



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE

Année2016

N°

THESE

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Par

Anahide MARCELET

Née le 02 Février 1989 à DIJON (21)

**Répercussions orales du syndrome de Cohen : Etude clinique
prospective à propos de 12 cas**

Présentée et soutenue publiquement le
Vendredi 04 mars 2016 à 16h30

Examineurs de la thèse

Pr C. STRAZIELLE	Professeur des Universités	Présidente
<u>Dr A. LAFON</u>	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr D. JOSEPH	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr J. GUILLET-THIBAUT	Maître de Conférences des Universités	Juge

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE
Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT
Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -
Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS
Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS
Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme Mme M. Mlle Mlle M.	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> JAGER Stéphanie PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali LAUVRAY Alice MERCIER Thomas	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistante * Assistante Assistant *
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences * Assistant * Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine JOSEPH David PENAUD Jacques BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistante Assistante *
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle Mlle M. Mlle M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlène MASCHINO François	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistante Assistant Assistante * Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc	Maître de Conférences * Professeur des Universités *
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>MORTIER Éric</u> AMORY Christophe BALHAZARD Rémy ENGELS-DEUTSCH Marc BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistant Assistante Assistant *
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. Mme Mme M. M. M. Mlle	<u>DE MARCH Pascal</u> SCHOUVER Jacques VAILLANT Anne-Sophie CORNE Pascale GILLET Marc HIRTZ Pierre KANNENGIESSER François SIMON Doriane	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistante * Assistant Assistant * Assistant Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mme Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistant Associé

Souligné : responsable de la sous-section * temps plein

Mis à jour le 01.11.2015

*Par délibération en date du 11 Décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

REMERCIEMENTS

A notre présidente de thèse,

Madame le professeur Catherine STRAZIELLE,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Habilitée à diriger des Recherches par l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Responsable de la sous-section : Sciences Anatomiques et Physiologiques,

Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie.

Nous vous remercions de l'honneur
que vous nous faites en acceptant
la présidence de cette thèse.

Votre intérêt et votre gentillesse
ont été fort appréciés lors de notre
passage à Brabois adultes.

Recevez ici, notre
admiration pour vos qualités
professionnelles mais également
pour votre pédagogie
envers nous, étudiants.

A notre juge et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Arnaud LAFON,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en sciences Odontologiques

Maître de Conférences des Universités

Nous vous remercions de nous
avoir fait l'honneur de bien
vouloir diriger notre thèse.
Votre enseignement a beaucoup
contribué à notre apprentissage
de la profession.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

A notre juge et co-directeur de thèse,

Monsieur le Docteur David JOSEPH

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités

Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions d'avoir accepté
de nous faire l'honneur
de faire partie de notre jury.

Nous sommes reconnaissants
pour la sympathie et pour le
soutien que vous nous avez apporté
tout au long de nos études.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.

A notre juge et co-directeur de thèse,

Madame le Docteur Julie GUILLET-THIBAUT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Ancien Interne

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire

Nous vous remercions d'honorer
notre travail, de votre attention en
acceptant de participer
à ce jury de thèse.

Nous n'oublierons pas
vos qualités humaines et pédagogiques.
Soyez assurée de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

A mes parents,

Je vous remercie infiniment pour votre soutien. Je n'aurais certainement pas réussi sans vous et vos encouragements. J'espère qu'aujourd'hui je vous rends fiers de mon parcours.

A ma famille,

En particulier à ma sœur Magdalena qui a toujours été là pour moi et qui m'a toujours soutenue et encouragée pour arriver à ce que je suis aujourd'hui.

A mon directeur de thèse, Dr Arnaud Lafon

Je souhaite tout d'abord exprimer ma gratitude au Dr Lafon pour m'avoir donné envie de réaliser cette thèse sur le syndrome de Cohen.

Je tiens à le remercier pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral. Je le remercie également pour les heures passées à corriger cette thèse ainsi que pour sa grande disponibilité pour relire mon travail malgré un emploi du temps extrêmement chargé.

J'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines, à sa grande pédagogie, toujours prêt à transmettre de son savoir lors de mon passage au CHU de Dijon.

Au docteur Laurence Faivre,

Merci de m'avoir fourni toutes les données nécessaires à l'élaboration de cette thèse. Merci également de m'avoir mis en contact avec des professionnels du service de génétique pour l'étude de patients Cohen.

A madame Gauthier Elodie,

Merci de nous avoir aidés pour l'élaboration des statistiques de cette thèse.

A mes amis,

A mes amis nancéens Mélanie, Laura, Thibault, Nicolas et ses années étudiantes et ses soirées passées ensemble.

A mes amis dijonnais Mario, Nico, Steph.

A la dream team Sara, Audrey, Pierre-Henri, Franck et tous nos fous rires.

A Guy Pauget, mon « prof » d'anglais, et sa bonne humeur, toujours prêt à m'aider pour une éventuelle traduction.

SOMMAIRE

PARTIE A: PRESENTATION DU SYNDROME DE COHEN ET RAPPELS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PARODONTITE

- I. INTRODUCTION**
- II. SYNDROME DE COHEN (SC)**
 - 1. Description-épidémiologie-prévalence**
 - 2. Physiopathologie du syndrome de Cohen**
 - 3. Manifestations cliniques du syndrome de Cohen**
- III. LA MALADIE PARODONTALE**
 - 1. Rappels**
 - 2. Les facteurs de susceptibilité des maladies parodontales**
 - 3. La réaction immunitaire : la réponse de l'hôte**
 - 4. Données actuelles retrouvées dans la littérature sur les répercussions orales et le phénotype buccal des patients atteints du syndrome de Cohen**

PARTIE B : ETUDE CLINIQUE

- I. PRESENTATION DE L'ETUDE**
 - 1. L'hypothèse**
 - 2. Objectifs**
- II. MATERIELS ET METHODES**
 - 1. Groupe de patients**
 - 2. Interrogatoire médical**
 - 3. Examen dentaire**
 - 4. Analyses statistiques**
- III. RESULTATS**
 - 1. Données Epidémiologiques**
 - 2. Cliniques**
 - 3. Biologiques**
 - 4. Données comparatives entre les sujets neutropéniques sévères et neutropéniques modérés ou faibles**
- IV. DISCUSSION**
- V. CONCLUSION**

INDEX DES FIGURES

- Figure 1: Rapport entre RE et appareil de Golgi ; la communication entre les 2 entités est assurée par de petites vésicules issues du RE qui viennent fusionner avec les membranes golgiennes. (Source: Stevens et Lowe, 1999) 22
- Figure 2 : Représentation schématique des 4 variants d'épissage du gène COH1. (Source : Kolehmainen et coll., 2003)..... 26
- Figure 3: Tests génétiques utilisés dans le syndrome de Cohen. (Source : Falk et coll., 2006)..... 29
- Figure 4: Age des différents stades de développement dans une cohorte de 33 patients SC. (Source : Chandler et coll., 2003)..... 36
- Figure 5 : Photos de quatre patients SC illustrant les caractéristiques faciales à l'âge de 6 ans (A), 15 ans (B), 18 ans (C), 46 ans (D). On remarquera notamment des cheveux épais, des sourcils broussailleux et proéminents, un nez en forme de bec, ainsi qu'une « grimace faciale » typique. (Source : Chandler et coll., 2003) 39
- Figure 6: Photo illustrant un visage typique d'un patient atteint du SC : visage hypotonique, lèvre supérieure fine, incisives centrales supérieures proéminentes donnant l'impression de « bouche ouverte ». (Source : Lacombe et Philip, 2013) ... 40
- Figure 7: Fente palpébrale d'un patient atteint du syndrome de Cohen. (Source: Chandler et coll., 2003)..... 40
- Figure 8 : Philtrum caractéristique d'un patient atteint du syndrome de Cohen, court et retroussé. (Source: Chandler et coll., 2003) 41
- Figure 9 : Faciès de « poupée chinoise » des jeunes enfants SC (1 an, 2 ans, 4 ans et 5 ans). (Source: Chandler et coll., 2003) 41
- Figure 10: Photo illustrant l'aspect typique des mains et des pieds dans le syndrome de Cohen. (Source: Chandler et coll., 2003)..... 43
- Figure 11 : Photo d'un jeune patient SC de 12 ans illustrant l'obésité tronculaire typique tranchant avec des membres minces. (Source: Chandler et coll., 2003) 43

Figure 12: Facteurs de susceptibilité de la maladie parodontale. (Source: Wolf et coll., 2003).....	56
Figure 13 : Mécanismes d'action des PMN. (Source: Wolf et coll., 2003)	58
Figure 14: Différents rôles des macrophages. (Source: Wolf et coll., 2003).....	60
Figure 15: Tableau de l'étude d'Alaluusua et coll illustrant la perte osseuse des patients SC. (Source : Alaluusua et coll., 1997)	71
Figure 16: Photo illustrant la fluorose présente chez la patiente SC de 13 ans : figure 2 on voit bien les tâches blanchâtres-jaunâtres sur les faces vestibulaires des dents antérieures maxillaires. Figure 5 : résultat 24 heures après la microabrasion. (Source: Macedo et coll.,2008)	80

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de base	88
Tableau 2 : Données odontologiques	89
Tableau 3 : Données biologiques et génétiques.....	90
Tableau 4 : Données comparative des données de bases et des données odontologiques entre les participants ayant une neutropénie sévère comparés aux participants ayant une neutropénie modérée.....	92

PARTIE A: PRESENTATION DU SYNDROME DE COHEN ET RAPPELS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PARODONTITE

1. Introduction

Le syndrome de Cohen est une maladie d'origine génétique encore méconnue. La mutation du gène VPS13B donne un défaut de structure de l'appareil de Golgi et par conséquent une anomalie dans la glycosylation des protéines, qui deviennent alors non fonctionnelles. L'altération du tissu conjonctif explique les principales manifestations des muscles, du cerveau, de la rétine, et du système hématopoïétique. Une neutropénie est souvent décrite.

L'objectif de cette thèse est de décrire le phénotype dentaire des patients atteints du syndrome de Cohen et de corrélérer, au travers d'une étude clinique, le phénotype dentaire au sein d'un groupe de patients atteints du syndrome de Cohen, avec les données biologiques et génétiques relevées. La sévérité des manifestations parodontales sera comparée avec la sévérité de la neutropénie.

Ce travail est issu d'une cohorte nationale, issue des consultations du centre de références « anomalies du développement et syndromes malformatifs » du CHU de Dijon.

De nombreuses études sur ce syndrome ont été coordonnées par le centre de référence du CHU de Dijon, expert sur cette thématique au niveau international. L'atteinte buccodentaire n'a été que peu étudiée, elle représente pourtant un élément menant à une altération de la qualité de vie de ces patients.

Une mise au point sur le phénotype dentaire est particulièrement intéressante afin de comparer celui-ci aux autres atteintes telles que l'obésité, les troubles cognitifs et la neutropénie décrits dans le syndrome de Cohen. Les résultats permettront d'améliorer la prise en charge globale qui devrait intégrer les soins bucco-dentaires.

Les patients qui font l'objet de cette étude ont été inclus dans le cadre du PHRC national «Syndrome de Cohen et Cohen-like : étude clinique, moléculaire et

physiopathologique pour une stratégie diagnostique, un conseil génétique et une approche thérapeutique», dont le but est d'avancer sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Ce travail s'intègre dans les actions de recherche soutenues dans le plan ministériel national Maladies Rares 2, et viendra compléter une littérature scientifique très peu abondante sur cette maladie rare.

Une première partie traitera les données de la littérature du syndrome de Cohen (prévalence, physiopathologie, manifestations cliniques du syndrome...), avec quelques rappels sur la parodontite et la réponse immunitaire de l'hôte. Ensuite, un point sera fait sur les données actuelles de la littérature faisant le lien entre le syndrome de Cohen et un état bucco-dentaire déficient.

Dans une deuxième et dernière partie, les résultats de l'étude clinique réalisée au CHU de Dijon seront présentés.

2. Syndrome de Cohen (SC)

2.1 Description-Epidémiologie-prévalence [15, 18, 24, 25, 26, 28, 30, 34, 40, 43, 45, 46, 52, 53, 54, 55, 70]

Le syndrome de Cohen décrit pour la première fois en 1973 par Cohen, est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive (les 2 allèles du gène doivent être mutés pour être atteint du syndrome de Cohen), touchant autant les hommes que les femmes.

Dans les familles présentant plusieurs membres atteints du syndrome de Cohen, on peut noter une forte consanguinité, corroborant une transmission selon un mode autosomal récessif. Cependant, on retrouve dans une publication de Mejia-Baltodano et coll. (1997), un cas de transmission selon un mode autosomal dominant. Des cas de transmission selon un mode dominant avaient déjà été décrits dans des études antérieures à celle de Baltodano.

Chaque enfant issu de 2 porteurs asymptomatiques du syndrome de Cohen a donc un risque de 25% d'être lui-même atteint, un risque de 50% d'être un porteur asymptomatique, et une chance de 25% d'être sain. Si l'un des parents est non porteur, donc sain et l'autre parent porteur asymptomatique, chaque enfant aura donc une probabilité de 50% d'être porteur asymptomatique et de 50% d'être sain, donc aucun ne développera la maladie.

Les enfants d'une personne ayant le syndrome Cohen sont donc forcément porteurs de l'allèle muté.

Le syndrome de Cohen est surreprésenté en Finlande. On retrouve un phénotype très homogène chez les patients finlandais, caractérisé par un retard psychomoteur moyen à sévère non progressif, une microcéphalie, un faciès particulier, une hypotonie, une laxité articulaire, une dystrophie rétinienne progressive, une myopie, une neutropénie intermittente.

L'incidence de ce syndrome est particulièrement élevée en Finlande mais également dans la population Amish.

En effet, sur 70 individus et plus répertoriés comme ayant le syndrome de Cohen par le « National Cohen Syndrome Support », plus de 50% sont Amish.

Depuis le premier signalement de l'apparition du syndrome de Cohen dans le territoire Amish de l'Ohio « Geauga Old Order », à ce jour on a identifié plus de 30 individus atteints du syndrome parmi une population composée de 15 000 individus, où le taux de consanguinité est particulièrement élevé.

Chez les patients non finlandais présentant le syndrome de Cohen, on remarque une plus forte variabilité phénotypique. Bien que souvent évoquée dans ce syndrome, l'obésité, ainsi que la dystrophie rétinienne et la neutropénie ne sont pas retrouvées chez la majorité des patients. Cependant, le phénotype non finlandais est comparable à celui observé chez les personnes d'origine finlandaise.

On retrouve le syndrome de Cohen sur presque tous les continents et dans une grande variété de groupes ethniques.

L'analyse génétique moléculaire de patients de diverses origines ethniques a identifié un seul locus majeur pour le gène du syndrome de Cohen, il s'agit du gène COH1, encore appelé VPS13B, situé sur le bras long du chromosome 8.

Depuis la première description du syndrome de Cohen, plus de 100 cas ont été rapportés dans la littérature génétique et pédiatrique depuis le premier individu décrit en 1973, dont 35 originaires de Finlande, et 110 cas plus exactement selon Kivitie-Kallio et Norio, en 2001.

En 2013, selon El Chehadeh-Djebbar et coll., 160 cas de patients SC sont cités à travers la littérature.

La prévalence mondiale du syndrome de Cohen n'est pas connue.

Plus de 80 % des personnes atteintes du syndrome de Cohen (avec confirmation moléculaire) inscrites dans la base de données nationales du Syndrome de Cohen (CNDD) n'ont pas été rapportées dans la littérature. On estime qu'au moins 500 à 1.000 personnes ont été diagnostiquées dans le monde entier, comme atteintes du syndrome de Cohen, et beaucoup plus non diagnostiquées.

2.2 Physiopathologie du Syndrome de Cohen

Le syndrome de Cohen est secondaire à des mutations du gène codant pour la protéine VPS13B, qui est une protéine ancrée dans la membrane de l'appareil de Golgi et indispensable à l'intégrité de celui-ci.

Cette protéine joue un rôle important dans le fonctionnement de l'appareil de Golgi, et par conséquent, son atteinte va entraîner des défauts majeurs de glycosylation, pouvant être l'élément clé dans les mécanismes impliqués dans les différents symptômes de la pathologie.

Cependant, même si l'on sait qu'une mutation du gène VPS13B altère la glycosylation des protéines, le lien entre glycosylation et les divers symptômes telle que la neutropénie n'est pas encore établi.

Pour mieux cerner l'importance de l'atteinte de l'appareil de Golgi dans le syndrome de Cohen, il est donc nécessaire procéder à quelques rappels sur son fonctionnement.

2.1.1 Rappel sur le fonctionnement de l'appareil de Golgi [8, 13, 19, 51, 59, 69, 74]

❖ Définition et caractéristiques morphologiques

L'appareil de Golgi est un organe cellulaire qui doit son nom au cytologiste italien Camillo Golgi, qui en 1898, découvrit dans les cellules nerveuses, après imprégnation argentine, un réseau qu'il appela «appareil réticulaire interne» et que l'on nomme depuis : appareil de Golgi. C'est une structure membranaire en forme générale de bulbe d'oignon ou de sac, située à proximité du noyau et du réticulum endoplasmique (RE).

Cet organisme est constitué de citernes plates, empilées les unes sur les autres ou bien de citernes en forme de disques. On retrouve en général 4 à 8 citernes (sacculles) par piles mais il peut y en avoir plus ; ces empilements de citernes sont appelés dictyosomes et peuvent être concentrés dans une région ou répartis dans

toute la cellule. Un réseau complexe de vésicules et de tubules est situé aux extrémités de ces citernes.

L'empilement des citernes a une polarité définie, déterminée par la présence de 2 faces très différentes l'une de l'autre : la face orientée vers le RE est appelée cis (face de formation), et la face opposée est appelée trans (face de maturation). Les citernes sur la face cis sont souvent associées au RE, et diffèrent des citernes sur les faces trans par l'épaisseur, le contenu en enzymes et le degré de formation des vésicules.

On ne peut pas parler de l'appareil de Golgi sans évoquer le réticulum endoplasmique, cité précédemment. En effet ces 2 organites sont étroitement liés tant dans leur localisation dans la cellule que par leur fonction. Le réticulum endoplasmique, lui, est un système élaboré, enclos dans une membrane, rempli de liquide et réparti dans l'ensemble du cytoplasme.

La nature de RE varie avec l'état fonctionnel et physiologique de la cellule. Dans les cellules synthétisant de grandes quantités de protéines destinées à la sécrétion par exemple, une partie importante de la surface extérieure du RE est tapissée par des ribosomes. L'attachement des ribosomes au RE lui donne un aspect clouté : c'est le réticulum endoplasmique rugueux. Celui-ci est formé d'un empilement de sacs aplatis.

D'autres cellules qui produisent par exemple beaucoup de lipides, ont un RE dépourvu de ribosomes : il est lisse. Il est formé d'un réseau de fins tubules interconnectés.

Malgré leur différence de structure et de fonctions, RE rugueux et RE lisse sont en continuité l'un avec l'autre, le RE forme donc qu'un seul organite.

Le RE remplit de nombreuses fonctions importantes, il est non seulement le système de transport des protéines, de lipides, mais il est également impliqué dans la synthèse de nombreuses substances qu'il transporte. Les lipides et les protéines sont synthétisés par des enzymes et des ribosomes associés au RE.

Pour rappel, la synthèse protéique débute dans le cytosol où l'ARN messager se fixe aux ribosomes libres et où sa traduction produit le nouveau peptide. Le premier peptide d'ARN forme une séquence signal. Les protéines destinées à rester dans le

cytosol n'ont pas la même séquence « signal » que les protéines membranaires ou les protéines de sécrétion. Les ribosomes produisant les peptides avec la séquence signal pour des protéines membranaires ou sécrétées se fixent à la surface du RE où le reste du peptide est traduit.

Le RE rugueux synthétise une grande variété de protéines via les ribosomes qui lui sont associés, qu'il libère ensuite dans sa lumière. Dès lors, 2 situations sont possibles : soit elles sont destinées à être exportées en dehors de la cellule comme produit de sécrétion (hormones protéiques, enzymes), soit elles sont transportées à l'intérieur de la cellule et sont utilisées pour la construction de nouvelles membranes ou d'autres constituants protéiques d'organites.

L'appareil de Golgi et le RE sont tous deux impliqués dans la biosynthèse et le transport de protéines et de lipides cellulaires. Ils communiquent par l'intermédiaire de vésicules.

Les protéines et les lipides nouvellement synthétisés passent du RE rugueux au RE lisse. C'est là qu'intervient le RE lisse : il empaquette les nouvelles protéines dans des vésicules de transport, bourgeonnant avec sa membrane, permettant l'expédition des molécules destinées à quitter le RE.

Ces vésicules gagnent l'appareil de Golgi, qui va achever la construction de leur contenu.

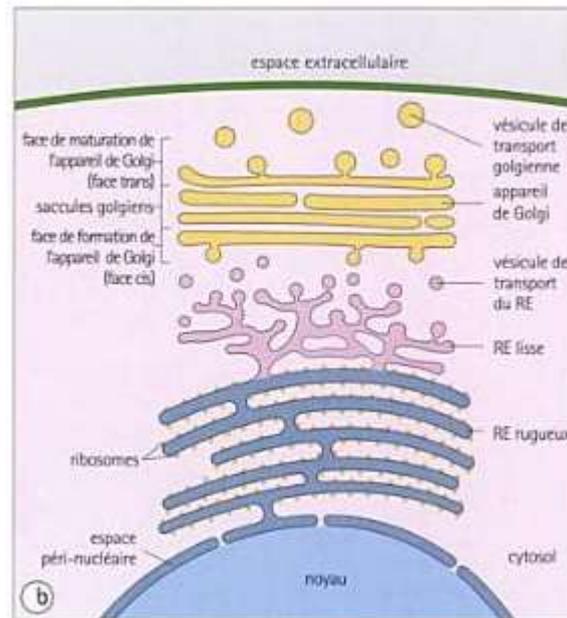


Figure 1: Rapport entre RE et appareil de Golgi ; la communication entre les 2 entités est assurée par de petites vésicules issues du RE qui viennent fusionner avec les membranes golgiennes. (Source: Stevens et Lowe, 1999)

❖ Fonctions principales de l'appareil de Golgi

La majorité des molécules synthétisées qui ont quitté le RE lisse pénètrent dans le Golgi.

Les vésicules en provenance du RE vont fusionner avec la face interne de l'appareil de Golgi (face cis). Les protéines membranaires des vésicules sont incorporées dans les membranes de l'appareil de Golgi tandis que les protéines luminales pénètrent dans les cavités golgiennes.

Le système membranaire de l'appareil de Golgi a 3 rôles importants :

- Glycosylation des protéines et des lipides

Au sein de l'appareil de Golgi, les protéines à l'état brut vont acquérir leur configuration définitive. Si quelques protéines sont glycosylées dans l'appareil de Golgi, la plupart y arrivent déjà glycosylées. Les modifications apportées sont appelées modifications post-traductionnelles.

La modeste glycosylation effectuée dans le RER (de type N-glyc) est poursuivie. Les glycoprotéines vont subir une modification de certaines chaînes glucidiques et la synthèse d'autres chaînes glucidiques. On retrouve en outre une autre activité intense de glycosylation : O-glyc, conduisant à des molécules très riches en sucres : les glycoprotéines ou protéoglycanes membranaires ou sécrétés.

