

Université de Montréal

La trigonocéphalie – Étude rétrospective des malocclusions dento-squelettiques dans les sens antéro-postérieur, transverse et vertical.

Par
Michel Martin

Département de santé buccale
Faculté de médecine dentaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc)
en médecine dentaire, option orthodontie
Avril 2007

© Michel Martin, 2007



Direction des bibliothèques

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.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce memoire intitulé :

La trigonocéphalie – Étude rétrospective des malocclusions dento-squelettiques
dans les sens antéropostérieur, transverse et vertical.

Présenté par :
Michel Martin

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Donald Blais
Dr Hicham El-Khatib
Dr Benoît Piquette
Dr Claude Remise

Mémoire accepté le : _____

Sommaire

La trigonocéphalie est une craniosynostose de la suture métopique qui consiste en une fusion prématurée entre les deux os frontaux du crâne. Aucune littérature scientifique ne rapporte un possible lien entre les craniosynostoses de la suture métopique et les malocclusions dento-squelettiques. Le but de cette étude rétrospective est de tenter d'évaluer de façon rétrospective s'il existe un lien significatif entre une craniosynostose de la suture métopique et les malocclusions dento-squelettiques chez ces patients. Afin d'établir une telle association, on propose premièrement d'évaluer les mesures céphalométriques latérales et postéro-antérieures des patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique. Ces mesures seront alors comparées à des valeurs retrouvées chez des patients 'normaux' et ajustées pour l'âge et le sexe, sans atteintes craniofaciales. Le groupe étudié comprenait 25 patients (17 garçons et 8 filles) souffrant de la forme non syndromique (isolée) de trigonocéphalie. Le groupe contrôle (film latéral) fut composé de 103 patients (45 garçons et 58 filles) faisant partie de l'échantillon de Demirdjian. Le groupe contrôle (film postéro-antérieur) fut tiré de l'échantillon du Centre de Croissance et du Développement d'Ann Arbor au Michigan. Nos résultats démontrent que les patients atteints de trigonocéphalie, lorsque comparés avec des patients sans atteintes, présentent une base crânienne plus longue antéro-postérieurement, un maxillaire supérieur plus long, toutefois bien positionné antéro-postérieurement, une déficience transverse du maxillaire supérieur, une plus grande mandibule dans toutes les dimensions ainsi qu'une plus grande distance bi-condyles et bi-goniales. Les patients atteints présentent une relation squelettique normale entre le maxillaire supérieur et la mandibule, une augmentation de la hauteur faciale antérieure supérieure et inférieure, un profil facial et des tissus faciaux normaux ainsi que des valeurs céphalométriques normales pour les mesures dentaires.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iii
TABLE DES MATIÈRES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES GRAPHIQUES.....	viii
LISTE DES PHOTOS.....	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
REMERCIEMENTS.....	xi
1. INTRODUCTION.....	1
2. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	4
2.1 Introduction.....	5
2.2 Terminologie.....	6
2.2.1 Malformations craniofaciales.....	6
2.2.2 Définition générale des craniosynostoses.....	7
2.2.3 Définition de trigonocéphalie.....	7
2.2.4 Classification des craniosynostoses.....	8
2.3 Incidence.....	10
2.3.1 Prévalence chez les enfants naissants vivants.....	10
2.3.2 Sexe.....	11
2.4 Étiologie.....	11
2.4.1 Facteurs environnementaux.....	13
2.4.2 Facteurs génétiques.....	15
2.5 Embryogenèse craniofaciale.....	16
2.5.1 Introduction.....	16
2.5.2 Les arcs branchiaux.....	17
2.5.3 Développement de la face.....	19
2.5.4 Développement de la mandibule.....	20
2.5.5 Développement de la voûte et de la base crânienne.....	21
2.6 Développement postnatal.....	25

2.6.1	<i>Croissance et développement de la mandibule.....</i>	25
2.6.2	<i>Croissance et développement de la voûte crânienne et des sutures.....</i>	28
2.7	Implication de la dure-mère et des facteurs de croissance dans la croissance suturale.....	34
2.8	Caractéristiques morphologiques d'un trigonocéphale.....	38
2.8.1	<i>Retards mentaux associés à la trigonocéphalie.....</i>	40
2.8.2	<i>Pression intracrânienne élevée.....</i>	40
2.9	Trigonocéphalie syndromique.....	42
2.10	Diagnostic.....	43
2.11	Traitement.....	45
2.11.1	<i>Introduction.....</i>	45
2.11.2	<i>Traitement chirurgical.....</i>	47
2.11.3	<i>Suivi post-opératoire.....</i>	50
2.12	Conclusions.....	51
3.	MATÉRIAUX ET MÉTHODES.....	53
3.1	Étude.....	54
3.2	Investigateurs.....	55
3.3	Échantillonnages.....	55
3.4	Matériaux.....	57
3.5	Mesures céphalométriques évaluées et analysées.....	57
3.6	Analyse de données.....	60
4.	RÉSULTATS.....	61
4.1	Distribution selon l'âge.....	62
4.2	Distribution selon le sexe.....	62
4.3	Test de fiabilité intra-examineur.....	63
4.4	Mesures céphalométriques latérales.....	65
4.4.1	<i>Valeurs céphalométriques pour la base crânienne.....</i>	65
4.4.2	<i>Valeurs céphalométriques pour le maxillaire et la mandibule.....</i>	68

4.4.3 Valeurs céphalométriques pour la hauteur faciale.....	73
4.4.4 Valeurs céphalométriques pour le profil facial.....	76
4.4.5 Valeurs céphalométriques pour les tissus mous.....	78
4.4.6 Valeurs céphalométriques pour les mesures dentaires.....	78
4.5 Mesures céphalométriques postéro-antérieures.....	79
5. DISCUSSION.....	80
5.1 Distribution selon le sexe.....	81
5.2 Discussion des valeurs céphalométriques pour la base crânienne.....	81
5.3 Discussion des valeurs céphalométriques pour le maxillaire et pour la mandibule.....	82
5.4 Discussion des valeurs céphalométriques pour la hauteur faciale.....	83
5.5 Discussion des valeurs céphalométriques pour le profil facial.....	83
5.6 Discussion des valeurs céphalométriques pour les tissus mous.....	84
5.7 Discussion des valeurs céphalométriques pour les mesures dentaires.....	84
5.8 Discussion des valeurs céphalométriques postéro-antérieures...	84
6. CONCLUSION.....	86
7. BIBLIOGRAPHIE.....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Nomenclature morphologique d'usage courant (Adapté de Mooney et Siegel, 2002).....	9
Tableau II	: Distribution selon le sexe dans les trois groupes à l'étude.....	56
Tableau III	: Distribution selon l'âge pour le groupe trigonocéphalique et le groupe contrôle (latérale).....	62
Tableau IV	: Distribution selon l'âge pour le groupe trigonocéphalique contrôle (latérale) et contrôle postéro-antérieur.....	63
Tableau V	: Valeurs des tests de fiabilité ainsi que le range pour les mesures céphalométriques latérales.....	64
Tableau VI	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales de la base crânienne pour le groupe témoin et contrôle...	65
Tableau VII	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales du maxillaire et de la mandibule pour le groupe témoin et contrôle.....	68
Tableau VIII	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales de la hauteur faciale pour le groupe témoin et contrôle...	73
Tableau IX	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales du profil facial pour le groupe témoin et contrôle.....	76
Tableau X	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales des tissus mous pour le groupe témoin et contrôle.....	78
Tableau XI	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales des mesures dentaires pour le groupe témoin et contrôle.....	78
Tableau XII	: Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques postéro-antérieures pour le groupe témoin et contrôle.....	79

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique I	: Dispersion des valeurs de SN pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	66
Graphique II	: Dispersion des valeurs de Ar-PTM pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	66
Graphique III	: Dispersion des valeurs de Ba-S pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	67
Graphique IV	: Dispersion des valeurs de ANS-PNS pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	69
Graphique V	: Dispersion des valeurs de Ar-Pg pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	69
Graphique VI	: Dispersion des valeurs de Go-Ar pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	70
Graphique VII	: Dispersion des valeurs de Go-Pg(MP) pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	70
Graphique VIII	: Dispersion des valeurs de SNA pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	71
Graphique IX	: Dispersion des valeurs de SNB pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	71
Graphique X	: Dispersion des valeurs de ANB pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	72
Graphique XI	: Dispersion des valeurs de N-ANS pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	74
Graphique XII	: Dispersion des valeurs de ANS-Me pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	74
Graphique XIII	: Dispersion des valeurs de MP-FH pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	75
Graphique XIV	: Dispersion des valeurs de A-B (OP) pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	77
Graphique XV	: Dispersion des valeurs de A-B (FH) pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.....	77

LISTE DES PHOTOS

Photo I	: Patient trigonocéphale : vue de haut (Photo provenant de la Dr Patricia Bortoluzzi).....	39
Photo II	: Patient trigonocéphale : vue de face (Photo provenant de la Dr Patricia Bortoluzzi).....	39
Photo III	: Scan 3 dimensions d'un patient atteint de trigonocéphalie : vue de haut (Photo provenant de la Dr Patricia Bortoluzzi).....	39
Photo IV	: Scan 3 dimensions d'un patient atteint de trigonocéphalie : vue de face (Photo provenant de la Dr Patricia Bortoluzzi).....	39
Photo V	: Vue de haut d'un lambeau bi-coronal (Photo provenant du Dr Patricia Bortoluzzi).....	50
Photo VI	: Vue d'un bandeau orbitofrontal (Photo provenant du Dr Patricia Bortoluzzi).....	50
Photo VII	: Patient trigonocéphale préopératoire (Photo provenant du Dr Patricia Bortoluzzi).....	50
Photo VIII	: Patient trigonocéphale post-opératoire (Photo provenant du Dr Patricia Bortoluzzi).....	50

LISTE DES FIGURES

Figure I	: Croissance prénatale à A- 4 semaines et demie, B- 6 semaines (Bishara 2001).....	20
Figure II	: Schéma représentant les synchondroses de la base crânienne (Proffit et Fields, 2000).....	24
Figure III	: Croissance antéro-postérieure de la mandibule grâce au remodelage de la branche montante (Proffit et Fields, 2000).....	25
Figure IV	: A- croissance de la mandibule avec point de référence le crâne, le menton se déplace vers le bas et l'avant. B- point de référence selon un marquage, maximum de changement au niveau de la branche montante (Proffit et Fields, 2000).....	27
Figure V	: Anatomie du crâne fœtal, présence des sutures et fontanelles (Marieb et Laurendeau, 1993).....	29
Figure VI	: Différents types de craniosynostoses selon la suture impliquée (Cohen et MacLean, 2000).....	31
Figure VII	: Direction de la croissance compensatoire chez les patients trigonocéphaliques (Adapté de Sobotta, 2000).....	32
Figure VIII	: Direction de la croissance compensatoire chez les patients trigonocéphaliques (Adapté de Sobotta, 2000).....	33

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier le Dr Hicham El-Khatib, directeur de ce projet, pour son support et son aide durant les trois dernières années. Sa grande disponibilité ainsi que son dévouement m'ont permis de réaliser ce projet.

Mes sincères remerciements au Dr Claude Remise, chef de la section d'orthodontie, pour son implication en tant que co-directeur de mon projet de recherche. Je voudrais également le remercier pour tous le temps donné à ce que je devienne un meilleur orthodontiste ainsi que de m'avoir supporté dans mes décisions durant mon cheminement.

Je voudrais également remercier le Dr Donald Blais, clinicien à la clinique d'orthodontie de l'Université de Montréal, pour sa collaboration en tant que président rapporteur.

Des remerciements cordiaux au Dr Benoît Piquette, qui en tant que membre du jury externe, m'a fait profité de son expertise.

Également, j'aimerais remercier M. Pierre Rompré, statisticien de la faculté de médecine dentaire.

Merci à mes deux bons amis, Fabrice et Luc, pour leur support et entraide durant les trois dernières années. Le cheminement n'aurait pas été aussi agréable sans vous.

Finalement, j'aimerais remercier la femme de ma vie, Julie, pour les douze dernières années. Aucun chiffre ne permettra de calculer la quantité de sacrifices qu'elle a pu faire pour notre relation ainsi que pour moi. C'est grâce à tous ces encouragements et son soutien inconditionnel que finalement, j'atteints mon rêve de carrière, c'est-à-dire de devenir orthodontiste.

INTRODUCTION

1. Introduction

Le développement craniofacial normal, chez l'humain, implique une multitude de processus séquentiels complexes. Ceux-ci sont dictés par des interactions entre différentes composantes génétiques et environnementales. Une simple omission ou interférence d'une composante ou son intervention retardée ou prématurée engendre un désordre physiologique pouvant provoquer une malformation craniofaciale. Le degré de sévérité du désordre dépend des tissus impliqués ainsi que du moment où survient cette interférence. Un tel désordre peut, entre autres, donner lieu à une craniosynostose de la suture métopique.

Les craniosynostoses sont des malformations majeures avec une prévalence de 1 pour 2100 à 3000 nouveaux-nés, rapportée dans une variété de groupes ethniques (Chung and Myriantopoulos, 1975). Une telle atteinte nécessite très souvent un traitement chirurgical précoce afin d'éviter une déformation permanente de la voûte crânienne ainsi qu'un retard mental subséquent. Une craniosynostose de la suture métopique consiste en une fusion prématurée entre les deux os frontaux du crâne.

La Clinique craniofaciale de l'Hôpital Sainte-Justine traite de façon multidisciplinaire les enfants atteints d'une malformation craniofaciale. Avec une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes en neuro-chirurgie, en oto-rhino-laryngologie, en ophtalmologie, en génétique, en chirurgie plastique, en orthophonie et en orthodontie, ils s'assurent que les patients soient traités au meilleur des connaissances actuelles. Les patients porteurs de craniosynostoses sont suivis par cette équipe multidisciplinaire. Il est reconnu que les patients porteurs de certains types de craniosynostoses ont des malocclusions (ie- classe III chez les patients avec

brachycéphalie, obliquité chez les patients avec plagiocéphalies). Pour les patients avec trigonocéphalie, aucun rapport de malocclusion n'est documenté dans la littérature. Au fil des années, les spécialistes de l'Hôpital Sainte-Justine croient avoir remarqué une incidence plus élevée de malocclusions dento-squelettiques de classe II chez les patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique. Ils remarquent également un certain manque de développement au niveau transverse du maxillaire supérieur.

Cette présente recherche tentera d'évaluer de façon rétrospective, s'il existe un lien significatif entre une craniosynostose de la suture métopique et les malocclusions dento-squelettiques chez ces patients. Afin d'établir une telle association, on propose premièrement d'évaluer les mesures céphalométriques latérales et postéro-antérieures des patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique. Ces mesures seront alors comparées à des valeurs retrouvées chez des patients "normaux" ajustées pour l'âge et le sexe, sans atteinte craniofaciale. Une revue de la littérature portant sur la trigonocéphalie sera également faite.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Introduction

Les sutures du crâne servent à de multitudes fonctions, dont deux très importantes. Les sutures permettent de maintenir une malléabilité de la tête durant l'accouchement et permettent également une séparation continue des os du crâne durant la période intra-utérine et périnatale afin d'accommoder la croissance du cerveau. Avec la croissance du cerveau, les sutures qui sont des sites de croissance vont déposer du nouvel os à leurs bordures afin d'accommoder la nouvelle taille du cerveau. 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.

La fermeture prématurée de n'importe laquelle des sutures de la voûte crânienne prévient la séparation des os impliqués. Cette condition est connue sous le nom de craniosynostose. Cet empêchement au niveau de la croissance de la voûte crânienne crée une restriction au niveau des directions de croissance possibles, ce qui peut mener à de multiples changements morphologiques du crâne. Ces changements sont spécifiques et caractéristiques à chacun des types de craniosynostoses (Enlow, 1986; Enlow, 2000; Cohen, 2000). Dans les prochaines sections, nous allons voir en détails les caractéristiques de chacun des types de craniosynostoses ainsi que leur étiologie possible.

2.2 Terminologie

2.2.1 Malformations craniofaciales

Les anomalies craniofaciales peuvent être divisées en trois catégories : malformations, déformations et perturbations (Spranger et al, 1982; Jones, 1988; Cohen, 1997). 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 anormal intrinsèque (développement anormal de tissu). La déformation est une formation ou un positionnement anormal d'une partie du corps causé par une force mécanique non perturbante (force inhabituelle sur un tissu normal). La perturbation est un défaut morphologique d'un organe, d'une partie d'un organe ou d'une région plus large du corps résultant d'une interférence ou d'une rupture d'un processus de développement qui était originalement normal (rupture de tissu normal).

Selon le degré de développement et la sévérité de l'anomalie craniofaciale primaire, des patrons consistants d'anomalies multiples peuvent être observés et sont alors appelés syndromes. Un syndrome est un patron d'anomalies multiples qui sont pathogénétiquement reliées et non reconnues comme une simple séquence (ex : Apert, Down, Crouzon) (Spranger et al, 1982; Jones, 1988; Cohen, 1997).

