



HAL
open science

Prise en charge médicale et odontologique du syndrome d'Allgrove

Agathe Lesueur

► **To cite this version:**

Agathe Lesueur. Prise en charge médicale et odontologique du syndrome d'Allgrove. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04072804

HAL Id: dumas-04072804

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04072804v1>

Submitted on 18 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° D027

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 19 mars 2022

Par

Agathe LESUEUR

Prise en charge médicale et odontologique du syndrome d'Allgrove

Dirigée par M. le Professeur Bruno Gogly

JURY

Mme le Professeur Céline Gaucher

Président

M. le Professeur Bruno Gogly

Assesseur

M. le Professeur Benjamin Fournier

Assesseur

M. le Docteur Fadi Bdeoui

Assesseur

M. le Docteur Ishaï Sitbon

Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Agathe LESUEUR

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW

Liste mise à jour le 28 octobre 2021

Remerciements

À Mme le Professeur Céline Gaucher ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury de soutenance de thèse d'exercice. Je profite de ces quelques lignes pour vous remercier de votre encadrement, de votre bienveillance et de votre disponibilité qui m'ont accompagnée pendant tout mon externat.

À M. le Professeur Bruno Gogly ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Médecine bucco-dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer sur ce travail de thèse et du temps que vous avez consacré à sa relecture. Les années passées auprès de vous dans votre consultation à l'Hôpital ont forgé mes compétences cliniques et ont été une source perpétuelle d'apprentissage. J'espère avoir l'opportunité de continuer à apprendre auprès de vous au-delà des murs du service.

À M. le Professeur Benjamin Fournier ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération et de mon grand respect.

À M. le Docteur Fadi Bdeoui ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury pour ma soutenance de thèse d'exercice. J'aimerais vous remercier personnellement pour votre gentillesse et votre bonne humeur qui ont agrémenté mes années à l'Hôpital. Je n'ai certes jamais réellement eu l'opportunité de travailler auprès de vous mais soyez certain de mon plus grand respect.

À M. le Docteur Ishaï Sitbon ; Docteur en Chirurgie dentaire

Je te remercie pour l'aide que tu m'as apportée ces quelques années passées à tes côtés, aussi bien sur le plan clinique que pour la rédaction de cette thèse. Je souhaite te remercier également pour ton soutien, ta bienveillance et ton amitié, qui je l'espère se prolongeront au delà de ces années à l'université.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Le syndrome d'Allgrove est une maladie rare, de transmission autosomique récessive, qui associe achalasie, alacrymie et insuffisance surrénale, ainsi qu'une atteinte du système nerveux. Ce travail a pour objet de présenter la prise en charge médicale et la spécificité de la prise en charge odontologique de ces patients, illustré par la présentation d'un cas clinique suivi dans le cadre du CCMR de l'hôpital Henri-Mondor.

Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Gestion des soins aux patients ; Maladies rares -- congénital

Rameau : Maladies systémiques ; Maladies neurologiques

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Allgrove syndrome is a rare autosomal recessive disorder, which combined achalasia of the cardia, alacrima, adrenal insufficiency, as well as neurological disorders. The purpose of this work is to present the medical care and the specificity of odontological care of these patients, illustrated by the presentation of a clinical case followed in Henri Mondor Hospital.

Branch or specialty :

Oral Medicine

English keywords (MeSH) :

Patient Care Management ; Rare Diseases -- congenital

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- 10-MDP : 10-Methacryloyloxydecyl Dihydrogen Phosphate
- AAAS : Achalasia-Addisonism-Alacrima Syndrome
- ACTH : Hormone Corticotrope ou Hormone Adrénocorticotrope
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AEG : Altération de l'Etat Général
- ALADIN : Alacrima Achalasia Adrenal Insufficiency Neurologic Disorder
- APTX : Aprataxine
- CCMR : Centre de Compétences Maladies Rares
- CRH : Corticotropin-Releasing Hormone
- CSA : Crise Surrénalienne Aigüe
- DVO : dimension Verticale d'Occlusion
- Gy : Gray
- IgA : Immunoglobuline A
- MC1R : Melanocortin 1 Receptor
- MC2R : Melanocortin 2 Receptor
- NPC : Complexe du Pore Nucléaire
- ORC : Occlusion de Relation Centrée
- PCR : Polymerase Chain Reaction ou Amplification en Chaîne par Polymérase
- PET-scan : Tomographie par Emission de Positrons
- pH : Potentiel Hydrogène
- RMM : Relation Maxillo-Mandibulaire
- SNA : Système Nerveux Autonome
- SNC : Système Nerveux Central
- TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : SYNDROME D'ALLGROVE	4
1.1 PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE	4
1.1.1 Découverte et définition	4
1.1.2 Prévalence	4
1.1.3 Epidémiologie.....	4
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE	5
1.2.1 Gène	5
1.2.2 Protéine	7
1.3 DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC.....	8
1.3.1 Critères diagnostic.....	8
1.3.2 Pronostic.....	14
2 : MANIFESTATIONS CLINIQUES GENERALES, ORALES ET PRISE EN CHARGE	15
2.1 MANIFESTATIONS GENERALES.....	15
2.1.1 Alacrymie.....	15
2.1.2 Achalasie	16
2.1.3 Insuffisance surrénale.....	16
2.1.4 Troubles neurologiques	20
2.2 MANIFESTATIONS BUCCALES ET ORO-FACIALES.....	21
2.2.1 Caractéristiques oro-faciales des patients atteints du syndrome.....	22
2.2.2 Manifestations bucales (39)	22
2.3 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME	25
2.3.1 Prise en charge de l'alacrymie	25
2.3.2 Prise en charge de l'achalasie.....	26
2.3.3 Prise en charge de l'insuffisance surrénale.....	28
2.3.4 Prise en charge des troubles neurologiques	29
2.3.5 Prise en charge buccale	30
2.4 RISQUES MEDICAUX ET COMPLICATIONS	32
2.4.1 Complications et conséquences à court et long-terme.....	32
2.4.2 Risques liés aux traitements	34
3 : CAS CLINIQUE : PRISE EN CHARGE D'UNE PATIENTE ATTEINTE DU SYNDROME TRIPLE A	36
3.1 DOSSIER MEDICAL DE LA PATIENTE	36

3.1.1 Syndrome d'Allgrove.....	37
3.1.2 Maladie de Hodgkin (61,62)	38
3.1.3 Ostéotomies de Lefort 1 (63).....	42
3.2 PRISE EN CHARGE DANS L'UNITE : REHABILITATION PROTHETIQUE	44
3.2.1 Demande de la patiente et situation en première consultation	44
3.2.2 Choix de la réhabilitation prothétique et étapes cliniques	45
3.2.3 Difficultés rencontrées lors de la prise en charge	46
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
TABLE DES FIGURES.....	55
TABLE DES TABLEAUX.....	56

Introduction

Le syndrome d'Allgrove est une maladie rare (prévalence de 1/1.000.000), de transmission autosomale récessive, qui se base sur une triade symptomatique : achalasie, alacrymie et maladie d'Addison (insuffisance surrénale), ainsi qu'une atteinte du système nerveux. On le nomme également syndrome triple A voire quadruple A.

Nous verrons dans un premier temps la définition du syndrome d'Allgrove, puis nous nous intéresserons à sa physiopathologie.

Puis nous listerons ses manifestations générales et orales, leurs prises en charge et complications éventuelles.

Enfin, ce travail présentera la prise en charge médicale et la spécificité de la prise en charge odontologique de ces patients, illustré par un cas clinique suivi dans le cadre du CCMR de Mondor.

Les manifestations buccales et systémiques complexifient la prise en charge de ces patients, d'où l'intérêt du chirurgien dentiste dans la gestion de ces patients. De plus, la reconnaissance des signes cliniques par le chirurgien dentiste pourrait permettre un diagnostic précoce du syndrome.

1 : Syndrome d'Allgrove

1.1 Présentation de la pathologie

1.1.1 Découverte et définition

Ce syndrome a été identifié pour la 1^{re} fois en 1978 par Allgrove (1). Il s'agit d'une maladie héréditaire rare, dont le mode de transmission est autosomique récessif. Les patients sont atteints de la triade suivante : alacrymie, achalasie, maladie d'Addisson ; d'où le nom « syndrome Triple A ». Des signes neurologiques peuvent être associés.

1.1.2 Prévalence

Malgré une prévalence estimée à 1/1.000.000, seuls 100 à 200 cas environ ont été répertoriés dans le monde actuellement du fait du faible taux de survie au cours de l'enfance. De plus la prévalence est certainement sous-estimée par défaut de diagnostic (2,3).

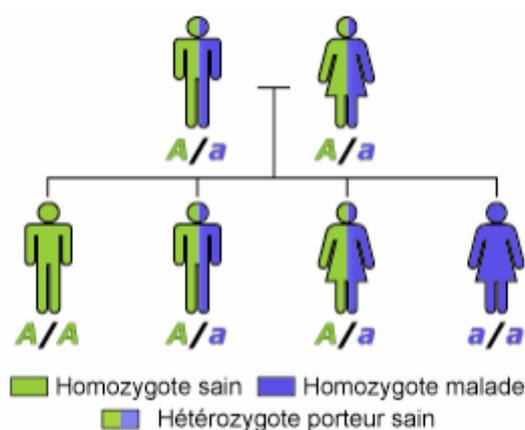
L'incidence est inconnue (4).

1.1.3 Epidémiologie

Le syndrome triple A est causé par des mutations du gène AAAS localisé sur le chromosome 12. Nous y reviendrons plus loin dans la partie dédiée.

La consanguinité parentale est un facteur de risque important. Le mode de transmission étant autosomique récessif, il y a donc un risque de récurrence de 25 % pour les parents avec un enfant affecté (4).

Figure 1 : Transmission autosomique récessive



Source : Groupe de travail Orphanet, « Transmission des maladies génétiques », 2006.

C'est une pathologie qui est aujourd'hui retrouvée dans différentes régions du monde.

L'âge de l'ancêtre commun le plus récent atteint de la maladie a pu être estimé. Il aurait vécu en Arabie Saoudite il y a 1000/1175 ans, à une époque où d'importantes migrations avaient lieu depuis l'Arabie Saoudite vers l'Afrique du Nord (5).

Puis des mouvements de population, vers l'Espagne il y a 1000 ans, et la colonisation de l'Amérique centrale et du Sud par des explorateurs espagnols, explique le développement de foyers que l'on retrouve aujourd'hui dans plusieurs régions du monde (Espagne, populations méditerranéennes, Mexique etc.) (6).

1.2 Physiopathologie

1.2.1 Gène

Le gène AAAS (achalasia-addisonianism-alacrima syndrome) a été découvert et localisé sur le chromosome 12q13 en 1996, par Weber (7). Il est constitué de 16 exons, qui encodent une protéine de 546 acides aminés. En 2000, le gène a été étudié par Tullio-Pellet et Handschug, et il a été démontré que celui-ci est porteur de mutations chez la plupart des patients atteints de triple A (8).

Le séquençage des exons et jonctions introns-exons a été réalisé chez plusieurs patients atteints de triple A (cf. tableau 1). Plusieurs mutations sont inductrices de ce syndrome : des délétions, insertions ou substitutions entraînant des mutations faux-sens et non-sens ont été retrouvées, qui se produisent dans différentes séquences exoniques et introniques, selon les formes de la pathologie. Ces mutations

ne sont retrouvées que dans des familles porteuses, les patients hétérozygotes ne présenteraient pas de symptôme, et seraient ainsi porteurs sains. C'est donc une maladie récessive. Les mutations entraînent pour la plupart un codon stop prématuré ou un décalage du cadre de lecture, ce qui aboutit à une protéine tronquée perturbant vraisemblablement sa fonction (8,9).

Il n'y a pas de corrélation entre les différentes mutations et le phénotype de la maladie : certains patients présentant la même mutation, même au sein d'une même famille, montrent un haut degré de variabilité dans la sévérité des signes cliniques et dans l'âge d'apparition des premiers symptômes. Cela montre que d'autres facteurs jouent un rôle important dans la pathogenèse du syndrome (10) : des facteurs environnementaux modifieraient l'expression du génotype mutant (8). Il existe donc un faible lien entre le génotype et l'intensité phénotypique (3).

Tableau 1 : Mutation des séquences exoniques du gène AAAS chez les patients Triple A

Family	Alteration in nucleotide sequence ^a	Homozygous/ heterozygous	Location	Predicted effect ^b
1	125C→A	Heterozygous	Exon 1	Q15K
	869T→C	Heterozygous	Exon 8	S263P
2 ^c	333G→A	Homozygous	Exon 2	W84X
3 ^c	561A→G	Homozygous	Exon 6	H160R
4 ^c	552-553delTT	Homozygous	Exon 6	F157fs
5	869T→C	Heterozygous	Exon 8	S263P
	1471delC	Heterozygous	Exon 15	S463fs
6 ^c	869T→C	Homozygous	Exon 8	S263P
7 ^c	869T→C	Homozygous	Exon 8	S263P
8 ^c	938C→T	Homozygous	Exon 9	R286X
9 ^c	1106C→T	Homozygous	Exon 11	R342X

^aNumbering of the nucleotides refers to the cDNA sequence (GenBank accession no. AF226048).

^bNumbering of the amino acids refers to the deduced peptide sequence, with the ATG initiation codon as 1. fs, frameshift.

^cConsanguineous families.

Source : Handschug et al., « Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new wd repeat protein gene », 2001.

Chez les patients d'ascendance Nord-Africaine, une mutation est très majoritairement retrouvée. Il s'agit d'une substitution G>A à la première position de l'intron 14. Elle entraîne une abolition du site donneur d'épissage, aboutissant comme décrit précédemment à une protéine tronquée.

Chez quelques patients dont le diagnostic clinique de Triple A a été posé, aucune mutation du gène AAAS n'a été identifiée. Cela souligne une notion d'hétérogénéité génétique, d'autres mécanismes génétiques pourraient être impliqués dans cette pathologie (11).

Le gène AAAS est exprimé de façon ubiquitaire dans tous les tissus humains, avec une plus forte expression retrouvée dans les glandes surrénales, les structures gastro-intestinales, la glande pituitaire et le cervelet (9).

1.2.2 Protéine

Le gène AAAS code la production de la protéine ALADIN (Alacrima Achalasia Adrenal Insuficiency Neurologic Disorder). Elle est constituée de 546 acides aminés, appartenant à la famille des protéines régulatrices WD-repeat (8).

L'analyse de la protéine a montré qu'elle comprend 4 domaines WD-repeat. Il est établi que 4 domaines WD-repeat sont capables de former une structure typique en feuillet- β , structure impliquée dans les relations protéines/protéines. Les différentes mutations rencontrées semblent perturber la structure feuillet- β de la protéine, altérant ainsi sa fonction ou sa localisation (9).

Il a été démontré qu'ALADIN est localisée dans le complexe du pore nucléaire (NPC), plus précisément sur la face cytoplasmique du NPC. Les NPC sont les seuls sites de transport nucléo-cytoplasmique, par conséquent ils jouent un rôle dans une large variété de processus cellulaires, tels que la progression du cycle cellulaire, le contrôle de l'expression génétique, la transduction de signal.

Etant membre de la famille des protéines WD-repeat, ALADIN pourrait avoir une grande variété de fonctions dans le NPC, telles que l'assemblage du NPC, la nucléation de complexes de transports, la formation d'autres complexes ou encore dans la régulation des transports nucléocytoplasmiques (notamment le transport de protéines de réparation de l'ADN) (12), fonction essentielle au bon maintien et/ou au développement de certains tissus. Cependant, sa fonction spécifique est inconnue (12).

Les mutations d'ALADIN associées au syndrome Triple A résultent en une mauvaise localisation de la protéine mutée, qui se retrouve dans le cytoplasme au lieu du NPC. Plusieurs mutations identifiées entraînent une troncature du domaine C-terminal de la protéine. Cela suggère que ce sont les séquences d'adressage de la protéine qui sont modifiées (12).