Les lipides glycosylés s'appellent des glycolipides, ils sont essentiellement dirigés vers la membrane plasmique.

- Modification des chaînes oligosaccharidiques portées par les protéines

L'appareil va assurer la finition de la glycosylation par addition ou ablation de certains résidus, par phosphorylation et sulfatation. Ces dernières modifications détermineront la destination de la molécule, en effet ce « marquage » des molécules les dirige précisément vers un compartiment donné.

- Tri, dressage et exportation des molécules

L'appareil de golgi va assurer le clivage des protéines par découpage en fragments des longues chaînes polypeptidiques, dans les derniers saccules du golgi ou dans les vésicules de sécrétion qu'il émet.

L'appareil de golgi a aussi un rôle de centre de tri en régulant une partie du trafic des molécules dans la cellule : dans les saccules de la face trans, se déroule le tri des N ou O glycoprotéines et des glycolipides.

Trois destinations sont possibles : le milieu extracellulaire, la membrane plasmique et les lysosomes primaires : les molécules destinées à être exportées (protéines sécrétoires) ou à intégrer la membrane plasmique sont empaquetées dans des vésicules de transport qui vont quitter le Golgi et fusionner avec la membrane plasmique.

Les hydrolases actives lysosomiales synthétisées, elles, vont aller dans les lysosomes qui sont des vésicules produites par l'appareil de Golgi ayant pour but de digérer d'autres vésicules.

2.2.2 Mutation du gène VPS13B (COH1) : un gène codant une protéine membranaire de l'appareil de Golgi ^[4, 23, 25, 75]

Le gène responsable du syndrome de Cohen est le gène muté VPS13B, également appelé COH1. Tahvainen et coll.(1994), ont identifié ce gène comme étant situé sur le bras long du chromosome 8 (locus 8q22-q23). Ce gène comprend 62 exons sur une région génomique de 864 kb et code pour une protéine transmembranaire de 4022 acides aminés.

Pour la majorité des patients cliniquement diagnostiqués comme ayant le syndrome de Cohen, on retrouve des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées (individu qui possède deux allèles anormaux différents à un locus donné, un sur chaque chromosome d'une paire de COH1) dans environ 70% des cas , dans environ 20 - 30 % seulement une mutation hétérozygote est détectée et pour 12 % on ne retrouve pas de mutations, et la cause en reste incertaine.

La protéine codée par le gène VPS13B semble impliquée dans le tri des protéines, par les vésicules intracellulaires, ainsi que dans le transport des protéines au sein de la cellule,

La protéine VPS13B (COH1) est une protéine ancrée dans la membrane de l'appareil de Golgi et indispensable à l'intégrité de celui-ci.

Plus d'une centaine de mutations distinctes du VPS13B ont été décrites dans le syndrome de Cohen ; il s'agit principalement de mutations tronquantes (apparition d'un codon « stop »), ainsi que des délétions ou duplications du génome.

Comme vu précédemment, l'appareil de Golgi est impliqué dans le tri des protéines ainsi que dans les modifications post-traductionnelles (glycosylation) des protéines et des lipides.

L'importance capitale de la glycosylation dans l'organisation complexe du corps humain, est dramatiquement illustrée par une maladie : le syndrome CDG (Congenital Disorders of Glycosylation) ou anomalies congénitales de la glycosylation, qui est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive. Cette pathologie possède plusieurs signes cliniques retrouvés dans le syndrome de Cohen, tels que la rétinopathie pigmentaire, la neutropénie, la microcéphalie, le retard mental. A ce jour, environ 50 formes de CDG ont été définies

génétiqnement, et la plupart du temps il s'agit d'anomalies génétiques touchant la biosynthèse (CDG type 1) et le remodelage de la partie glycanique (N-glycanes) des N- glycoprotéines (CDG type 2). Les glycanes sont impliqués dans de nombreuses voies biochimiques, ainsi, on retrouve de nombreux phénotypes de la maladie, dans lesquels presque tous les organes peuvent être atteints.

Il est maintenant largement reconnu, que des anomalies de structures des chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines membranaires ou secrétées, peuvent résulter d'une anomalie du transport vésiculaire, d'une mauvaise localisation des enzymes golgiennes et des transporteurs de sucres nucléotidiques ainsi que d'un déséquilibre de l'homéostasie au sein du Golgi.

Etant donné que VPS13B a été rapporté comme une protéine membranaire de l'appareil de Golgi, potentiellement impliquée dans le transport des protéines médié par des vésicules, Duplomb et coll., ont étudié les conséquences des mutations de VPS13B sur la N glycosylation des protéines du Golgi.

Dans l'étude de Duplomb et coll. (2014), l'analyse d'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) ainsi que de la protéine LAMP-2 (Lysosomal-associated membrane protein) ont été réalisées dans des cellules monoclonales de sang périphérique (PBMCs) de patients sains et de 4 patients SC. Les résultats montrent que les deux protéines sont normalement exprimées dans les PBMCs des patients SC, mais avec un poids moléculaire plus faible que chez les patients sains, de 9kDa pour ICAM-1 et 8kDa pour LAMP-2, suggérant une anomalie de la glycosylation des protéines.

Cette étude, illustre bien, qu'une altération du gène VSP13B interfère avec la glycosylation des protéines, entraînant de multiples conséquences physiopathologiques.

Cependant, même si on sait désormais que la mutation de VPS13B entraîne des anomalies de glycosylation des protéines, on n'explique toujours pas le lien entre des anomalies structurelles des protéines et les symptômes retrouvés dans le syndrome de Cohen.

2.2.3 Analyse moléculaire : mise en évidence des différentes mutations du gène VPS13B (COH1) [10, 25, 34, 42, 43, 53, 61, 65, 66, 73]

La plus longue transcription de COH1 (14 093 pb) est largement exprimée et transcrite à partir de 62 exons qui couvrent une région génomique d'environ 864 kb, comme expliqué dans le chapitre précédent. Le gène COH1 contient 66 exons, dont 4 exons alternatifs. Le codon d'initiation de la traduction est situé dans l'exon 2.

L'épissage alternatif du gène COH1 est complexe, il conduit potentiellement à l'utilisation de 4 codons de terminaison différents, et à 3 formes alternatives d'épissage supplémentaires.

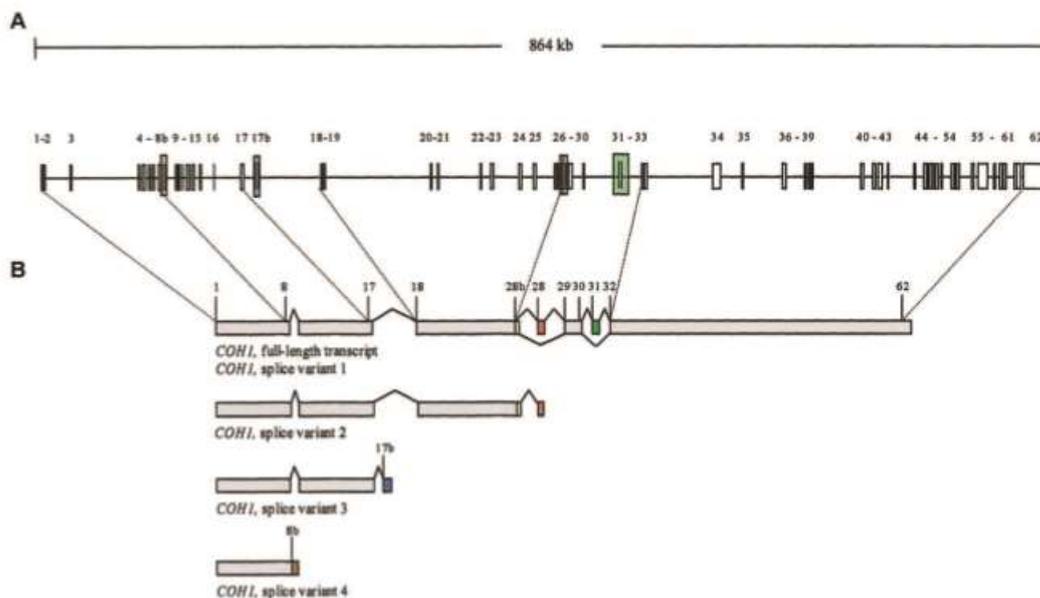


Figure 2 : Représentation schématique des 4 variants d'épissage du gène COH1. (Source : Kolehmainen et coll., 2003)

Le plus grand transcript utilise les exons 8, 17, 28 et 31 et possède une phase ouverte de lecture ou ORF (fragment codant dans lequel il n'y a pas de codon stop) de 12066 pb.

Dans les bases de données, il y a deux transcriptions pleine longueur de COH1 comprenant les exons 1 à 62, y compris l'exon 28 ou l'exon 28b. L'utilisation de 28b à la place de 28 aboutit à la formation d'un transcript plus court de 75 pb (variant 1).

Le transcrit pleine longueur et le variant 1 codent pour des protéines fonctionnelles.

L'utilisation des exons 8b, 17b, ou 28 avec 28b aboutit à une forme tronquée de COH :

- La présence des exons 28 et 28b entraîne la formation d'un transcrit avec une phase ouverte de lecture de 4281 pb. (variant 2),
- L'exon 17b une ORF de 2589 pb (variant 3),
- L'exon 8b une ORF de 1236 pb. (variant 4).

Selon Velayos-Baeza et coll., en 2004, les autres variants décrits sont moins fréquents et sont tronqués par un codon stop prématuré à cause de saut d'exon, de rétention d'introns, ou de changements mineurs d'épissage entraînant des exons alternatifs.

La forme la plus longue d'épissage (exons 1-62) du gène COH1 avec un domaine C-terminal VPS13 complet est essentielle pour le développement normal de la protéine et, en cas d'absence, cela entraînera un syndrome de Cohen classique. Cependant, aucune corrélation génotype-phénotype claire n'est encore actuellement établie.

Il existe une vaste hétérogénéité des variants alléliques pathologiques avec plus de 40 mutations à l'origine de la maladie, selon Hennies et coll. (2004), Kolehmainen et coll. (2004), Mochida et coll. (2004), plus de 50 mutations selon Seifert et coll. en 2006 et Budisteanu et coll. en 2010 et plus de 96 selon Nuria Rivera-Brugués en 2010.

La majorité d'entre elles sont des mutations aboutissant à un codon stop prématuré, identifiées tout au long du gène COH1 aboutissant à des allèles nuls (non fonctionnels).

Ces allèles nuls vont entraîner une troncature de la protéine ou une instabilité de l'ARNm. On ne sait pas si les protéines codées par le gène COH1 muté sont exprimées ou dégradées. Les mécanismes aux travers lesquels la troncature prématurée de la protéine COH1 ou l'instabilité de l'ARNm entraînent les manifestations cliniques du syndrome de Cohen ne sont actuellement pas encore élucidés. Des mutations conduisant à un épissage modifié ou à la suppression d'un ou plusieurs exons ont également été retrouvées.

❖ Tests moléculaires génétiques ^[25, 42]

On utilise les tests moléculaires génétiques pour :

- confirmer un diagnostic,
- savoir si un individu est porteur ou non de la mutation : ce test est disponible si un membre de la famille a été diagnostiqué atteint du syndrome de Cohen, après avoir identifié les mutations pathogènes,
- faire un diagnostic prénatal : Le diagnostic prénatal pour les grossesses à risque accru est possible par l'analyse de l'ADN extrait de cellules fœtales obtenues par amniocentèse, généralement effectuée à environ 15-18 semaines de gestation ou bien par prélèvement d'un échantillon de villosités choriales à environ 10 à 12 semaines de gestation . Les deux allèles pathogènes d'un membre de la famille affecté doivent être identifiés avant que le test prénatal ne soit effectué.

Il existe plusieurs tests diagnostic :

- Analyse ciblée

L'analyse des haplotypes de patients finlandais a suggéré l'existence de plusieurs mutations, mais dans 75 % des cas, la mutation est l'homozygotie pour c.3348_3349delCT. Cette délétion de 2 paires de bases (pb) : CT, affecte les codons 1116 et 1117 (c.3348_3349delCT), ce qui mène à une troncature de la protéine COH1 au niveau du codon 1124. Les tests recherchant cette mutation sont disponibles en pratique.

Dans la population Amish, 2 mutations sont fréquemment retrouvées : il s'agit :

- d'une mutation homozygote non-sens entraînant un changement du cadre de lecture : insertion d'une paire de base (c.9258_9259insT),
- d'une substitution entraînant une mutation faux- sens (c.8459T>C).

Cependant, les tests mettant en évidence ces mutations, ne sont pas utilisés en pratique, ils sont limités au domaine de la recherche.

Chez les patients d'origine ethnique différente, l'analyse complète de la séquence COH1 est disponible cliniquement. Toutefois, le pourcentage de personnes avec un diagnostic clinique de syndrome de Cohen, ayant des mutations identifiables dans le gène COH1 n'est pas encore connu.

- Analyse d'un exon spécifique :

L'analyse de la séquence de l'exon 23 dans l'étude de Kolehmainen et coll., a permis de mettre en évidence sur 27 patients finlandais, 26 patients porteurs de mutations au niveau de l'exon 23 du gène COH1. Par ailleurs, le taux de mutations de l'exon 23 dans d'autres populations est inconnu.

Les mutations de COH1 étant réparties tout au long du gène, un séquençage du gène entier peut confirmer ou exclure un diagnostic de syndrome de Cohen. Cependant, il est à noter qu'à l'heure actuelle, la disponibilité de ces essais cliniques est limitée en raison de la grande taille du gène COH1.

Table 1. Molecular Genetic Testing Used in Cohen Syndrome

Test Methods	Mutations Detected	Mutation Detection Rate ¹	Test Availability
Targeted mutation analysis	c.3348_3349delCT	75% of mutant alleles in Finland ²	Clinical Testing
Sequence analysis of exon 23	COH1 (VPS13B) sequence variants	26/27 in the Finnish population; unknown in other populations	
Sequence analysis		Unknown	
Targeted mutation analysis	c.9258_9259insT, c.8459T>C	Observed in the Amish	Research only

1. Mutation detection rate depends on diagnostic criteria used and ethnicity.

2. Kolehmainen et al 2003

Figure 3: Tests génétiques utilisés dans le syndrome de Cohen. (Source : Falk et coll., 2006)

❖ Corrélation génotype-phénotype [4, 25, 34, 42, 43, 45, 53, 65, 66]

Plusieurs études ont essayé de corréler les mutations retrouvées chez les patients SC avec un phénotype particulier. Nous n'en développerons que trois.

Dans l'étude de Kolhemainen et coll. en 2003 sur 27 patients finlandais 26 sur 27 sont porteurs de la mutation c.3348_3349 del CT sur COH1, tandis que les patients non finlandais (2 SC des Royaume-Unis, 2 SC de Belgique et un du Danemark) ne présentent pas les mêmes mutations de COH1. Cependant, l'ensemble des 32 patients ont présenté des similitudes cliniques frappantes, avec une homogénéité clinique chez les patients finlandais et non finlandais.

En 2004, Mochida et coll. ont réalisé une étude chez 4 patients de différentes origines : Omanaise, Arabe, Japonaise et Française, pour identifier de nouvelles mutations dans le gène COH1 chez des patients SC non - finlandais. Ils ont retrouvé 4 nouvelles mutations du gène COH1, fournissant la preuve que COH1 est responsable du syndrome de Cohen sur une large répartition géographique.

Une autre étude, celle de Hennies et coll. en 2004, sur 20 patients porteurs du syndrome de Cohen issus de 12 familles originaires du Brésil, d'Allemagne, du Liban, de Pologne, d'Oman et de Turquie, a décrit les caractéristiques cliniques et moléculaires pour chacun des patients.

Cette étude sur un panel ethniquement diversifié de patients atteints du syndrome de Cohen a révélé que les patients n'avaient que peu de symptômes cliniques en commun à savoir un retard de développement, une myopie et des caractéristiques faciales typiques.

L'équipe a identifié 17 nouvelles mutations, majoritairement des codons stop. Les mutations se sont produites tout au long du gène, et chaque mutation a été unique.

La mutation la plus fréquente chez les patients finlandais n'a pas été retrouvée dans la série de patients rapportés ici. En outre, les 8 autres mutations identifiées par Kolehmainen et coll. en 2003 chez des patients dont les ancêtres étaient originaires du Royaume-Uni, de Belgique et du Danemark sont également introuvables dans ce groupe d'étude.

D'autres études ont été menées pour corrélérer la variabilité des manifestations cliniques retrouvées dans le syndrome de Cohen avec le spectre des mutations associé à ces manifestations telles que celles de Seifert et coll. en 2006 et 2008 qui ont mis en évidence encore de nouvelles mutations.

En conclusion une corrélation entre les mutations de COH1 et la gravité du syndrome de Cohen ou l'expression d'un signe clinique particulier n'a pas été observée, à l'exception de la mutation c.3348_3349delCT, seulement retrouvée chez les patients finlandais. La haute fréquence de la mutation c.3348_3349 delCT observée chez les patients finlandais est probablement due à un effet fondateur et cela peut expliquer l'homogénéité clinique retrouvée chez ces patients qui représentent le phénotype de cet allèle spécifique.

Les patients non finlandais montrent une plus grande variabilité phénotypique par rapport aux patients atteints du syndrome de Cohen d'origine finlandaise, qui eux, comme on l'a vu ont un phénotype clinique très homogène.

L'identification de nouvelles mutations de COH1 dans des groupes de patients ethniquement diversifiés des différentes études citées et l'absence d'un hot-spot mutationnel pour COH1 pour les patients non-finlandais démontre la vaste hétérogénéité allélique retrouvée dans le syndrome de Cohen et nous explique pourquoi une telle variabilité clinique est retrouvée.

Depuis l'identification du gène VPS13B, plus de 150 différentes mutations ont été identifiées.

2.3 Manifestations cliniques du syndrome de Cohen ^[14, 15, 27, 28, 40, 42, 43, 44, 52, 62]

Le phénotype du syndrome de Cohen, a tout d'abord été décrit en 2001 par Kivitie-Kallio et Norio, à partir d'une cohorte de 29 patients d'origine finlandaise, dont les caractéristiques cliniques étaient semblables et homogènes.

Il en est ressorti 5 caractéristiques principales :

1. un retard mental non progressif, une maladresse motrice, une microcéphalie,
2. des caractéristiques faciales bien typiques,
3. une hypotonie de la petite enfance/ une hyperlaxité ligamentaire,
4. une dystrophie rétino-choroïdienne et une myopie,
5. une neutropénie isolée.

Kivitie-Kallio et Norio (2001) ont examiné tous les cas atteints du syndrome de Cohen rapportés dans le monde (110). Ils en ont conclu qu'environ 25% (27/110) avaient des caractéristiques similaires à celles des patients finlandais. Cependant, le phénotype des patients non finlandais qui étaient suspectés avoir le syndrome de Cohen, était très variable.

En effet, on retrouve par exemple dans la littérature, un sous- type de syndrome de Cohen décrit sous le terme de « type juif » par Kondo et coll., en 1990 après une étude réalisée par Sack et Friedman en 1986 sur 39 patients originaires d'Israël.

Bien que ces patients aient les caractéristiques générales du syndrome de Cohen, il manquait les caractéristiques les plus spécifiques du syndrome (la neutropénie et la dystrophie rétinienne), mais par contre on retrouvait des caractéristiques supplémentaires, habituellement non associées au syndrome (la taille et le périmètre crânien). Chandler et Clayton-Smith en 2002 ont fini par conclure qu'il n'y avait pas de preuves suffisantes permettant de soutenir l'hypothèse d'un « type juif » du syndrome de Cohen.

Chandler et coll. ont réalisé une étude en 2002, 2003 au Royaume-Uni, afin de définir les critères de diagnostic du syndrome de Cohen chez les patients présentant des variabilités génétiques.

Bien que les caractéristiques citées précédemment soient importantes pour le diagnostic, Chandler et coll. ont identifié seulement 24% des patients de l'étude comme ayant vraiment le syndrome de Cohen.

En effet, il est difficile de confirmer le diagnostic du syndrome de Cohen chez les enfants âgés de moins de 5 ans avec l'utilisation de critères très stricts, car la

dystrophie chorioretinienne n'est pas encore devenue assez manifeste ou bien parce que l'information est insuffisante en ce qui concerne l'examen ophtalmologique.

Cet ensemble de difficultés a conduit Chandler et coll., à modifier les critères de diagnostic pour différencier le « true Cohen » du « Cohen-like ».

En plus d'importantes difficultés d'apprentissage, un enfant atteint du SC devait avoir au moins deux des trois caractéristiques suivantes : une rétinite pigmentaire, une neutropénie ($<1,5 \times 10^9/\text{mm}^3$), un faciès caractéristique.

Le recueil de toutes les manifestations cliniques rapportées dans le syndrome de Cohen, a permis d'établir une liste des traits retrouvés dans 75 à 100 % des cas. Ces manifestations affectent l'apparence générale, avec des répercussions au niveau de la tête, de la poitrine, des organes génitaux, des membres, de la moelle épinière et du système nerveux.

Les caractéristiques les moins fréquentes (retrouvées dans moins de 25% des cas) sont : une microphthalmie, un colobome, une rétinite pigmentaire, une luxation des hanches.

En 2003, Kolehmainen et coll. ont identifié COH1 comme étant le gène responsable du syndrome de Cohen, ce qui a permis une véritable spécification des critères cliniques associés au syndrome Cohen à travers un test moléculaire.

En 2004, lui et son équipe ont donc entrepris une analyse moléculaire, sur la plus grande cohorte de patients CS à cette date composées de 76 patients issus de 59 familles, avec un diagnostic provisoire de SC, et a ensuite corrélié les résultats de l'analyse avec les données cliniques.

Les patients ont été évalués pour les huit critères cliniques suivants :

- (1) retard de développement,
- (2) microcéphalie,
- (3) forme de visage typique du syndrome Cohen,
- (4) obésité tronculaire avec des extrémités effilées,
- (5) comportement excessivement sociable,
- (6) hyperlaxité articulaire,

- (7) forte myopie et / ou la dystrophie rétinienne,
- (8) neutropénie.

Les 37 patients remplissant 6 critères et plus ont été considérés comme ayant probablement le « vrai » syndrome de Cohen. Tandis que les 39 autres ne présentant que 5 critères ou moins, ont été considérées provisoirement comme ayant un syndrome « Cohen –like ».

Dans cette étude génotype-phénotype, on retrouve 22 mutations de COH1 dans le groupe de patients supposés atteints du syndrome de Cohen, selon les 8 critères de diagnostic définis, alors qu'aucune mutation n'a été retrouvée chez les patients avec un diagnostic provisoire de syndrome de Cohen («cohen-like syndrome ») qui ne remplissaient pas les critères de diagnostic.

A noter que les bases moléculaires des patients répondant aux critères cliniques du syndrome de Cohen sans mutations VPS13B, faisant poser la question d'un syndrome de Cohen-like dont l'entité était discutée cliniquement depuis de nombreuses années, restent inconnues à ce jour.

L'étude de Kolehmainen et coll. fournit une confirmation moléculaire du phénotype clinique associé au syndrome de Cohen. Elle fournit également une base pour le dépistage en laboratoire qui sera une aide précieuse au diagnostic.