Le développement morphologique craniofacial humain normal est une conséquence complexe d'interactions environnementales et génétiques. Cependant, les anomalies craniofaciales peuvent survenir suite à un problème embryogénique précoce dans le tissu en formation ou plus tardivement avec une perturbation du tissu fœtal normalement différencié. Subséquemment, des anomalies craniofaciales secondaires sont typiquement des conséquences.

2.2.2 Définition générale des craniosynostoses

On entend par craniosynostose, une fusion prématurée d'un ou de plusieurs os du crâne. Cette condition survient habituellement tôt dans le développement embryonnaire et peut être unilatérale ou bilatérale, associée ou non à un syndrome. Tout dépendant du moment de l'atteinte ainsi que de la quantité de croissance restante, la fusion prématurée des os du crâne peut avoir un degré variable de sévérité. Ce type d'affection peut entraîner comme conséquence une déformation de la voûte crânienne ainsi que de la base crânienne. Ce qui détermine la morphologie du crâne des patients atteints est le type et le nombre de sutures impliquées. Pour chacune des sutures impliquées, il existe une morphologie crânienne particulière. La morphologie particulière à chacun des types de craniosynostoses sera abordée dans la prochaine section.

2.2.3 Définition de trigonocéphalie

On entend par trigonocéphalie, la fusion prématurée de la suture métopique qui est située entre les os frontaux de la voûte crânienne. Pour ce qui est de la suture métopique, elle serait la première à physiologiquement se fermer. Des études documentent que cette fermeture se produit dans la première ou deuxième année post-natale (Sperber, 1989). Toutefois, des radiographies prises dans la période néonatale démontrent que la suture métopique se ferme physiologiquement à un âge beaucoup plus jeune (entre 3 et 9 mois après la naissance) (Vu et al., 2001).

Les enfants atteints de craniosynostose de la suture métopique (trigonocéphale) ont des caractéristiques morphologiques qui diffèrent de la norme. On retrouve principalement une déformation de la voûte crânienne (Cohen 1986). Les caractéristiques distinctives d'un patient atteint de

trigonocéphalie consiste en un front étroit avec une forme de crâne triangulaire lorsque regardé en vue plongeante.

2.2.4 Classification des craniosynostoses

Les craniosynostoses sont reconnues depuis le temps d'Hippocrate qui fut l'un des premiers à identifier les malformations crâniennes associées à une fusion anormale (Cohen, 1986). Plusieurs autres auteurs ont subséquemment identifié d'autres malformations associées à des craniosynostoses. Otto, en 1830, décrivit la croissance compensatrice du crâne suite à une fermeture prématurée d'une suture. Cette idée fut ensuite adoptée par Virchow (1851) qui publia le premier système de classification de craniosynostoses. Virchow expliqua que la croissance crânienne, chez les patients atteints de craniosynostoses, se fait dans une direction différente, c'est-à-dire perpendiculairement à la suture fusionnée, ce qui est une conséquence de la croissance compensatoire le long des sutures adjacentes.

Virchow a fait une relation entre la forme du crâne et la fusion de sutures spécifiques et a énoncé des termes descriptifs qui sont encore utilisés de façon générale : dolichocéphale (scaphocéphale) pour une synostose sagittale, trigonocéphale pour une synostose métopique ainsi que plagiocéphale pour une synostose coronale unilatérale. Cette classification est celle la plus fréquemment utilisée. Le tableau ci-dessous représente tous les termes utilisés pour décrire une craniosynostose ainsi que la ou les suture(s) impliquée(s) :

Terme	Signification	Suture(s) impliquée(s)
Dolichocéphalie	Longue tête	Sagittale
Scaphocéphalie	Tête en forme de quille	Sagittale
Acrocéphalie	Tête pointue	Coronale, coronale/lambdoïde ou toutes les sutures
Brachycéphalie	Courte tête	Coronale
Oxycéphalie	Tête en forme de tour	Coronale/lambdoïde ou toutes les sutures
Turricéphalie	Tête en forme de tour	Coronale
Trigonocéphalie	Tête triangulaire	Métopique
Plagiocéphalie	Tête asymétrique	Coronale unilatérale, lambdoïde unilatérale ou positionnelle

Tableau 1: *Nomenclature morphologique d'usage courant*
(Mooney & Siegel, 2002)

Même si les causes de la majorité des craniosynostoses demeurent largement inconnues jusqu'à nos jours, une étiologie génétique de synostoses syndromiques est devenue apparente suite à l'observation de récurrences dans certaines familles. De plus, des défauts des membres ont été observés en association avec des craniosynostoses d'autant plus que 80% des syndromes associés avec une craniosynostose impliquent des anomalies des membres (Cohen, 1980). On peut donc retrouver des craniosynostoses non-syndromiques (isolées) ainsi que des craniosynostoses syndromiques. Une craniosynostose non-syndromique représente une atteinte isolée d'une ou de plusieurs sutures du crâne. Une craniosynostose syndromique, en plus d'une atteinte au niveau des sutures du crâne, est associée avec une ou plusieurs autres malformations

générales. Ceci a amené les chercheurs à essayer de trouver une cause génétique qui pourrait nous permettre de mieux comprendre les craniosynostoses syndromiques.

Au début des années 1990, les gènes pour quelques-unes des craniosynostoses les mieux connues ou les plus fréquentes ont finalement été identifiés. Peu de temps après, Muenke et al. (1997) décrivent le premier désordre dans lequel on peut identifier la mutation responsable.

Wilkie (1997) a revu comment une molécule peut permettre de mieux comprendre le développement de la pathogenèse dans une fusion de la suture. De plus, le diagnostic moléculaire est de plus en plus utilisé dans un milieu clinique afin de faire un bon diagnostic des patients atteints ainsi que de faire un diagnostic prénatal dans les familles à risques.

2.3 Incidence

2.3.1 Prévalence chez les enfants naissants vivants

Une craniosynostose est une malformation importante du crâne avec une prévalence d'environ 1 sur 2100 à 3000 naissances (Chung et Myriantopoulos, 1975; Hunter et Rudd, 1976; Lammer et al., 1987; Lajeunie et al., 1995, 1996, 1998). Une craniosynostose non-syndromique, donc isolée, est plus fréquente qu'une craniosynostose syndromique (craniosynostose associée avec d'autres malformations) (Mooney et Siegel, 2002). Une synostose sagittale (scaphocéphalie) est la plus fréquente des craniosynostoses non-syndromiques avec une prévalence de 1 naissance sur 5000 (Mooney et Siegel, 2002). Dans les cas de craniosynostose impliquant la suture sagittale, il semble qu'il n'existe pas de relation avec l'âge de la mère et du père (Mooney et Siegel, 2002). Environ 6% des cas sont familiaux et habituellement transmis de façon autosomique dominante

avec 38% de pénétrance (Mooney et Siegel, 2002). Une synostose coronale isolée, donc non-syndromique, survient deux fois moins fréquemment qu'une synostose sagittale isolée (94 versus 190 par million) (Mooney et Siegel, 2002). On a une tendance familiale plus importante dans les cas de synostoses coronales que dans ceux de synostoses sagittales. Selon Lajeunie et al. (1995) la trigonocéphalie a une prévalence d'une naissance sur 15 000. Une synostose de la suture métopique représente habituellement de 3 à 4% de toutes les craniosynostoses (Shillito et Matson, 1968; Hunter et Rudd, 1976) avec un maximum théorique de 10% (Anderson et Geiger, 1965). Ceci représente une prévalence qui se situe approximativement entre 1 naissance sur 10 000 et 1 naissance sur 100 000.

2.3.2 Sexe

Environ 72% des synostoses sagittales sont isolées, avec une prépondérance de 3,5 :1 en faveur des mâles. Les synostoses coronales isolées comptent pour environ 61 % de tous les cas de synostoses coronales. On retrouve une prépondérance de 2 : 1 pour les femmes dans les cas de synostoses coronales. Des études cliniques indiquent une prédominance des mâles sur les femmes dans les cas de synostoses de la suture métopique. Les ratios publiés varient de 2 :1 (DiRocco et al., 1989; Friede et al., 1990) à 6,5 :1 en faveur des mâles (Dhellemmes et al., 1986).

2.4 Étiologie

Virchow en 1951, fournit la première description compréhensive des craniosynostoses. Il suggérait que les synostoses de la voûte crânienne étaient la malformation primaire et que les effets secondaires étaient

reflétés au niveau de la base crânienne. Selon Virchow, la morphologie distinctive du crâne associée avec une craniosynostose est le résultat d'une inhibition de croissance perpendiculaire à la suture fusionnée. Une croissance compensatrice au niveau des sutures non fusionnées en réponse à un cerveau néonatal en croissance résulte en une distorsion caractéristique et reconnaissable du complexe craniofacial. Une théorie opposée est suggérée par Park et Powers en 1920, qui mentionnent que le défaut primaire associé avec une craniosynostose vient du mésenchyme de blastema (masse de cellules non-différenciées) et résulte en la fusion des sutures du crâne et en une anomalie dans la base crânienne. Une troisième théorie sur l'étiologie des craniosynostose fut introduite par Moss en 1959. Moss et Young (1960) attribuent le défaut primaire à la base crânienne, qui secondairement affecte la tension au niveau des sutures de la voûte via des effets biomécaniques de la dure-mère. Il n'existe toujours pas de consensus en ce qui a trait à l'étiologie d'une craniosynostose, mais une chose demeure, elle est sûrement multifactorielle. L'étiologie d'une synostose de la suture métopique est hétérogène. Une multitude de théories ont été proposées et expliquées afin de mieux comprendre la pathogenèse d'une craniosynostose de la suture métopique. Certains auteurs vont discuter de mutation génétique, de prédisposition familiale, de facteurs tératogènes ou mécaniques. Cette anomalie fut associée avec de multiples syndromes et anomalies chromosomiques. Des études cliniques ont démontré une association d'anomalies chromosomiques et de craniosynostoses de la métopique dans 17-25% de tous les patients atteints (Bertelsen, 1958; Anderson et Gomes, 1968; Shillito et Matson, 1968). Toutefois, la plupart des cas sont spontanés, donc proviennent de nouvelles mutations (Cohen, 1986). Malgré toutes les études entreprises afin de comprendre l'étiologie de cette malformation, aucun consensus n'existe. La rareté de cette maladie explique en partie la difficulté d'obtenir une étude avec un bon échantillonnage qui pourrait alors clarifier la situation en ce qui a trait à

l'étiologie des craniosynostoses. Parmi les étiologies des craniosynostoses, les causes génétiques sont mieux connues et comprises. Une proportion significative est due à une mutation d'un gène simple (Cohen et MacLean, 2000). Vraiment peu de facteurs environnementaux ont été étiologiquement liés à la craniosynostose. Dans cette catégorie, nous pouvons inclure la maladie de Rickets, l'hyperthyroïdisme, et quelques agents tératogènes qui sont discutés plus bas. Nous pouvons diviser l'étiologie des synostoses de la suture métopique en deux catégories majeures: 1) les facteurs environnementaux, 2) les facteurs génétiques.

2.4.1 Facteurs environnementaux

Parmi les facteurs environnementaux mécaniques, on retrouve les malformations dues à un mauvais positionnement intra-utérin de la tête du fœtus. Une contrainte contre la tête du fœtus serait responsable de la fusion prématurée de la suture métopique (Graham et al., 1979; Graham et Smith, 1980). Cette contrainte peut être provoquée par une multitude de causes physiques; un manque d'espace dû à une grossesse multiple (Satoh et al., 1994), une anomalie physique ou physiologique de l'utérus, ou une combinaison des deux, ainsi qu'un désordre neuromusculaire affectant le volume intra-utérin. L'oligohydramnios (diminution de liquide amniotique) serait également liée à une craniosynostose (Higginbottom et al., 1980, Graham, 1983). Une autre possibilité est la présence d'un certain désordre du tissu conjonctif qui, par conséquent, affecte la position du fœtus ou sa capacité à bouger (Cohen, 1976; Sadewitz, 1992). Shahinian et al. (1998) ont trouvé une association entre une augmentation de la durée du premier stade d'accouchement (contraction, effacement ou dilatation du col ou la combinaison des deux, écoulement de liquide amniotique) et le développement d'une synostose de la suture lambdoïde.

Une exposition à un taux élevé de thyroxine provenant d'hyperthyroïdie maternelle, néonatale ou juvénile, augmente le risque d'être atteint par une synostose de la suture métopique (Zakarija et al., 1986; Leonard et al., 1987; Hirano et al., 1995). Deux cas de craniosynostoses multiples ont été décrits dans la littérature chez des nouveaux-nés d'une mère atteinte de la maladie de Graves (Leonard et al., 1987). Quelques autres récits ont décrit qu'une craniosynostose chez des enfants qui sont hyperthyroïdiens, soit due à une thyrotoxicose, soit due à la consommation d'hormones thyroïdiennes (Riggs et al., 1972; Menking et al., 1972; Hollingsworth et Mabry, 1976; Daneman et Howard, 1980).

Quelques agents tératogènes ont été impliqués dans la formation d'une craniosynostose. La prise de phénytoïne durant la grossesse est possiblement responsable d'une synostose des sutures sagittale et coronale (Char et al., 1978). Le traitement des femmes enceintes avec des rétinoïdes résulte en une craniosynostose associée à de multiples autres malformations craniofaciales. Une exposition intra-utérine à de l'acide valproïque, un agent anti-épileptique, à des doses de 500mg deux fois par jour pendant toute la durée de la grossesse a occasionné des synostoses de la suture métopique (Ferreira 2001). Dans une étude comprenant 19 enfants exposés à de l'acide valproïque durant leur vie intra-utérine, 75 % présentaient une suture métopique proéminente (Ardinger et al., 1988). Des enfants exposés à de l'aminoptérine/méthotrexate, pendant la grossesse, ont une incidence accrue de craniosynostoses multiples (Milunsky et al., 1968). Selon Aleck et Bartley (1997), deux enfants sur quatre exposés à du fluconazole durant leur vie intra-utérine ont développé des craniosynostoses multiples.

Une étude de Alderman et al. (1994) a démontré une association entre l'usage de la cigarette par la mère et les craniosynostoses. Les chances relatives étaient de 1,7 et passaient à 3,5 si plus d'un paquet de cigarettes était fumé par jour durant la grossesse. Toutefois, il ne démontra aucune association entre une craniosynostose et l'utilisation de l'alcool par la mère.

Parmi les facteurs environnementaux intrinsèques, on retrouve une déficience primaire de croissance cérébrale, un défaut primaire du tissu mésenchymateux, une maladie de Rickets ainsi que de l'hypercalcémie (Zakarija et al., 1986; Leonard et al., 1987; Hirano et al., 1995). La maladie de Rickets est l'incapacité des os en croissance à se calcifier due à une déficience en vitamine D. Une déficience en vitamine D peut survenir suite à une ingestion insuffisante, à une résistance à la vitamine D, à une insuffisance rénale chronique, à une maladie du foie ainsi qu'à une hypophosphatasie. Toutes ces formes de la maladie de Rickets ont été reliées à une craniosynostose ou à des craniosynostoses quelconques (Coleman et Foote, 1954; Fraser, 1957; Reilly et al., 1964; McCarthy et Reid, 1980). Malgré que certaines des conditions mentionnées ci-haut soient des conditions génétiques, la pathogenèse d'une fusion prématurée d'une suture chez les patients atteints de la maladie de Rickets demeure un métabolisme osseux anormal.

2.4.2 Facteurs génétiques

La trigonocéphalie survient presque toujours avec un défaut crânien isolé. Toutefois, une craniosynostose de la suture métopique se retrouve parfois comme faisant partie d'une multitude de problèmes chez des patients atteints d'un syndrome. On peut retrouver des anomalies cérébrales, cardiaques, génitales et des anomalies des membres chez ces patients syndromiques (McKusick, 1994; Fryns et al., 1996; Guzzetta et al., 1996). La plupart des cas de trigonocéphalie sont sporadiques, néanmoins, des cas de pénétrance autosomique dominante et récessive sont observés. Environ 8% de toutes les craniosynostoses sont familiales, alors qu'une synostose de la suture métopique est familiale dans 5,6% des cas (Lajeunie et al., 1995, 1996, 1998). Plus de 100 syndromes avec une craniosynostose ont

été décrits, dont certains sont génétiquement prédéterminés (Cohen, 1986). Afin d'éviter de s'étendre indéfiniment sur la génétique nous, allons nous en tenir à la génétique impliquée dans les cas de trigonocéphalie non syndromique, puisque le but de cette recherche est d'étudier les patients non syndromiques.

La trigonocéphalie a été identifiée avec quelques anomalies chromosomiques, par exemple : trisomie 13q, del(3q), del(7p), del(9p), del(11q) et plus fréquemment la trisomie 9p (De Grouchy et Turleau, 1982). Huret et al. (1988) ont découvert que les manifestations craniofaciales d'un syndrome del(9p) incluent la trigonocéphalie. Certaines mutations chromosomiques causant la trigonocéphalie ont été identifiées chez les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR, fibroblast growth factor receptor). La plupart des mutations sont retrouvées au niveau du FGFR2 dont il en existe quatre types (Wilkie et al., 1995; Wilkie et Wall, 1996; Oldridge et al., 1997; Cohen et MacLean, 2000). Toutefois, Tartaglia et al. (1999) concluent que la fermeture prématurée de la suture métopique isolée n'est pas associée avec une mutation du FGFR. Bien qu'aucun gène ne semble être responsable à 100% de la trigonocéphalie non syndromique, il est fort probable que les nouvelles technologies de biologie moléculaire nous clarifient la situation d'ici quelques années.

