



1
2
3
4
5
6
7
8
9

Syndrome de Carpenter: revue illustrée utilisant la tomодensitométrie volumique à faisceau conique. *Version française, traduite par les auteurs*

Authors:

Delroisse A MD^{1,*},
Olszewski R DDS,MD,PhD,DrSc,Prof^{1,2}

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

Affiliations:

¹ Service de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, Cliniques universitaires saint Luc, UCLouvain, Av. Hippocrate 10, 1200 Bruxelles

² Oral and maxillofacial surgery research Lab, NMSK, IREC, SSS, UCLouvain, Brussels, Belgium

*Auteur correspondant: Dr A. Delroisse, Service de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, Cliniques universitaires saint Luc, UCLouvain, Av. Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, ORCID ID 0000-0003-4595-1048

Disclaimer: the views expressed in the submitted article are our own and not an official position of the institution or funder.

21

22

Résumé

23

Objectifs de travail: Evaluer la région dento-alvéolaire chez un patient pédiatrique atteint d'un très rare syndrome de Carpenter ou d'acrocéphalopolysyndactylie de type II à l'aide de la tomodensitométrie volumique à faisceau conique (CBCT).

27

28

Cas clinique: Nous avons retrouvé une oligodontie syndromique, une transmigration canine supérieure et une agénésie exceptionnelle des quatre incisives latérales. Nous avons également décrit le quatrième cas dans la littérature d'une seule incisive inférieure solitaire sur la ligne médiane, et le premier cas jamais illustré sur CBCT.

29

30

31

32

33

34

Conclusions: Nous avons proposé et illustré l'utilisation du système de numérotation progressive des dents sur des vues axiales CBCT pour mieux comprendre les situations cliniques dentaires complexes telles que l'oligodontie syndromique.

35

36

37

38

39

Mots-clés: syndrome de Carpenter, acrocéphalopolysyndactylie type II, CBCT, oligodontie, incisive centrale unique solitaire

40

41

42

43

Introduction

44

45

46

47

48

49

50

51

52

Le syndrome de Carpenter ou acrocéphalopolysyndactylie de type II est une entité résultant d'une maladie pléiotrope à transmission autosomique récessive [1-8] décrite pour la première fois au début du XXe siècle. Elle fait partie d'une grande famille d'acrocéphalosyndactylies comprenant, entre autres, les syndromes d'Apert, de Crouzon, de Jackson-Weiss, de Pfeifer et de Saethre-Chotzen [1]. Il se distingue principalement des autres syndromes typiques par la présence d'une polydactylie pré-axiale des pieds [1-8].

Plus de 70 cas ont déjà été décrits dans la littérature mais la prévalence de la maladie est connue pour être d'un sur un million de naissances vivantes [3, 8].

53

Génétique

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

Le syndrome de Carpenter est une maladie autosomique récessive, ce qui implique que les allèles maternel et paternel sont affectés, et présente donc au moins une hétérozygotie parentale, bien que certains cas sporadiques aient été décrits. La plupart des cas décrits concernent donc des familles avec plusieurs membres atteints [1, 4].

L'origine de la mutation s'est avérée être soit une mutation dans RAB23 sur le chromosome 6p12.1-q12 [4, 5, 8] ou dans MEGF8 [3, 8], il existe donc deux types de syndrome de Carpenter [3]. Le syndrome de Carpenter de type I provient d'une mutation du gène RAB23, qui code pour une protéine de type Rab, une GTPase impliquée dans le trafic des vésicules, et permet ainsi le mouvement des protéines vers leur emplacement intracellulaire prédestiné [3-5, 8]. RAB23 régule la voie de signalisation Hedgehog qui est essentielle à la croissance et à la spécialisation cellulaires [3-5, 8].

Le syndrome de Carpenter de type II, issu d'une mutation du gène MEGF8, est essentiel à la production d'une protéine dont la fonction est encore inconnue à ce jour [3]. La majorité des articles traitant du sujet, notamment sur le plan génétique, ne mentionnent souvent que la mutation RAB23, et donc le type I [4, 5]. Cette mutation se distingue dans le séquençage génomique, qui a identifié une gamme de mutations homozygotes dans le gène RAB23, dont la plus connue et répandue c.434T>A (p.L145X) [4, 5, 8].

D'autres mutations détectées génomiquement comprennent la liste non exhaustive de E48fsX7, Y78fsX30, E137X, C85R, M12K, V53fsX13, N121fsX4 et Y79del, certaines homozygotes, certaines hétérozygotes associées à une mutation hétérozygote de L145X (V53fsX13, C85R) [4, 5, 8]. Il existe donc une variabilité à la fois génotypique et phénotypique du syndrome, provenant parfois d'un seul SNP.

80

Symptômes généraux

81 Le syndrome de Carpenter a un large spectre phénotypique. Parmi les symptômes
82 les plus courants, on peut trouver la craniosténose, qui diffère des autres
83 craniosténoses héréditaires [1-8] car elle implique la fusion des sutures médiales
84 plutôt que coronales [5], et peut affecter à la fois les sutures sagittale et lambdoïde
85 ou coronale. Cette craniosynostose se traduit par une acrocéphalie secondaire
86 typique de la maladie, pouvant aller jusqu'à un aspect particulier appelé « crâne en
87 trèfle » [3, 5, 8].