Ainsi, le diagnostic du SC est rendu très probable chez les patients présentant au moins 6 des 8 critères développés dans ce chapitre. Ces critères diagnostiques ont une sensibilité de 100 % et une spécificité de 77 %. Les patients qui ne remplissent pas ces critères sont considérés comme « cohen-like ».

Après différentes descriptions, variant selon l'origine ethnique du patient (juif, finlandais...), les critères diagnostiques proposés par Kolehmainen et coll., ont donc été ceux retenus pour confirmer le plus grand nombre de patients atteints du syndrome de Cohen au niveau moléculaire.

2.3.1 Les 8 critères selon Kolehmainen et coll. ^[15]

❖ Retard de développement

Selon Chandler et coll., la plupart des patients atteints du syndrome de Cohen a un retard de développement et d'apprentissage qui peut compromettre leur socialisation.

Selon une étude de Chandler et coll., portant sur 33 patients, l'âge moyen auquel un enfant atteint du syndrome de Cohen est capable de s'asseoir seul sans aide, est de 12 mois (8 mois pour un patient sans pathologie), 2 ans et demi pour ses premiers pas (entre 9 et 12 mois pour un enfant sans SC).

Selon cette même étude, à 2 ans et demi en moyenne, un enfant SC est capable de prononcer ses premiers mots (9 et 15 mois, chez un enfant sans SC), à 5 ans il prononce des petites phrases (à partir de 18 mois sans SC).

Pour les patients âgés de 8 ans et plus au moment de l'étude, 59 % avaient acquis une communication verbale raisonnable, cependant le contenu avait tendance à être immature et répétitif. Sur les 41% restants, un peu plus de la moitié seulement (55%) utilisait des mots simples, et 45% ne parlaient pas.

Les 5 patients les plus jeunes ont été maintenus dans une école maternelle ordinaire ou une classe avec une aide à l'éducation, 4 patients ont été placés dans une école pour enfants à difficultés d'apprentissage modérées, tandis que les 24 autres (73%) ont été placés dans des écoles pour élèves ayant de sévères difficultés d'apprentissage.

Table 3 Developmental progress in a cohort of 33 patients with Cohen syndrome

Patient	Age at assessment	Age sat unsupported	Age first walked	Age of first words	Age spoke in sentences	Degree of learning difficulties
1	16 y	12 mth	3 y	2 y	6 y	Severe
2	15 y	-	3 y	2 y	6 y	Severe
3	15 y	18 mth	2.5 y	2.5 y	4 y	Severe
4	7 y	12 mth	2 y	No speech	No speech	Severe
5	7 y	10 mth	1.5 y	2 y	6 y	Severe
6	16 y	18 mth	2.5 y	3 y	5 y	Severe
7	7 y	18 mth	4.5 y	3.5 y	7.5 y	Moderate
8	4 y	12 mth	3 y	3 y	Not yet (4 y)	Moderate
9	21 y	7 mth	1 y	2 y	2.5 y	Moderate
10	3 y	12 mth	3 y	3 y	Not yet (3 y)	Severe
11	46 y	9 mth	2.5 y	>8 y	Single words only	Profound
12	17 y	8 mth	1.5 y	1 y	8 y	Severe
13	7 y	10 mth	3 y	4 y	6 y	Severe
14	6 y	9 mth	1.5 y	2.5 y	Not yet (6 y)	Severe
15	9 y	9 mth	2 y	2 y	Single words only (9 y)	Profound
16	15 y	18 mth	4.5 y	1.5 y	2.5 y	Moderate
17	18 y	18 mth	3.5 y	4.5 y	5 y	Severe
18	26 y	6 y	8 y	No speech	No speech	Profound
19	32 y	18 mth	4.5 y	5 y	8 y	Severe
20	5 y	18 mth	2.5 y	3 y	Not yet (5 y)	Severe
21	28 y	4 y	7 y	No speech	No speech	Profound
22	15 y	7 mth	2 y	1.5 y	7 y	Severe
23	22 y	2 y	>5 y	15 y	Single words only	Profound
24	3 y	12 mth	3 y	No speech	No speech	Moderate
25	4 y	12 mth	3.5 y	2.5 y	4 y	Moderate
26	15 y	12 mth	3 y	3 y	4 y	Moderate
27	15 y	14 mth	3 y	3 y	4 y	Severe
28	8 y	10 mth	2 y	No speech	No speech	Profound
29	6 y	6 mth	1.5 y	2 y	Single words only (6 y)	Severe
30	10 y	8 mth	2.5 y	2 y	Single words only (10 y)	Severe
31	12 y	8 mth	2.5 y	1.5 y	Single words only	Severe
32	42 y	10 mth	2.5 y	3 y	5 y	Severe
33	34 y	10 mth	2.5 y	No speech	No speech	Severe

Figure 4: Age des différents stades de développement dans une cohorte de 33 patients SC. (Source : Chandler et coll., 2003)

❖ Microcéphalie [15, 34, 37, 40]

Elle apparaît durant la première année de vie, et persiste à l'âge adulte. Elle est retrouvée de façon constante chez les patients finlandais, mais plus inconstante dans les autres ethnies. Bien que 80 % des mères ayant fourni des indications à la base de données NSCD (National Statistics Centre for Demography) aient signalé que leur nourrisson avait une tête de petite taille à la naissance le nombre d'enfants ayant un tour de tête moyen (35 cm) était dans la norme. Des études antérieures ont indiqué un périmètre crânien normal à la naissance (Chandler et coll., 2003 ; Hennies et coll., 2004 ; Kivitie Kallio et Norio, 2001). Cependant, des analyses anthropométriques et céphalométriques systématiques portant sur 14 individus ont confirmé la présence de microcéphalie.

Le retard des acquisitions est constant, dès la première année de vie.

❖ Dysmorphie faciale typique ^[15, 24, 25, 35]

Même si l'apparence du visage varie, on peut identifier plusieurs traits spécifiques chez des individus atteints appartenant à différentes ethnies.

Horn et coll., en 2000 et Falk et coll. en 2004, ont tous deux conclu que, bien que très courantes chez les individus malades appartenant à un même groupe ethnique spécifique, ces caractéristiques du visage variaient cependant d'une ethnie à l'autre. La dysmorphie faciale chez l'adulte comporte un visage hypotonique, des cheveux épais, avec une implantation basse, des fentes palpébrales larges, orientées en bas et en dehors, avec un contour caractéristique en forme de « vague », des paupières ondulées en ogive, des sourcils broussailleux, des cils longs et épais, un nez avec une racine proéminente (exagérée par l'hypoplasie du malaire), une perte de l'angle naso-frontal, un nez en forme de bec, une micrognathie (dans 100 % des cas), une hypoplasie du malaire et du maxillaire (82 %) un philtrum court (90 %) et retroussé/émoussé, une lèvre supérieure fine, des incisives centrales supérieures proéminentes (62 %), ces 2 derniers signes donnent une impression de « bouche ouverte ». On note également dans 65 % des cas une gencive hypertrophique et une petite langue, un palais ogival (90 %).

Lorsque l'on demande aux patients de sourire, ils grimacent, froncent leurs yeux et leur nez, réduisant la taille du philtrum.

Une étude, celle d'El Chehadeh-Djebbar en 2013 s'est intéressée tout particulièrement au phénotype facial des patients SC. Le but de cette étude était d'analyser l'évolution des traits du visage dans la première période de la vie, en particulier avant l'âge scolaire (6 ans), pour trouver des indices permettant un diagnostic plus précoce. El Chehadeh et coll. ont analysé des photographies de 17 patients atteints du syndrome de Cohen confirmés moléculairement, de la naissance à l'âge préscolaire. Ils ont pu montrer, en comparant leur phénotype facial à différentes étapes de la croissance, qu'il n'y a pas de caractéristiques faciales spécifiques avant la première année de vie.

Le diagnostic de SC est donc très difficile chez les enfants d'âge préscolaire à cause du manque de caractéristiques typiques du visage. Cependant, plusieurs caractéristiques communes du visage peuvent être vues chez les jeunes enfants SC et celles-ci peuvent aider à la suspicion précoce de la maladie.

En effet, dans l'étude d'El Chehadeh-Djebbar concernant les 17 patients pour lesquels les photographies étaient disponibles de la fin de l'enfance jusqu'à l'âge préscolaire, des caractéristiques homogènes ont pu être remarquées :

- un cou court (15/17 patients),
- un visage carré avec une micrognathie et des joues « pleines » (16/17 patients),
- une apparence faciale hypotonique (15/17 patients),
- des épicanthus (15/17 patients),
- un strabisme (8/17 patients),,
- de longues oreilles avec la partie supérieure de l'oreille retournée et / ou un lobe proéminent (16/17 patients),
- un philtrum relativement court (14/17 patients),
- une petite bouche ouverte avec des commissures orientées vers le bas, une lèvre inférieure épaisse et un sillon labio-mentonnier marqué (13/17 patients),
- des dents lactéales de taille normale et dans une position normale (17/17 patients),
- deux formes d'œil caractéristiques retrouvées dans cette tranche d'âge : le Type 1 inclut des épicanthus marqués et vers le bas, des fentes palpébrales hautes et en forme d'arc avec la présence de ptôse unilatérale ou bilatérale fréquent (8/17 patients), ou le type 2 avec des fentes palpébrales allongées, en forme de vague avec de longs cils épais (9/17 patients).

A partir de 3 ans jusqu'à 6 ans, le phénotype facial a tendance à changer significativement et les caractéristiques typiques du visage des patients SC deviennent de plus en plus frappantes. On assiste à un allongement de la face, notamment avec un long front. Les cheveux deviennent épais et denses et une hypoplasie du malaire devient perceptible. Le philtrum (sillon naso-labial) est plus court et la lèvre inférieure plus épaisse. Les incisives permanentes deviennent proéminentes avec l'apparition d'un diastème. À l'adolescence, les caractéristiques

faciales sont encore beaucoup plus évidentes. Le visage s'allonge encore, le nez devient plus massif en forme de bec avec une racine nasale haute.

La grande majorité des patients est diagnostiquée SC à l'âge de l'école, soit plus de 6 ans, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Il y a très peu de rapports cas de SC diagnostiqués chez les enfants avant 6 ans et encore moins avant l'âge de 3 ans.

Pour Chandler et coll., l'apparence du visage du nourrisson et du jeune enfant atteint du syndrome de Cohen diffère peu avec celle de l'adulte, mais possède cependant des caractéristiques distinctes.

Tout comme chez l'adulte atteint du SC, le nourrisson ou jeune enfant a une expression faciale hypotonique avec une bouche ouverte. Les commissures labiales sont généralement orientées vers le bas et la lèvre inférieure est souvent épaisse, donnant une impression « de faire la moue ». Le philtrum n'est pas toujours court.

La forme des yeux est particulière et donne un aspect de « poupée chinoise » à l'enfant. Les yeux sont obliques, orientés vers le bas en forme de vague avec des sourcils et des cils épais.

Le nez de l'enfant est en proportion moins important que celui de l'adulte mais il est cependant aussi en forme de bec.



Figure 4 Four patients with Cohen syndrome showing the characteristic facial appearance at age (A) 6 years, (B) 15 years, (C) 18 years, and (D) 46 years. Note the thick head of hair, heavy eyebrows, and prominent, beak shaped nose and typical grimacing facial expression.

Figure 5 : Photos de quatre patients SC illustrant les caractéristiques faciales à l'âge de 6 ans (A), 15 ans (B), 18 ans (C), 46 ans (D). On remarquera notamment des cheveux épais, des sourcils broussailleux et proéminents, un nez en forme de bec, ainsi qu'une « grimace faciale » typique. (Source : Chandler et coll., 2003)



Figure 9.3 Syndrome de Cohen : visage hypotonique, cheveux bas implantés, nez avec pointe bulbair, micrognathie, lèvre supérieure fine, philtrum court et ébourssé, incisives centrales supérieures proéminentes.

Figure 6: Photo illustrant un visage typique d'un patient atteint du SC : visage hypotonique, lèvre supérieure fine, incisives centrales supérieures proéminentes donnant l'impression de « bouche ouverte ». (Source : Lacombe et Philip, 2013)



Figure 5 The palpebral fissures are downward slanting and have a distinctive wave shaped outline as shown in these two patients.

Figure 7: Fente palpébrale d'un patient atteint du syndrome de Cohen. (Source: Chandler et coll., 2003)



Figure 6 The philtrum is short and upturned.

Figure 8: Philtrum caractéristique d'un patient atteint du syndrome de Cohen, court et retroussé. (Source: Chandler et coll., 2003)



Figure 7 Four patients aged (A) 1 year, (B) 2 years, (C) 4 years, and (D) 5 years, showing the facial appearance of the infant and young child with Cohen syndrome. Note the hypotonic facial expression with an open mouth and thick and pouting lower lip. The eyes are downward slanting and wave shaped with thick eyebrows and eyelashes. The child's nose is less prominent and the philtrum not so obviously short.

Figure 9: Faciès de « poupée chinoise » des jeunes enfants SC (1 an, 2 ans, 4 ans et 5 ans). (Source: Chandler et coll., 2003)

❖ Obésité du tronc avec extrémités effilées ^[15]

L'obésité est présente chez 40 à 50 % des patients selon l'ethnie. Elle apparaît le plus souvent au moment de l'adolescence, où la prise excessive de poids excessive peut se faire en l'espace de quelques mois. L'indice de masse corporelle observé est souvent compris entre 20 et 30.

Cette prise de poids est particulièrement localisée au niveau du tronc, alors que les membres, eux, restent minces.

Paradoxalement cette surcharge pondérale n'est souvent pas en rapport avec un appétit ou une prise alimentaire augmentés, ni avec une réduction de la dépense physique.

Proportionnellement les mains restent étroites avec des doigts et des orteils minces (dans 100 % des cas), qui se rétrécissent après l'articulation interphalangienne proximale.

Les pieds sont également étroits, avec, une laxité articulaire marquée, un écart exagéré entre le premier et le second orteil et un gros orteil proéminent.

On retrouve fréquemment une hyper extensibilité ainsi qu'une camptodactylie (flexion irrégulière d'un ou de plusieurs doigts).



Figure 8 The typical appearance of the hands and feet in Cohen syndrome. The fingers are slender and taper from the proximal interphalangeal joint. There is an exaggerated gap between the first and second toes and occasionally a bulbous big toe.

Figure 10: Photo illustrant l'aspect typique des mains et des pieds dans le syndrome de Cohen. (Source: Chandler et coll., 2003)



Figure 3 A 12 year old patient showing the characteristic body shape in Cohen syndrome in which there is a truncal distribution of body fat with comparatively slender limbs.

Figure 11: Photo d'un jeune patient SC de 12 ans illustrant l'obésité tronculaire typique tranchant avec des membres minces. (Source: Chandler et coll., 2003)

❖ Sociabilité excessive ^[15]

Les patients atteints de syndrome de Cohen ont souvent été décrits par leurs parents comme des enfants calmes, affectueux et coopératifs, et les adultes comme socialement interactifs.

Le maniérisme comportemental des patients atteints du SC inclut un excès de familiarité avec les étrangers, une hyperexcitabilité, des applaudissements.

Dans l'étude de Chandler et coll., les tests psychométriques des patients ont mis en évidence un comportement affectueux inadapté pour la majorité des patients et les tests neuropsychologiques ont montré que 62,5 % des patients avaient une défaillance intellectuelle significative.

Pour 25 % des patients, le retard mental est trop important pour permettre les tests.

❖ Hyperlaxité articulaire ^[15]

Elle est retrouvée de façon quasi constante. Elle est associée à une hypotonie initialement.

Elle affecte surtout les mains, les pieds, les chevilles et les genoux. Après la puberté, il apparaît généralement une cyphoscoliose qui peut évoluer avec les années.

❖ Myopie forte et/ou dystrophie rétinienne ^[15, 24]

Les anomalies ophtalmologiques sont caractérisées principalement par une dystrophie rétino-choroïdienne (CRD) progressive, elle apparaît généralement entre 2 et 5 ans.

La CRD n'est souvent pas diagnostiquée tôt, souvent parce que l'électrorétinographie est rarement effectuée à cet âge.

La nyctalopie apparaît toujours avant l'âge de 10 ans, et est parfois retrouvée dès l'âge de 5 ans.

La majorité des patients présente des signes de rétinite pigmentaire dès l'âge de 10 ans.

La vision utile est préservée jusqu'à une quarantaine d'années.

La myopie concerne près de la moitié des patients. Elle est sévère et évolutive.

La myopie et / ou la dystrophie chorio-rétinienne sont facilement détectées à partir de 3 ans.

On peut également noter plus rarement la présence d'un strabisme, d'un nystagmus, d'un colobome oculaire.

❖ Neutropénie [15, 24, 65]

Elle est définie par un nombre de neutrophiles inférieur à 1,5 G/L soit 1500 neutrophiles/mm³.

Elle est congénitale, non cyclique, intermittente, mais non fatale.

Elle peut être sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³), modérée (500 à 1000 neutrophiles/mm³) ou faible (>1000 à 1500 neutrophiles/mm³).

La neutropénie est rarement identifiée en raison de l'absence de conséquences cliniques dans la majorité des cas.

Les mécanismes de défense compensatoires possibles ne sont pas connus, mais les sujets semblent être en mesure de répondre à des infections bactériennes sévères par granulocytose.

Toutefois, dans l'étude de Chandler et coll. évoquée précédemment, un patient a été enregistré dans ses notes médicales, comme ayant un nombre de neutrophiles de $0,04 \times 10^{-9} / \text{mm}^3$, ce qui a coïncidé avec ulcération buccale sévère à *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans cette étude, 20 patients sur 33, soit 60 % ont présenté des infections dentaires.

La neutropénie n'est pas systématique et elle est surtout retrouvée chez les patients de type Caucasien. Bien souvent un nombre normal de neutrophiles est retrouvé chez les patients non-européens.

2.3.2 Diagnostic différentiel [25, 28, 35]

Le diagnostic différentiel doit être établi avec :

- les syndromes d'obésité congénitale, en particulier le syndrome de Prader-Willi qui se caractérise par une hypotonie sévère et une difficulté d'alimentation dans la petite enfance, suivie par un appétit excessif, pouvant déboucher sur une obésité morbide. Tous les individus sont atteints à un certain degré au niveau cognitif. Ils se distinguent du syndrome de Cohen par des accès de colère.

- le syndrome de Bardet-Biedl caractérisé par une obésité du tronc, des troubles cognitifs, une baisse de la vision dans l'obscurité. Cette cécité devient évidente chez les enfants à partir de 7 à 8 ans. L'âge moyen auquel ces individus sont aveugles se situe vers 15 ans et demi. Le poids à la naissance est habituellement normal, mais une prise de poids commence au cours de la première année et devient un problème pour les individus tout au long de leur vie.

Une majorité d'individus ont des difficultés importantes d'apprentissage, mais seulement une minorité a un test de QI faible.

- le syndrome du « cri du chat », caractérisé par des anomalies congénitales multiples. Le nom de cette pathologie vient du fait que les pleurs du nourrisson sont très caractéristiques, permettant souvent d'évoquer le diagnostic. Ces cris sont souvent comparés à ceux d'un chaton miaulant, et sont dus à une hypoplasie du larynx. L'aspect caractéristique du cri tend à s'atténuer avec l'âge (vers 3 ans). On retrouve dans ce syndrome un poids à la naissance légèrement inférieur à la moyenne, une microcéphalie prononcée, une hypotonie à la naissance peu à peu remplacée par une hypertonie. Le faciès des nourrissons est caractérisé par une face ronde, un épicanthus, une implantation basse des oreilles, une racine de nez large, un rétrognathisme avec micrognathie des fentes palpébrales antimongoloïdes.

- le syndrome de William caractérisé par une hypotonie, une cardiopathie congénitale, un strabisme, une hyperacousie, une attitude serviable, souriante, gentille, un faciès « d'elfe » (grand front, joues pleines, grande bouche avec lèvre inférieure éversée, pointe du nez bulbeuse, cernes pleins et hypoplasie malaire), un retard mental.

- le syndrome de Mirhosseini-Holmes-Walton, retrouvé chez 2 frères, caractérisé par une dégénérescence pigmentaire de la rétine, une cataracte, une microcéphalie, un retard mental prononcé, une hyperlaxité ligamentaire.

On a émis au départ l'hypothèse que ce trouble était une forme allélique du syndrome de Cohen.

-le syndrome de Marfan, de Sotos, défini par un hypothyroïdisme, une dysfonction cérébrale minime et plus fréquemment un retard mental de cause inconnue.

En effet, ces syndromes sont les diagnostics les plus souvent évoqués devant un diagnostic de syndrome de Cohen.

Le diagnostic différentiel doit se faire également avec d'autres syndromes tels que le syndrome d'Urban Rogers Meyers, et le syndrome de Vasquez.

3. La maladie parodontale

3.1 Rappels ^[72]

Cette partie n'aura pas pour but de détailler les étiologies de la maladie parodontale et la pathogénèse de la parodontite, ni de faire un cours d'anatomie dentaire définissant un parodonte sain et un parodonte pathologique, mais plutôt d'essayer de mieux comprendre pourquoi le syndrome de Cohen a un impact sur le développement de la maladie parodontale chez les patients présentant ce syndrome.

En effet, on s'intéressera dans une première partie aux facteurs de susceptibilité de la maladie parodontale détaillant les facteurs comportementaux, permettant de mieux comprendre pourquoi le retard mental présent dans le syndrome de Cohen, associé à une maladresse motrice entraîne un défaut d'hygiène, expliquant la formation accélérée de plaque et de tartre chez ces patients. Dans une deuxième partie on s'intéressera à la réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression bactérienne pour mieux comprendre en quoi la neutropénie présente également dans le syndrome de Cohen est un facteur aggravant dans la genèse d'une parodontite. Puis dans une troisième et dernière partie on fera le point sur les données actuelles présentes dans la littérature relatant des répercussions orales du syndrome de Cohen.

Selon l'UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire), la maladie parodontale « est une maladie d'origine infectieuse (bactéries) qui touche et détruit les tissus de soutien des dents (gencives et os). Cette pathologie est assez lente et évolue sur plusieurs dizaines d'années. La stagnation de bactéries dans la plaque dentaire est à l'origine d'une réaction inflammatoire sur les gencives et l'os induisant au fur et à mesure des mois et des années leur destruction. Elle peut toucher quelques dents, ou toutes les dents. Cette pathologie commence à s'installer souvent vers l'âge de 30 ans, avec une évolution au départ très lente. Cette pathologie peut être stabilisée si au quotidien le patient a une hygiène minutieuse, mais elle ne se guérit pas. En cas de baisse de l'hygiène il peut y avoir une rechute.

On a donc d'un côté la cause: la formation de la plaque dentaire, composée de protéines salivaires qui forment un film sur les surfaces dentaires (pellicule exogène

acquise), d'aliments (sucres et acides), de bactéries et des toxines sécrétées par ces dernières, et d'un autre côté la conséquence: une réaction inflammatoire en réponse à l'agression bactérienne, à l'origine de la destruction du parodonte, (perte osseuse, création de poches et récessions gingivales liées à une déhiscence osseuse).

On notera également la présence de facteurs de susceptibilité modulables et non modulables qui vont venir aggraver l'inflammation.