2.5 Embryogenèse craniofaciale

2.5.1 Introduction

L'arrivée de techniques avancées d'imagerie diagnostique en biologie moléculaire a permis de connaître la séquence du génome humain, révolutionnant ainsi nos connaissances et notre compréhension des mécanismes de développement impliqués dans l'embryogenèse. Un

dérangement aussi petit soit-il de ces mécanismes complexes résultera en une morphogenèse altérée et des anomalies subséquentes. Le diagnostic, le pronostic, le traitement ainsi que la prévention de désordres de développement sont de plus en plus basés sur les observations génétiques (Mooney et Siegel, 2002).

Afin de mieux comprendre les désordres anatomiques chez les patients trigonocéphaliques, il est important d'avoir une base dans la morphogenèse chez les embryons et les fœtus normaux. Ce qui différencie un fœtus d'un embryon est le stade de développement prénatal. De la troisième à la huitième semaine après la fécondation, la période embryonnaire, le produit de la conception est appelé embryon, et de la neuvième semaine jusqu'à la naissance, la période fœtale, le produit de la conception est appelé fœtus (Marieb et Laurendeau, 1993).

2.5.2 Les arcs branchiaux

Le système branchial, qui donne naissance à la majorité des structures oro-faciales, apparaît vers la 2^e semaine intra-utérine et disparaît vers la 6^e semaine. Il comprend des arcs branchiaux et des poches ou fentes branchiales. Il résulte d'un épaissement de forme cylindrique du mésoderme de la paroi du pharynx. Six arcs branchiaux existent dont seulement les 4 premiers sont majeurs chez l'humain. Suite à leur formation, des cellules de la crête neurale migrent dans les arcs pour y induire le développement de diverses structures musculaires, squelettiques, nerveuses et vasculaires qui composent la région de la tête et du cou.

Le premier arc ou arc mandibulaire forme la mandibule ainsi que le cartilage de Meckel. La mandibule se forme à partir d'une condensation de mésenchyme latéralement au cartilage de Meckel. L'arc mandibulaire forme aussi deux bourgeons; le bourgeon maxillaire ainsi que le

mandibulaire. Le bourgeon maxillaire permet la formation du maxillaire, des os malaire ainsi que des apophyses zygomatiques. Le premier arc branchial permet aussi le développement de tissus musculaires; le digastrique antérieur ainsi que le mylohyoïdien.

Le deuxième arc ou arc hyoïdien forme le cartilage de Reichert. Ce dernier forme l'étrier de l'oreille moyenne, l'apophyse styloïde du temporal, le ligament stylo-hyoïdien et les petites cornes de l'os hyoïde. Le cartilage de Reichert donne également naissance au nerf facial.

Le troisième arc branchial forme le corps et les grandes cornes de l'os hyoïde. Le quatrième arc branchial est plus rudimentaire et forme le cartilage du larynx. Les cinquième et sixième arcs sont très rudimentaires chez l'humain et ne participent pas au développement de la face.

Il existe 4 poches branchiales et elles délimitent les arcs branchiaux. Au niveau des poches, l'ectoderme et l'endoderme ne sont délimités que par une mince couche de mésoderme. Les poches branchiales ectodermiques sont des sillons assez profonds qui apparaissent sur les parois latérales de l'embryon en dessous de la cavité buccale primitive. La première poche ectodermique est la seule à persister et forme ainsi l'épithélium du conduit auditif externe. Le pavillon de l'oreille se forme de l'arc mandibulaire et de l'arc hyoïdien. Les poches branchiales endodermiques dépriment l'endoderme intestinal sur les parois latérales de l'intestin céphalique, ils donnent lieu au thymus, aux amygdales ainsi qu'à la parathyroïde. Les 2e, 3e et 4e poches ectodermiques sont recouvertes par un repli du 2e arc branchial. Elles forment le fond du sinus cervical qui disparaît au moment du redressement du cou de l'embryon. Si le sinus persiste, il y a formation d'une fistule branchiale qui s'ouvre au niveau du cou et qui communique avec le pharynx (Proffit et Fields, 2000; Bishara, 2001; Mooney et Siegel, 2002).

2.5.3 Développement de la face

Le développement de la face s'étend de la 4^e à la 10^e semaine intra-utérine. La face prend forme initialement à partir de cinq bourgeons; le fronto-nasal, les maxillaires et mandibulaires gauche et droit. Toutes ces structures entourent initialement la cavité buccale primitive ou stomatodéum (Riolo, 2000; Bishara, 2001). La cavité buccale est limitée à l'arrière par une cloison didermique (ecto et endoderme) appelée membrane pharyngienne. À la fin de la 4^e semaine, il y a rupture de cette membrane et, de ce fait, communication de la cavité buccale avec la voie intestinale. De chaque côté du bourgeon fronto-nasal (qui donne naissance aux os frontaux), légèrement au-dessus des bourgeons maxillaires, on aperçoit une forme ronde convexe qui est la placode optique (ébauche des yeux). Du côté ventral du bourgeon fronto-nasal, on y retrouve les placodes olfactives. À la 6^e semaine, il y a apparition des bourgeons nasaux internes et externes qui sont le résultat d'une poussée d'ectoderme et de mésoderme du bourgeon fronto-nasal qui entoure ainsi les placodes olfactives. La placode olfactive ressemble de plus en plus à un puit olfactif. La limite supérieure de la cavité buccale est maintenant délimitée par les bourgeons nasaux internes ainsi que le bourgeon fronto-nasal dans le centre. Tout au long du développement il se forme un rétrécissement des structures vers le centre. Ceci a pour effet de rapprocher les structures latérales. La mandibule se fusionne au centre et donne lieu à la symphyse mentonnière. Ce rétrécissement provoque le rapprochement des yeux ainsi que des narines. Les procès maxillaires se rapprochent du centre et fusionnent avec les nasaux internes et externes ainsi qu'avec le mandibulaire afin de limiter l'ouverture de la cavité buccale. La fusion entre les deux nasaux internes forme le palais primaire et la portion centrale de la lèvre supérieure (philtrum) (Proffit et Fields, 2000; Riolo, 2000; Bishara, 2001; Mooney et Siegel, 2002).

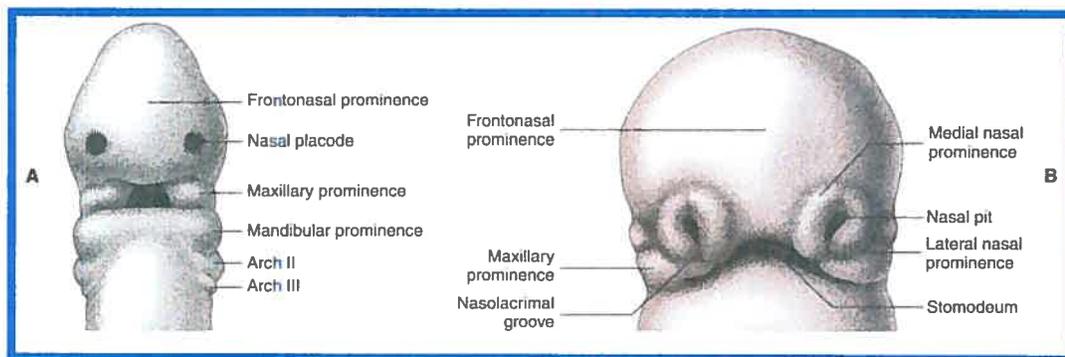


Figure 1: Croissance prénatale à A- 4 semaines et demie, B- 6 semaines.
(Bishara 2001)

2.5.4 Développement de la mandibule

Le développement prénatal de la mandibule fait appel à trois cartilages différents; le cartilage de Meckel, le cartilage coronoïdien et le cartilage condylien. Malgré tous ces cartilages, la mandibule se forme à partir d'une condensation de mésenchyme située latéralement au cartilage de Meckel. À la 6^e semaine, le cartilage de Meckel consiste en une tige de cartilage hyalin entouré d'une capsule fibreuse. Les 2/3 antérieurs de ce dernier disparaissent et le 1/3 postérieur forme le marteau et l'enclume, osselets de l'oreille moyenne.

Le cartilage coronoïdien apparaît vers le 4^e mois intra-utérin au niveau du rebord antérieur et supérieur de l'apophyse coronoïde. Ce dernier disparaît sans toutefois participer à l'ossification de la mandibule. Le cartilage condylien apparaît durant la 12^e semaine intra-utérine et se situe au niveau de l'épine de Spix. Il se développe initialement comme un cartilage secondaire indépendant, qui est considérablement éloigné du corps de la mandibule. Il occupe une bonne portion de la branche montante en formation. Il se transforme par ossification endochondrale à partir de sa portion inférieure vers la tête du condyle. À la 20^e semaine intra-utérine, la

tête du condyle est maintenant recouverte d'une mince couche de cartilage hyalin. Ce cartilage hyalin persiste jusqu'à l'âge de 18-20 ans et entraîne en partie la croissance de la mandibule. La formation osseuse à partir du cartilage condylien se divise en 2 stades:

- 1- Remplacement de bas en haut du cartilage par les travées osseuses. Le remplacement du cartilage survient de la 12^e à la 20^e semaine intra-utérine.
- 2- Le cartilage continue à se former jusqu'à l'âge adulte, ceci grâce à une couche de cellules qui entoure le cartilage condylien dans le tissu conjonctif.

2.5.5 Développement de la voûte et de la base crânienne

Le neurocrâne est formé par la fusion de différents os appartenant à la base crânienne (sphénoïde, pétrus du temporal, ethmoïde ainsi que le basioccipital) et ceux de la voûte crânienne (frontal, pariétal, portion squameuse de l'occipital et le temporal). Les os de la base crânienne et de la voûte sont structurellement et fonctionnellement inter-reliés. Certains os (le temporal et l'occipital) se forment à partir de plusieurs centres d'ossification. Ces centres forment les os par ossification intra-membraneuse alors que d'autres forment les os par des modèles cartilagineux, donc une ossification endochondrale. La voûte crânienne est faite de la paire d'os frontaux, de la paire d'os pariétaux et de la portion squameuse de l'os occipital. Les grandes ailes du sphénoïde sont considérées par certains comme faisant partie de la voûte crânienne, en partie à cause de son ossification intra-membraneuse et aussi grâce à sa localisation. Les sutures séparent ces os et se fusionnent à des moments différents. Les sutures de la voûte crânienne sont principalement composées de tissus conjonctif fibreux ainsi que de 2 types de cellules différentes; des cellules ostéocytiques et des cellules fibrocytiques

(cellules précurseurs pour les ostéoblastes/ostéoclastes et les fibroblastes respectivement) (Ten Cate et al., 1977). Dans la littérature, un nombre variable de couches de cellules et de fibres est décrit. Weinmann et Sicher (1955) considèrent les sutures comme ayant trois couches. Deux couches périphériques sont en contact avec le tissu osseux et sont composées de tissu conjonctif dense. La couche intermédiaire est hautement cellulaire et contient du tissu conjonctif lâche.

Pour ce qui est de la suture métopique, elle serait la première à physiologiquement se fermer. Des études documentent que cette fermeture se produit dans la première ou deuxième année post-natale (Sperber, 1989). Toutefois, des radiographies prises dans la période néonatale démontrent que la suture métopique se ferme physiologiquement à un âge beaucoup plus jeune (entre 3 et 9 mois après la naissance) (Vu et al., 2001). Selon Weinzwieg et al. (2003), la fusion de la suture métopique est complétée à l'âge de 6 à 8 mois chez les patients non atteints d'une craniosynostose, avec une initiation de fusion évidente aussitôt que l'âge de 3 mois. La fusion s'amorce premièrement au niveau du point céphalométrique Nasion, et continue vers le haut de façon progressive pour finalement se terminer au niveau de la fontanelle antérieure (Weinzwieg et al., 2003). La suture métopique peut demeurer ouverte tout au long de la vie chez environ 10% de la population (Cohen, 2002). Chacune des autres sutures du crâne commencent leur fusion à des moments différents : la sagittale à 22 ans; la coronale à 24 ans; la lambdoïde à 26 ans; la squameuse à 35-39 ans (Cohen et MacLean, 2002).

Pour ce qui est du développement de la voûte crânienne, elle se compose de quelques os plats qui se développent par ossification intra-membraneuse, c'est-à-dire la déposition de tissus osseux directement dans le tissu conjonctif sans un intermédiaire de cartilage. Une fois une bonne portion des os formés par ossification intra-membraneuse, le remodelage ainsi que le reste de la croissance se fait aux endroits de contacts entre les os

adjacents que l'on nomme sutures crâniennes. Malgré les sutures, il existe une activité périostéale (remodelage par apposition/résorption) qui permet l'adaptation de l'intérieur et de l'extérieur de ces os plats (Proffit et Fields, 2000; Bishara, 2001). La base crânienne se développe par ossification endochondrale, c'est-à-dire que la minéralisation se fait sur une matrice de cartilage déjà existante. Dans le cas de la base crânienne, un pic de développement squelettique se fait durant le 3^e mois intra-utérin au niveau du chondrocranium. Le chondrocranium représente le moule sur lequel le tissu osseux sera déposé pour former la base crânienne. Le chondrocranium est donc une plaque continue de cartilage s'étendant postérieurement, de la capsule nasale au foramen magnum à la base du crâne. Il faut noter que le cartilage est un tissu pratiquement non vascularisé, et que les cellules internes doivent s'approvisionner par diffusion. Ceci veut donc dire que le cartilage doit demeurer très mince afin de recevoir un bon apport en nutriments. Dans des stades de développement peu avancés, la faible taille de l'embryon permet un chondrosquelette. Toutefois, avec plus de croissance un tel scénario devient impossible sans avoir un apport sanguin interne. Durant le 4^e mois intra-utérin, il se produit une croissance d'éléments vasculaires à différents points du chondrocranium. Ces endroits deviennent donc des centres d'ossification. Le cartilage est alors remplacé par un tissu osseux à partir de ces points. Le cartilage maintient toujours une croissance rapide, cependant il est remplacé aussi rapidement par du tissu osseux. Avec la croissance, le chondrocranium finit par être représenté par seulement de petites surfaces de cartilage entourées par de larges sections osseuses nouvellement formées. Les os prennent alors forme et se distinguent en os sphénoïde, ethmoïde ainsi le basioccipital. Les petites zones de cartilages restantes entre les os agissent comme des plaques épiphysaires d'os longs. Les plaques épiphysaires sont des centres de croissance et sont responsables de presque toute la croissance en longueur des os longs. La croissance se fait par l'intermédiaire de

chondrocytes; on note la séquence suivante : prolifération de cellules cartilagineuses, maturation du cartilage, dégénérescence du cartilage pour finir avec un remplacement par du tissu osseux. Tant et aussi longtemps que le taux de prolifération du cartilage est égal ou plus grand que celui de la maturation, la croissance continue. Éventuellement, vers la fin de la période de croissance, le taux de maturation excède celui de la prolifération et le reste du cartilage est remplacé par du tissu osseux. Le même phénomène survient au niveau de la base crânienne. Les centres d'ossification de la base crânienne maintiennent une bande de cartilage nommée synchondrose (Proffit et Fields, 2000; Bishara, 2001; Mooney et Siegel, 2002). Il existe 3 synchondroses au niveau de la base crânienne. La sphéno-ethmoïdale retrouvée entre le sphénoïde et l'os ethmoïde, l'inter-sphénoïdale entre deux portions du sphénoïde ainsi que la sphéno-occipitale entre le sphénoïde et l'occipital (Proffit et Fields, 2000).

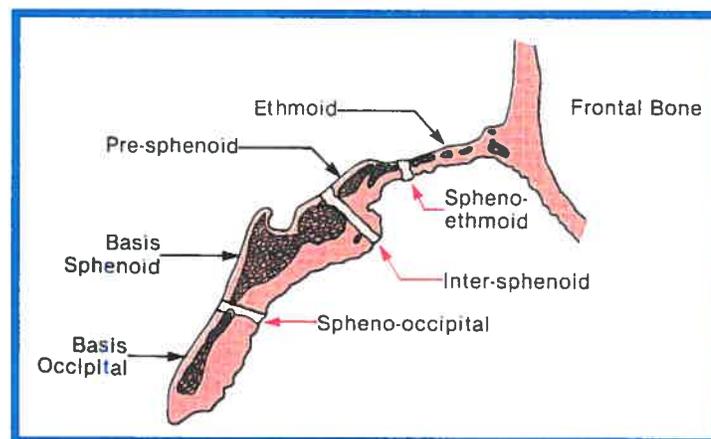


Figure 2: schéma représentant les synchondroses de la base crânienne
(Proffit et Fields, 2000)

2.6 Développement postnatal

2.6.1 Croissance et développement de la mandibule

La croissance et le développement postnatals de la mandibule surviennent principalement au niveau des condyles ainsi que des surfaces postérieures des branches montantes. La mandibule peut donc augmenter ses dimensions en permettant une résorption osseuse au niveau antérieur de la branche montante alors que de la déposition osseuse survient sur le rebord postérieur. Ceci a pour conséquence que le condyle du nouveau-né soit totalement remplacé et déplacé vers le postérieur permettant ainsi une plus grande surface pour l'éruption des dents permanentes. On peut en conclure que la mandibule croît principalement par apposition/résorption lors du développement postnatal (Proffit et Fields, 2000).

