

Université de Montréal

**Plagiocéphalie unilatérale frontale non syndromique: Association avec
l'inclinaison du plan d'occlusion et de la déviation controlatérale de la
mandibule.**

par

Dr Luc Veilleux

Département de santé buccale
Faculté de médecine dentaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en Science
en médecine dentaire
option orthodontie

12 juin 2007



WU
5
U58
2007
V.004

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

© Luc Veilleux, 2007
Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Plagiocéphalie frontale unilatérale non syndromique: association avec
l'inclinaison du plan occlusal et la déviation controlatérale de la mandibule.

présenté par:
Dr Luc Veilleux

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Jocelyn Talbot, section d'orthodontie

président-rapporteur

Dr Hicham El-Khatib, section d'orthodontie

directeur de recherche

Dr Claude Remise, directeur de la section d'orthodontie

co-directeur de recherche

Dr Daniel Fortin

membre du jury

Mémoire accepté le: 12 juin 2007



RÉSUMÉ

INTRODUCTION :

Les sutures crâniennes sont des sites de croissance où du nouvel os est déposé à mesure que les parois osseuses des sutures s'éloignent afin de s'adapter à la croissance neurale. Une craniosynostose est la fusion prématurée d'une suture des os crâniens. Les synostoses causent des restrictions dans les vecteurs de croissance menant à des changements morphologiques du crâne. La plagiocéphalie coronale est la fusion d'une suture coronale.

Du point de vue orthodontique, il est particulièrement intéressant d'évaluer l'impact de cette synostose sur le maxillaire et la sur mandibule. Quelques articles font mention de cette association mais aucune publication dédiée à ce sujet n'a été trouvée dans la littérature.

L'utilisation du Scan 3-D (3 dimensions) est maintenant considérée comme la règle de l'art dans le diagnostic de ces patients.

OBJECTIFS :

1. Sélection de patients non syndromiques afin d'exclure la possibilité d'interférence des composantes d'un syndrome avec la croissance craniofaciale.
2. Identifier une méthode et des plans de références fiables sur ces crânes distorsionnés.
3. Identifier et quantifier la déviation du plan d'occlusion en vue frontale sur Scan 3-D.
4. De la même façon, identifier et quantifier la déviation de la mandibule à l'aide du point Pogonion (Pg).
5. Comparer les côtés affecté et non affecté de la mandibule afin de déterminer si la déviation est secondaire à une croissance asymétrique de la mandibule (corps ou ramus).

6. Évaluer la position des cavités glénoïdes gauche et droite dans les trois plans de l'espace afin de déterminer si la déviation mandibulaire est secondaire à une position asymétrique des fosses glénoïdes. Les points porions (Po) seront utilisés pour identifier ces fosses.

7. Analyser ces mêmes patients avant et un an après la chirurgie cranio-orbitaire pour évaluer l'impact de la chirurgie sur la croissance subséquente.

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Le groupe expérimental a été sélectionné à partir de la base de patients de la clinique de craniofacial de l'Hôpital Ste-Justine de Montréal.

- Le groupe expérimental est constitué de 28 patients (8 ♂, 20 ♀), avec plagiocéphalie isolée. Dix-sept (17) patients étaient atteints du côté droit et 11 du côté gauche.

- Les critères d'inclusion du groupe expérimental sont :

1. Un diagnostic de plagiocéphalie confirmé par un chirurgien plastique craniofacial et un orthodontiste de l'Hôpital Ste-Justine.
2. Un Scan 3-D pré-opératoire (autour de 12 mois d'âge), et un deuxième Scan 3-D un an post opératoire produit par le même appareil.
3. La chirurgie faite par le même chirurgien et avec le même protocole opératoire.

- Nous avons utilisé les deux points sous-orbitaires puisque ceux-ci nous semblaient les meilleurs points de référence sur ces crânes distorsionnés. Pour obtenir un plan en 3 dimensions, nous avons choisi arbitrairement le point Sella. Le point médian de référence du visage est le milieu de la distance inter-canthale interne. À partir de ce point, nous avons construit un plan perpendiculaire au plan sous-orbitaire.

- Le plan d'occlusion du maxillaire a été déterminé avec le bout des cuspidés mésio-buccales des premières molaires permanentes supérieures. Nous le comparons avec le plan sous-orbitaire.

- Le centre du maxillaire est le point ANS. Le centre de la mandibule est le point Pogonion (Pg).

- Les dimensions de la mandibule ont été évaluées de Condylion à Gonion et de Gonion à Pogonion des deux côtés afin de détecter toute différence entre le côté atteint et le côté non atteint.

- Avec l'aide de la géométrie et du calcul matriciel, nous avons évalué toutes les données nécessaires.

- Quinze Scans ont été analysés une deuxième fois afin de déterminer la fiabilité intra-examineur.

- Toutes les données ont été revues et analysées par le même examineur : LV avec l'aide de SD et supervisé par HEK.

- L'analyse statistique utilise le T-test à un groupe et à deux groupes pour les données. Pour la fiabilité intra-examineur, nous avons utilisé l'analyse de Bland et Altman (coefficient de répétabilité) et le coefficient d'intercorrélation (ICC). Le niveau significatif est établi à $p \leq 0,05$.

CONCLUSIONS:

1. Nous avons trouvé une inclinaison du plan d'occlusion de $1,92 \pm 0,15$ degré dans une vue antéro-postérieure. Quand nous regardons l'inclinaison d'une vue frontale, il est plus haut du côté non synostotique.
2. La déviation de Pogonion a une moyenne de $3,99 \pm 0,29$ degrés et de $4,37 \pm 0,37$ mm vers le côté non affecté.
3. La déviation de ANS a une moyenne de $3,21 \pm 0,32$ degrés et de $1,81 \pm 0,18$ mm vers le côté non atteint.
4. Une variation statistiquement significative dans la longueur du corps de la mandibule (Go-Pg) entre côté atteint et côté non atteint a été notée en

- pré-opératoire. Le côté non atteint était plus long. Toutefois, nous ne le considérons pas cliniquement significatif.
5. Un an en post-opératoire, nous avons noté une amélioration significative ($p < 0,05$) de la déviation de Pogonion qui se rapproche du centre du visage. L'amélioration moyenne est de 0,56 degré.
 6. Un an en post-opératoire, nous notons une diminution significative ($p < 0,05$) de la variation verticale entre les Porions affectés et non affectés. La diminution moyenne est de 0,82 mm.
 7. La variation antéro-postérieure entre les Porions affectés et non affectés a une moyenne de 9,52 mm. Cette variation ne s'est pas améliorée un an après la chirurgie. Le Porion et la fosse glénoïde sont positionnés plus antérieurement du côté atteint.
 8. Aucune autre variable à l'étude ne s'est améliorée significativement suite à la chirurgie.
 9. La déviation de Pogonion ne peut être attribuée à la différence entre les dimensions des côtés affectés et non affectés. La déviation de la mandibule résulte principalement de la déviation des Porions, c'est-à-dire des fosses glénoïdes.
 10. Il serait intéressant de faire une étude avec les mêmes patients à la fin de leur croissance neurale (6-7 ans). Nous pourrions déterminer si la croissance subséquente améliore, détériore ou n'a aucun effet sur les déviations initiales.

Mots clés

Plagiocéphalie unicoronale, non syndromique, traitement de.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The cranial sutures are growth sites where new bone is apposed during the continual separation of the opposing osseous walls throughout neural growth. The premature fusion of any one of these cranial bones is called craniosynostosis. Invariably, the synostosis causes restrictions in the growth vectors leading to morphologic changes in the shape of the cranium. Coronal plagiocephaly indicates a fusion of one of the coronal sutures.

From an orthodontic point of view, it is particularly interesting to evaluate and to quantify the impacts of this synostosis on the maxilla and the mandible. Only a few articles mention that such an effect exists but no publication specific to this topic has been found in the literature.

The use of a 3-D scan is now state of the art in the assessment of these patients.

OBJECTIVES:

1. Selection of non syndromic patients to exclude the possibility of interference of a component of a syndrome with the craniofacial growth.
2. Identify a method and a reliable reference plane on these distorted cranium.
3. Identify and quantify the deviation of the occlusal plane in the frontal view on the 3-D Scan.
4. In the same way, identify and quantify the deviation of the mandible with the point Pogonion (Pg).
5. Compare the affected and unaffected side of the mandible to determine if the deviation is secondary to an asymmetric growth of the mandible (body or ramus).
6. Evaluate the position of the right and left glenoid cavities in all 3

planes of space to determine if the deviation of the mandible is secondary to asymmetrical glenoid fossa positioning. The Porions points are used to identify these cavities.

7. Analysis of the same patients before and one year after cranio-orbital surgery to assess the impact of the surgery on the subsequent growth.

MATERIALS AND METHODS:

The experimental group was selected from the patient database of the Craniofacial clinic at the Sainte-Justine Hospital in Montreal:

- The experimental group consisted of 28 non-syndromic patients (8 ♂, 20 ♀), with an isolated form of plagiocephaly. 17 patients were affected on the right side and 11 on the left side.
- The experimental group inclusion criteria:
 - 1- A diagnosis of plagiocephaly as confirmed by a plastic craniofacial surgeon and an orthodontist at the Sainte-Justine Hospital;
 - 2- A preoperative 3-D Scan (around 12 months of age), and a one year post operative 3-D Scan produced from the same Scanning machine.
 - 3- Surgery performed by the same surgeon (PB) with the same operative protocol.
- We used both infra-orbital rim points as it seems to be the best central point in the facial scoliosis of these patients. To obtain the 3rd dimension, we selected a third arbitrary point: Sella. The midpoint reference of the face is the center of the inner intercanthal distance. A perpendicular plane was made from this point to the infra-orbital plane.
- The occlusal plane of the maxilla was assessed with the tip of the mesio buccal cusps of the upper first molars. We compared this plane with the orbital plane.
- The center of the maxilla was ANS. The center of the mandible was

Pogonion.

- The mandible was evaluated from Condylion to Gonion and from Gonion to Pogonion on both side to perceive any difference between affected and unaffected side.
- With the help of geometry and matrix calculus we evaluated all the data needed.
- Fifteen scans were reanalyzed to determine intra-examiner reliability.
- All records (charts & scans) were reviewed and analyzed by the same investigator: LV with the help of SD and supervised by HEK.
- Statistical comparisons were made using the two groups and single group t-tests for the data. The Bland and Altman analysis (coefficient of repeatability) and ICC were used for the intra-examiner reliability. The significance level was set at $p \leq 0.05$.

CONCLUSIONS

1. We found an occlusal canting of $1,92 \pm 0,15$ degree on antero-posterior view. When we look at the cant from a frontal view it is higher on the non synostotic side.
2. The deviation of Pogonion had a mean of $3,99 \pm 0,29$ degrees and $4,37 \pm 0,37$ mm toward the unaffected side.
3. The deviation of ANS had a mean of $3,21 \pm 0,32$ degrees and $1,81 \pm 0,18$ mm toward the unaffected side.
4. A statistically significant variation in the length of the body of the

mandible (Go-Pg) between the affected and unaffected sides was noted pre-operatively. The non-affected side was longer. However, it is not believed to be clinically significant.

5. One year post-operatively, we noted a significant ($p < 0,05$) improvement of the deviation of Pogonion toward the midline. The mean improvement was $0,56^\circ$.
6. One year post-operatively, we noted a significant ($p < 0,05$) decrease of the vertical variation between the affected and unaffected Porion. The mean decrease was 0,82 mm.
7. The antero-posterior variation between the affected and unaffected Porions had a mean of 9,52 mm. This deviation didn't improve one year after the surgery. The Porion and the glenoid fossa are positioned more anteriorly on the affected side.
8. No other variables studied improved significantly after the corrective surgery.
9. The deviation of Pogonion cannot be attributed to the difference between the size of the affected and unaffected sides. The deviation of the mandible mainly results from the deviation of the Porions, ie of the glenoids fossae.
10. It would be interesting to carry out a follow-up study, at the end of the neural growth period (around 6-7 years of age), in these same patients to determine if the subsequent growth will improve, have no effect or worsen the initial deviations.

Key words:

Plagiocephaly unicoronal, non syndromic, management of.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	vii
SOMMAIRE	xi
LISTE DES TABLEAUX	xv
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES PHOTOS	xvi
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xvi
REMERCIEMENTS	xxviii
DÉDICACE	xxvix
1. INTRODUCTION	1
2. RECENSION DES ÉCRITS	6
2.1 Introduction	7
2.2 Terminologie	8
2.2.1 <i>Malformation, déformation, perturbation</i>	8
2.2.2 <i>Syndrome, séquence</i>	8
2.2.3 <i>Craniosynostose, définition générale</i>	10
2.2.4 <i>Craniosynostose coronale unilatérale</i>	10
2.3 Terminologie et classification	15
2.3.1 <i>Classification des plagiocéphalies frontales</i>	15
2.3.2 <i>Plagiocéphalie sans synostose (déformationnelle)</i>	16
2.4 Incidence	17
2.4.1 <i>Prévalence</i>	17
2.4.2 <i>Genre (sexe)</i>	18
2.4.3 <i>Race (ethnie)</i>	18
2.5 Embryogénèse craniofaciale	18
2.5.1 <i>Appareil branchial</i>	19
2.5.2 <i>Développement de la face</i>	19

2.5.3	<i>Développement de la voûte crânienne</i>	21
2.5.4	<i>Développement de la base crânienne</i>	22
2.5.5	<i>Formation d'une suture: aspect moléculaire</i>	24
2.5.6	<i>Conclusion</i>	25
2.6	Développement de la malformation	26
2.6.1	<i>Altération des mécanismes de développement; aspect moléculaire</i>	26
2.6.2	<i>Évolution et développement craniofacial</i>	27
2.6.3	<i>Les récepteurs de facteurs de croissance des fibroblastes</i>	29
2.6.4	<i>Développement du cartilage et des os</i>	30
2.6.5	<i>Croissance de la voûte crânienne avec synostoses</i>	31
2.6.6	<i>Caractéristiques morphologiques des synostoses coronales unilatérales</i>	32
2.7	Étiologie	33
2.7.1	<i>Phénotype et génotype des craniosynostoses</i>	33
2.7.2	<i>Facteurs génétiques</i>	33
2.7.3	<i>facteurs environnementaux</i>	35
2.7.4	<i>Rôle de la dure-mère</i>	38
2.7.5	<i>Modèles expérimentaux, congénitaux et transgéniques</i>	39
2.8	Diagnostic	39
2.8.1	<i>Malformations faciales reliées aux craniosynostoses: implications cliniques</i>	39
2.8.2	<i>Appareils diagnostiques</i>	41
2.8.3	<i>Examen clinique et diagnostic</i>	42
2.8.4	<i>Caractéristiques cliniques des plagiocéphalies</i>	43
2.8.5	<i>Pression intracrânienne</i>	47
2.8.6	<i>Développement neural</i>	48
2.8.7	<i>Plagiocéphalie: strabisme et posture de la tête</i>	49
2.9	Traitement	49
2.9.1	<i>Le besoin de chirurgie</i>	49
2.9.2	<i>Traitement chirurgical: controverse sur l'implication de la base</i>	

<i>du nez</i>	51
2.9.3 <i>Traitement chirurgical de la craniosynostose unicoronale</i>	53
2.9.4 <i>Soins et suivi postopératoires</i>	55
2.9.5 <i>Avancement fronto-orbital et développement du sinus frontal</i>	56
2.10 Traitements tardifs	57
2.10.1 <i>Chirurgies orthognatiques</i>	57
2.11 Résumé	57
2.12 Inclinaison du plan occlusal et déviation de la ligne médiane	58
3. MATÉRIELS ET MÉTHODES	59
3.1 Plan	60
3.2 Analyse de données	64
3.3 Logistique	69
3.4 Matériels	69
3.5 Investigateurs	70
3.6 Échantillonnage	70
4. RÉSULTATS	71
4.1 Introduction	72
4.2 Difformité initiale et comparatif entre pré-opératoire et post-opératoire	74
4.3 Symétrie de la mandibule	77
4.4 Comparaison avec Test-T à un groupe	78
4.5 Fiabilité	79
5. DISCUSSION	82
5.1 Groupe contrôle	83
5.2 Taille de l'échantillonnage	84
5.3 Fiabilité et précision	84
5.4 Choix du plan de référence	85
5.5 Innovation de cette étude	87

5.6 Comparaison avec une étude similaire.....	87
5.7 Anneau coronale.....	89
6. CONCLUSIONS.....	89
7. BIBLIOGRAPHIE	92

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I: Éléments comparatifs de trios types de défauts structuraux</i>	10
<i>Tableau II: Le système morphologique</i>	12
<i>Tableau III: Le système moléculaire génétique clinique</i>	14
<i>Tableau IV: Comparaison clinique du côté ipsilatéral et controlatéral de la plagiocéphalie unilatérale</i>	44
<i>Tableau V: Caractéristiques de la base crânienne</i>	46
<i>Tableau VI: Caractéristiques de l'étage moyen</i>	46
<i>Tableau VII: Caractéristiques de l'étage inférieur</i>	47
<i>Tableau VIII: Résultats pré-opératoires et un an post-opératoire des déviations des structures à l'étude</i>	76
<i>Tableau IX: Résultats numériques des dimensions de la mandibule pré- et post-opératoire</i>	78
<i>Tableau X: Fiabilité intra- examinateur</i>	81

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1.1 : Plagiocéphalie unicoronale gauche</i>	5
<i>Figure 1: Différents chemins morphogéniques menant à la morphologie normale ou anormale</i>	9
<i>Figure 2: Morphologies retrouvées selon l'endroit de la synostose</i>	12
<i>Figure 3: Le système morphologique</i>	12
<i>Figure 4: Embryon humain. A: 4 semaines et demie. B : 6 semaines</i>	20
<i>Figure 5: Les fontanelles chez le nouveau-né</i>	21
<i>Figure 6: Base crânienne</i>	22
<i>Figure 7: Croissance de la synchondrose sphéno-occipitale</i>	22
<i>Figure 8: La formation d'une suture</i>	24
<i>Figure 9: Deux types de molécules signalantes</i>	27

<i>Figure 10: Diagramme des protéines codées par les gènes défectueux des craniosynostoses.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 11: Associations entre les facteurs génétiques reliés à la Craniosynostose.....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 12 : Technique chirurgicale de l'avancement fronto-orbitaire.....</i>	<i>54</i>
<i>Figure 13: Utilisation de l'hydroxyapatite pour remplir les défauts osseux suite à la chirurgie.....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 14: Sélection des plans de référence.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 15: Calcul des dimensions de la mandibule.....</i>	<i>63</i>

LISTE DES PHOTOS

<i>Photos 1 : Radiographies d'une patiente avec plagiocéphalie unicoronale...</i>	<i>33</i>
<i>Photos 2 et 3 : Aspects cliniques de la plagiocéphalie.....</i>	<i>33</i>
<i>Photos 4 et 5 : Correction des arcades sourcilières.....</i>	<i>54</i>

LISTE DES GRAPHIQUES

<i>Graphique 1 : Comparatif des variations entre les Porions gauche et droit.....</i>	<i>73</i>
<i>Graphique 2 : Comparaison des dimensions mandibulaires pré- et Post-opératoire.....</i>	<i>79</i>

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ANS	Épine nasale antérieure
Co	Condylion

Dév. St.	Déviatiion standard
Go	Gonion
Mm	Millimètre
MmHg	Millimètre de mercure
Or	Orbitale
Pg	Pogonion
Po	Porion
%	Pourcentage
Scan	Tomodensitométrie
Vs	Versus
<	Plus petit que
16	1 ^{ère} molaire supérieure droite
26	1 ^{ère} molaire supérieure gauche
3-D	Trois dimensions

REMERCIEMENTS

Je veux d'abord remercier ceux qui ont cru en moi en m'acceptant en tant que résident en orthodontie à l'Université de Montréal. Je n'oublierai pas la chance qui m'a été donné de pratiquer une profession si stimulante.

Je remercie les professeurs et cliniciens qui m'ont donné de leur temps sans compter et qui ont partagé leur savoir.

Je remercie mon directeur de maîtrise Dr Hicham El Khatib, ce fut un plaisir de travailler avec toi. Je remercie également mon co-directeur Dr Claude Remise, le président rapporteur, Dr Jocelyn Talbot et le dernier membre du jury Dr Daniel Fortin.

Je remercie mes deux confrères de classe, Michel Martin et Fabrice Garnier avec qui j'ai eu un grand plaisir à partager ces trois dernières années.

DÉDICACE

C'est avec un sentiment sincère que je dédie ce mémoire à ma conjointe Monelle Bernard qui m'a prouvé, par sa patience et son soutien, qu'elle est ma partenaire de vie, ma co-équipière. J'inclus aussi dans ma dédicace mes deux fils Jacob et Benjamin qui ne m'ont pas vu aussi souvent qu'ils l'auraient mérité. Sachez que ce n'est que partie remise car les prochaines années seront là pour que je puisse me rattraper.

Je veux rester avec vous pour toujours et continuer notre aventure familiale car ça ne sert à rien d'atteindre nos objectifs et d'obtenir des honneurs si je n'ai personne avec qui partager ces bonheurs. Je vous aime.

INTRODUCTION

1. Introduction

Les sutures du crâne servent à deux importantes fonctions : 1) le maintien de la malléabilité de la tête durant le passage à la naissance, 2) le maintien de la séparation des os du crâne durant la vie intra-utérine et au début de la vie postnatale. Les sutures servent de sites de croissance où de l'os nouveau est déposé en réponse à la séparation continue des fronts ostéogéniques entre les os qui se font face (Baer; 1954). La fermeture prématurée de n'importe laquelle de ces sutures crâniennes prévient la séparation des os impliqués. Ce phénomène est la craniosynostose. Inévitablement, cela produit une restriction dans les vecteurs de croissance, menant à des changements morphologiques dans les contours du crâne. Ces changements sont spécifiques et caractéristiques à chacun des types de craniosynostoses (Enlow, 1986; Enlow, 2000; Cohen, 2000). Toutefois, la séquence des événements qui mènent à l'ossification prématurée des sutures est inconnue. Les forces biomécaniques et l'expression locale génétique des facteurs de croissance ont été impliquées dans l'étiologie des craniosynostoses (Mulliken et Warman, 1996; Roth et al., 1996; Opperman et al., 1997; Wilkie, 1997; Williams et al., 1999; Cohen, 2000).

Bien que Sommering (1839) ait proposé que les sutures crâniennes étaient des lieux primaires d'anomalies, Virchow (1851) en a popularisé le concept . Plus tard, Moss (1959) affirme que la base crânienne est le lieu primaire d'anomalies chez les enfants avec craniosynostoses et que la base crânienne altérée transmet les forces de tension via la dure-mère. Ultimement, cela mène à la fermeture prématurée des sutures crâniennes. Pour étudier les changements dans la base du crâne, Babler et al. (1982) ont procédé à des suturectomies chez des lapins avec et sans section de la dure-mère. Leurs résultats suggèrent que la suturectomie avec section de la dure-mère n'affecte pas plus la croissance que la suturectomie seule. Cette évidence suggère, selon l'auteur, que la dure-mère joue un rôle moins important que Moss ne le croit. Toutefois, comme nous le verrons plus loin, le rôle de la dure-mère est bel et bien réel et significatif.

Eaton et al. (1997) ont examiné les crânes de tribus du Nord de l'Inde dont les membres modifiaient intentionnellement la forme du crâne des enfants avec des bandages autour de la tête. Ils conclurent qu'une déformation de la voûte crânienne, qu'elle soit congénitale ou intentionnelle, altère la structure de la base endocrânienne et de la face. Ceci suggère que la base endocrânienne ne serait pas l'anomalie primaire dans les craniosynostoses bicoronaux et sagittales.

Les sutures continuent d'agir comme des sites de croissance où les cellules prolifèrent avant de se différencier en ostéoblastes. Les sutures du crâne produisent du nouvel os à leurs bordures en réponse à l'expansion du neurocrâne (neurocranium). À mesure que le cerveau fait expansion, les sutures réagissent en ajoutant du nouvel os aux bordures des sutures. L'addition de ce nouvel os aide les sutures à s'accommoder constamment au volume croissant du cerveau. L'interaction entre le cerveau et l'ouverture des sutures qui lui sont superposées a été amplement prouvée par évidence clinique montrant, par exemple, la fermeture prématurée des sutures en présence de microcéphalie, et de sutures constamment ouvertes en présence d'hydrocéphalie. Une craniosynostose secondaire peut aussi être induite par manipulation de la suture chez un enfant atteint d'hydrocéphalie (shunt-induced craniosynostosis) en plus d'une baisse de la pression intracrânienne et d'une diminution de la poussée neurale. La poussée neurale et l'ouverture des sutures qui lui sont superposées sont intimement intégrées à travers la dure-mère. La dure-mère sert aussi de source de signalement intermédiaire, qui est modulée par des facteurs de croissance en transformation, et des récepteurs de facteurs de croissance des fibroblastes, TWIST, et MSX2. Les études en génétique ont maintenant démontré que des variations de ces facteurs peuvent être responsables d'une variété de craniosynostoses. Les mutations dans les récepteurs de facteurs de croissance des fibroblastes 2 et 3 sont présentes chez tous les patients ayant des craniosynostoses syndromiques et présentes chez 74% des patients avec craniosynostoses non syndromiques. La source précise générant l'amplification de ces signaux et de ces gènes n'est toujours pas bien comprise.