Des études in-vitro (13), réalisées sur des fibroblastes dermiques de patients atteints de triple A vs fibroblaste sain, ont montré une altération de l'import nucléaire d'aprataxine (APTX) et de la ligase I (molécules de réparation de l'ADN). Le taux d'APTX et ligase I intra-nucléaires est réduit en comparaison avec la cellule saine.

Lorsque l'on soumet ces cellules mutées à un stress oxydatif, on note qu'une grande majorité meurt par apoptose, en comparaison avec les cellules saines pour lesquelles les processus de réparation de l'ADN fonctionnent.

Les taux faibles d'APTX et Ligase I intra-nucléaires ne suffisent pas à réparer les dommages de l'ADN dans les cellules mutées. En conclusion, la protéine ALADIN mutée ne peut plus assurer sa fonction de transport, et par conséquent augmente la susceptibilité des cellules au stress oxydatif, entraînant la mort cellulaire par apoptose, pour éviter toute dégénérescence. Cependant, d'autres molécules ont la même distribution intra-nucléaire dans les cellules atteintes et cellules saines, ce qui semble suggérer que la protéine ALADIN mutée affecte sélectivement le transport intra-nucléaire de certaines protéines, et non pas l'import de protéines de façon générale.

On ne retrouve pas d'anormalité morphologique du noyau, de l'enveloppe nucléaire ni des NPC lors d'analyses microscopiques de cellules provenant de patients atteints de Triple A.

Ces résultats indiquent que ce sont des défauts dans la fonction du NPC, plutôt que dans sa structure, qui sont la cause du triple A (12).

1.3 Diagnostic et pronostic

1.3.1 Critères diagnostic

Dans un premier temps, le diagnostic reposait essentiellement sur des critères cliniques. Aujourd'hui, grâce aux techniques d'analyses moléculaires, celui-ci peut être confirmé par examens biologiques et génétiques, permettant une prise en charge plus précoce et adaptée (3).

Un diagnostic précoce est très important pour mettre en place un traitement symptomatique et un suivi efficace.

1.3.1.1 Critères cliniques

Le syndrome d'Allgrove est une maladie multisystémique caractérisée par une insuffisance surrénale, une achalasie, une alacrymie, et parfois une atteinte neurologique.

La présence de 2 des 3 signes cliniques principaux (achalasia, alacrymie ou insuffisance surrénale) suggère fortement cette pathologie (2).

Le diagnostic de triple A doit être évoqué chez les patients présentant un seul de ces symptômes. Des investigations plus poussées doivent alors être menées (recherche des autres signes de la triade) (3). La première manifestation clinique du syndrome est vraisemblablement l'alacrymie (11). Les parents remarquent en général les pleurs sans larme de leurs enfants.

Mais les premiers symptômes dont le retentissement clinique amène les parents à consulter et qui mènent au diagnostic sont principalement ceux de l'achalasia : vomissements récurrents, difficulté d'alimentation (car déglutition perturbée). L'achalasia apparaît vraisemblablement lors de la 1^{ère} décennie de la vie (14). 75 % des patients triple A souffrent d'achalasia (3).

Parfois, les symptômes de l'insuffisance surrénale sont ceux qui mènent au diagnostic : crise hypoglycémique aiguë ou crise hypotensive, qui font consulter les parents aux urgences (4). L'insuffisance surrénale apparaît généralement lors de la première décennie de la vie (15).

Ces crises peuvent être fatales lorsqu'elles ne sont pas prises en charge à temps : fort taux de mort subite due à des crises hypoglycémiques aiguës lorsque la pathologie n'a pas été diagnostiquée (16,17). C'est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de Triple A (14,18).

Il a été également recensé « le triple A de l'adulte ». C'est une forme très rare, qui se développe à la fin de l'adolescence ou à l'âge adulte, et dont les expressions cliniques sont moins sévères que celles du « phénotype classique ». Il semblerait que chez l'adulte, ce soient les atteintes neurologiques qui font consulter le patient et donc permettent le diagnostic de triple A. Tous ces patients ont présenté une achalasia bien avant les premiers troubles neurologiques, dont l'apparition est en moyenne fixée à 28.4 ans. Ces manifestations neurologiques sont principalement des faiblesses musculaires des membres inférieurs ainsi qu'une perturbation de la démarche.

Tous ces patients présentent également une alacrymie dont le retentissement clinique ne semble pas invalidant, puisque diagnostiquée uniquement par le test de Schirmer.

En revanche, ces patients ne présentent pas tous d'insuffisance surrénale. Un contrôle hormonal annuel est cependant nécessaire afin d'éviter une crise surrénalienne aiguë (19).

Le diagnostic du triple A n'étant pas commun durant l'adolescence ou à l'âge adulte, il y a un risque de retard voire d'absence diagnostique (16).

Cette forme du syndrome triple A est très rare et encore mal comprise.

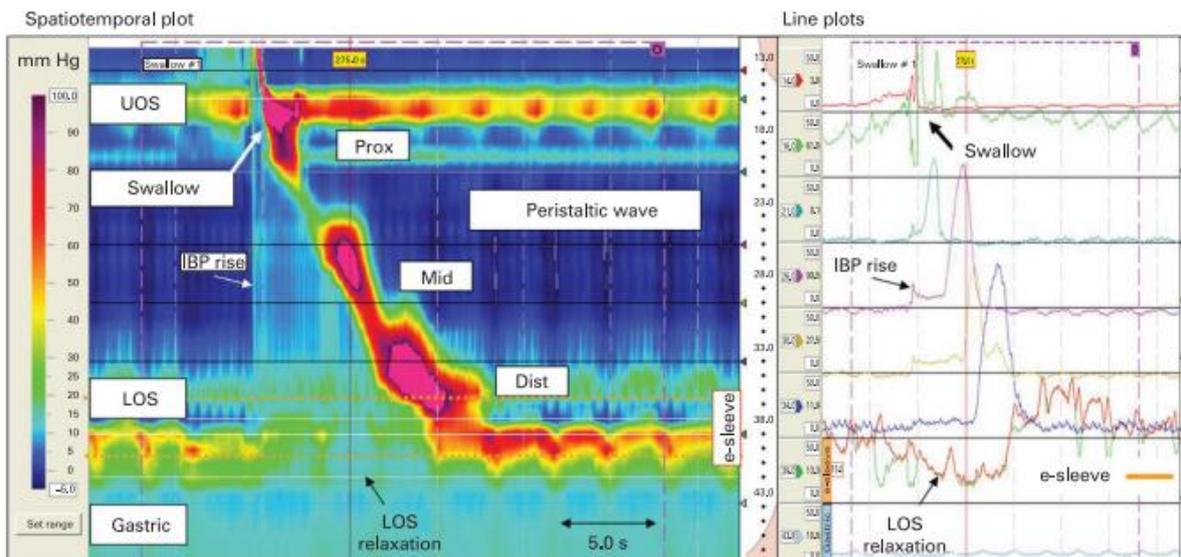
1.3.1.2 Critères biologiques et moléculaires

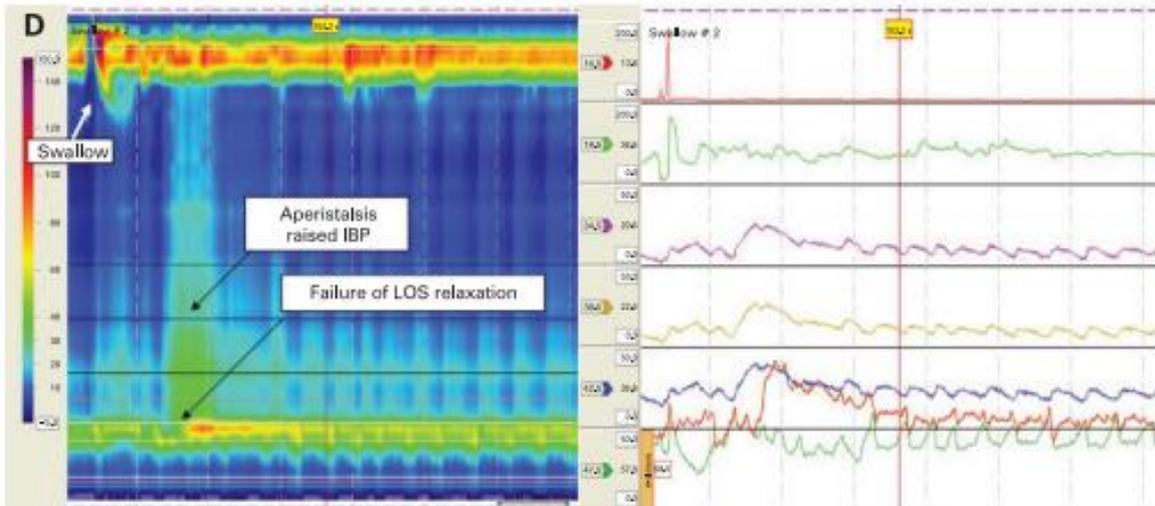
L'orientation clinique est confirmée par des tests moléculaires et biologiques.

L'achalasia est diagnostiquée par manométrie œsophagienne (20).

Cet examen permet de mesurer les pressions le long de l'œsophage et le degré d'ouverture ou de fermeture du sphincter œsophagien inférieur, par introduction d'une sonde munie de capteurs depuis le pharynx jusqu'à l'œsophage. On utilise aujourd'hui la manométrie haute-résolution (couplée à un ordinateur), qui donne des informations sur la motilité œsophagienne et la dynamique des sphincters œsophagiens en temps réel et de façon plus détaillée. Cela permet de reconstruire en « pseudo-3D » la position du cathéter et la pression moyenne dans le temps, et illustre ainsi l'anatomie fonctionnelle de l'œsophage et ses sphincters. Les plots spatiotemporels de pression permettent d'identifier facilement les schémas normaux ou anormaux du péristaltisme œsophagien et de l'activité des sphincters.

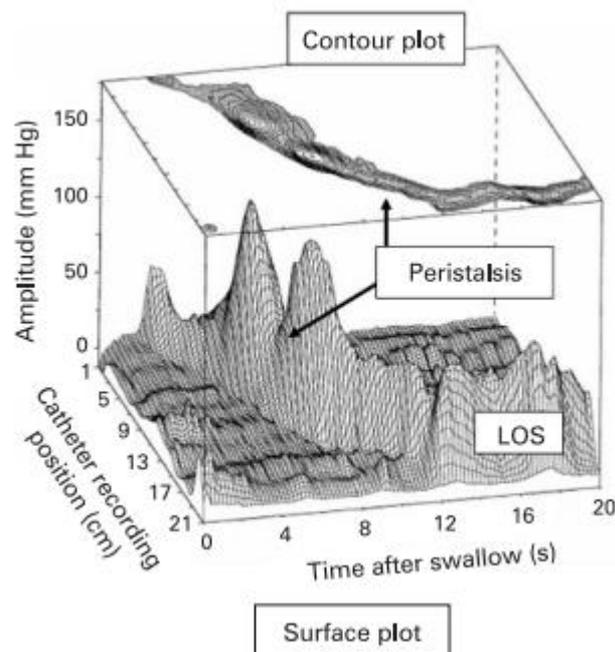
Figure 2 : Manométrie haute résolution, chez le patient sain (haut) et le patient atteint d'achalasia (bas)





Source : Fox et Bredenoord, « Oesophageal high-resolution manometry : moving from research into clinical practice », 2008.

Figure 3 : Pressions œsophagiennes reconstruites à partir des données mesurées lors de la manométrie



Source : Fox et Bredenoord, « Oesophageal high-resolution manometry : moving from research into clinical practice », 2008.

Le test de Schirmer permet de diagnostiquer une alacrymie. Il évalue l'aspect quantitatif de la production lacrymale. Une bandelette de papier-filtre est placée dans le cul-de-sac conjonctival

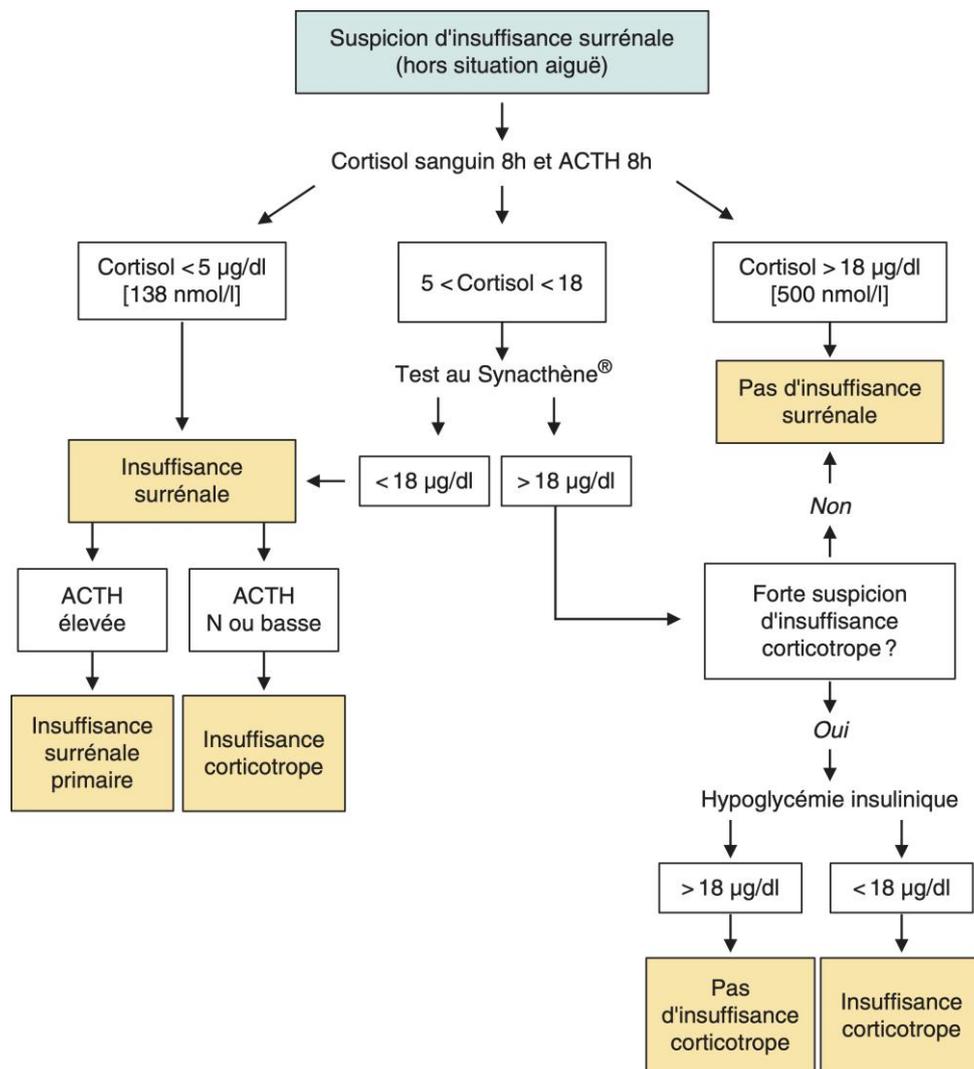
inférieur, pendant 5 minutes. Le test est considéré comme normal quand l'impregnation du papier-filtre est supérieure ou égale à 15 mm, et signe un syndrome sec lorsque l'imprégnation est inférieure à 5 mm (21).