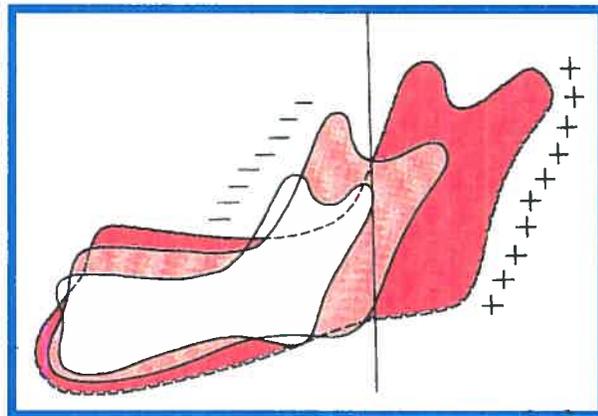


Figure 3: *Croissance antéro-postérieure de la mandibule grâce au remodelage de la branche montante (Proffit & Fields, 2000).*

Du cartilage recouvre la tête du condyle au niveau de l'articulation temporomandibulaire (Proffit et Fields, 2000). Malgré que ce cartilage ne soit pas comme celui retrouvé au niveau des plaques épiphysaires ou des

synchondroses, l'hyperplasie, l'hypertrophie et le remplacement endochondral se produit tout de même. Toutes les autres parties de la mandibule sont formées et croissent par une apposition de surface directe et un remodelage. Le patron général de croissance de la mandibule peut être représenté de deux façons. Selon le plan de référence, les deux possibilités sont acceptables. Si le crâne est le site de référence, le menton se déplace vers le bas et antérieurement (Proffit et Fields, 2000). D'un autre point de vue, si l'on utilise les données provenant d'expériences de marquage des os, il devient apparent que les principaux sites de croissance se situent au niveau des surfaces postérieures de la branche montante ainsi que des apophyses coronoïdes et condyliennes. Il ne s'effectue que de légers changements dans la région antérieure de la mandibule. Le menton fait une translation vers le bas et l'avant, conséquence d'une croissance au niveau des condyles ainsi que de la surface postérieure de la branche montante. Le corps de la mandibule croît en longueur grâce à de l'apposition osseuse sur la surface postérieure. Au même moment, une certaine quantité d'os est retirée de la surface antérieure de la branche montante. Ce qui était auparavant la branche montante postérieure devient le centre pour éventuellement finir par devenir la région antérieure, et ceci grâce au remodelage. Chez les jeunes enfants, la branche montante se localise au niveau du site d'éruption des premières molaires primaires. Progressivement un remodelage postérieur a lieu et ceci crée suffisamment d'espace pour permettre l'éruption des deuxièmes molaires primaires et ensuite pour toute la dentition permanente. Plus souvent que jamais, cette croissance cesse avant que suffisamment d'espace soit disponible pour l'éruption des troisièmes molaires, et ces dernières deviennent incluses dans la mâchoire. Pour ce qui est de la croissance en hauteur, elle se fait par remplacement endochondral et apposition au niveau des condyles (Proffit & Fields, 2000). La mandibule croît également par déplacement secondaire à la croissance de la base crânienne. La position de la

mandibule change donc suite à une croissance qui lui est inhérente mais également suite à la croissance de la base crânienne. Puisque la mandibule s'articule avec la base crânienne, tout changement au niveau de cette articulation se répercutera sur la position finale de la mandibule étant donné que la base crânienne croît en direction antéro-postérieure.

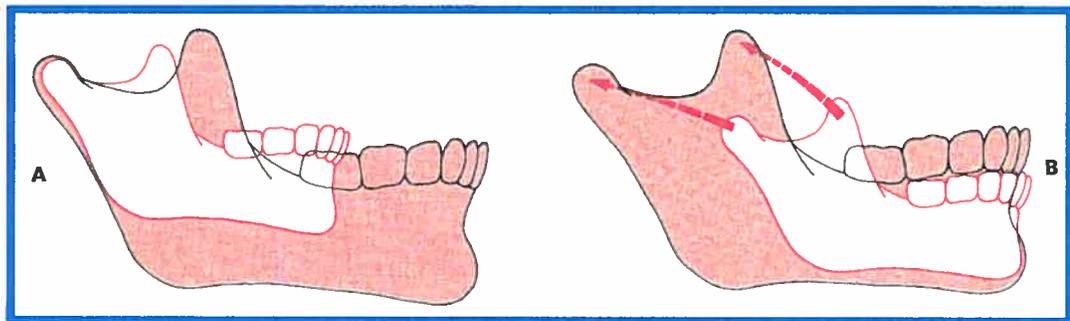
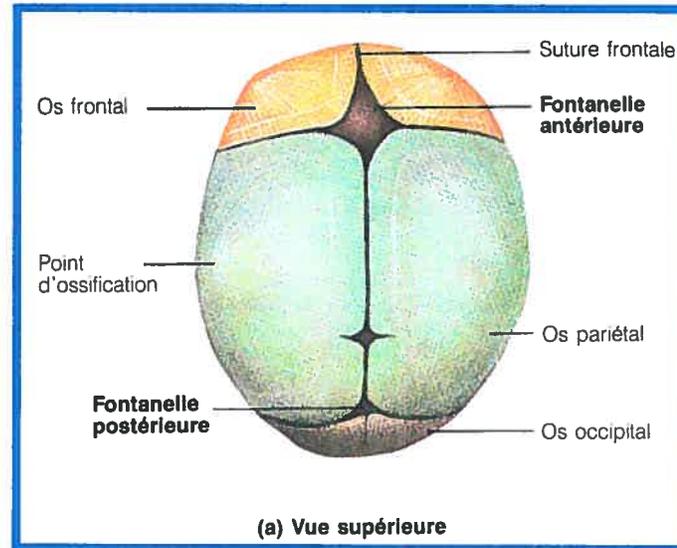


Figure 4: A- croissance de la mandibule avec point de référence le crâne, le menton se déplace vers le bas et l'avant. B- point de référence selon un marquage, maximum de changement au niveau de la branche montante (Proffit & Fields, 2000).

Plusieurs auteurs s'entendent pour dire que la croissance osseuse mandibulaire est le résultat d'une séquence génétique prédéterminée. Selon Moss (1960), le concept de la matrice fonctionnelle est le déterminant majeur de la croissance du complexe maxillo-mandibulaire. La croissance du complexe est donc secondaire à l'augmentation du volume des cavités orale et nasale qui, elles, croissent suite à une augmentation de la demande fonctionnelle.

2.6.2 Croissance et développement de la voûte crânienne et des sutures

Le neurocrâne se divise en deux portions: la voûte crânienne et la base crânienne. La voûte crânienne se forme à partir d'ossification intramembraneuse et se compose de plusieurs os plats, alors que la base crânienne origine de formation osseuse endochondrale. Les os de la tête du nouveau-né sont inachevés et reliés entre eux par les restes non ossifiés des membranes fibreuses, appelés fontanelles. C'est grâce à ces dernières que l'encéphale fœtal, puis infantile, peut poursuivre son développement, et que la tête peut subir une compression lors de la naissance. On peut sentir le pouls du bébé en ces endroits, d'où leur nom (*fons* = petite fontaine). La grosse fontanelle antérieure, en forme de losange, est perceptible jusqu'à 1 an et demie ou 2 ans après la naissance. Les autres s'ossifient au cours de la première année (Marieb et Laurendeau, 1993). Pour ce qui est des sutures de la voûte crânienne, elles servent à deux fonctions importantes: maintenir une malléabilité de la tête durant l'accouchement comme dans le cas des fontanelles, permettre une séparation continue des os du crâne durant les périodes intra-utérine et périnatale. Les sutures crâniennes permettront également la croissance du cerveau en période post-natale.



*Figure 5: Anatomie du crâne fœtal, présence des sutures et fontanelles.
(Marieb et Laurendeau, 1993)*

Les sutures faciales et métopiques proviennent de la crête neurale. Les sutures coronales, sagittale, et lambdoïde sont d'origine mésodermique (Cohen et MacLean, 2000). Les sutures se développent initialement par une prolifération de cellules à la périphérie des os crâniens, nommés front ostéogénique (Decker et Hall, 1985). Ce front ostéogénique semble contrôler la détermination morphogénétique de l'architecture suturale (Decker et Hall, 1989; Johansen et Hall, 1982). Les os se rapprochent les uns des autres de deux façons: 1) ils peuvent se superposer et former une suture biseautée, 2) ils peuvent se rapprocher dans le même plan, en ayant une zone intermédiaire de tissu conjonctif fibreux immature, et donner lieu à une suture de type bout à bout (Johansen et Hall, 1982; Furtwangler et al., 1985). Les sutures de types bout à bout, comme la sagittale et la métopique sont sur la ligne médiane (Kokich, 1976; Koskinen, 1977). Une explication possible serait que les forces biomécaniques de chaque côté de la suture immature seraient de la même amplitude. D'autre part, les sutures éloignées de la ligne médiane, comme la coronale et la fronto-zygomatique,

ont des forces biomécaniques de différentes amplitudes qui agissent sur elles et causent alors un encombrement, donc une suture de type biseauté (Cohen, 1984). En se basant sur ces différences, deux architectures différentes de craniosynostoses existent. Les synostoses des sutures médianes (sagittale et métopique) produisent habituellement plus de déformation en forme d'arête que les craniosynostoses latérales (Cohen et MacLean, 2000). La croissance normale au niveau des sutures est appositionnelle et survient le long de la suture. Du nouvel os est formé au niveau de l'espace présent entre les sutures, ce qui engendre un mouvement de séparation des os. La figure ci-dessous (Figure 6) résume l'association entre morphologie spécifique du crâne et fusion prématurée d'une suture précise. Elle dénote aussi les sites de croissance compensatoire pour chaque type de craniosynostoses. La croissance compensatoire survient surtout dans la suture la plus près de celle qui a subi une fusion prématurée. Si on connaît la suture qui est fusionnée et qu'on comprend les processus qui surviennent lorsqu'une suture se fusionne prématurément, la forme globale du crâne peut être prédite avec une assez bonne précision. De plus, l'identification de la suture fusionnée peut être faite par une observation de la morphologie de la voûte crânienne. Plus la suture se ferme prématurément, plus sévère sera la malformation du crâne (Cohen et MacLean, 2000).

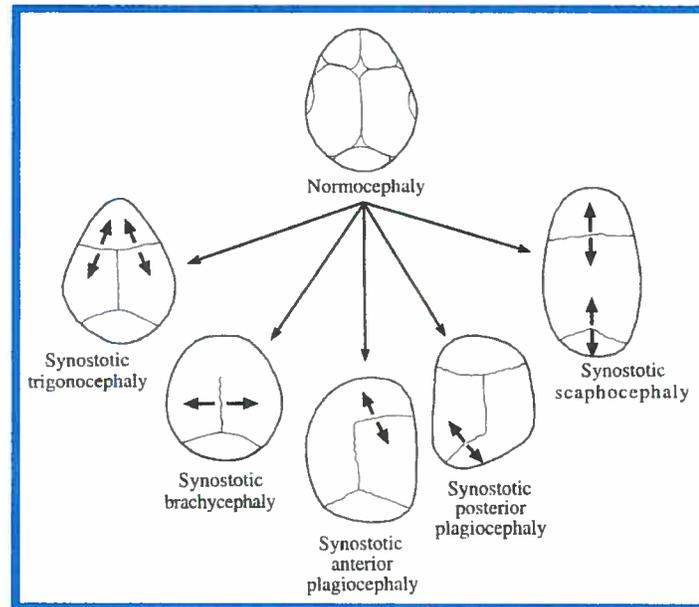


Figure 6: Différents types de craniosynostoses selon la suture impliquée
(Cohen et MacLean, 2000)

Dans les cas de trigonocéphalie, la suture métopique se fusionne prématurément. Cette restriction de croissance crânienne doit être compensée postérieurement, inférieurement et antéro-inférieurement afin de permettre au cerveau de croître plus ou moins normalement. La région pariétale devient alors surdéveloppée avec beaucoup de déposition osseuse au niveau des sutures coronales. On remarque un rétrécissement bitemporal ainsi qu'un élargissement bipariétal. Cet élargissement bipariétal est également ressenti au niveau de la base crânienne qui devient plus large. On a donc un déplacement de la base crânienne vers l'arrière, vers le bas, vers l'extérieur ainsi qu'antéro-inférieurement. La fermeture prématurée de la suture métopique affecte la croissance au niveau des fosses crâniennes antérieures qui sont réduites. Le manque d'espace pour accommoder le cerveau est alors créé par un déplacement des fosses antérieures dans une direction antéro-inférieure. Ce déplacement vers le bas et l'avant des fosses crâniennes antérieures se fait ressentir sur toutes les structures sous-

jaçentes aux fosses crâniennes antérieures. Parmi les structures sous-jacentes importantes, notons le maxillaire supérieur qui est secondairement déplacé vers le bas et l'avant. Le manque de croissance médiane au niveau de la crête frontale se répercute également au niveau de la distance inter-orbitaire; celle-ci est diminuée.

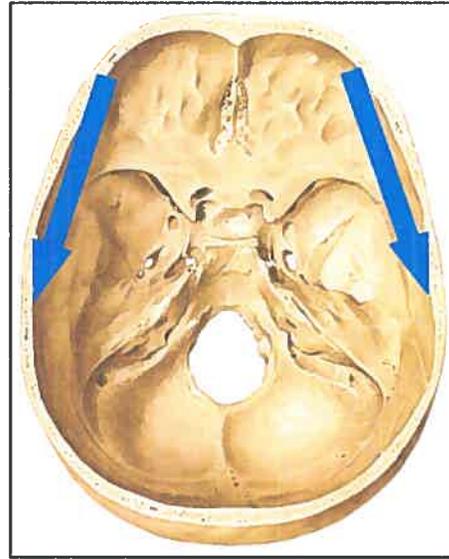


Figure 7: Direction de la croissance compensatoire chez les patients trigonocéphaliques.

(Adapté de Sobotta, 2000)

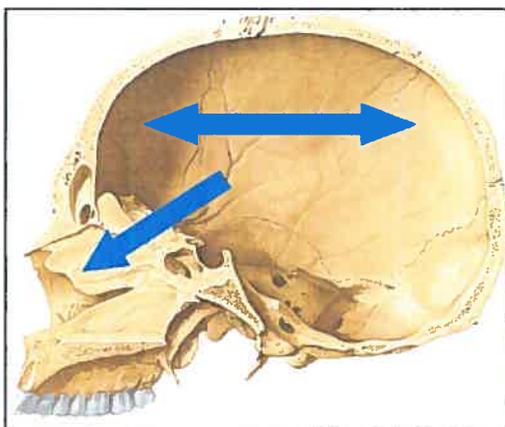


Figure 8: *Direction de la croissance compensatoire chez les patients trigonocéphaliques.*

(Adapté de Sobotta, 2000)

Le développement d'une suture anormale peut être dû à plusieurs causes possibles. Un échec dans l'approximation des extrémités osseuses résulte en une absence suturale et des fontanelles très ouvertes, comme celle retrouvée chez les patients atteints de dysplasie cléidocrânienne (Cohen et MacLean, 2000). L'impossibilité pour les fronts osseux de se superposer ou de se rapprocher les uns des autres de façon adéquate durant la période initiale de formation suturale résulte en une oblitération de la suture. L'incapacité de maintenir une activité normale d'une suture une fois formée va engendrer une fermeture osseuse prématurée. Un échec au niveau de l'approximation des fronts osseux est possiblement dû à une inhibition ou à un délai de formation osseuse. Une oblitération osseuse du site de la suture est causée par une formation osseuse prématurée ou accélérée dans la matrice fibreuse de la suture (Cohen et MacLean, 2000).

La croissance du cerveau est accommodée par l'intermédiaire de deux processus: premièrement, grâce à la croissance au niveau des sutures crâniennes, deuxièmement par l'intermédiaire du processus de remodelage osseux, soit apposition osseuse à l'extérieur du crâne et résorption osseuse à l'intérieur, ceci ayant pour effet d'augmenter le volume intra-crânien.

2.7 Implication de la dure-mère et des facteurs de croissance dans la croissance suturale

Avec le chevauchement des fronts ostéogéniques au moment de l'initiation de la formation suturale, le mésenchyme devient divisé. La portion externe devient alors le périoste et la portion interne la dure-mère (Kokich, 1986). Des expériences ont analysé la contribution du périoste et de la dure-mère dans la formation et l'entretien d'une suture (Warren et Longaker, 2001). Il a été conclu que ni la dure-mère, ni le périoste ne sont nécessaires à l'initiation de la formation d'une suture. Toutefois, la présence de la dure-mère est importante pour assurer le maintien d'une activité suturale normale à long terme. Le retrait du périoste n'affecte pas le maintien à long terme des sutures. De ces expériences, une hypothèse a été soulevée: la dure-mère fournit un signal stabilisateur à la nouvelle suture et une fois la suture stabilisée, elle induirait un signal ostéoinhibiteur. Un échec dans la stabilisation ou un manque au niveau du signal ostéoinhibiteur résulterait en l'oblitération de la suture (Warren et Longaker, 2001).