L'intérêt de cette étude pour l'orthodontiste est d'acquérir des données scientifiques sur les conséquences qu'ont les craniosynostoses sur les maxillaires des enfants qui en sont atteints. Seulement quelques rapports notent des déformations du maxillaire ou de la mandibule sans toutefois quantifier cette déformation. De plus, le nombre de sujet à l'étude est insuffisant. L'identification subséquente des problèmes permettra à la recherche en orthodontie de se pencher sur les alternatives de traitement de ces enfants. On pourra peut-être aussi suspecter une craniosynostose non diagnostiquée par l'observation de certaines conditions dans la bouche d'un patient donné. Dans les centres de disharmonies craniofaciales, on a beaucoup de patients, syndromiques ou non, qui ont des craniosynostoses. L'orthodontiste a un rôle important dans l'équipe multidisciplinaire qui traite ces patients puisque, le moment venu, il doit corriger, ou du moins, influencer la croissance des maxillaires pour arriver à une fonction et à une esthétique des plus optimales pour le bien de l'enfant.

L'objectif général de cette étude est donc de faire l'association entre la craniosynostose coronale unilatérale non syndromique, l'inclinaison du plan occlusal et la déviation de la mandibule (Fig. 1.1). Nous préférons faire ce lien à l'aide de scans 3-D pour plus de précision. Nous avons aussi les radiographies céphalométriques. Ces dernières sont une source de référence de première ligne pour des diagnostics en bas âge, par exemple, ou en cas d'absence de scan 3-D. Nous souhaitons, en identifiant les problèmes générés par cette anomalie, créer un centre d'intérêt pour de futures recherches afin d'ajouter des éléments diagnostiques et de traiter ces patients ou, du moins, d'influencer leur croissance pour diminuer ou pour éliminer les effets indésirables causés par la craniosynostose.

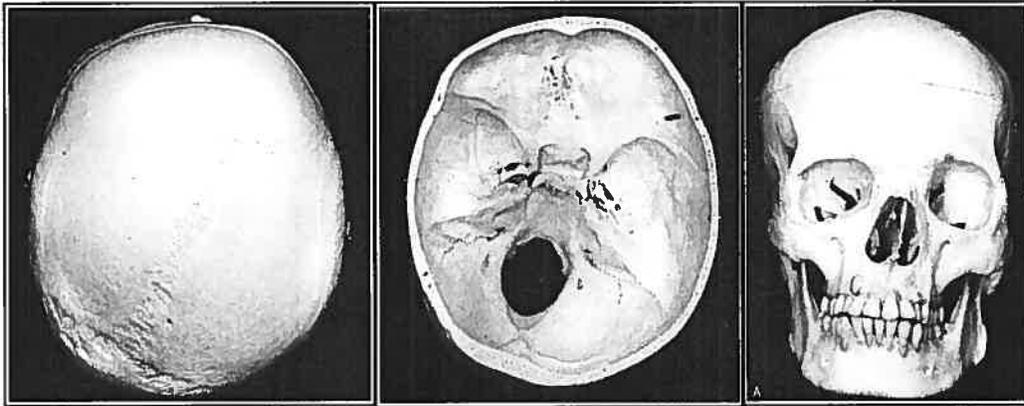


Figure 1.1 Plagiocéphalie unicononale gauche.

Le plan de ce mémoire consiste en :

- Une recension des écrits pour mieux comprendre l'état des connaissances et dégager des objectifs spécifiques.
- Une méthodologie pionnière puisque le sujet n'est à peu près pas exploré.
- Une analyse des résultats et une discussion de ceux-ci.
- Des conclusions qui mèneront, nous le souhaitons, à une meilleure précision dans le diagnostic des patients ayant des craniosynostoses unicononales. Nous souhaitons également susciter de nouvelles avenues de recherche dans ce domaine.

RECENSION
DES ÉCRITS

2. RECENSION DES ÉCRITS

Suite à un bref historique, nous aborderons la terminologie nécessaire à la compréhension du sujet traité. Nous allons classer les différentes synostoses pour ensuite traiter le développement normal du crâne et des sutures. Nous identifierons les multiples étiologies, les diagnostics associés à cette condition et, pour terminer, nous aborderons les traitements qui sont actuellement disponibles.

2.1 Introduction

Cent ans avant J.-C., Hippocrate a observé la variabilité des déformations crâniennes et fait un lien entre ces déformations et le développement des sutures du crâne. Virchow(1851) a observé que les déformations du crâne résultaient d'une inhibition de la croissance à angle droit aux sutures coronales et à une surexpansion compensatoire du crâne aux sutures non impliquées. La craniosynostose est impliquée dans plus de 100 syndromes génétiques et il y a des variations considérables dans le type et le nombre de sutures associées avec le phénotype (Simmons and Peyton, 1947; Anderson and Geiger, 1965; Foltz and Loeser , 1975; Cohen, 1980).

Une compréhension des anomalies craniofaciales implique une appréciation du large spectre des morphologies craniofaciales normales, ainsi que des malformations qui s'y superposent ou qui interfèrent. Jones (1988) et Cohen (1997) suggèrent que les anomalies craniofaciales devraient être interprétées des points de vue de l'anatomie et de la pathologie de développement. Il est important de déterminer laquelle des anomalies multiples représente le défaut primaire dans la morphogenèse et si toutes les anomalies peuvent y être reliées. La connaissance de ces relations est nécessaire dans la détermination de l'étiologie des anomalies

craniofaciales, dans la compréhension de la pathogenèse de ces conditions, fixant les risques de récurrence, et créant des thérapies et des protocoles pour la prévention et le traitement de ces cas.

2.2 Terminologie

2.2.1 Malformation, déformation, perturbation.

Les anomalies craniofaciales peuvent être divisées en trois catégories aussi nommées défauts structuraux: malformations, déformations et perturbations. Les *malformations* sont des défauts morphologiques d'un organe, d'une partie d'un organe ou d'une plus grande région du corps résultant d'un processus de développement intrinsèque anormal. Les *déformations* sont des formations anormales ou un repositionnement d'une partie du corps causé par des forces mécaniques non interrompues. Les *perturbations* sont des défauts morphologiques d'un organe, d'une partie d'un organe ou d'une plus grande région du corps résultant d'une rupture ou d'une interférence avec un processus de développement originalement normal.

2.2.2 Syndrome, séquence.

Selon la période de développement et la sévérité de l'anomalie craniofaciale primaire, on peut observer des patrons variés des multiples anomalies. Un *syndrome* est un patron d'anomalies multiples qui sont reliées pathogénétiquement et connues pour représenter une séquence unique (Ex. : syndrome de Down, de Crouzon ou d'Apert). Une *séquence*, en contre-partie, est un patron d'anomalies multiples qui est dérivé soit d'une seule anomalie primaire

connue ou présumée, soit d'un facteur mécanique (ex. : la séquence de Pierre Robin ou la bande amniotique (amniotic band)).

Alors que les syndromes sont habituellement reliés à de multiples malformations localisées, les séquences peuvent être associées avec les trois défauts structuraux. Des séquences de malformations peuvent survenir suivant une simple formation incomplète de tissus qui initie une chaîne de défauts subséquents. Typiquement ces défauts peuvent affecter différents centres de croissance du complexe craniofacial (i.e. cerveau, synchondrose, nerfs crâniens etc.) et ils résultent habituellement en des malformations craniofaciales plus sévères tel qu'illustrées dans la figures 1 et le tableau I.

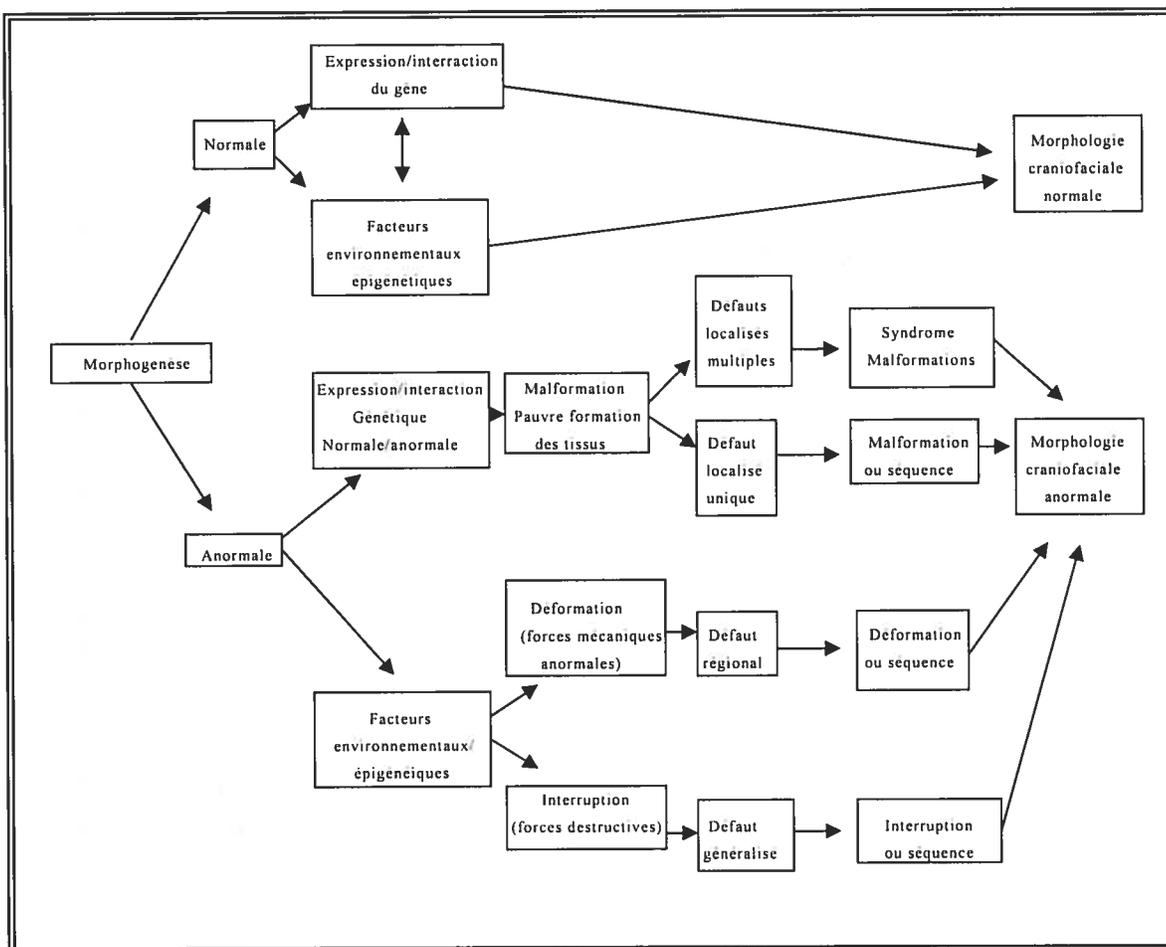


Figure 1 Différents chemins morphogéniques menant à une morphologie craniofaciale normale ou anormale (Mooney et Siegel, 2000).

Caractéristiques	Malformations	Déformations	Interruption
Moment d'apparition	Embryonique	Fœtal	Embryonique
Niveau d'atteinte	Organes	Régional	Généralisé
Mortalité périnatale	+	-	+
Variabilité phénotypique	Modérée	Moyenne	Extrême
Étiologies multiples	Très fréquentes	Moins communes	Moins communes
Interruption du centre de croissance	+	-	+
Interruption du site de croissance	+	+	+
Correction spontanée	-	+	-
Correction posturale	-	+	-
Correction chirurgicale	+	±	+
Taux de récurrence relatif	Élevé	Bas	Extrêmement bas
Fréquence approximative chez les nouveaux-nés	2-3%	1-2%	1-2%

Tableau I Éléments comparatifs de trois types de défauts structuraux (adapté de Cohen, 1997).

2.2.3 Craniosynostose, définition générale

Il s'agit de la fusion prématurée d'un ou de plusieurs os du crâne. Cette condition peut être unilatérale ou bilatérale, associée ou non à un syndrome. Elle peut aussi avoir un degré variable de sévérité. Comme conséquence, la ou les synostoses entraînent une déformation du crâne et de la base crânienne. Cette déformation adopte une morphologie caractéristique selon la suture impliquée. L'étiologie est multiple et n'est toujours pas totalement comprise.

2.2.4 Craniosynostose coronale unilatérale

La définition adoptée dans ce mémoire est la fusion prématurée de la suture entre l'os pariétal et l'os frontal. Elle survient lors de la différenciation finale des tissus du palais secondaire de la 50^{ème} journée post-fertilisation jusqu'à la naissance. Elle est d'un seul côté, gauche ou droit, et est associée ou non à un syndrome. Cette dernière cause une altération de la croissance du crâne, de la base

crânienne, des maxillaires supérieur et inférieur, de même que de tout l'étage moyen du visage. On la nomme aussi la plagiocéphalie unilatérale. La cause est multifactorielle, non expliquée complètement. L'avancement des techniques d'imageries radiologiques, de la biologie moléculaire et du décodage de la séquence du génome humain ont révolutionné la compréhension des mécanismes de développement de l'embryogenèse et de l'étiologie des craniosynostoses.

Nous connaissons maintenant de façon plus détaillée les différents types de synostoses.

2.3 Terminologie et classification

En grande partie, le système de classification reflète le besoin de ceux qui l'ont développé et l'utilisent. Ainsi, les praticiens intéressés dans le traitement utilisent une classification basée sur la forme, le *système morphologique*. Ceux qui s'appuient plutôt sur l'histoire naturelle et les risques de récurrence se concentrent sur l'étiologie ou la cause, le *système génétique clinique*. Les avancements les plus récents en biologie moléculaire élucidant les gènes et les interactions qui ont un impact sur le développement sutural ont mené à un troisième système qui classe les conditions en se basant sur les mutations spécifiques au niveau de gènes spécifiques qui sont impliqués dans l'anomalie de développement, le *système moléculaire génétique*. Tous ces systèmes ont leurs forces et leurs faiblesses et transmettent des informations importantes mais souvent incomplètes au sujet d'un individu précis ou d'un problème clinique.

Le premier système de classification a été publié par Virchow en 1851. Suivant les travaux précédents d'Otto, le système de Virchow est basé sur la forme de la tête et consiste en quatre types majeurs de tête : tête large (macrocéphalie), petite tête (microcéphalie), tête longue (dolicocephalie), et tête courte (brachycéphalie). Les deux dernières sont associées aux craniosynostoses et sont basées sur l'observation voulant que la croissance du crâne continue dans une direction

opposée à la suture fusionnée comme conséquence d'une croissance compensatoire tout au long des sutures adjacentes.

Virchow a établi des liens entre la forme du crâne et la fusion de sutures spécifiques en donnant des termes descriptifs qui sont toujours utilisés de façon large, comme la dolicocephalie pour la suture sagittale, la trigonocéphalie pour la suture métopique et la plagiocephalie pour la suture coronale unilatérale. La plagiocephalie est aussi utilisée pour décrire une déformation du crâne qui présente une asymétrie. La figure 3 résume ces quatre termes communs au niveau clinique. Les chirurgiens se fient toujours largement à cette classification pour planifier les interventions chirurgicales.

Terme	Signification	Suture impliquée
Dolicocephalie	Longue tête	Suture sagittale
Scaphocephalie	Tête en quille	Suture sagittale
Acrocephalie	Tête pointue	Suture coronale
		Coronale/lambdoïde ou toutes les sutures
Brachycephalie	Tête courte	Suture coronale
Oxycephalie	Tête en tour	Coronale/lambdoïde ou toutes les sutures
Turricéphalie	Tête en tour	Suture coronale
Trigonocéphalie	Tête triangulaire	Suture métopique
Plagiocephalie	Tête asymétrique	Coronale unilatérale
		Lambdoïde unilatérale ou positionnelle
Kleeblattshädel	Crâne en trèfle	Plusieurs mais pas toutes les sutures
Dysostoses craniofaciales	Déficience de la face moyenne	Craniosynostose avec implication des sutures de la base crânienne

Tableau II Le système morphologique (Money et Siegel, 2000).

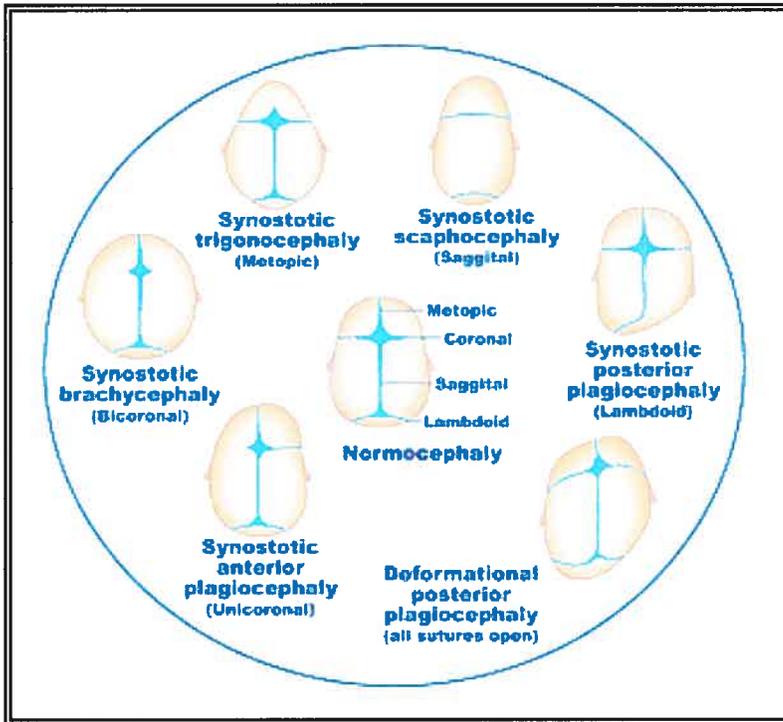


Figure 2 Morphologies retrouvées selon l'endroit de la synostose.

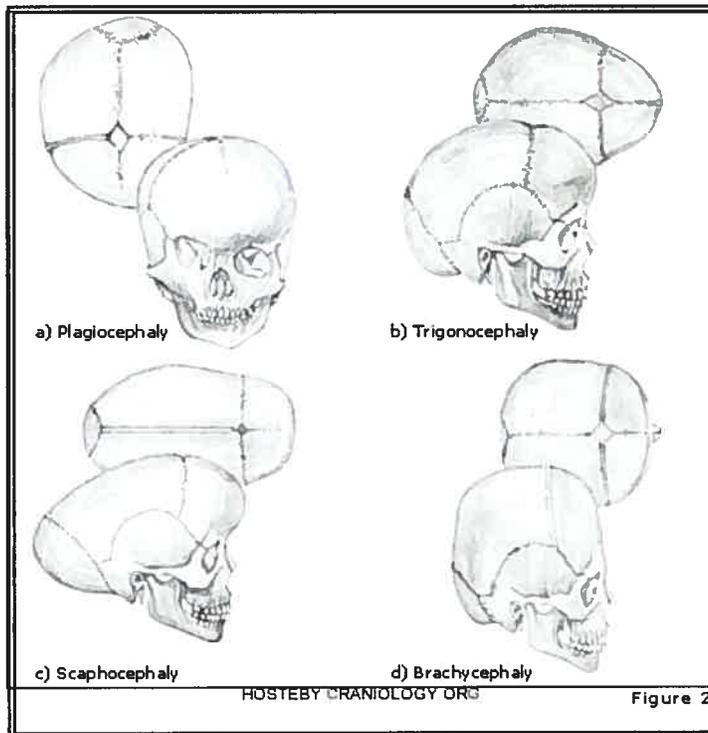


Figure 3 Le système morphologique (Cohen et MacLean, 2000).

Catégorie diagnostique	Nom du désordre	Étiologie
Craniosynostose isolée	Décrite morphologiquement	Inconnue, contrainte utérine ou Mutation de FGFR3
Craniosynostose syndromique	Syndrome de Antley-Bixler	Inconnue
	Syndrome d'Apert	Une des deux mutations communes de FGFR2
	Syndrome Baere-Stevenson	Mutation de FGFR2 ou FGFR3
	Syndrome Baller-Gerold	Mutation de TWIST hétérogène
	Syndrome de Carpenter	Inconnue
	Dysplasie craniofrontonasale	Gène inconnu sur Xp22
	Syndrome de Crouzon	Différente mutations de FGFR2
	Syndrome de Crouzon méso-dermosquelettique	Mutation de FGFR3
	Syndrome de Jackson-Weiss	Mutation de FGFR2
	Syndrome de Muenke	Mutation de FGFR3
	Syndrome de Pfeiffer	Mutation de FGFR1
	Syndrome Saether-Chrotzen	Mutation de TWIST
Syndrome Shprintzen-Goldberg	Mutation de FBN1	

Tableau III Le système moléculaire génétique ou génétique clinique (Mooney et Siegel, 2000).

Au début du vingtième siècle, un pédiatre français, Apert, rapporte un patient avec craniosynostose et syndactylie et propose le terme acrocéphalosyndactylie (ACS) pour décrire cette condition (Apert 1906). Crouzon a suivi avec un rapport sur l'hérédité d'une dysostose craniofaciale (Crouzon, 1912). Même si la cause de la majorité des craniosynostoses reste largement inconnue pendant presque tout le vingtième siècle, l'étiologie génétique de plusieurs synostoses complexes ou syndromiques a été notée suite à l'observation de récurrences dans certaines familles. De plus, des défauts des membres ont été observés répétitivement en association avec les synostoses à tel point que 80% des syndromes associés avec des craniosynostoses ont impliqué des anomalies des membres (Cohen, 1980).

Tenant de réconcilier la terminologie descriptive avec la compréhension génétique qui émerge, on a déjà décrit ces syndromes à l'aide de racines grecques et latines, rendant la nomenclature encombrante, comme dans : "acrocéphalopolysyndactylie" pour décrire le syndrome de Carpenter. Ainsi, on a

fait marche arrière en redonnant aux syndromes le nom des médecins qui y furent associés. Ces noms, sont largement utilisés en pratique de tous les jours.

Au début des années 1990, plusieurs gènes associés à des syndromes craniosynostotiques ont été identifiés. Peu après, Muenke et ses collègues (1997) ont proposé une nomenclature qui reflétait la pathogenèse moléculaire. Mais, on s'est aperçu que l'hétérogénéité moléculaire et clinique pouvait exister dans différents désordres, comme pour le syndrome de Pfeiffer qui présente une mutation génétique aussi présente dans le syndrome de Crouzon.

Chaque système utilisé actuellement a ses limitations. En attendant qu'un système capable de communiquer non seulement la pathogenèse moléculaire mais aussi l'information relatant le phénotype, le pronostic et les risques de récurrence spécifiques aux patients ou familles en question soit développée, il est peu probable que les cliniciens utilisent une terminologie uniforme.

2.3.1 Classification des plagiocéphalies frontales

Dans une étude publiée par Bruneteau et Mulliken (1992), la plagiocéphalie est un terme plutôt général signifiant une asymétrie congénitale du front ou de la partie antérieure de la tête. Il est important de souligner d'abord que la plagiocéphalie peut impliquer la partie antérieure dans la région de la suture coronale ce qu'on appelle plagiocéphalie antérieure. Elle peut aussi impliquer la région de la suture lambdoïde, ce qu'on appelle alors plagiocéphalie postérieure.

Ces auteurs classifiaient les plagiocéphalies en trois types :

- *synostotique*, impliquant une synostose;
- *compensatoire* ; pour compenser une diminution ou excès de croissance locale ;
- *déformationnelle*, lorsqu'une mauvaise position de la tête causée par un torticolis est en cause (64% des cas).

Il va de soi que le traitement est différent selon l'étiologie de la plagiocéphalie :

- a) traitement chirurgical sérieux,
- b) simple modification de la posture de l'enfant,
- c) port d'un casque pour modifier la forme du crâne.

2.3.2 Plagiocéphalie sans synostose (déformationnelle)

La plagiocéphalie postérieure est une cause très commune de tête asymétrique associée à un aplatissement occipital ipsilatéral. L'augmentation de la fréquence de cette condition a été associée avec la campagne 'dodo sur le dos' initiée dans les années 1992, pour diminuer l'incidence du syndrome de la mort subite du nouveau-né ou SIDS en langue anglaise (Argenta et al., 1996). Si laissé dans la même position pour une période de temps prolongée, le crâne du nouveau-né peut facilement se déformer car il est malléable. De plus, les enfants ont une capacité limitée à bouger leur tête durant les premiers mois de leur vie due à la faiblesse des muscles de leur cou. Les torticolis, la raideur des muscles de la nuque, peuvent compliquer la situation en empêchant l'enfant ou le parent de repositionner la tête.

Les forces de déformation aplatissent le crâne en région occipitale et, comme un ballon dégonflé, il aura tendance à rester dans cette position. Les forces persistantes aplatissent toute la région occipitale et poussent le front et les oreilles vers l'avant. Dans les cas extrêmes, les os des joues, les articulations et la mandibule peuvent être impliqués. Ceci mène à une forme de tête typique en parallélogramme qui est différente des synostoses unicoronaux ou unilambdaïdes (Mulliken et al., 1999). D'autres facteurs, comme un travail prolongé, une position fœtale anormale, des naissances multiples, ont aussi été associés à la plagiocéphalie sans synostose. Pour améliorer la forme de la tête, on peut changer la position de la tête intentionnellement, ou utiliser des appareils de positionnement. Garder l'enfant assis quand il est éveillé aide aussi à améliorer la situation. L'utilisation d'un casque moulant préformé porté 23 heures par jour jusqu'à ce que l'enfant ait un an peut s'avérer efficace quand les mesures plus conservatrices n'ont pas porté fruits. Il est important de référer tôt, soit avant 6 mois, car le succès du casque est nettement moindre après un an.