Au départ, l'inflammation reste localisée au niveau des gencives, on a donc une gingivite, puis si celle-ci n'est pas traitée, elle peut évoluer vers une parodontite (présence concomitante d'une perte d'attache de la gencive et d'une poche parodontale).

La gingivite est donc une forme de maladie parodontale, au même titre que la parodontite.

Cette inflammation va faire intervenir une immunité non spécifique (granulocytes neutrophiles entre autres, nous intéressant tout particulièrement), et une immunité spécifique.

On peut diminuer cette inflammation, en agissant sur les facteurs modulables (facteurs comportementaux notamment) tandis que d'autres facteurs resteront, eux non modulables (sexe, âge etc...).

3.2 Les facteurs de susceptibilité des maladies parodontales

3.2.1 Les facteurs non modulables

❖ Age ^[3, 17, 32, 33]

On retrouve un lien étroit entre le vieillissement et la fréquence des maladies parodontales. En outre, la sévérité des maladies parodontales augmente avec l'âge. Certaines atteintes parodontales sont étroitement liées à l'âge, notamment le syndrome de Papillon-Lefèvre chez l'enfant (dans ce syndrome on ne connaît pas la cause de l'atteinte gingivale, mais il semblerait que cela soit dû à une anomalie dans la fonction des neutrophiles ainsi qu'une baisse de l'immunité), la parodontite juvénile

localisée chez l'adolescent, la parodontite à progression rapide chez le jeune adulte. L'altération des tissus parodontaux commence à 30 ans et est maximale autour de 50 ans.

Il est cependant difficile de dissocier les signes de vieillissement avec ceux de la maladie parodontale.

Dans notre étude, la moyenne d'âge est de 21 ans. Le patient le plus jeune a 3 ans et le plus âgé a 48 ans.

❖ Sexe [6, 12, 36, 63, 71, 76]

La littérature suggère que les femmes seraient plus sujettes aux maladies parodontales de forme précoce tandis que les hommes présenteraient plus fréquemment des parodontites de l'adulte. En effet, être un homme semble constituer un facteur de risque important vis-à-vis de la parodontite de l'adulte. Cependant les résultats ne sont pas clairs vis-à-vis de la susceptibilité de chacun des sexes.

Toutefois on constate que les hommes sont plus sujets aux pertes d'attaches que les femmes, et ils présentent davantage des poches parodontales profondes, mais ceci serait plus lié au comportement qu'à la génétique. Effectivement, les hommes seraient moins assidus aux visites régulières chez le chirurgien-dentiste que les femmes et auraient une moins bonne hygiène dentaire.

Cependant, sur le plan hormonal, la progestérone et les œstrogènes favorisent l'apparition des gingivites en favorisant l'apparition de *Prevotella intermedia* et ils peuvent également favoriser une neutropénie transitoire.

On remarque également que certains changements hormonaux (menstruations, grossesse) peuvent aggraver une gingivite déjà présente.

Dans notre étude, 6 participants sont de sexe masculin et 6 participants de sexe féminin.

❖ Pathologies d'ordre génétique ^[76]

Les déficiences génétiques ou chromosomiques comme la maladie de Crohn, la maladie de Chediak-Higashi, le syndrome de Papillon-Lefèvre, le syndrome de Down, la granulomatose chronique, peuvent entraîner précocement une parodontite agressive. En effet, ces pathologies s'accompagnent d'un déficit en granulocytes neutrophiles (neutropénie), entraînant une baisse de la réaction immunitaire de l'hôte tout comme dans le syndrome de Cohen.

❖ Origines ethniques ^[5, 76]

C'est un facteur controversé dans les différentes études retrouvées évoquant le sujet. Dans une étude de Beck et coll. en 1992, on retrouve des variations importantes de prévalence des parodontites juvéniles entre les populations blanches et noires : la parodontite juvénile a une prévalence respectivement de 0,8 %, 0,2 % et 0,02 % pour les populations noires, asiatiques et blanches. Aux États-Unis, la plupart des indices parodontaux sont plus élevés chez les Noirs que chez les Blancs. Cependant, si on compare deux groupes de même âge et de même niveau socio-économique, les différences disparaissent.

On a également remarqué que certaines parodontites comme les parodontites agressives localisées étaient plus fréquentes chez les sujets originaires d'Afrique du Nord.

Selon Beck et coll., il existe des différences dans la nature des pathogènes parodontaux en fonction des origines ethniques chez des sujets atteints ou non de maladies parodontales.

Les données épidémiologiques concernant le facteur racial sont globalement insuffisantes et ne permettent pas de conclure sur une éventuelle susceptibilité en lien avec l'origine ethnique.

Tous les patients de notre étude sont de type caucasien.

3.2.2 Les facteurs modulables

❖ Les médicaments [20, 56, 76]

De nombreux médicaments interfèrent avec le fonctionnement du système immunitaire ou le métabolisme tissulaire et rendent certains sujets plus sensibles aux agressions bactériennes parodontales.

Parmi les médicaments qui engendrent des perturbations du parodonte on retrouve :

- les anti-épileptiques du type phénytoïne: on peut retrouver une hypertrophie gingivale (20 % des cas,)
- la nifédipine (antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines; des cas de gingivites hyperplasiques régressant à l'arrêt du traitement ont été décrits),
- la cyclosporine, médicament antirejet des greffes d'organes (inhibiteur des réactions immunitaires à médiation cellulaire et de la production d'IL2),
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ils interviennent en stimulant le mécanisme de résorption osseuse).

❖ Les facteurs comportementaux [1, 22, 31, 47, 48, 49, 68]

Plusieurs facteurs liés au comportement agissent sur la santé bucco-dentaire : une mauvaise hygiène bucco-dentaire, le stress, le tabac, l'alimentation, la toxicomanie, l'alcool, les parafonctions.

Nous nous intéresserons tout particulièrement au défaut d'hygiène bucco-dentaire, au stress, à l'alimentation et aux parafonctions, facteurs souvent retrouvés chez des patients présentant un retard mental.

Le facteur le plus redoutable dans le développement d'une gingivite et d'une parodontite est l'hygiène bucco-dentaire. Des études anciennes comme celles de Loe et coll. (1965) et d'Ainamo (1970) démontrent une très forte corrélation entre la présence de plaque dentaire et la gingivite.

D'autres études de Loe et coll. (1978) ont retrouvé des lésions parodontales avancées au niveau des molaires maxillaires puis mandibulaires dans une population présentant une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

La plaque dentaire est, comme vu précédemment, un dépôt de matériaux mous sur les surfaces dentaires ne pouvant être éliminé par un spray air-eau. Après suppression mécanique de la plaque dentaire sur l'ensemble des surfaces dentaires, le processus de formation redémarre juste après la fin du nettoyage, pour atteindre des épaisseurs de plaque très importantes dès le deuxième jour. Le maximum d'épaisseur est atteint au septième jour. Dix-huit heures après un nettoyage par une technique d'hygiène classique (brossage), la plaque s'est déjà ré-accumulée de façon conséquente, ce qui correspond à un niveau de 2 pour l'indice de Silness et Loe (1966).

A noter que les patients de notre étude sont déficients mentaux, par conséquent ils ne se brossent pas les dents eux-mêmes d'où un facteur local jouant à plein.

A l'heure actuelle, de nombreuses études ont prouvé clairement que la méthode la plus efficace de prévention des gingivites et des parodontites est le contrôle de plaque par des moyens mécaniques, essentiellement l'hygiène bucco-dentaire.

Le stress perturbe également l'immunité et peut être également impliqué dans le développement d'une parodontite.

En effet, des études ont montré un lien entre le stress et le niveau de destruction parodontale. Le stress peut entraîner une baisse de la vascularisation locale, du débit salivaire, des perturbations du système immunitaire, ou un déséquilibre endocrinien.

Le rôle de la nutrition dans le développement des maladies parodontales est actuellement très mal connu. En effet, on ne retrouve que peu d'études consacrées aux conséquences de la malnutrition sur le parodonte ou du moins celles-ci ne portent que sur les déficits les plus sévères.

Conséquences des différentes carences :

- une carence en calcium ou en zinc entraîne une diminution de la résistance des tissus parodontaux,

- la carence en vitamine A entraîne des hyperplasies gingivales et perturbe la cicatrisation,
- la carence en vitamine B peut provoquer des leucopénies, perturber le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des macrophages et diminuer le nombre des lymphocytes T CD4, CD8 et des lymphocytes B,
- la carence en vitamine C augmente la prédisposition aux infections, perturbe la synthèse du collagène et augmente les phénomènes d'ostéoclasie,
- la carence en vitamine D provoque des phénomènes de résorptions osseuses,
- la carence en vitamine P fragilise les parois vasculaires,
- la carence en protéines peut provoquer une diminution des IgA(s) salivaires et des protéines du complément,
- la consistance des aliments joue aussi un rôle important en stimulant la salivation et donc le potentiel de défense. Par conséquent, un individu présentant des difficultés de mastication par retard mental développera plus facilement une parodontite.

Le bruxisme et les habitudes diverses sont également néfastes pour le parodonte.

❖ Les facteurs anatomiques

Les malpositions et les problèmes d'occlusion de toute nature peuvent être à l'origine de manifestations parodontales : malocclusion, béances, chevauchement, encombrements, occlusion traumatogène, extraction dentaire. En effet, ils représentent un obstacle à la mise en place d'une bonne hygiène bucco-dentaire et favorisent donc le dépôt de plaque dentaire.

Les caries, les restaurations débordantes ou défectueuses, les atteintes de furcations dentaires et le tartre offrent également une excellente surface de rétention pour la plaque dentaire.

❖ Pathologies générales [6, 76]

De nombreuses maladies peuvent perturber le fonctionnement du système immunitaire ou le métabolisme tissulaire. Ces modifications des réponses tissulaires ou immunitaires peuvent rendre des sujets plus vulnérables aux agressions bactériennes parodontales.

On retrouve parmi celles-ci :

- les maladies endocriniennes : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypoparathyroïdie,
- le diabète déséquilibré : Il crée des microangiopathies au sein du parodonte et modifie le métabolisme du collagène, ce qui favorise l'installation ou la progression de la parodontite. De plus, il diminue l'efficacité des défenses immunitaires en perturbant le fonctionnement des granulocytes neutrophiles,
- les pathologies sanguines : leucémies, neutropénies,
- la mononucléose infectieuse,
- le sida,
- les infections à virus herpès.

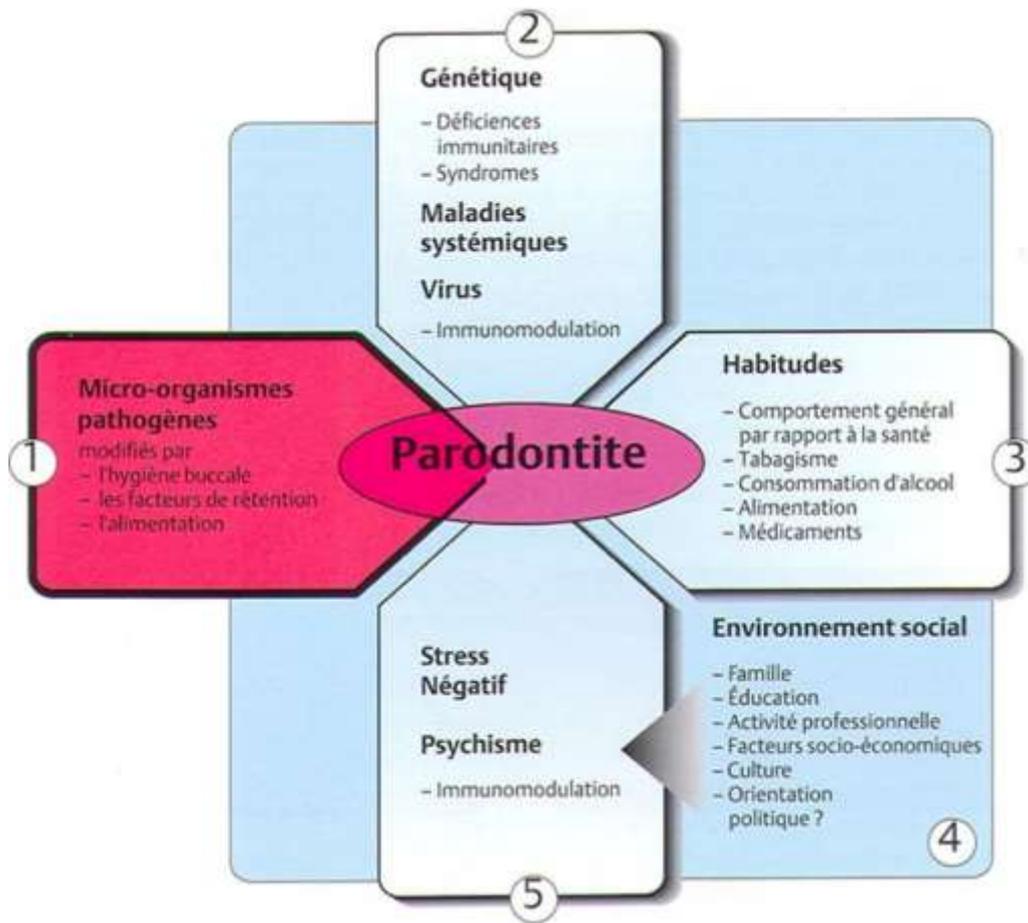


Figure 12: Facteurs de susceptibilité de la maladie parodontale. (Source: WOLF H et coll., 2003)

3.3 La réaction immunitaire : la réponse de l'hôte

3.3.1 Immunité non-spécifique ^[11]

C'est la première ligne du système de défense. Elle est appelée également immunité « innée ». C'est le système de défense le plus primitif, et il est présent dès notre naissance. L'immunité non-spécifique se met rapidement en place en présence d'agents pathogènes et n'est pas dotée de mémoire.

C'est une réaction inflammatoire qui est là pour préparer le terrain à une réponse immunitaire dite spécifique. Elle possède un fort pouvoir de destruction tissulaire, mais celui-ci est normalement suivi d'une phase de réparation.

Cette étape fait intervenir les phagocytes (granulocytes neutrophiles, monocytes et macrophages), les Natural killers, et divers effecteurs moléculaires solubles tels que

le complément, et d'autres médiateurs de l'inflammation (protéine C-réactive, peptides antimicrobiens).

Elle se met très rapidement en place et utilise des mécanismes de phagocytose ainsi que d'inflammation aiguë. Cette réaction inflammatoire est régulée par des molécules médiatrices comme la bradykinine, les prostaglandines mais surtout les cytokines pro-inflammatoires.

Cette ligne de défense est essentielle dans le contrôle de la maladie parodontale ; une neutropénie a des conséquences graves sur la stabilité du parodonte. Les syndromes aboutissants à une neutropénie entraînent une perte des éléments dentaires par la survenue de parodontite agressive.

Au départ, le relargage des médiateurs va permettre de dilater les vaisseaux sanguins et donc d'augmenter la perméabilité des capillaires. Les granulocytes vont envahir le foyer inflammatoire, puis les macrophages prendront par la suite le relais. Les granulocytes représentent donc les premiers « défenseurs » permettant une élimination d'une grande partie des agents pathogènes.

Les pathogènes restants, et les résidus de cette première réaction seront détruits eux par les macrophages.

❖ Les granulocytes neutrophiles (PMN) ^[9, 16, 39, 57, 58, 75]

Les granulocytes neutrophiles, appelés autrefois « polynucléaires » parce que l'on pensait qu'ils possédaient plusieurs noyaux (en réalité il s'agit d'un gros noyau polylobé), sont les premiers à intervenir lors d'une infection. Les PMN représentent la première défense aiguë décisive dans l'épithélium jonctionnel et le sillon gingival. En présence de bactéries pathogènes et de LPS présents dans le sillon gingival, les granulocytes neutrophiles vont être attirés et passer de la circulation sanguine aux tissus, on appelle cela la diapédèse.

Le complément (C3a et C5a) va activer les mastocytes qui vont sécréter de l'histamine. Cette histamine va permettre la diapédèse, en effet, elle permet le déversement d'IL-8, cytokine chimiotactique, au sein des vaisseaux sanguins dont la perméabilité est augmentée grâce aux médiateurs solubles.

L'histamine va également permettre le passage des granulocytes vers le tissu conjonctif en augmentant l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 au sein des cellules endothéliales. Les PMN, une fois arrivés sur la zone d'inflammation, vont reconnaître les micro-organismes étrangers et ainsi les phagocyter.

Pour ce faire, les PMN vont se lier aux bactéries via leurs molécules membranaires (récepteur TLR etc...), après reconnaissance de leur antigène.

La particule phagocytée va être entourée par les pseudopodes de la cellule, l'inclure dans le corps cellulaire du neutrophile formant une nouvelle vacuole intracellulaire, le « phagosome », c'est l'étape d'internalisation appelée encore ingestion. Selon le type cellulaire réalisant la phagocytose, la membrane plasmique mais aussi des endosomes de recyclage et du réticulum endoplasmique peuvent fournir la membrane du phagosome.

Ensuite, a lieu la digestion. Des vacuoles contenues dans les neutrophiles fusionnent avec la vacuole de phagocytose : des lysozymes, des radicaux oxygénés et des peptides antimicrobiens vont détruire le micro-organisme par un mécanisme de toxicité.

Puis a lieu l'exocytose, étape où des débris cellulaires vont être relargués par les granulocytes et vont participer à la dégradation tissulaire inflammatoire.

84 Granulocytes neutrophiles (PMN)

Les PMN sont les premières cellules de défense. Ils agissent déjà dans le sillon gingival.

- A Adhérence à la paroi des vaisseaux sanguins et pénétration dans le tissu
- B Migration chimiotactique
- C Saisie du micro-organisme opsonisé (MO)
- D Phagocytose du MO
- E Formation d'un phagosome
- F Digestion phagolysosomale
- G Exocytose (libération de médiateurs tueurs)

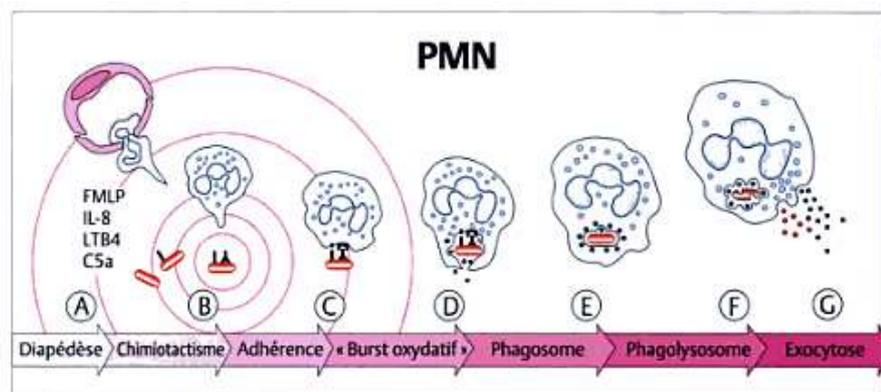


Figure 13 : Mécanismes d'action des PMN. (Source: WOLF H et coll., 2003)

Les granulocytes neutrophiles sont ceux qui nous intéressent tout particulièrement en lien avec cette thèse. En effet, leur déficit va entraîner une neutropénie.

Une neutropénie correspond à une diminution des polynucléaires neutrophiles au-dessous de 1500-1800/mm³. On parle d'agranulocytose quand ce chiffre est < 500/mm³. On la rencontre dans divers désordres d'origine génétique comme bien évidemment le syndrome de Cohen mais aussi dans la neutropénie familiale et cyclique, ou acquise rencontrée en cas de leucémie, d'insuffisance médullaire, d'agranulocytose pure. On la rencontre également en cas de chimiothérapie.

Grâce aux études réalisées sur des familles et de jumeaux, de même qu'aux analyses ADN, le rôle des déficiences héritées des PMN dans les parodontites agressives est connu depuis longtemps, toutes montrent le rôle déterminant des PMN au premier plan de la défense contre l'infection.

Les personnes présentant des déficiences quantitatives (neutropénie ou agranulocytose) et qualitatives (chimiotactique ou phagocytaire) des PMN, présentent une destruction sévère des tissus parodontaux.

On a pu constater que les défauts qualitatifs sont souvent associés à une destruction localisée affectant uniquement le parodonte de certaines dents, tandis que les déficiences quantitatives (neutropénie) s'accompagnent généralement d'une destruction du parodonte de toutes les dents (parodontite associée à la neutropénie).

En effet, on a pu remarquer que de nombreux patients présentant des déficiences en granulocytes souffraient de parodontites pré-pubertaires, juvéniles ou agressives.

La sévérité des manifestations parodontales est directement reliée à la sévérité de la neutropénie. Dans les formes les plus malignes, il existe une gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) qui se manifeste en plus du saignement par une ulcération et une nécrose au niveau de la gencive marginale.

Dans la neutropénie cyclique qui est une affection assez rare, les lésions sont fréquemment sévères avec des poches parodontales profondes et une résorption osseuse étendue, généralisée atteignant la denture permanente et parfois même la denture lactéale.

❖ Les macrophages ^[76]

Ils constituent le lien le plus important avec le système de défense spécifique. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes. En effet, ils présentent les antigènes des micro-organismes phagocytés à l'aide du récepteur MHC-II (classe II du complexe majeur d'histocompatibilité) aux lymphocytes T.

Le macrophage va être activé lorsque le complexe LPS-LBP va se lier à son récepteur membranaire CD14. Il va alors sécréter des médiateurs tels que des cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8), des radicaux libres, des métabolites de l'acide arachidonique qui vont stimuler la réaction immunitaire.

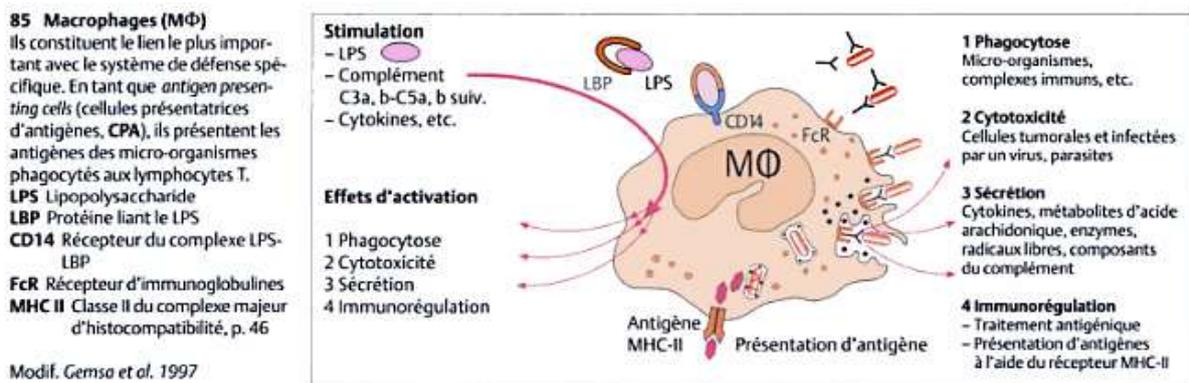


Figure 14: Différents rôles des macrophages. (Source: WOLF H et coll., 2003)

❖ Les natural killer (NK) ^[11, 16]

Les natural killer sont des lymphocytes NK, aussi appelés cellules tueuses naturelles ou lymphocytes nuls, sont des cellules de l'immunité innée (récepteurs invariants).