Plusieurs recherches récentes arrivent aux mêmes conclusions. La dure-mère joue un rôle primordial dans le développement de la voûte crânienne. Elle permet de réguler le fonctionnement d'une suture et ainsi de décider à quel moment elle se fusionne. La dure-mère agit en régularisant l'état physiologique de la suture en sécrétant des facteurs qui agissent localement pour inhiber ou stimuler l'activité de la suture. Il semble que la dure-mère

démontrerait des différences régionales dans son habilité à maintenir la passivité d'une suture. Maintenir la passivité (contenir un potentiel de croissance) d'une suture dépend du rôle de la dure-mère à réguler de nombreux facteurs complexes qui travaillent soit en coopération, soit de façon antagoniste ou indépendante selon le site et le moment de croissance craniofaciale. La nature exacte du signal n'est pas encore connue, mais plusieurs facteurs qui sont impliqués ont été identifiés (Opperman, 2000).

Plusieurs facteurs de croissance ont été identifiés comme étant activement impliqués dans le processus de morphogenèse d'une suture et dans le maintien de la suture en tant que site de croissance. On entend par facteur de croissance une molécule, une enzyme ou une protéine qui par son action ou par ses mécanismes d'action peut engendrer une stimulation ou une inhibition de croissance. Quelques-uns de ces facteurs de croissance seront discutés: les TGF (transforming growth factors), les FGFR (fibroblast growth factors receptors), les BMP (bone morphogenetic proteins) ainsi que certains facteurs de transcription (Msx2, Twist, Runx2).

Le facteur de croissance TGF existe sous trois types: le TGF- β 1, le TGF- β 2 et le TGF- β 3. Il existe de bonnes preuves que les 3 types de facteurs de croissance TGF jouent un rôle crucial dans la régulation de la passivité des sutures une fois ces dernières formées. Les trois sont présents dans la dure-mère et dans les ostéoblastes vivant à proximité de la dure-mère et du périoste des os de la voûte crânienne et ceci tout au long de la morphogenèse de la suture et même après que la suture soit complètement formée (Opperman et al, 1997; Roth et al., 1997). Le mécanisme avec lequel les TGF régissent la passivité de la suture commence à être élucidé. La fermeture de la suture peut être provoquée par soit le retrait de la dure-mère et/ou du facteur TGF- β 3, soit l'addition du facteur TGF- β 2. L'addition de TGF- β 2 entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire (Opperman et al., 1998, 2000). Inversement, l'action d'éviter l'oblitération des sutures par l'addition de TGF- β 3 est suivie d'une baisse

de la prolifération cellulaire (Opperman et al., 2000). En outre, une oblitération suturale est accompagnée par une baisse du niveau d'apoptose (mort programmée d'une cellule ou d'un groupe de cellules) au niveau de la matrice de la suture. La passivité de la suture, quant à elle, est associée à une augmentation du niveau d'apoptose (Opperman et al., 2000). Il apparaît donc que les facteurs TGF régissent la passivité des sutures en contrôlant le nombre de cellules dans la suture et ce en régularisant la prolifération cellulaire et l'apoptose. Toute altération anormale dans l'équilibre de ces facteurs de croissance peut modifier la pondération du nombre de cellules présentes, résultant en une fermeture osseuse prématurée de la suture ou en un délai dans la formation suturale par réduction du nombre d'ostéoblastes présents (Mooney et Siegel, 2002).

Les facteurs de croissance FGFR sont également impliqués dans les craniosynostoses. Plusieurs syndromes avec une craniosynostose sont le résultat de mutations au niveau des FGFR. Jusqu'à présent, il existe quatre types de FGFR et des mutations associées avec une ou plusieurs craniosynostoses qui ont été identifiées dans 3 des 4 FGFR: FGFR1, FGFR2 et FGFR3. Aucune mutation associée avec une craniosynostose n'a été identifiée pour le FGFR4.

La BMP a des fonctions critiques pendant le développement embryogénique initial ainsi que durant la formation osseuse. Pendant le développement embryogénique, les BMP sont essentielles afin d'établir un patron de formation approprié dans plusieurs organes ou systèmes tel que le système nerveux central (Lewandoski et al., 1997; Neubuser et al., 1997; Meyers et Martin, 1999), les dents (Aberg et al., 1997) et les membres (Ganan et al., 1996). Il existe plusieurs types de BMP dont trois ont été identifiées comme participant à la physiologie suturale; BMP2, BMP4 et BMP7. Ces trois BMP seraient responsables de la fermeture prématurée ou retardée des sutures par un mécanisme d'apoptose, comme celui retrouvé chez les TGF (Rice et al., 1999).

Pour ce qui est des facteurs de transcription, ils ont été décrits plus récemment comme des facteurs résidant dans les cellules, soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau. Ils participeraient de façons directe et indirecte au niveau des craniosynostoses, mais leur mécanisme d'action précis reste encore inconnu. On retrouve parmi ceux-ci le gène *Msx2*, faisant partie de la famille des gènes homéobox, le *Twist* ainsi que le *Runx2* (Mooney et Siegel, 2002).

Pour conclure, une craniosynostose peut être le résultat d'une multitude de facteurs comme mentionnés ci-haut. Une augmentation transitoire de la prolifération cellulaire, comme retrouvée avec le *FGFR2*, et une mutation dans le gène *Twist* provoquent la fermeture prématurée d'une suture (Iseki et al., 1999). On retrouve également une augmentation de la prolifération cellulaire et une fermeture prématurée de la suture dans les mécanismes reliés avec le *Msx2* et le *TGF-β* (Liu et al., 1999; Opperman et al., 2000) ainsi qu'une diminution du niveau d'apoptose dans la suture (Opperman et al., 2000). On retrouve le même résultat final avec une augmentation de l'expression du gène *Runx2*. Toutefois, dans le cas du gène *Runx2*, la fermeture prématurée de la suture qui cause la craniosynostose est une conséquence de l'accélération de la différenciation des cellules en ostéoblastes, donc un excès d'ostéoblastes (Debias et al., 1998; Iseki et al., 1997, 1999).

La fermeture prématurée d'une suture va survenir lorsqu'un seul de ces mécanismes est altéré. La morphogenèse normale d'une suture ainsi que son maintien requiert un équilibre entre le nombre de cellules présentes afin de permettre la croissance au site de la suture et de ne pas laisser trop de cellules s'accumuler, ce qui engendrerait une différenciation ostéoblastique.

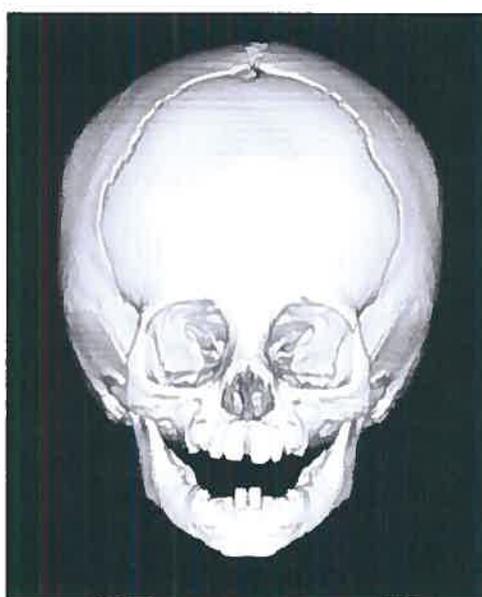
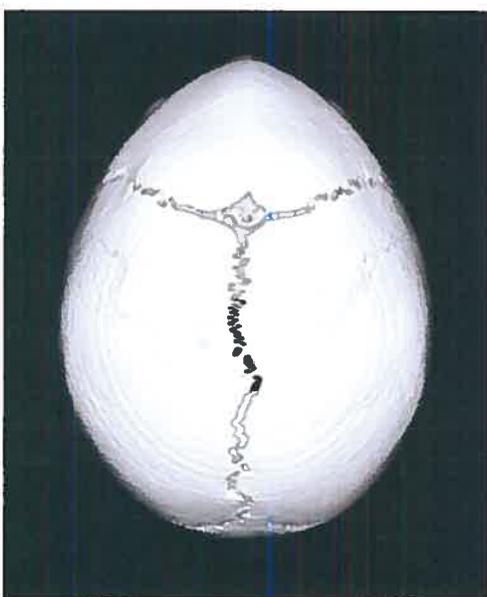
2.8 Caractéristiques morphologiques d'un trigonocéphale

À la naissance, les enfants atteints de craniosynostose de la suture métopique (trigonocéphale) ont des caractéristiques morphologiques qui diffèrent de la norme. On retrouve principalement une déformation de la voûte crânienne (Cohen 1986). Les caractéristiques distinctives d'un patient atteint de trigonocéphalie consistent en un front étroit avec une forme de crâne triangulaire lorsque regardé de haut. La crête dominante médiane est due à un épaissement osseux le long de la suture métopique. De plus, puisque la croissance des os frontaux est atteinte, la portion supérieure de la face est habituellement aussi touchée (Cohen, 1986). On retrouve également un hypotélorisme, c'est-à-dire une diminution de la distance entre les orbites, les fissures palpébrales inclinées vers le haut ainsi que des parois orbitales latérales déficientes (Graham, 1988; Delashaw et al., 1989, 1991; Persing et al., 1989; Friede et al., 1990). Certains autres auteurs ont remarqué une hypoplasie de l'ethmoïde, une fosse crânienne antérieure plus petite, un rétrécissement bitemporal ainsi qu'un élargissement bipariétal (Anderson, 1981; Friede et al., 1990; Eppley et Sadove, 1994; Posnick et al., 1994).



Photos 1 et 2 : Patient trigonocéphale : vue de haut et de face.

Photos: Dre Patricia Bortoluzzi.



*Photos 3 et 4 : Scan 3 dimensions d'un patient atteint de trigonocéphalie :
vue de haut et de face.*

Photos: Dre Patricia Bortoluzzi.

2.8.1 Retards mentaux associés à la trigonocéphalie

En 1962, Anderson et al. proposaient que la trigonocéphalie puisse peut-être causer des retards mentaux dus à une constriction des lobes frontaux par la faible largeur de la région crânienne antérieure. Toutefois, des rapports subséquents indiquaient que les patients atteints de trigonocéphalie ne manifestaient que très rarement des problèmes mentaux (Di Rocco, 1996; Friede, 1990; Delashaw, 1986; Dhellemmes, 1986; Dominguez, 1981). Collman et al. (1996) rapportent qu'une déficience mentale n'est pas le résultat d'une constriction du lobe frontal et qu'une telle déficience est une caractéristique commune des trigonocéphaliques atteints d'un syndrome. De récentes études rapportent des taux élevés de retard de développement chez les patients atteints de trigonocéphalie (Kapp-Simon, 1998; Sidoti, 1996; Bottero, 1988). Collman (1996) rapporte qu'un retard mental peut survenir chez les trigonocéphaliques non syndromiques, ce qui a été observé chez plus de 10% des enfants. Selon l'étude de Kapp-Simon (1998), malgré le faible échantillon, les enfants avec une craniosynostose simple semblent être à risque accru d'un retard mental (6,5%) et de désordres d'apprentissage (47%) indépendamment qu'ils aient été opérés ou non. Elle dénote également que les enfants atteints d'une craniosynostose de la suture métopique sont spécialement plus vulnérables aux problèmes de développement intellectuel; ceci fut aussi rapporté par Sidoti et al. (1996).

2.8.2 Pression intracrânienne élevée

La plupart des données qui supportent l'existence d'une augmentation de la pression intracrânienne et les retards de développement associés sont difficiles à interpréter en raison des problèmes de méthodologie de

recherche (Mouradian, 1998). Comme le décrit la revue de Cohen, en 1986, il est difficile de tirer des conclusions sur ce sujet à cause du manque de données normatives, des techniques d'enregistrement différentes ainsi que des critères de sélection des patients. Les considérations éthiques empêchent les chercheurs d'étudier la pression intracrânienne chez les patients normaux vu les techniques invasives impliquées. Il sera sûrement impossible de remédier à ce problème tant et aussi longtemps que des techniques de mesure non invasives ne seront pas développées. Toutefois, les expériences cliniques suggèrent que les patients d'un sous-groupe, atteints de craniosynostoses, peuvent avoir une pression intracrânienne augmentée causant des effets néfastes au niveau de la fonction nerveuse. Une hypertension intracrânienne symptomatique est plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant de multiples craniosynostoses, mais est occasionnellement retrouvée chez les cas de sutures fusionnées isolées. Les signes et symptômes d'une augmentation de la pression intracrânienne sont multiples: imprégnation en forme d'empreinte de pouce (thumb-printing) sur une radiographie du crâne ou autres anomalies sur le CT scan (ex; ventricules avec fentes, ventriculomégalie), inflammation autour du disque optique (papilledème), atrophie optique, difformités crâniennes progressives, problèmes de développement, maux de tête, vomissements et irritabilité (Mouradian, 1998).

À ce moment, il n'est pas possible de facilement identifier les patients avec une synostose suturale qui ont une augmentation de la pression intracrânienne avec une absence de signes et symptômes cliniques. Les conséquences sur le développement à long terme chez les patients ayant une augmentation de la pression intracrânienne non diagnostiquée sont inconnues.

En absence de données définitives sur l'incidence d'hypertension intracrânienne et de suivi à long terme chez les enfants atteints d'une synostose d'une suture isolée, Cohen (1996) et Persing (1996) ont mis sur

piéd une approche prudente de la conduite à suivre pour ces patients. Chez les patients avec une synostose de la suture métopique dont les parents ont choisi une approche chirurgicale, le monitoring de la pression intracrânienne ne risque pas d'être un problème supplémentaire au point de vue conduite clinique. Pour les patients dont les parents refusent une intervention chirurgicale, l'enregistrement de la pression intracrânienne s'avère un moyen d'évaluer les dommages potentiels conséquents à la synostose. Vu la difficulté de diagnostiquer une pression intracrânienne augmentée, Gault et al. (1992) ont découvert une façon de la mesurer durant la nuit en se servant d'un moniteur épidual. Une mesure supérieure à 15 mmHg confirme une augmentation de la pression intracrânienne, sous les 10 mmHg les patients sont considérés comme normaux et entre les deux comme étant limites. En utilisant ce système, ils découvrent que 47% des enfants avec des craniosynostoses multiples et 14% avec une craniosynostose simple souffrent d'hypertension intracrânienne.

Tous les enfants atteints d'une synostose confirmée devraient être suivis de près par un chirurgien craniofacial, un neurochirurgien pédiatrique, un ophtalmologiste pédiatrique et un spécialiste en neurodéveloppement pour des signes et symptômes d'augmentation de pression intracrânienne et ainsi être traités en conséquence.

2.9 Trigonocéphalie syndromique

Comme mentionné ci-haut, la trigonocéphalie peut être impliquée dans plus de 100 syndromes. Cohen et MacLean (2000) ont décrit plusieurs syndromes associés à une craniosynostose dont le syndrome de Saethre-Chotzen qui résulte d'une mutation du gène TWIST. Cohen (1986) a également décrit une malformation au niveau de la suture métopique qui impliquerait progressivement les autres sutures crâniennes. Cette

malformation, mieux connue sous le nom de syndrome de Crouzon, serait due à une implication du gène FGFR.

Considérées auparavant comme des entités cliniques distinctes, plusieurs conditions impliquant une craniosynostose syndromique et non syndromique ont été démontrées comme étant reliées de très près au point de vue génétique. Au moins cinq conditions, Apert, Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss et le syndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, sont associées avec une mutation du gène FGFR2 (Wilkie, 1997; Przylepa et al., 1996; Rutland et al., 1995; Jabs et al., 1994; Muenke et al., 1994; Reardon et al., 1994). Le syndrome d'Apert est le plus reconnaissable dû à la sévérité de la syndactylie des pieds et des mains.

Selon Azimi et al. (2003), la trigonocéphalie syndromique est de cause hétérogène et on retrouve une synostose de la suture métopique dans plusieurs syndromes tels que le syndrome de Saethre-Chotzen (Hunter et al., 1976; Cristofori et Filippi, 1992), le syndrome de Opitz C trigonocéphale (Opitz et al., 1969; Sargent et al., 1985), le syndrome trigonocéphale de Say-Meyer (Say et Meyer, 1981), le syndrome de Christian (Dlouhy et al., 1987; Christian et al., 1997) ainsi que le syndrome Floating-Harbour (Hersh et al., 1998).

2.10 Diagnostic

Le diagnostic de la trigonocéphalie isolée non syndromique se fait habituellement suite aux observations cliniques. Une crête frontale proéminente avec un crâne en forme de triangle lorsque examiné de haut suggèrent très fortement une trigonocéphalie (Tartaglia et al., 1999). Il est extrêmement important de noter qu'une synostose de la suture métopique est fréquemment non diagnostiquée ou mal diagnostiquée chez l'enfant (Cohen et MacLean, 2000). Comme la présence d'une légère crête

métopique sans synostose peut survenir dans 10-25% des enfants normaux, une radiographie ainsi qu'un CT scan sont essentiels pour faire un vrai diagnostic de synostose isolée de la suture métopique. La radiographie et le CT scan sont les seuls outils actuels permettant de confirmer le diagnostic à 100% (Cohen et MacLean, 2000). La radiographie et le CT scan permettent de visualiser la région possiblement atteinte et de confirmer la présence ou non d'une suture.