Pour la plagiocéphalie postérieure, il est important de porter une grande attention au diagnostic. Huang et al. (1996) rapportent que de nombreux enfants venant des multiples centres de disharmonies craniofaciales aux Etats-Unis, ont subi des chirurgies intra-crâniennes pour des plagiocéphalies non-synostotiques. En fait, dans une étude de 102 patients avec plagiocéphalie postérieure, on rapporte que seulement 3,1% de ceux-ci ont une synostose réelle. Ces patients avaient des déformations typiques ailleurs au niveau du crâne et un déplacement inférieur et postérieur de l'oreille ipsilatérale. Il n'est donc pas surprenant de voir que dans plusieurs centres de disharmonies craniofaciales, le CT scan haute résolution, qui permet de visualiser la reformation de surface osseuse en trois dimensions soit maintenant un standard diagnostique. De plus, on note dans cette étude que l'un des critères diagnostiques pour identifier une synostose est la déviation du menton, une des rares allusions à la déviation mandibulaire.

2.4 Incidence

2.4.1 Prévalence

La craniosynostose est une malformation majeure avec une prévalence à la naissance d'environ 1 sur 2100 à 3000 nouveaux-nés, pour une variété de groupes ethniques et raciaux (Chung and Myrianthopoulos, 1975; Hunter and Rudd, 1976, 1977; Lammer et al., 1987a, 1987b; Lajeunie et al., 1995, 1996, 1998). La craniosynostose non syndromique (comme facteur isolé) est plus fréquente que la craniosynostose syndromique (associée à d'autres malformations). La synostose sagittale est la plus commune des synostoses non syndromiques avec une prévalence à la naissance de 1 sur 5000. Approximativement 72% des cas sont sporadiques, avec une prépondérance masculine de 3,5 :1. Aucun lien avec l'âge paternel ou maternel n'a été rapporté; 6% des cas sont familiaux et habituellement transmis de façon autosomique dominante avec 38% de pénétrance.

Les synostoses coronales isolées sont 50% moins fréquentes que les synostoses sagittales (94 par rapport à 190 par million de naissances respectivement), soit une naissance sur 10 638 (Hunter and Rudd, 1976). Les cas sporadiques comptent pour environ 61% de tous les cas coronaux avec une prépondérance féminine de 2 :1 et un lien avec l'âge avancé du père. Il y a plus de cas familiaux pour les synostoses coronales que pour les sagittales. De 10% à 14% des cas de synostoses coronales non syndromiques sont transmis de façon autosomique dominante, avec 60% de pénétrance. La plupart des craniosynostoses autosomiques dominantes incluent la suture coronale. Quand la craniosynostose fait partie d'un syndrome, elle est habituellement associée à une malformation de la face, des os longs, des oreilles et/ou du coeur.

2.4.2 Genre (sexe)

La littérature décrit, de façon constante, une prépondérance de plagiocéphalie coronale chez la femme. Certains auteurs en font état, tel que décrit plus haut, en le quantifiant, d'autres ne font que souligner cette constatation. Il n'y a pas à notre connaissance, de données plus précises. Mulliken et al. (2004) confirment aussi cette tendance dans une étude sur 47 patients ayant une synostose unicoronale. On y note une prépondérance féminine de 2 :1.

2.4.3 Race (ethnie)

Nous n'avons rien trouvé dans la littérature qui rapporte une prépondérance pour une race ou une autre. Cohen (1977) a observé des craniosynostoses autant dans les populations noires et blanches que dans les populations asiatiques.

2.5 Embryogenèse craniofaciale

Il est important de comprendre la formation normale de l'embryon et des structures craniofaciales pour mieux analyser les mécanismes anormaux.

2.5.1 Appareil branchial.

Les arcs branchiaux, qui donnent naissance à de multiples structures de la tête et du cou, commencent leur développement au début de la 4^{ème} semaine *in utero*, résultant de la migration des cellules de la crête neurale dans la région de la tête et du cou. Six arcs branchiaux bilatéraux (I à VI) apparaissent de façon graduelle dans une séquence céphalo-caudale, avec un cinquième qui dégénère entièrement et donc la courte durée de vie ne permet de générer aucune structure. On présume que le sixième arc fusionne avec le quatrième (Bishara, 2001). Les arcs sont séparés par des fissures (clefts) branchiales à l'extérieur et par des poches (pouches) à l'intérieur. Chaque arc (supporté par un cartilage spécifique) a un dérivé squelettique, musculaire, nerveux et vasculaire qui contribue à la formation de la tête et du cou (Ferguson, 1991).

Le premier arc, aussi appelé arc mandibulaire, est formé de deux procès séparés : les proéminences maxillaire et mandibulaire. Le procès maxillaire se différencie en os maxillaire, os zygomatique et apophyse zygomatique. Le procès mandibulaire donne le cartilage de *Meckel* (et ses dérivés; le ligament sphénomandibulaire, le marteau et l'enclume) et la mandibule (Bishara, 2001). De plus, les muscles de la mastication, le digastrique antérieur et le mylohyoïdien, sont également dérivés du premier arc branchial. À noter que la mandibule n'est pas le remplacement osseux du cartilage de *Meckel*, elle est plutôt une concentration du tissu mésenchymateux longeant ce dernier et qui produit une ossification intra-membraneuse donnant le corps de la mandibule. Finalement, le cartilage de *Meckel* évolue pour donner le ligament sphénomandibulaire et deux os de l'oreille moyenne, l'enclume et le marteau (Proffit et Field, 2000).

2.5.2 Développement de la face

Le développement de la face humaine survient, pour la majeure partie, entre la quatrième et la dixième semaine *in utero* (Ferguson, 1991; Jonhston, 1997). Essentiellement, la face commence à se former quand les cinq proéminences (la

frontonasale, la maxillaire gauche, la maxillaire droite et les deux mandibulaires) qui entourent la cavité orale (stomatodeum), s'élargissent et se déplacent de façon prédéterminée. Premièrement, les parties distales des deux proéminences mandibulaires croissent vers l'avant et se fusionnent à la ligne médiane pour former le menton et la lèvre inférieure (Johnston, 1997). En même temps ou juste après, l'épithélium couvrant la proéminence frontonasale s'épaissit en régions circulaires bilatérales appelées les placodes olfactives (disques nasaux). Ces placodes s'amincissent graduellement pour finalement disparaître, menant à la formation des ouvertures nasales (O'Rahilly et Muller, 1987). Les tissus mésenchymateux environnant se projettent vers le rebord orbitaire inférieur formant les proéminences nasales, la latérale et la médiane. Par la suite, les proéminences maxillaires prolifèrent et croissent l'une vers l'autre en direction du procès médian pour finalement se fusionner. Au même moment, les procès latéraux médians s'approchent l'un de l'autre formant le segment intermaxillaire. Ce segment donne le filtrum de la lèvre supérieure, les quatre incisives et leur parodonte, tout comme le palais primaire (le prémaxillaire). Finalement, le coin de la bouche est délimité par la fusion des procès maxillaires et du procès mandibulaire (Johnston, 1997) Fig2.7

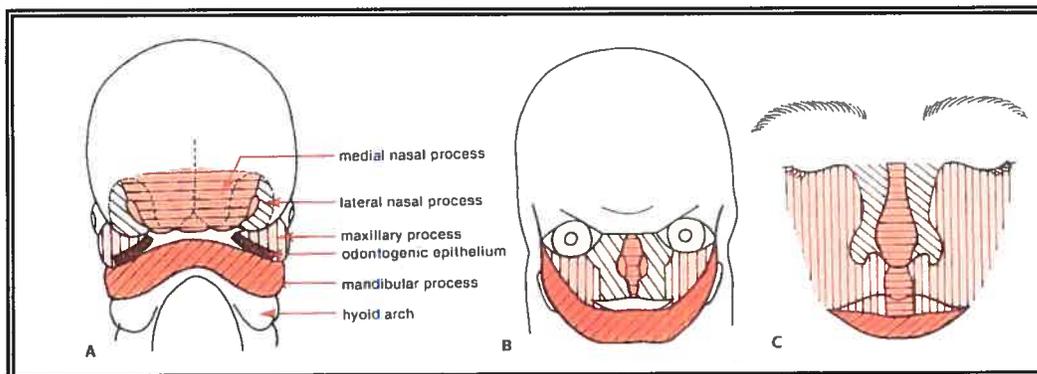


Figure 4 Embryon humain. A: 4 semaines et demie. B: 6 semaines. (Bishara, 2001).

Il est à noter que le phénomène de fusion entre les différents procès de la face implique une adhérence entre les cellules épithéliales de chaque côté (qui subissent une différenciation de surface) pour former une jonction épithéliale, qui

dégénère par la suite par mort cellulaire et par transformation épithélio-mésenchymateuse. Les cellules épithéliales en contact se transforment en cellules mésenchymateuses et participent activement à cette fusion (Ferguson, 1988).

2.5.3 Développement de la voûte crânienne

On peut la décrire sommairement comme étant composée des os qui couvrent la partie supérieure et externe du cerveau. Elle est constituée de multiples os plats qui sont formés directement par formation osseuse intra-membraneuse, sans précurseur cartilagineux. À partir du moment où l'ossification commence au niveau de plusieurs centres, ce qui annonce la formation des unités osseuses anatomiques, le processus de croissance résulte d'une activité périostéale à la surface des os. La croissance et le remodelage surviennent en premier lieu aux lignes de contact périostées entre les os adjacents du crâne et les sutures crâniennes; l'activité périostéale change aussi les surfaces intérieures et extérieures de ces os plats.

À la naissance, les os plats du crâne sont plutôt largement séparés par du tissu conjonctif relativement lâche.

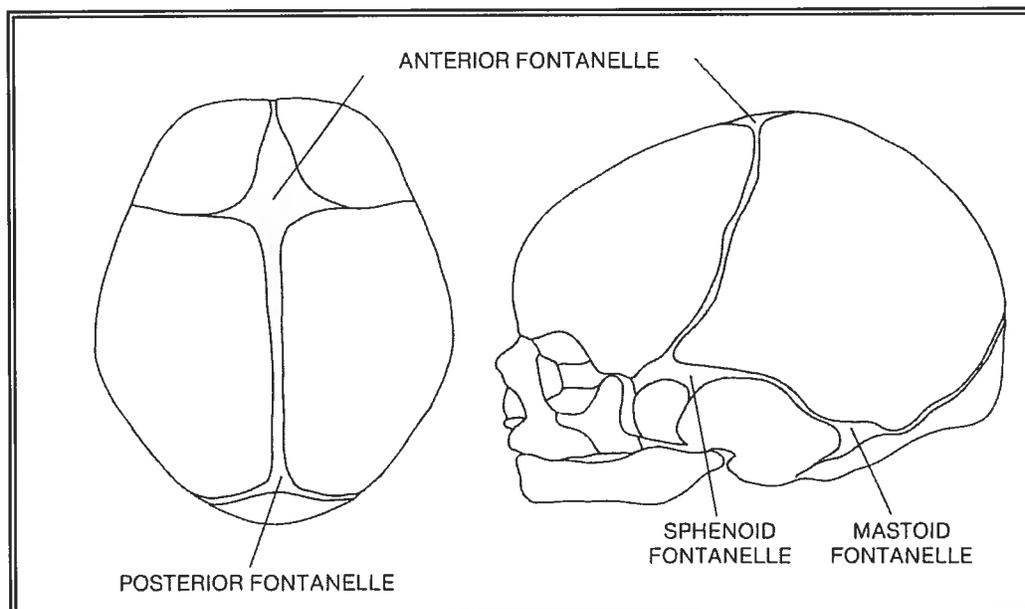


Figure 5 Les fontanelles chez le nouveau-né (Proffit et Field, 2000).

Ces espaces ouverts, les fontanelles, permettent au crâne de se déformer en souplesse à la naissance. Ceci est important afin de permettre à une tête relativement large de passer tout au long du chemin naturel suivi lors de l'accouchement. Après la naissance, le tissu osseux le long des rebords des fontanelles élimine ces espaces ouverts assez rapidement, mais les os demeurent séparés par une suture périostée mince pour plusieurs années, se fusionnant chez l'adulte.

Malgré sa petite échelle, l'apposition d'os nouveau à ces sutures est le mécanisme majeur de croissance de la voûte crânienne. Même si la majorité de la croissance survient aux sutures, il y a une tendance pour l'os à se résorber à la surface intérieure de la voûte crânienne alors qu'au même moment, du nouvel os s'appose sur la surface extérieure. Ce remodelage des surfaces intérieures et extérieures permet des changements de contours lors de la croissance.

2.5.4 Développement de la base crânienne

Contrairement à la voûte crânienne, les os de la base crânienne sont initialement formés de cartilage et, plus tard, transformés en os par ossification endochondrale. Ceci est particulièrement vrai dans les structures médianes. Quand l'une d'elles se déplace latéralement, la croissance aux sutures et le remodelage deviennent plus importants, mais la base crânienne demeure essentiellement une structure médiane. La situation est toutefois plus compliquée que pour les os longs avec leurs épiphyses.

Les centres d'ossification apparaissent tôt dans la vie embryonnaire dans le chondro-crâne (chondrocranium), indiquant la position future de l'os baso-occipital, de l'os sphénoïde et de l'os ethmoïde, tous trois formant la base du crâne (Fig. 6). Lors de l'ossification, des bandes de cartilage appelées synchondroses persistent entre les centres d'ossification.

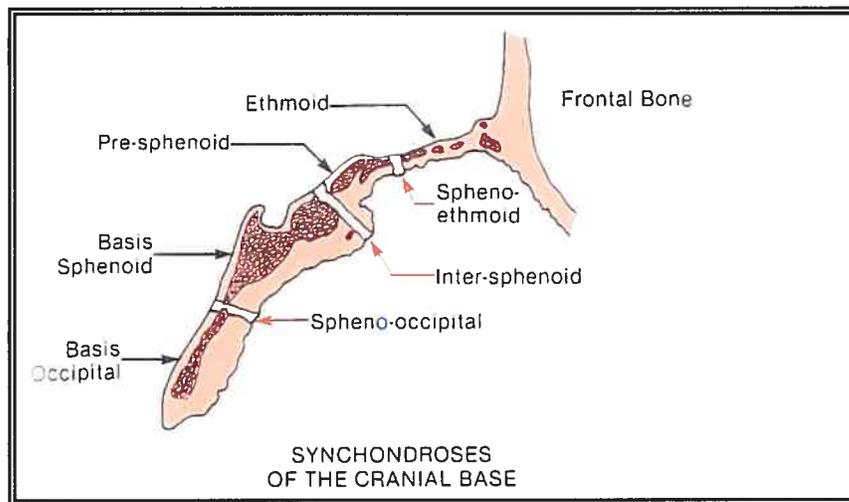


Figure 6 Base crânienne (Proffit et Field, 2000).

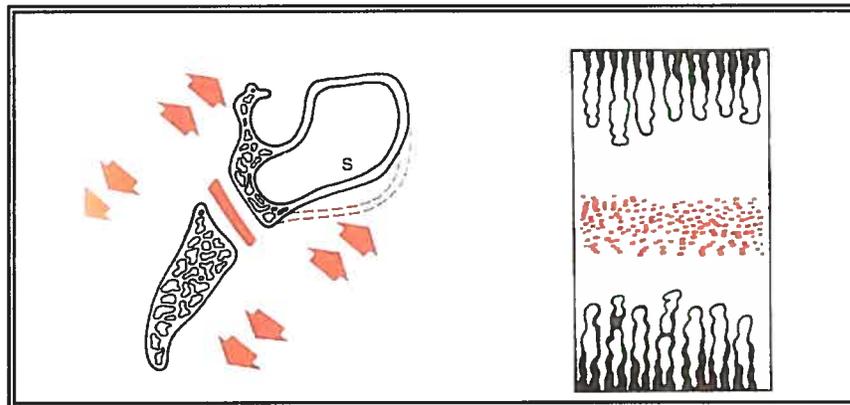


Figure 7 Croissance de la synchondrose sphéno-occipitale (Proffit et field, 2000).

Ces importants sites de croissance sont des synchondroses entre l'os occipital et l'os sphénoïde, soit la *synchondrose sphéno-occipitale*. Il existe aussi la *synchondrose inter-sphénoïde*, entre deux parties du sphénoïde, et la *synchondrose sphéno-ethmoïdale*, entre l'os ethmoïde et l'os sphénoïde. Du point de vue histologique, une synchondrose ressemble à une épiphyse à deux côtés (voir figure 2.9, 2.10). L'espace entre ces deux os constitue un cartilage de croissance. La synchondrose est une zone d'hyperplasie cellulaire au centre avec des bandes de cellules cartilagineuses qui mûrissent en s'étendant dans les deux directions pour être remplacées par de l'os. Contrairement aux cas des os longs, il en résulte une articulation immuable.

2.5.5 Formation d'une suture : aspect moléculaire

La formation d'une suture peut être décrite de la façon suivante (fig. 2.8) :

- Des signaux inductifs, provenant des extrémités osseuses qui s'approchent, permettent à celles-ci de dévier l'une de l'autre ou de se superposer sans que la fermeture de la suture ne survienne. Ces signaux indépendants proviennent de la dure-mère ou du périoste ;
- Une fois que les extrémités se superposent, un signal provenant de la dure-mère maintient la présence ou la passivité de la suture nouvellement formée. Des signaux ostéogéniques (flèches pleines) de la dure-mère causent un épaissement des os par déposition et minéralisation de tissu ostéoïde sur la surface périostée. Ces signaux ostéogéniques peuvent être continus tout au long de la dure-mère avant la formation de la suture (flèches pointillées);
- Une fois que la suture est stabilisée, ils signalent à la dure-mère sous-jacente de cesser la production de signaux ostéogéniques;
- En l'absence de signaux ostéoinhibiteurs de la suture, la dure-mère sous-jacente reste continuellement ostéogénique (flèches pleines), créant un signal prépondérant dans la suture et résultant en l'oblitération osseuse de la suture. Le périoste est adjacent (Opperman, 2000).

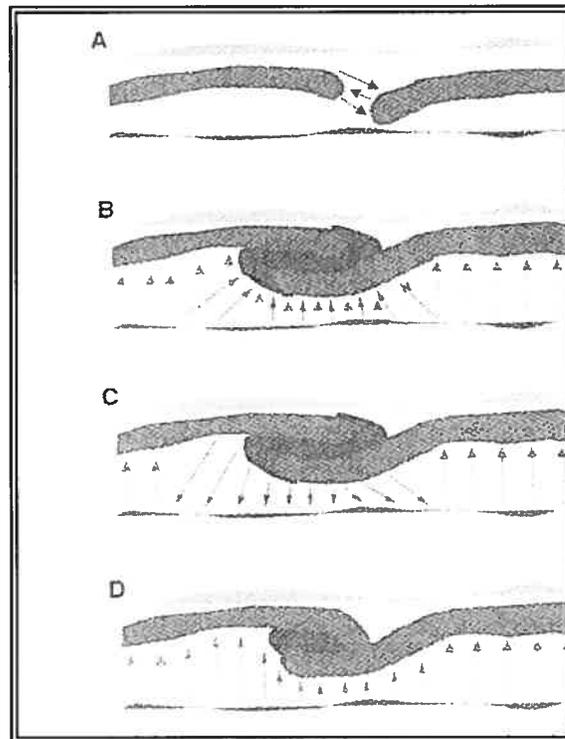


Figure 8, La formation d'une suture (Opperman, 2000).

2.5.6 Conclusion

La connaissance approfondie de l'embryogenèse est essentielle pour comprendre les mécanismes menant à une pathologie donnée. Il est important de souligner qu'une pathologie est souvent multifactorielle et que des liens étiologiques existent entre certaines pathologies qui sont, donc, apparentées. D'un autre côté, l'analyse des conséquences d'une pathologie peut aussi nous fournir des pistes pour la compréhension du développement normal.

2.6 Développement de la malformation

2.6.1 Altérations des mécanismes de développement; aspect moléculaire

Plusieurs altérations des mécanismes de développement mènent aux nombreuses malformations craniofaciales. Nous avons vécu de rapides avancements dans la compréhension des mécanismes de développement normaux, spécialement au niveau moléculaire. Les nouvelles informations amènent un nouvel éclaircissement sur les relations entre le développement et l'évolution des mécanismes de développement anormaux.

Des altérations de développement dans la formation de la couche germinale (germ layer) survenant très tôt peuvent mener à des malformations rapprochées du cerveau ou du massif facial. Elles sont quelquefois associées à l'holoprocéphalie (single-cavity forebrain). Ceci inclut la cyclopie, l'arhiencéphalie, certains types de fissures palatines et le syndrome alcoolo-fœtal. Le rôle apparent de la mort excessive ou prématurée des cellules mésodermiques est associé à la pathogenèse des malformations otocéphaliques (ear, head) incluant l'absence de la mandibule (agnathie)(Jonhston et Bronsky,1995).

Il a été observé que la mort cellulaire fait partie d'un bon nombre de malformations. L'embryon utilise les cellules mortes comme un mécanisme normal à de nombreux points dans le développement. Ce type de mort cellulaire est généralement appelé "mort cellulaire programmée" et est quelquefois associé à l'apoptose (apoptosis). Ce phénomène est impliqué dans la segmentation de la tête et dans la formation des doigts. Elle est aussi impliquée dans l'élimination des cellules qui ne sont plus nécessaires. C'est quand la mort cellulaire est excessive ou qu'elle survient au mauvais moment que les anomalies de développement surviennent, comme dans le syndrome alcoolo-fœtal ou dans le syndrome de Treacher Collins. S'ajoutent aussi à cela les altérations possibles de la croissance, des mouvements morphogénétiques de l'émergence (merging) et de la fusion retrouvée dans la pathogenèse des fissures faciales(Graham et al.,1996). Des facteurs environnementaux peuvent aussi influencer ces mécanismes. Par exemple,

l'acide folique en supplément prévient les défauts du tube neural et les fissures faciales. La cigarette est aussi un facteur en cause dans les cas de fissures, ce qui met en évidence la dimension multifactorielle entourant les altérations de développement (Young et al.,2000).

2.6.2 Évolution et développement craniofacial.

Le développement normal est accompli par la différenciation progressive des cellules embryonnaires qui sont grandement aidées par les mouvements cellulaires embryonnaires et les changements de formes (morphogéniques) qui font migrer les groupes de cellules d'une partie de l'embryon à une proximité intime de celles d'une autre partie. Des interactions inductives entre ces groupes de cellules sont d'une telle nature que les cellules réceptrices sont capables de quelques différenciations par elles-mêmes sans, pour autant, la présence continue des tissus inducteurs. La régulation moléculaire de telles interactions, tout comme les mécanismes par lesquels les patrons de développement surviennent à l'intérieur d'une population de cellules pour donner la création de structures individuelles comme les os, les muscles et les dents, sont maintenant mieux compris. Un grand nombre de molécules "messagères" (signalling) ont été identifiées, tout comme plusieurs gènes cibles qui modulent leurs effets. (Johnston, 1993).

On retrouve deux types de molécules "messagères" (figure 2.10) :

1. Celles qui entrent dans le noyau et se combinent avec des récepteurs, ce qui résulte en un complexe agissant sur les gènes pour altérer leur fonction;
2. Des molécules qui altèrent les gènes indirectement à travers des récepteurs à la surface des cellules.

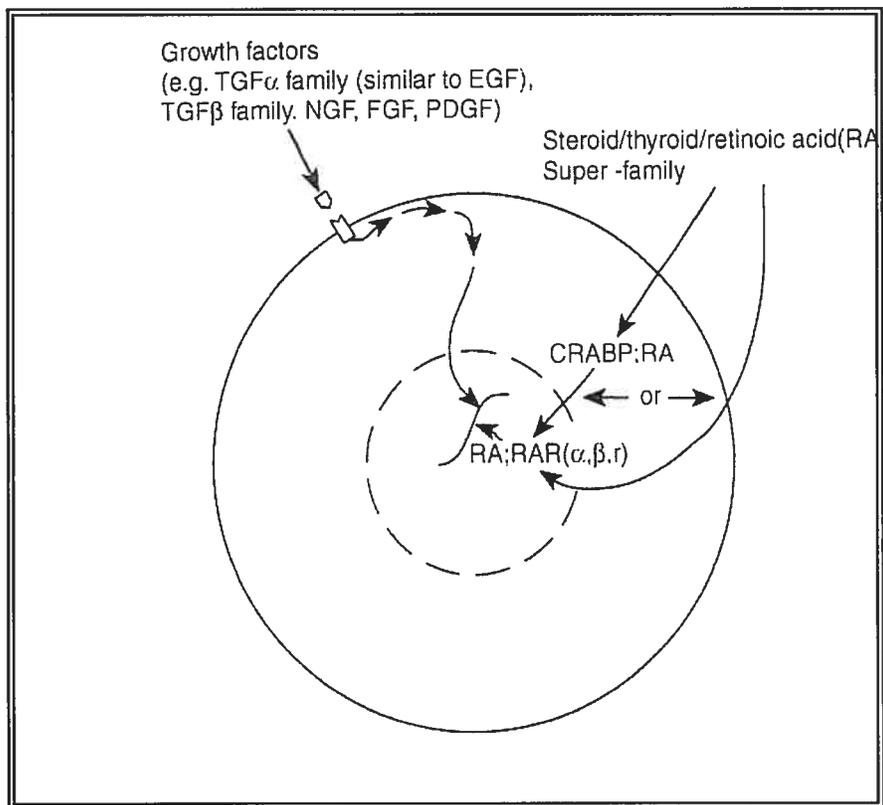


Figure 9 Deux types de molécules messagères. (Johnston , 1993).