88 Cette malformation a longtemps été considérée comme responsable [1, 2, 5-7] des
89 difficultés intellectuelles et d'apprentissage qui lui sont associées, à tel point qu'une
90 craniotomie avec remodelage de la voûte crânienne a été préconisée entre 6 mois et
91 un an [2, 3, 7] afin de séparer les premières sutures fusionnées. Cependant, plusieurs
92 enfants ont maintenu leurs troubles cognitifs, tandis que d'autres n'ont montré aucun
93 déclin développemental de la capacité intellectuelle par rapport à la normale, malgré
94 les déformations évidentes, suggérant une anomalie cérébrale primaire chez au
95 moins certains patients atteints [1-3].

96 Le visage et la région cervicale peuvent également être malformés avec présence de
97 plis épicanthiques, pont nasal plat, oreilles malformées à la base et cou court [1, 2, 4,
98 6-8].

99 Les autres principaux symptômes de la maladie, présents dans la grande majorité des
100 cas, sont des malformations génitales externes [1-4, 6-8] comme l'hypoplasie
101 testiculaire, la malformation des grandes lèvres ou des malformations internes
102 comme la cryptorchidie, qui prédominent chez les hommes [3, 6, 8]. On retrouve
103 également l'obésité postnatale [3, 6, 8] qui a tendance à augmenter avec l'âge, et qui
104 touche principalement le visage, les membres proximaux, le cou et le tronc [2]. Les
105 patients peuvent également présenter une hernie ombilicale [2, 3, 5-7] et des mal-
106 formations cardiaques [2-7]. Celles-ci sont multiples et comprennent la VCI, l'AIC,
107 la transposition des gros vaisseaux, la tétralogie de Fallot, la persistance du canal
108 artériel et la sténose de l'artère pulmonaire [2-7]. Des déformations des membres
109 incluant la symbrachydactylie membraneuse digitale et la polysyndactylie pré-axiale
110 des pieds ont également été rapportées [1, 2, 8].

111 D'autres symptômes ont été rapportés avec moins de fréquence. Certaines anomalies
112 étaient associées au système musculo-squelettique telles que le *genu valgum*
113 éventuellement associé à un déplacement latéral de la rotule, le pied bot varus équin,
114 la cyphoscoliose et la coxa valga [1-3, 5, 6]. D'autres symptômes étaient plus
115 spécifiques et incluaient des troubles auditifs [3] pouvant aller jusqu'à des pertes
116 neurosensorielles bilatérales [2], une atrophie cérébrale voire une anencéphalie [1]
117 chez certains mort-nés. Certains troubles cérébraux sont mortels, d'autres comme
118 l'hydrocéphalie ou la ventriculomégalie nécessitent une chirurgie de shunt péritonéal
119 [5,7].

120 Le patient peut également présenter des rates accessoires, une opacité et une
121 microcornée, une atrophie optique [2], de gros pouces, une clinodactylie du petit
122 doigt [2], une camptodactylie ou une duplication de la phalange proximale du pouce
123 [2]. Quelques pathologies complémentaires sporadiques ont été décrites: sténose

124 pylorique nécessitant une pyloromyotomie [7], utérus bicorne [6], duplication de la
125 veine cave supérieure, hypo-développement acétabulaire, agénésie sacrée
126 coccygienne, *situs inversus* [3, 4] ou dextrocardie seule [3].
127

128 **Symptomatologie dento-alvéolaire**

129 Les patients présentent comme manifestation dento-alvéolaire osseuse des crêtes
130 alvéolaires élargies avec une formation osseuse excessive et avec leur dimension
131 inférieure à la norme [1]. Les arcades dentaires se forment normalement, parfois
132 avec un palais fortement creusé [2], mais avec une largeur nettement inférieure à la
133 norme [1]. Au niveau dentaire, des agénésies molaires sont décrites [1] mais peuvent
134 affecter l'ensemble de la dentition [1], et entraîner ainsi une rétention de la dentition
135 temporaire [1]. Les dents qui se forment finiront par faire éruption sur l'arcade, mais
136 avec un retard d'éruption important [1] par rapport à un temps d'éruption classique.
137 Ce retard d'éruption dentaire peut être lié à l'excès de tissu qui génère les larges
138 crêtes [1]. Ce retard d'éruption est la principale explication de la différence entre
139 l'âge dentaire et l'âge actuel du patient, bien qu'il ne soit pas le seul facteur causal
140 [2]. Les dents présentent une attrition et une érosion marquées [1].
141 Au niveau de la sphère cranio-maxillo-faciale, le principal symptôme est la présence
142 de l'acrocéphalie qui peut résulter de la fusion de n'importe quelle suture, montrant
143 parfois l'image pathognomonique d'un "crâne en trèfle". L'arête nasale plate, des
144 malformations épicanthiques et une implantation basse des oreillettes peuvent être
145 présentes [1].