Un diagnostic prénatal est de plus en plus recherché afin de diagnostiquer une malformation craniofaciale avant la naissance du bébé. Dans certains cas de malformations majeures, les parents peuvent se voir offrir la possibilité de mettre un terme à la grossesse. La difficulté survient lors du diagnostic. Une fois la malformation visible sur l'échographie, la grossesse est souvent déjà trop avancée pour intervenir. Une étude de Miller et al. (2002) avait comme but d'étudier rétrospectivement des images d'échographies de patients atteints de craniosynostose dans le but de déterminer à quel moment intra-utérin le diagnostic serait possible. Vingt-six échographies de dix-neuf patients atteints de synostose de la suture métopique ou coronale furent examinées. Les échographies furent comparées avec un échantillon normal. Ils ont conclu qu'il est impossible de diagnostiquer une craniosynostose durant le premier trimestre. Dans le second trimestre, il était possible de diagnostiquer une trigonocéphalie dans tous les cas (3 patients atteints). Il n'en demeure pas moins que l'échographie est un outil diagnostique valable dans certain cas, mais il ne peut diagnostiquer toutes les craniosynostoses.

2.11 Traitement

2.11.1 Introduction

Dépendamment de la sévérité de la craniosynostose, des complications associées dues au choix des parents, un traitement chirurgical ou conservateur sera effectué. La décision de procéder à une reconstruction cranio-orbitaire d'un enfant affecté par une synostose simple n'est pas facile. Le rationnel derrière une correction chirurgicale implique de l'amélioration au point de vue esthétique et parfois fonctionnel. Une déformation majeure du crâne associée ou non avec un retard mental ou une hypertension intracrânienne sera souvent traitée par une approche chirurgicale afin d'améliorer l'aspect esthétique.

Dominguez et al. (1981) concluent que la forme de la tête chez les patients atteints de trigonocéphalie est une difformité autocorrectrice et recommande une approche conservatrice, non chirurgicale. Friede et al. (1990) concluent, suite à une analyse radiologique sur des céphalogrammes antéro-postérieurs superposés, que la trigonocéphalie n'est pas une difformité autocorrectrice. Certains auteurs critiquent alors l'approche utilisée par Friede et al. et suggèrent l'utilisation de données sur CT scan. Posnick et al. (1994) ont effectué une étude plus détaillée chez les trigonocéphales en utilisant des distances linéaires calculées à partir d'images provenant d'un CT scan. Leur analyse consistait à comparer les données préopératoires et postopératoires de patients ayant reçu la chirurgie avec des patients n'ayant pas eu recours à la chirurgie. Ils en conclurent que la trigonocéphalie n'est pas une difformité autocorrectrice. Zumpano et al. (1999), ont entrepris une étude afin de clarifier la situation. Les différences morphologiques ont été quantifiées en trois dimensions parmi les patients avec une synostose isolée de la suture métopique et des crânes

séchés de patients normaux du même âge. Lorsqu'ils comparaient les patients avec une synostose de la suture métopique entre eux selon le groupe d'âge, la difformité semblait s'empirer avec le temps. Entre 5 et 14 mois, le neurocrâne démontrait une augmentation de la croissance verticale. Par la suite un manque de croissance verticale survenait entre 14 et 32 mois. La comparaison entre les patients trigonocéphaliques et les crânes séchés dévoile que la tête des patients trigonocéphales est plus haute supéro-inférieurement et plus longue antéro-postérieurement.

Lorsque les implications faciales sont moins dramatiques, il faut évaluer le rôle d'une reconstruction dans le but de potentiellement améliorer le développement fonctionnel. La plupart de la littérature sur le développement cognitif chez les patients atteints d'une synostose simple est difficile à interpréter en raison du manque de standardisation avant et après les chirurgies (Kapp-Simon et al., 1993). De récentes études suggèrent que le développement des enfants âgés de moins d'un an qui sont non opérés et atteints d'une synostose simple suit un développement normal (Kapp-Simon et al., 1993; Arnaud et al., 1995; Speltz et al., 1997). Le taux global de retard de développement significatif avant l'âge d'un an est faible, mais de 2 à 3 fois plus élevé que la population générale (Kapp-Simon et al., 1998). L'aspect le moins clair est celui qui traite du développement à long terme de ces enfants. Est-ce que le traitement chirurgical des craniosynostoses est nécessaire afin de permettre un développement normal à long terme, comme plusieurs auteurs le suggèrent (Renier et al., 1987)? La seule façon de répondre à cette question est une analyse longitudinale. Kapp-Simon et al. (1993), dévoilent des données longitudinales sur 25 enfants dont 6 qui n'avaient pas reçu de chirurgie suite à une décision des parents. L'âge moyen à la première analyse était de 8 mois. L'examen de rappel a été fait 7 à 13 mois après la chirurgie ou après la première analyse pour les patients non opérés. Il n'y avait aucune différence significative au niveau des

résultats obtenus aux tests de développement entre les deux groupes avant et après la chirurgie.

Renier et al. (1995) effectuent sensiblement la même étude, mais en incluant un plus grand nombre de patients (100) et en augmentant l'échéance entre le premier examen (8 mois) et celui de rappel (6 ans). Il n'existe pas de différence significative entre le statut mental des deux groupes à l'évaluation initiale. À l'examen de rappel, à l'âge de 6 ans, aucun des enfants non opérés n'obtient de résultats dans la zone où ils seraient considérés comme déficients.

La combinaison de toutes ces études nous suggère qu'il existe possiblement un risque accru de délai cognitif significatif pour un sous-groupe de ces patients (synostose simple), mais aucune corrélation avec le statut chirurgical. Comme mentionné par Arnaud et al. (1995), ces problèmes peuvent être dus à une augmentation de la pression intracrânienne pour certains ou bien simplement reliés à des effets inconnus inhérents aux patients avec craniosynostoses.

2.11.2 Traitement chirurgical

La craniotomie, en Amérique du Nord, a été initialement réalisée par Lane (1892) dans le but de relâcher une suture sagittale fusionnée suite à la demande de la mère. Malgré le fait que sa première procédure a eu pour résultat la mort du patient, il a été prouvé que la mort du patient était possiblement due à l'anesthésie et non à la chirurgie elle-même. Lane a tenté par la suite quelques autres craniotomies et s'est dit satisfait des résultats positifs. Toutefois, ces techniques chirurgicales agressives sont fortement critiquées par d'autres. Peu après les rapports écrits de Lane, Jacobi (1894) critique très fortement ces interventions. Comme Jacobi était considéré le père de l'association américaine de Pédiatrie, ces commentaires ont eu des répercussions sur l'utilisation de la craniotomie

comme procédure d'intervention chez les patients atteints de craniosynostoses. Ce n'est que plusieurs années plus tard que King (1942) rapporte une procédure chirurgicale différente qui implique la segmentation des os du crâne. Ceci fut suivi par un intérêt grandissant des chirurgiens pour le traitement des craniosynostoses.

Le but de la reconstruction chirurgicale est de re-normaliser d'une part le volume de la voûte crânienne (et ainsi du volume intracrânien), et d'autre part l'aspect esthétique. Lorsqu'il s'agit d'une déformation impliquant purement ou principalement la forme globale de la voûte, sans effet d'asymétrie au niveau orbitaire (comme pour la scaphocéphalie) l'intervention consiste principalement à effectuer une craniectomie pour recréer une suture sagittale et donc permettre aux vecteurs normaux de croissance cérébrale de remodeler le crâne. Dans un tel cas, l'intervention doit se faire tôt, entre 2 à 4 mois, pour que la croissance cérébrale, qui elle est exponentielle jusqu'à l'âge de 12 mois, puisse agir sur ce remodelage. Par contre, lorsque la craniosynostose provoque une déformation au niveau des orbites (comme dans les trigonocéphalies et les plagiocéphalies), une reconstruction orbitaire et frontale est nécessaire pour corriger cette déformation. La chirurgie pour ces cas est souvent faite plus tardivement pour qu'il y ait moins d'effets de la croissance résiduelle sur la reconstruction finale. Le choix du temps de la chirurgie est variable selon les équipes mais, en général, celle-ci a lieu avant ou à 12 mois.

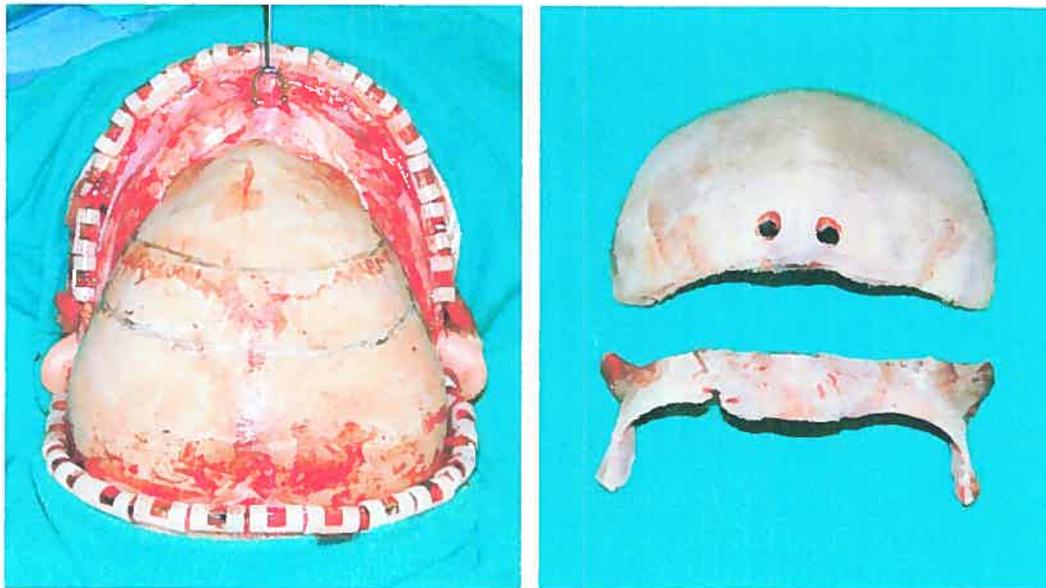
Dans la plupart des cas, la chirurgie consiste en une approche bicoronale et une élévation d'un lambeau bi-frontal. Une fois le lambeau soulevé, on expose les régions à reconstruire: soit frontales, soit ptériales, soit orbitaires. Une craniotomie, habituellement bi-frontale, est alors faite pour obtenir la région frontale à remodeler et pour accéder aux fosses antérieures en intracrânien pour protéger le contenu lors des ostéotomies subséquentes. L'ostéotomie du bandeau orbitofrontal est par la suite effectuée en commençant par le rebord orbitaire latéral de l'orbite, se continuant à la

paroi latérale de l'orbite, faisant émergence dans la fosse antérieure du crâne à travers le toit orbitaire latéralement. Puis l'ostéotomie se poursuit par une approche intracrânienne à travers la fosse antérieure de latéral à médian jusqu'à la paroi médiane de l'orbite. La même procédure est complétée du côté controlatéral. Finalement, la partie centrale du bandeau est ostéotomisée au niveau de nasion. Le bandeau étant ainsi un greffon libre, il est remodelé afin d'obtenir une forme 'normalisée' et repositionnée avec une forme et une position re-normalisées, maintenues en place avec une fixation rigide. L'os frontal est remodelé et repositionné de la même façon. Une fois la reconstruction osseuse terminée, le lambeau bicoronal est re-suturé en position anatomique.

Certains auteurs favorisent l'augmentation de la distance inter-orbitaire supérieure en présence d'un hypotélorisme en ajoutant un greffon à la division centrale du bandeau fronto-orbitaire.

Lorsque la difformité est mineure, les chirurgiens peuvent procéder à un simple meulage de l'os frontal sans avoir à faire une craniotomie (Di Rocco et al., 1996; Hinojosa et al., 2002; Aryan et al., 2005).

Dernièrement, certains auteurs rapportent une approche de craniectomie précoce avec une approche endoscopique suivie d'une orthèse de remodelage afin de corriger ces enfants.



Photos 5 et 6 : Vue de gauche: lambeau bi-coronal; vue de droite: bandeau orbitofrontal.

Photos: Dre Patricia Bortoluzzi.



Photos 7 et 8 : Vue de gauche: Patient trigonocéphale en pré-opératoire; vue de droite: patient trigonocéphale en post-opératoire.

Photos: Dre Patricia Bortoluzzi.

2.11.3 Suivi post-opératoire

Tout patient reçoit, au moment de la chirurgie, une antibioprophylaxie et un remplacement volumétrique adéquat. Après l'extubation, l'enfant est transféré aux soins intensifs pour 24 heures pour surveillance. Il retourne

par la suite à l'étage et reçoit congé une fois que la douleur et l'alimentation sont normalisées. Avant leur départ, un CT scan de contrôle est fait, et sera refait un an post-opératoire. Le suivi clinique est fait par la suite à 1 semaine, 3 mois, 6 mois, et 1 an post-opératoire. Par la suite l'enfant est vu annuellement par toute l'équipe multidisciplinaire.

2.12 Conclusions

La première étape dans la prise de décision d'opérer ou non un enfant avec une craniosynostose est de faire un bon diagnostic. Bien que la relâche des sutures soit souvent entreprise dans le but premier de diminuer la pression intracrânienne ou de minimiser les conséquences adverses du retard de développement cognitif, une revue exhaustive des études existantes ne nous permet pas de confirmer une amélioration dans tous ces aspects. Néanmoins, le haut taux inattendu de problèmes de développement notés chez ces patients avec une synostose suturale simple exige un suivi multidisciplinaire à long terme. Une décision de traitement doit être prise malgré la présence de multiples incertitudes. Une approche prudente inclut un examen exhaustif des patients au niveau des signes cliniques d'hypertension intracrânienne, un monitoring des problèmes de développement et finalement l'individualisation des décisions de traitement après une discussion ouverte avec la famille (Mouradian, 1998).

Il a été dit que le problème avec la médecine n'est pas qu'elle manque de science, mais plutôt qu'elle a été confuse avec la science (Beresford, 1991). Il y aura toujours un degré d'incertitude dans chaque décision médicale; en ce moment, il existe un montant considérable d'incertitude dans notre capacité de comprendre les conséquences d'une craniosynostose. Toutes ces incertitudes doivent être discutées avec les parents de façon équilibrée, de telle manière que ni le professionnel ni les parents ne domine le processus

de consentement informé. La clé pour accomplir ceci réside dans l'établissement d'une relation ouverte, de confiance et de vérité entre les parents et les médecins. Il n'existe aucun autre domaine de la médecine où ceci ne semble plus important que dans un environnement chirurgical dans lequel les parents doivent placer le futur et la vie de leur enfant dans les mains d'un chirurgien (Mouradian, 1998).

MATÉRIAUX & MÉTHODES

3. Matériaux et Méthodes

3.1 Étude

En examinant les dossiers des patients atteints de craniosynostoses de la suture métopique à la clinique Craniofaciale de l'Hôpital Sainte-Justine (groupe témoin) et en les comparant avec des données de patients normaux recueillis dans le passé (groupe contrôle), nous avons fait une étude rétrospective qui nous a permis de clarifier la situation concernant le sujet recherché et ainsi fournir de nouvelles données pour de futures études.

Les objectifs de recherche sont :

Évaluer s'il existe un lien significatif entre une craniosynostose de la suture métopique et les malocclusions dento-squelettiques chez ces patients. Nos hypothèses de travail sont la présence d'une incidence accrue de malocclusion squelettique de classe II ainsi qu'une déficience transverse du maxillaire.

Évaluer la répartition par sexe chez les patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique.

Afin d'établir une telle association, on propose premièrement d'évaluer les mesures céphalométriques latérales et postéro-antérieures des patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique. Ces mesures seront alors comparées à des valeurs retrouvées chez des patients 'normaux', sans atteintes craniofaciales.

3.2 Investigateurs

Les radiographies céphalométriques (postéro-antérieures et latérales) ont été revues et analysées par deux investigateurs: Michel Martin (MM), résident finissant à l'Université de Montréal, Faculté de Médecine Dentaire, section d'orthodontie, et Hicham El-Khatib (HK), orthodontiste et professeur adjoint à la Section d'orthodontie de la Faculté de Médecine Dentaire de l'Université de Montréal et à l'Hôpital Sainte-Justine (CHUM).

3.3 Échantillonnages

Deux groupes d'étude ont été identifiés, un groupe témoin et un groupe contrôle. Le groupe témoin comprend des patients atteints de craniosynostoses de la suture métopique qui ont été diagnostiqués par la clinique Craniofaciale de l'Hôpital Sainte-Justine. Le groupe contrôle se divise en deux segments : l'évaluation céphalométrique latérale provient de la base de données de Demirdjian (Université de Montréal, 1995-1996), alors que l'évaluation céphalométrique postéro-antérieure provient de la base de donnée du Centre de Croissance et de Développement Humain à l'Université Ann Arbor au Michigan.

Afin d'éviter d'avoir des biais de sélection, les critères d'inclusion et d'exclusion pour les groupes témoin et contrôle furent déterminés avant de débiter l'analyse des dossiers. Tous les patients ayant les critères d'inclusion et d'exclusion furent inclus dans l'étude.