La cible éventuelle de ces molécules messagères est fréquemment des gènes homéotiques qui produisent des facteurs de transcription contenant un segment (box) qui relie les facteurs aux gènes cibles dans la même cellule, leur permettant ainsi d'altérer l'activité de ce gène. Il y a ainsi des familles de gènes dérivés du même gène ancestral dans le noyau cellulaire. La duplication et la rétention de matériel chromosomique a mené à une quantité de redondances; seulement une petite quantité du matériel génétique est, en pratique, activée. Cette redondance a toutefois permis la modification de gènes dupliqués sans menacer la survie de l'organisme.

Des changements évolutifs similaires dans les gènes régularisant la formation des facteurs de croissance et de leurs récepteurs ont aussi eu lieu, ce qui fait que des molécules très rapprochées peuvent avoir des fonctions différentes. Les noms de ces facteurs de croissance sont reliés surtout à leur découverte et ont habituellement peu de lien avec leurs fonctions embryonnaires. Pour cette raison,

on utilise souvent des abréviations; par exemple, la famille des facteurs de transformation de croissance A (TGF-A) est reliée de près au facteur de croissance épidermique (EGF); probablement que ces facteurs sont des dérivés du même gène ancestral.

Un deuxième niveau de complexité provient de la duplication et de la modification des récepteurs pour les molécules messagères. La découverte qui a prouvé que ces modifications cellulaires spécifiques sont reliées à des malformations spécifiques a constitué une percée majeure. À titre d'exemple, mentionnons les récepteurs FGFR2 modifiés des syndromes de Crouzon et Apert, et les récepteurs modifiés FGFR3 pour l'achondroplasie. Ces mutations vont nous renseigner sur les sutures normales et anormales (Crouzon et Apert). Msx-1 est impliqué dans un autre type de craniosynostose.

2.6.3 Les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes

Il s'agit de protéines avec des récepteurs de type tyrosine kinase transmembranaire. Elles sont composées d'un domaine extracellulaire avec trois domaines "immunoglobulin-like" (IgI, IgII, IgIII), un domaine transmembranaire et un domaine "split tyrosine kinase" (fig.10). (Jaye et al., 1992;Jonhson et Williams,1993). La conformation des domaines "Ig-like" est maintenue en partie par des liens disulfures créés entre les résidus de cystéine (Plotnikov et al., 1999). Il y a quatre récepteurs tyrosine kinase dans cette famille de protéines. On a noté que trois de ceux-ci (FGFR1, FGFR2, FGFR3) ont subi des mutations dans 15% à 20% de tous les cas de craniosynostoses.

Les patrons d'expression des FGFR1-2-3 dans le développement du crâne (calvarium) prédisent des craniosynostoses dans le cas de mutations des récepteurs. Chacun de ces récepteurs, tout comme leurs liens (ligands), ont leurs propres patrons d'expression. Avant l'ossification du crâne humain, FGFR1 est présent dans le mésenchyme de la tête et FGFR2 est présent dans l'épiderme et les condensations mésenchymateuses. Le FGFR3 IIIc "isoform" est quant à lui présent à un plus bas niveau dans l'épiderme et dans le mésenchyme basal de la tête. Durant l'ossification des voûtes membraneuses du cerveau, FGFR1 et

FGFR2, et à un plus faible niveau FGFR3, sont exprimés dans le mésenchyme, autour de l'os minéralisé (avant la sécrétion ostéoblastique des ostéoïdes). À 18 semaines, les sutures apparaissent à la périphérie des centres d'ossification fusionnés ou des os du crâne. Il y a de hauts niveaux de FGFR1 et FGFR2 et un bas niveau de FGFR3 IIIc aux niveaux des fronts ostogéniques des sutures.

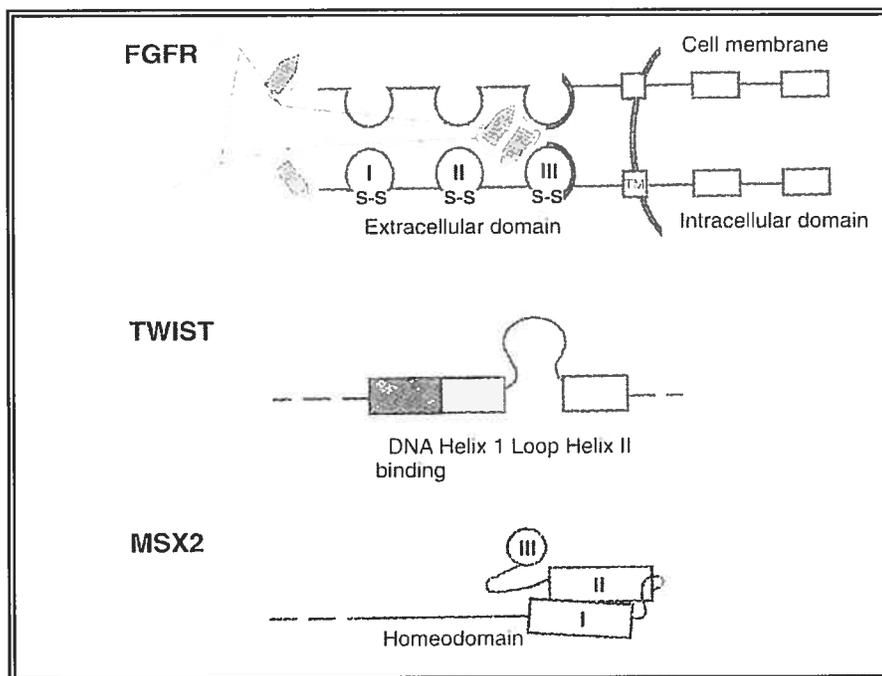


Figure 10 Les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes. Diagramme des protéines codées par les gènes défectueux des craniosynostoses. (Lewanda et Jabs, 2001).

2.6.4 Développement du cartilage et des os

Les FGF sont reconnus pour stimuler la différenciation rapide des cellules mésenchymateuses dans les chondroblastes post-mitotiques, ralentissant ainsi la croissance cartilagineuse de ceux-ci. La distribution de facteurs messagers, récepteurs et gènes homéotiques impliqués dans le développement des sutures est illustré à la fig.11. L'augmentation des mutations de fonction de FGFR2 semble mener à des craniosynostoses. Ces mutations stimulent les cellules mésenchymateuses à se différencier en ostéoblastes, provoquant ainsi la formation osseuse et la fermeture prématurée de la suture. Différentes mutations vont donner

différents syndromes. Le syndrome de Crouzon dépend de plusieurs mutations, alors que la vaste majorité des syndromes d'Apert dépend de la même mutation. Dans la craniosynostose de type Boston, c'est une anomalie de MSX2 qui crée la synostose.

2.6.5 Croissance de la voûte crânienne avec synostoses

Il s'agit de la croissance et du développement de plusieurs os rapprochés dans des régions environnantes chez l'enfant en croissance. La longueur totale de la boîte crânienne à la naissance est de 63% de sa longueur attendue à l'âge adulte. À 1 an, sa longueur totale est de 82%; elle est de 89% à 3 ans, et approximativement de 91% à 5ans. La base crânienne antérieure (basio-nasion) atteint environ 56% de sa longueur adulte à la naissance et 70% à deux ans. Pour ce qui est des changements dans la largeur de la base crânienne, celle-ci est d'environ 100 mm à la naissance, de 150 mm à 6 mois, et de 170 mm à 12 mois. Par la suite, les changements dans la largeur de la base crânienne diminuent à environ 0,5-1 mm par année de 3 à 14 ans. La majorité de cette croissance est reliée à l'augmentation de volume du cerveau. Son poids à la naissance est d'environ 50% de celui de l'adulte. Il est de 80% à 3 ans, et de 90% de 5 à 8 ans d'âge (Enlow et Hans, 1996). Il s'agit de valeurs moyennes, et on retrouve des variations selon le genre ou la différence raciale.

L'angle de la base crânienne (N-S-Ba) est mesuré dans le plan sagittal. De façon normale, cet angle change avec la croissance du cerveau et subséquemment avec la croissance des fosses antérieures et moyennes. Ainsi, à la 4^{ème} semaine embryonnaire, l'angle est d'environ 150°, avec une réduction à 128° à 8 semaines, 120° à 10 semaines pour ensuite augmenter entre 125° et 130° à environ 15 semaines, pour se maintenir par la suite (Burdì, 1965; Enlow et McNamara, 1973; Riolo et al., 1974).

Le lien entre les craniosynostoses et l'angle de la base crânienne n'est pas clair. Les variations ont été attribuées à une pression intra-crânienne accrue et à un

déplacement vers le bas de l'os sphénoïde qui en résulte. La variation de cet angle aura un impact sur les régions voisines comme le pharynx (Burdi, 1976) et les voix respiratoires.

2.6.6 Caractéristiques morphologiques des synostoses coronales unilatérales.

Elles résultent en un front et une arcade sourcilière reculés du côté de la synostose et en une protrusion de ces deux mêmes structures du côté controlatéral. Le sourcil est relevé du côté ipsilatéral et la dimension verticale de la fisure palpébrale est augmentée, donnant un aspect plus vertical à l'orbite. Le globe oculaire est quelquefois plus haut, de même que la pupille, créant ainsi une dystopie (asymétrie) verticale. Un enfant plus âgé avec une synostose coronale unilatérale non traitée démontre une asymétrie du squelette facial. On note aussi une réduction en hauteur de la mandibule et du maxillaire du côté ipsilatéral, résultant en une inclinaison du plan occlusal (Kane et al., 2000). La synostose restreint aussi la croissance de l'os sphénoïde, ce qui conduit à une réduction de la dimension antéro-postérieure de la fosse crânienne antérieure. Conséquemment, la base endocrânienne antérieure dévie vers le côté ipsilatéral. De la même façon, l'ectocrâne (ectocranium, voûte crânienne) dévie aussi du côté ipsilatéral. Si la situation n'est pas corrigée, il peut en résulter une déviation de la face et une déviation du plan occlusal. Toutefois, la base crânienne postérieure demeure inchangée. Le plafond de l'orbite, formé de la grande aile du sphénoïde, est relevé et la forme de l'orbite ipsilatéral devient plus vertical comparativement à un orbite plus horizontal du côté controlatéral (Lo. Marsh et al., 1996). De plus, la cloison nasale est déviée du côté ipsilatéral (fig.2.12).



Photos 1 . Radiographie d'une patiente avec plagiocéphalie unicononale.



Photo 2 et 3 Aspect clinique de la plagiocéphalie.

2.7 Étiologie

Les étiologies des craniosynostoses en général et des synostoses coronales en particulier sont complexes, multifactorielles et surtout, elles ne sont toujours pas complètement comprises. L'avancement de la science nous permet de mieux comprendre l'aspect génétique qui était considéré comme responsable depuis longtemps puisqu'on avait établi des liens familiaux parmi les patients atteints. D'autres causes sont aussi environnementales ou proviennent d'un récepteur de facteur de croissance de fibroblastes comme les FGFR, tel que discuté en 2.6.3.

2.7.1 Phénotype et génotype des craniosynostoses

Les syndromes les plus courants incluant les craniosynostoses autosomiques sont Crouzon, Apert et Saethre-Chotzen. La variabilité phénotypique de ces conditions représente le spectre phénotypique associé à une mutation des récepteurs de croissance fibroblastique 2 (FGFR 2). Les syndromes de Pfeiffer, Jackson-Weiss, et Beare-Stevenson et les craniosynostoses coronales non syndromiques peuvent être causés par des mutations d'autres membres de la même famille de récepteurs, démontrant ainsi une hétérogénéité génétique.

2.7.2 Facteurs génétiques

Il semble maintenant acquis que deux processus pathologiques distincts mais inter-reliés peuvent résulter en l'oblitération prématurée de la suture. *Le premier processus* est relié à l'expression élevée de FGF (fibroblast growth factor), et de FGFR (fibroblast growth factor receptor) mutés, desquels toutes les mutations courantes semblent être des mutations actives (activating mutation), ou du Runx2 surexprimé. Selon cette théorie, l'oblitération de la suture est une conséquence de la différenciation accélérée des ostéoblastes (Debiais et al., 1998; Iseki et al., 1997, 1999; Lemonier et al., 2000; Marks et al., 1999). Celle-ci peut être

accompagnée d'une augmentation transitoire de la prolifération cellulaire, comme dans le cas de mutations *Fgfr2* et *Twist* (Iseki et al., 1999). Le deuxième processus est relié à l'expression de *Msx2* et *Tgf-b*, où l'oblitération des sutures est accompagnée par des niveaux élevés de prolifération cellulaire (Opperman et al., 2000).

La fermeture prématurée des sutures surviendra quand un de ces processus est interrompu. La morphogenèse normale des sutures et le maintien de leur intégrité requièrent alors un équilibre entre le nombre approprié de cellules présentes pour permettre la croissance de l'os du site de la suture et un nombre pas trop grand de cellules, ce qui déclencherait la différenciation ostéoblastique. Il est important de comprendre les liens entre les différentes cascades d'événements possibles, puisque l'utilisation de ces chemins alternatifs représente une possibilité d'intervention au niveau moléculaire. Toutefois, ces chemins donnent couramment des informations contradictoires au sujet des processus de régulation impliqués. Par exemple, des données indiquant que l'oblitération prématurée de la suture provient autant de l'augmentation que de la diminution de l'expression de *Fgf2*.

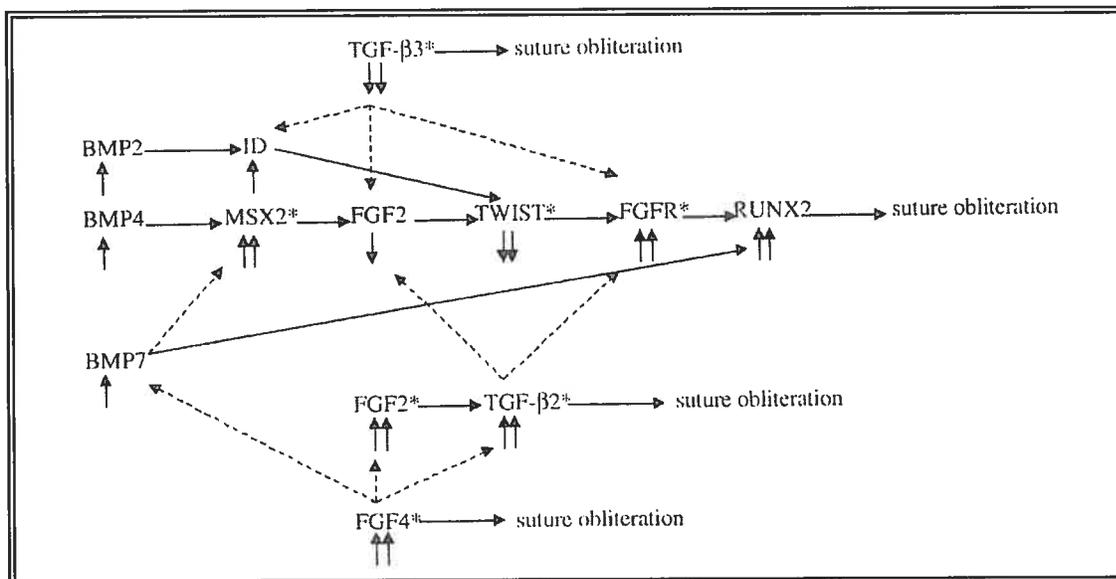


Figure 11 Représentation schématique des associations entre les facteurs génétiques reliés à la craniosynostose. Les flèches pleines représentent les liens connus alors que les flèches pointillées représentent les liens inconnus potentiellement intéressants. L'orientation et le nombre de petites flèches représentent le degré et la stimulation ou répression de la formation de la craniosynostose. (Mooney et Siegel, 2000).

2.7.3 Facteurs environnementaux

Il est difficile de discriminer l'origine environnementale et l'origine génétique des craniosynostoses. Les études sur les humains et sur les animaux révèlent toutefois que ces malformations sont peu influencées par les facteurs environnementaux et dépendent plutôt de facteurs génétiques. D'autre part, les fissures labiales et palatines sont plus influencées par des facteurs environnementaux que les craniosynostoses. Bien que des liens gènes-environnement soient possibles, ils sont très rares. On retrouverait quelques agents tératogènes responsables des craniosynostoses. Peu de modèles animaux existent pour étudier l'influence de facteurs environnementaux. Nous allons discuter de la maladie de Rickets, de l'hyperthyroïdisme, des agents tératogènes et des contraintes fœtales.

1. Rachitisme(Rickets)

Il s'agit d'un manque de calcification des os en croissance d'un enfant dû à une déficience en vitamine D. Elle peut être une conséquence d'une insuffisance alimentaire, d'une résistance à la vitamine D, d'une insuffisance rénale chronique, d'une maladie du foie ou d'une hypophosphatasie. Tous ces facteurs ont été reliés à la craniosynostose (Coleman and Foote, 1954; Fraser, 1957; Reilly and al., 1964; McCarthy and Reid, 1980). Même si certaines de ces conditions sont génétiques, la pathogenèse des fusions prématurées des sutures, dans le rachitisme, est due à un métabolisme anormal de l'os. Reily et ses collaborateurs (1964) ont trouvé qu'un tiers de 59 enfants avec rachitisme avait une fusion prématurée des sutures. La sévérité de la craniosynostose était directement proportionnelle à la sévérité du rachitisme. Il y avait corrélation directe entre la durée de l'atteinte du rachitisme et la sévérité de la synostose. Même dans les cas où le rachitisme est dû à un facteur génétique, la craniosynostose est secondaire à une anomalie du métabolisme calcium/phosphore.

2. Hyperthyroïdisme

Des craniosynostoses ont été rapportées chez deux enfants dont la mère avait le syndrome de Graves. On a conclu que l'hyperthyroïdisme de la mère a causé la fusion prématurée des sutures. Plusieurs autres rapports ont décrit des craniosynostoses chez des enfants hyperthyroïdiques, donc secondaire soit à la thyrotoxicose (Thyrotoxicosis), soit à un traitement avec les hormones thyroïdiennes (Riggs et al., 1972; Menking et al., 1972; Hollingworth and Mabry, 1976; Daneman and Howard, 1980).

3. Agents tératogènes

Quelques agents tératogènes sont impliqués dans les synostoses. Les modèles animaux en laboratoire sont imparfaits, il est donc difficile d'approfondir le sujet. L'ingestion de phénytoïne durant la grossesse résulte en la fusion des sutures sagittale et coronale (Char et al., 1978). Le traitement des femmes enceintes avec l'acide rétinoïque conduit à une craniosynostose, conséquence de l'embryopathie associée à cet acide (3 cas sur 8) (Lammer et al., 1985). Le valproate et les anticonvulsivants qui sont associés aux fissures palatines et labiales, sont aussi associés à la formation des crêtes métopiques (metopic ridging) (Ardinger and al., 1988). La cyclophosphamide, un agent alkylisant "an alkylating agent", utilisé dans la chimiothérapie contre le cancer, a causé des craniosynostoses coronales chez 2 enfants exposés sur 7 (Mutchinick et al., 1992; Enns et al., 1999). Alderman et al. (1995) rapportent que fumer augmente le risque de craniosynostose et que fumer plus d'un paquet par jour double les risques d'une craniosynostose quelle qu'elle soit et triple les risques d'une synostose coronale.

4. Contraintes fœtales.

Des craniosynostoses ont été associées à des contraintes sur la tête du fœtus. Une position anormale *in utero*, un manque d'espace dû à une grossesse multiple ou une diminution du liquide amniotique (oligohydramnios) y sont reliés (Graham, 1983; Higginbottom et al., 1980). Shahinian et al. (1998) ont trouvé une association entre la durée prolongée de la première phase de l'accouchement

(travail) et le développement d'une synostose lambdoïde. Selon l'auteur, les forces appliquées seraient impliquées dans la pathogenèse de la fusion de la suture lambdoïde. En résumé, les contraintes sur la tête constituent un facteur de risque qui prédispose au développement futur de craniosynostoses en interférant avec le processus normal de déposition osseuse.

2.7.4 Rôle de la dure-mère

Lors de la dernière décennie, le rôle de la dure-mère dans le maintien de l'ouverture de la suture a été étudié extensivement. Au moyen d'une série d'expériences, Opperman et al. 1993, 1994, 1995, 1998, 2000 ont démontré que la dure-mère joue initialement un rôle inducteur. Plus tard, elle joue un rôle permissif dans le maintien de l'ouverture de la suture à l'aide de différents facteurs messagers (signaling factors). Levine et al. ont étudié le rôle de la dure-mère dans les synostoses prématurées chez les rats et ils ont déterminé que la dure-mère génère des signaux anormaux. Ces signaux peuvent être bloqués par des feuilles "Silastic" (Silastic sheet) interposées entre la dure-mère et la suture qui lui est superposée. Most et al. (1998) ont rapporté un niveau élevé de transformation du facteur de croissance Beta et du niveau de l'ARN messager localement, ce qui indique une interaction entre la dure-mère et la suture au moment de sa fermeture. Plus tard Mooney et al. (2001) ont fait des expériences chez des lapins génétiquement modifiés pour développer des craniosynostoses. La dure-mère est prélevée sous une suture normalement ouverte et transplantée à un futur site de suture synostotique. Ils ont montré que la synostose ne se produit pas. Même si le mécanisme n'est pas compris, la dure-mère détermine d'une certaine façon, le sort de la suture qui lui est superposée.

2.7.5 Modèles expérimentaux, congénitaux et transgéniques.

Suite à un symposium sur les modèles animaux appropriés pour la recherche sur les fissures palatines et les craniosynostoses, quelques conclusions ou orientations ont été dégagées. Ce symposium était le 42e s'' Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association'' (Siegel et al., 1985).

On retrouve trois types de manipulation lors d'expériences sur les animaux.

- La manipulation des tissus craniofaciaux (incluant les gènes, les molécules et les cellules);
- la manipulation de la croissance craniofaciale générale;
- la manipulation de la croissance régionale crânienne ou faciale.

Les modèles animaux choisis dépendent du type d'extrapolation à la condition humaine souhaitée. Par exemple, même si le primate s'approche le plus de l'homme philogénétiquement, il n'est pas nécessairement le meilleur modèle. Il peut être substantiellement différent en ce qui concerne le métabolisme. On recherche donc des modèles qui ont une croissance régionale semblable à celle de l'humain. Un seul animal n'est pas suffisant pour l'étude de toutes les régions du crâne. Chaque modèle a sa propre utilité et ses propres limitations pour l'étude humaine de la biologie craniofaciale et suturale. Il existe plusieurs critères pratiques pour choisir et évaluer les différents modèles animaux. Le choix du modèle approprié devrait être relié au niveau d'hypothèse testé et, si désiré, à l'extrapolation attendue à la condition clinique humaine.

2.8 Diagnostic

2.8.1 Malformations faciales reliées aux craniosynostoses : implications cliniques.

On doit d'abord faire un diagnostic différentiel sur la craniosynostose pour évaluer la sévérité de l'atteinte du patient. Le cerveau peut ne pas se développer, créant ainsi un petit crâne, comme dans la microcéphalie ou comme lors de la

fusion hâtive de sutures empêchant la croissance du cerveau. Cette condition peut mener à des retards mentaux requérant une intervention chirurgicale précoce. Les malformations peuvent avoir un large spectre de sévérité. Ainsi, une expression moindre peut résulter en un aplatissement mineur du crâne alors que les formes plus sévères peuvent résulter en une déficience de la partie moyenne du visage et en une pression intracrânienne élevée.

Le site primaire des craniosynostoses fait l'objet d'une controverse. Les sutures crâniennes sont considérées comme étant réactives à la tension créée par l'expansion intracrânienne du cerveau de l'enfant (Moss, 1959). Elles sont aussi la conséquence d'une combinaison de synostoses des sutures de la boîte crânienne et de fusions prématurées des synchondroses de la base crânienne qui peuvent être impliquées dans la malformation craniofaciale résultante. Par exemple, une synostose bicoronale et une fusion prématurée de la synchondrose sphéno-ethmoïdale ont été suggérées par Venes et Burdi (1985) comme étant inter-reliées causalement via l'anneau coronal (coronal Ring), définissant une continuité anatomique entre le système de sutures coronales et la base du crâne (incluant les articulations frontosphénoïde latérale et frontosphénoïde orbitale). Bleshschmidt et Gasser (1978) ont associé, en plus de cet anneau, les premières phases de l'épaississement mésenchymateux et les canaux de la dure-mère (dural tracts) dans les endroits où les os crâniens et les sutures en jeu doivent normalement se développer tel qu'attendu. Ils ont conclu que cet anneau se poursuit au milieu de la base crânienne à tel point que l'espace entre les foramens optiques gauche et droit était recouvert par une zone de tension de la dure-mère qui relie les orbites. D'un point de vue chirurgical, le manque de continuité de cet anneau serait plutôt appelé "forme en C".