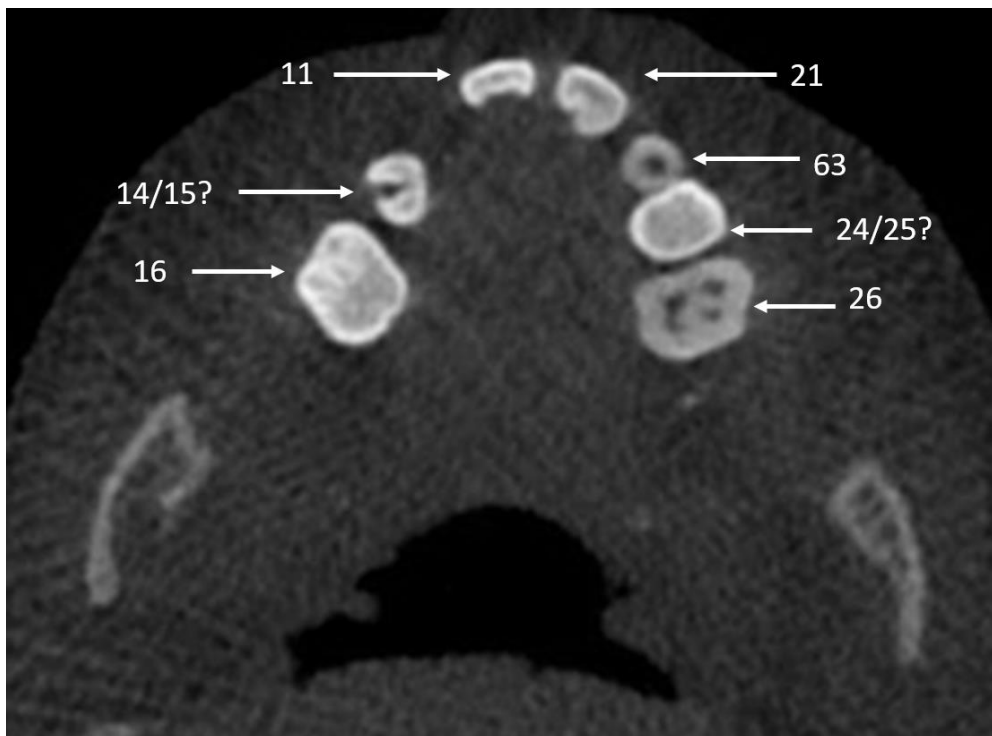
146 **Traitement**

147 Le traitement n'est pas curatif mais consiste principalement en la réhabilitation
148 chirurgicale des différentes malformations pouvant être associées au syndrome. Les
149 corrections les plus fréquemment effectuées sont: le remodelage du crâne anormal,
150 le retrait des doigts supplémentaires et la séparation des orteils fusionnés. Moins
151 fréquemment, diverses chirurgies électives telles que la pyloromyotomie, la
152 chirurgie génitale ou oculaire sont pratiquées. En dehors du secteur chirurgical, un
153 suivi ophtalmologique peut être conseillé en cas de troubles orbitaires, un suivi
154 diététique strict, un suivi cardiaque, un suivi avec un orthophoniste ou un
155 ergothérapeute [3].
156

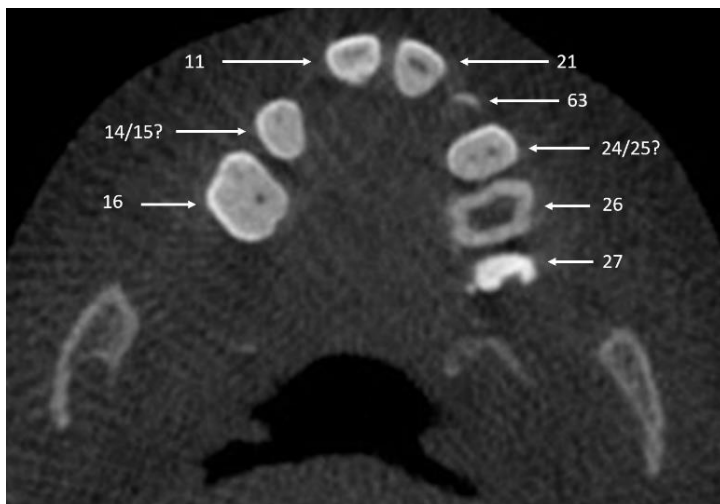
157 **Cas clinique**

158 Nous présentons les images radiographiques de tomodensitométrie volumique à
159 faisceau conique (CBCT) (I-CAT) d'un patient atteint du syndrome de Carpenter. Il
160 s'agit d'un jeune patient de 8 ans et 8 mois, dont les images ont été retrouvées
161 rétrospectivement dans notre base de données CBCT des Cliniques Universitaires.