Une recherche dans les dossiers et archives de la clinique Craniofaciale de l'Hôpital Sainte-Justine a permis d'identifier 84 patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique. Lorsque les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude furent appliqués, la liste initiale de 84 patients fut

réduite à 25 patients (17 garçons et 8 filles) atteints de la forme non syndromique (isolée) de trigonocéphalie. Le groupe contrôle (céphalométrie latérale) est composé de 50 patients (34 garçons et 16 filles) faisant partie de l'échantillon de Demirdjian. Le groupe contrôle (céphalométrie postéro-antérieure) est composé de 216 patients (106 garçons et 110 filles) faisant partie de l'échantillon du Centre de Croissance et de Développement Humain de l'Université Ann Arbor. L'âge moyen pour le groupe témoin est de 8,36 ans et de 8,40 ans pour le groupe contrôle de Demirdjian et de 8,45 ans pour le groupe du Centre de Croissance et de Développement Humain de l'Université Ann Arbor.

Sexe	Filles	Garçons	Total
Trigonocéphale	8	17	25
Contrôle (latérale)	16	34	50
Contrôle (P.-A.)	110	106	216

Tableau II : Distribution selon le sexe dans les trois groupes à l'étude

Les caractéristiques suivantes ont été utilisées afin d'établir les critères d'inclusion dans le groupe témoin :

- 1 Un diagnostic isolé de craniosynostose de la suture métopique, confirmé par l'équipe de craniofaciale de l'Hôpital Sainte-Justine.
- 2 Au moins une radiographie céphalométrique latérale ainsi qu'une radiographie postéro-antérieure.
- 3 Radiographie de bonne qualité diagnostique ainsi que datée.
- 4 Pas d'antécédents de traitement d'orthodontie ainsi qu'aucune extraction de dents permanentes avant la prise des radiographies utilisées dans l'étude.

5 Patients âgés de plus de 6 ans et de 18 ans et moins.

Les caractéristiques suivantes ont été utilisées afin d'établir les critères d'exclusion dans le groupe témoin :

- 1 Patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique associée avec un syndrome ou tout autre atteinte physique.
- 2 Patients atteints d'une craniosynostose de la suture métopique, mais absence de radiographie céphalométrique latérale ou postéro-antérieure.
- 3 Patients âgés de 6 ans ou moins et plus de 18 ans.

3.4 Matériaux

La source primaire de données provient des radiographies céphalométriques latérales et postéro-antérieures. Les radiographies ont été examinées et tracées par deux investigateurs (MM et HK) en utilisant un négatoscope de 8 watts de la compagnie Porta-Trace (modèle 1012) ayant comme dimensions 25cm de largeur par 32cm de longueur. Les tracés céphalométriques furent enregistrés sur un film d'acétate de 203mm x 254mm de la compagnie 3M Unitek (référence 701-204) avec un crayon de plomb HB #2.

3.5 Mesures céphalométriques évaluées et analysées

Une multitude de mesures céphalométriques ont été évaluées et comparées afin de déterminer l'existence de malocclusions dento-squelettiques chez les patients trigonocéphaliques. Au total, 35 mesures différentes ont été

évaluées et analysées sur les films céphalométriques latéraux. Quatre mesures différentes ont été évaluées et analysées sur les films céphalométriques postéro-antérieurs.

Mesures sur films céphalométriques latéraux :

- Sella à Nasion en mm (S-N)
- Sella à Articulaires en mm (S-Ar)
- Articulaires à la fissure Ptérygo-Maxillaire en mm perpendiculaire à FH (Ar-Ptm)
- Angle entre Nasion – Sella – Articulaires en degrés (N-S-Ar)
- Basion à Sella en mm (Ba-S)
- Angle entre Basion – Sella – Nasion en degrés (Ba-S-N)
- Épine nasale postérieure à épine nasale antérieure en mm (PNS-ANS)
- Articulaires à Pogonion en mm (Ar-Pg)
- Gonion à Articulaires en mm (Go-Ar)
- Pogonion à Gonion en mm (Pg-Go)
- Angle entre Articulaires – Gonion – Menton en degrés (Ar-Go-Me)
- Nasion à épine nasale antérieure en mm perpendiculaire à FH (N-ANS)
- Épine nasale antérieure à Menton en mm perpendiculaire FH (ANS-Me)
- Angle entre ligne épine nasale antérieure à épine nasale postérieure avec FH en degrés (NF-FH)
- Angle entre le plan mandibulaire et FH en degrés (MP-FH)
- Angle entre Nasion – Point A – Pogonion en degrés (N-A-Pg)
- Point A à Point B sur plan occlusal en mm (A-B(OP))
- Nasion à Point A en mm sur FH (N-A(FH))
- Nasion à Point B en mm sur FH (N-B(FH))
- Nasion à Pogonion en mm sur FH (N-Pg(FH))

- Point A à Point B en mm sur FH (A-B(FH))
- Sella à Gnathion en mm (Y-axis)
- Angle entre Sella – Nasion – Point A en degrés (SNA)
- Angle entre Sella – Nasion – Point B en degrés (SNB)
- Angle entre Point A – Nasion – Point B en degrés (ANB)
- Angle entre la Glabellle – Subnasale – Pogonion tissu mou en degrés (G'-Sn-Pg')
- Angle entre Pronasale – Subnasale – Lèvre supérieure en degrés (Pn-Sn-UL)
- Lèvre supérieure à bout incisif de l'incisive supérieure en mm (UL-Is)
- Point A à Subnasale en mm perpendiculaire à FH (A-Sn)
- Pogonion à Pogonion' en mm perpendiculaire à FH (Pg-Pg')
- Angle entre l'axe long de l'incisive supérieure et FH en degrés (1/-FH)
- Angle entre l'axe long de l'incisive supérieure et l'incisive inférieure en degrés (1/-/1)
- Angle entre l'axe long de l'incisive inférieure et le plan mandibulaire en degrés (/1-MP)
- Distance entre le bout incisif de l'incisive inférieure et le plan rejoignant les points A et Pogonion en mm (/1-(A-Pg))
- Angle entre le plan occlusal fonctionnel et FH en degrés (OP-FH)

Mesures sur films céphalométriques postéro-antérieurs :

- Distance bi-goniale en mm
- Distance bi-condyle en mm
- Distance bi-nasale en mm
- Distance bi-maxillaire en mm

3.6 Analyse de données

Puisque nos données sont numériques (valeurs en mm ou en degrés), et que l'on compare deux groupes, une comparaison statistique entre les deux groupes (témoin et contrôle latérale) a été faite en utilisant un 'two-sample t-test' avec une correction de Bonferroni. Une comparaison statistique entre les deux groupes (témoin et contrôle postéro-antérieur) a été faite en utilisant un 'one-sample t-test'. Le niveau de signification a été établi à $p \leq 0,05$. Un $p \leq 0,05$ signifie qu'il y a moins de 5 % de chance que la différence entre les deux groupes soit due à la chance, nous permettant ainsi d'évaluer la force de l'association entre la maladie (trigonocéphalie) et les malocclusions dento-squelettiques.

RÉSULTATS

4. Résultats

4.1 Distribution selon l'âge

Il y avait de très petites différences, toutefois statistiquement non significatives au niveau de l'âge, de la moyenne ainsi que de la déviation standard entre les groupes témoin et contrôle. L'âge moyen pour les patients du groupe témoin était de 8,36 ans avec une déviation standard de 0,995, un intervalle de 7 à 10 ans ainsi qu'une médiane de 8 ans. L'âge moyen pour les patients du groupe contrôle (céphalométrie latérale) était de 8,40 ans avec une déviation standard de 0,948, un intervalle de 7 à 10 ans ainsi qu'une médiane de 8 ans.

	Trigonocéphale	Contrôle (latérale)
Nombre de sujets	25	50
Âge moyen (ans)	8,36	8,40
Âge médian (ans)	8,00	8,00
Âge minimum (ans)	7,00	7,00
Âge maximale (ans)	10,00	10,00
Déviation standard	0,995	0,948

Tableau III : Distribution selon l'âge pour le groupe trigonocéphalique et le groupe contrôle (céphalométrie latérale).

4.2 Distribution selon le sexe

Le groupe témoin (trigonocéphale) comprend 25 patients, dont 8 filles et 17 garçons. On retrouve donc 32% de filles et 68% de garçons. Le groupe

contrôle (céphalométrie latérale) comprend 50 patients, dont 16 filles et 34 garçons. On retrouve donc 32% de filles et 68% de garçons. Le groupe contrôle (céphalométrie postéro-antérieure) comprend 216 patients, dont 106 garçons et 110 filles, ce qui représente un pourcentage de 49,1% pour les garçons versus un pourcentage de 50,9% pour les filles. Lorsque nous comparons, au niveau statistique, les groupes témoin et contrôle (céphalométrie latérale), nous constatons que la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p = 1,000$). Puisque les données brutes du groupe contrôle (postéro-antérieure) ne sont pas disponibles, nous avons fait l'analyse statistique en tenant compte du pourcentage de garçons et de filles dans le groupe trigonocéphale. Nous avons donc donné la même valeur d'impact aux garçons et aux filles du groupe contrôle (postéro-antérieure) que celles attribuées au groupe trigonocéphale.

Sexe	Trigonocéphale		Contrôle (latérale)		Contrôle (P-A)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Garçons	17	68,0	34	68,0	106	49,1
Filles	8	32,0	16	32,0	110	50,9
Total	25	100	50	100	216	100

Tableau IV : Distribution selon l'âge pour le groupe trigonocéphalique, contrôle (latérale) et contrôle postéro-antérieure.

4.3 Test de fiabilité intra-examineur

Une analyse statistique a été faite afin d'évaluer la fiabilité intra-examineur. Quinze films céphalométriques, choisis au hasard, ont été retracés et comparés avec les valeurs initiales. Un résultat supérieur à 0,91

est considéré comme très bon, entre 0,90 et 0,71 comme bon, entre 0,70 et 0,51 comme modéré, entre 0,50 et 0,31 comme médiocre et un résultat entre 0,30 et 0,0 est considéré comme très mauvais. Les résultats obtenus pour les tests de fiabilité sont compilés dans le tableau ci-dessous.

Mesures	Valeurs fiabilité	Mesures	Valeurs fiabilité
S-N	0,967	N-Pg (FH)	0,999
S-Ar	0,986	A-B (FH)	0,994
N-S-Ar	0,970	1/-FH	0,925
Ar-Ptm	0,982	1/-/1	0,994
ANS-PNS	0,989	/1-MP	0,989
Ar-Pg	0,978	/1-(A-Pg)	0,998
Go-Ar	0,994	OP-FH	0,979
Pg-Go	0,986	G'-Sn-Pg'	0,994
Ar-Go-Me	0,971	Pn-Sn-UI	0,980
N-ANS	0,969	UI-Is	0,990
ANS-Me	0,970	A-Sn	0,948
NF-FH	0,996	Pg-Pg'	0,956
MP-FH	0,978	SNA	0,957
N-A-Pg	0,996	SNB	0,959
A-B (OP)	0,995	ANB	0,847
N-A (FH)	0,998	Y-axis	0,961
N-B (FH)	0,997	Intervalle fiabilité	0,847-0,999

Tableau V : Valeurs des tests de fiabilité ainsi que l'intervalle pour les mesures céphalométriques latérales.

4.4 Mesures céphalométriques latérales

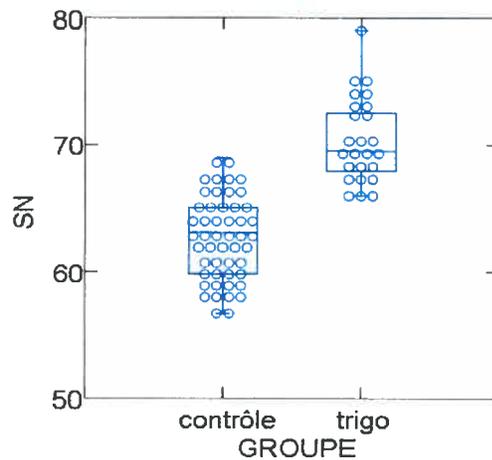
Les valeurs des 35 mesures céphalométriques latérales du groupe témoin ont été analysées et comparées avec les données du groupe contrôle (latérale). Présentation dans les tableaux ci-dessous de la moyenne ainsi que la valeur du 'p' après analyse statistique avec un 'two-sample t-test' et une correction de Bonferroni. Les résultats obtenus sont compilés dans les tableaux VI à XII. De plus, des graphiques ont été créés afin de mieux visualiser les résultats.

4.4.1 Valeurs céphalométriques pour la base crânienne

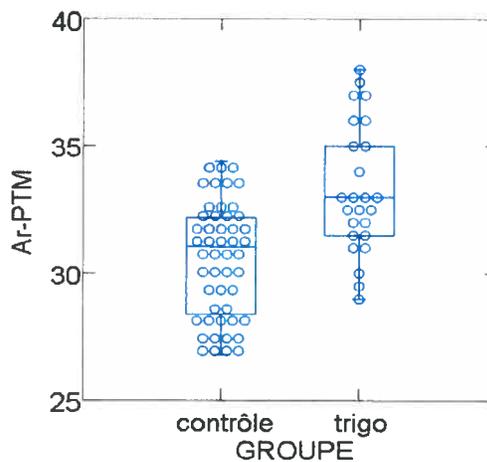
Parmi les moyennes des mesures céphalométriques analysées pour la base crânienne, seulement les valeurs de S-N, S-Ar, Ar-Ptm et Ba-S sont statistiquement significatives ($p \leq 0,05$). Les mesures de N-S-Ar et Ba-S-N ne sont pas statistiquement significatives.

Valeurs céphalométrique pour la base crânienne			
	Témoin	Contrôle	Valeur du P
S-N	70,34 +/-3,36	62,67 +/-3,19	< 0,001
S-Ar	31,00 +/-3,85	28,20 +/-1,89	<0,001
N-S-Ar	123,04 +/-5,01	123,63 +/-4,13	1,000
Ar-Ptm	33,34 +/-2,53	30,57 +/-2,19	0,001
Ba-S	42,38 +/-2,34	38,61 +/-1,88	< 0,001
Ba-S-N	133,06 +/-5,08	130,89 +/-4,37	1,000

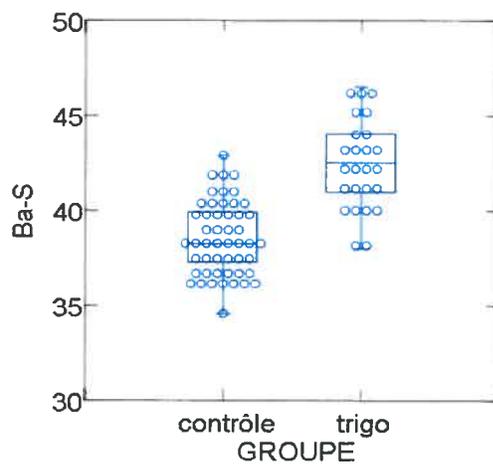
Tableau VI : Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales de la base crânienne pour le groupe témoin et contrôle.



Graphique 1 : Dispersion des valeurs de SN pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles



Graphique 2 : Dispersion des valeurs de Ar-PTM pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



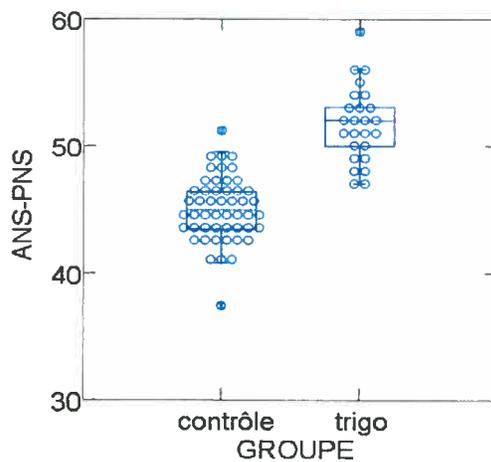
Graphique 3 : Dispersion des valeurs de Ba-S pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.

4.4.2 Valeurs céphalométriques pour le maxillaire et la mandibule

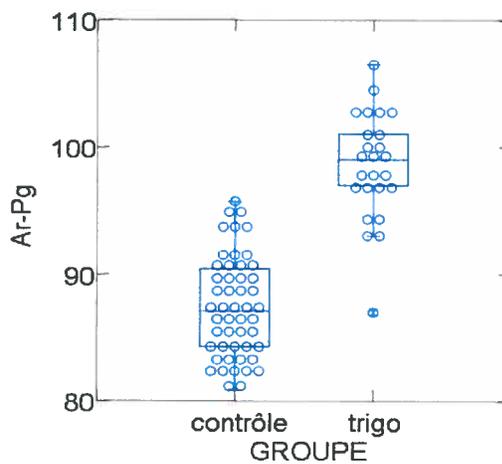
Parmi les moyennes des mesures céphalométriques analysées pour le maxillaire et la mandibule, seulement les valeurs de ANS-PNS, Ar-Pg, Go-Ar et Pg-Go sont statistiquement significatives ($p \leq 0,05$). Les mesures de Ar-Go-Me, SNA, SNB et ANB ne sont pas statistiquement significatives.