À la lumière de ces deux concepts, on comprend que les craniectomies ont un impact sur la voûte crânienne. Ainsi, toutes synostoses profondes, impliquant la synchondrose sphéno-ethmoïdale par exemple, ne pourront être relâchées chirurgicalement. L'impact de cette fusion prématurée ne pourra être évité, ce qui aura des répercussions sur l'étage moyen du visage.

Les neurochirurgiens recommandent une intervention chirurgicale en bas âge, soit durant les deux premières années de vie, pour prévenir une limitation dans la croissance du cerveau du nouveau-né, évitant ainsi une atteinte des capacités mentale de l'enfant sévèrement touché par la fermeture prématurée des sutures (Marchac and Renier, 1985). La raison initiale pour faire une craniectomie était, au départ, de permettre la croissance du cerveau sans limitation. Maintenant, on attache aussi plus d'importance à l'aspect esthétique de l'étage moyen du visage (McCarthy, 1979; Posnick, 1996).

Une étude par CT scan a comparé des patients des syndromes d'Apert, de Pfeiffer et de Crouzon, et a établi des liens entre les synostoses et la quantité d'exorbitisme qui est plus élevée pour les syndromes d'Apert et de Pfeiffer. Il a aussi été observé que la synchondrose sphéno-ethmoïdale est fermée en très bas âge (moins de 10 mois au lieu de 6-7 ans), alors que la synchondrose sphéno-occipitale ne l'est pas (fermeture normale à 17-19 ans).

2.8.2 Appareils diagnostiques

Radiographie

La radiographie du crâne est un examen préliminaire permettant de vérifier si les sutures sont ouvertes ou non. Même si ce test est simple, la précision n'est pas suffisante pour différencier par exemple une synostose lambdoïde d'une plagiocéphalie sans synostose. Des clichés spécifiques sont requis pour visualiser et évaluer chaque suture.

Ultrasons

Cette procédure est non invasive et, surtout, elle n'implique pas de rayons X. Elle a récemment été utilisée afin de déterminer son utilité dans le diagnostic des sutures. Les ultrasons sont plus précis que l'examen radiographique, mais cette technique requiert un radiologue qui désire se spécialiser dans l'interprétation de ses résultats.

Tomographie assistée par ordinateur

Cette technique est devenue le standard pour déterminer si une suture est ouverte ou fusionnée. Bien que les vues en deux dimensions permettent un examen direct de chaque suture, saisir l'étendue des difformités associées reste toujours un défi. Ceci rend les planifications préopératoires très difficiles et affecte la fiabilité des résultats. Au contraire, les tomographies en trois dimensions (3-D) permettent une visualisation complète du crâne et de l'étendue de la difformité. Des rapports cliniques publiés plusieurs années auparavant par Hemmy et al., 1983 et par Marsh et Vanier, 1983 attestaient déjà de l'utilité de cette méthode. Des clichés spécifiques (ex. : frontal, occipital, profils droit et gauche, ectocrânien supérieur, inférieur et endocrânien) peuvent être utilisés dans un protocole qui permet la comparaison entre des tomographies 3-D préopératoires, périopératoires et postopératoires. Une échelle radiographique peut aussi être placée sur les tomographies pour pouvoir prendre des mesures approximatives entre les différents repères osseux. Ceci aide dans la planification préopératoire et dans l'analyse de performances ayant mené à des résultats significatifs. Des logiciels sophistiqués ont aussi joué un rôle dans la détermination de la meilleure orientation de traitement en permettant la manipulation des ostéotomies sur des prototypes graphiques (Lo, March et al., 1994).

2.8.3 Examen clinique et diagnostic

Même si la fusion prématurée des sutures est un événement prénatal, le diagnostic de la craniosynostose n'est pas si facile en période néonatale. Le passage de la tête dans le bassin de la mère au moment de la naissance déforme temporairement la tête et il est donc difficile de savoir si elle sera de forme normale ou anormale. Autant le parent que le pédiatre pourront noter une forme anormale qui persiste en bas âge, et l'enfant sera alors référé à un chirurgien craniofacial ou à un neurochirurgien si l'anomalie persiste ou progresse.

Parce que la déformation caractéristique du crâne lors d'une craniosynostose est secondaire à la fusion d'une suture, le diagnostic clinique est plus facile à établir quelques mois après la naissance. L'histoire clinique devrait inclure les événements primaires de la naissance (temps de grossesse, le poids à la naissance et les complications pendant et après la naissance). Une histoire détaillée de la position de sommeil périnatal est aussi critique pour différencier les craniosynostoses des plagiocéphalies sans synostoses. Les craniosynostoses syndromiques impliquent plusieurs systèmes : cardiaque, génito-urinaire, musculo-squelettique; de plus, une histoire familiale de formes anormales de la tête est un élément clé dans ce type de diagnostic.

Un examen clinique devrait inclure un examen non seulement de la tête et du cou, pour éliminer les torticolis, mais devrait aussi inclure les doigts, les orteils et la colonne vertébrale. Mesurer la circonférence de la tête aide à éliminer du diagnostic la microcéphalie et la macrocéphalie associée à l'hydrocéphalie. Tel que déjà mentionné, la forme du crâne est typique pour chaque type de synostose suturale.

2.8.4 Caractéristiques cliniques des plagiocéphalies

Dans les tableaux IV, V et VI nous décrivons les caractéristiques cliniques principales en comparant le côté ipsilatéral de la synostose et le côté controlatéral de cette dernière.

Côté controlatéral à la synostose	Côté ipsilatéral à la synostose
Orbite élargie (plus large que haute)	Plafond de l'orbite plus haut et reulé. Forme typique de l'œil d'Harlequin.
	Gonflement du rebord supra-orbitaire.
	Protrusion du globe oculaire.
Gonflement de l'os frontal.	Aplatissement de l'os frontal.
Renforcement de la région temporale.	Gonflement de la région temporale.
	Élévation de la fosse crânienne antérieure et du plancher de l'orbite.
	Déviaton antérieure de la base crânienne.
Déviaton du nez.	

Tableau IV. Comparaison clinique des côtés ipsilatéral et controlatéral de la plagiocéphalie unilatérale.

Dans les tableaux IV, V et VI, nous décrivons plus précisément ce que nous retrouvons dans la littérature en ce qui a trait aux conséquences sur le maxillaire, la mandibule et la base crânienne.

Côté controlatéral à la synostose	Côté ipsilatéral à la synostose
Base crânienne	
<u>Vu du haut</u> : Os frontal protrusif.	Dépression de la région supraorbitaire.
Région temporale d'apparence encastrée. Tulasne et Tessier, 1981.	Gonflement de la région temporale.
<u>Vu de l'intérieur</u> :	Déviations en moyenne de 15° de l'angle de la base crânienne antérieure avec l'axe de symétrie postérieure.
Kreiborg and Bjork, 1981.	Fosse crânienne antérieure plus courte et déviée du côté affecté.
Les orbites sont asymétriques en forme et en relation l'un envers l'autre dans les plans vertical et horizontal.	

Tableau V Caractéristiques de la base crânienne.

Étage moyen du visage.	
Kreiborg and Bjork, 1981, Kreiborg, 1981, Kreiborg and Pruzansky 1981, Kreiborg and Moller, 1985.	Déviations de la base du nez et du septum nasal.
Langford et al., 2003.	Centre du maxillaire dévié et le maxillaire est plus court. Développement du maxillaire à la naissance réduit lorsque mesuré par volume.

Tableau VI Caractéristiques de l'étage moyen.

Étage inférieur du visage.	
Côté controlatéral à la synostose	Côté ipsilatéral à la synostose
Tulsane et Tessier, 1981.	Fosse glénoïde plus antérieure.
Kreiborg and Pruzansky, 1981 Kreiborg, 1981.	Ramus plus court antéro- postérieurement. Angle gonial plus obtu.
Pas de déviation marquée de la ligne médiane par rapport à une ligne de référence passant par les fosses crâniennes postérieures et moyennes. La mandibule en tant qu'entité, montre une asymétrie marquée localisée principalement dans la région du ramus et du condyle.	

Tableau VII Caractéristiques de l'étage inférieur.

Maintenant, nous identifierons les diagnostics de conséquences des craniosynostoses.

2.8.5 Pression intracrânienne

La fermeture de sutures peut limiter l'expansion du crâne du nouveau-né et de son cortex cérébral sous-jacent. Les forces continues d'expansion du cortex contre le volume fixe du crâne entraînent une augmentation de la pression intracrânienne. Les deux problèmes associés à cette condition sont la cécité et le retard mental. Le diagnostic de cette condition a été difficile à établir jusqu'à maintenant. Gault et al. (1992) ont apporté des éléments de réponse en mesurant la pression intracrânienne pendant la nuit à l'aide d'un moniteur épidural chez les enfants ayant des craniosynostoses. Ils considéraient que les lectures au-dessus de 15 mmHg étaient le signe d'une pression intracrânienne élevée, que celles de moins de 10 mmHg étaient normales, et celles entre 10 et 15 mmHg étaient limites. En utilisant ce type de moniteur, ils ont trouvé que 47% des enfants avec craniosynostoses multiples et 14 % de ceux avec craniosynostoses simples avaient une pression intracrânienne élevée. Thompson et al. (1995) ont utilisé un cathéter subdural pour mesurer la pression intracrânienne et ont montré que, parmi les enfants avec craniosynostose, 17% avaient une pression intracrânienne élevée, 38% avaient une pression limite, et 45% avaient des lectures normales. Renier (1989) a observé une baisse de la pression intracrânienne suite à la chirurgie. Conséquemment, il semble y avoir une corrélation directe entre le degré d'augmentation de la pression intracrânienne et la fonction mentale dans un sous-groupe de 55 enfants. Par contre, parce que le niveau précis de pression intracrânienne considéré comme normal est inconnu, l'impact réel de ces études est incertain.

2.8.6 Développement neural

Les tests de développement neural ont pour but d'obtenir des informations sur le fonctionnement cortical avant et après le remodelage de la voûte crânienne. Panchal et al. (2001) ont voulu établir s'il existait un lien entre les craniosynostoses syndromiques impliquant une seule suture, les plagiocéphalies sans synostoses et le développement neural de l'enfant. Ils ont utilisé à cet effet l'indice BSID-II (Bayley scales of Infant Development-II) (Bayley,1993). Il s'agit d'une mesure standardisée qui procure deux indices de développement : l'indice de développement mental (MDI), pour les habilités cognitives, de langage et personnelles-sociales, ainsi que l'indice de développement psychomoteur (PDI), pour les habilités motrices fines et plus grossières. Il s'adresse aux enfants de 1 mois à 42 mois. Les résultats sont divisés en quatre groupes : accéléré, normal, retard moyen et retard significatif. Dans le groupe des craniosynostoses, les résultats PDI étaient significativement différents de ceux du groupe standard. Pour les PDI, 0% des sujets avec craniosynostoses étaient dans le groupe avancé, 43% étaient normaux, 48% avaient un retard moyen et 9% avaient un retard significatif. Au contraire, les résultats MDI n'étaient pas statistiquement différents ($p=0,08$). Dans le groupe avec plagiocéphalie sans synostoses, les résultats PDI et MDI étaient significativement différents de la courbe normale de distribution ($p<0,001$). Pour les résultats PDI, 0% était accéléré, 67% étaient normaux, 20% avaient un retard moyen et 13% avaient un retard significatif. Pour les résultats MDI, 0% était accéléré, 83% étaient normaux, 8% avaient un retard moyen et 9% avaient un retard significatif. Il s'agit ici de résultats avant toute intervention chirurgicale; donc pour des patients avec craniosynostoses syndromiques impliquant une seule suture et ceux ayant une plagiocéphalie sans synostose accusant des retards cognitifs et psychomoteurs. De futures études sont nécessaires pour déterminer si ces résultats sont différents suite à une intervention chirurgicale.

La plus grande difficulté avec les tests sur le développement neural est le manque de précision dans la mesure de la fonction corticale des enfants de trois à

six mois d'âge. Les enfants avec synostose syndromique ont souvent un retard de développement. Ce retard peut être sévère et l'enfant peut être classé comme retardé mentalement. Même si les enfants avec craniosynostose simple ne semblent pas avoir de retard selon certaines études (Kapp-Simmon, 1993, 1998), une analyse plus sophistiquée a montré que c'est le cas (Speltz et al., 1997). Une étude a aussi démontré que les enfants ayant un retard de développement à douze mois montrent aussi une déficience cognitive et motrice durant leurs années préscolaires (Crowe et al., 1987, Farran et al., 1989).

2.8.7 Plagiocéphalie: strabisme et posture de la tête

Gosain et al. (1996) ont fait une étude prospective avec 16 patients non-opérés pour établir un lien entre le strabisme, la posture de la tête et la plagiocéphalie unilatérale. Dix de ces patients avaient une posture anormale de la tête à l'examen préopératoire. Neuf d'entre eux avaient du strabisme à un moment de l'étude. Ces 9 patients avaient une synostose unicononale avec du strabisme ipsilatéral et une inclinaison de la tête du côté controlatéral. Le strabisme s'est résolu spontanément pour 2 patients entre deux et huit mois après l'avancement fronto-orbitaire. Les sept autres patients ont subi une chirurgie du muscle extra-oculaire suite à l'avancement fronto-orbitaire, ce qui a permis une résolution rapide du strabisme. L'inclinaison de la tête s'est réglée ou s'est améliorée significativement suite à la résolution du strabisme. On conclut donc, dans cette même étude, que la dysfonction du muscle extra-oculaire est cause majeure de la posture anormale de la tête chez les patients ayant une craniosynostose coronale. On insiste aussi sur le besoin à long terme d'une surveillance ophtalmologique de ces patients.

2.9 Traitement

Le traitement des plagiocéphalies déformationnelles a été abordé à la section 2.3.2; on intervient soit par simple changement de position de l'enfant ou par le port d'un casque pour redonner une forme normale au crâne; un bon diagnostic initial est important afin d'éliminer la possibilité de synostose. Des recherches avancent sur les avenues possibles de traitement par ostéodistraktion interne du front. (Kobayashi, S. et Honda, t, 1999).

On pourrait en conclure que les patients ayant une atteinte modérée pourraient être traités par distraction osseuse et non par chirurgie évitant ainsi les complications possibles. Nous nous concentrerons surtout sur les traitements chirurgicaux qui sont l'alternative de choix actuellement.

2.9.1 Le besoin de chirurgie

Le but de l'intervention chirurgicale est de corriger la suture fusionnée prématurément et les déformations du crâne qui lui sont associées. Une synostose qui n'est pas corrigée est fréquemment associée à une augmentation de la pression intracrânienne. Ceci fut documenté sur des modèles animaux et humains (Gault et al., 1992, Mulliken et al., 1999). Si on n'intervient pas, la déformation finit par entraîner une déformation faciale associée à une asymétrie faciale et à une malocclusion. L'asymétrie des orbites mène à une dystopie oculaire et à un strabisme. Ainsi, les buts chirurgicaux sont d'augmenter le volume intracrânien, spécialement sous les sutures fusionnées, et de prévenir toute complication à long terme. Redonner une forme normale au crâne permet d'atteindre ces objectifs.

La croissance du cerveau survient principalement dans la première année de vie. Les vecteurs de déformation du cerveau en continuelle croissance mènent à une progression de la déformation avec l'augmentation de l'âge. Quelques études ont démontré une augmentation de la pression intracrânienne chez les enfants ayant une craniosynostose non syndromique d'une seule suture. Les défauts osseux qui surviennent après la chirurgie subissent une réossification plus complète avant un

an d'âge; plus tard, ils peuvent persister. Une chirurgie reportée après 9 ou 12 mois de vie mène à une déformation progressive de la base crânienne, résultant en une croissance faciale anormale et en une asymétrie du maxillaire et de la mandibule. Le crâne d'un enfant de 3 à 9 mois d'âge est toujours malléable et, par conséquent assez facile à remodeler. Pour ces raisons, il y a maintenant un consensus de plus en plus grand parmi les chirurgiens craniofaciaux et les neurochirurgiens à l'effet que la chirurgie devrait être faite en très bas âge, soit avant un an.

2.9.2 Traitement chirurgical : controverse sur l'implication de la base du nez.

La première procédure pour le traitement des plagiocéphalies synostotiques frontales (unicoronaux) fut une suturectomie frontopariétale (strip craniectomy). La procédure suivante, appelée avancement canthal unilatéral, a été décrite par Hoffman et Moham (1976), et plus tard elle a été modifiée par Whitaker et al. (1976) et Mc Carthy et al. (1978,1978). Toutefois, le positionnement fronto-orbital unilatéral ne tenait pas compte des difformités compensatoires du front du côté controlatéral. Marchac (1978) introduisit alors l'avancement fronto-orbital bilatéral; plusieurs variations de cette stratégie suivirent. La déviation ipsilatérale de la base du nez a été mise de côté dans toutes ces méthodes parce qu'on prenait pour acquis que la déviation nasale s'améliorerait après les ostéotomies fronto-orbitales. Par exemple, Muhlbauer et al. (1991) ont écrit que "*la reformation spontanée autodynamique du complexe naso-ethmoïdal et des structures de la face moyenne durant le cours de la croissance future*" éliminait le besoin d'ostéotomies nasales précoces. Toutefois, aucune donnée n'était disponible pour soutenir cette affirmation. L'inclinaison de la base du nez reflète la fosse crânienne antérieure raccourcie du côté affecté. En utilisant la tomographie par ordinateur, Hardesty et al. (1991) ont comparé les changements préopératoires et postopératoires après un an suite à une correction unilatérale d'une plagiocéphalie synostotique. Ils ont observé que l'inclinaison de la base crânienne s'était

améliorée pour sept des enfants mais s'était détériorée pour les quatre autres. Ils n'ont pas fourni de données concernant une corrélation sur le degré de déviation nasale.

Plusieurs rapports ont porté sur le bien fondé de l'inclinaison nasale chez les jeunes enfants avec plagiocéphalie frontale synostotique. Machado et Hoffman (1992) ont observé que la déviation de la base du nez persistait chez 12 enfants sur 31 après la procédure d'avancement canthal. Esparza et al. ont évalué les données de 45 patients traités autant par avancement latéral canthal, par avancement orbital unilatéral que l'avancement orbital bilatéral; ils ont noté que 18% des patients (huit sur quarante cinq) montraient une déviation nasale résiduelle. Ces auteurs ont conclu que l'ostéotomie des os nasaux était nécessaire dans le cas des enfants plus âgés avec une déviation nasale sévère associée à une dislocation du complexe nasoethmoïdal (Esparza et al., 1998). Ils n'ont toutefois pas clairement défini le degré d'inclinaison nasale et cette dernière n'a pas été mesurée en postopératoire. Une étude plus complète de Hansen et al. (1997) a porté sur 122 patients à l'aide de mesures précises d'inclinaison. Les patients du groupe I ont subi l'ostéotomie bilatérale avec la correction du nez. Ceux du groupe II ne l'ont pas subie. De plus, ceux du groupe II avaient des déviations plus faibles que celle du groupe I. Dans le groupe I, la moyenne d'inclinaison postopératoire était de 3 degrés. Au contraire pour le groupe II, l'inclinaison était inchangée ou pire avec une moyenne significative de 7 degrés.

Il semble donc que la correction nasale soit de plus en plus acceptée parmi les chirurgiens, quelques autres études sérieuses pourront nous le confirmer. Pour ce qui est de la croissance post-opératoire du nez, phénomène très important au niveau du visage, il semble que cette intervention ne l'affecte pas. Les suivis post opératoires étant actuellement de 2 à 7-8 ans; on a donc besoin de données plus complètes à ce sujet.

2.9.3 Traitement chirurgical de la craniosynostose unicoronale

Avancement ventral de l'arcade supraorbitale (supraorbital bar)(Fig.12)

Dans la synostose unicoronale, l'arcade supraorbitale ipsilatérale est encastrée et dorsale au plan de la cornée. Une vue dans l'axe long en deux dimensions du long de l'apex de l'orbite et le centre de la cornée (vue de haut du front vers le menton) démontre l'étendue de la récession. Des mesures sur sujets normaux (normograms) ont démontré que l'arcade supraorbitale est approximativement 2 à 3 mm ventrale au plan vertical de la cornée. L'étendue de l'avancement de ce dernier varie entre 7 et 15 mm, selon la sévérité de la synostose unicoronale.

Le plafond de l'orbite ipsilatéral est plus haut que celui de l'orbite controlatéral. L'orbite controlatéral, au contraire est plus large que la norme. L'étendue de la correction est déterminée par l'utilisation de ces normogrammes. La hauteur de l'orbite ipsilatéral peut être réduite en enlevant de l'os aux sutures frontozygomatiques et nasomaxillaires. De plus, en insérant une greffe d'os crânien dans l'arcade supraorbitale, on augmente la largeur de l'orbite ipsilatérale. De la même façon, la hauteur de l'orbite controlatérale peut être augmentée en élevant l'arcade supraorbitale et sa largeur peut être réduite en lui enlevant un segment d'os.

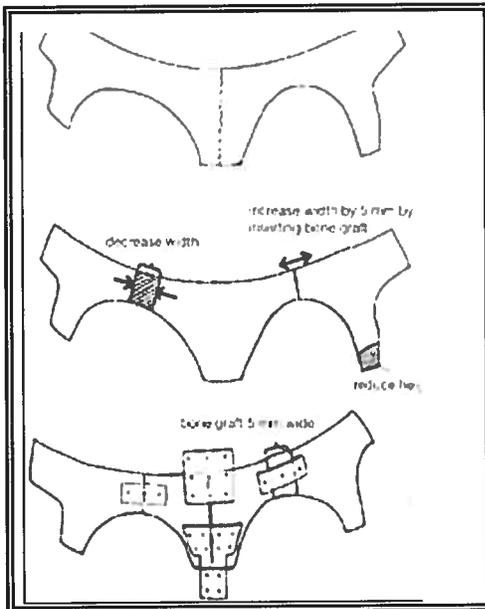


Figure 12 Technique chirurgicale du "bandeau" où l'on replace l'arcade sourcilière par avancement fronto-orbital afin de la rendre symétrique.



Photos 4

Photo 5

Correction des arcades sourcilières.

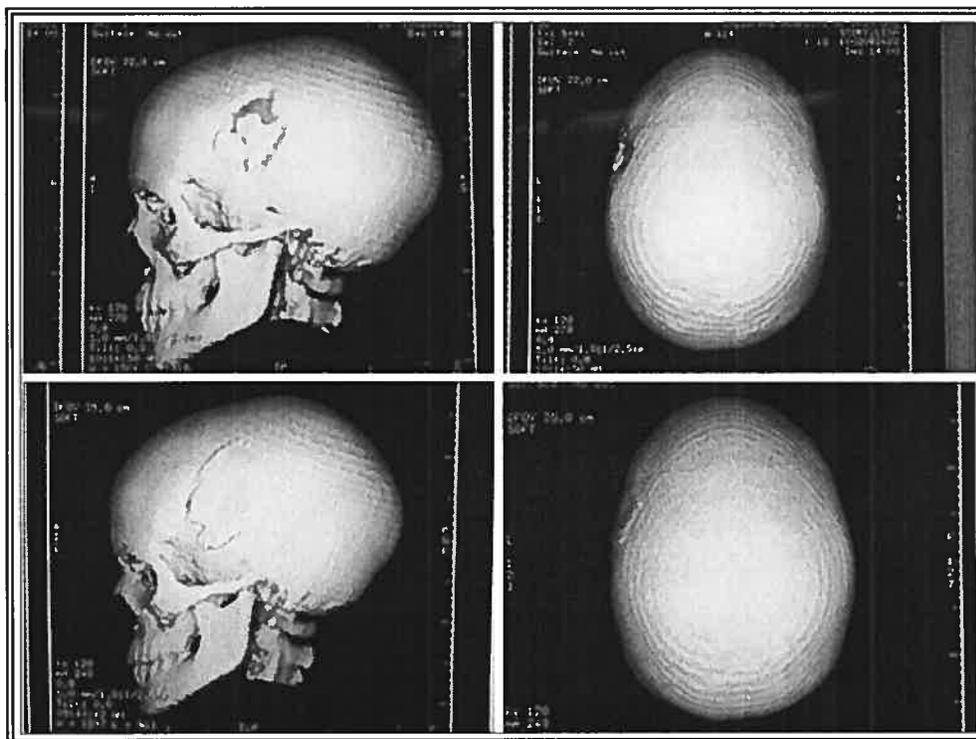


Figure 13 Utilisation de l'hydroxyapatite pour remplir les défauts osseux suite à la chirurgie.