162 La dentition est en pleine transition. La transition est plus avancée au maxillaire
163 qu'à la mandibule, puisque l'on observe la persistance d'une seule dent de lait (n°63)
164 (Figure 1) au maxillaire contre quatre dents de lait à la mandibule (n°74, n°75, n°84,
165 n°85) (Figures 8, 9). On peut également observer l'agénésie des dents n°12, n°22,
166 (Figures 1-4, 5A, 6A, 7A), n°25 (Figures 1-4, 6A, 7A, 7C), n°32, n°42 (Figures 8-
167 11), ainsi que n°31 ou n°41 (Figures 8-11). On note la présence d'une seule incisive
168 centrale mandibulaire, centrée sur la symphyse (Figures 8-11). Le patient avait
169 également un grand canal naso-palatin avec un kyste naso-palatin (Figure 6C). La
170 dent n°13 est en transmigration, et elle est distale par rapport à la dent n°14 (Figures
171 3, 4, 5B, 5C).
172

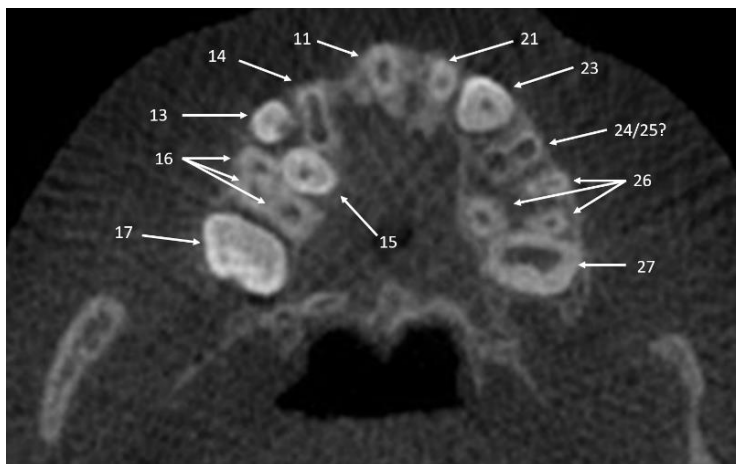


173
174 **Fig. 1. I-CAT CBCT.** Vue axiale à travers le bord incisif des dents n°11 et
175 21. Absence d'incisives latérales supérieures droite (n°12) et gauche (n°22),
176 de canine supérieure droite (n°13), et d'une prémolaire supérieure à droite
177 (n°14/15?) et à gauche (n°24/25?).
178



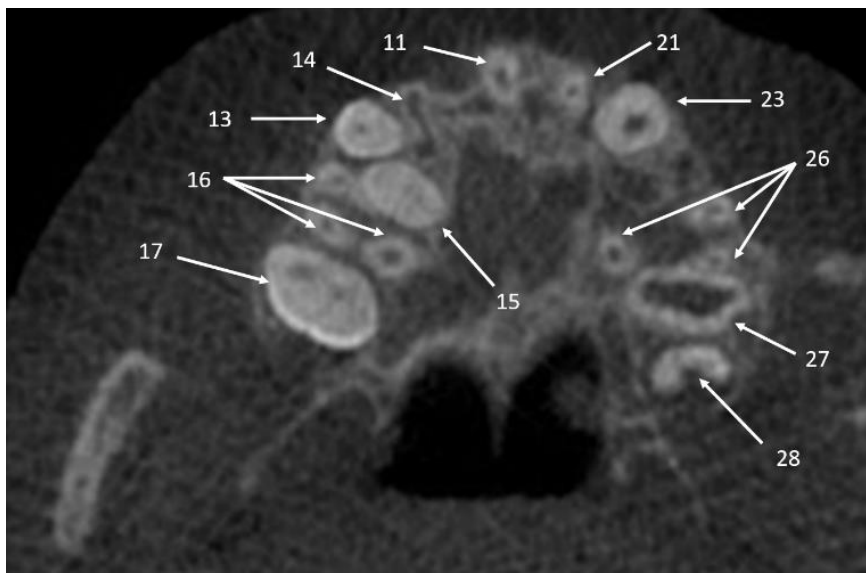
179
180
181
182
183
184

Fig. 2. I-CAT CBCT. Vue axiale à travers la couronne des dents n°11 et 21. Absence d'incisives latérales supérieures droite (n°12) et gauche (n°22), de canine supérieure droite (n°13), et d'une prémolaire supérieure droite à (n°14/15?) et à gauche (n°24/25?).