Pour diagnostiquer l'insuffisance surrénale, différents dosages sont réalisés : cortisolémie, mesure de l'ACTH et aldostérone/rénine (22,23)

- Cortisolémie : elle est mesurée entre 8 et 9 heures, moment où la concentration est la plus élevée dans la journée. En effet, la sécrétion de cortisol se fait selon un rythme nyctéméral, avec un minimum entre 00h et 02h, et un pic entre 7 et 9 heures (c'est pourquoi les prélèvements sont réalisés à 8 heures). Les prélèvements doivent se faire à distance de toute prise corticoïdes. La fonction surrénale est normale si la cortisolémie est supérieure à 200 ng/mL (550 nmol/L). On conclue à une insuffisance surrénale si la cortisolémie est inférieure à 30 ng/mL ou 83 nmol/L.
- Mesure de l'ACTH : ce dosage est réalisé à 8h. Il permet de rechercher une insuffisance surrénale primaire. Lorsque les taux sont très élevés, soit supérieurs à 100pg/mL, le patient est atteint d'insuffisance surrénale primaire. Un taux normal ou bas d'ACTH peut être signe d'une insuffisance secondaire, il faut alors réaliser un test de stimulation.
- Aldostérone : elle est normale ou basse et contraste avec une rénine élevée dans l'insuffisance surrénale primaire ; alors que dans l'insuffisance secondaire rénine et aldostérone sont normales ou légèrement diminuées. Les taux normaux d'aldostérone sont compris entre 70 et 350 pg/mL. (24) On les mesure afin de tester le statut fonctionnel des zones glomérulée et fasciculée (cf Figure 7). Dans l'insuffisance surrénale primaire, les 3 zones de la cortico-surrénale peuvent être touchées. L'aldostérone stimule l'excrétion de potassium (25).
- Test de stimulation : il est réalisé par injection intraveineuse ou intramusculaire de 250µg de Tétracosactide, un analogue de l'ACTH. Le dosage de la cortisolémie est effectué juste après l'injection, puis au bout de 30 minutes et d'une heure. Le test est positif si la cortisolémie dépasse 500nmol/L après 60 minutes (chez le sujet sain). Une réponse normale élimine une insuffisance surrénale, quelle que soit son origine. L'absence de réponse est caractéristique de l'insuffisance surrénale primaire, puisque la glande est déjà stimulée de façon maximale par l'ACTH endogène. En revanche, ce test permet d'explorer l'insuffisance secondaire : lorsque celle-ci est installée depuis plusieurs mois, elle entraîne une atrophie du cortex surrénalien. Lors de l'injection de l'analogue, il y aura une production de cortisol puisque la glande fonctionne correctement, mais moindre que la normale du fait de l'atrophie du cortex. On aura donc une réponse insuffisante (inférieure à 500nmol/L).

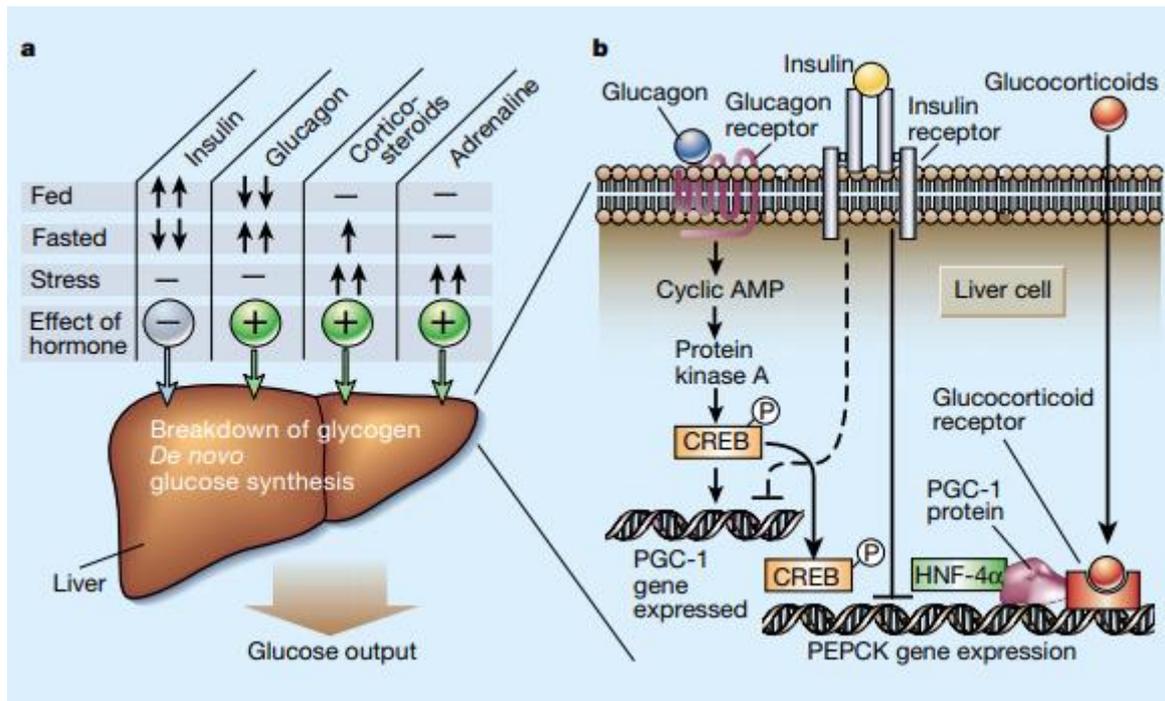
La glycémie doit également être évaluée. En effet, les glucocorticoïdes participent à la synthèse de glucose par le foie (néoglucogenèse), notamment dans les périodes de stress : les glucocorticoïdes pénètrent dans les cellules hépatiques et vont se lier à des récepteurs, qui vont activer l'expression génique de la néoglucogenèse (cf. figure 5). Un déficit en cortisol peut ainsi engendrer une hypoglycémie (26).

Figure 4 : Algorithme d'exploration de la fonction hypothalamo-hypophyséo-surrénalienne en dehors des situations aiguës



Source : Chanson et al., « Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire », 2018 .

Figure 5 : Production hépatique de glucose



Source : Vidal-Puig et O'Rahilly., «Metabolism. Controlling the glucose factory » 2001.

Le diagnostic génétique est confirmé après analyse du gène AAAS, à la recherche d'une des mutations responsables du syndrome.

Après consentement éclairé du patient, un échantillon sanguin est prélevé. L'ADN isolé puis amplifié est enfin analysé par test PCR et séquencé (6).

1.3.2 Pronostic

Lorsque la pathologie n'est pas traitée, il y a un taux de morbidité élevé et un mauvais pronostic (27). En effet, si la pathologie n'est pas détectée suffisamment tôt, les enfants atteints peuvent être victimes d'une crise hypoglycémique aigue, due à une crise surrénalienne ; qui non prise en charge à temps conduit à la mort (14).

Le diagnostic et la mise en place précoces de traitements améliorent grandement le pronostic. Il n'existe pas de guidelines spécifiques pour la surveillance des patients atteints de Triple A, mais un suivi tout au long de leur vie est recommandé (2).

La compliance du patient pour ses traitements va également influencer le pronostic (4).

2 : Manifestations cliniques générales, orales et prise en charge

2.1 Manifestations générales

2.1.1 Alacrymie

L'alacrymie consiste en un défaut lacrymal, allant d'une hyposécrétion à une absence complète de larme.

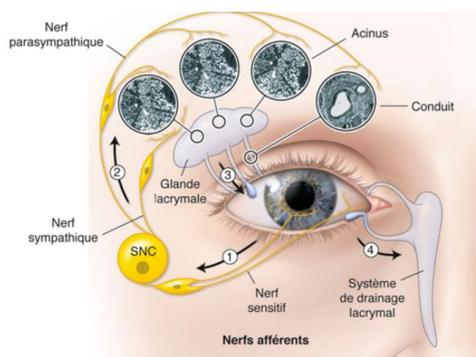
Les premiers symptômes sont ceux d'une conjonctivite : hyperémie conjonctivale, c'est-à-dire la dilatation des vaisseaux sanguins de la conjonctive, qui se caractérise par un œil rouge ; associée à une sensation d'irritation ou de brûlure. Non traitée, l'alacrymie peut dégénérer en kératopathie ou ulcération cornéenne (2,28).

L'atteinte de la conjonctive n'a pas de répercussion sur l'acuité visuelle, en revanche l'atteinte de la cornée peut mettre en jeu le pronostic visuel.

L'alacrymie est en lien avec une dysfonction du système nerveux parasympathique (29). En effet, pour déclencher la sécrétion lacrymale, les influx nerveux partent du SNC vers les glandes lacrymales via les voies efférentes sympathiques et parasympathiques du SNA. Or, le système parasympathique est prépondérant anatomiquement et fonctionnellement dans la lacrimation (21,30). Donc le blocage de la voie parasympathique bloque la sécrétion lacrymale (alors que le blocage de la voie sympathique entrainerait des effets modérés). L'alacrymie peut être considérée comme une dysfonction autonome (30).

La physiopathologie de l'alacrymie n'est pas encore clairement comprise (14).

Figure 6 : Boucle lacrymale réflexe



Source : Pisella, Baudoin et Hoang-Xuan, «Surface oculaire», 2013.

L'alacrymie est généralement présente dès la naissance ou apparaît lors de la première année de vie, mais son retentissement clinique n'est parfois pas détectable sans test (3,11).

90 % des patients triple A présentent une alacrymie (31).

2.1.2 Achalasie

L'achalasie est un trouble primitif de la motricité œsophagienne. On l'appelle également cardiospasme. Deux anomalies fonctionnelles coexistent en général (20) :

- Absence de contraction œsophagienne = apéristaltisme
- Absence ou ouverture incomplète du sphincter inférieur de l'œsophage, c'est un défaut de relaxation de ce sphincter

Le mécanisme exact de l'achalasie n'est pas encore parfaitement compris (2).

Les symptômes sont la dysphagie pour les solides et liquides, des régurgitations et vomissements répétés, des douleurs rétro-sternales, toux, perte de poids, brûlures d'estomac (32).

Cependant, les symptômes de l'achalasie ne sont pas spécifiques ce qui peut expliquer un délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic final (20).

L'achalasie entraîne des troubles de l'alimentation, ce qui a pour conséquence un retard de développement physique, et réduit la qualité de vie (32).

Le diagnostic d'achalasie sera confirmé par manométrie œsophagienne (cf. paragraphe 1.3.1.1).

L'incidence de l'achalasie est rare chez l'adulte et extrêmement rare chez l'enfant. Le syndrome d'Allgrove est une des seules causes d'achalasie chez l'enfant(32). Mais 85 % des patients triple A présentent une achalasie (31).

2.1.3 Insuffisance surrénale

Il existe plusieurs types d'insuffisances surrénales (22,23) :

- Primaire ou périphérique, dont la cause est surrénalienne (= incapacité pour les glandes surrénales à produire le cortisol). Elle est donc caractérisée par un déficit en cortisol, ainsi qu'en aldostérone. La concentration plasmatique d'ACTH est élevée (cf. figure 4).

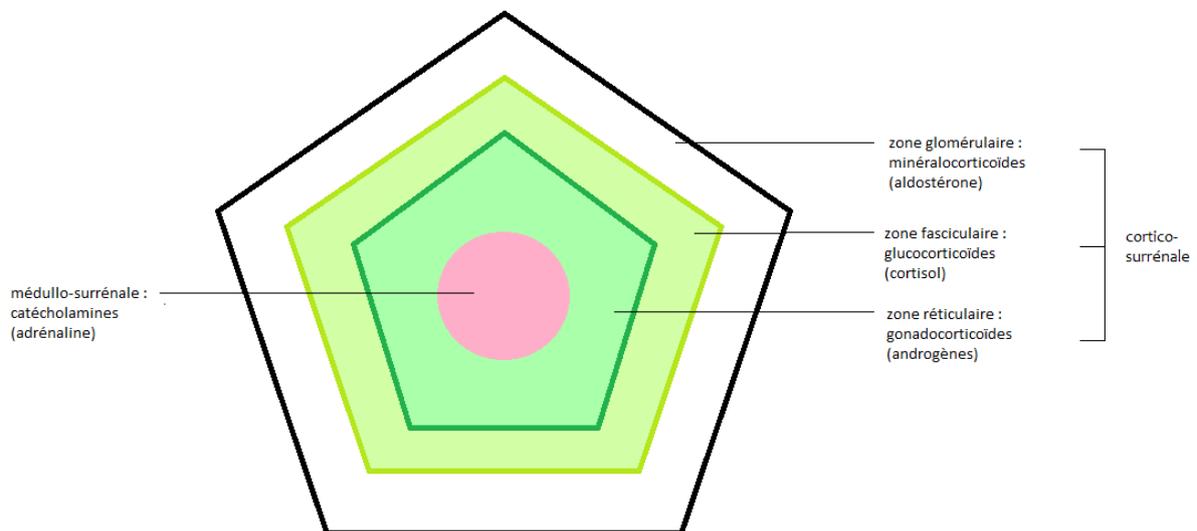
- Secondaire ou centrale ou corticotrope, dont les causes sont hypophysaires et/ou hypothalamiques (donc au niveau du SNC). Il y a un déficit en ACTH et en cortisol ; en revanche l'aldostérone est normale.

Le syndrome triple A est caractérisé par une insuffisance surrénale liée à une insensibilité/résistance à l'ACTH, c'est-à-dire que l'ACTH, bien que correctement produite, n'est pas reconnue par les récepteurs spécifiques situés sur les glandes surrénales. Il en résulte un défaut de production des glucocorticoïdes. En effet, l'ACTH régule la biosynthèse des stéroïdes par les cortico-surrénales en exerçant ses effets via le récepteur à l'ACTH appelé MC2R (melanocortin 2 receptor) (31).

Dans le syndrome triple A on retrouve donc une insuffisance surrénale primaire (ou maladie d'Addison).

Des études histologiques de glandes surrénales ont été menées chez des patients atteints de triple A. Il a été démontré que les zones fasciculaire et réticulaire sont atrophiées, alors que la zone glomérulaire est en général préservée. Lorsque cette dernière est touchée, il en résulte un défaut de production d'aldostérone (31).

Figure 7 : Schématisation d'une glande surrénale



Source : Auteur, 2021.

Les symptômes se développent lentement lors de la 1^{ère} décennie de vie et ne sont pas spécifiques à l'insuffisance surrénale, ce qui explique le retard diagnostique (22,33). Ils incluent (22,34) : nausées, vomissements répétés, douleur abdominale, diarrhées, faiblesse musculaire, fatigue tant physique que psychique, perte de poids/anorexie, retard de développement statural pendant l'enfance, crises

hypoglycémiques, infections récurrentes, hypotension, hyperkaliémie, perte de connaissance. Dans les cas les plus graves, la crise hypoglycémique peut conduire au coma, voire à la mort. A cela s'ajoute l'hyperpigmentation de la peau et des muqueuses, qui est le seul signe spécifique à l'insuffisance surrénale et présent chez plus de 90% des patients atteints (22).

Le taux élevé d'ACTH est la cause des hyperpigmentations de la peau et de la muqueuse orale (cf. figure 8) : en effet, sa concentration sanguine élevée active les récepteurs à la mélanocortine de type I (MC1R), situés dans les mélanocytes cutanés (cf. tableau 2 : seules les 2 premières lignes sont concernées dans le cadre du Triple A) (31,33,35).

Tableau 2 : Répartition biologique et fonction des récepteurs MCR

Receptor	Ligand preference	Site of expression	Main function
MC1R	α -MSH > ACTH > β -MSH > γ -MSH	melanocytes, melanoma, macrophage, brain	pigmentation, anti-inflammatory, antipyretic
MC2R	ACTH only	adrenal cortex	steroidogenesis
MC3R	γ -MSH > α -MSH/ β -MSH/ACTH	brain, placenta, pancreas, stomach	energy homeostasis
MC4R	α -MSH > β -MSH/ACTH > γ -MSH	brain, spinal cord	appetite regulation, energy homeostasis, erectile dysfunction
MC5R	α -MSH > β -MSH/ACTH > γ -MSH	widely expressed in tissues including adrenal gland, skin, muscle, kidney, lung, lymphocytes and exocrine glands	sebaceous secretion control, immunoregulatory functions

Source : Cooray et al., « Adrenocorticotropin resistance syndromes », 2008.