2.9.4 Soins et suivi postopératoires.

Après l'extubation, l'enfant est transféré aux soins intensifs pour 24 à 48 heures afin de stabiliser ses liquides corporels (hémodynamiques) et de faire un monitoring de son niveau de conscience. Les parents sont informés de l'enflure considérable localisée principalement autour des incisions ainsi que de la zone péri-orbitale. Cette enflure diminuera rapidement après quelques jours. Il n'est pas anormal que l'enfant développe une fièvre supérieure à 38°C pour les premières 72 heures. Une fièvre qui s'éternise, une enflure persistante ou une cellulite devra être investiguée en profondeur. Au 5^e jour post-opératoire, un scan est fait afin d'évaluer les sites d'ostéotomie. L'enfant est à ce moment retourné à la maison si tous ses résultats sont normaux. Un suivi est fait à 3 et 6 semaines, à 3 et 6 mois et par la suite à 1 an post-opératoire. Un scan 3D ainsi qu'une résonance magnétique sont faits après 1 an. Par la suite, des visites annuelles sont

nécessaires jusqu'à l'âge de six ans. Afin de réduire les risques de mortalité et de morbidité, il est important que la chirurgie soit pratiquée dans un milieu hospitalier spécialisé. De récentes publications dénombrent quelques cas isolés de mortalité qui sont dus à un remplacement insuffisant des pertes sanguines durant la procédure. Les pertes sanguines devraient être minimisées et remplacées rapidement lorsque nécessaire.

Un suivi à long terme peut révéler des asymétries mineures de l'arcade sourcilière et du front. Celles-ci peuvent être corrigées en relevant un lambeau et en appliquant une pâte d'hydroxyapatite sur le crâne. Depuis peu, le matériel est produit sous forme de poudre mélangée à du phosphate de sodium et les nouveaux produits disponibles se solidifient en 10 minutes comparativement à 24 heures auparavant. Les endroits d'ossification incomplète plus large que 2 cm de diamètre sont aussi traités avec de l'hydroxyapatite. Les asymétries majeures peuvent nécessiter une ostéotomie de révision et un ré-avancement de l'arcade supraorbitaire (supraorbital bar).

2.9.5 L'effet de l'avancement fronto-orbital précoce sur le développement du sinus frontal et sur l'esthétique du front.

Une étude peu significative de McCarthy et al. (1990) sur seulement 11 patients attire toutefois notre attention. À part une exception, aucun patient ayant subi un avancement fronto-orbital bilatéral n'a développé de sinus frontal, et tous les patients avaient par la suite une région sourcilière aplatie comparativement à des patients inopérés qui, dans 82% des cas, avaient au moins un sinus frontal. Deux patients ayant subi un avancement unilatéral ont développé un sinus du côté controlatéral menant à une difformité évidente dans cette région. McCarthy et al. suggèrent de faire l'avancement fronto-orbital de façon bilatérale et de le faire surtout pour les patients ayant une difformité de modérée à sévère. D'autres auteurs suggèrent, tel que discuté plus tôt, d'utiliser l'hydroxyapatite pour corriger certains défauts osseux.

2.10 Traitements tardifs

Nous abordons brièvement les traitements chez les patients qui ont complété leur croissance ou qui nécessitent une correction d'une première chirurgie alors que la croissance est terminée.

2.10.1 Chirurgies orthognatiques

Pour les patients qui n'ont pas eu les résultats escomptés par les traitements en bas âge, on peut corriger l'asymétrie des orbites et des maxillaires à l'âge adulte par chirurgie de type LeFort d'avancement (asymétrique) et par une ostéotomie sagittale bilatérale. On peut corriger de la même façon une inclinaison du plan occlusal et une déviation de la mandibule.

2.11 Résumé

Nous avons vu un bref historique, une terminologie nous permettant, entre autres, de définir les termes : craniosynostose de façon générale et, plus précisément, la synostose unicoronale. Les différentes classifications ont été énumérées puisqu'aucune n'est idéale ni ne fait consensus. Pour mieux comprendre l'étendue de cette atteinte, nous en avons vu l'incidence, la prévalence, la prépondérance quant au sexe et à la race. Pour comprendre la formation normale de la tête, nous avons revu l'embryologie, le développement de la face, de la voûte crânienne, de la base du crâne et plus spécifiquement de la formation normale d'une suture. Nous avons ensuite discuté du développement de la malformation, entre autres, des altérations des mécanismes de développement et l'influence que la génétique a sur ces derniers. Ceci nous a permis de mieux comprendre les étiologies qui ont porté sur les facteurs génétiques, environnementaux et sur le rôle de la dure-mère. Afin de ne pas négliger le côté

clinique de ce mémoire, nous avons discuté des diagnostics directs et indirects chez les enfants atteints de craniosynostoses. Nous avons conclu la recension des écrits en revoyant les traitements de cette condition.

La plagiocéphalie unicoronale nous intéresse particulièrement par l'influence qu'elle a sur presque toutes les structures du crâne et de la figure. L'impact de ce mémoire sera de fournir des données cliniques prouvées scientifiquement qui faciliteront le diagnostic de l'orthodontiste lors d'examens de patients atteints de plagiocéphalies. Il est possible d'y voir une inclinaison du plan d'occlusion et une déviation de la mandibule tant à l'examen clinique qu'au niveau radiologique. L'auteur désire également savoir du même coup si la croissance de la base crânienne est améliorée ou non par la correction chirurgicale.

Les objectifs spécifiques sont :

- Analyser des patients non syndromiques afin d'éliminer la possibilité d'interférence d'une autre composante d'un syndrome avec la croissance craniofaciale.
- Déterminer si la mandibule est symétrique entre les côtés gauche et droit pour savoir s'il y a un lien avec la déviation de Pogonion et établir un lien avec la position des cavités glénoïdes.
- Identifier l'inclinaison du plan d'occlusion en vue frontale à partir d'une méthode inédite sur scan 3-D.
- Identifier de la façon citée à l'objectif précédent la déviation mandibulaire.
- Établir une tendance dans le positionnement en trois dimensions des cavités glénoïdes de ces patients.
- Améliorer les éléments diagnostiques des spécialistes en contact avec les patients atteints de plagiocéphalie unicoronale.

2.12 Inclinaison du plan occlusal et déviation de la ligne médiane

À la connaissance de l'auteur et de ses directeurs de recherche, il n'existe aucune étude publiée qui aurait cherché à établir une corrélation entre la plagiocéphalie coronale unilatérale non syndromique et une déviation du plan occlusal ou une déviation mandibulaire. Tel que vu plus haut, quelques unes ont fait état de déformations maxillaires ou mandibulaires sans quantifier ces déformations plus précisément. Une des raisons, à notre avis, est que cette condition a surtout été étudiée, décrite et traitée par des chirurgiens en craniofacial, des neurochirurgiens, des oto-rhino-laryngologistes ou des ophtalmologistes. Le point de vue de l'orthodontiste est bénéfique pour amener une description encore plus détaillée de cette condition. Des orthodontistes du centre universitaire de l'Hôpital Ste-Justine ont pourtant remarqué une telle corrélation depuis nombre d'années et ils le notent d'ailleurs continuellement à leurs dossiers patients comme un élément descriptif de leur examen clinique.

Dans les écrits, seulement quelques allusions ont été faites concernant la déviation du point mentalis (menton). Celles-ci ont été faites dans le cadre d'éléments diagnostiques supplémentaires pour différencier la plagiocéphalie synostotique de la plagiocéphalie déformationnelle. Une telle déviation a aussi été observée comme une conséquence d'une plagiocéphalie non-traitée ou traitée après que l'enfant ait plus d'un an.

De plus, on ne retrouve rien sur la croissance de la base crânienne suite à la correction chirurgicale et nous voudrions apporter des éléments de réponse à ce sujet.

MATÉRIELS & MÉTHODES

3. Matériels et Méthodes

3.1 Plan

Dans notre étude, nous analyserons des patients non syndromiques afin d'éliminer la possibilité d'interférence d'une autre composante d'un syndrome avec la croissance craniofaciale.

Nous voulons trouver différents plans de références qui sont stables et qui ne sont pas affectés par la synostose.

Nous consulterons les dossiers d'un groupe de 28 patients de l'Hôpital Ste-Justine qui ont été traités pour le relâchement de la suture coronale et l'avancement fronto-orbitaire bilatéral. Nous avons des données scans 3-D qui ont l'avantage d'être plus précises, elles ont moins de distorsions ou de superposition de structures que les radiographies standards et il s'agit de la tendance la plus répandue dans l'analyse des plagiocéphalies.

1. Nous établirons d'abord un plan horizontal à partir du rebord inférieur des orbites dans une vue frontale et le point Sella. Les deux points sous-orbitaires sont fiables et nous basons cette recherche en prenant pour acquis qu'il s'agit des points les moins influencés par la synostose. Le point Sella, quand à lui n'est qu'un point déterminé arbitrairement pour créer notre plan 3-D. À partir de ce plan, nous pourrions calculer le degré de déviation du plan occlusal. Le plan occlusal sera déterminé à partir des bouts des cuspides mésio-buccales des dents 16 et 26. Ce repère est fréquemment utilisé en orthodontie et il est reconnu que tant que la formation de la racine n'a pas débuté, le bourgeon d'une dent peut servir de marqueur biologique stable et fiable. Ainsi la distance en millimètre du bout de chaque cuspide de 16 et 26 au plan de référence sera évaluée et par géométrie, nous obtenons un angle 3-D qui peut être décomposé pour avoir un angle frontal du plan occlusal.

2. Nous établirons un deuxième plan, à partir d'une perpendiculaire au plan horizontal. Cette dernière passera par le point médian entre les deux cantus internes des yeux dans une vue frontale. Ainsi, nous allons comparer cet axe de référence avec le point Pogonion (centre du menton osseux) pour la mandibule et l'épine nasale antérieure (ANS) pour le maxillaire, et nous le ferons avec une mesure angulaire et millimétrique. Nous pourrons aussi connaître la différence entre ces deux points jugés comme étant le centre de chacun des maxillaires. Ces prises de données seront faites par Dr Luc Veilleux (LV) et des tests intra-examineurs seront fait pour jugé la fiabilité.

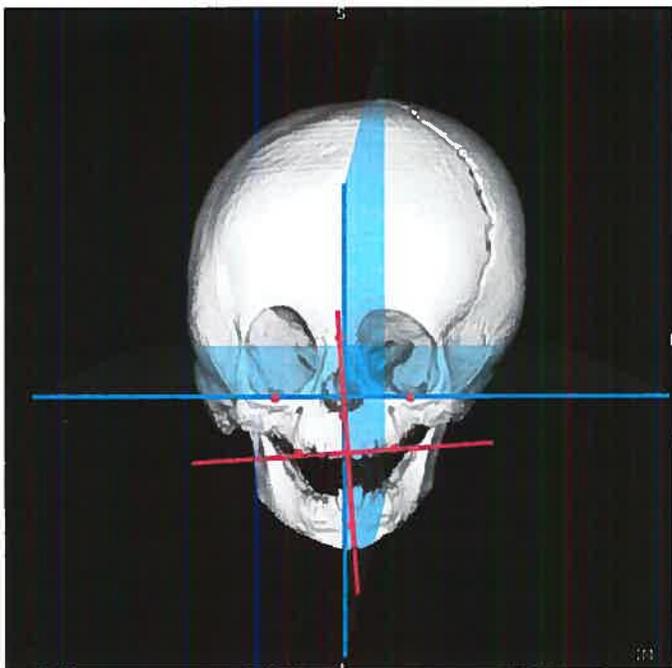


Figure 14 Sélection des plans de référence.

3. Il est reconnu que le point Porion est le plus représentatif de la position de la cavité glénoïde. Nous allons donc évaluer la symétrie de ces deux points l'un par rapport à l'autre pour savoir si ceux-ci sont déviés secondairement à la distorsion de la base crânienne. Nous pourrons donc comprendre la relation entre la déviation

de la mandibule et la position des cavités glénoïdes. Il est clair que cela nous donne le différentiel entre les deux points, donc la variation de l'un par rapport à l'autre. N'ayant pas de groupe contrôle, nous ne pouvons pas juger du différentiel chez un groupe normal mais nous croyons qu'il s'approche de zéro.

À partir du premier plan cité plus tôt, nous établissons un troisième plan perpendiculaire passant par Sella (encore une fois choisi de façon arbitraire, et pour plus de rapidité dans la prise de données, on a choisi le même que pour le premier plan) et par géométrie, nous déterminons la distance des points Porion 3-D à ce plan. Ceci nous permet d'évaluer la symétrie (ou l'asymétrie) d'un point par rapport à l'autre dans le plan sagittal (antéro-postérieur) ou dans le plan frontal (haut-bas).

4. Pour évaluer la longueur de la mandibule entre les côtés droit et gauche, cinq points 3-D seront identifiés, soit le Pogonion, les Gonions gauche et droit et les Condylions gauche et droit. Les longueurs des ramus gauche et droit pourront être comparées par mesure linéaire et de même pour la longueur des corps mandibulaires. En additionnant les longueurs du ramus et du corps mandibulaire nous obtenons la longueur d'un côté qui peut par la suite être comparé au côté opposé. Nous pourrions donc savoir d'où origine l'asymétrie de la mandibule s'il y en a une. Cette méthode est plus précise que de mesurer simplement la distance Condylion-Pogonion.

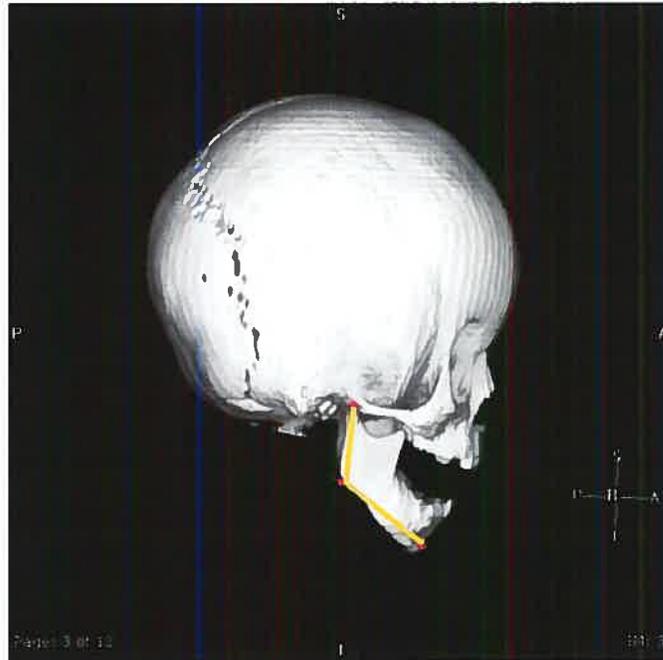


Figure 15 Calcul des dimensions de la mandibule sur un patient présentant une plagiocéphalie droite.

3.2 Analyse géométrique de tomodensitométries craniennes.

L'analyse géométrique des asymétries au niveau du crâne nécessite la définition d'un système de plans de référence dans l'espace 3D de l'image. Une approche consiste à considérer les directions axiale, coronale et sagittale, comme définies par le calibrage du tomodensitomètre. Toutefois, rien n'assure que le patient, surtout en très bas âge, sera suffisamment bien positionné relativement à ce repère du système radiologique. Il peut arriver facilement que sa tête soit plus ou moins inclinée par rapport à l'un ou l'autre des axes du scanner. Ainsi, afin de s'affranchir d'erreurs de positionnement, il convient de définir, grâce à des notions de géométrie euclidienne et d'analyse vectorielle, un nouveau système d'orientation à partir de repères anatomiques. Dans cette approche, le calcul de plans de références et de paramètres cliniques propres au patient nécessite l'identification manuelle des repères anatomiques suivants:

- Point sous-orbitaire droit et gauche
- Selle turcique
- Point intercantal
- Cuspide mésiovestibulaire 16
- Cuspide mésiovestibulaire 26
- Pogonion
- Épine nasale antérieure
- Porions gauche et droit
- Gonions gauche et droit
- Condylions gauche et droit.

Grâce à ces données, les nouveaux plans axial, coronal et sagittal ainsi que plusieurs paramètres cliniques sont évalués. Voici quelques définitions de géométrie dans l'espace et d'algèbre linéaire qui serviront à ces calculs.

a) Distance entre deux points

Soit deux points $p_1 = (x_1, y_1, z_1)$ et $p_2 = (x_2, y_2, z_2)$. La distance les séparant est donnée par

$$\Delta(p_1, p_2) = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$$

b) Angles entre deux segments

Soit deux segments, l'un reliant les points (x_1, y_1, z_1) et (x_2, y_2, z_2) et un autre reliant les points (x_3, y_3, z_3) et (x_4, y_4, z_4) . Ces segments peuvent définir des vecteurs

$$\begin{aligned}\vec{V}_1 &= (x_2 - x_1, y_2 - y_1, z_2 - z_1) \\ \vec{V}_2 &= (x_4 - x_3, y_4 - y_3, z_4 - z_3)\end{aligned}$$

Pour calculer l'angle entre ces deux segments, on utilise la formule du produit scalaire entre deux vecteurs donné par

$$|\vec{V}_1 \cdot \vec{V}_2| = |\vec{V}_1| \cdot |\vec{V}_2| \cos \theta$$

Ainsi, l'angle entre les deux segments est donc donné par

$$\theta = \arccos\left(\frac{|\vec{V}_1 \cdot \vec{V}_2|}{|\vec{V}_1| \cdot |\vec{V}_2|}\right)$$

En exprimant la précédente équation en fonction des points reliant les segments, on obtient

$$\theta = \arccos \left(\frac{(x_2 - x_1) \cdot (x_3 - x_4) + (y_2 - y_1) \cdot (y_3 - y_4) + (z_2 - z_1) \cdot (z_3 - z_4)}{\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2} \cdot \sqrt{(x_3 - x_4)^2 + (y_3 - y_4)^2 + (z_3 - z_4)^2}} \right)$$

On peut également décomposer l'angle 3D en composantes projetées dans les plans axial, coronal et sagittal.

$$\theta_{axial} = \arccos \left(\frac{(x_2 - x_1) \cdot (x_3 - x_4) + (y_2 - y_1) \cdot (y_3 - y_4)}{\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \cdot \sqrt{(x_3 - x_4)^2 + (y_3 - y_4)^2}} \right)$$

$$\theta_{coronal} = \arccos \left(\frac{(x_2 - x_1) \cdot (x_3 - x_4) + (z_2 - z_1) \cdot (z_3 - z_4)}{\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (z_2 - z_1)^2} \cdot \sqrt{(x_3 - x_4)^2 + (z_3 - z_4)^2}} \right)$$

$$\theta_{sagittal} = \arccos \left(\frac{(y_2 - y_1) \cdot (y_3 - y_4) + (z_2 - z_1) \cdot (z_3 - z_4)}{\sqrt{(y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2} \cdot \sqrt{(y_3 - y_4)^2 + (z_3 - z_4)^2}} \right)$$

c) Définition d'un plan grâce à trois points non colinéaires

Soit trois points 3D donnés par (x_1, y_1, z_1) , (x_2, y_2, z_2) et (x_3, y_3, z_3) . Si ces trois points ne sont pas colinéaires, ils passent par un plan unique dont l'équation est donnée par le calcul du déterminant suivant

$$Ax + By + Cz + D = \begin{vmatrix} x - x_1 & y - y_1 & z - z_1 \\ x_2 - x_1 & y_2 - y_1 & z_2 - z_1 \\ x_3 - x_1 & y_3 - y_1 & z_3 - z_1 \end{vmatrix} = 0$$

d) Distance entre un point et un plan

Soit le point $p = (x_1, y_1, z_1)$ et le plan d'équation $Ax + By + Cz + D = 0$. La distance du point au plan est donnée par

$$\delta = \left| \frac{Ax_1 + By_1 + Cz_1 + D}{\sqrt{A^2 + B^2 + C^2}} \right|$$

e) Déviation angulaire entre un point et un plan par rapport à un sommet

Soit le point $p = (x_l, y_l, z_l)$, le plan d'équation $Ax+By+Cz+D = 0$ et un sommet $s=(s_x, s_y, s_z)$ retrouvé dans ce plan. En utilisant les formules retrouvées en a) et en d), la déviation angulaire du point au plan est donné par :

$$\phi = \arcsin(\delta/\Delta(p_l, s))$$

Grâce à ces formules, les paramètres cliniques suivants sont calculés

- Distances Gonion-Condylion droite et gauche. (formule a)
- Distances Pogonion-Gonion droite et gauche. (formule a)
- Angles 3D et 2D entre le segment joignant les points sous-orbitaires et le segment reliant les deux cuspidés dans l'espace 3D. (formule b)
- Distances entre les cuspidés et le plan sella. (formule d)
- Distance du point pogonion au plan intercantal. (formule d)
- Déviation angulaire entre le pogonion et le plan intercantal, en prenant le point intercantal comme sommet de la mesure angulaire. (formule e)
- Distance du point de l'épine nasale antérieure au plan intercantal. (formule d)
- Déviation angulaire entre l'épine nasale antérieure et le plan intercantal, en prenant le point intercantal comme sommet de la mesure angulaire. (formule e)
- Distance entre les porions et le plan intercantal. (formule d)

Une autre série de mesures concerne l'écart avant-arrière et haut-bas des porions. Ces mesures sont prises dans le plan intercantal (sagittal). Toutefois, les notions de haut, bas, avant, arrière nécessitent de définir un axe horizontal et un axe vertical relativement à l'anatomie du patient. Les points et les plans identifiés ne permettent pas d'établir de tels axes de façon unique.

Les déviations avant-arrière et haut-bas ont donc été calculées en prenant deux systèmes distincts : l'un définit l'axe horizontal comme la projection dans le plan intercantal du segment reliant les points porion gauche et sous-orbitaire gauche; l'autre définit l'axe horizontal comme la projection dans le plan intercantal du segment reliant les points porion droit et sous-orbitaire droit.

Dans ces deux cas, les axes verticaux sont calculés en prenant la direction perpendiculaire à l'axe horizontal dans le plan intercantal.

Mathématiquement, un produit vectoriel entre la normale au plan et le vecteur aligné sur l'axe horizontal permet d'obtenir l'orientation de l'axe vertical. Ainsi les valeurs d'écart avant-arrière et de haut-bas seront calculées dans l'un ou l'autre des systèmes d'axes choisis.

3.3 Analyse des données

L'analyse statistique utilisée sera le "paired T-test" pour évaluer s'il y a amélioration en post-opératoire par rapport aux mesures pré-opératoires. Pour l'évaluation des déviations initiales, une moyenne des valeurs absolues sera établie pour chaque variable recherchée. La valeur absolue est utilisée car les plagiocéphalies affectent les patients du côté gauche ou droit ce qui donnerait des valeurs positives ou négatives par rapport au plan de référence.

Nous avons ensuite comparé ces moyennes par rapport à une valeur de zéro pour savoir si elles sont significatives. Cette méthode est utilisée pour figurer une comparaison avec un groupe contrôle qui aurait des valeurs idéales, ce qui sera abordé dans la discussion.

Des tests intra-examineurs seront faits. Quinze (15) Scans seront recalculés. Nous feront le test d'intercorrélation (ICC) et le coefficient de répétitivité (repeatability coefficient) Blant et Altman.

3.4 Logistique

Scan 3-D

Nous consulterons via un ordinateur du département de "craniofacial" de l'Hôpital Ste-Justine, les scan 3-D de ses patients. Ces données seront anonymement et confidentiellement confinées pour analyse statistique et pour la conception de tableaux de résultats. Les Scans seront consultés uniquement dans les locaux de l'Hôpital Ste-Justine.

3.5 Matériels

Une partie des Scans sont reconstruits à partir des archives et les autres sont obtenus directement sur le réseau (PAX) de l'Hôpital.

L'appareil générant les Scans est de la compagnie Philips, le modèle Picker PQ (parametric quantification) 5000, installé à l'Hôpital Ste-Justine en février 1996.

Le logiciel utilisé pour le traitement des scans et l'obtention des résultats est Analyse 6.0. Le site internet est www.analysedirect.com. Le tout étant géré sur un ordinateur de type PC avec Windows.

3.6 Investigateurs

Principaux participants au projets

- **Dr Hicham El-Khatib** : Professeur adjoint en orthodontie à l'Université de Montréal. Orthodontiste à la clinique de fissures palatines et de craniofaciale, Hôpital Ste-Justine.
- **Dr Luc Veilleux** : Résident III en orthodontie à l'Université de Montréal. Projet de maîtrise post gradué.
- **Dr Sylvain Deschênes** : PhD, Physicien médical.
- **Dre Patricia Bortoluzzi** : Chirurgienne ayant opéré les patients impliqués dans l'étude. Chef du département de chirurgie.
- **Dre Josée Dubois** : Radiologiste et chef du département de radiologie de l'Hôpital Ste-Justine.

3.7 Échantillonnage.

Au centre de craniofacial de l'Hôpital Ste-Justine, certains orthodontistes ont dénotés depuis longtemps que la craniosynostose a aussi des conséquences sur le maxillaire de même que sur la mandibule. Cet hôpital est un des plus grands centres de ce genre au Canada et il possède le plus grand nombre de cas traités au pays. On y retrouve ainsi des dossiers bien documentés sur les 15 dernières années, en plus d'une banque de radiographies céphalométriques et de scans 3 dimensions.