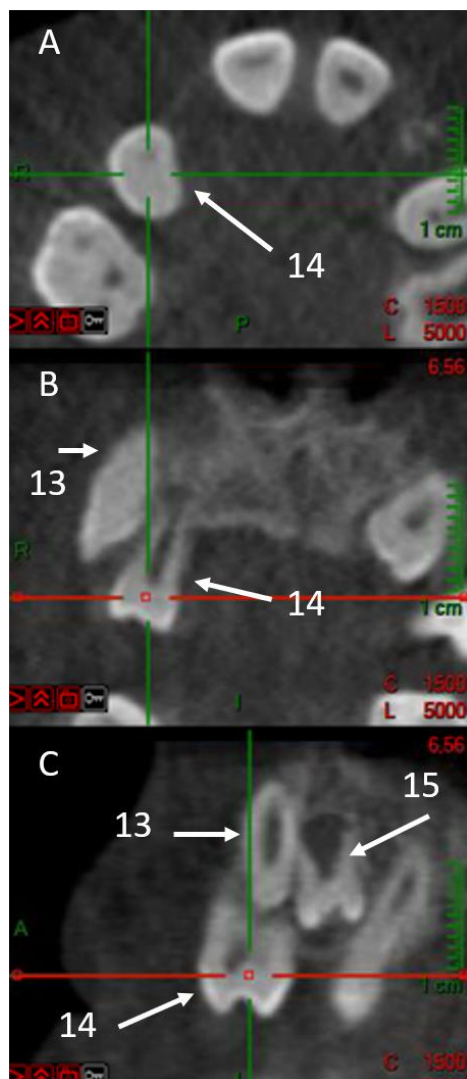
185
186
187
188
189
190
191
192
193

Fig. 3. I-CAT CBCT. Vue axiale à travers les racines des dents n°11 et 21. Agénésie confirmée des incisives latérales supérieures droite (n°12) et gauche (n°22). Transmigration de la dent n°13 vestibulaire et distale à la dent n°14. Dent n°14 en rotation avec sa face distale vers le vestibule. Dent n°15 positionnée du côté palatin entre les racines de la dent n°14 et de la racine mésio-vestibulaire de la dent n°16. Agénésie de la prémolaire supérieure gauche (n°24 ou n°25 manquant).



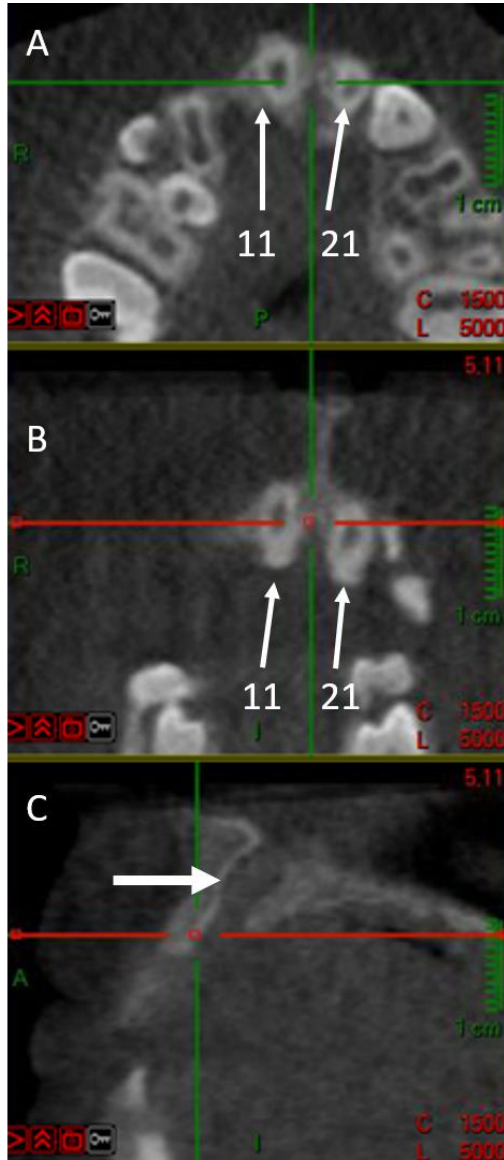
194
195
196
197
198
199
200
201

Fig. 4. I-CAT CBCT. Coupe axiale par les apex des racines des dents n°11 et 21. Agénésie confirmée des incisives latérales supérieures droite (n°12) et gauche (n°22). Transmigration de la dent n°13 vestibulaire et distale par rapport à la dent n°14. Dent n°15 positionnée du côté palatin entre les racines de la dent n°13, n°14, et la racine mésio-vestibulaire de la dent n°16. Agénésie de la prémolaire supérieure gauche (n°24 ou n°25 manquante).