Figure 8 : Hyperpigmentation de la muqueuse orale liée à la maladie d'Addison

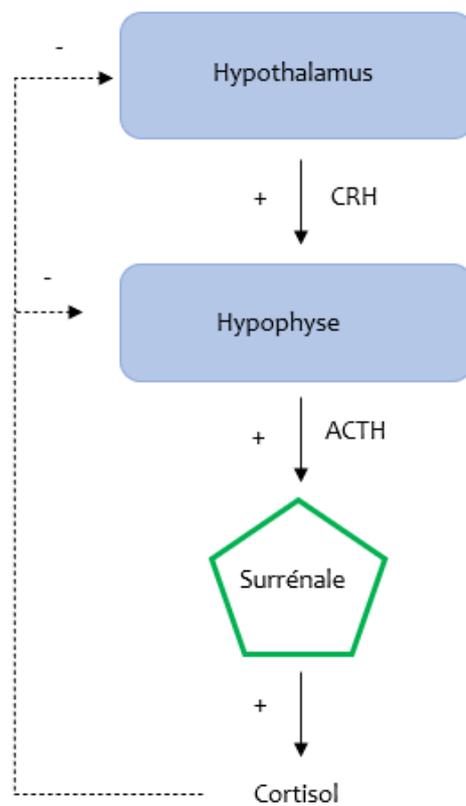


Source : Sitbon, 2021.

L'aldostérone est une hormone responsable du maintien de la volémie plasmatique et de la tension artérielle, ainsi que de la kaliémie par son action de réabsorption du sodium urinaire et de sécrétion de potassium urinaire. En cas de défaut de production d'aldostérone, il en résulte hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie (36).

Dans le syndrome d'Allgrove, 80 % des patients présentent un déficit en glucocorticoïdes ; et 15 % présentent une carence en minéralocorticoïdes associée (31).

Figure 9 : Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien



CRH : corticotropin releasing hormone
ACTH : adrenocorticotropic hormone

Source : Auteur, 2021.

2.1.4 Troubles neurologiques

Les atteintes neurologiques sont variées et touchent aussi bien le système nerveux central, périphérique et autonome (14,34). Les déficiences sont d'apparition et de progression lentes (3,14).

Les enfants atteints du syndrome d'allgrove rencontrent souvent des difficultés scolaires et d'apprentissage, leurs performances sont faibles. A cela peut s'ajouter un retard mental et de développement physique (petite stature) : il a été rapporté dans certains cas un retard neuro-développemental important, atteignant la marche, la parole ou la position assise (37).

La fonction autonome anormale est caractérisée par (14,37) :

- Hypotension staturale,
- Anisocorie,
- Absence ou réduction de la sudation,
- Impuissance.

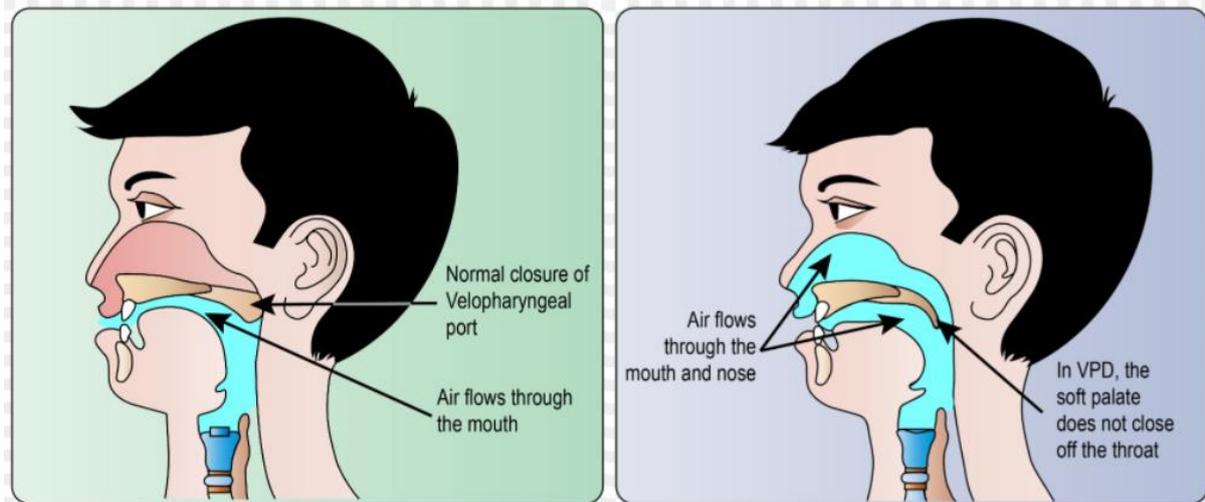
Les patients peuvent être atteints de dysarthrie (14) : « difficulté de l'élocution non liée à une atteinte des organes de la phonation (langue, lèvres, voile du palais, etc.) mais corrélé à une diminution de contractibilité ou de contraction des organes phonateurs ».

Ils peuvent également présenter une ataxie : cela affecte la direction et l'amplitude des mouvements volontaires et perturbe les contractions musculaires, volontaires ou réflexes, nécessaires à l'équilibre et à la marche ; et peut aussi affecter les mouvements des yeux et l'élocution.

Ils ont souvent une voix nasonnée qui est le fait d'une insuffisance vélo-paryngée. L'insuffisance vélo-pharyngée est un défaut d'occlusion entre le voile du palais et la paroi postérieure du pharynx (cf. figure 10). Cela entraîne une fuite d'air nasal. Plusieurs étiologies sont évoquées : anatomique (due à une fente palatine), fonctionnelle, neurologique ou iatrogène.

L'insuffisance vélo-pharyngée entraîne une modification de la résonance vocale, des troubles de la parole, cela affecte l'intelligibilité de la personne (38).

Figure 10 : Schéma illustrant l'insuffisance vélopharyngée (à droite) en comparaison avec une situation saine (à gauche)



Source : Balaji et al., « Pharyngoplasty », 2021.

D'autres manifestations neurologiques peuvent être retrouvées, telles que (14,37,39) :

- Faiblesse musculaire,
- Hyperréflexie : réflexe de Babinski,
- Strabisme,
- Dyslalie,
- Dyslexie,
- Photophobie,
- Neuropathie motrice et sensorielle (parésthésies).

Des études de conductions nerveuses montrent parfois une dénervation (14).

L'évolution de ces dysfonctions neurologiques n'est pas claire, mais il semblerait qu'elles progressent lentement et se stabilisent à l'âge adulte (14).

2.2 Manifestations buccales et oro-faciales

Ces manifestations sont nombreuses, elles ont un impact sur la qualité de vie du patient et sur sa prise en charge. Ce sont également des éléments d'orientation diagnostique pouvant permettre au chirurgien-dentiste, notamment sur les formes frustes, de suggérer des explorations plus poussées.

2.2.1 Caractéristiques oro-faciales des patients atteints du syndrome

De nombreuses anomalies faciales chez les patients atteints de triple A ont été reportées.

Ces patients présentent (39,40) :

- Visage dysmorphique, long et étroit
- Philtrum allongé, une lèvre supérieure fine, bouche tournée vers le bas
- Hypertélorisme : augmentation de la distance entre les deux yeux
- Oreilles proéminentes
- Hypoplasie malaire : pommettes peu saillantes
- Prognathisme : décalage entre le maxillaire et la mandibule, se traduisant par une mandibule protubérante
- Absence de cils
- Palais mou mobile

Figure 11 : Visage dysmorphique chez une patiente atteinte de Triple A



Source : Melek et al., « Dental involvement in a child with triple a syndrome », 2017.

2.2.2 Manifestations bucales (40)

Ces patients présentent une macroglossie, les papilles fongiformes ne sont pas complètement développées, la langue est sillonnée. La muqueuse orale est parfois érythémateuse, cela peut être dû à la sécheresse buccale ou à une anémie.

Des problèmes orthodontiques sont régulièrement observés chez ces patients : palais dur arqué, malocclusion mandibulaire pouvant aller jusqu'à l'inversé d'articulé. Nous n'avons pas de données concernant la prise en charge orthodontique de ces patients, il serait intéressant de savoir si un

traitement d'interception de type disjonction permettrait de corriger le palais ogival, limitant par la suite les malocclusions.

Les muqueuses orales, gencives, lèvres, ainsi que la région péri-orale présentent une hyperpigmentation (dont la cause est la maladie d'Addison, cf. paragraphe 2.1.3). D'autres parties du corps sont également touchées : plis palmaires, coudes, phalanges... (35)

Les patients se plaignent généralement de xérostomie, ils peuvent présenter une candidose (secondaire à une xérostomie ou associée à une immunodépression), ainsi que des problèmes parodontaux et perte prématurée des dents (liée ou non à des problèmes parodontaux).(41) Ils présentent de nombreuses caries, des déminéralisations des surfaces dentaires palatines dont les causes sont les suivantes :

- L'achalasie entraîne des reflux gastriques et des vomissements répétés, causant une érosion de l'émail. L'acide gastrique a un pH compris entre 1 et 1.5 (39). Or, le pH critique à partir duquel l'émail est atteint est compris entre 5.5 et 6.5, en fonction de la concentration salivaire en calcium et phosphate (cela varie selon les individus) (42).
- L'hyposialie entraîne une absence de fonction-tampon assurée par la salive.

Une hygiène orale déficiente et de mauvaises habitudes alimentaires (consommation de produits sucrés notamment) sont bien évidemment des facteurs aggravants (39).

Il semblerait que ces patients soient prédisposés aux problèmes parodontaux, bien que l'on ne sache pas à quoi ils sont liés. Cependant, il existe des facteurs de risque auxquels sont exposés les patients et qu'ils peuvent cumuler :

- Hygiène déficiente,
- Xérostomie,
- Immunodépression,
- Retard mental : induisant une difficulté d'observance et de régularité de l'hygiène buccodentaire, une difficulté d'enseignement thérapeutique, un suivi aléatoire etc.

La muqueuse orale érythémateuse et la langue rotie sont des indicateurs de bouche sèche. Une sialométrie ou un test au sucre peuvent être réalisés pour objectiver cette sécheresse :

- Sialométrie (40) : on mesure les débits salivaires avec et sans stimulation : le débit sans stimulation est considéré comme normal lorsqu'il est compris entre 0.3 et 0.5mL/min ou 1.5 à 2.5mL/5min. Le débit avec stimulation est normal lorsqu'il est compris entre 1 à 2 mL/min ou 5 à 10 mL/5min. La stimulation se fait à l'aide de 15 mL de solution d'acide citrique à 2%,

pendant 30 secondes La xérostomie est avérée si le débit est inférieur à 0.1mL/min ou 0.5mL/5 min.

- Test au sucre de type 4 à laisser fondre sous la langue. Le morceau de sucre doit être fondu au bout de 3 minutes (43).

Actuellement, la sialométrie n'est presque plus réalisée au profit du test au sucre.

Figure 12 : Langue rotie



Source : Sitbon, 2021.

Chez certains patients dont l'achalasie a été traitée (par dilatation oesophagienne ou cardiomyotomie, cf. partie 2.3.2), des problèmes de déglutition peuvent persister, expliqués en partie par la baisse de sécrétion salivaire mais aussi par les troubles neurologiques vélares. L'hyposalivation peut donc être responsable de dysphagie après traitement de l'achalasie (44). Il est recommandé de pratiquer des tests de salivation à tous les patients atteints de triple A (45).

Il est possible que l'hyposalivation soit une des manifestations du syndrome triple A, au moins chez certains patients (45).

Le développement des candidoses est probablement dû à l'association xérostomie/mauvaise hygiène orale/immunodépression (40). Des prélèvements palatins et jugaux peuvent être réalisés afin de révéler la présence ou non d'une candidose. La mise en culture se fait sur une gélose de Sabouraud, à

37°C pendant 48 heures d'incubation. Le résultat est normal lorsque peu de colonies sont formées (candida albicans faisant partie de la flore commensale). A partir de 30 colonies, on peut envisager la mise en place d'un traitement si le patient présente des symptômes. A partir de 100 colonies, le traitement antifongique doit être administré (cf. partie 2.3.5).

Il a été rapporté que certains adolescents porteurs du Triple A n'ayant pas particulièrement de problème carieux ni de maladie parodontale, ont perdu leurs dents une à une. Après investigation clinique et laboratoire, il n'a pas été trouvé de résultats anormaux permettant d'expliquer la perte prématurée des dents chez ces patients : pas de traumatisme, d'infection péri-apicale ni de carie. Il a été suggéré que ces problèmes bucco-dentaires pourraient être une autre caractéristique du syndrome d'Allgrove (41).

Ces patients, dont de nombreuses dents manquent, ont du mal à s'alimenter correctement et souffrent de leur apparence physique (46) ; créant un besoin de réhabilitation prothétique d'autant plus difficile devant les anomalies anatomiques, la xérostomie, le réflexe nauséux etc. (cf. partie 3.2.3).

Enfin, les patients peuvent présenter un retard d'éruption sans que l'étiologie ne soit précisément connue. Cela pourrait être dû au syndrome lui-même (39). Le retard est observé cliniquement et est confirmé par une radiographie panoramique, afin d'éliminer une éventuelle agénésie.

2.3 Prise en charge des patients atteints du syndrome

Une prise en charge multidisciplinaire des patients est nécessaire : endocrinologues, neurologues, gastro-entérologues, ophtalmologistes, chirurgiens-dentistes, généticiens, chirurgiens (2). L'organisation du parcours de soin par un praticien référent serait un élément souhaitable pour une prise en charge adaptée des patients.

2.3.1 Prise en charge de l'alacrymie

Dans un premier temps, des lubrifiants oculaires/larmes artificielles/substituts lacrymaux sont administrés. Ils permettent de pallier à un film lacrymal insuffisant en quantité ou en qualité, et peuvent également favoriser la cicatrisation de la surface oculaire (selon le type de substitut lacrymal administré) (21). Une piste récente du traitement de l'alacrymie, si les signes persistent, consiste en une application topique d'immunomodulateurs (type cyclosporine) (47).

Ces traitements sont symptomatiques et leur effet est le plus souvent suspensif (l'effet disparaît à l'arrêt du traitement).

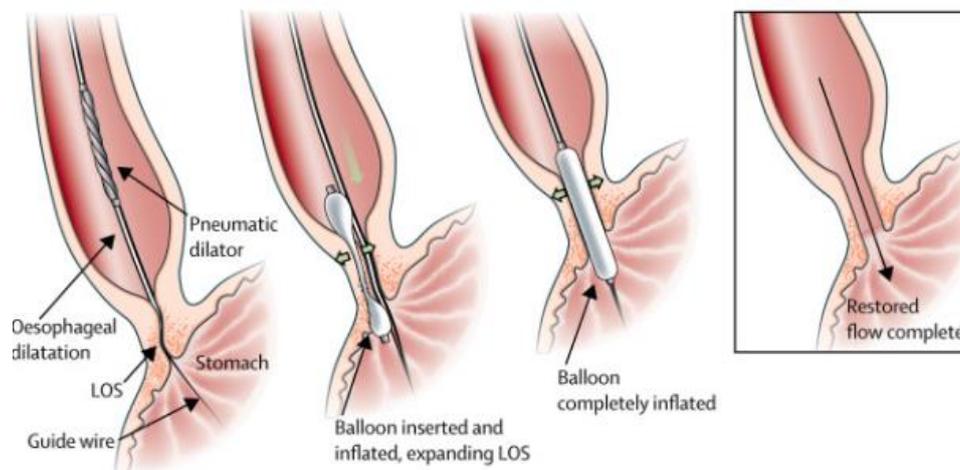
2.3.2 Prise en charge de l'achalasia

Le traitement de l'achalasia a pour but de diminuer la pression du sphincter inférieur de l'oesophage, et est réalisé majoritairement par injection de toxine botulinique, dilatation pneumatique endoscopique ou cardiomyotomie de Heller (20).

L'injection de toxine botulique est directement réalisée dans le sphincter oesophagien inférieur, à une dose comprise entre 80 et 100 unités en 4 ou 8 quadrants. Cette injection est pratiquée sous contrôle endoscopique gastro-intestinale. C'est un traitement sûr qui présente peu d'effets secondaires. On observe une réponse clinique à 1 mois, mais les effets s'estompent rapidement au bout de 6 à 12 mois. C'est une méthode qui ne doit être utilisée qu'à titre provisoire, avant un traitement plus durable (tel que la dilatation pneumatique ou la cardiomyotomie), ou chez des patients à haut risque ne pouvant subir d'opération chirurgicale (20).