RÉSULTATS

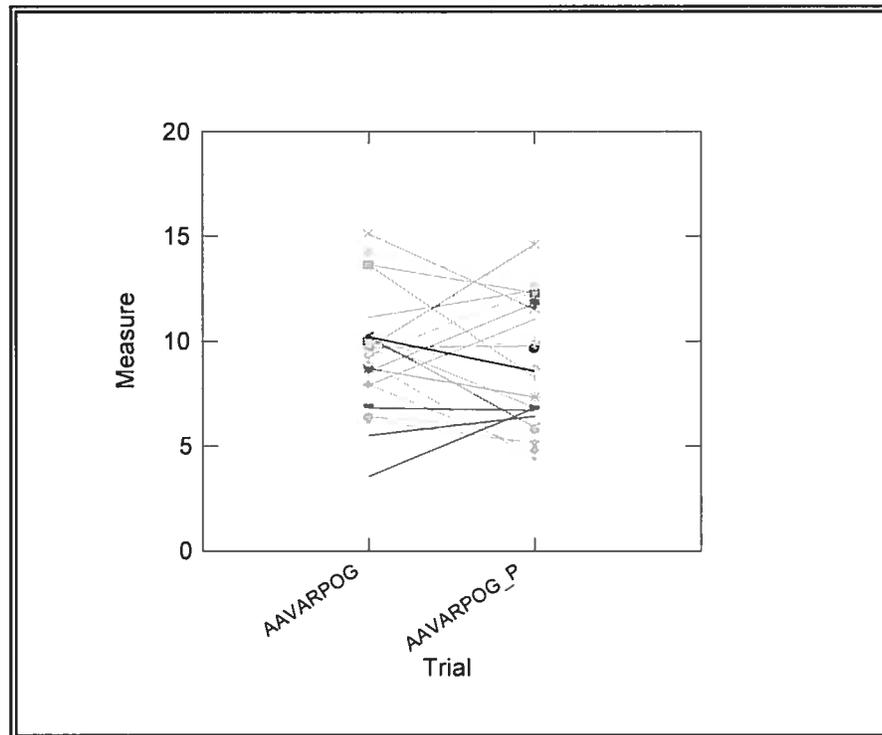
4. Résultats

4.1 Introduction

Les résultats seront présentés de la façon suivante : nous analyserons les scans préopératoires afin d'identifier les difformités chez ces patients avant la chirurgie, nous comparerons aussi ses données avec l'alternative de valeurs différentes de zéro soit le test-T à un groupe.

Par la suite, nous évaluerons s'il y a eu correction de ces dernières un an post-opératoire. Nous pourrions savoir si la chirurgie génère des bénéfices au niveau de la correction de l'asymétrie des maxillaires à court terme.

Les patients étant affectés de plagiocéphalie du côté droit ou gauche, les valeurs en millimètres et en degrés étaient positives ou négatives selon le côté affecté en rapport au même plan de référence. Nous avons donc analysé ces données en valeur absolue pour connaître la déviation par rapport au plan normal (voir graphique 1 pour la comparaison). Avec d'autres méthodes, comme la moyenne des valeurs brutes, les valeurs se seraient annulées faussant ainsi les résultats.



Graphique 1 Comparatif des variations entre les Porions gauche et droit dans les sens avant arrière en pré-opératoire et en post-opératoire.

4.2 Difformité initiale et comparaison des difformités avant chirurgie et un an post-opératoire.

La partie gauche du graphique 1 résume les résultats identifiant la difformité des maxillaires en pré-opératoire. Ces données sont en valeurs absolues. Elles sont analysées avec Test-T pour en évaluer si les résultats sont significatifs ou non. On note une variation importante des points Porion dans le sens avant-arrière avec une moyenne en valeur absolue de 9,57 mm à gauche et 9,47mm à droite. À notre avis, cet élément explique en grande partie la déviation de la mandibule.

Dans la partie de droite du graphique 1, nous remarquons une amélioration significative un an post-opératoire pour la déviation de Pogonion en degré ($p < 0.05$), soit une amélioration moyenne de 0,56 degré. Nous avons aussi une amélioration significative pour la position des point Porion dans le sens haut-bas ($p < 0,05$), soit une amélioration moyenne de 0,84 mm.

Pour toutes les autres mesures, nous n'avons pas noté d'amélioration statistiquement significative entre les données pré-opératoires et post-opératoires.

	Initial (Moyenne ±1 dév. standard)	Significatif? T-test à un groupe (p<0.001)	Un an postop (Moyenne ±1 dév. st.)	Significatif? T-test à 2 groupes (p<0.05)
Angle 3-D (degrés)	2.67 ± 0.19	oui	2.45 ±0.22	non
Angle Frontal (degrés)	1.92 ±0.15	oui	1.95 ± 0.19	non
Déviaton Pogonion (mm)	4.77 ± 0.37	oui	4.12 ± 0.39	non
Déviaton Pogonion (degrés)	3.99 ± 0.29	oui	3.43 ± 0.33	oui p = 0.041 amélioration
Deviation ANS (mm)	1.81 ± 0.18	oui	2.08 ± 0.19	non
Déviaton ANS (degrés)	3.21 ± 0.32	oui	3,17 ± 0.31	non
Déviaton Porion antéro- post.(mm)	9.52±0.57	oui	8.86±0.55	non
Déviaton Porion verticalement (mm)	3.18±0.27	oui	2.34±0.28	oui p = 0.033 amélioration

Tableau VIII Résultats pré-opératoires et un an post-opératoires des déviations des structures à l'étude.

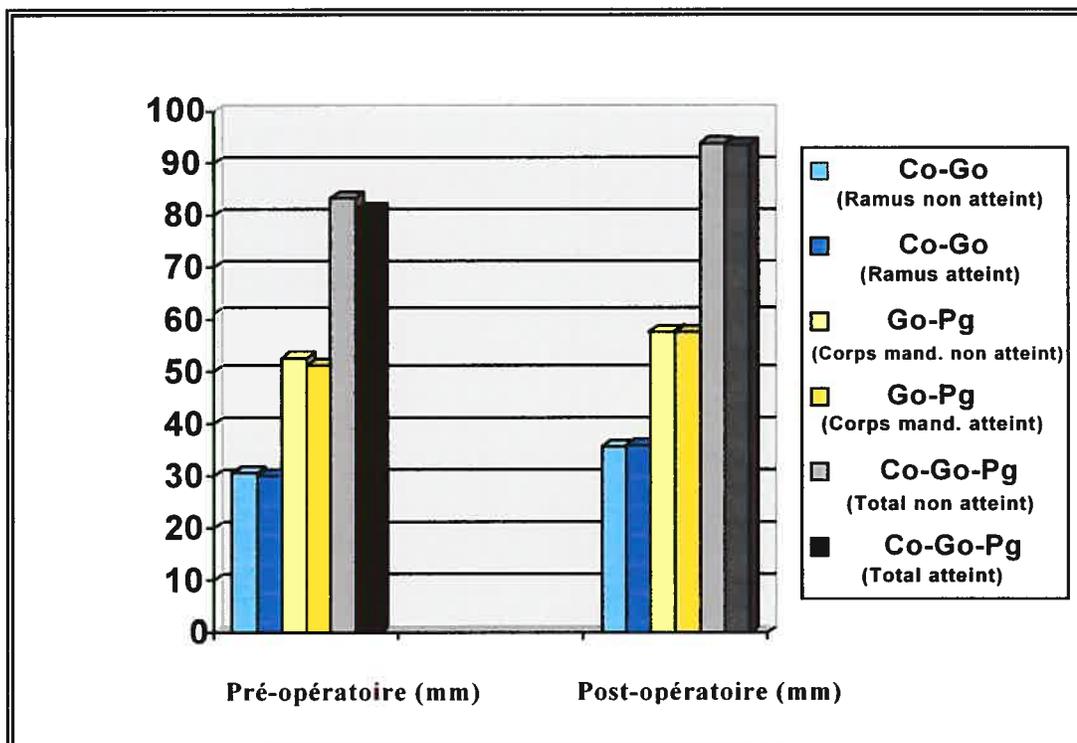
4.3 Symétrie de la mandibule.

Lorsque nous avons comparé la longueur des corps mandibulaires gauche et droit en post opératoire, nous avons eu une différence moyenne de 0,71 mm, ce qui est statistiquement significatif. Dans la suite logique des choses, la longueur totale de la mandibule entre le côté gauche et droit en post-opératoire avait aussi une différence significative moyenne de 1,56 mm. Ces deux derniers résultats ne sont toutefois pas cliniquement significatifs, considérant la longueur du corps mandibulaire de 57-58 mm et de la longueur mandibulaire totale de 93-94 mm. La variation moyenne est faible comparativement à la longueur totale, soit un peu plus de 1 %. Toutefois, si une telle tendance se maintient à mesure que la croissance se poursuit, cela pourrait se traduire en une différence cliniquement significative. Seul un suivi à long terme avec nouvelles analyses 3-D des mêmes patients pourrait répondre à cette interrogation.

De plus, tel qu'anticipé, la croissance alvéolaire et la croissance du maxillaire ont causé des variations significatives pour les mesures touchant la position des cuspides des 16 et des 26. Les mesures sur la mandibule ont également été influencées par la croissance. Cette croissance s'est faite en gardant les mêmes proportions relatives qu'en pré-opératoire; ces résultats sont considérés comme normaux.

	Longueur (moyenne en mm)	gauche vs droit Significatif ?
Co-Go préop droit	30.69	
Co-Go préop gauche	29.94	non
Go-Pg préop droit	51.89	
Go-Pg préop gauche	51.82	non
Co-Go-Pg préop droit	82.54	
Co-Go-Pg préop gauche	81.67	non
Co-Go postop droit	36.16	
Co-Go postop gauche	35.35	non
Go-Pg postop droit	58.11	
Go-Pg postop gauche	57.40	oui
Co-Go-Pg postop droit	94.32	
Co-Go-Pg postop gauche	92.76	oui

Tableau IX Résultats numériques des dimensions de la mandibule pré-opératoire et post-opératoire.



Graphique 2 Comparaison des dimensions mandibulaires pré-opératoire et post-opératoire.

4.4 Comparaison des valeurs avec test-T à un groupe.

Lorsqu'on compare nos données par rapport à zéro, nous obtenons des résultats hautement significatifs dans toutes les mesures. Cette méthode est utilisée pour tenter de comparer les résultats avec ceux qui viendraient d'un groupe contrôle non affecté qui auraient des valeurs qui seraient similaires à celles de nos plans de références. Nous n'avons pas ce groupe contrôle avec scans 3-D pour des raisons éthiques déjà évoquées.

4.5 Fiabilité.

Afin de déterminer la fiabilité intra-examineur, nous avons refait la prise de données sur 15 scan 3-D déjà analysés.

Le coefficient d'inter-corrélation (ICC) est très bon (0,934 à 0,999) pour toutes les données recueillies. La position de la cuspide de la dent 16 a un coefficient dans la limite supérieure du 'bon' (0,888). Voir tableau X.

Pour le coefficient de répétitivité (repeatability coefficient) de Bland et Altman, on a également de très bonnes valeurs sauf pour les données de Gnathion à Pogonion gauche et droit qui sont plus variables. Toutefois, cette variabilité est cliniquement acceptable ce qui en font des résultats très fiables.

Mesures	Type de résultat	Coefficient d'interrelation (ICC)
Angle 3-D	Numérique	0.963
Angle frontal	Numérique	0.992
Cuspide MB 26	Numérique	0.985
Cuspide MB 16	Numérique	0.888
Déviaton de Pogonion(mm)	Numérique	0.994
Déviaton de pogonion(degrés)	Numérique	0.990
Déviaton ANS (mm)	Numérique	0.984
Déviaton ANS (degrés)	Numérique	0.991
Co-Go droit	Numérique	0.977
Co-Go gauche	Numérique	0.976
Gn-Pg droit	Numérique	0.934
Gn-Pg gauche	Numérique	0.957
Variaton verticale Porion gauche	Numérique	0.987
Variaton verticale Porion droit	Numérique	0.978
Variaton horizontale Porion gauche	Numérique	0.999
Variaton horizontale Porion droit	Numérique	0.999

Résultats très bons : > 0.91

Résultats bons : 0.71 à 0.90

Tableau X Fiabilité intra examinateur. Coefficient d'interrelation (ICC).

DISCUSSION

5. Discussion

5.1 Groupe contrôle

Une des méthodes les plus reconnues pour évaluer des données avec un groupe de sujets étudiés est de les comparer avec un groupe de sujets non atteints ou normaux. Dans le cadre de ce projet, il n'était pas possible actuellement d'avoir un groupe contrôle pour des raisons éthiques évidentes soit qu'on ne peut exposer des patients à la radiation inutilement. De plus, il n'y a pas d'autres pathologies ou tests qui nécessiteraient des Scan 3-D chez des enfants sains de cet âge. Kane (2000) a retrouvé 11 sujets avec plagiocéphalie non traitée suite à une recherche internationale. Il avait créé son groupe contrôle à partir de crâne desséchés. Ce groupe ne correspondait pas au nôtre en terme d'âge et il n'avait pas de scans 3D de chacun d'eux. Nous avons donc pris pour acquis que des sujets normaux auraient eu un plan médian du visage au même endroit que le plan médian que nous avons choisi. Nous savons que même chez les sujets normaux, il y a une variation naturelle, l'ampleur de cette dernière nous est toutefois impossible à déterminer. Ainsi, les déviations du plan occlusal, de ANS, du Pogonion, des Porions sont visibles cliniquement et cette étude les a quantifiées, mais on ne peut quantifier à quel point elles dévient de la normale. De plus, nous avons comparé les patients avec eux-mêmes en comparant le côté affecté et non affecté.

Par contre, nous connaissons la variabilité par rapport aux valeurs moyennes des sujets atteints, et nous pouvons supposer que cette variation serait la même chez les sujets normaux ou même qu'elle serait inférieure s'il n'y a aucune obstruction à la croissance. Ainsi, la variation moyenne pour le Pogonion des sujets étudiés était de 0,29 degré ou 0,37 mm, on peut donc extrapoler cela aux sujets normaux en se disant que la normale serait de 0 avec une variation extrême de deux déviations standards soit $\pm 0,58$

degré ou 0,74 mm. Nous avons donc des sujets atteints avec une valeur de $3,99^\circ \pm 0,58$ degrés ou $4,37 \pm 0,74$ mm qui a une variabilité qui ne croise pas celle d'un groupe normal hypothétique de $0 \pm 0,58$ degré ou $0 \pm 0,74$ mm. Dans un tel contexte, il nous apparaîtrait que les résultats seraient significatifs.

5.2 Taille de l'échantillonnage

Le nombre de patients dans l'étude est significatif soit 28. Même si le centre de cranio facial en a traité beaucoup plus, nous avons retenu les patients qui avaient été opérés par le même chirurgien et qui avaient eu un scan avec le même appareil pour plus de fiabilité des résultats. Certains de ces 28 patients avaient de ces scans incomplets, la mandibule étant incomplète. Ceci est dû au fait que le but des scans est de voir le crâne et la base crânienne, soit les structures impliquées dans la chirurgie. Ces données ont donc été écartées. Lors d'études rétrospectives, nous devons composer avec ce genre d'inconvénients. Les protocoles de l'Hôpital Ste-Justine ont d'ailleurs été modifiés pour éviter de telles sources d'erreurs dans le futur. Ainsi, pour certaines analyses le nombre est inférieur à 28.

5.3 Fiabilité et précision

Pour la fiabilité intra-examineur, nous avons obtenu de très bons résultats. Matteson et al. (1989) arrive aux mêmes conclusions. Par contre, la manipulation des Scan 3-D demande de trouver d'abord le logiciel qui répond aux exigences dictées par la méthodologie. Le logiciel de l'hôpital ne nous donnant pas toutes les données nécessaires, nous avons implanté un autre logiciel pour y arriver. On doit ensuite se familiariser avec le logiciel pour apprendre à avoir de la constance dans la prise des données. On doit

donc se laisser un temps d'apprentissage avant d'entamer la prise de données. De plus le logiciel choisi était celui qui répondait le mieux à ce que l'on voulait évaluer. Si dans une autre étude, une autre méthodologie était choisie, il se pourrait bien que l'on doive recourir à un autre logiciel. Ceci pourrait peut-être entraîner une variabilité des résultats si on voulait comparer cette étude à une nouvelle.

La précision des mesures sur Scan 3-D, est reconnue depuis longtemps comme beaucoup plus précise et ce, dans les trois dimensions, comparativement aux études classiques sur radiographie céphalométrique (Marsh et al., 1983, Waitzman et al., 1992). Par contre, il ne faut pas oublier que chaque tranche recueillie pour la reconstruction 3-D a 3 mm d'épaisseur. Une faible variabilité est possible selon que l'on choisisse une tranche ou l'autre juste après. Une autre source de variabilité provient de la difficulté que nous avons à sélectionner certains points qui étaient sur une courbe, comme les points Gonion, Condylion ou Porion. Contrairement à une radiographie céphalométrique, il n'était pas aussi facile de déterminer le point le plus postérieur et inférieur ou le plus supérieur et médian; nous devions visualiser ce point en choisissant entre 2 ou 3 tranches qui paraissaient les plus appropriées. Cette source d'incertitude est toutefois moindre que la marge d'erreur que nous donne une radiographie céphalométrique due, entre autres, à la superposition des côtés gauche et droit qui se retrouvent sur un plan 2-D. De plus, les points Porion et Condylion qui ont une variabilité plus élevée sur Scan, sont à notre avis beaucoup plus précis que sur radiographie céphalométrique.

5.4 Choix du plan de référence

Notre plan de référence initial, à partir duquel nous avons établi les autres plans était la tangente rejoignant les deux points sous-orbitaires et le

point Sella pour créer ce plan. Suite à l'analyse de Scan 3-D, de photos de crâne de patients atteints et de radiographies postéro-antérieures nous avons bien sûr reconnu la distorsion de toute la base crânienne, du front et du foramen magnum. Nous ne pouvions donc pas en faire des points de références valables. Il en va de même pour des points de référence externes au crâne tel les vertèbres qui ne sont pas valables puisque la position du patient n'est pas constante d'une fois à l'autre influençant l'axe de la colonne vertébrale par rapport au crâne. Par contre, le rebord inférieur de l'orbite, plus particulièrement le point Orbitale n'est pas affecté par la plagiocéphalie, il est symétrique dans le plan frontal, sagittal, de même que dans une vue axiale. Cela en fait la référence la plus fiable qui soit et en plus assez rapprochée des structures que nous voulions évaluer.

Ainsi, nous avons démontré une inclinaison du plan occlusal de $1,92 \pm 0,15$ degré en moyenne, une déviation du point ANS de $3,21 \pm 0,32$ degrés et de $1,81 \pm 0,18$ mm et du point Pogonion de $3,99 \pm 0,29$ degrés et de $4,77 \pm 0,37$ mm. Cette déviation n'est pas due à une asymétrie de la mandibule puisqu'elle est de même dimension du côté gauche et droit. Nous avons d'ailleurs évalué la longueur du corps mandibulaire (Go-Pg) et du ramus (Co-Go) pour nous assurer d'avoir des mesures qui s'approchent le plus de la réalité et pour identifier quelle partie était impliquée dans l'asymétrie si cela avait été le cas. Cette façon est plus précise que de mesurer la distance Co-Pg. Si la mandibule est symétrique, la source d'asymétrie doit venir du crâne. Nous avons donc constaté que les Porions étaient asymétriques dans le sens antéro-postérieur surtout, et aussi de haut en bas de façon moins marquée. Les Porions nous indiquent de façon fiable, la localisation des fosses glénoïdes. L'asymétrie des Porions explique donc la déviation à gauche ou à droite du menton et de Pogonion.

5.5 Innovations de cette étude

Il s'agit de la première étude sur humains avec scans 3D démontrant une amélioration significative de la déviation du pogonion suite à la chirurgie. Acarturk (2005) arrive à la même conclusion dans une étude sur un modèle de lapins. Ce dernier démontrait également que sans la chirurgie, la déviation mandibulaire s'accroît avec la croissance. Nous sommes allés plus loin en tentant de trouver la cause probable de cette asymétrie et de son amélioration suite à la chirurgie. Ainsi, nous sommes les premiers à noter l'amélioration de la position des points Porions dans le sens vertical (haut-bas). On peut donc maintenant affirmer qu'il y a un autre bénéfice qui s'ajoute à la chirurgie de correction des plagiocéphalies. Pour les autres valeurs, il n'y a pas d'amélioration significative. Mais nous ne savons pas quelle est l'évolution au fil des années, il serait donc intéressant de suivre ces mêmes patients et de les réévaluer à l'âge de 6 à 7 ans, quand la croissance neurale est terminée. De plus, il n'est pas possible de savoir quelle serait l'asymétrie si les patients n'étaient pas opérés en bas âge. On ne peut que déduire avec confiance que l'asymétrie serait encore plus évidente à mesure que la croissance progresserait. Heureusement, la majorité sinon la totalité des patients sont maintenant opérés et peuvent en retirer un maximum de bénéfices.

5.6 Comparaison avec une autre étude similaire

Nos résultats et conclusions vont à l'encontre de ceux obtenus dans une étude non publiée de Naslenas et al. 2005. Cette étude se concentre sur les améliorations des structures orbitaires et frontales suite à la chirurgie. Elle évalue également l'impact sur le maxillaire et la mandibule. Un premier paradoxe est leur conclusion disant que les Porions sont symétriques par rapport à Sella. Il est possible que selon leurs points de référence, ils

retrouvent une symétrie mais le point sella lui-même est dévié de même que la base crânienne et le Foramen Magnum. Ainsi, il est difficile de conclure à partir de référence qui ne sont pas fiables à la base. De plus, ils auraient peut être dû comparer les points Porions entre eux comme ils disent avoir fait pour les autres valeurs dans leur étude en comparant les patients à eux-même entre le côté atteint et non atteint. Nous avons démontré une asymétrie marquée des Porions. Nous avons débuté l'étude en ayant des points et plans de références stables et fiables puisqu'ils ne sont pratiquement pas influencés par la plagiocéphalie. Les points Orbitales, qui sont stables sont à la base de tous nos plans de référence. Utiliser le point Sella est à notre avis une source d'erreur importante. Tout orthodontiste reconnaîtra cliniquement, sans autres éléments diagnostiques, l'asymétrie des oreilles chez les patients atteints de plagiocéphalie. Il n'est donc pas surprenant d'arriver à une conclusion où les Porions sont asymétriques.

Les points Porions sont indicateurs de la position des fosses glénoïdes. De même si les fosses glénoïdes sont asymétriques, la position des condyles mandibulaires l'est aussi. On pourrait donc s'attendre à ce qu'il y est une déviation mandibulaire tel que déjà signalé par certains auteurs (Tulsane et Tessier, 1981). Cela nous mène au second paradoxe avec les résultats de Naslenas et al. (2005) qui attribuent l'asymétrie mandibulaire à une asymétrie entre les côtés gauche et droit de la mandibule plutôt qu'à une position asymétrique des fosses glénoïdes. Or, ils ont calculé la symétrie mandibulaire en comparant les côtés gauche et droit de la distance Pg-Co. Nous avons plutôt évalué la mandibule de façon plus précise en calculant la distance Pg-Go et la distance Go-Co. Ainsi, nous pouvions comparer le corps mandibulaire gauche et droit et les ramus gauche et droit. En additionnant les corps mandibulaires et les ramus, on obtient un résultat plus précis de la longueur mandibulaire totale. On peut donc mieux comprendre l'origine d'une asymétrie possible de la mandibule. Ainsi, nous

avons la même tendance que Naslenas et al.(2005) soit un côté non atteint total légèrement plus long mais sans valeur significative. Nous avons un différentiel de moins de 2 mm sur des moyennes de 81 mm et 83 mm en pré-opératoire et un différentiel de 0,1 mm sur des moyennes de 93 mm en post-opératoire. Donc, nous avons des mandibules qui sont symétriques un an post-opératoire avec des Porions qui eux sont asymétriques ce qui mène à une déviation de la mandibule secondaire à la position des fosses glénoïdes. La mesure Gn-Co en ligne directe peut être aussi influencée par l'angle gonial. Ainsi, un angle gonial augmenté créera une distance Gn-Co augmentée alors qu'en additionnant la distance Gn-Go et Go-Co, on est moins sujet à une variation en fonction de l'angle gonial. Nous n'avons pas évalué l'angle gonial et nous n'avons pas trouvé dans la littérature si cela avait été fait.

5.7 Anneau coronale

L'implication de l'anneau coronal (coronal ring) n'a pas été évaluée. Ce diagnostic étant du ressort des radiologistes chevronnés. Par contre, il serait intéressant de savoir si dans les cas où l'anneau coronal est fusionné, la cavité glénoïde et le Porion sont plus asymétriques ou non. On pourrait statuer sur les avantages possibles du relâchement de l'anneau coronal, si un jour les techniques chirurgicales le permettaient et que d'autres bénéfices pouvaient en être retirés.

CONCLUSIONS

6. Conclusions

1. Les patients atteints de plagiocéphalie unicononale non syndromique ont les déviations initiales telles que décrites dans le tableau VIII
Lorsqu'analysées par test T à un groupe, ces valeurs sont hautement significatives ($p < 0,001$).
2. Nous avons trouvé une inclinaison du plan occlusal de $1,92 \pm 0,15$ degré avec l'angle frontal. Quand nous regardons l'inclinaison du plan occlusal d'une vue frontale, il est plus élevé du côté non atteint.
3. La déviation de la mandibule a une moyenne de $3,99 \pm 0,32$ degrés et $4,37 \pm 0,37$ mm vers le côté non atteint.
4. La déviation de ANS par rapport au plan de référence est de $3,21 \pm 0,32$ degrés et $1,81 \pm 0,18$ mm vers le côté non affecté.
5. Une variation statistiquement significative dans la longueur du corps mandibulaire (Go-Pg) est notée entre les côtés affectés et non affectés en pré-opératoire.
6. Un an post-opératoire, nous notons une amélioration significative ($p < 0,05$) de la déviation de Pogonion (Pg) vers la ligne médiane. L'amélioration moyenne est de $0,56$ degré.
7. Un an post-opératoire, nous notons une diminution significative ($p < 0,05$) de la variation verticale des points Porions entre le côté affecté et non affecté. La diminution moyenne est de $0,82$ mm.

