapies: A case report of a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Ter.* 2021;72(3):179-85.
155. De Coster PJ, Malfait F, Martens LC, De Paepe A. Unusual oral findings in dermatosparaxis (Ehlers-Danlos syndrome type VIIIC). *J Oral Pathol Med.* oct 2003;32(9):568-70.
156. Fridrich KL, Fridrich HH, Kempf KK, Moline DO. Dental implications in Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* avr 1990;69(4):431-5.
157. Létourneau Y, Pérusse R, Buithieu H. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *J Can Dent Assoc.* 2001;67(6):330-4.
158. Myers DE. Ehlers-Danlos syndrome as a cause of temporomandibular joint disorders. *Anesth Prog.* févr 1985;32(1):23-4.
159. Jones ML. Orthodontic treatment in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Orthod.* 1984;11(3):158-62.
160. Dabbas N, Saker R, Blakeley C. Multiple spontaneous dislocations in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Emerg Med J.* 2008;25(3):175-6.
161. Carlesimo M, Cortesi G, Gamba A, Narcisi A, Turturro F, Raffa S, et al. Ehlers-Danlos syndrome: Case report and an electron microscopy study. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1507-10.
162. Norton LA, Assael LA. Orthodontic and temporomandibular joint considerations in treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* janv 1997;111(1):75-84.
163. McDonald A, Pogrel M. Ehlers-Danlos syndrome an approach to surgical management of temporomandibular joint dysfunction in two cases. *JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY.* juin 1996;54(6):761-5.
164. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest.* févr 2021;25(2):441-53.
165. Gage JP, Viridi AS, Triffitt JT, Howlett CR, Francis MJ. Presence of type III collagen in disc attachments of human temporomandibular joints. *Arch Oral Biol.* 1990;35(4):283-8.
166. Clayton HA, Jones SAH, Henriques DYP. Proprioceptive precision is impaired in Ehlers–Danlos syndrome. *Springerplus.* 7 juill 2015;4:323.
167. Weatherholt AM, Fuchs RK, Warden SJ. Specialized connective tissue: bone, the structural framework of the upper extremity. *J Hand Ther.* avr 2012;25(2):123-32.
168. dos Anjos Pontual M, Freire J, Barbosa J, Frazão M, dos Anjos Pontual A, Fonseca da Silveira M. Evaluation of bone changes in the temporomandibular joint using cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol.* janv 2012;41(1):24-9.

Temporomandibular disorders in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review

The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) comprises a group of genetically inherited disorders affecting the connective tissue. Key symptoms include skin hyperextensibility, joint hypermobility, and tissue fragility. Due to anomalies in collagen and other extracellular matrix proteins, hypermobility affects all joints in the body, including the temporomandibular joint, leading to temporomandibular disorders (TMDs) as highlighted in our systematic literature review conducted following PRISMA guidelines. Twenty articles published between 1984 and 2022 were included. Individuals with hypermobile and vascular EDS experience a higher incidence of TMDs compared to the general population. Most patients exhibit a combination of muscular and articular symptoms. These TMDs cause chronic pain and contribute to a reduced quality of life. The role of the dentist is crucial in the multidisciplinary management of EDS patients through the diagnosis and treatment of these TMDs.

DESORDRES TEMPORO-MANDIBULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS : REVUE SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE

RESUME EN FRANÇAIS :

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est un groupe de pathologies d'origine génétique qui affectent le tissu conjonctif. Les symptômes cardinaux sont l'hyperextensibilité cutanée, l'hypermobilité articulaire et la fragilité tissulaire. En raison des anomalies du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire, l'hypermobilité touche toutes les articulations du corps, y compris l'articulation temporo-mandibulaire. Cela est à l'origine de désordres temporo-mandibulaires (DTM) comme le montre notre revue systématique de littérature conduite selon les recommandations PRISMA. 20 articles publiés entre 1984 et 2022 ont été inclus. Les résultats indiquent que les patients atteints du SED de type hypermobile et vasculaire souffrent plus de DTM que la population générale. La majorité des patients cumule à la fois des symptômes musculaires et articulaires. Ces DTM sont source de douleur chronique et participent à la réduction de la qualité de vie. Le chirurgien-dentiste a un rôle à jouer dans la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints du SED par le diagnostic et le traitement de ces DTM.

TITRE EN ANGLAIS : Temporomandibular disorders in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : Syndrome d'Ehlers-Danlos, Articulation temporo-mandibulaire, Désordre temporo-mandibulaire, Hypermobilité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

Directeur de thèse : Dr Antonin HENNEQUIN

Co-directeur de thèse : Pr Florent DESTRUHAUT