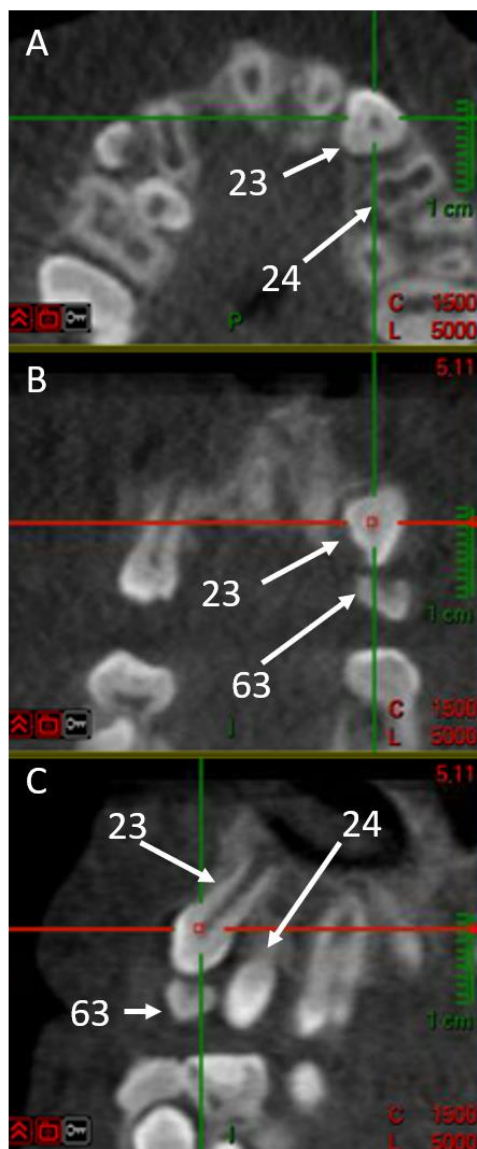
202
203
204
205
206
207
208
209

Fig 5. A. Vue axiale à travers les couronnes des dents n°11 et n°21. Couronne de la dent n°14 sur l'arcade. B. Vue coronale. La dent n°13 est incluse et vestibulaire à la dent n°14. C. Vue sagittale. La dent n°14 est en rotation. La dent n°13 est impactée au-dessus des racines de la dent n°14. La dent n°15 est impactée, et se trouve entre les racines des dents n°13, n°14 et n°16.



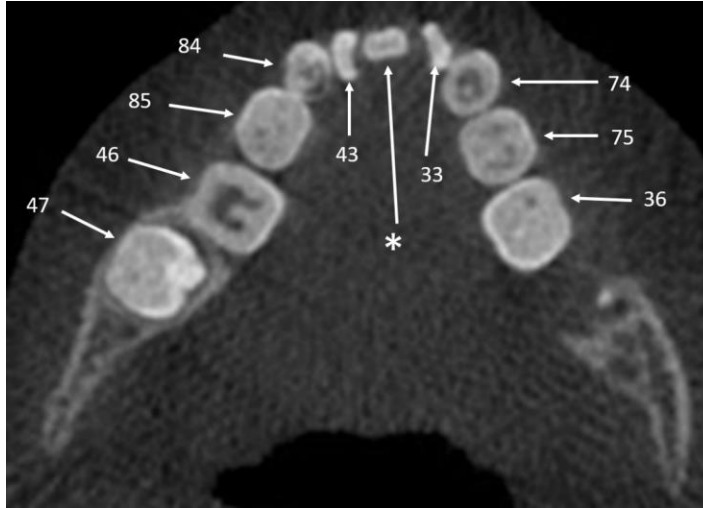
210
211
212
213
214
215
216
217

Fig. 6. A. Vue axiale passant par les racines des dents n°11 et n°21. Agénésie des dents n°12 et n°22. B. Vue coronale à travers les racines des dents n°11 et n°21. C. Vue sagittale. Flèche : kyste naso-palatin et canal naso-palatin de grande taille.



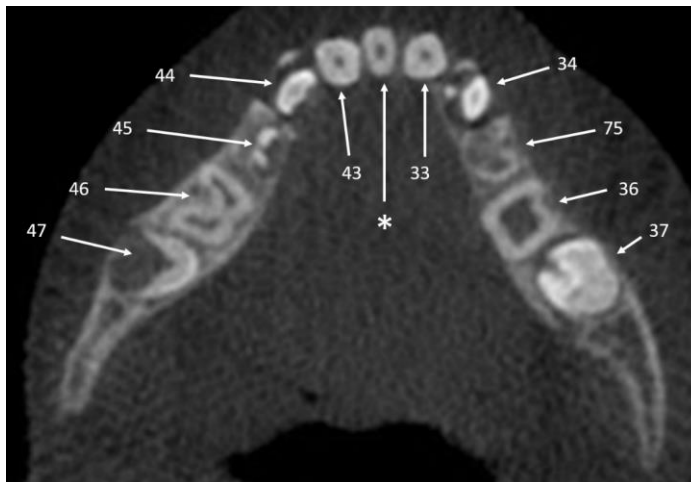
218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225

Fig. 7. A. Vue axiale passant par les racines des dents n°11 et n°21. Confirmation de l'agénésie des dents n°12 et n°22, et de la dent n°25. B. Vue coronale. Présence de la dent temporaire n°63. Couronne de la dent n°23 en état pré-éruptif avec la résorption de la dent n°63. C. Vue sagittale. Confirmation de l'agénésie de la dent n°25. Couronne de la dent n°23 en état pré-éruptif avec la résorption de la dent n°63.



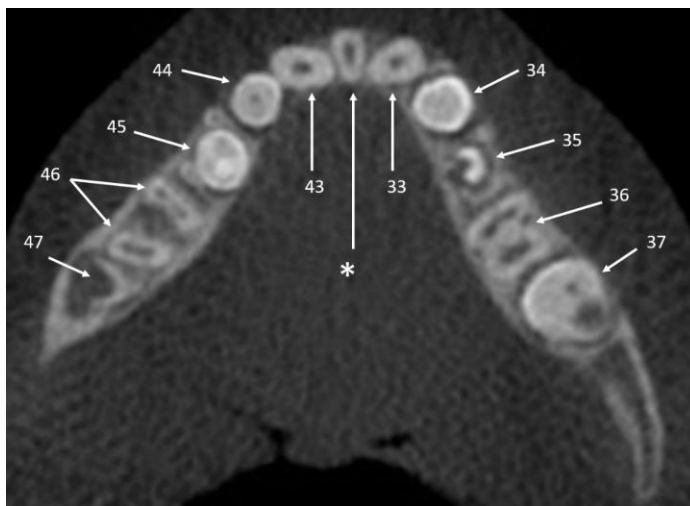
226
227
228
229
230
231
232

Fig. 8. I-CAT CBCT. Vue axiale à travers les bords des canines inférieures. * Incisive inférieure centrale solitaire. Les dents n°42 et n°32 sont absentes. Les dents n°33 et n°43 sont en rotation et en relation étroite avec l'incisive inférieure centrale solitaire. Dentition mixte avec présence de molaires temporaires et définitives.