La dilatation pneumatique (20) (cf. figure 13) : un ballon dégonflé, en polyéthylène, est installé sur un cathéter flexible, placé sur un fil guide lors de l'endoscopie. Le ballon est guidé jusqu'au sphincter oesophagien inférieur. Sa correcte position est vérifiée par endoscopie ou fluoroscopie. Puis le ballon est gonflé afin de dilater le sphincter. Lorsqu'on le retire, le sphincter est distendu, permettant le passage alimentaire. Il existe plusieurs tailles de ballons, le choix de la taille dépend de l'âge du patient, s'il a déjà subi une dilatation pneumatique ou une cardiomyotomie. La dilatation se réalise en plusieurs séances, espacées de 2 à 4 semaines, en fonction du soulagement des symptômes et des mesures de pression du sphincter oesophagien inférieur. Au bout de 4 à 6 ans, presque le tiers des patients présentent une rechute, il faut alors renouveler ce traitement.

Figure 13 : Dilatation pneumatique endoscopique



Source : Lépilliez, « Traitements endoscopiques de l'achalasia », 2015.

La cardiomyotomie de Heller (cf. figure 14) :

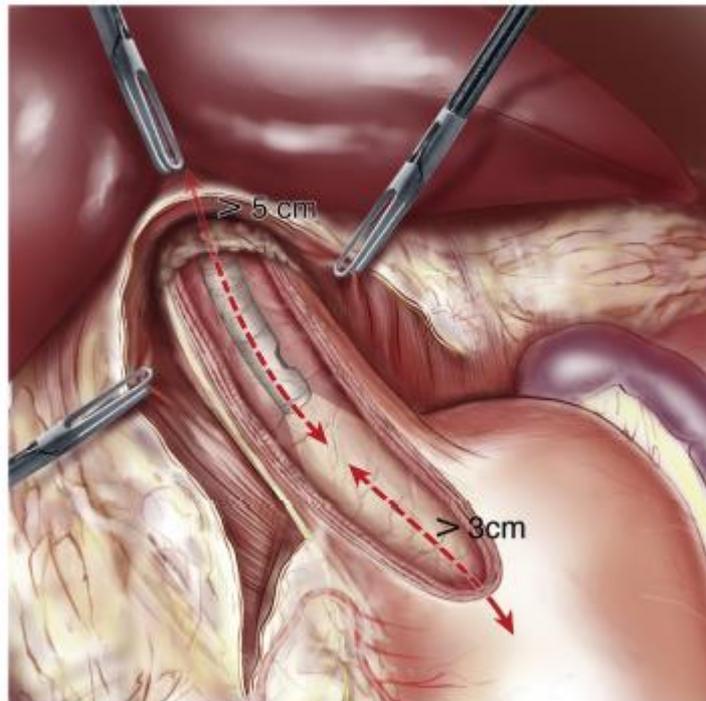
Elle consiste en une myotomie des fibres musculaires du sphincter oesophagien inférieur, et est étendue d'au moins 5 cm sur l'œsophage, et de 3 cm sur l'estomac. Seule la couche musculaire doit être dissequée, la muqueuse doit être préservée (48,49).

Elle peut se faire par 2 abords : coelioscopie ou voie ouverte. Traditionnellement, c'est la chirurgie par voie ouverte qui était réalisée. Mais aujourd'hui, la celioscopie lui est préférée car elle présente divers avantages (48) :

- Meilleure visualisation des couches musculaires distales de l'œsophage, qui résulte en une durée opératoire plus courte et de meilleurs résultats,
- Amélioration des symptômes,
- Séjour hospitalier plus court,
- Moindre consommation post-opératoire d'antalgiques,
- Moindres saignements,
- Retour plus rapide aux activités quotidiennes.

En revanche, il n'est pas démontré de complications post-opératoires moindres avec cette technique.

Figure 14 : Cardiomyotomie de Heller laparoscopique



Source : Valverde et al., « Laparoscopic Heller myotomy », 2018

La fonction de barrière anti-reflux du sphincter œsophagien inférieur étant perdue après la cardiomyotomie, la fundoplicature y est associée d'éviter le reflux des aliments de l'estomac vers l'œsophage. Cette technique donne des résultats satisfaisants à long terme (50).

On note cependant une récurrence des dysphagies dans les 12 à 18 mois après la chirurgie (20).

Ces traitements ne sont pas curatifs mais permettent une amélioration des symptômes, en détruisant le sphincter oesophagien inférieur.

2.3.3 Prise en charge de l'insuffisance surrénale

Un traitement glucocorticoïde substitutif est administré aux patients atteints d'insuffisance surrénale (23) : hydrocortisone ou acétate de cortisone. Ce dernier est métabolisé en hydrocortisone dans le foie.

Le taux de sécrétion de cortisol chez l'homme est compris entre 9 et 11mg/m² de surface corporelle. Cela correspond à un besoin moyen en termes de substitution de 15 à 20 mg d'hydrocortisone par jour.

Généralement, on prescrit des glucocorticoïdes, qui seront métabolisés en hydrocortisone, en 2 prises quotidiennes par voie orale : tôt le matin et en début d'après midi, et ce afin de reproduire le rythme circadien de la sécrétion de cortisol. En début de traitement, une double dose quotidienne est administrée pendant une dizaine de jours.

En cas d'affection gastro-intestinale qui empêche l'administration per-os (diarrhée, nausées, vomissements), l'hydrocortisone est directement injectée en voie parentérale. Le patient doit disposer d'hydrocortisone injectable chez lui afin de ne pas retarder la prise médicamenteuse.

En cas de déficit en minéralocorticoïde (15 % des patients atteints de Triple A (31)), un traitement substitutif en minéralocorticoïdes peut également être administré par voie orale : 50 à 200 mg de 9 α fludrocortisone par jour. La posologie dépend de plusieurs paramètres : tension artérielle, poids corporel, fréquence cardiaque, kaliémie.

L'hydrocortisone ne possède un effet significatif minéralocorticoïde qu'à partir d'une dose élevée de 50mg/jour.

Les traitements actuels ont pour but de soulager les symptômes, mais n'ont pas d'effet curatif (23,31). Les dosages hormonaux (ACTH, cortisol etc.) doivent être contrôlés annuellement (37).

L'éducation thérapeutique du patient est primordiale pour limiter le risque de crise surrénalienne aiguë, notamment la conduite à tenir en cas de stress (17,23) (cf. paragraphe 2.4.1).

2.3.4 Prise en charge des troubles neurologiques

L'insuffisance vélo-pharyngée est dans un premier temps traitée par orthophonie. Elle doit être prise en charge précocément, pour avoir des résultats rapides et durables sur le long-terme. Si l'orthophonie n'apporte pas de résultats satisfaisants, la chirurgie doit être envisagée. L'opération chirurgicale a pour but d'allonger le palais mou, ce qui crée une meilleure occlusion vélo-pharyngée et diminue la fuite d'air nasal (38).

Concernant les troubles moteurs, plusieurs études montrent qu'une prise en charge pluridisciplinaire (kinésithérapie, suivi en psychologie ou psychiatrie, orthophonie) mène à une amélioration significative de la fonction physique et de la qualité de vie des patients. Des compléments à ces traitements, tels l'hypnose, la TMS (stimulation magnétique transcrânienne), l'injection de toxine botulique peuvent également être mis en place (51,52).

Pour le traitement des troubles du langage, une approche multidisciplinaire incluant un suivi en orthophonie est recommandée, bien qu'il n'existe aujourd'hui qu'un faible niveau de preuves de l'efficacité de ces thérapies.

Pour les troubles sensoriels, il n'existe pas de traitement spécifique à l'heure actuelle. Certaines thérapies, telles que l'hypnose ou la TMS, ont été réalisées avec succès chez certains patients, cependant des investigations supplémentaires doivent être mises en oeuvre pour conclure à leur efficacité (51).

Les vitamines du groupe B sont souvent utilisées dans le but d'améliorer les fonctions cognitives et pour traiter les neuropathies périphériques. Toutefois, les preuves de leur efficacité dans ces domaines sont encore limitées et nécessitent des investigations supplémentaires (53).

Il n'existe pas de thérapie standardisée à ce jour pour le traitement des atteintes neurologiques (et encore moins dans le cadre du Triple A), bien que ce domaine soit en cours d'investigations cliniques de plus en plus importantes. Ce sont des thérapies complexes, situations clinique-dépendantes. Il faut ainsi élaborer un protocole personnalisé au patient. Il est cependant admis qu'une prise en charge multidisciplinaire et un suivi rapproché du patient doivent être mis en place. Bien que les preuves d'efficacité de certains traitements émergent, des études supplémentaires doivent être menées dans ce domaine (51).

2.3.5 Prise en charge buccale

Il est important pour le Chirurgien Dentiste de savoir reconnaître les manifestations buccales (cf. paragraphe 2.2.2) de cette pathologie afin de pouvoir orienter le plus tôt possible les patients porteurs ou atteints de formes frustes vers un diagnostic et une éventuelle consultation auprès d'un généticien, pour l'élaboration d'un parcours de soin adapté et d'enseignement thérapeutique notamment en matière de planning familial.

Les lésions carieuses et pathologies parodontales, qu'elles soient corrélées ou non au syndrome, doivent être traitées.

Les érosions dentaires sont également à prendre en charge. Il est cependant plus difficile de coller sur des dents qui ont subi des érosions (54). L'exposition prolongée aux acides entraîne une incapacité pour l'émail à se régénérer, il devient affecté de façon permanente et cela finit par impacter la dentine sous-jacente. L'érosion amélaire semble bénéfique au collage car cela crée des micro et macro porosités, facilitant ainsi la pénétration de la résine et sa rétention. En revanche, on rencontre des difficultés pour le collage sur la dentine érodée. La résine présente une faible capacité de réaction à ce substrat, due à la présence d'une couche hyperminéralisée et d'une occlusion tubulaire. La pénétration de la résine est affectée, la procédure de collage compromise. Il a été démontré que la force de collage à la dentine érodée est matériau-dépendant. Différents processus doivent être mis en œuvre afin d'améliorer le collage sur cette dentine :

- Utilisation d'adhésifs contenant des monomères 10-MDP (adhésif universel)
- Pré-traitements de la surface dentinaire : préparation à l'aide d'une fraise diamantée, irradiation au laser, utilisation d'hypochlorite de sodium

Des techniques de reminéralisation montrent des résultats prometteurs mais doivent faire l'objet d'études supplémentaires.

Il est important de compenser les défauts liés au décalage des bases osseuses et aux édentements. Cela est nécessaire pour la fonction alimentaire, pour que les patients puissent mâcher correctement, dans un contexte d'achalasia et d'insuffisance vélaire avec risque de fausse route. On peut noter une difficulté de prise en charge prothétique du fait des caractéristiques faciales de ces patients (cf. paragraphe 2.1.1), et d'un réflexe nauséux.

Le traitement par hydrocortisone entraîne une immunodépression de par ses propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices. Une antibioprofylaxie doit être administrée avant tout acte

invasif (qui entraîne une bactériémie transitoire). Une antibiothérapie curative quant à elle doit être administrée pour tout foyer infectieux actif (cf. paragraphe 2.4.2.) (55).

Tous les soins sont réalisables chez les patients traités par corticothérapie au long cours (55), cependant il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour les thérapeutiques proposées. La maladie d'Addison elle-même est associée à un risque infectieux, donc l'addition de cette pathologie et du traitement par corticoïdes induisent un risque infectieux plus important pour le patient. Il faut évaluer le pronostic de la dent et les différents soins réalisables, le caractère actif ou latent des foyers infectieux.

La question doit se poser à chaque fois. Par exemple, sur une dent conservable présentant un foyer infectieux, vaut-il mieux l'extraire ou réaliser le traitement endodontique ? Il faut songer à plusieurs facteurs :

- Le stress que l'une et l'autre des options va engendrer, réfléchir à la durée de la séance de soin (une séance de soin longue peut engendrer une CSA, une avulsion peut entraîner un stress important etc.).
- La bactériémie du geste.
- Le risque infectieux attendu en cas d'échec ou d'abstention thérapeutique sur le long terme.

Chaque situation est différente et la proposition thérapeutique doit être évaluée au cas par cas.

Il faut traiter, ou à minima évaluer les foyers infectieux, qu'ils soient latents ou actifs.

La réalisation de soin endodontique doit se faire sous digue.

Lors des chirurgies, il est préférable d'obtenir une cicatrisation de première intention, et de réaliser dans la mesure du possible des sutures berge à berge. L'acte doit préserver au maximum les tissus environnants. L'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à cicatrisation muqueuse (55).

Devant les risques carieux, parodontaux et infectieux, des mesures préventives doivent être scrupuleusement appliquées : enseignement à l'hygiène orale, utilisation de dentifrice fluoré, régime alimentaire peu sucré, visite chez le chirurgien-dentiste au minimum tous les 6 mois (2).

Si le patient présente une candidose, le traitement est le suivant (39) : Fungizone 10% (Amphotéricine B) en bain de bouche ou per-os en cas de candidose oesophagienne, favorisée par l'achalasie, l'immunodépression ou encore les traitements par corticothérapie, ou Miconazole en gel à 2%, 3 cuillères/jour.

La xérostomie doit être prise en charge si elle entraîne un inconfort. Parmi les substances prescrites, on retrouve des substituts salivaires composés de salive artificielle, ou des molécules de stimulation de type chlorhydrate de pilocarpine (40,56). Cependant les traitements sont actuellement peu

efficaces, et ne limitent pas les risques de candidose ou caries puisque ce ne sont que des substituts sans fonction antibactérienne ou tampon (qui ne contiennent pas d'IgA salivaires) (57).

Des gouttières fluorées à porter la nuit peuvent être une piste à envisager pour limiter le risque de développement de caries chez les patients présentant une hyposialie.

2.4 Risques médicaux et complications

Nous allons développer dans cette partie les complications et conséquences à court et long-terme lorsque la pathologie n'est pas prise en charge, ainsi que les précautions à prendre lors de la réalisation des soins dentaires.

2.4.1 Complications et conséquences à court et long-terme

- Complication de l'insuffisance surrénale

Tous les patients atteints d'insuffisance surrénale sont à risque de faire une crise surrénalienne aiguë (CSA), en particulier lors de stress physiologique, lorsque le besoin en cortisol est plus important que sa disponibilité dans la circulation sanguine (17).

Les patients atteints d'insuffisance surrénale primaire sont plus à risque de CSA que ceux présentant une insuffisance surrénale secondaire et sont plus enclins à l'hyperkaliémie, due à l'absence de production d'aldostérone et l'absence complète de production de cortisol. Lorsqu'elle est sévère et aiguë, l'hyperkaliémie (excès de potassium dans le plasma, supérieur à 5.5mmol/L) peut engager le pronostic vital en entraînant une arythmie qui peut aboutir à un arrêt cardiaque.

Il n'existe pas de définition validée de la crise surrénalienne aiguë, parmi ses manifestations cliniques, on relève (17) :

- Hypotension : manifestation cardinale de la CSA,
- Nausées,
- Vomissements,
- Douleur abdominale,
- Fièvre,
- Délires,
- Anormalités biochimiques : hyponatrémie, hyperkaliémie, hypercalcémie, hypoglycémie.

La majorité des CSA apparaissent dans un contexte d'exposition à un stress physiologique, tels que les infections (qu'elles soient virale ou bactérienne) ou blessure. L'âge et les comorbidités du patient peuvent être facteurs de risque également, mais cela varie beaucoup d'un patient à un autre.

Le stress émotionnel/psychologique est un facteur précipitant de la crise, bien que le lien entre les deux ne soit pas encore établi.

Le risque de crise pourrait être également lié à l'observance du patient dans la prise de son traitement.

La prévention de ces crises passe principalement par l'éducation thérapeutique du patient. Celui-ci doit pouvoir reconnaître le début d'une crise et ainsi augmenter la dose de son traitement, par voie orale ou par injection lorsque l'absorption par voie orale n'est pas possible (vomissement par exemple). L'interruption soudaine du traitement doit être absolument évitée.