Elles sont caractérisées par l'expression des molécules CD56, CD16 et NKp46, et par l'absence d'expression de surface des membres de la famille CD3, ce qui les distingue des lymphocytes T.

Les cellules NK sont des cellules « sentinelles », elles ont pour but d'éliminer rapidement toutes cellules infectées. Elle utilise un mécanisme de cytotoxicité

directe : suite à la reconnaissance de la cellule cible, la cellule NK dégranule : elle libère le contenu de ses granules cytoplasmiques, en particulier la perforine.

Elles utilisent d'autres mécanismes cytotoxiques menant à la mort de la cellule infectée par apoptose :

- libération de Granzyme B (serine estérase des granules),
- sécrétion de TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha), et d'IFN- γ .

Elles peuvent aussi exercer leur fonction de cytotoxicité, indirectement via les Anticorps : les cellules NK peuvent également détecter et détruire des cellules cibles recouvertes d'anticorps (opsonisées), via le récepteur CD16 qui est un récepteur pour le fragment Fc des IgG.

Ce récepteur est donc responsable du phénomène de cytotoxicité dépendante des anticorps : ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity).

❖ Le complément ^[16, 76]

Le système du Complément est composé de facteurs solubles numérotés de 1 à 9. Il constitue un des mécanismes de défense face aux infections des plus anciens dans l'évolution. Il intervient dans la destruction des agents infectieux et dans l'élimination des complexes immuns mais également dans la modulation des réponses immunes spécifiques dans le contrôle des réponses inflammatoires.

La plupart des composants du complément sont des protéines à synthèse hépatique sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires présents à la surface de nombreux types cellulaires.

Il peut être activé par 3 voies elles-mêmes activées par des composants chimiques qui leurs sont spécifiques :

- La voie classique (activée par les complexes antigène/anticorps),
- La voie alterne (activée par le LPS, des bactéries Gram négatives, des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées),

- La voie des lectines (activées par les structures carbohydrates des micro-organismes).

Leur mise en œuvre entraîne des cascades d'activation par protéolyse successive de protéines plasmatiques. Ces trois voies d'activation convergent vers la protéine centrale du système du Complément, appelée C3 :

- C3 donne C3a et C3b. C3a active le chimiotactisme des PMN ainsi que l'inflammation,
- C3b va permettre l'opsonisation et donner C5a (chimiotactisme) et C5b (opsonisation),
- Les protéines de C5 à C9 en s'assemblant vont former le MAC (complexe d'attaque membranaire), élément permettant la lyse des cellules pathogènes via la création de pores dans la membrane bactérienne (lyse pas phénomène osmotique et pénétration d'eau dans la cellule). Le MAC est l'effecteur final quelle que soit la voie d'activation.

3.3.2 Immunité spécifique

C'est la seconde ligne de défense, elle est appelée également « immunité acquise ». Elle est composée de lymphocytes et d'immunoglobulines. La constitution de cette seconde ligne de défense demande du temps, mais en contrepartie elle est dotée d'une fonction de mémoire. L'immunité spécifique est responsable de la régulation précise du système de défense.

Les lymphocytes sont constitués de 2 lignées différentes de par leur structures et leur fonctions : les lymphocytes T (LT) et des lymphocytes B (LB).

Elle n'est pas touchée dans le syndrome de Cohen.

❖ Les lymphocytes T ^[16, 60, 76]

Les lymphocytes T sont activés par le contact cellulaire direct des molécules présentatrices d'antigènes du CMH I et II (présents sur les cellules B et les macrophages) avec le complexe cellule T-récepteur et se différencient en :

- LT cytotoxiques (LTc, LT8, LTCD8) qui ont pour fonction d'éliminer les cellules étrangères et les cellules malades de l'hôte. Les lymphocytes T cytotoxiques sécrètent des toxines par exemple la lymphotoxine TNF- β .

Ils sont activés par la liaison protéine CD8 présente sur leur surface, avec le récepteur CMH I des macrophages. Après activation, les LTc libèrent la perforine, une protéine qui forme des pores dans la membrane plasmique des cellules cibles, et provoque leur lyse par pénétration de granzymes.

- LT helper (LTh, LT4, LTCD4) qui possèdent à leur surface la protéine CD4 qui se lie avec le récepteur CMH II des macrophages. Sous l'effet de la sécrétion d'IFN- γ par les macrophages, les LTCD4+ deviennent des LTh1 et sous l'effet d'IL-4 ils deviennent des LTh2.

Les TH1 et les TH2 qui se distinguent par les cytokines qu'ils sécrètent : les TH1 produisent l'IL- 2 et l'IFN- γ et les TH2 produisent plusieurs interleukines : IL-4, IL-6, IL-10.

❖ Les lymphocytes B ^[16, 76]

Les lymphocytes B, encore appelés « cellules plasmiques », sont productrices d'immunoglobulines (anticorps) et sont responsables de l'immunité humorale. Ils sont activés par les cytokines des cellules LTh (IL-4 et IFN- γ) ou en se liant à des antigènes et deviennent alors des plasmocytes, qui eux, possèdent beaucoup plus de vésicules de Golgi, permettant la fabrication d'immunoglobulines en masse pour neutraliser efficacement les antigènes.

Les cytokines des cellules TH1 et TH2 favorisent le passage des IgG ou IgE aux sous-classes d'IgG, permettant de lutter contre les infections bactériennes.

Les immunoglobulines en se fixant aux antigènes, permettent l'opsonisation des bactéries et donc la phagocytose via les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK et activent la voie classique du complément (comme vu précédemment).

3.3.3 Les régulateurs et effecteurs de l'inflammation :

❖ Les cytokines ^[38, 57, 76]

Ce sont des peptides ou glycopeptides régulant divers processus biologiques tels que l'inflammation, la réponse immunitaire.

Parmi les cytokines on distingue : les interleukines, les facteurs cytotoxiques, les interférons, les facteurs stimulants de colonies, les facteurs de croissance.

Les cytokines et d'autres médiateurs participent à l'homéostasie des tissus et de la réponse immunitaire. Il existe deux types de cytokines : les pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ TNF- α ,) et les anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) régulatrices de l'immunité, toutes étant reconnues par un récepteur spécifique sur les cellules cibles.

La parodontite est caractérisée par une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires et cataboliques.

L'IL1 et le TNF- α entraînent une résorption osseuse, limitent la synthèse de l'os et activent la libération d'autres cytokines (IL-6), de médiateurs de l'inflammation (PGE2), de MMP (métalloprotéinases matricielles) qui sont des enzymes détruisant les tissus.

❖ Métabolites l'acide arachidonique ^[57, 76]

Les éicosanoïdes forment un groupe important de médiateurs de l'inflammation grâce à leur large gamme d'effets et sont produits à partir des macrophages et des fibroblastes. Ce sont des dérivés de l'acide arachidonique qui est un composant de la membrane plasmique de toutes les cellules humaines ; il en est détaché par la phospholipase A2 puis retraité par des enzymes :

- par les lipoxgénases il se transforme en leucotriènes,
- par les cyclo-oxygénases 1 et 2 il se transforme en prostaglandines, en prostacyclines, en thromboxanes.

En parodontologie, ceux qui nous intéressent sont : le leucotriène (LTB4) qui a action chimiotactique sur les PMN et, la PGE2 qui, en concentration élevée constitue l'un des médiateurs de l'inflammation le plus puissant et qui entraîne la résorption osseuse par stimulation de ostéoclastes.

Ils vont être synthétisés par les macrophages ou les fibroblastes après stimulation par le LPS et les cytokines pro-inflammatoires.

❖ Les métalloprotéinases matricielles (MMP) ^[57, 76]

Les bactéries parodontopathogènes de la plaque sous gingivale déclenchent et entretiennent le processus inflammatoire. Elles sont le point de départ de la destruction du parodonte de façon directe par les enzymes protéolytiques bactériennes et puis de façon indirecte par la stimulation d'enzymes protéolytiques de l'hôte : les MMP. Ces MMP sont capables de dissoudre la matrice extracellulaire du tissu conjonctif et de l'os (protéoglycanes, élastine, collagène...)

Les produits bactériens comme le LPS stimulent les macrophages et d'autres cellules du tissu qui vont sécréter des cytokines et des prostaglandines qui vont stimuler à leur tour des fibroblastes permettant la synthèse et la libération de MMP.

En parallèle, d'autres facteurs (facteurs de croissance, hormone) vont être activés participant à la production de MMP ainsi qu'à leurs inhibiteurs, les TIMP (Tissue Inhibitors of MMP).

Les fibroblastes vont sécréter, sous l'action des cytokines synthétisées par les macrophages, des cytokines pro-inflammatoires et des prostaglandines venant renforcer l'action destructrices des MMP sur les structures parodontales. L'homéostasie du système parodontal est perturbée, on assiste à une destruction accrue des tissus osseux et parodontaux.

3.4 Données actuelles retrouvées dans la littérature sur les répercussions orales et le phénotype buccal des patients atteints du syndrome de Cohen

Bien que les anomalies orales soient pathognomoniques du syndrome de Cohen, peu d'études dans la littérature ont porté sur les manifestations buccales, ou bien celles-ci n'ont abordé le plus souvent que les altérations parodontales (études d'Alaluusua et coll., 1997 et de Seow et coll., 1998). Cependant, les études de Garcia-Ballesta en 2003 et de Macedo en 2008 mettent en avant d'autres caractéristiques faciales et bucco-dentaires non développées ou que très peu dans les précédentes études.

3.4.1 Répercussions sur les bases osseuses ^[29, 67]

Même si plus d'une centaine de cas de syndrome de Cohen ont été rapportés dans la littérature médicale, la terminologie utilisée pour décrire les anomalies dentomaxillaires retrouvées chez ses patients reste imprécise ; on retrouve bien souvent les termes «chaos dentaire, incisives proéminentes, bouche ouverte, hypoplasie maxillaire ». Ces termes sont tous très significatifs, mais ils n'ont pas été étudiés en détail, sans doute parce qu'ils ont été décrits dans la littérature pédiatrique ou génétique.

Par exemple, le terme «chaos dentaire», que nous pensons correspondre à un écart dentomaxillaire positif (retrouvé chez 80 % des patients), ne représente pas une altération significative chez les jeunes enfants atteints du syndrome de Cohen, car on retrouve cette anomalie dans un pourcentage similaire à un certain degré dans une population d'enfants « sains ».

En 2003, Carlos Garcia-Ballesta et coll., de l'université de Murcia en Espagne se sont intéressés au phénotype buccal du syndrome de Cohen en étudiant 2 nouveaux cas, 2 frères de 8 ans et 11 ans. Cette étude a consisté principalement en une analyse des anomalies dentomaxillaires qui n'avaient pas été jusqu'à présent étudiées en profondeur. Dans la littérature, on retrouve très souvent le terme

d'« hypoplasie maxillaire » mais il est supposé selon Ballesta et coll. qu'en réalité ce terme signifie plutôt une hypoplasie de la mandibule. Cependant, dans aucun des cas décrits à travers la littérature, l'analyse céphalométrique n'avait été réalisée pour prouver l'existence d'une telle hypoplasie de la mandibule.

De plus l'étude de Garcia-Ballesta a obtenu des valeurs qui nous amènent à croire que non seulement une hypoplasie mandibulaire n'est pas présente, mais qu'en plus la mandibule est dans une position normale, ce qui existe vraiment est une hyperplasie maxillaire d'origine génétique entraînant par conséquent une incompetence labiale.

L'analyse céphalométrique des 2 patients a été réalisée à partir d'une téléradiographie de profil avec le patient en position debout, les dents en occlusion, et les lèvres détendues.

Le patient de 8 ans a un visage fortement dolichofacial, on retrouve chez lui une prognathie maxillaire et une mandibule en position normale ($SNA=89,5^\circ$, $SNB=82,9^\circ$) ainsi qu'une malocclusion classe II division 1 avec une protrusion de 4mm.

L'analyse céphalométrique du patient de 11 ans révèle une prognathie maxillaire sévère et une prognathie mandibulaire modérée ($SNA=87,7^\circ$; $SNB=80,8$). Le type facial de ce patient est décrit comme mésofacial avec une tendance brachyfaciale. Ce patient présente également une malocclusion classe II division 1.

La présence d'« incisives proéminentes », un terme fréquemment retrouvé dans la littérature, n'est donc pas plus que la conséquence d'une prognathie maxillaire et d'une interposition labiale.

Les observations de Garcia-Ballesta concernant les anomalies crânio-faciales semblent coïncider avec celles des autres études publiées.

Dans le rapport de cas de Seow de deux patients SC en 1998, les deux patients présentaient également une malocclusion de classe II, ici avec un surplomb de 6 mm ainsi qu'une légère béance antérieure.

Il est à noter que selon Seow, on ne sait pas si la correction de la malocclusion de classe II avec des appareils orthodontiques serait stable en raison de la tonicité musculaire anormale présente chez les sujets SC.

3.4.2 Répercussions sur la formule dentaire ^[2, 29]

L'étude de Garcia-Ballesta met également en avant une observation jusqu'ici non décrite dans la littérature: la présence d'agénésies dentaires.

Chez le patient de 8 ans on note une agénésie des incisives latérales maxillaires (12 et 22) ainsi que des deuxièmes prémolaires maxillaires et mandibulaires (15, 25, 35, 45). Le patient de 11 ans présente seulement une agénésie des germes des 3èmes molaires (dents de sagesse).

En ce qui concerne l'apparition d'agénésie dentaire, une revue de la littérature révèle que l'orthopantomographie n'a été réalisée dans seulement qu'une autre étude en plus de celle de Garcia-Ballesta, il s'agit de l'étude d'Alaluusua et coll. en 1997, permettant de confirmer la présence de cette anomalie.

L'étude d'Alaluusua et coll., a porté sur 15 sujets SC (8 patients de sexe masculin, 7 de sexe féminin) âgés de 14 à 57 ans avec une moyenne d'âge de 34 ans, et 15 patients témoins. Les témoins ont été sélectionnés sur l'âge, le sexe et le degré de retard mental pour être appariés autant que possible avec les patients SC. Les sujets témoins n'ont pas présenté de syndrome d'anomalie chromosomique ou de maladie métabolique. Onze ont été diagnostiqués comme mentalement retardés sans raison connue, un présentait un syndrome d'alcoolisation fœtale et trois présentaient une paralysie cérébrale.

Dans cette étude, un des patients contrôles avait une tétraplégie et ne pouvait pas marcher, tous les autres patients contrôles et les patients Cohen étaient mobiles. Dans les deux groupes certains sujets vivaient à la maison et parfois dans des établissements. Huit des patients contrôles ne se lavaient pas les dents eux-mêmes et 7 ont essayé d'être indépendants, mais ont demandé quand même de l'aide.

Tous les sujets atteints SC ont eu besoin d'aide pour leur hygiène bucco-dentaire, bien que la plupart d'entre eux ait tenté de se brosser les dents sans aide. Les sujets des deux groupes ont reçu des soins dentaires dans un cadre normal ou sous anesthésie générale, mais ceux-ci n'ont pas toujours été réguliers.

L'examen radiologique n'a pu être réalisé que dans 12 des 15 patients SC de l'étude (3 furent non coopérants pour la réalisation d'un panoramique dentaire), dont

seulement 2 patients sur les 15 étaient des enfants (14 et 15 ans, avec toutes les dents présentes). Les patients adultes (âgés de 20 à 57 ans) affichent une hypodontie considérable, avec en moyenne 23 dents présentes pour les patients SC (avec un nombre de dents allant de une dent à 28 dents), et une moyenne de 27 dents chez les patients témoins (classés de 22 dents à 27 dents). Cela peut être attribuable soit à une exodontie ou soit à une absence congénitale de germes dentaires.

Il serait nécessaire d'examiner un plus grand nombre de patients non adultes et de pratiquer un examen radiographique buccal pour découvrir si l'absence de germes dentaires fait partie du syndrome de Cohen ou s'il s'agit simplement d'une hypodontie liée à un mauvais état bucco-dentaire.

3.4.3 Répercussions parodontales

❖ Evaluation de l'hygiène bucco- dentaire et de l'inflammation gingivale ^[2, 29]

Pour analyser l'hygiène bucco-dentaire et l'état parodontal, l'étude de Garcia-Ballesta a utilisé l'indice de plaque O'Leary en raison de son objectivité (on retrouve un haut score d'indice de plaque avec 45 % des surfaces dentaires atteintes chez le patient de 8 ans et 65 % chez le patient de 11 ans), alors qu'Alaluusua et coll. ont effectué une évaluation clinique photographique (par manque de coopération des patients) dans laquelle on retrouve 6 sujets SC avec une grande quantité de plaque dentaire, 4 avec une quantité modérée et seulement 2 avec de légers dépôts sur les faces vestibulaires des dents.

Les résultats des deux études ont été similaires au niveau de l'hygiène buccale mais également concernant l'évaluation de l'état gingivoparodontal où l'on retrouve une inflammation gingivale allant de modérée à sévère.

❖ Evaluation de la perte osseuse [2, 29]

L'étude de Garcia-Ballesta a également évalué radiologiquement le degré de perte osseuse de la jonction amélocémentaire jusqu'à la crête alvéolaire et a mis en évidence une perte osseuse chez les deux patients de l'étude qui ne disposaient pourtant pas de neutropénie.

Dans l'étude d'Alaluusua, la perte osseuse a été évaluée en mesurant la distance entre la jonction amélocémentaire et l'os alvéolaire marginal. Cette perte osseuse a été évaluée en mm au niveau des surfaces mésiale et distale de chaque dent, à l'exception des 3èmes molaires. Une distance de 2 mm a été considérée comme normale tandis qu'une distance supérieure ou égale à 3 mm a été associée à une perte osseuse. L'étendue de la perte osseuse pour chaque individu a été exprimée en pourcentage du nombre de dents affectées du nombre total de dents présentes. La valeur de la gravité de la perte osseuse alvéolaire ; à savoir la perte osseuse maximale de chaque dent a été donnée en millimètres en utilisant la valeur la plus élevée de perte osseuse mésiale ou distale.

On retrouve une perte osseuse alvéolaire chez 9 patients sur 11 (82 %), contre 8 patients sur 14 (57 %) dans le groupe témoin. Le pourcentage de dents affectées par la perte osseuse alvéolaire est supérieur chez les patients SC et le maximum de perte osseuse alvéolaire est plus élevé chez les patients SC que dans le groupe témoin. On notera que la perte osseuse dans les 2 groupes (SC et témoin) est de type horizontal.

Par contre, bien que leurs deux jeunes patients aient une neutropénie, l'étude n'a pu mettre en évidence aucune preuve de perte osseuse chez eux.

Table 1. Age, Gender and Degree of Bone Loss in Subjects With Cohen Syndrome and Matched Controls

Subject	Gender	Age	Cohen Syndrome			Controls			
			N Teeth	Alveolar Bone Loss		N Teeth	Alveolar Bone Loss		
				Affected Teeth (%)	Maximum Bone Loss (mm)		Affected Teeth (%)	Maximum Bone Loss (mm)	
1	M	14	28	0	0	14	28	0	0
2	F	15	28	0	0	18	28	0	0
3	F	20	24	4	1	20	28	0	0
4	M	20	26	35	3	21	28	0	0
5	M	28	24	12	3	27	27	7	1
6	M	32	11	100	9	33	28	14	1
7	F	34	23	87	5	24	27	0	0
8	M	35	0	—	—	35	28	4	1
9	M	35*	23	—	—	37	25	77	5
10	F	39	5	100	4	38	22	5	1
11	F	39	20	65	4	41	26	23	2
12	F	45*	7	—	—	46	23	0	0
13	M	45	15	67	3	44	24	67	3
14	F	51*	1	—	—	51	25	44	3
15	M	57	6	100	10	61	0	—	—

*Radiographic examinations were not taken.

Figure 15: Tableau de l'étude d'Alaluusua et coll illustrant la perte osseuse des patients SC. (Source : Alaluusua et coll., 1997)

- Corrélation entre la perte osseuse parodontale et la flore microbienne sous gingivale des patients SC [2]

Dans l'étude d'Alaluusua, deux échantillons sous-gingivaux (antérieur et postérieur) ont été prélevés des sites parodontaux les plus atteints de chaque patient denté. Les sites présentant la perte osseuse la plus importante visible à la radiographie ont été retenus pour les prélèvements. Dans les cas où l'examen radiographique n'a pu être réalisé, la profondeur de sondage a été mesurée avec une sonde parodontale lorsque cela a été possible et les poches les plus profondes ont été sélectionnées pour l'échantillonnage.

Ces échantillons ont été analysés pour *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Bacteroides forsythus*, et *Campylobacter rectus*.

Les sujets SC abritaient plus fréquemment toutes les espèces bactériennes examinées (sauf *C. rectus*) que les sujets contrôles, mais la différence était statistiquement significative seulement pour *Bacteroides forsythus* et *Peptostreptococcus micros*.

Pour l'ensemble du groupe d'étude (patients SC et sujets témoins), la détection de *Porphyromonas gingivalis* a été corrélée au pourcentage de dents touchées et avec

la valeur du maximum de perte osseuse. L'association d'autres espèces avec le degré de la perte osseuse n'était en revanche pas statistiquement significative.

De plus, dans cette étude, les sujets SC avaient un nombre de granulocytes et de leucocytes inférieurs à celui des patients contrôles. Le pourcentage de neutrophiles était inférieur chez les patients SC par rapport aux patients témoins, tandis que le pourcentage de lymphocytes était lui, plus élevé chez les patients SC. Le nombre de granulocytes chez les patients SC était rangé de 280 à 2300/mm³, donc certains sujets avaient une neutropénie modérée, tandis que d'autres avaient une neutropénie sévère.

Les résultats de l'étude ont montré que la destruction parodontale était plus élevée chez les patients SC que chez les patients témoins mais, fait intéressant, chez les sujets SC, le nombre d'agents pathogènes détectés ou le degré de destruction parodontale n'a pas été associé avec la sévérité de la neutropénie mais plutôt à l'âge.

Les jeunes sujets semblaient être résistants à la parodontite tandis que les patients plus âgés présentaient une parodontite allant de modérée à sévère. Les 3 sujets les plus jeunes (14, 15 et 20 ans) avaient peu ou seulement une légère perte osseuse alvéolaire.

Ceci est inattendu et en désaccord avec la littérature antérieure où les résultats concernant l'état parodontal chez la plupart des sujets atteints de neutropénie ont indiqué une perte osseuse sévère dans l'enfance.

Cela peut résulter du fait que seuls les cas sévères ont été rapportés et non ceux présentant des manifestations légères. Une autre possibilité est qu'il existe une véritable différence dans la sensibilité de développement de la parodontite entre sujets atteints de SC et les sujets atteints de neutropénie chronique d'autres origines.

De plus, même si les sujets atteints du syndrome de Cohen avaient perdu plus de dents que les sujets témoins, l'étude ne possède pas l'historique des soins dentaires pour tous les sujets, ne permettant pas de savoir s'il s'agissait d'indications d'extractions ou bien si les dents ont été perdues du fait de la parodontite. Toutefois, le nombre de dents manquantes des sujets SC a été associée à une perte osseuse alvéolaire dans la dentition restante ce qui suggère que l'indication la plus probable

pour les avulsions dentaires avait été la parodontite. Dans les sujets témoins la perte des dents n'était pas associée avec la perte osseuse des dents restantes, ce qui suggère que les extractions n'ont pas été réalisées en raison des conditions parodontales.