8. La variation antéro-postérieure entre les Porions affectés et non affectés a une moyenne de 9,52 mm. Cette large déviation ne s'est pas améliorée au cours de la première année post-opératoire et nous croyions que c'est une des causes principales de la correction incomplète de la déviation mandibulaire (Pogonion).
9. Aucune autre variable étudiée ne s'est améliorée de façon significative après la chirurgie corrective.
10. La déviation de la mandibule provient principalement de la déviation des points Porions, c'est-à-dire des cavités glénoïdes.
11. Il serait approprié de suivre les mêmes patients à long terme pour savoir si la croissance subséquente améliorera ces déviations initiales ou si au contraire elles resteront identiques ou deviendront pires. Un bon moment pour le faire serait une fois la croissance neurale terminée soit vers 6-7 ans.

BIBLIOGRAPHIE

7. Bibliographie

1. Acarturk, T., K. Azaria and M. Mooney, Correction of unilateral coronal synostosis leads to resolution of mandibular asymmetry in rabbits. *Plast Reconstruct Surg*, 2005. 115(1):p.172-82.
2. Alderman, J., Endriga, A., Presurgical and postsurgical mental and psychomotor development of infants with saggital synostosis. *Cleft Palate Craniofac. J.* 34 : 374, 1995.
3. Apert, E. (1906). De l'acrocéphalosyndactylie. *Bull. Soç. Méd. Hôp. Paris* 36, 1310.
4. Ardinger, H.H., Atkin, J.F., Blackton, R.D., Lammer, E.J.(1988). Verification of the Valproate syndrome phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 29: 171-185.
5. Argenta, L.C., David, L.R., Wilson, J.A.,Bell, W.O.(1996). An increase in infant cranial deformity with supine sleeping position. *J. Craniof. Surg.* 7: 5.
6. Babler, W.J., Persing, J.A., Persson, K.M., et al.(1982). Skull growth after coronal suturectomy, periosteotomy and dural transaction. *J. Neurosurg.* 56: 529.
7. Baer, M.J. (1954). Patterns of growth of skull as revealed by vital staining. *Human Biology*; 26: 80.

8. Bayley, N. (1993). The Bayley's scale of infant development, 2nd Ed. San Antonio, Texas. Psychological corporation.
9. Bishara, S.E., (2001). Textbook of Orthodontics. WB Saunders Company. Philadelphia.
10. Blechschmidt, M., Gasser, T. (1978). Biokenetics of the developing basicranium. In J.F. Bosma(ed.) Symposium on development of the basicranium. Publication 76, 989.
11. Bruneteau, R.J., and Mulliken, J.B.(1992). Frontal plagiocephaly: synostotic, compentional, or deformational. *Plast. Reconstr. Surg.* 89: 21.
12. Burdi, A.R.(1965). Saggital growth of the nasomaxillary complexduring the second trimester of human prenatal development. *J. Dent. Res.* 44:112-125.
13. Char, F., Herthy, J.B., Wilson, R.S., Dungen, W.T(1978). Patterns of malformation of infant exposed to gastrointestinal inticonvulsivants. Paper presented at *the Birth Defect Meeting*. San Francisco, June.
14. Chung, C.S., Myrianthopoulos, N.C.(1975). Factors affecting risks of congenital malformations. I. Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. *Birth Def. Orig. Article Ser.* 11: 1-22.
15. Cohen, M. (1977). Genetic perspectives on craniosynostosis and syndromes with craniosynostoses. *J. Neurosurg.* 886-898.

16. Cohen, M.M., Jr. (1997). Short-limb skeletal dysplasias and craniosynostoses: What do they have in common? *Pediatr. Radiol.* 27: 442-446.
17. Cohen, M.M., Jr. (1980). Perspectives on craniosynostosis. *West. Journ. Med.* 132: 507-513.
18. Cohen, M.M. Sutural Pathology (2000). In M.M. Cohen, Jr., and R.E. MacLean (Eds.), *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Management, 2nd Ed.* New York: Oxford University Press. Pp 51-6.
19. Coleman, E.N., Foote, J.B. (1954). Craniostenosis with familial Rickets. *Br. Med. J.* 1: 561-562.
20. Crouzon, O. (1912). Dysostose craniofaciale héréditaire. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 33, 545-555.
21. Crowe, T.K., Deitz, J.C., Bennett, F.C. (1987). The relationship between the Bayley scales of infant Development and preschool gross motor and cognitive performance. *Am. J. Occup. Ther.* 41: 374.
22. Daneman, D., Howard, N.J. (1980). Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in the later years. *J. Pediatr.* 97: 257-259.
23. Debais, F., Hott, M., Graulet, A.M., Marie, P.J. (1998). The effect of fibroblast growth factor-2 on human neonatal calvaria osteoblastic cells are differentiation stage specific. *J. Bone Min. res.* 13 ; 645-654.

24. Eaton, A., Cheverud, J., Mars, J.(1997). The effect of artificial calvarial modification on endocranial base morphology. *Winner, Plastic Surgery Educational Foundation Essay Competition.*
25. Enlow, D.H., McNamara, J.A.(1973). The neurocranial basis for facial form and pattern. *Angle Ortho.* 43: 256-262.
26. Enlow, D.H.(1986). Normal craniofacial growth. In M.M. Cohen, Jr. (ed.), *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management.* New York: Raven. Pp 131-156.
27. Enlow, D.H., Hans, M.G.(1996). *Essentials of facial growth.* (Philadelphia, W.B. Saunders).
28. Enlow, D.H.(2000). Normal craniofacial growth. In M.M. Cohen, Jr. (2nd ed.), *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management.* New York: Oxford University Press. Pp 35-50.
29. Enns, G.M., Roeder, E., Chan, R.T., Golabi, M. (1999). Apparent cyclophosphamide embryopathy: a distinct phenotype? *Am. J. Med. Genet.* 86:237-241.
30. Esparza, J., Hinojosa, J., Romance, A., Munoz A., Mendez, M.D.(1998). Operative treatment of the anterior synostotic plagiocephaly : Analysis of 45 cases. *Childs Nerv. Syst.* 14: 448.
31. Farran, D.C., Harber, L.A. (1989). Response to a learning task at 6 months and IQ tests performance during the preschool years. *Int. J. Behav. Dev.* 12:101.

32. Ferguson, M.W.J. (1988). Palate development. *Development*, 103 (Suppl.): 41-60.
33. Ferguson, M.W.J. (1991). The orofacial region. In: Wigglesworth, J.S., Singer, D.B., eds. *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Blackwell scientific Publications, Cambridge, MA.
34. Fraser, D. (1957). Hypophosphatasia. *Am. J. Med.* 22: 730-746.
35. Gault, D.T., Renier, D., Marchac, D., Jones, B.(1992). Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plat. Reconst. Surg.* 90: 377.
36. Graham, J. M. Jr.(1983). Alteration of head shape as a consequence of fetal head constraint. *Semin. Perinatol.* 7: 257-269.
37. Graham, A., Koentegnes, G., Lumsden, A.(1996). Neural crest Apoptosis and establishment of craniofacial pattern: an honorable cell death. *Molec. Cell Neurosci.* 8: 76-83.
38. Gosain, A.K., Steele, M.A., McCarthy, J.G., Thorne, G.H.(1996). A prospective study of the relationship between strabismus and head posture in patients with frontal plagiocephaly. *Plast. Reconstr. Surg.* 97(5): 881-891.
39. Hansen, M., Scott, M.S., Steig, P.E., Mulliken, J.B.(1997). Antropometric comparisons of three techniques for surgical correction. *Plast. Reconstr. Surg.* 100: 1387.

40. Hardesty, R., Vannier, M.W.(1991). Unilateral coronal synostosis: A surgical intervention. *Neurosurg. Ann.* 2: 641.
41. Hemmy, J.C.,(1983) Assessement of presenting deformity and surgical results based on CT Scans. *Plast. Reconstr. Surg* 93:16-24.
42. Higginbottom, M.C., Jones, K.L., James, H.E.(1980). Intrauterin constraints and craniosynostoses. *Neurosurgery* 6: 39-44.
43. Hoffman, H., Moham, G.(1976). Lateral canthal advancement of the supraorbital margin: a new corrective technique in coronal synostosis.J. *Neurosurg.* 45: 376.
44. Hollingsworth, D.R., Mabry, C.C.(1976). Congenital Graves Disease : four familial cases with long-term follow up and perspective. *Am. J. Dis. Child* 130: 148-155.
45. Huang, M.H., Gruss, J.S., Clarren, S.K.(1996). The differential diagnosis of posterior plagiocephaly: True lambdoid synostosis versus positional molding. *Plast. Reconstr. Surg.* 98:765.
46. Hunter, A.G., Rudd, N.L.(1976). Craniosynostosis. II. Coronal Synostosis: its familial characteristics and associated clinical findings in 109 patients lacking bilateral polysyndactyly or syndactyly. *Teratology* 15: 301-309.
47. Iseki, S., Wilkie, A.O., Health, J.K., Ishimaru. T., Eto, K.(1997). Fgfr “ and osteopontin domains in the developing skull vault are mutually exclusive and can be altered by locally appllied FGF2. *Development.* 124: 3375-3384.

48. Iseki, S., Wilkie, A.O., Morriss-Kay G.M.(1999). Fgfr 1 and Fgfr 2 have distinct differentiation and proliferation related roles in the developing mouse skull vault. *Development*. 126: 5611-5620.
49. Jaye, M., Schlessinger, J., Dionne, C.A.(1992). Fibroblast factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochim. Biophys. Acta*. 1135: 185-199.
50. Jones, H., Studies in cranial suture biology. *Plast. Reconstr. Surg.* 101: 1441, 1988.
51. Johnson, D.E., Williams, L.T.(1993). Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv. Cancer Res.* 60 ; 1-41.
52. Johnston, M.C.,(1993). Understanding human development. In R.E. Stevenson, J.G. Hall, R.M. Goodman(eds), *Human Malformations and related anomalies*. (New York and Oxford: Oxford University Press) Pp 17-38.
53. Johnston, M.C., Bronsky, P.T.(1995). Prenatal craniofacial development : new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 6 : 368-422.
54. Johnston, M.C. (1997). Developmental biology of the mouth, palate, and pharynx. In : Tewfik, T.L., Der Kaloustian, V.M., eds. *Congenital anomalies of the ear, nose, and throat*. New York, NY. Oxford University Press.

55. Kane, A.A., Quantification of osseous facial dysmorphology in untreated unilateral coronal synostosis. *Plast Reconstr Surg*, 2000. 106(2):p. 251-8.
56. Kane, A.A., Kim, Y.O., Eaton, A.(2000). Quantification of osseous facial dysmorphology in untreated unilateral coronal synostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 106 : 251.
57. Kapp-Simon, K.A., Schafer, M. (1993). Longitudinal assessment of mental development in infant with nonsyndromic craniosynostosis with and without release and reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 92: 831.
58. Kapp-Simon, K.A. (1998). Mental development and learning disorders in children with single suture synostosis. *Cleft Palat. J.* 35: 197.
59. Kreiborg, S., Bjork, A.(1981). Craniofacial asymmetry of a dry skull with plagiocephaly. *Eur. J. Ortho.* 3(3) :195-203.
60. Kreiborg, S.(1981). Craniofacial growth in plagiocephaly and Crouzon syndrome. *Scand. J. Plast. Rec. Surg.* 15(3) 187-197.
61. Kreiborg, S., Pruzansky, S.(1981). Craniofacial growth in craniofacial synostosis. *Scand. J. Plast Rec. Sur.* 15(3) : 171-186.
63. Kreiborg, S., Moller, E.E.(1985). Functional aspect of craniofacial development in plagiocephaly. *J. Cranio. Genet. Dev. Biol. Suppl.* 1 : 199-210.
64. Kobayashi, S., Honda, T. (1999). Unilateral coronal synostosis treated by internal forehead distraction. *J. Craniofac. Surg.* 10(6) : 467-472.

65. Lajeunie, E., Le Merrer, M., Bonaiti-Pellie, C., Marchac, D., Renier, D.(1995). Genetic Study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet.* 55: 500-504.
66. Lajeunie, E., Le Merrer, M., Bonaiti-Pellie, C., Marchac, D., Renier, D.(1996). Genetic study of scaphocephaly. *Am. J. Med. Genet.* 62: 282-285.
67. Lajeunie, E., Le Merrer, M., Marchac, D., Renier, D.(1998). Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly : analysis of a series of 237 patients. *Am. J. Med. Genet.* 75: 211-215.
68. Lammer, E.J., Chen, D.T., Hoar, R.M., Lott, I.T.(1985). Retinoic acid embryopathy. *New Engl. J Med.* 313: 837-841.
69. Lammer, E.J., Cordero, J.F., Wilson, M.J., Oimette, D., Ferguson, S.,(1987a). Investigation of a suspected increase prevalence of craniosynostosis-Colorado, 1978-1982. *Proc. Greenwood Genet.Ctr.* 6: 126-127.
70. Lammer, E.J., Cordero, J.F., Wilson, M.J., Oimette, D., Ferguson, S.,(1987b). Document EPI-83-56-2. *Public Health service-CDC-Atlanta*, april 8, 1987.
71. Lemonier, J., Delannoy, G., Hott, M., Lomri, A., Marie, P.J.(2000). The Ser252Trp fibroblast factors receptor 2mutation induces PKC-independent downregulation of FGFR-2 associated with premature calvaria osteoblast differentiation. *Exp. Cell. Res.* 256: 158-167.

72. Langford, R.J., et al.(2003). Maxillary volume growth in craniosynostosis. *Plast. Reconst. Surg.* 111(5): 1598-1604.
73. Lewanda, A.F., Jabs, E.W.(2001). Craniosynostosis. In D.L. Rimoin, J.M. Connor. Korf (eds), *Emery and Rimoin's Principles and Practice of medical Genetics 4th Ed.*
74. Lo, L.J., March, J.L., Vanier, M.W., Patel, V.V.(1994). Craniofacial computer-assisted surgical planning and simulation. *Clin. Plast. Surg.* 21: 501.
75. Lo, L. J., March, J.L., Kane, A.A., Vanier, M.W.(1996). Orbital dysmorphology in unilateral coronal synostosis. *Cleft Palate Cranif. J.* 33: 190.
76. Machado, H., Hoffman, H.J. (1992). Long-term results after lateral canthal advancement for unilateral coronal synostosis. *J. Neurosurg.* 76: 401.
77. Marchac, D., Renier, D.(1978). Forehead remodeling for craniostenosis. *Plast. Reconst. Surg.* 61: 823.
78. Marchac, D., Renier, D.(1985). Craniofacial sugery for craniosynostoses improves facial growth. *Ann. Plast. Surg.* 14: 43-54.
79. March, J.L. and M.W. Vannier, The third dimension in craniofacial surgery. *Plast. Reconstr. Surg.*,1983. 71(6): p.759-67.

80. Marks, S.C., Lundmark, C., Wurtz, T., Popoff, S.N.(1999). Facial development and type III collagen RNA expression: concurrent repression in the osteopetrotic rat and rescue after treatment with colony-stimulating factor-1. *Develop. Dyn.* 215: 117-125.
81. Matteson, S., A method for tree dimension image reformation for quantitative cephalometric analysis. *J. Oral Maxillo. Surg*, 1989(47): p.1053-1061.
82. McCarthy, J.G.(1978). early surgery in craniofacial dysostosis. In E.P.Caronni (Ed.), *Craniofacial Surgery*. Boston: Little, Brown. 245.
83. McCarthy, J.G., Epstein, F., Converse, J.M.(1979). Early skeletal release in infant with craniofacial dysostosis. The role of the sphenozygomatic suture. *Plast. Reconstr. Surg.* 62: 335.
84. McCarthy, J.G., Reid, C.A.(1980). Craniofacial synostosis in association with vitaminD resistant Rickets. *Ann. Plast. Surg.* 4: 149-153.
85. Menking, M., iebel, J., Schmith, W.T., Ritter, R.(1972). Premature craniosynostoses associated with hyperthyroidism in four children with reference to five others cases in the literature. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 120: 106-110.
86. Mooney, M.P., Burrows, A.M., Smith, T.D.(2001). Correction of coronal suture synostosis using suture and Dura Mater allografts in rabbits with familial craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac. J.* 38: 206.

87. Mooney, M.P., and Siegel, M.I.(2000) Craniofacial anomalies and classification. Ed Mosby.
88. Moss, M.L.(1959). The pathogenesis of premature cranial synostosis of man. *Acta Anat.(Basel)* 37: 351.
89. Moss, M.L.(1959). The pathogenesis of premature cranial synostosis of man. *Acta Anat.(Basel)* 37: 351-370.
90. Most, D., Levine, J.P., Chang,J.(1998). Studies in cranial sutures biology: Up-regulation of transforming growth factor-beta-1 and basic fibroblastic growth factor mRNA correlates with posterior frontal cranial suture fusion in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 101: 1431.
91. Muenke, M., Gripp, K., Mc Donal-Mcginn, D.M.(1997). A unique point mutation in the fibroblast growth receptor 3(FGFR3) gene defines a new craniosynostoses syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 60: 555-564.
92. Muhlbauer, V., Schmidt, A. et al. (1991). Asymmetrical cranio-orbital facial stenosis. *Ann. Plast. Surg.* 26: 45.
93. Mulliken, J.B., and Warman, M.L.(1996). Molecular genetics and craniofacial surgery. *Plast. Reconstruction Surg.* 97: 666.
94. Mulliken, J.B., Woude, D.L., Henson, M., Labrie, R.A., Scott R.M.(1999). Analysis of posterior plagiocephaly: Deformational Versus Synostotic. *Am. Soc. of Plastic Surgeons* 103(2): 371-380.

95. Mulliken, J.B., Steinberger, D., Kunze, S., Muller U. (1999). Molecular diagnosis of bilateral coronal synostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 104: 1603.
96. Mulliken, J.B., Gripp, K.W., Stolle, C.A., Steinberger, D., Müller, U.(2004). Molecular analysis of patients with synostotic Frontal Plagiocephaly(Unilateral Coronal Synostosis). *AM. Soc. of Plast. Surgeons.* 113(7): june 2004 1899-1909.
97. Mutchinick, O., Aizpuru, E., Grether, P.(1992). The human teratogenic effect of cyclophosphamide. *Austr. Teratol. Abstr.* 45: 329.
98. Naslenas, S.,(2005), Mémoire de maîtrise : Non-syndromic UCS associated with craniofacial asymetry. University of Toronto.
99. Panchal, J., Uttchin, V. (2003). Management of Craniosynostosis. *Plast. Reconst. Surg.* 111(6): 2032-2049.
100. Plotnikov, A.N., Schlessinger, J., Hubbard, S.R.(1999). Structural Basis for FGF receptor for demerization and activation. *Cell* 98: 641-650.
101. Opperman, L.A., Sweeney, T.M., Redmon, J., Ogle, R.C.(1993). Tissue interaction with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial suture. *Dev. Dyn.* 198: 312.
102. Opperman, L.A., Persing, J.A., Sheen, R., Ogle, R.C.(1994).In the absence of periosteum, transplanted foetal and neonatal rat sutures resist osseous obliteration. *J. Craniofac. Surg.* 5: 327.

103. Opperman, L.A., Passarelli, R.W., Morgan, E.P., Ogle, R.C.(1995). Cranial sutures require tissue interactions with dura mater to resist osseous obliteration in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 10: 1978.
104. Opperman, L.A., Nolen, A., and Ogle, R.C.(1997). Transforming TGF-beta 1, TGF-beta 2 and TGF-beta 3 exhibit distinct patterns of expression during cranial suture formation and obliteration in vivo and in vitro. *J. Bone Miner.* 12: 301.
105. Opperman, L.A., Chhabra, A., Nolen, A.A., Ogle, R.C.(1998). Dura Mater maintain rat cranial sutures in vitro by regulating suture cell proliferation and collagen production. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 18: 150.
106. Opperman, L.A., Adab, K., Gakunga, P.T.(2000). TGF-B2 and TGF-B3 regulate fetal rat cranial suture morphogenesis by regulating rates of cell proliferation and apoptosis. *Devl. Dyn.* 219: 237-247.
107. Opperman, L.A.(2000). Sutures in intramembraneous bone growth sites. *Develop. Dyn.* 219: 472-485.
108. O'Rahilly, R., Muller, F. (1987). Developmental stages in human embryo. *Carnegie Institute of Washington Publication*; 637.
109. Panchal, J., Amirshayabani, H., Gurwitch, R. et al.(2001) Neurodevelopment in children with single-suture craniosynostoses and plagiocephaly without synostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 108; 1492.

110. Posnick, J.C.(1996). Unilateral coronal synostosis (anterior plagiocephaly): Current clinical perspectives. *Ann. Plast. Surg.* 36: 430.
111. Proffit, W.R., Field, H.W. Jr.(2000). *Contemporary Orthodontics*. 3rd Ed. Mosby.
112. Renier, D.(1989). Intracranial pressure in craniosynostosis. Pre- and postoperative recordings: Correlations with functional results. Scientific foundations and Surgical treatment of craniosynostoses. Baltimore: Williams and Wilkins. 263.
113. Reilly, B.J., Leeming, J.M., Fraser, D.(1964). Craniosynostosis in the rachitic spectrum. *J. Pediatr.* 64: 396-405.
114. Rigg, W., Wilrow, R.S., Eteldorf, J.N.(1972). Neonatal hyperthyroidism with accelerated skeletal maturation, craniosynostoses and brachydactyly. *Radiology.* 105: 621-625.
115. Riolo, M.L., Moyers, R.E., McNamara, J.A., Hunter, W.S.(1974). An Atlas of craniofacial growth: Cephalometrics standards from the University school growth study, craniofacial growth series, Monograph 2. (Ann Arbor).
116. Roth, D.A., Bradley, J.P., McMullen, H.F., Mc Carthy, J.G., and Longaker, M.T.(1996). Studies in cranial suture biology: II. Role of the dura in cranial suture fusion. *Plast. Reconstr. Surg.* 97: 693.

117. Shahinian, H.K., Jackle, R., Soojian, M.(1998). Obstetrical factor governing the ethiopathogenesis of lambdoid synostosis. *Am. J. Perinatol.* 15: 281-286.
118. Siegel, M.I., Long, R.E., Doyle, W.J., Mooney, M.P. (1985). Appropriate animal models for craniofacial biology. Study session presentation at the 42nd annual Am. Cleft Pala. Ass. Meeting, Miami.
119. Simmons et Peyton, Changing phenotype in Floating-Harbor syndrome. *Am J Med Genet.* 76: 58-61,1947.
120. Sommering S.T.(1839). Von Baue des Menschlichen Korpers , 2nd Ed. Leipzig : Voss. 11. Virchow, R.(1851). Uber Den Cretinismus, namentlich in Frenken, and uber pathologische Schadelformen. *Verh. Phys. Med. Gesellsch. Wurzburg* 2: 230.
121. Speltz, M.L., Endriga, M.C., Mouradian, (1997). W.E. Presurgical and postsurgical mental and psychomotor development in infants with saggital synostosis. *Cleft Palat. Craniof. J.* 34: 374.
122. Thompson, D.N., Malcolm, G.P., Jones, B.M., Hayward, R.D. (1995). Intracranial pressure in single-suture craniosynostoses. *Pediatr. Neurosurg.* 22: 235.
123. Tulasne, J., Tessier, P.(1981). Analysis and late treatment in plagiocephaly. Unilateral coronal synostosis. *Scand. J. Plast. Rec. Surg.* 15: 257-253.
124. Venes, J., Burdi, A.R.(1985). Proposed role f the orbitosphenoid in craniofacial dysostosis. In R. Humphrey (ed.), *Concepts in Pediatric*

Neurosurgery, vol.5 , 126-135.

125. Virchow, R. Uber den Cretinismus, namentlich in Franken, and uber pathologische Schadelformen. *Verh. Phys. Med. Gesellsch. Wurzburg* 2: 230, 1851.
126. Waitzman, A., Accuracy of craniofacial CT Measurements. *Cleft Palate Craniofac. J*, 1992. 29(2): p. 112-8t.
127. Wilkie, A.O.(1997). Craniosynostosis: Genes and mechanisms. *Human Molecular Genetic* 6: 1647.
128. Williams, J.K., Ellenbogen, R.G., and Gruss, J.S.(1999). State of the art of craniofacial surgery: nonsyndromic craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 36: 471.
129. Whitaker, L., Kerr, L.P. (1976). Early surgery for isolated craniofacial dysostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 60 : 575.
130. Young, D.L., Schneider, R.A., Hu, D., Helms, J.A.(2000). Genetic and Teratogenic approaches to craniofacial development. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 11: 304-317.