Les doses de glucocorticoïdes doivent être doublées (par voie orale ou parentérale), lors d'une maladie aiguë, d'un acte chirurgical, ou d'un soin stressant (17) (55).

Lors de soins dentaires, des séances courtes, réalisées de préférence le matin après la prise d'hydrocortisone, sont à privilégier. De plus, la séance doit être la moins stressante possible (55).

La CSA non prise en charge à temps peut conduire à la mort par crise hypoglycémique aiguë (22).

Le traitement glucocorticoïde sur le long-terme est source d'un certain nombre d'effets secondaires, notamment ostéoporose, diabète, hypertension, infection etc. De plus, il peut être à l'origine d'une insuffisance surrénale centrale (ou secondaire) du fait de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (des concentrations élevées de glucocorticoïdes inhibent la production de CRH et d'ACTH par rétrocontrôle, cf. figure 9). Une diminution des doses peut être envisagée lorsque la pathologie est sous contrôle, mais cela doit se faire très progressivement et sous contrôle médical, pour éviter notamment une possible carence en cortisol due à la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (58).

- Complications de l'achalasie

Il y a un faible taux de mortalité liée à la maladie elle-même. Mais l'achalasie est un facteur de risque du cancer oesophagien (20,59).

En effet, du fait de l'achalasie, une certaine quantité de nourriture et de salive reste coincée dans l'œsophage. La décomposition continue de ces éléments augmente la croissance bactérienne et l'irritation chimique, pouvant induire œsophagite hyperplasique chronique, dysplasie et éventuellement une transformation maligne des cellules épithéliales de l'œsophage (60).

La dysphagie, qui est l'un des principaux symptômes du carcinome œsophagien, peut être attribuée à une récurrence de l'achalasie, entraînant un retard diagnostique de ce cancer. Cela explique son mauvais pronostic chez ces patients (20).

De plus, même chez les patients dont l'achalasie a été traitée, un reflux gastro-œsophagien peut persister en post-opératoire et constitue un facteur de risque supplémentaire de cancer œsophagien (59).

Le risque de développer un cancer œsophagien chez les personnes atteintes d'achalasie est 10 à 50 fois plus élevé que dans la population générale (l'incidence en 2018 en France était de 6.8 cas pour 100.000 personnes/années chez les hommes(61)), mais reste tout de même relativement faible. Une surveillance endoscopique devrait être réalisée régulièrement, bien qu'elle soit plus difficile à mettre en œuvre chez ces patients du fait de l'achalasie et que la plupart des lésions néoplasiques restent indétectables jusqu'à un stade avancé. Il n'existe pas de consensus concernant la mise en place et la régularité de la surveillance endoscopique (20,62).

- Complications de l'alacrymie

Non traitée, l'alacrymie peut aboutir à des kératopathies (= maladie de la cornée) : inflammation de la cornée appelée kératite, voire ulcération cornéenne (érosion de la couche épithéliale) (28). La kératite se caractérise par un œil rouge, douloureux, larmoyant, associée parfois à une photophobie et une perte d'acuité visuelle (21).

L'ulcération cornéenne est une urgence médicale. Si elle n'est pas traitée à temps, elle peut entraîner la perforation de la cornée et engage ainsi le pronostic visuel (63).

2.4.2 Risques liés aux traitements

- Traitement de l'insuffisance surrénale (55)

Les patients traités pour l'insuffisance surrénale présentent une immunodépression due à leur traitement par hydrocortisone, ils sont considérés à risque infectieux lorsque la posologie dépasse 10mg/j équivalent prednisone. De plus, la prise au long cours d'hydrocortisone entraîne un retard de cicatrisation.

Une antibioprophylaxie doit être administrée avant tout acte à risque de bactériémie, c'est-à-dire tout acte qui implique une manipulation de la gencive, de la pulpe, de la région périapicale de la dent, ou en cas d'effraction de la muqueuse orale (hors anesthésie) :

- Extractions dentaires,

- Traitements endodontiques de dents vitales et nécrosées, reprises de traitement endodontique,
- Détartrage, surfaçage radiculaire, sondage parodontal, chirurgie parodontale,
- Chirurgie implantaire.

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration de 2g d'amoxicilline une heure avant l'intervention, ou de 600 mg de clindamycine si le patient est allergique aux pénicillines.

L'antibiothérapie curative consiste en l'administration d'amoxicilline 2g/j ou clindamycine 1200mg/j.

Les co-facteurs de risque infectieux sont à prendre en compte dans la gestion du risque infectieux : âge, tabagisme, éthyliste, neutropénie, mauvais état bucco-dentaire...

Certains médicaments sont à éviter chez ces patients : les anti-inflammatoires stéroïdiens ne doivent pas être prescrits, les AINS sont déconseillés, cela entraînerait une trop forte dose dans le sang puisqu'ils en prennent déjà au long cours.

- Traitement de l'achalasie (20)

Environ 1/3 des dilatations pneumatiques présentent des complications, elles sont toutefois principalement mineures : douleurs thoraciques, saignements, hématome oesophagien, fièvre, déchirure de la muqueuse sans perforation. La perforation oesophagienne est la complication la plus sérieuse. Les perforations de petite étendue et les déchirures de la muqueuse peuvent être traitées par antibiotiques et par nutrition parentérale pendant plusieurs jours voire semaines, afin de ne pas solliciter l'œsophage. Les perforations larges, symptomatiques, avec détérioration du médiastin sont traitées par thoracotomie.

Les complications les plus communes avec la cardiomyotomie de Heller sont également la perforation oesophagienne ou de la muqueuse gastrique, cependant elles sont reconnues durant l'opération et peuvent être prises en charge immédiatement.

3 : Cas clinique : prise en charge d'une patiente atteinte du syndrome Triple A

3.1 Dossier médical de la patiente

Mme K s'est présentée pour la première fois au CCMR en 2018. Elle est arrivée avec une forte demande esthétique et fonctionnelle, et en grande détresse psychologique. Elle souhaitait une réhabilitation prothétique implantaire, après de nombreux échecs de prothèses amovibles. Lors de la première consultation, elle a apporté un dossier constitué de ses antécédents médico-chirurgicaux.

Tableau 3 : Antécédents médicaux-chirurgicaux de Mme K.

Année/date	Antécédents médico-chirurgicaux	Prise en charge
10.10.1978	Naissance	
1983	Troubles de la déglutition : achalasia diagnostiquée	Opération du mégacœsophage par cardiomyotomie de Heller
1984-1986	Trouble de la marche, chutes fréquentes	
1986-1988	Apparition alacrymie Voix nasonnée (insuffisance vélaire) Accès de chaleur/frilosité	
1999	Anémie hémolytique auto-immune	Traitement par corticothérapie
2001	Diagnostic génétique du syndrome triple A par analyse du gène ALADIN	
07.2001	Maladie de Hodgkin	Traitement par radio-chimiothérapie
2002	Suivi à St Vincent de Paul pour troubles sensitifs (non spécifiés dans le dossier médical)	
2004	Aggravation de la dysphagie avec régurgitations	Manométrie oesophagienne
05.2006	Correction chirurgicale de la béance buccale	Ostéotomie de Lefort 1 d'impaction antérieure
2009	Opération des orteils en griffe sur 2 ^e et 4 ^e orteils du pied gauche.	

2009	Test mettant en évidence un déficit de l'attention et de la concentration	
06.2012	Opération visant à redescendre la ligne du sourire	Ostéotomie de Lefort 1 d'abaissement avec greffe osseuse
11.2017	Ablation du matériel d'ostéosynthèse de la mâchoire.	
2018	Prise en charge de la patiente dans le CCMR jusqu'à son décès.	
2019-2020	Carcinome oesophagien diagnostiqué par biopsie	Chimiothérapie
Janvier 2021	Décès due à cachexie sévère associée à une infection pulmonaire	

Source : Auteur, 2021.

3.1.1 Syndrome d'Allgrove

Mme K est l'aînée d'une fratrie de 4 enfants : sa sœur cadette, décédée à 21 ans, souffrait de la même maladie. Elle avait été opérée d'un mégaoesophage à 3 ans et présentait une atteinte neuromusculaire invalidante. Ses 2 autres frères sont bien portants. Les 2 parents sont apparentés (cousins au premier degré) et asymptomatiques.

Le premier trouble caractéristique du syndrome qu'à présenté Mme K est l'achalasie, à l'âge de 5 ans. Elle souffrait de troubles de la déglutition et ne pouvait pas s'alimenter correctement. Elle a été traitée chirurgicalement par une cardiomyotomie de Heller, et cela a amélioré son alimentation (bien qu'elle ait conservé quelques difficultés).

L'alacrymie est ensuite apparue entre ses 8 et 10 ans. Nous n'avons pas de donnée quant aux traitements qui ont été proposés.

Nous ne disposons pas non plus de donnée sur l'insuffisance surrénale de la patiente.

Sur le plan neurologique, la patiente présentait un tableau neuropathique à prédominance motrice, avec atteinte faciale associée (territoire facial inférieur).

Les troubles neurologiques se sont développés au fur et à mesure de la croissance : d'abord des troubles de la marche, entre ses 6 et 8 ans, qui ont entraîné de nombreuses chutes. La patiente

éprouvait une fatigabilité à la marche et une instabilité posturale à la station debout. Un steppage à la marche était également présent (anomalie de la marche due à une atteinte nerveuse). Cependant, au cours des dernières années, l'évolution de la motricité des membres et l'ambulation est restée stationnaire. La patiente a été suivie jusqu'à l'âge adulte pour les troubles de la marche. Jusqu'en 2016, elle était suivie par un kinésithérapeute puis a abandonné. Il lui a été conseillé de reprendre les séances car cela améliorait la stabilité de la marche.

Au niveau des membres inférieurs, des crampes dans les mollets, quadriceps et pieds étaient fréquemment ressentis, parfois dans les mains. A cela s'ajoutaient des paresthésies de type fourmillement, échauffement dans les mains, jambes et pieds, fluctuants.

La patiente présentait également des troubles sensitifs tels que des engourdissements et fourmillements des bouts des doigts et des jambes.

De plus, on décrit une insuffisance vélaire, dont la conséquence est la voix nasonnée de la patiente ; des troubles de la déglutition, une dysphonie et atrophie linguale. Pour cela, la patiente a été suivie en orthophonie pendant quelques années, puis a abandonné le suivi. Il lui a été prescrit de nouvelles séances afin d'améliorer son intelligibilité, et de diminuer la gêne de la sphère ORL (nasonnement et gêne à la déglutition).

Enfin, des éléments dysautonomiques étaient observés chez la patiente : bouffées de chaleur avec sueurs, tendance à l'hypotension orthostatique et parfois palpitations.

En 2009, la patiente a passé des tests neuropsychologiques mettant en évidence un déficit de l'attention et de la concentration. Elle est alors suivie en psychologie.

Le diagnostic génétique du syndrome d'Allgrove a été posé en 2001, révélant une mutation homozygote non spécifiée.

3.1.2 Maladie de Hodgkin (64,65)

Cette maladie a été décrite et identifiée en 1832 par le médecin anglais Thomas Hodgkin.

C'est une « maladie maligne du système lymphatique observée surtout chez le jeune adulte, l'adolescent et le grand enfant » (définition de l'Institut Gustave Roussy). Elle est liée à la prolifération incontrôlée de lymphocytes B anormaux, appelés cellules de Reed-Sternberg.

C'est une tumeur rare de l'enfant, plus fréquemment observée chez les individus dont les défenses immunitaires sont diminuées. D'autres facteurs de risque ont été rapportés, comme l'exposition au virus Epstein Barr ; des facteurs génétiques pourraient également intervenir.

Le diagnostic est évoqué devant 3 situations (par ordre d'importance) :

- Adénopathies suspectes dans le cou, médiastin antérieur, supraclaviculaire et/ou axillaire

- Signes généraux : fièvre, sueurs nocturnes, fatigue générale, amaigrissement (AEG)
- Compression liée au ganglion atteint (exceptionnel), qui se traduit par un gonflement et une coloration violacée de la peau du visage et du cou, ainsi que des difficultés respiratoires.

Une radiographie du thorax est ensuite réalisée, mettant le plus souvent en évidence une atteinte des ganglions médiastinaux. Le diagnostic formel repose sur la biopsie d'un ganglion anormal.

Les sites extra-ganglionnaires les plus souvent impliqués sont la rate, les poumons, le foie et la moelle osseuse.

Le bilan d'extension est constitué des examens suivants :

- Examen clinique précisant les zones ganglionnaires atteintes, les tailles du foie et de la rate (à la recherche de zones tumorales ou ganglions dans ces organes). Lorsque des ganglions sont suspects, une biopsie est réalisée pour vérifier s'ils contiennent ou non des cellules tumorales.
- Scanner du thorax permettant d'explorer les ganglions du médiastin, la plèvre, le péricarde et les poumons. Cela permet de rechercher une extension de la maladie au dessus du diaphragme.
- Parfois, échographie abdominale et scanner abdomino-pelvien sont réalisés de façon couplée. Ce sont des examens complémentaires dont l'objectif est de rechercher une extension de la maladie sous le diaphragme, au niveau des chaînes ganglionnaires abdominales.
- PET scan, permettant de mettre en évidence les foyers actifs du lymphome.
- Biopsie médullaire chez les enfants dont la maladie est au stade 3 ou 4.
- Scintigraphie au technétium recherchant une atteinte osseuse et qui n'est réalisée que dans certaines formes étendues.
- Bilan biologique : numération des cellules sanguines, montrant une augmentation des globules blancs éosinophiles et une diminution des lymphocytes et plaquettes. Une anémie peut être observée. La VS qui est d'autant plus élevée qu'il existe une extension de la maladie et des signes généraux d'évolution.

La classification actuellement utilisée est celle de Ann Arbor datant de 1971 (cf. figure 15). Elle prend en compte l'extension de la maladie (stades 1 à 4), les signes généraux (A ou B) et une éventuelle extension aux organes de voisinage (classes I à III).

Il existe également une classification histologie (de Rey), mais celle-ci n'a pas d'influence sur le choix du traitement.

Figure 15 : Classification d'Ann Arbor

▼ Stade de la classification	▼ Définition du stade
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme ³
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme ³
E ajouté, le cas échéant, aux stades I, II ou III	Localisation extra-ganglionnaire par contact d'un seul ganglion avec les organes de voisinage Différent du caractère disséminé du stade IV
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères Se distingue d'une atteinte par contact d'un ganglion aux organes de voisinage
▼ Signes généraux	
A	Aucun des signes ci-dessous
B	Au moins l'un des signes ci-dessous : - Perte de poids inexpliquée supérieure ou égale à 10% du poids du corps dans les six mois précédents - Fièvre inexpliquée supérieure à 38° au moins 7 jours - Sueurs nocturnes profuses

La rate est considérée comme un ganglion. les viscères comprennent les poumons, le foie, les os,...

La distribution anatomique des territoires ganglionnaires atteints varie en fonction du stade

Source : Wagner et von der Weid., « La maladie de Hodgkin de l'enfant Un maximum de survie avec un minimum de séquelles », 2006.

La maladie de Hodgkin de stade II A a été diagnostiquée en juillet 2001 à Mme K, alors âgée de 22 ans. Elle a été révélée par une adénopathie latéro-cervicale. La patiente a ensuite subi un bilan d'extension (dont nous n'avons pas pu récupérer les données), permettant de définir le stade de la maladie et ainsi le traitement adéquat.

Mme K a été traitée par radiochimiothérapie.

La radiothérapie a été réalisée du 26.12.2001 au 25.01.2002.

L'irradiation a été délivrée par des faisceaux antéro-postérieurs en épargnant au maximum les poumons.