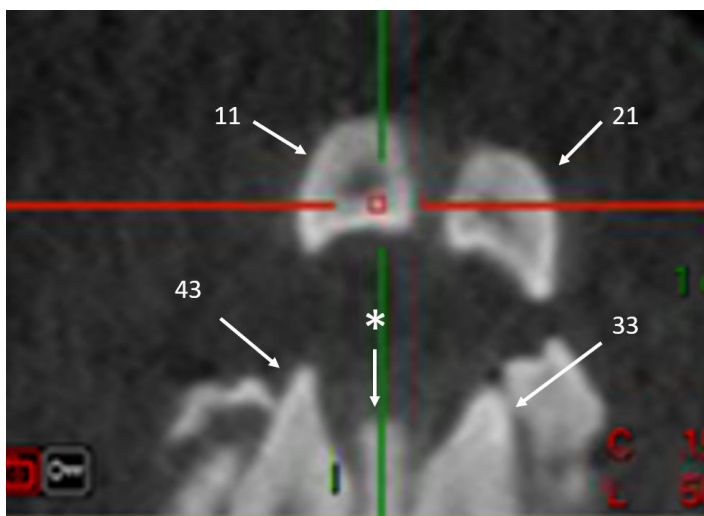
233
234
235
236
237
238
239

Fig. 9. I-CAT CBCT. Vue axiale à travers les couronnes des canines inférieures. * Incisive inférieure centrale solitaire. Agénésie des dents n°42 et n°32. Les dents n°33 et n°43 sont en rotation et en relation étroite avec l'incisive inférieure centrale solitaire. Dentition mixte avec présence de molaires temporaires et définitives.



240
241
242
243
244
245

Fig. 10. I-CAT CBCT. Vue axiale à travers les racines des canines inférieures. * Incisive inférieure centrale solitaire. Agénésie des dents n°42 et n°32. Les dents n°33 et n°43 sont en rotation et en relation étroite avec l'incisive inférieure centrale solitaire.



246
247
248
249
250
251

Fig. 11. I-CAT CBCT. Vue coronale. * Incisive inférieure centrale solitaire. Agénésie des dents n°42 et n°32. Les dents n°33 et n°43 sont en rotation et en relation étroite avec l'incisive inférieure centrale solitaire.

252

Discussion

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

L'oligodontie syndromique (six dents manquantes ou plus) qui est présente ici correspond à la description générale des symptômes oro-faciaux du syndrome de Carpenter [1, 2]. L'oligodontie est liée à la présence d'éruption ectopique et à la transposition dentaire en raison de l'absence de dents voisines pour les guider dans la bonne position ou par manque de place pour une éruption correcte [9]. Dans notre cas l'agénésie des incisives latérales supérieures, qui est un type fréquent d'hypodontie [9], est liée à la transmigration de la dent n°13 (Figures 3, 4, 5B, 5C), puis à l'éruption palatine de la dent n°15 en raison du manque de place pour une éruption normale pour la dent n°15 (Figures 3, 4, 5C, 6A, 7A). L'agénésie de la deuxième prémolaire supérieure (n°25) est moins fréquente dans la littérature (Figures 7A, 7C) [9].

264

265

266

267

268

269

La prévalence des incisives latérales maxillaires manquantes est comprise entre 0,79 % et 2,6 % [10]. Le taux de prévalence des incisives mandibulaires manquantes est inférieur à 1% [11]. Dans notre cas l'agénésie des quatre incisives latérales (Figures 1-4, 5A, 6A, 6B, 7A, 8-11) est une situation clinique exceptionnelle et pourrait s'ajouter à la liste des symptômes dento-alvéolaires liés au syndrome de Carpenter.

270

271

272

273

274

275

276

277

Il n'existe que 3 cas d'incisive inférieure solitaire unique dans la littérature : chez un patient avec syndrome vélocardiofacial [12], dans trois générations consécutives de famille japonaise [13.], et chez un patient pédiatrique avec un kyste dermoïde cervical [14]. Nous présentons ici le quatrième cas d'incisive inférieure solitaire unique, et c'est le premier cas jamais illustré sur CBCT (Figures 8-11). Cette présentation clinique également exceptionnelle pourrait s'ajouter aussi à la liste des symptômes dento-alvéolaires liés au syndrome de Carpenter.