Alaluusua et coll. ont conclu de cette étude que les sujets SC présentaient une flore microbienne qui est susceptible d'être associée à la parodontite. Cela étant, en raison de la petite population de l'étude, il est difficile de pointer du doigt une seule espèce bactérienne impliquée dans la pathogenèse du SC. La réponse de l'hôte réduite en raison d'une neutropénie peut avoir eu un effet sur la composition de la flore qui à son tour a pu influencer la santé parodontale des sujets avec le syndrome de Cohen.

- Thérapie par le G-CSF [2, 41, 55, 67]

Une autre étude, celle de Seow et coll. en 1998, s'est consacrée aux répercussions parodontales du syndrome de Cohen, mais cette fois-ci du côté thérapeutique. En effet, Seow et coll. se sont intéressés à l'utilisation du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) chez les patients atteints du syndrome de Cohen pour visualiser les effets de la thérapie médicale sur l'état parodontal et ainsi essayer de mieux comprendre les anomalies orales de ce syndrome et comment les gérer. Le G-CSF est une glycoprotéine qui stimule la survie, la prolifération, la différenciation et la fonction des cellules progénitrices des granulocytes neutrophiles. Dans l'étude de Kivitie-Kallio en 1997, des essais cliniques ont déjà démontré l'efficacité de cet agent dans la prévention des complications infectieuses de neutropénies chroniques sévères et notamment chez trois cas atteints du syndrome de Cohen.

Le rapport de cas de Seow porte sur un adolescent de 15 ans et de sa sœur de 16 ans tous deux atteints du syndrome de Cohen et d'une neutropénie sévère traitée avec un facteur de stimulation des colonies (G-CSF). Ils ont été adressés à la faculté dentaire de Queensland par leur médecin généraliste pour gérer la destruction parodontale sévère et une ulcération buccale récidivante. Dans la petite enfance, on leur a diagnostiqué un retard de développement, une myopie et une rétinite pigmentaire. En outre, ils ont souffert d'infections récurrentes de la bouche,

du pharynx, de l'oreille, des voies respiratoires et des voies urinaires. Ces infections ont été associées à une neutropénie chronique persistante qui avait été notée depuis la naissance. Les deux enfants ont été coopérants pour l'examen dentaire.

L'examen oral de la patiente de 16 ans a montré que toutes les dents permanentes, à l'exception des 18 et 48 étaient présentes. L'émail de toutes ses dents semblait hypominéralisé, avec la présence de décolorations opaques jaune-brun sur les incisives maxillaires et les premières molaires avec une légère hypoplasie de l'émail. Son frère de 15 ans présentait toutes les dents permanentes, sauf les troisièmes molaires et les deuxièmes prémolaires inférieures avec, tout comme sa sœur, des zones d'hypominéralisation, mais moins prononcées. Ces deux enfants avaient des malocclusions de classe II avec un surplomb de 6 mm ainsi qu'une légère béance antérieure.

Lors de l'examen oral initial, d'importants dépôts de plaque et de tartre de supra- et sous gingivaux ont été observés autour de toutes les dents pour les deux patients. Les tissus gingivaux saignaient abondamment malgré un sondage parodontal délicat et des poches parodontales généralisées entre 4 à 6 mm ont été enregistrées. Le patient de 15 ans était le plus sévèrement atteint avec des tissus parodontaux très rouges et œdémateux, particulièrement dans les régions antérieures. Sa sœur avait globalement une inflammation moins sévère, mais il y avait cependant des zones d'inflammation sévère, avec notamment la présence d'une récession gingivale isolée localisée à l'incisive centrale inférieure droite. Les radiographies ont révélé les premiers signes de perte osseuse autour de nombreuses dents, mais cela reste modéré et ne compromet pas encore la dentition.

Des échantillons de plaque sous-gingivale ont été prélevés sur les incisives centrales maxillaires et sur les premières molaires mandibulaires gauches pour chaque enfant. Le patient de 15 ans avait des niveaux élevés de *Porphyromonas gingivalis* dans deux des trois sites testés par rapport à sa sœur qui a présenté une quantité moindre de cette bactérie dans les sites échantillonnés.

Bien que quelques études précédentes aient décrit la neutropénie dans le syndrome de Cohen comme étant intermittente et relativement inoffensive dont celle de Norio et coll. en 1984, l'étude de Seow met en avant les infections systémiques importantes et la maladie parodontale rencontrées chez les deux patients de l'étude.

Le traitement de la neutropénie a été commencé par injection quotidienne sous-cutanée de G-CSF avec une dose initiale de 12µg/kg. Le nombre de neutrophiles s'est normalisé à environ 3G/L (la norme étant de 2 à 7G/L) en une semaine, et la posologie a été réduite à 3-5 µg/kg/jour. Un suivi régulier a confirmé la persistance d'une numération des neutrophiles normale avec ces doses, ainsi qu'une réduction marquée des infections nécessitant l'utilisation d'antibiotiques.

Les soins dentaires ont comporté des séances d'éducation à l'hygiène buccale, y compris la suggestion de l'utilisation d'une brosse à dents électrique. Un détartrage profond et un débridement sous-gingival (surfaçage radiculaire) de toutes les dents ont été réalisés via une anesthésie locale et une sédation au protoxyde d'azote. Cependant ces techniques de gestion du patient n'ont pas été suffisantes compte tenu du retard mental, et la gestion du comportement a été difficile. Le débridement sous-gingival ainsi que l'avulsion des troisièmes molaires ont donc ensuite été réalisés sous anesthésie générale. Pour les deux patients, la réponse des tissus parodontaux au traitement a été excellente. L'inflammation et la profondeur des poches ont été considérablement réduites en quelques semaines après le traitement.

Bien que les effets du traitement par G-CSF sur la santé parodontale chez des patients atteints du syndrome de Cohen n'aient pas été précédemment décrits, des résultats positifs sur les tissus parodontaux après traitement par G-CSF avaient été rapportés chez d'autres patients neutropéniques comme par exemple dans le cas d'agranulocytose.

Cette étude a donc confirmé l'étude de Kavitie Kallio et coll. en 1997, en montrant que la neutropénie chez les patients SC peut être effectivement contrôlée par des injections régulières de G-CSF, permettant d'augmenter le nombre de neutrophiles, ce qui conduit à une diminution marquée du nombre d'infections générales. Mais elle a aussi mis en évidence que le traitement par G-CSF combiné au surfaçage radiculaire a permis une amélioration significative de la santé gingivale, ce qui n'avait pas été démontré jusque-là.

Cela étant, la thérapie par G-CSF comporte des complications à long terme comme une splénomégalie, un dysfonctionnement hépatique, une insuffisance rénale, de la fièvre, de la rétention d'eau, un épanchement péricardique et pleural, et des arythmies cardiaques. Cependant, mise à part une légère douleur des os longs au

début de la thérapie, les deux enfants de l'étude de Seow n'ont subi que des effets secondaires minimes.

Les résultats de l'étude de Seow sont donc semblables à ceux de l'étude d'Alaluusua et ses collaborateurs, où l'on retrouve une destruction parodontale significativement plus importante chez les patients atteints du syndrome de Cohen par rapport aux patients témoins. En outre, dans l'étude de Seow tout comme dans celle d'Alaluusua, des niveaux plus élevés d'agents pathogènes parodontaux, en particulier de *Porphyromonas gingivalis*, ont également été trouvés chez les deux patients. Ces niveaux élevés de *porphyromonas gingivalis* sont susceptibles d'être le résultat d'un nombre trop insuffisant de neutrophiles entraînant un affaiblissement des mécanismes de défense de l'hôte dans la gencive.

3.4.4 Répercussions sur la qualité de l'émail [7, 21, 50, 64, 67]

L'étude de Seow (1997) démontre également que les défauts d'hypominéralisation de l'émail peuvent être une caractéristique du syndrome de Cohen qui n'a pas été rapportée auparavant. En effet les deux patients de l'étude, comme on l'a vu précédemment présentaient des défauts d'émail ; la jeune patiente de 16 ans a vu l'émail de toutes ses dents hypominéralisé, avec la présence de décolorations opaques jaune-brun sur les incisives maxillaires et les premières molaires avec une légère hypoplasie de l'émail et son frère de 15 ans a présenté sur toutes les dents permanentes, sauf les troisièmes molaires et les deuxièmes prémolaires inférieures des zones d'hypominéralisation comme sa soeur mais moins prononcées.

Des défauts similaires ont été observés dans de nombreux syndromes avec des lésions ophtalmiques suggérant une sensibilité similaire des tissus ophtalmiques et amélaire aux anomalies de développement, sans doute liée à leur origine commune à partir de cellules de la crête neurale.

Ainsi, comme dans le syndrome de Cohen, on retrouve des anomalies ophtalmiques, il va de soi que les défauts de l'émail font partie également de ce syndrome.

D'un autre côté, la présence fortuite de défauts de l'émail ne peut pas être complètement exclue. Des épisodes d'ingestion de dentifrice ou encore le fait d'avoir

habité dans les zones où l'eau était fluorée pendant la petite enfance suggèrent que les lésions de l'émail peuvent avoir résulté de la fluorose, qui présente un aspect clinique similaire.

Seow en conclut dans son rapport de cas que, compte tenu de leur forte sensibilité à la maladie parodontale et à la dégradation de l'émail, les patients atteints du syndrome de Cohen doivent impérativement bénéficier de soins préventifs constitués de prophylaxie professionnelle régulière ainsi que d'applications topiques de fluor.

Une autre étude, celle de Macedo et coll., en 2008, intitulée « Enamel microabrasion in an individual with Cohen syndrome » fait état des anomalies amélairees rencontrées dans le syndrome de Cohen ainsi que du traitement mis en œuvre pour y remédier.

Dans cette étude, une jeune fille de 13 ans atteinte du syndrome de Cohen a été orientée à la clinique d'odontologie de São Paulo, de l'université de Cruzeiro do Sul, au Brésil, spécialisée en soins dentaires spéciaux pour les patients difficiles, en vue d'améliorer son aspect esthétique.

A l'examen clinique, on peut voir la présence de tâches jaunes blanchâtres sur les faces vestibulaires des dents. Son passé dentaire indique que les tâches étaient hypoplasiques, suggestives de fluorose dentaire modérée, avec des tâches de coloration situées au milieu et sur le 1/3 incisif de la face vestibulaire des dents maxillaires.

Suite à l'autorisation et le consentement du tuteur de la patiente, les dents ont subi une microabrasion. La patiente de l'étude était au courant des tâches sur ses dents et a coopéré pendant le traitement, ce qui a entraîné une interaction positive entre elle et le dentiste.

Les tissus gingivaux ont été protégés avec de la vaseline, tandis que les dents affectées ont été isolées avec une digue de caoutchouc pour éviter le contact entre le matériau acide et d'autres dents non touchées ainsi que les tissus mous de la cavité buccale. La patiente a été équipée avec des lunettes de protection pour protéger ses yeux de la pâte microabrasive. La pâte microabrasive a été préparée avec 37% d'acide phosphorique sous forme de gel mélangé avec de la pierre ponce en volume égal, pour faire une pâte stable et relativement compacte. La pâte a été

appliquée avec une cupule en caoutchouc à l'aide d'un contre-angle basse vitesse pendant 15 secondes. Cette procédure a été répétée plus de dix fois, puis un applicateur en bois a été utilisé pour placer la pâte dans les zones difficiles d'accès. Le dentiste a ensuite réalisé des mouvements circulaires sur les tâches d'émail avec la cupule de caoutchouc pendant 5 secondes, puis a répété l'opération. Après l'utilisation de la pâte, entre chaque application, les dents ont été abondamment lavées au spray à eau pour retirer la pâte.

Le traitement a été suivi en retirant la digue en caoutchouc et en appliquant un gel de fluorure de sodium neutre sur les surfaces de l'émail pendant une minute. Le résultat final a été évalué par l'équipe, qui a signalé la nécessité d'un traitement microabrasif des dents postérieures. Le même traitement a été répété une semaine plus tard, sur les dents antérieures pour obtenir un meilleur résultat esthétique.

Lorsque la patiente est retournée à nouveau la semaine suivante, ses dents ne sont pas devenues sensibles et son aspect esthétique s'est amélioré. Au cours des 24 mois suivants, les tissus mous de la patiente ont été surveillés et elle a reçu des soins préventifs, qui se composaient de prophylaxie et d'applications topiques de fluorure. Le résultat esthétique a été satisfaisant depuis le premier rendez-vous au cours duquel a été réalisée la micro-abrasion. La patiente est devenue plus coopérante au cours des soins dentaires et brosse maintenant ses dents à la maison. En outre, son comportement social s'est amélioré et elle est devenue plus communicative et prête à sourire.

A noter que la surveillance clinique de la patiente a coïncidé avec les données fournies par Da Silva et coll. dans son rapport de cas en 2002, dans lequel le patient n'avait pas eu de récurrence des tâches ni aucun dommage au parodonte ni aux dents 24 mois après le traitement.

Aujourd'hui, l'esthétique dans les soins dentaires a un rôle important ; cependant les patients atteints du syndrome de Cohen ne semblent pas avoir reçu suffisamment d'attention de ce côté-là, et on retrouve peu de rapports de cas dans la littérature de traitement dentaire esthétique pour les patients ayant des besoins de santé spéciaux. En effet, ces patients présentent d'autres problèmes de santé qui sont considérés comme plus importants, tandis que les conséquences psychologiques négatives de l'aspect inesthétique de leur dentition ne sont pas prises en compte.

Tout écart par rapport à ce qui est considéré comme esthétique peut affecter le développement psychologique d'un individu, y compris, et même encore plus les enfants. Si leur esthétique peut être améliorée, le développement cognitif et social peut l'être également.

Ce rapport de cas de Seow a permis de mettre en avant que la microabrasion est une technique efficace pour enlever les tâches permanentes sur l'émail dentaire des patients avec le syndrome de Cohen. Cela a permis une amélioration de l'esthétique des patients mais aussi d'agir sur l'estime de soi, permettant une meilleure qualité de vie.

De plus Bezerra et coll. (2005), ont montré que le traitement par micro-abrasion a entraîné la formation d'une surface d'émail lisse encore appelée « glacis d'émail ».

Pour Segura et coll. en 1997, cette surface d'émail plus lisse qu'une surface non traitée limite la colonisation de *Streptococcus mutans*.

Avantages non négligeables encore : la micro-abrasion est une technique relativement sûre qui ne cause pas de dommages à la pulpe dentaire ou parodonte, ni de sensibilités dentaires (temps d'application de la pâte insuffisant pour produire des dommages), mais surtout les effets esthétiques de la micro-abrasion peuvent être observés après une seule séance, ce qui rend le traitement moins fatigant pour un patient difficile à gérer.



Figure 1. A female patient, 13 years of age, with Cohen syndrome.



Figure 3. Application of microabrasive paste on the labial surfaces of the maxillary teeth using a rubber cup at low rotation.



Figure 2. Maxillary anterior teeth showing a whitish and brownish discoloration of the labial surfaces caused by dental fluorosis.



Figure 4. A wooden stick was used to apply the abrasive paste in areas of difficult access.



Figure 5. The patient's teeth 24 months after microabrasion treatment.

Figure 16: Photo illustrant la fluorose présente chez la patiente SC de 13 ans : figure 2 on voit bien les tâches blanchâtres-jaunâtres sur les faces vestibulaires des dents antérieures maxillaires. Figure 5 : résultat 24 heures après la microabrasion. (Source: Macedo et coll.,2008)

PARTIE B : Etude clinique

1. Présentation de l'étude

Le syndrome de Cohen est une maladie génétique de transmission autosomique récessive caractérisée par des mutations du gène VPS13B. Le laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Dijon est le seul laboratoire en France réalisant en routine l'étude de ce gène. Il est à l'origine de la constitution d'une cohorte nationale de patients mutés suscitant un intérêt particulier pour ce syndrome.

Il s'agit d'une étude transversale multicentrique et multidisciplinaire puisque sont intervenus des cliniciens (généticistes, ophtalmologistes, hématologues, neuropédiatres, psychiatres, chirurgiens-dentistes), des biologistes (biologistes moléculaires, cytogénéticistes, hématologistes) et des méthodologistes. L'inclusion des participants se déroulait au cours d'une hospitalisation de jour afin de passer tous les examens nécessaires (ponction sanguine, bilan pédiatrique et dentaire). Chaque participant a bénéficié d'un examen bucco-dentaire le jour même de son inclusion.

Cette étude a été agréée par le comité de protection des personnes (CPP) sous le numéro : 2013/13 - ID RCB N°2013-A00103-42.

Elle est le fruit d'une collaboration entre les 8 centres de références maladies rares « anomalies du développement syndromes malformatifs », les 4 centres de référence « maladies ophtalmologiques rares », et le registre français des neutropénies congénitales. Plusieurs laboratoires hospitalo-universitaires y ont été également impliqués, de même que deux unités Inserm travaillant sur hématologie et apoptose (U866 Dr Delva et Pr Bastie ; U1009 Pr Solary).

Cette étude est à la fois prospective et rétrospective puisque sont intégrés des patients déjà suivis en consultation par les investigateurs, tout comme de nouveaux patients pendant la période d'inclusion.

Cette recherche clinique a été classée en partie comme recherche biomédicale interventionnelle lorsqu'elle a nécessité un prélèvement sanguin des patients et/ou de leurs parents une fois leur consentement recueilli ou bien lors d'interventions

chirurgicales où un myélogramme a été effectué (considéré comme faisant partie des soins courants devant l'existence d'une neutropénie).

Ce projet de recherche a été soumis à une demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente (l'AFSSAPS) et du CPP.

Cette étude possède plusieurs volets, un volet médical et un volet dentaire à travers une étude descriptive, qui est le sujet de cette thèse.

1.1 L'hypothèse

Les PMN représentent la première défense aiguë décisive dans l'épithélium jonctionnel et le sillon. En effet, en présence de bactéries pathogènes et de LPS présents dans le sillon gingival, les granulocytes neutrophiles vont être attirés et passer de la circulation sanguine aux tissus (diapédèse). La littérature nous a montré que les déficiences quantitatives en neutrophiles (neutropénie) s'accompagnent généralement d'une destruction du parodonte de toutes les dents. C'est cette première ligne de défense qui est atteinte dans le syndrome de Cohen.

Les patients SC présentent une neutropénie, en général intermittente et habituellement sans conséquence grave. Celle-ci est décrite chez environ 80 % des patients et peut apparaître dès les premiers mois de vie. Les conséquences peuvent être variables : de l'absence de symptômes à des gingivites récurrentes, jusqu'à des infections gingivales et cutanées prolongées ou répétées avec la possibilité d'ulcération buccales. L'hypothèse de notre travail est de savoir si la neutropénie retrouvée chez les participants SC inclus dans l'étude, entraîne une altération bucco-dentaire dépendante de sa sévérité.

1.2 Objectifs

L'objectif de cette étude est de décrire le phénotype dentaire des patients atteints du syndrome de Cohen et de le corréler aux données biologiques et génétiques relevées. La sévérité des manifestations parodontales sera comparée avec la sévérité de la neutropénie.

En effet, des anomalies dentaires et parodontales sont souvent décrites en lien avec la neutropénie retrouvée dans le syndrome de Cohen et celles-ci conduisent souvent à une avulsion totale des dents. Il serait important de mieux connaître cette évolution pour une meilleure prise en charge des patients et pour pouvoir envisager un protocole particulier en fonction du niveau de la neutropénie.

2. Matériels et méthodes

2.1 Groupe de patients

2.1.1 Critères d'inclusion

Le groupe de l'étude est constitué de 12 personnes âgées de 3 à 48 ans, présentant le syndrome de Cohen (SC), recrutées au service d'Odontologie du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon de juillet 2013 à juin 2014. Parmi ces participants on dénombre 6 hommes et 6 femmes. Le bilan bucco-dentaire et le prélèvement de sang ont été effectués à jeun le jour de l'inclusion.

Une étude descriptive a permis de décrire l'état bucco-dentaire des participants. Pour corréler la sévérité de l'atteinte parodontale avec la sévérité de la neutropénie, les patients ont été classés en deux groupes selon leur niveau de neutropénie : un groupe de 8 patients avec une neutropénie modérée (500-1500 neutrophiles/mm³) et un groupe de patients neutropéniques sévères (<500 neutrophiles/mm³) constitué de 4 patients.

Tous les participants et leur famille ont été informés de l'étude au cours de la consultation de pré-inclusion. Leurs familles ont donné leur consentement écrit, après compréhension du protocole, pour leur inclusion. Une copie de la note d'information a été fournie aux familles des patients.

Ces patients ont été recrutés selon les critères suivants :

- Participants présentant le SC avec une ou deux mutations de VPS13B qui acceptent une évaluation clinique et de fournir au moins un échantillon de sang,
- Patients présentant les critères de diagnostic du SC sans mutation VPS13B (cohen-like),
- Participants avec une coopération suffisante permettant d'effectuer le bilan buccodentaire,
- Patients présentant une neutropénie (neutrophiles <1500/mm³)

2.2.2 Critères d'exclusion

- Les patients qui ne répondent pas aux critères cliniques et/ou moléculaires,
- Les patients qui ne souhaitent pas fournir un échantillon de sang,
- Les patients n'ayant pas le consentement éclairé par écrit de leur tuteur,
- Les sujets non affiliés à un régime de sécurité sociale ou non bénéficiaires d'un tel régime, les sujets privés de liberté par décision judiciaire ou administrative.

2.2 Interrogatoire médical

La fiche ayant servi pour le recueil des données médicales se situe en Annexe 1.

L'interrogatoire médical a permis de recueillir les antécédents médicaux, les traitements médicamenteux, les pathologies, les données personnelles et épidémiologiques comme le sexe et l'âge du patient.

Cet interrogatoire médical fut conduit lors de la première consultation.

2.3 Examen dentaire

La fiche ayant servi pour le recueil des données odontologiques se situe en Annexe 2.

Dans un souci de reproductibilité et de fiabilité des résultats, les examens cliniques ont été systématiquement effectués par le même opérateur.

Un numéro d'étude a été attribué à chaque patient puis reporté sur la fiche de recueils de données médicales et sur les tubes de prélèvements sanguins, pour respecter la confidentialité imposée par cette étude.

2.3.1 Clinique

L'examen clinique a été réalisé sur chaque patient le jour de l'inclusion dans le protocole.

Nous avons relevé et reporté sur un schéma dentaire le nombre de dents présent, le nombre d'atteintes carieuses, d'obturations et d'éléments prothétiques, de restes radiculaires. Le score de mastication a également été relevé ainsi que la présence d'hypoplasie. Le score de mastication correspond au nombre de prémolaires et/ou de molaires en occlusion. On a également noté le suivi dentaire annuel et le nombre de brossage par jour.

Puis l'état parodontal global a été examiné en notant la présence de tartre et d'ulcérations.