Tableau 4 : Compte-rendu de radiothérapie de Mme K en 2001

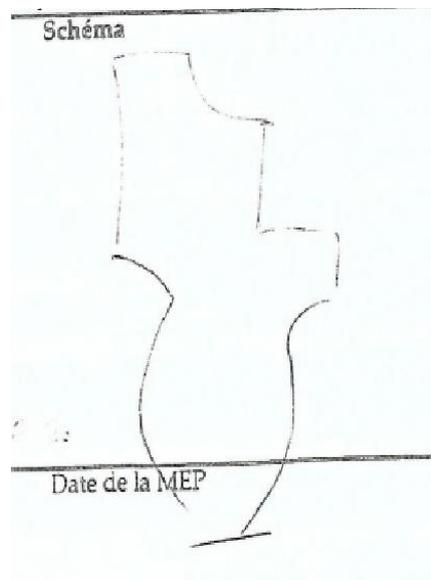
Zones irradiées	Dose reçue	Type d'irradiation
Ganglions cervicaux droits, supérieurs, inférieurs et moyens	30 Gy en 15 séances et 24 jours	Photons de 4 et 18 MV
Ganglions sus-claviculaires droits et gauches		

Médiastin		
Ganglions spinaux droits	36 Gy en 18 séances et 28 jours	30 Gy photons par faisceaux antéro-sup ; 6 Gy par complément d'électrons par faisceau latéral

Source : Auteur, 2021.

La patiente a bien toléré l'irradiation (notamment sur le plan hématologique), mais elle a été cependant responsable d'une toux persistante et d'un amaigrissement en fin de traitement. Les séquelles post-radiques occasionnant une gêne respiratoire, la patiente a été traitée depuis septembre 2017 par corticothérapie, d'abord à forte dose puis de façon décroissante jusqu'à atteindre la dose de 5mg par jour.

Figure 16 : Schéma d'irradiation de Madame K



Source : Hôpital Henri-Mondor, Dossier médical patient, 2001.

Concernant la chimiothérapie, 6 cycles d'ABVD (poly-chimiothérapie) ont été administrés à la patiente. La patiente a été considérée en rémission au terme de sa chimiothérapie.

En 2019, devant des lésions suspectes à l'endoscopie et une dysphagie qui s'aggravait, une biopsie de l'œsophage a été réalisée. Le résultat a montré un carcinome épidermoïde. Madame K. a été traitée

par CISPLATINE 50mg/m², jusqu'à son décès en janvier 2021. Le traitement était bien supporté au début de sa mise en place, en dehors de nausées.

Le développement de ce carcinome est certainement dû à plusieurs facteurs :

- Secondaire à la radiothérapie qu'elle a subie en 2001 (le médiastin a été irradié) (65).
- Associé à l'achalasia, dont la dysphagie s'était aggravée au cours des dernières années. Rappelons, comme vu dans le paragraphe 2.4.1, que l'achalasia même traitée est un facteur de risque de survenue du cancer œsophagien, et qu'elle entraîne souvent un retard diagnostique ayant pour conséquence un mauvais pronostic chez ces patients.
- Contexte d'immunodépression (traitement par corticothérapie au long-cours).

3.1.3 Ostéotomies de Lefort 1 (66)

A 26 ans, Mme K consulte un chirurgien maxillo-facial pour une prise en charge esthétique. Elle présente alors une dysmorphose maxillo-mandibulaire à type de face longue, avec béance squelettique et béance labiale, sur des édentations très importantes.

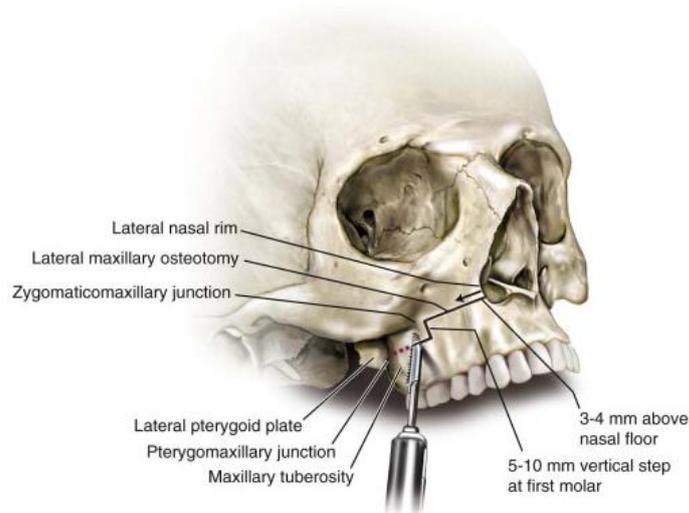
En mai 2006 (âgée de 27 ans), elle subit une ostéotomie de LEFORT 1 d'impaction antérieure, associée à une génioplastie de diminution du sens vertical et augmentation du sens antéro-postérieur, afin de corriger sa béance. Avant cette intervention, un alignement a été réalisé dans la mesure du possible par traitement orthodontique et des prothèses amovibles partielles ont été réalisées.

Selon la patiente, cette chirurgie a aggravé son nasonnement, d'étiologie pourtant vraisemblablement neurologique.

L'ostéotomie de Lefort 1 a pour objectif de mobiliser le plateau maxillo-palatin. Son déplacement vertical, par impaction ou abaissement, est réalisé dans le but de corriger des rapports anormaux entre l'arcade maxillaire et la lèvre supérieure, qui entraînent des problèmes d'ordre esthétique, occlusaux et fonctionnels.

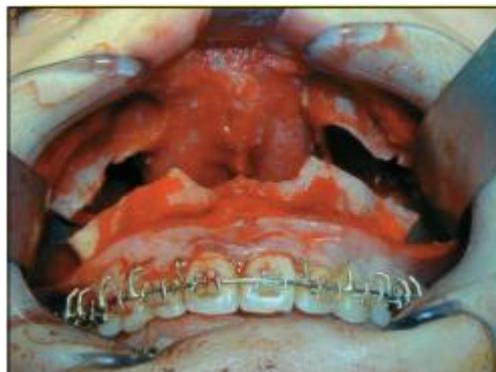
Plusieurs sections sont réalisées : section horizontale des maxillaires, depuis la partie inféro-externe de l'orifice piriforme jusqu'à la tubérosité maxillaire, les cloisons intersinuso-nasales, le septum, et une disjonction en arrière des sutures ptérygo-palato-maxillaires.

Figure 17 : Schéma montrant le tracé de l'ostéotomie de Lefort 1



Source : Shalini Singh , « Lefort 1 osteotomy », 2016.

Figure 18 : Vue per-opératoire d'une ostéotomie de Lefort I



Source : Lockhart et Dichamp, « La chirurgie du sourire : intérêt des ostéotomies maxillaires totales (Lefort I) et segmentaires antérieures », 2007.

L'impaction maxillaire permet de corriger un sourire gingival : une résection osseuse verticale est réalisée sur toute la tranche de la section. L'importance de la résection est déterminée par la mesure préopératoire de la hauteur de gencive à supprimer. L'impaction est mesurée et contrôlée en per-opératoire. Lors de cette chirurgie, une plastie des fosses nasales est obligatoirement associée : résection ostéocartilagineuse de la partie inférieure du septum, meulage du plancher des fosses nasales +/- résection partielle de volumineux cornets inférieurs. Cela permet de ne pas obstruer les fosses nasales et donc de maintenir la ventilation nasale.

L'immobilisation du maxillaire est ensuite réalisée par l'intermédiaire de plaques d'ostéosynthèse en titane vissées dans les piliers osseux.

En 2012, la patiente souhaite une nouvelle opération chirurgicale afin redescendre la ligne du sourire. Après plusieurs tentatives de dissuasion mais devant l'insistance de la patiente, une nouvelle ostéotomie a été pratiquée : Lefort 1 d'abaissement avec greffe osseuse.

L'abaissement maxillaire, à l'inverse de l'impaction maxillaire, permet de découvrir le sourire. Au cours de la chirurgie (les traits de sections sont les mêmes que ceux décrits précédemment), il y a donc un espace qui est créé au niveau des traits d'ostéotomie. La quantité à abaisser est également mesurée pendant l'intervention et se base sur les données mesurées en préopératoire. Les espaces créés sont immobilisés par du matériel d'ostéosynthèse, et sont comblés au moins en partie par de petits fragments d'os, notamment récupérés lors de l'ostéotomie.

3.2 Prise en charge dans l'unité : réhabilitation prothétique

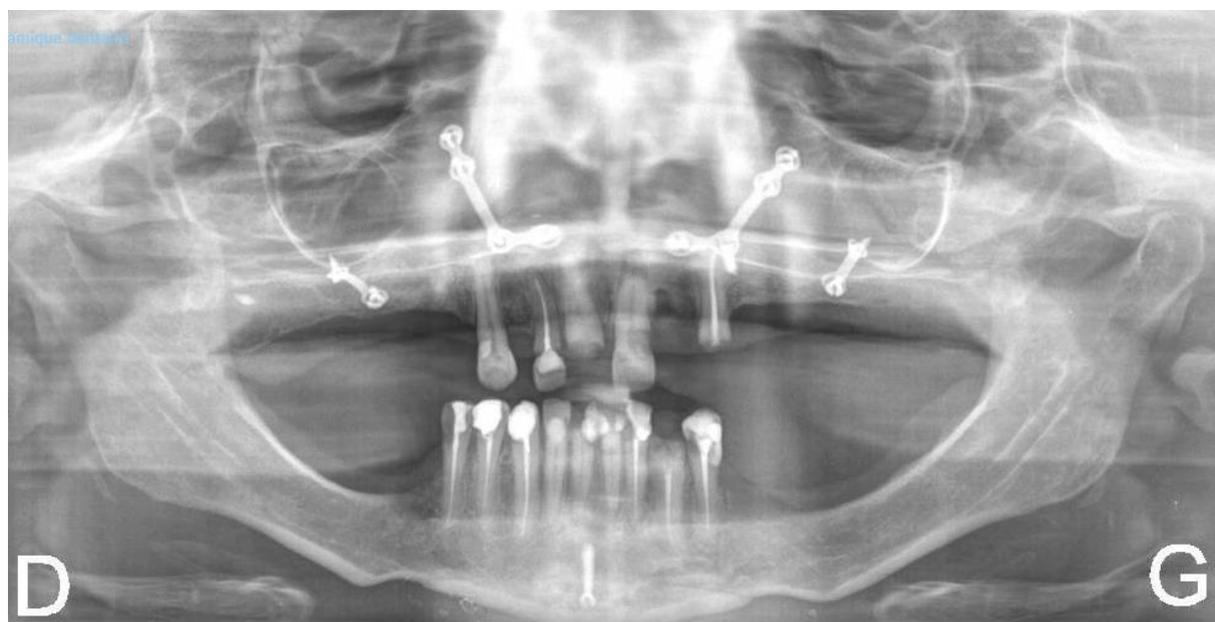
Cette partie est consacrée à la prise en charge de Mme K, qui s'est présentée pour la première fois en consultation au centre de compétence des maladies rares orales (CCMR) en 2018. Elle était alors âgée de 40 ans.

3.2.1 Demande de la patiente et situation en première consultation

Lorsqu'elle est arrivée au CCMR, la patiente possédait 2 prothèses complètes non adaptées, avec des crêtes flottantes. Ces prothèses non adaptées n'assuraient pas une rétention suffisante, il était ainsi difficile pour la patiente de s'alimenter correctement (d'autant plus dans le contexte de sa pathologie neurologique et de son achalasie favorisant les fausses routes). La demande de Mme K était à la fois esthétique et fonctionnelle. Avec une forte demande d'amélioration de son confort en comparaison à la solution amovible qui ne lui convenait plus, elle souhaitait une réhabilitation implantaire.

Il semblerait que la patiente ait été totalement édentée en 2016, pour cause de délabrement dentaire important.

Figure 19 : Radiographie panoramique réalisée en 2015



Source : Hôpital Henri-Mondor, Dossier médical patient, 2015.

Figure 20 : Radiographie panoramique réalisée en 2018



Source : Hôpital Henri-Mondor, Dossier médical patient, 2018.

3.2.2 Choix de la réhabilitation prothétique et étapes cliniques

Le premier objectif était de rétablir une fonction satisfaisante.

Il a été envisagé à l'époque de poser 2 implants au niveau de 33 et 43 pour stabiliser les prothèses. Au vu de ses antécédents de radiothérapie cervicale, cette option a été rapidement abandonnée devant

un rapport bénéfice/risque défavorable, surtout devant un risque de complication cicatricielle (prise de corticoïdes au long-cours). Il a donc été décidé de réaliser une nouvelle la prothèse amovible complète bimaxillaire puisqu'aucun autre traitement n'a pu lui être proposé.

Nous avons débuté par un rebasage des prothèses inadaptées au Fitt de Kerr lors de plusieurs séances, pour obtenir une première mise en condition tissulaire, notamment via l'élimination des crêtes flottantes. Lorsque les surfaces muqueuses étaient de nouveau favorables, les empreintes primaires à l'alginate ont pu être réalisées. Ce matériau a été choisi parce que la patiente avait un réflexe nauséux, mais surtout pour éviter une fausse route dont le risque de survenue est majoré par l'incompétence vélaire.

Les empreintes secondaires ont été réalisées à l'aide de polyéther (Permadyne orange et bleu), afin d'améliorer le confort de la patiente d'une part, la prise du matériau étant plus rapide (préférable devant le réflexe nauséux), mais également pour diminuer le risque de fuite du matériau, grâce à des joints périphériques totaux, que l'on souhaitait éviter au maximum devant la fréquence des fausses routes de Madame K.

Ensuite, la RMM et la DVO ont été enregistrés en ORC. Le critère principal pour l'enregistrement de la DVO a été l'esthétique (critère très important pour Mme K), et non pas la fonction phonatoire, la phonation n'étant pas un élément fiable chez cette patiente devant ses troubles neurologiques (insuffisance vélaire).

Plusieurs séances d'essai des cires ont été réalisés avant la pose des prothèses, la patiente ayant une demande esthétique importante.

3.2.3 Difficultés rencontrées lors de la prise en charge

- Difficultés au cours des étapes prothétiques :

Par ses caractéristiques anatomiques inhabituelles (visage dysmorphique : philtrum allongé, lèvre supérieur fine, bouche tournée vers le bas), les étapes prothétiques étaient plus difficiles à mener, notamment pour le marquage des repères esthétiques (position de la ligne haute du sourire etc).

L'enregistrement de la relation maxillo-mandibulaire a été très compliquée par le réflexe nauséux de la patiente, alors que la réalisation des empreintes primaires et secondaires s'était bien passée. Pour pallier à cette difficulté, la stabilisation de la base d'occlusion aura du être réalisée directement en bouche afin de limiter le réflexe nauséux lors de l'occlusion en RC.

Le montage des modèles secondaires sur articulateur était compliqué à cause des bases osseuses anatomiques, qui ont été modifiées par les 2 opérations de Lefort 1 qu'elle a subit.

A la suite de la pose des prothèses, nous avons réalisé un articulé de Tench afin d'obtenir une occlusion et une fonction satisfaisantes. Pour se faire, de la cire est placée sur les dents postérieures

mandibulaires, puis elle est réchauffée et la prothèse placée en bouche. Nous enregistrons alors l'occlusion en relation centrée, comme cela a été fait lors de l'enregistrement de la RMM. La reproductibilité de cet enregistrement doit ensuite être vérifiée.

La demande esthétique prédominante de la patiente occultait à chaque séance ou étape de contrôle les questions d'adaptation ou de fonction... Néanmoins, à l'arrivée les nouvelles prothèses réalisées plaisaient à la patiente.

- Difficultés dans le port des prothèses :

L'inconfort de la patiente lors du port de ses prothèses était l'une des principales difficultés rencontrées.

Lorsqu'elle est arrivée dans notre service, les prothèses n'étaient plus adaptées, et elle présentait des crêtes flottantes. De plus, la patiente souffrait de xérostomie, et parfois de mucites due à une anémie. Les prothèses étaient instables et lui causaient des blessures.

Il a été démontré plusieurs rôles de la salive chez les porteurs de prothèses amovibles, et notamment celle produite par les glandes salivaires accessoires :

- Confort : amélioration de la tolérance des muqueuses contre les blessures, notamment mécaniques. En effet, la salive lubrifie et hydrate les muqueuses sous-prothétiques, les protégeant des forces exercées par les prothèses en fonction (67).
- Fonction : amélioration de la rétention. Les propriétés visqueuses de la salive muqueuse assurent la rétention physique des prothèses complètes maxillaires, alors que la salive séreuse (produite par les glandes parotides) est négligeable dans cette rétention. Le débit salivaire des glandes palatines est étroitement corrélé à la rétention des prothèses maxillaires complètes. La salive muqueuse améliore possiblement la rétention des prothèses complètes mandibulaires (68).