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

Enfin, notre rapport de cas illustre l'utilisation du système de numérotation progressive des dents sur CBCT pour mieux comprendre les situations cliniques dentaires complexes telles que l'oligodontie ou l'hyperdontie. Tout d'abord, nous commençons par la numérotation des dents sur des vues axiales successives des bords des incisives supérieures/inférieures jusqu'aux apex des racines des incisives supérieures/inférieures (Figures 1-4, 8-10) avec la possibilité de modifier la numérotation d'une dent au cours de la procédure (Figures 1-3). Les clichés CBCT coronalet sagittal permettent de mieux comprendre les situations de transmigration/transposition, d'encombrement dentaire sur l'arcade, de transition entre dentition temporaire et définitive, et d'affiner la numérotation finale des dents (Figures 5, 7, 11).

290

291

- **Remerciements:** aucun

292

- **Sources de financement:** cette étude n'a reçu aucun financement

293

- **Conflits d'intérêt:** Prof R. Olszewski est Editeur-en-Chef de NEMESIS. Dr A. Delroisse déclare l'absence de conflits d'intérêt.

294

295

- **Approbation éthique:** nous avons obtenu l'approbation de la Commission Ethique facultaire et clinique de notre Université pour cette étude (B403/2019/03DEC/542).

296

297

298

- **Consentement éclairé:** Le patient a été exempté du consentement éclairé conformément à l'approbation du comité d'éthique

299

300

Contribution des auteurs

Auteur	Rôles de contribution
Delroisse Adrien	Recherches, Méthodologie, Données, Visualisation, Préparation de manuscrit, Ecriture-corrections et édition
Olszewski Raphael	Concept, Recherches, Méthodologie, Données, Ressources, Supervision, Validation, Visualisation, Préparation de manuscrit, Ecriture-corrections et édition

301

302

303

Références

304

1. Blankenstein R, Brook AH, Smith RN, Patrick D, Russell JM. Oral findings in Carpenter syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:352-360. doi: 10.1046/j.0960-7439.2001.00295.x.

305

306

307

308

2. Tarhan E, Oğuz H, Şafak MA, Samim E. The Carpenter syndrome phenotype. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:353-357. doi: 10.1016/j.ijporl.2003.10.009.

309

310

311

3. Batta A. Carpenter syndrome-a genetic disease. *Sch Int J Biochem* 2019;2:297-301. doi: 10.36348/sijb.2019.v02i12.005

312

313

314

4. Jenkins D, Baynam G, De Catta L, Elcioglu N, Gabbett MT, Hudgins L, Hurst JA, Sarquis Jehee F, Oley Ch, Wilkie AOM. Carpenter syndrome: extended RAB23

315

- 316 mutation spectrum and analysis of nonsense-mediated mRNA decay. *Hum Mutat*
317 2011;32:E2069-2078. doi: 10.1002/humu.21457.
- 318
- 319 5. Jenkins D, Seelow D, Jehue FS, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, Donnai D,
320 Josifova D, Mathijssen IMJ, Morton JEV, Orstavik KH, Sweeney E, Wall SA,
321 Marsh JL, Nurnberg P, Passos-Bueno MR, Wilkie AOM. RAB23 Mutations in
322 Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial
323 suture development and obesity. *Am J Hum Genet* 2007; 80:1162-1170. doi:
324 10.1086/518047.
- 325
- 326 6. Omid A, Ghanadan A, Mamoori G, Boscabadi H, Ghodsi K. A three day old
327 female with Carpenter's syndrome. *Arch Iranian Med* 2004;7: 222-224.
- 328
- 329 7. Ramos JM, Davis GJ, Hunsaker JC 3rd, Balko MG. Sudden death in a child with
330 Carpenter syndrome. Case report and literature review. *Forensic Sci Med Pathol*
331 2009; 5:313-317. doi: 10.1007/s12024-009-9128-2.
- 332
- 333 8. Lodhia J, Rego-Garcia I, Sengua Koipapi S, Sadiq A, David Msuya D, van
334 Spaendonk RV, Hamel B, Dekker M. Carpenter syndrome in a patient from
335 Tanzania. *Am J Med Genet* 2021;185:986-989. doi: 10.1002/ajmg.a.62015.
- 336
- 337 9. Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: An
338 update on its etiology, classification, and clinical management. *Biomed Res Int*
339 2017;2017:9378325. doi: 10.1155/2017/9378325.
- 340
- 341 10. Arandi NZ, Mustafa S. Maxillary lateral incisor agenesis; a retrospective cross-
342 sectional study. *Saudi Dent J* 2018;30:155-160. doi: 10.1016/j.sdentj.2017.12.006.
- 343
- 344 11. Pannu PK, Kaur A, Simratvir M, Sujlana A. Agensis of permanent mandibular
345 anterior teeth: a case report. *J Dent Child (Chic)* 2011;78:76-80.
- 346
- 347 12. Oberoi S, Vargervik K. Velocardiofacial syndrome with single central incisor.
348 *Am J Med Genet A* 2005;132A:194-197. doi: 10.1002/ajmg.a.30434.
- 349
- 350 13. Miller MA. An inherited dental anomaly in a Japanese family. *J Hered*
351 1941;32:313-314.
- 352
- 353 14. Maresh A, Lando T, Phillips CD, April MM. A novel case of a pediatric patient
354 with a solitary median mandibular central incisor and a midline neck mass.
355 *Laryngoscope* 2010;120:S224. doi: 10.1002/lary.2169. doi: 10.1002/lary.21691.
- 356
- 357