L'indice de plaque a été relevé selon les indices de Silness et Løe, en observant la quantité de plaque juxtagingivale. [68]

Le sondage parodontal réalisé en 6 sites, vestibulaire, (mésio-vestibulaire, disto-vestibulaire, lingual, disto-lingual, et mésio-lingual) a permis d'évaluer le nombre de sites saignant au sondage, le nombre de sites présentant des poches supérieures à 5 mm ;

Les patients ont ensuite été classés pour leur maladie parodontale selon le tableau suivant :

- Groupe 1 : Etat inflammatoire léger
- Groupe 2 : Etat inflammatoire modéré
- Groupe 3 : Etat inflammatoire sévère

Perte osseuse Indice Gingival	<0.5	0.5 – 1	>1
0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 2
1	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
2	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
3	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 3

2.3.2 Radiologique

Un orthopantomogramme a été prescrit à chaque patient le jour de l'inclusion à chaque fois que cela était envisageable suivant le niveau de coopération.

Cet examen a permis également de confirmer le diagnostic parodontal.

Nous avons également noté la présence d'une perte osseuse horizontale ou verticale.

Cet examen n'a pu être finalement effectué que chez 6 participants. Le manque de coopération en était la principale cause.

2.3.3 Examen biologique

Un échantillon de sang a été prélevé chez chaque patient le jour de l'examen clinique pour doser leur nombre de neutrophiles et classer la neutropénie (nombre de neutrophiles/mm³).

2.4 Analyses statistiques

Au vu du faible effectif, seule une étude statistique descriptive a été réalisée.

Cependant les différences importantes des niveaux de neutropénie de notre groupe de participants nous ont amené à comparer les données odontologiques entre les participants présentant une neutropénie sévère avec les participants présentant une neutropénie légère à modérée. La comparaison des caractéristiques de base a été réalisée avec le test t de Student, le test de Chi-2 et le test de Wilcoxon.

3. Résultats

3.1 Données Epidémiologiques

Variables	Patients COHEN (n = 12)
Age (moyenne \pm SD)	21,08(\pm 3,48)
Homme (n %)	6 (50%)
Femmes	6 (50%)
Facteur de risque athéromateux	0 (0%)
Médicaments (pilule)	1 (8%)

Tableau 1 : Caractéristiques de base

Dans notre étude, 6 participants sont des femmes, 6 des hommes. La moyenne d'âge est de 21 ans avec comme maximales un participant de 3 ans et un de 48 ans (Tableau 1)

Aucun patient ne présente de facteur de risque athéromateux. Et seulement une patiente prend la pilule limitant la présence de biais dans la déclaration d'une parodontite de nos patients.

A noter également qu'aucun n'est fumeur.

3.2 Cliniques

Tous les paramètres cliniques n'ont pas été gardés en raison d'un nombre insuffisant de données, seules les variables suivantes ont été retenues.

Variables		Patients COHEN (n = 12)
% de Poches > 5mm		6% pour n=2
Saignement au Sondage (Nombre de sites)		70% pour n=9
Perte osseuse moyenne		6% pour n=6
Perte osseuse horizontale		3 (50%) pour n=6
Perte osseuse verticale		1 (17%) pour n=6
Dents Absentes		7
Suivi dentaire bi-annuel		5 (45%) pour n=11
Nombre de brossage par jour		1,27 pour n=11
Hypoplasie		4 (33%)
CAOD		10,16
Score de Mastication		4,7
Prothèse dentaire		0 (0%)
Maladie Parodontale		Pour n=7
Absente		1(14%)
Légère		2(29%)
Modérée		1(14%)
Sévère		3(43%)
IG		2,18 n=11
IP		1,7 n=11
Tartre		5(41%)
Restes Radiculaires		0 (0%)
Ulcérations buccales		4 (33%)

Tableau 2 : Données odontologiques

Les données épidémiologiques montrent un indice de plaque de 1,7 et on retrouve du tartre chez environ 40% des patients. En moyenne les patients bénéficient d'un brossage par jour et les chiffres nous montrent qu'à peine la moitié bénéficie d'un suivi bi-annuel (45 %) (Tableau 2).

Les patients ont majoritairement une parodontite modérée à sévère, avec 70 % des sites présentant un saignement au sondage retrouvé chez 9 patients (n=9), et un indice gingivale de 2,18. Un seul participant est exempt de maladie parodontale.

Sur 6 participants, la perte osseuse moyenne est de 6 %, 3 participants présentent une perte osseuse horizontale et 1 patient une perte osseuse verticale. 33 % des patients présentent des ulcérations buccales.

Les données épidémiologiques montrent également qu'en moyenne les participants de cette étude ont 7 dents absentes, avec un CAOD de 10,16 et un score de mastication de 4,7 sur une échelle de 0 à 8. Aucun reste radiculaire n'est retrouvé. Aucun patient n'est appareillé.

33 % des participants présentent des hypoplasies d'émail.

3.3 Biologiques

Variables	Patients COHEN (n = 12)
Neutropénie (neutrophiles/mm ³)	
Sévère <500	4 (33,3%)
Modéré 500 – 1000	7 (58,3%)
Faible 1000-1500	1 (8,4%)
Nombre de Mutation	
Une mutation	5
Deux mutations	6
Cohen like	1
Critères de COHEN en moyenne	7,4

Tableau 3 : Données biologiques et génétiques

- * Les critères de COHEN de 1 à 8 avec : (1) retard de développement, (2) microcéphalie, (3) forme de visage typique du syndrome Cohen, (4) obésité tronculaire avec des extrémités effilées, (5) comportement excessivement sociable, (6) hyperlaxité articulaire, (7) forte myopie et / ou la dystrophie rétinienne, (8) neutropénie

On retrouve 1 patient avec une neutropénie légère (entre 1000-1500 neutrophiles/mm³), 7 patients avec une neutropénie modérée ou faible (entre 500 et 1000 neutrophiles/mm³), et 4 patients avec une neutropénie sévère (<500 neutrophiles/mm³).

6 patients présentent 2 mutations, 5 patients 1 mutation et 1 patient est cohen-like (absence de mutation) ;

Les patients ont en moyenne 7 critères cliniques, génétiques et biologiques sur 8 définissant le syndrome de Cohen.

3.4 Données comparatives entre les sujets neutropéniques sévères et neutropéniques modérés ou faibles

Caractéristiques de base des données odontologiques comparant les sujets présentant une neutropénie sévère (<500 neutrophiles/mm³) avec ceux présentant une neutropénie modérée (entre 500-1500).

Variables	Neutropénie sévère (n = 4)	Neutropénie modérée (n = 8)	Valeur de p
Age (moyenne +/-SD)	28 (± 14)	18 (± 13)	0,2019**
Homme (n, [%])	2 (17%)	4 (33%)	0,1*
Femmes (n, [%])	2 (17%)	4 (33%)	0,1*
CAOD (moyenne +/-SD)	22 (±12)	4 (± 7)	0,0198**
Dents absentes (moyenne +/-SD)	17 (± 10)	2(± 3)	0,0174**
Indice gingival (n, [%]) 0 et 1 2 et 3	1 (9%) 3 (27%)	1 (9%) 6 (55%)	0,1964
Indice de plaque (n, [%]) 0 et 1 2 et 3	1 (8%) 3 (33,5%)	4 (25%) 4 (33,5%)	0,5758*
Nombre de sites saignants au sondage (moyenne +/-SD)	29 (±46)	64 (±39)	0,2337**
Présence de tartre (n, [%])	3 (25%)	2 (17%)	0.2222*
Hypoplasie (n, [%])	1 (9%)	3 (27%)	0,0164
Score de mastication (moyenne +/-SD)	1 (±2)	6 (±2)	0,0114**
Ulcérations	1 (9%)	3 (27%)	0,0125

Tableau 4 : Données comparative des données de bases et des données odontologiques entre les participants ayant une neutropénie sévère comparés aux participants ayant une neutropénie modérée.

- p valeur obtenue par le test de khi2
- p* valeur obtenue par le test de Fisher
- p** valeur obtenue par le test de Wilcoxon

Il sera seulement retenu le CAOD, le nombre de dents absentes, le score de mastication, la présence d'hypoplasie et d'ulcérations.

Les données comparatives entre les 2 groupes montrent un état dentaire plus dégradé chez le groupe présentant une neutropénie sévère (Tableau 4). Ainsi, le groupe « neutropénie sévère » présente un CAOD nettement supérieur en comparaison du CAOD du groupe de participants « neutropénie modérée » (CAOD de 22 par rapport à 4 pour le groupe « neutropénie modérée », $p=0,0198$). Ainsi, le nombre de dents absentes est significativement plus important pour les sujets atteints d'une neutropénie sévère par rapport au groupe « neutropénie modérée » (17 ± 10 vs. 2 ± 3 ; $p=0,0174$).

Il s'ensuit que le score de mastication du groupe « neutropénie sévère » est significativement plus faible par rapport au score de mastication du groupe « neutropénie modérée » ($1(\pm 2)$ vs. $6(\pm 2)$; $p=0,0114$).

A l'inverse, les données comparatives de l'état inflammatoire local entre les 2 groupes ne montrent pas de différence significative. L'indice gingival et l'indice de plaque sont équivalents. 33 % des participants des deux groupes ont un indice de plaque égal à 2 ou 3 ($p=0,5758$). En ce qui concerne l'indice gingival, 27 % des sujets du groupe « neutropénie sévère » ont un indice gingival égal à 2 ou à 3 en comparaison aux 55 % des sujets du groupe « neutropénie modérée » ($p=0,1964$).

Enfin, seulement 9 % du groupe avec une neutropénie sévère présente une hypoplasie contre 27 % du groupe avec une neutropénie modérée.

4. Discussion

DONNEES ODONTOLOGIQUES

Cette étude décrit l'état buccodentaire de 12 sujets atteints du syndrome de Cohen (SC). Les critères cliniques et génétiques sont authentifiés, confirmant le diagnostic du syndrome de Cohen. En effet, tous les patients de l'étude ont en moyenne 7 critères sur 8 définissant le syndrome de Cohen.

Les principales caractéristiques dentaires ont été retrouvées à savoir des hypoplasies amélares et des ulcérations buccales pour 4 participants (Seow et coll., 1997 et Chandler et coll., 2003). 33 % des participants présentent des hypoplasies d'émail. Ceci corrobore l'étude de Seow (1997) qui démontre des défauts d'hypominéralisation de l'émail comme pouvant être une caractéristique du syndrome de Cohen.

Le nombre d'hypoplasies était plus élevé chez les patients neutropéniques modérés ou faibles que chez les patients neutropéniques sévères.

Le CAOD des sujets inclus est supérieur à celui de la population générale comparable en âge et en sexe (Bourgeois et coll., 2008).

Le suivi des participants inclus dans notre étude est bon car près de la moitié sont suivis bi-annuellement.

Le contrôle de plaque a révélé un indice de plaque de 1,7 et on retrouve du tartre chez 40 % des patients. En moyenne les patients bénéficient d'un brossage par jour ce qui est insuffisant mais cependant l'indice de plaque reste modéré. Le niveau de handicap, le degré de coopération plutôt bon des participants et surtout le niveau de suivi permettent d'expliquer le contrôle de plaque, plutôt satisfaisant dans cette étude.

L'absence de restes radiculaires atteste d'ailleurs d'un état dentaire qui n'est pas à l'abandon.

En outre, l'absence de réhabilitation bucco-dentaire s'explique en partie par le manque de coopération de ces patients. Le coefficient de mastication est donc bas, à 4,7 en moyenne. Il est significativement bas à 1 chez les participants du groupe neutropénie sévère contre 6 chez les autres. Les résultats ne sont pas corrélés à l'âge.

Dans l'étude d'Alaluusua, présentant la plus importante cohorte de patients (15 participants), les jeunes sujets semblaient être résistants à la parodontite tandis que les patients plus âgés présentaient une parodontite allant de modérée à sévère.

Alaluusua et coll. ont retrouvé une flore microbienne parodontopathogène chez les sujets SC. La réponse de l'hôte réduite en raison d'une neutropénie a un effet sur la composition de la flore qui à son tour peut influencer la santé parodontale des sujets avec le syndrome de Cohen. De plus un défaut nutritionnel induit par un coefficient de mastication altérée est un facteur contribuant à l'entretien de la neutropénie.

DONNEES BIOLOGIQUES

Notre étude descriptive avait pour but de relier la maladie parodontale et le syndrome de Cohen par la mise en évidence d'un degré d'atteinte parodontale proportionnelle à la neutropénie.

Les résultats suggèrent l'existence d'un lien entre le niveau de neutropénie et l'état bucco-dentaire de patients atteints du SC. Un état bucco-dentaire plus dégradé chez les sujets ayant une neutropénie sévère (<500 neutrophiles/mm³) est retrouvé en comparaison des sujets atteints d'une neutropénie modérée (entre 500-1500).

Nos résultats ne sont pas en accord avec l'étude d'Alaluusua et coll., Dans cette étude, une gingivite modérée à sévère avait été mise en évidence chez 12 des 15 patients, avec existence de parodontite et portage de germes pathogènes parodontaux (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedialnigrescens*, *P. micros*, *B. forsythus*, et *C. rectus*) plus fréquents que chez les sujets contrôles atteints d'une neutropénie d'une autre origine. Cependant, contrairement à nos résultats, le nombre de pathogènes ou le degré de perte osseuse alvéolaire n'avait pas été corrélée à la sévérité de la neutropénie mais uniquement à l'âge. Cela peut

résulter du fait que seuls les cas sévères ont été rapportés dans cette étude. Une autre possibilité est qu'il existe une véritable différence dans la sensibilité face au développement de la parodontite entre sujets atteints de SC et les sujets atteints de neutropénie chronique d'autres origines.

Aucune différence significative n'est retrouvée pour le contrôle de plaque. Cette différence d'état inflammatoire ne semble donc pas être en lien avec les facteurs locaux ou même le niveau de handicap équivalent dans les deux groupes.

ATTEINTE PARODONTALE

Dans l'étude de Seow et coll. en 1998, décrivant une fratrie de 15 et 16 ans, les patients étaient sujets à une destruction parodontale importante et des aphtes récurrents, avec des antécédents de nombreuses infections durant la petite enfance (orales, ORL, respiratoire, urinaires) associés à une neutropénie chronique depuis la naissance.

Dans notre étude on constate une inadéquation entre l'âge des patients et le niveau d'atteinte parodontale. En effet, les patients ont majoritairement une parodontite, avec 70 % des sites présentant un saignement au sondage retrouvé chez 9 patients (n=9), et un indice gingivale de 2,18 alors que la moyenne d'âge est de 21 ans. Habituellement, l'apparition d'une parodontite débute en moyenne vers 30 ans dans la population [3]. La bibliographie est d'ailleurs en accord avec ces résultats, en effet, on retrouve une atteinte parodontale chez les patients Cohen dans les études d'Alaluusua et dans celle de Garcia-Ballesta.

Sur 6 participants, la perte osseuse moyenne est de 6 %, 3 participants présentent une perte osseuse horizontale et 1 patient une perte osseuse verticale. 33 % des patients présentent des ulcérations buccales.

On remarque qu'en moyenne les participants de cette étude ont 7 dents absentes, avec un CAOD de 10,2 et un score de mastication de 4,7 ce qui traduit une perte dentaire au niveau des secteurs postérieurs. En l'absence d'un historique dentaire et d'orthopantomogramme pour la moitié des patients, les résultats de l'étude ne permettent pas de connaître l'étiologie de la perte des dents. Est-ce lié à la

parodontite, à des extractions dentaires en lien avec des caries ou simplement à des agénésies ?

La réduction de la réponse inflammatoire causée par la neutropénie et ses répercussions sur la flore buccale, d'avantage parodontopathogène, favorise la parodontite (Alaluusua et coll., 1997). De plus au sein de notre cohorte, aucun reste radiculaire n'est retrouvé. Le suivi régulier (une fois par an minimum) suggère une limitation des atteintes carieuses.

5. Conclusion

Les résultats des données comparatives entre les sujets neutropéniques suggèrent que l'état bucco-dentaire des patients neutropéniques sévères est d'avantage altéré que celui des patients neutropéniques modérés ou faibles. Les résultats ont été significatifs pour le CAOD, le nombre de dents absentes, le score de mastication et la présence d'hypoplasie. On a pu constater que le CAOD, le nombre de dents absentes était plus élevé chez les patients présentant une neutropénie sévère, et que leur score de mastication était plus faible.

Cette étude descriptive a pu mettre en évidence une atteinte parodontale chez les patients Cohen corroborant les études antérieures sur le sujet, notamment celle d'Alaluusua et de Garcia-Ballesta.

Mais elle a également établi des différences significatives entre deux groupes présentant une neutropénie modérée vs une neutropénie sévère.

Cette étude n'a pu montrer une augmentation de la maladie parodontale proportionnelle à la neutropénie. Cependant, elle suggère que plus la neutropénie est importante, plus l'état bucco-dentaire se dégrade (CAOD, nombre de dents absentes plus élevé dans le groupe présentant une neutropénie sévère que dans le groupe faible à modéré). On ne sait pas si cela est la conséquence d'agénésies, d'atteintes carieuses ou parodontales. Il faudrait pour cela posséder l'historique dentaire ainsi qu'un orthopantomogramme de chaque patient pour incriminer la cause parodontale comme à l'origine des pertes dentaires.

À terme, les résultats de cette étude vont dans le sens d'une prise en charge de la santé bucco-dentaire en fonction du niveau de la neutropénie.

En effet, une neutropénie sévère est un facteur de risque de perte dentaire avec pour conséquence un indice de mastication qui diminue, entraînant une mauvaise nutrition et donc une baisse des défenses immunitaires et à terme, une aggravation de la neutropénie. De plus le handicap des patients Cohen ne leur permet pas un brossage adéquat sans aide, aggravant l'atteinte bucco-dentaire.

Enfin la prise en charge des patients SC doit avant tout être préventive. La question qui se pose est de savoir si le fait de cibler la prévention dentaire chez les patients SC avec une neutropénie sévère pourrait ralentir une atteinte parodontale et une perte dentaire qui semble pourtant inéluctable.

BIBLIOGRAPHIE

1. AINAMO J. *Concomitant periodontal disease and dental caries in young adult males*. Proc Finn Dent Soc. 1970 ; 66(6): 303-366.
2. ALALUUSUA S, KIVITIE-KALLIO S, WOLF J et coll. *Periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia*. J Periodontol. 1997 ; 68(5): 473-8.
3. ALBANDARJM, BAGHDADYVS, GHOSE LJ. *Periodontal disease progression in teen-agers with no preventive dental care provisions*. Clin Periodont. 1991 ; 18(5): 300-304.
4. BALIKOVA I, LEHESJOKI AE, DE RAVEL TJ et coll. *Deletions in the VPS13B (COH1) Gene as a Cause of Cohen Syndrome*. Human genome variation society. 2009 ; 30(9): 845-854.
5. BECKJD, KOCH GG, ZAMBON JJ, GENCO RJ, TUDOR GE. *Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults*. J Periodontol. 1992 ; 63(2): 93-99.
6. BERCY P, TENENBAUM H. *Parodontologie : du diagnostic à la pratique*. Paris ; Bruxelles : De Boeck et Larcier; 1996. 289 p.
7. BEZERRA ACB, LEAL SC, OTERO SA, et coll. *Enamel opacities removal using two different acids: an in vivo comparison*. J Clin Pediatr Dent. 2005 ; 29(2): 147-50.
8. BOREL J-P, RANDOUX A. *Biochimie dynamique*. Paris : Maloine ; 1987. p. 235.
9. BOUZIANE A, BENRACHADI L, ENNIBI OK, et coll. *Maladies hématologiques : manifestations parodontales et prise en charge*. Rev Odonto Stomatol. 2002 ; 31:299-320.

10. BUDISTEANU M, BARCA D, CHIRIEAC SM, et coll. *Cohen syndrome – a rare genetic cause of hypotonia in children*. *Maedica (Buchar)*. 2010 ; 5(1): 56-61.
11. BURMESTER GR et PEZZUTTO A. *Atlas de poche d'immunologie*. Paris: Flammarion médecine-sciences ; 2000. p. 282.
12. BURT B. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *Position paper: epidemiology of periodontal diseases*. *J Periodontol*. 2005; 76 (8) : 1406-1419.
13. CALLEN J-C. *Biologie cellulaire en 30 fiches*. Paris : Dunod ; 2009. p. 89.
14. CHANDLER KE, CLAYTON-SMITH J. *Does a Jewish type of Cohen syndrome truly exist?* *Am J Med Genet*. 2002 ; 111(4): 453–454.
15. CHANDLER KE, KIDD A, AL GAZALI L, KOLEHMAINEN J, LEHESJOKI AE, BLACK GC, CLAYTON-SMITH J. *Diagnostic criteria clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome*. *J Med Genet*. 2003 ; 40(4): 233-241.
16. CHARDIN H, BARSOTTI O, BONNAURE-MALLET M. *Microbiologie en odonto-stomatologie*. Paris : Maloine; 2006. 329 p.
17. CHRISTERSSON LA, GROSSI SG, DUNFORD RG, MACHTEI EE, GENCO RJ. *Dental plaque and calculus: risk indicators for their formation*. *Dent Res*. 1992 ; 71(7): 1425-1430.
18. COHEN MM, HALL BD, SMITH DW, GRAHAM CB, LAMPERT KJ. *A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency and facial, oral, ocular and limb anomalies*. *J Pediatr*. 1973 ; 83(2): 280-4.
19. COOPER G. *La cellule une approche moléculaire*. Bruxelles, Paris : De Boeck ; 1999. p. 365-370.
20. DALY CG. *Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage*. *Clin Periodontol*. 1992 ; 19(2): 143-145.

21. DA SILVA SM. *Esthetic improvement following enamel microabrasion on fluorotic teeth: a case report*. Quintessence Int. 2002 ; 33(5) : 366-9.
22. DAWES C, JENKINS GN, TONGE CH. *The nomenclature of the integuments of the enamel surface of teeth*. Br Dent. 1963 ; 115 : 65-68.
23. DUPLOMB L, DUVET S, PICOT D et coll. *Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects*. Hum Mol Genet. 2014 ; 23(9) : 2391-9.
24. EL CHEHADEH-DJEBBAR S, BLAIR E, HOLDER-ESPINASSE M, et coll. *Changing facial phenotype in Cohen syndrome: towards clues for an earlier diagnosis*. Eur J Hum Gen. 2013 ; 21(7) : 736–742.
25. FALK JM, WANG H, TRABOULSI E, et coll. *Cohen Syndrome*. [en ligne]. 2006 [consulté le 04 juillet 2015]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/>
26. FERRE P, FOURNET JP, COURPOTIN C. *Cohen syndrome, an autosomal recessive disease?*. Arch Fr Pediatr. 1982 ; 39(3): 159-60.
27. FRIEDMAN E, SACK J. *The Cohen syndrome report of five new cases and review of the literature*. J Craniofac Genet Dev Biol. 1982 ; 2(3) : 193-200.
28. GARCIA-BALLESTA C, LAJARIN LP, CORTES LILLO O. *Cohen syndrome* [en ligne]. 2004 [consulté le 10 août 2015]. Disponible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cohen.pdf>
29. GARCIA-BALLESTA C, PEREZ-LAJARIN L, CORTES LILLO O. et coll. *New oral findings in Cohen syndrome*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 ; 95(6) : 681-87.
30. GORLIN RJ, COHEN MMJ, LEVIN LS. *In Syndromes the Head and Neck*. Oxford: Oxford University Press ; 1990. p. 130-866.
31. GREEN LW, TRYON WW, MARKS B, HURYRN J. *Periodontal disease as a function of life events stress*. Hum Stress. 1986 ; 12(1) : 32-36.