Les patients se plaignant de xérostomie se plaignent aussi en grande majorité d'une instabilité prothétique et de douleurs lorsqu'ils portent les prothèses, c'était le cas pour notre patiente.

Même après assainissement des crêtes et réalisation de nouvelles prothèses, la patiente n'était pas totalement satisfaite de son confort (instabilité et douleur), regrettant fortement de ne pouvoir se voir proposer une solution fixe. L'utilisation de colle a permis d'améliorer partiellement les choses. De nombreux rebasages ont donc été réalisés. De plus, il était difficile pour la patiente de comprendre et d'accepter sa contre-indication au traitement implantaire.

Après sa 2^{ème} chimiothérapie, elle avait de très grosses difficultés au port de ses prothèses, due aux mucites et nausées. Au cours de ce traitement, un rebasage à la résine souple (Fitt de Kerr) était renouvelé tous les mois, cela soulageait la patiente.

Cependant, sur la fin, même avec les bases en Fitt, elle ne pouvait plus porter sa prothèse sans déclencher des crises de vomissements, et son alimentation par voie orale n'était tout simplement plus envisageable.

- Autres difficultés :

Mme K associait sa dysphonie et ses fausses routes répétées au traitement par radiothérapie qu'elle a subie, alors qu'elles sont, au moins majoritairement, la conséquence de son syndrome triple A et de son insuffisance vélaire d'origine neurologique.

On observe une tendance à l'abandon des soins et des thérapeutiques longues chez Mme K, notamment lorsqu'elle était contrariée par les résultats. Nous avons eu peur plusieurs fois de la perdre de vue, lors des répétitions des séances d'essai de cires ou de rebasages.

On note tout au long du dossier médical de cette patiente de nombreuses demandes chirurgicales et de soins afin de compenser différentes manifestations de sa pathologie Triple A, ne pouvant être guéries de façon définitive mais dont le but de la prise en charge est de soulager les symptômes. Devant l'incompréhension de sa pathologie et de ses implications, il aurait été préférable voire nécessaire pour cette patiente d'avoir un accompagnement à long terme pour ses pathologies chroniques et invalidantes, afin d'en accepter ce qui ne peut être corrigé. Lui faire comprendre la différence entre ce qui est lié au triple A et aux traitements qu'elle a subis.

C'est un problème présent dans tous cas de patients qui subissent des traitements lourds (chirurgie, radio-chimiothérapie etc), d'où l'importance de l'enseignement thérapeutique et du suivi ainsi que de l'accompagnement, parfois malheureusement délaissé dans le cadre des pathologies chroniques.

Conclusion

Le syndrome d'Allgrove est une maladie systémique dont les répercussions impactent la qualité de vie et entraînent des complications qui peuvent être létales lorsqu'elles ne sont pas traitées.

Il est intéressant de se pencher sur cette pathologie sous l'abord de ses manifestations buccales, puisque certaines d'entre elles semblent encore difficilement explicables (stomatite et perte spontanée des dents notamment).

De plus, la reconnaissance des manifestations générales et buccales par le chirurgien-dentiste pourrait orienter le patient vers le diagnostic du syndrome d'Allgrove.

Ces patients, dont la santé buccodentaire est fragile, nécessitent une prise en charge buccodentaire, un enseignement thérapeutique et un suivi rapproché. Leur prise en charge est d'autant plus complexe que les patients sont faiblement compliants, ce sont des patients à besoin spécifique, qui devraient être accompagnés tout au long de leur parcours de soins.

Bibliographie

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *The Lancet*. 1978;311(8077):1284-6.
2. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome) : improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:99-106.
3. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome : genotype–phenotype assessment. *Clinical Genetics*. 2003;63(5):415-7.
4. Sheikh MM, Bittar K. Allgrove Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. StatPearls Publishing ; 2020.
5. Genin E, Tullio-Pelet A, Begeot F, Lyonnet S, Abel L. Estimating the age of rare disease mutations : the example of Triple-A syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(6):445-9.
6. Kallabi F, Belghuith N, Aloulou H, Kammoun T, Ghorbel S, Hajji M, et al. Clinical and genetic characterization of 26 tunisian patients with Allgrove syndrome. *Archives of Medical Research*. 2016;47(2):105-10.
7. Weber A, Wienker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C, et al. Linkage of the gene for the Triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet*. 1996;5(12):2061-6.
8. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet M-H, Chaouachi B, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nature Genetics*. 2000;26(3):332.
9. Handschug K, Sperling S, Yoon S-JK, Hennig S, Clark AJL, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet*. 2001;10(3):283-90.
10. Huebner A, Kaindl AM, Braun R, Handschug K. New insights into the molecular basis of the triple A syndrome. *Endocrine Research*. 2002;28(4):733-9.
11. Brooks Bp, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos Sg, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome : a review of the NIH experience 2000–2005. *Clinical Genetics*. 2005;68(3):215-21.
12. Cronshaw JM, Matunis MJ. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(10):5823-7.
13. Hirano M, Furiya Y, Asai H, Yasui A, Ueno S. ALADINI482S causes selective failure of nuclear protein import and hypersensitivity to oxidative stress in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2298-303.
14. Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, Milla PJ, von Petrykowski W, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child*. 1993;68(6):779-82.
15. Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, Todorovic S, Mitrovic K, Koehler K, et al. Triple A syndrome : 32 years experience of a single centre (1977–2008). *Eur J Pediatr*. 2010;169(11):1323-8.

16. Salmaggi A, Zirilli L, Pantaleoni C, Joanna GD, Sorbo FD, Koehler K, et al. Late-onset triple A syndrome : a risk of overlooked or delayed diagnosis and management. *HRP*. 2008;70(6):364-72.
17. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises : perspectives and research directions. *Endocrine*. 2017;55(2):336-45.
18. Thomas J, Subramanyam S, Vijayaraghavan S, Bhaskar E. Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. *BMJ Case Reports*. 2015;2015:1-2.
19. Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, Kodaira M, Shimojima Y, Takei Y, et al. Adult or late-onset triple A syndrome : case report and literature review. *J Neurol Sci*. 2010;297(1):85-8.
20. Boeckstaens G, Zaninotto G, Richter J. Achalasia. *The Lancet*. 2014;383(9911):83-93.
21. Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire : rapport 2015. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson; 2015. XXXV-677.
22. Auron M, Raissouni N. Adrenal insufficiency. *Pediatrics in Review*. 2015;36(3):92-103.
23. Quinklert M, Diederich S, Lepenies J. Diagnostic et traitement de l'insuffisance surrénale. *Act Méd Int*. 2002;6(5):211-7.
24. Wu C-H, Yang Y-W, Hu Y-H, Tsai Y-C, Kuo K-L, Lin Y-H, et al. Comparison of 24-h urinary aldosterone level and random urinary aldosterone-to-creatinine ratio in the diagnosis of primary aldosteronism. *PLoS One*. 2013;8(6):e67417.
25. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical management of hyperkalemia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(3):744-62.
26. Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Controlling the glucose factory. *Nature*. 2001;413:125-6.
27. Nicolino M. Orphanet : Syndrome triple A [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=1253&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndrome-d-Allgrove&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-triple-A&title=Syndrome%20triple%20A&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=1253&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndrome-d-Allgrove&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-triple-A&title=Syndrome%20triple%20A&search=Disease_Search_Simple)
28. Moore PSJ, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JSD. Allgrove syndrome : an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima. *Clin Endocrinol*. 1991;34(2):107-14.
29. Mullaney PB, Weatherhead R, Millar L, Ayyash LI, Ayberk H, Cai F, et al. Keratoconjunctivitis sicca associated with achalasia of the cardia, adrenocortical insufficiency, and lacrimal gland degeneration. *Ophthalmology*. 1998;105(4):643-50.
30. Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, Puzzolo D, Micali A, Pisani A, et al. 4A syndrome : ocular surface investigation in an Italian young patient. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:155.
31. Cooray SN, Chan L, Metherell L, Storr H, Clark AJL. Adrenocorticotropin resistance syndromes. *Disorders of the Human Adrenal Cortex*. 2008;13:99-116.

32. Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MA, Coss-Adame E, Martín del Campo LA, Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7892-907.
33. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire. *MCED*. 2018;(93):10-24.
34. de Freitas MRG, Orsini M, Prufer de Queiroz Campos Araújo A, Jr. LJA, Barbosa GM, França MC, et al. Allgrove syndrome and motor neuron disease. *Neurol Int*. 2018;10(2).
35. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues : a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2008;105(5):606-16.
36. Arai K, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos G. Aldosterone Deficiency and Resistance. In: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000.
37. Vallet AE, Verschueren A, Petiot P, Vandenberghe N, Nicolino M, Roman S, et al. Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol*. 2012;259(1):39-46.
38. De Buys Roessingh A, El Ezzi O, Richard C, Beguin C, Zbinden-Trichet C, La Scala G, et al. Insuffisance vélo-pharyngée chez l'enfant. *Rev Med Suisse*. 2017;13(550):400-5.
39. Melek BD, Yacine R, Mehdi D, Badiia J. Dental involvement in a child with triple A syndrome. *IJDOS*. 2017;498-502.
40. Vucicevic-Boras V, Juras D, Gruden-Pokupee JS, Vidovic A. Oral manifestations of Triple A syndrome. *Eur J Med Res*. 2003;318-20.
41. Razavi Z, Taghdiri MM, Eghbalian F, Bazzazi N. Premature loss of permanent teeth in Allgrove (4A) syndrome in two related families. *Iran J Pediatr*. 2010;20(1):101-6.
42. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *J Can Dent Assoc*. 2003;69(11):3.
43. Hugonot-Diener L. Dry mouth in older patients. *Rev géiatri*. 2010;35(1):33-7.
44. Dumić M, Barišić N, Kusec V, Stingl K, Skegro M, Stanimirović A, et al. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur J Pediatr*. 2012;171(10):1453-9.
45. Dumić M, Mravak-Stipetić M, Kaić Z, Ille J, Plavšić V, Batinica S, et al. Xerostomia in patients with triple A syndrome - a newly recognised finding. *Eur J Pediatr*. 2000;159 (12):885-8.
46. Vahedi M, Fathi S, Allahbakhshi H. Edentulous child with Allgrove syndrome : a rare case report. *Korean J Pediatr*. 2016;59(11):456-9.
47. Botella García J, Lázaro-Rodríguez V, de la Paz MF. The use of topical cyclosporine A 0.05% as treatment for primary alacrimia in Allgrove syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 32(1):NP9-NP11
48. Torres-Villalobos G, Martín-del-Campo LA. Surgical treatment for achalasia of the esophagus : laparoscopic Heller myotomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013.

49. Schlottmann F, Nurczyk K, Patti MG. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication : how I do it ? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(6):627-9.
50. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia : a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009;249(1):45-57.
51. Gilmour GS, Nielsen G, Teodoro T, Yogarajah M, Coebergh JA, Dilley MD, et al. Management of functional neurological disorder. *J Neurol*. 2020;267(7):2164-72.
52. O'Neal MA, Baslet G. Treatment for patients with a functional neurological disorder (conversion disorder) : an integrated approach. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):307-14.
53. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC, Tan JJ, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;16(3):CD004573
54. Belmar da Costa M, Delgado AHS, Pinheiro de Melo T, Amorim T, Mano Azul A. Analysis of laboratory adhesion studies in eroded enamel and dentin : a scoping review. *Biomater Investig Dent*. 2021;8(1):24-38.
55. Association dentaire française, Commission des dispositifs médicaux. Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris : Association dentaire française; 2016. 56 p.
56. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Pilocarpine. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD); 2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548815/>
57. Agbo-Godeau S, Guedj A, Marès S, Goudot P. Sécheresse buccale (xérostomie). *Presse Méd*. 2017;46(3):296-302.
58. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2201.
59. Zaninotto G, Rizzetto C, Zambon P, Guzzinati S, Finotti E, Costantini M. Long-term outcome and risk of oesophageal cancer after surgery for achalasia. *Br J Surg*. 2008; 95(12):1488-94.
60. Chino O, Kijima H, Shimada H, Nishi T, Tanaka H, Oshiba G, et al. Clinicopathological studies of esophageal carcinoma in achalasia : analyses of carcinogenesis using histological and immunohistochemical procedures. *Anticancer Res*. 2000;20(5C):3717-22.
61. Quénéhervé L, Faroux R, Michel P, Robaszekiewicz M. Cancer de l'œsophage - CNPHGE [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/cancer-de-loesophage/>
62. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CWN, Steijgerberg EW, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia : a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2144-9.
63. Stamate A-C, Tătaru CP, Zemba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(2):166-73.
64. d'Andon A, Vassal G, Hartmann O, Couanet D, Oberlin O. La Maladie de Hodgkin [Internet]. Institut Gustave Roussy. 2003. Disponible sur: <http://www.donationlousalome.org/IMG/pdf/hodgkin.pdf>
65. Ansell SM. Hodgkin lymphoma : 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704-15.

66. Lockhart R, Dichamp J. La chirurgie du sourire : intérêt des ostéotomies maxillaires totales (Lefort 1) et segmentaires antérieures. Actual odonto-stomatol. 2007;(242):179-92.
67. Al-Dwairi Z, Lynch E. Xerostomia in complete denture wearers : prevalence, clinical findings and impact on oral functions. Gerodontology. 2014;31(1):49-55.
68. Wilhelm H, Kramer R. Salivary secretion and denture retention. J Prosthet Dent. 1992;67(2):211-6.

Table des figures

Figure 1 : Transmission autosomique récessive.....	5
Figure 2 : Manométrie haute résolution, chez le patient sain (haut) et le patient atteint d'achalasia (bas).....	10
Figure 3 : Pressions oesophagiennes reconstruites à partir des données mesurées lors de la manométrie.....	11
Figure 4 : Algorithme d'exploration de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienn en dehors des situations aiguës	13
Figure 5 : Production hépatique de glucose.....	14
Figure 6 : Boucle lacrymale réflexe	15
Figure 7 : Schématisation d'une glande surrénale	17
Figure 8 : Hyperpigmentation de la muqueuse orale liée à la maladie d'Addison	18
Figure 9 : Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	19
Figure 10 : Schéma illustrant l'insuffisance vélopharyngée (à droite) en comparaison avec une situation saine (à gauche).....	21
Figure 11 : Visage dysmorphique chez une patiente atteinte de Triple A	22
Figure 12 : Langue rotie.....	24
Figure 13 : Dilatation pneumatique endoscopique.....	26
Figure 14 : Cardiomyotomie de Heller laparoscopique.....	27
Figure 15 : Classification d'Ann Arbor	40
Figure 16 : Schéma d'irradiation de Madame K	41
Figure 17 : Schéma montrant le tracé de l'ostéotomie de Lefort 1	43
Figure 18 : Vue per-opératoire d'une ostéotomie de Lefort I.....	43
Figure 19 : Radiographie panoramique réalisée en 2015	45
Figure 20 : Radiographie panoramique réalisée en 2018	45

Table des tableaux

Tableau 1 : Mutation des séquences exoniques du gène AAAS chez les patients Triple A	6
Tableau 2 : Répartition biologique et fonction des récepteurs MCR	18
Tableau 3 : Antécédents médicaux-chirurgicaux de Mme K.....	36
Tableau 4 : Compte-rendu de radiothérapie de Mme K en 2001	40

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Professeur Bruno GOGLY

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Prise en charge médicale et odontologique du syndrome d'Allgrove

Agathe Lesueur. Prise en charge médicale et odontologique du syndrome d'Allgrove.
2022. 56 p. : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 50-54.

Sous la direction de M. le Professeur Bruno Gogly

Université de Paris
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge
5, rue Garancière - 75006 Paris