32. GRIFFITHS GS, WILTON JMA, CURTIS MA et coll. *Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium.* J Clinical Periodontol. 1988 ; 15(7) : 403-410.
33. HEITZ-MAYFIELD LJ, SCHÄTZLE M, LÖE H, et coll. *Clinical course of chronic periodontitis. II. Incidence, characteristics and time of occurrence of the initial periodontal lesion.* J Clin Periodontol. 2003 ; 30(10) : 902-908.
34. HENNIES HC, RAUCH A, SEIFERT W. *Allelic Heterogeneity in the COH1 Gene Explains Clinical Variability in Cohen Syndrome.* Am J Hum Genet. 2004 ; 75(1) : p138-145.
35. HORN D, KREBSOVA A, KUNZE J, REIS A. *Homozygosity mapping in a family with microcephaly, mental retardation, and short stature to a Cohen syndrome region on 8q21.3-8q22.1: redefining a clinical entity.* Am J Med Genet. 2000 ; 92(4): 285-92.
36. HORNING GM, HATCH CL, LUTSKUS J. *The prevalence of periodontitis in a military treatment population.* Am Dent Assoc. 1990 ; 121(5) : 616-622.
37. HURMERINTA K, PIRINEN S, KOVERO O, KIVITIE-KALLIO S. *Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients.* Clin Genet. 2002 ; 62(2): 157-64.
38. IACOPINO AM, CUTLER CW. *Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids.* J Periodontol. 2000 ; 71(8) : 1375-1384.
39. KINANE D.F. *Periodontitis modified by systemic factors.* Ann Periodontol. 1999 ; 4(1): 54-63.
40. KIVITIE-KALLIO S, NORIO R. *Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity.* Am J Med Genet. 2001 ; 102(2): 125-35.
41. KIVITIE-KALLIO S, RAJANTIE J, JUVONEN E, et coll. *Granulocytopenia in Cohen syndrome.* Br J Haematol. 1997 ; 98(2) : 308-11.

42. KOLEHMAINEN J, BLACK GC, SAARINEN A et coll. *Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport.* Am J Hum Genet. 2003 ; 72(6): 1359-1369.
43. KOLEHMAINEN J, WILKINSON R, LEHESJOKI AE et coll. *Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen.* Am J Hum Genet. 2004 ; 75(1): 122-127.
44. KONDO I, NAGATAKI S, MIYAGI N. *The Cohen syndrome: does a mottled retina separate a Finnish and a Jewish type?* Am J Med Genet. 1990. 37(1): 109-113.
45. KONDO I, SHIMIZU A, ASAKAWA S et coll. *COH1 analysis and linkage study in two Japanese families with Cohen syndrome.* Clin Genet. 2005 ; 67(3): 270-272.
46. KOUSSEF BG. *Cohen syndrome: further delineation and inheritance.* Am J Med Genet. 1981 ; 9(1): 25-30.
47. LISTGARTEN MA, MAYO H, TREMBLAY R. *Development of dental plaque on epoxy resin 102 crowns in man. A light and electron microscopic study.* J Periodontol. 1975 ; 46(1) : 10-26.
48. LOE H., ANERUD A, BOYSEN H, SMITH M. *The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age.* J Periodontol. 1978 ; 49(12) : 607-620.
49. LOE H, THEILADE E, JENSEN SB. *Experimental gingivitis in man.* J Periodontol. 1965 ; 36: 177-187.
50. MACEDO A, TOMAZELA-HERNDL S, CORREA M. et coll. *Enamel microabrasion in an individual with Cohen syndrome.* Spec Care Dentist. 2008 ; 28(3) :116-119.
51. MADER S. *Biologie humaine.* Bruxelles : De Boeck ; 2010. p. 80-81.

52. MEJIA-BALTODANO G, BOBADILLA L, SOLIS A et coll. *A familiar syndrome with hypotonia, mental retardation and dysmorphic features resembling Cohen syndrome*. Genet Couns. 1997 ; 8(4): 311-6.
53. MOCHIDA GH, RAJAB A, EYALID W et coll. *Broader geographical spectrum of Cohen syndrome due to COH1 mutations*. J Med Genet. 2004 ; 41(6): e87
54. NORIO R. *The Finnish disease heritage I : Characteristics, causes, background*. Hum Genet. 2003. 112(5-6): 441–456.
55. NORIO R, RAITTA C, LINDAHL E. *Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity*. Clin Genet. 1984 ; 25(1): 1-14.
56. OFFENBACHER S, SOSKOLNE WA, COLLINS JO. *Prostaglandins and other eicosanoids in gingival crevicular fluid as markers of periodontal disease susceptibility and activity*. In : JOHNSON NW. Risk Markers for Oral Diseases. Vol. 3: Periodontal Diseases. Cambridge : Cambridge University Press ; 1991. p. 313-337.
57. PAGE RC. *The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease*. J Periodontal Res. 1991 ; 26 (3 Pt 2) : 230-242.
58. PATHIRANA RD, O'BRIEN-SIMPSON NM, REYNOLDS EC. *Host immune responses to Porphyromonas gingivalis antigens*. Periodontol 2000. 2010 ; 52 (1) : 218-237.
59. PRESCOTT, HARLEY, KLEIN, WILEY, SHERWOOD, WOOLVERTON. Microbiologie. 3e édition. Bruxelles : De boeck Supérieur ; 2010. p. 84-86.
60. PULENDRAN B, KUMAR P, CUTLER CW, et coll. *Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo*. J Immunol. 2001 ; 167 (9) : 5067-5076.
61. RIVERA-BRUGUES N, ALBRECHT D, WIECZOREK D et coll. *Cohen syndrome diagnosis using whole genome arrays*. J Med Genet. 2011 ; 48(2) : 136-140.

62. SACK J, FRIEDMAN E. *The Cohen syndrome in Israel*. Israel J Med Sci. 1986 ; 22(11): 766–770.
63. SALONEN LW, FRITHIOF L, WOUTERS FR, HELLDEN LB. *Marginal alveolar bone height in an adult Swedish population. A radiographic cross-sectional epidemiologic study*. J Clin Periodontol. 1991 ; 18(4): 223-232.
64. SEGURA A, DONLY KJ, WEFELI JS. *The effects of microabrasion on demineralization inhibition of enamel surfaces*. Quintessence Int. 1997 ; 28(7): 463-466.
65. SEIFERT W, HOLDER-ESPINASSE M, KÜHNISCH J, et coll. *Expanded mutational spectrum of cohen syndrome, tissue expression, and transcript variants of COH1*. Hum Mutat. 2009 ; 30(2) : E404-20.
66. SEIFERT W, HOLDER-ESPINASSE M, SPRANGER S, et coll. *Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome*. J Med Genet. 2006 ; 43(5): 22.
67. SEOW WK, BARTOLD PM, THONG YH, TAYLOR K. *Cohen syndrome with neutropenia-induced periodontitis managed with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): case reports*. Pediatr Dent. 1998 ; 20(5): 350-354.
68. SILNESS P, WE H. *Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition*. Acta Odontol Scand. 1966 ; 24 : 747-75
69. STEVENS A, LOWE J. *Histologie humaine*. Bruxelles : De Boeck ; 1999. p. 19-22.
70. TAHVANAINEN E, NORIO R, KARILA E, et coll. *Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis*. Nat Genet. 1994; 7(2): 201-204
71. TERVONEN T, KNUUTTILA M, NIEMINEN P. *Risk factors associated with abundant dental caries and periodontal pocketing*. Commun Dent Oral Epidemiol. 1991 ; 19(2): 82-87.

72. Union Française de Santé Bucco-Dentaire (UFSBD). Union Française de Santé Bucco-Dentaire [en ligne]. [consulté le 20/07/2015]. Disponible sur : <http://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/votre-sante-bucco-dentaire/la-maladie-parodontale>
73. VELAYOS-BAEZA, VETTORI A, COPLAY RR, et coll. *Stone Analysis of the human VPS13 gene family*. Genomics, 2004 ; 84(3): 536-549.
74. WEHNER R, GEHRING W. *Biologie et physiologie animales: bases moléculaires, cellulaires, anatomiques et fonctionnelles*. Bruxelles : De Boeck ; 1999. p. 16.
75. WILTON J.M.A, GRIFFITHS GS, CURTIS MA, et coll. *Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases*. J Clin Periodontol. 1988 ; 15(6) : 339-346.
76. WOLF H, RATEITSCHAK E, RATEITSCHAK K. *Parodontologie*. 3e édition. Paris : Masson; 2005. 532 p.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

CDG : Congenital Disorders of Glycosylation

CRD : dystrophie chorio-rétinienne

G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor

GUN : gingivite ulcéro-nécrotique

ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

IFN- γ : interféron gamma

Ig : immunoglobulines

IL : interleukine

Kb : kilobase

Kda : kilodalton

LAMP : Lysosomal-associated membrane protein

LB : lymphocyte B

LPB : LPS binding protein

LPS : lipopolysaccharides

LT : lymphocyte T

LTB4 : leucotriène B4

LTc : LT cytotoxique

LTh : LT helper

MAC : complexe d'attaque membranaire

MHC I ou II : classe I ou II du complexe majeur d'histocompatibilité

MMP : métalloprotéinases matricielle

NK : natural killer

NSCD : National Statistics Centre for Demography

ORF : open reading frame

Pb : paire de bases

PBMCs : Peripheral Blood Mononuclear Cell

PGE2 : prostaglandine E2

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PMN : polymorphonucléaires neutrophiles

RE : réticulum endoplasmique

RER : réticulum endoplasmique rugueux

RPE : Retinal Pigment Epithelium

SC : Syndrome de Cohen

TGF : transforming growth factor

TIMP : Tissue Inhibitors of MMP

TLR : Toll Like Receptor

TNF- α / β : tumor necrosis factor α / β

UFSBD : Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire

VPS13B : Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog B

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil des données médicales et odontologiques

Etude COHEN

Questionnaire 4 – EXAMEN ODONTOLOGIQUE

Date de remplissage du questionnaire : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Médecin référent : _____

1- CLASSIFICATION DU PATIENT

1.1 Score de perte osseuse PO :

Perte osseuse de la molaire ou de la prémolaire la plus atteinte : |_|_|_|.|_|_|%

(mesure à partir du point le plus profond de la poche)

Score de perte osseuse pondéré par l'âge |_|_|_|% / Age = |_|_|_|,|_|_|

1.2 Indice Gingival :

0 1 2 3

1.3 Classification de la maladie parodontale :

Groupe 1 (1) : Etat inflammatoire léger

Groupe 2 (2) : Etat inflammatoire

Groupe 3 (3) : Etat inflammatoire

Perte Osseuse Indice Gingival	<0.5	0.5 - 1	>1
0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 2
1	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
2	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
3	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 3

2- ANTECEDENTS MEDICAUX

2.1. Facteurs de risques athéromateux : ₍₁₎ Oui ₍₀₎ Non ₍₉₎ ND

Si oui, préciser : _____

2.2. Pathologie athéromateuse : ₍₁₎ Oui ₍₀₎ Non ₍₉₎ ND

Si oui, préciser : _____

3- TRAITEMENTS EN COURS

Aucun traitement en cours au moment de l'inclusion

	Nom du médicament (<u>écrire en majuscule</u>)	Code ATC
3.1		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.2		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.3		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.4		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.5		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.6		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.7		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.8		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.9		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
3.10		_ _ _ _ _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _

Annexe 2 : Fiche de recueil des données odontologiques

4- EXAMEN CLINIQUE DENTAIRE

4.1 Formule dentaire :

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Légende :

X : Dent absente ⁽¹⁾

√ : Racine ⁽²⁾

C : Carie ⁽³⁾

O : Dent obturée
et/ou couronnée ⁽⁴⁾

Cocher si rien à signaler

4.2 Dents perdues pour causes :

₍₁₎ Parodontales

₍₃₎ Carieuses

₍₅₎ Mécaniques

(Plusieurs coches possibles)

₍₂₎ Fractures

₍₄₎ Iatrogènes

₍₈₎ NA

4.3 Présence d'un appareil amovible :

₍₁₎ Oui

₍₀₎ Non

4.4 Score de mastication :

|__| (nombre de couples de PréMolaire et de Molaire : de 0 à 8)

4.5 Suivi dentaire annuel :

₍₁₎ Oui

₍₀₎ Non

4.6 Nombre de brossages / jour :

|__|

Handicap interférant avec le brossage ₍₁₎ Oui ₍₀₎ Non

4.7 Plaque Index PI :

0

1

2

3

4.8 Tartre :

₍₁₎ Localisé

₍₂₎ Généralisé

₍₀₎ Non

4.9 Nombre de sites à sonder :

|_|_|_|

(Nombre de dents présentes X4)

4.10 Nombre de sites avec poches ≥5mm :

|_|_|_|

4.11 Nombre de sites saignant au sondage :

|_|_|_|

4.12 Récessions parodontales :

₍₁₎ Généralisées (≤30%)

₍₂₎ Localisées (>30%)

₍₀₎ Absente

4.13 Lésions inter-radicales

₍₁₎ Oui

₍₀₎ Non

4.14 Abscès gingival :

₍₁₎ Oui

₍₀₎ Non

4.15 Suppuration :

₍₁₎ Oui

₍₀₎ Non

DIAGNOSTIC (Armitage, 1999) :

4.16 Gingivite : ₍₁₎ Localisée ₍₂₎ Généralisée ₍₃₎ Gingivite Ulcéro-Nécrotique
 ₍₀₎ Absence

4.17 Parodontite :

Type : ₍₁₎ Chronique ₍₂₎ Parodontite Ulcéro-Nécrotique ₍₀₎ Absence

Etendue : ₍₁₎ Localisée ($\leq 30\%$) ₍₂₎ Généralisée ($>30\%$)

Sévérité : ₍₁₎ Légère ₍₂₎ Modérée ₍₃₎ Sévère

5- EXAMEN RADIOLOGIQUE DENTAIRE

5.1 Foyers inflammatoires chroniques :

₍₀₎ Aucun

(Image radioclaire : granulome et kyste)

déTECTÉS : |__|__|

₍₁₎ Présence de foyer(s) : nombre de foyers

5.2 Restes radiculaires :

₍₀₎ Aucun

déTECTÉES : |__|__|

₍₁₎ Présence de racine(s) : nombre de racines

5.3 Pérícoronarite :

₍₁₎ Oui

₍₀₎ Non

5.4 Périimplantite

₍₁₎ Oui: sur |__|__| implant(s)

₍₀₎ Non

Score de perte osseuse :

(mesure du niveau horizontal le plus bas de l'os)

5.5 Perte osseuse horizontale
de 30% des dents)

₍₁₎ Localisée (moins de 30% des dents)

₍₂₎ Généralisée (plus

5.6 Perte osseuse verticale :
n° _____

₍₀₎ Non

₍₁₎ Oui: dents

5.7 Distance AC

|__|__| mm

5.8 Distance CD

|__|__| mm

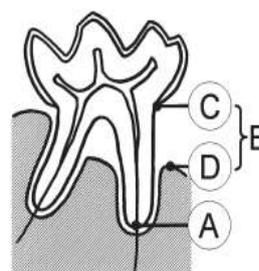


TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	11
INDEX DES FIGURES	12
INDEX DES TABLEAUX	14
PARTIE A: PRESENTATION DU SYNDROME DE COHEN ET RAPPELS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PARODONTITE.....	15
1. <i>Introduction</i>	15
2. <i>Syndrome de Cohen (SC)</i>	17
2.1 Description-Epidémiologie-prévalence ^[15, 18, 24, 25, 26, 28, 30, 34, 40, 43, 45, 46, 52, 53, 54, 55, 70]	17
2.2 Physiopathologie du Syndrome de Cohen.....	19
2.2.1 Rappel sur le fonctionnement de l'appareil de Golgi ^[8, 13, 19, 51, 59, 69, 74]	19
❖ Définition et caractéristiques morphologiques.....	19
❖ Fonctions principales de l'appareil de Golgi.....	22
- Glycosylation des protéines et de lipides	22
- Modification des chaînes oligosaccharidiques portées par les protéines	23
- Tri, dressage et exportation des molécules	23
2.2.2 Mutation du gène VPS13B (COH1) : un gène codant une protéine membranaire de l'appareil de Golgi ^[4, 23, 25, 75]	24
2.2.3 Analyse moléculaire : mise en évidence des différentes mutations du gène VPS13B (COH1) ^[10, 25, 34, 42, 43, 53, 61, 65, 66, 73]	26
❖ Tests moléculaires génétiques ^[25, 42]	28
- Analyse ciblée	28
- Analyse d'un exon spécifique :	29
❖ Corrélation génotype-phénotype ^[4, 25, 34, 42, 43, 45, 53, 65, 66]	30
2.3 Manifestations cliniques du syndrome de Cohen ^[14, 15, 27, 28, 40, 42, 43, 44, 52, 62]	31
2.3.1 Les 8 critères selon Kolehmainen et coll. ^[15]	35
❖ Retard de développement.....	35
❖ Microcéphalie ^[15, 34, 37, 40]	36
❖ Dysmorphie faciale typique ^[15, 24, 25, 35]	37
❖ Obésité du tronc avec extrémités effilées ^[15]	42
❖ Sociabilité excessive ^[15]	44
❖ Hyperlaxité articulaire ^[15]	44
❖ Myopie forte et/ou dystrophie rétinienne ^[15, 24]	44
❖ Neutropénie ^[15, 24, 65]	45
2.3.2 Diagnostic différentiel ^[25, 28, 35]	46
3. <i>La maladie parodontale</i>	48
3.1 Rappels ^[72]	48
3.2 Les facteurs de susceptibilité des maladies parodontales	49
3.2.1 Les facteurs non modulables	49
❖ Age ^[3, 17, 32, 33]	49
❖ Sexe ^[6, 12, 36, 63, 71, 76]	50
❖ Pathologies d'ordre génétique ^[76]	51
❖ Origines ethniques ^[5, 76]	51
3.2.2 Les facteurs modulables.....	52
❖ Les médicaments ^[20, 56, 76]	52
❖ Les facteurs comportementaux ^[1, 22, 31, 47, 48, 49, 68]	52
❖ Les facteurs anatomiques	54
❖ Pathologies générales ^[6, 76]	55
3.3 La réaction immunitaire : la réponse de l'hôte	56
3.3.1 Immunité non-spécifique ^[11]	56

❖ Les granulocytes neutrophiles (PMN) [9, 16, 39, 57, 58, 75]	57
❖ Les macrophages [76]	60
❖ Les natural killer (NK) [11, 16]	60
❖ Le complément [16, 76]	61
3.3.2 Immunité spécifique	62
❖ Les lymphocytes T [16, 60, 76]	62
❖ Les lymphocytes B [16, 76]	63
3.3.3 Les régulateurs et effecteurs de l'inflammation :	64
❖ Les cytokines [38, 57, 76]	64
❖ Métabolites l'acide arachidonique [57, 76]	64
❖ Les métalloprotéinases matricielles (MMP) [57, 76]	65
3.4 Données actuelles retrouvées dans la littérature sur les répercussions orales et le phénotype buccal des patients atteints du syndrome de Cohen	66
3.4.1 Répercussions sur les bases osseuses [29, 67]	66
3.4.2 Répercussions sur la formule dentaire [2, 29]	68
3.4.3 Répercussions parodontales	69
❖ Evaluation de l'hygiène bucco- dentaire et de l'inflammation gingivale [2, 29]	69
❖ Evaluation de la perte osseuse [2, 29]	70
- Corrélation entre la perte osseuse parodontale et la flore microbienne sous gingivale des patients SC [2]	71
- Thérapie par le G-CSF [2, 41, 55, 67]	73
3.4.4 Répercussions sur la qualité de l'émail [7, 21, 50, 64, 67]	76
PARTIE B : ETUDE CLINIQUE	81
1. <i>Présentation de l'étude</i>	81
1.1 L'hypothèse	82
1.2 Objectifs	83
2. <i>Matériels et méthodes</i>	84
2.1 Groupe de patients	84
2.1.1 Critères d'inclusion	84
2.2.2 Critères d'exclusion	85
2.2 Interrogatoire médical	85
2.3 Examen dentaire	85
2.3.1 Clinique	85
2.3.2 Radiologique	87
2.3.3 Examen biologique	87
2.4 Analyses statistiques	87
3. <i>Résultats</i>	88
3.1 Données Epidémiologiques	88
3.2 Cliniques	89
3.3 Biologiques	90
3.4 Données comparatives entre les sujets neutropéniques sévères et neutropéniques modérés ou faibles	92
4. <i>Discussion</i>	94
5. <i>Conclusion</i>	98
BIBLIOGRAPHIE	100
LISTE DES ABREVIATIONS	108
ANNEXES	110

MARCELET Anahide – REPERCUSSIONS ORALES DU SYNDROME DE COHEN: ETUDE CLINIQUE PROSPECTIVE A PROPOS DE 12 CAS.

Nancy date : 116 pages – 16 figures – 4 tableaux

Thèse : Chir.-Dent : Nancy : 2016

Mots clés :

- Cohen Syndrome
- Mutation
- VPS13B (COH1)
- Parodontite

Résumé : MARCELET Anahide – REPERCUSSIONS ORALES DU SYNDROME DE COHEN: ETUDE CLINIQUE PROSPECTIVE A PROPOS DE 12 CAS.

Le syndrome de Cohen est une maladie d'origine génétique encore mal connue. On sait depuis quelques années qu'une mutation du gène VPS13B est en cause, entraînant un défaut de structure de l'appareil de Golgi et par conséquent une anomalie dans la glycolysation des protéines, qui deviennent alors non fonctionnelles. Les manifestations cliniques du syndrome de Cohen sont multiples, mais on pourra noter la présence notamment d'une neutropénie chez certains patients. Cette thèse a pour objectif de faire le point sur les atteintes bucco-dentaires retrouvées chez les patients atteints du syndrome de Cohen ainsi que de corrélérer la sévérité d'un état parodontal déficient avec la sévérité de la neutropénie présente dans ce syndrome à travers une étude clinique.

Cette étude s'intègre parfaitement dans les actions de recherche soutenues dans le plan ministériel national Maladies Rares 2, et viendra compléter une littérature scientifique très peu abondante sur cette maladie rare.

Jury :

Madame C. STRAZIELLE	Professeur des Universités	Présidente
<u>Monsieur A. LAFON</u>	Maître de Conférences des Universités	Juge
Monsieur D. JOSEPH	Maître de Conférences des Universités	Juge
Madame J. GUILLET-THIBAUT	Maître de Conférences des Universités	Juge

Adresse de l'auteur : Marcelet Anahide
9, rue Vauban
21000 Dijon

Jury : Président : C. STRAZIELLE – Professeur des Universités
Juges : A. LAFON – Maître de Conférence des Universités
J. GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférence des Universités
D. JOSEPH – Maître de Conférence des Universités

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Mademoiselle MARCELET Anahide, Aziadeh

né(e) à: DIJON (Côte d'Or)

le 2 février 1989

et ayant pour titre : « Répercussions orales du syndrome de Cohen : étude clinique prospective à propos de 12 cas ».

Le Président du jury



C. STRAZIELLE

Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie



Autorise à soutenir et imprimer la thèse

NANCY, le 29 JAN. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine 9059



P. MUTZENHARDT