Valeurs céphalométrique pour le maxillaire et la mandibule			
	Témoin	Contrôle	Valeur du P
ANS-PNS	51,80 +/-2,86	45,03 +/-2,43	< 0,001
Ar-Pg	98,60 +/-4,23	87,46 +/-3,87	< 0,001
Go-Ar	40,74 +/-3,15	36,23 +/-2,26	< 0,001
Go-Pg(MP)	70,50 +/-3,99	61,53 +/-3,22	< 0,001
Ar-Go-Me	131,08 +/-4,92	129,02 +/-4,41	1,000
SNA	81,66 +/-1,97	81,31 +/-3,13	1,000
SNB	76,26 +/-2,17	76,87 +/-2,63	1,000
ANB	5,36 +/-1,60	4,44 +/-1,87	1,000

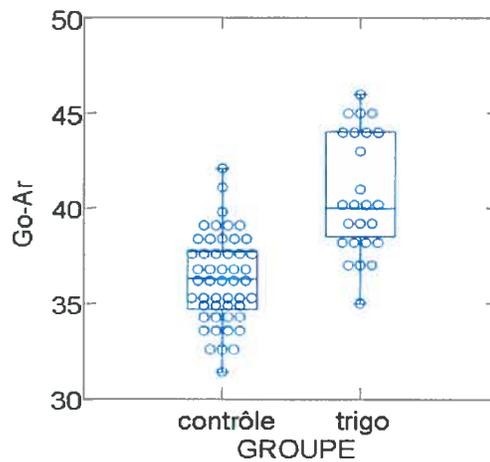
Tableau VII : Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales du maxillaire et de la mandibule pour les groupes témoin et contrôle.



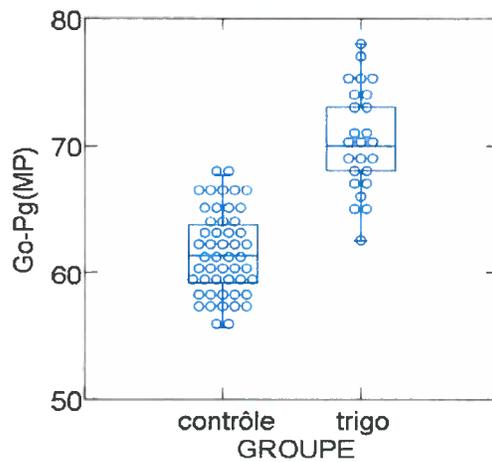
Graphique 4 : Dispersion des valeurs de ANS-PNS pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



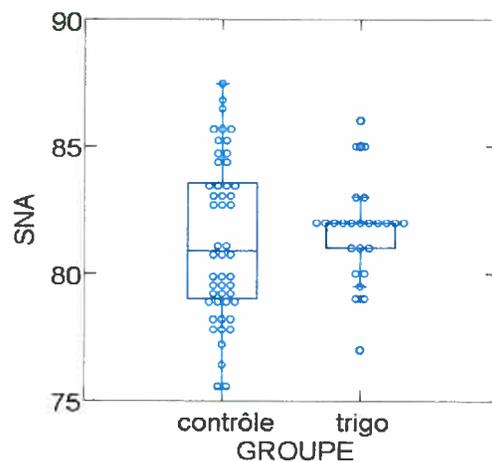
Graphique 5 : Dispersion des valeurs de Ar-Pg pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



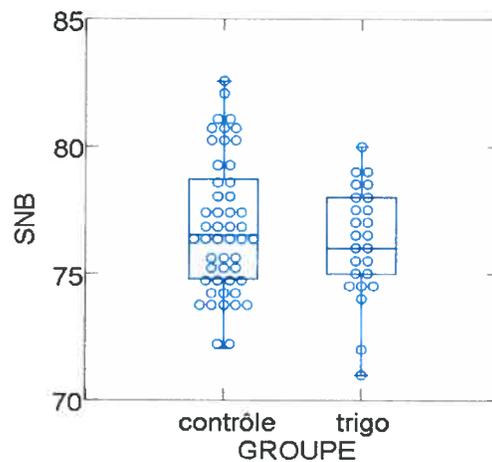
Graphique 6 : Dispersion des valeurs de Go-Ar pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



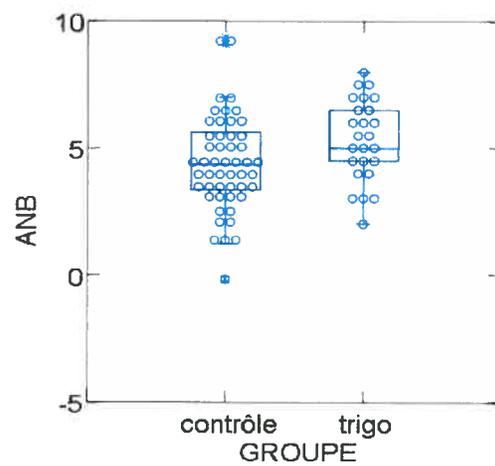
Graphique 7 : Dispersion des valeurs de Go-Pg(MP) pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



Graphique 8 : Dispersion des valeurs de SNA pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



Graphique 9 : Dispersion des valeurs de SNB pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



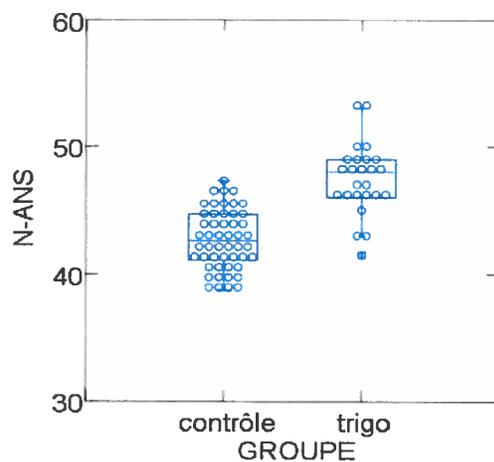
Graphique 10 : Dispersion des valeurs de ANB pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.

4.4.3 Valeurs céphalométriques pour la hauteur faciale

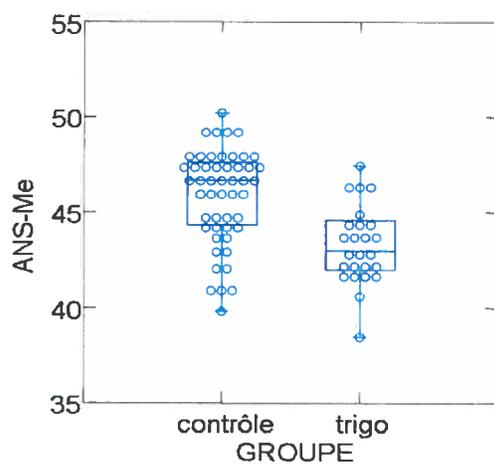
Parmi les moyennes des mesures céphalométriques analysées pour la hauteur faciale, seulement les valeurs de N-ANS et de ANS-Me sont statistiquement significatives ($p \leq 0,05$). Les mesures de NF-FH et de MP-FH ne sont pas statistiquement significatives.

Valeurs céphalométrique pour la hauteur faciale			
	Témoin	Contrôle	Valeur du P
N-ANS	47,44 +/-2,74	42,81 +/-2,31	< 0,001
ANS-Me	62,44 +/-4,99	50,55 +/-3,89	< 0,001
NF-FH	-1,84 +/-3,42	-0,36 +/-2,54	1,000
MP-FH	28,60 +/-4,30	26,76 +/-2,45	1,000

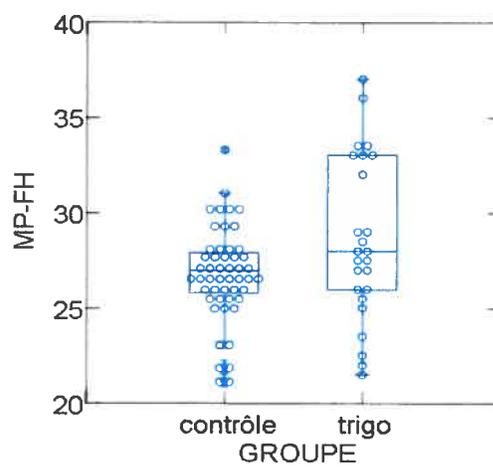
Tableau VIII : Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales de la hauteur faciale pour les groupes témoin et contrôle.



Graphique 11 : Dispersion des valeurs de N-ANS pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



Graphique 12 : Dispersion des valeurs de ANS-Me pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



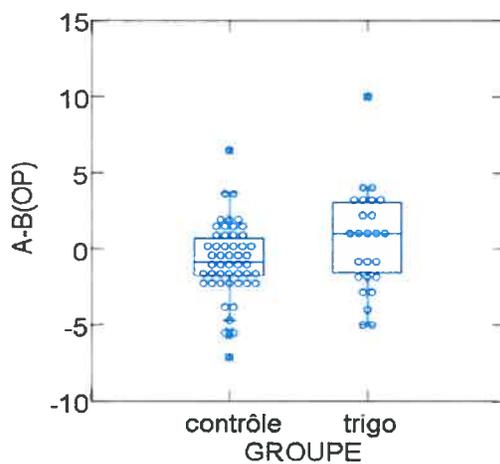
Graphique 13 : Dispersion des valeurs de MP-FH pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.

4.4.4 Valeurs céphalométriques pour le profil facial

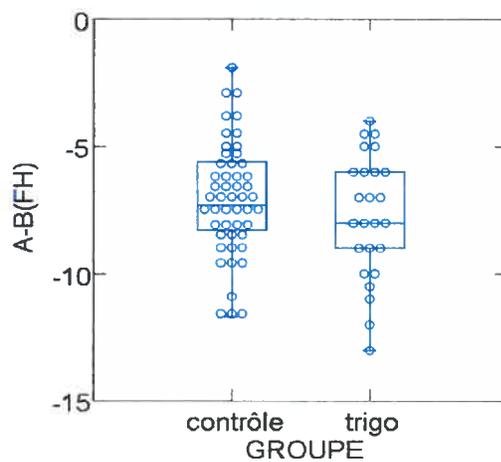
Parmi les moyennes des mesures céphalométriques analysées pour le profil facial, seulement la valeur du Y-axis est statistiquement significative ($p \leq 0,05$). Les mesures de N-A-Pg, A-B (OP), N-A (FH), N-B (FH), N-Pg (FH) et A-B (FH) ne sont pas statistiquement significatives.

Valeurs céphalométrique pour le profil facial			
	Témoin	Contrôle	Valeur du P
N-A-Pg	9,70 +/-3,43	9,06 +/-4,40	1,000
A-B (OP)	0,52 +/-3,36	-0,68 +/-2,39	1,000
N-A (FH)	-0,10 +/-2,09	-1,41 +/-2,52	0,946
N-B (FH)	-7,88 +/-3,35	-8,42 +/-3,68	1,000
N-Pg (FH)	-7,84 +/-3,46	-9,96 +/-4,09	1,000
A-B (FH)	-7,76 +/-2,42	-7,05 +/-2,20	1,000
Y-axis	113,98 +/-4,30	99,61 +/-4,46	< 0,001

Tableau IX : Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales du profil facial pour les groupes témoin et contrôle.



Graphique 14 : Dispersion des valeurs de $A-B(OP)$ pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.



Graphique 15 : Dispersion des valeurs de $A-B(FH)$ pour chacun des patients trigonocéphales et contrôles.

4.4.5 Valeurs céphalométriques pour les tissus mous

Parmi les moyennes des mesures céphalométriques analysées pour les tissus mous, aucune valeur n'est statistiquement significative.

Valeurs céphalométrique pour les tissus mous			
	Témoin	Contrôle	Valeur du P
G'-Sn-Pg'	15,52 +/-3,62	16,05 +/-4,76	1,000
Pn-Sn-UI	115,86 +/-10,76	114,70 +/-9,00	1,000
UI-Is	3,18 +/-2,52	2,48 +/-1,41	1,000
A-Sn	13,58 +/-1,82	13,13 +/-1,24	1,000
Pg-Pg'	11,10 +/-2,44	10,43 +/-1,43	1,000

Tableau X : Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales des tissus mous pour les groupes témoin et contrôle.

4.4.6 Valeurs céphalométriques pour les mesures dentaires

Parmi les moyennes des mesures céphalométriques analysées pour les mesures dentaires, aucune valeur n'est statistiquement significative ($p \leq 0,05$).

Valeurs céphalométrique pour les mesures dentaires			
	Témoin	Contrôle	Valeur du P
1/-FH	111,70 +/-5,72	106,96 +/-7,19	0,141
1/-I	127,62 +/-6,48	131,98 +/-10,59	1,000
/I-MP	92,64 +/-3,68	94,33 +/-5,64	1,000
/I-(A-Pg)	1,90 +/-1,70	1,04 +/-1,90	1,000
OP-FH	11,16 +/-3,02	11,16 +/-2,33	1,000

Tableau XI : Moyennes et valeur du 'p' pour les valeurs céphalométriques latérales des mesures dentaires pour les groupes témoin et contrôle.

4.5 Mesures céphalométriques postéro-antérieures

Les valeurs des 4 mesures céphalométriques postéro-antérieures du groupe témoin ont été analysées et comparées avec les données du groupe contrôle (postéro-antérieure). Présentation dans le tableau ci-dessous de la moyenne ainsi que la valeur du 'p' après analyse statistique avec un 'One-sample t-test'. Les résultats obtenus sont compilés dans le tableau XII.

Parmi les moyennes des mesures céphalométriques postéro-antérieures analysées, seulement les valeurs bi-goniales, bi-condyles et bi-maxillaires sont statistiquement significatives ($p \leq 0,05$). La mesure bi-nasale n'est pas statistiquement significative.

Valeurs céphalométrique postéro-antérieure				
	Témoin		Contrôle	Valeur du P
	Moyenne	Intervalle de 95%	Moyenne	
Bi-goniale	87,42 +/-7,47	84,34 à 90,50	83,40	0,013
Bi-condyles	105,58 +/-4,87	103,57 à 107,59	93,16	< 0,001
Bi-nasale	24,70 +/-2,83	23,53 à 25,87	24,43	0,638
Bi-maxillaires	60,34 +/-7,28	57,34 à 63,34	63,72	0,029

Tableau XII : Moyennes et valeurs du 'p' pour les valeurs céphalométriques postéro-antérieures pour les groupes témoin et contrôle

DISCUSSION

5. Discussion

5.1 Distribution selon le sexe

Le groupe témoin (trigonocéphale) comprend 25 patients, dont 8 filles et 17 garçons. On retrouve donc 32% de filles et 68% de garçons. Dans notre étude, on retrouve donc un ratio de 2 : 1 en faveur des garçons atteints de craniosynostose de la suture métopique. Ces résultats sont similaires aux études publiées par DiRocco et al. (1989) et de Friede et al. (1990).

Lorsque nous comparons, au niveau statistique, les groupes témoin et contrôle (céphalométrie latérale), nous constatons que la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p=1,000$). Puisque les données brutes du groupe contrôle (postéro-antérieure) ne sont pas disponibles, nous avons fait l'analyse statistique en tenant compte du pourcentage de garçons et de filles dans le groupe trigonocéphale. Nous avons donc donné la même valeur d'impact aux garçons et filles du groupe contrôle (postéro-antérieure) que celles attribuées au groupe trigonocéphale.

5.2 Discussion des valeurs céphalométriques pour la base crânienne

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour la base crânienne, il existe, de façon générale, une différence statistiquement et cliniquement significative entre le groupe témoin et le groupe contrôle. On remarque que la longueur de la base crânienne est augmentée dans le sens antéro-postérieur. Ceci s'illustre par l'augmentation des valeurs de S-N, S-Ar, Ar-Ptm ainsi que de Ba-S. La fermeture prématurée de la suture métopique dirigerait possiblement une croissance compensatoire à la base du crâne

créant ainsi un allongement de celle-ci sur tout son axe antéro-postérieur. La fermeture prématurée de la suture métopique, par contre, n'affecterait pas l'angulation de la base crânienne : les valeurs de N-S-Ar et Ba-S-N étant similaires à celles du groupe contrôle.

5.3 Discussion des valeurs céphalométriques pour le maxillaire et pour la mandibule

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour le maxillaire et pour la mandibule, il existe, de façon générale, une différence statistiquement et cliniquement significative entre le groupe témoin et le groupe contrôle. On remarque que la longueur du maxillaire supérieur (ANS-PNS), la dimension de la mandibule (Ar-Pg), la hauteur de la branche montante (Go-Ar) ainsi que la longueur du corps de la mandibule (Pg-Go) sont augmentées. Toutefois, les mesures de l'angle gonial (Ar-Go-Me), de SNA, de SNB et de ANB ne sont pas statistiquement significatives. Ces derniers résultats nous suggèrent que la relation squelettique entre le maxillaire et la mandibule est normale pour les patients atteints de trigonocéphalie (représentée par les mesures SNA, SNB et ANB normales). Il serait donc faux de croire que les patients trigonocéphaliques sont plus classe II que les patients normaux. Les valeurs céphalométriques analysées nous permettent tout de même d'estimer qu'il existe une certaine compensation squelettique afin de remédier à la fermeture prématurée de la suture métopique. La base crânienne est plus longue dans le sens antéro-postérieur et il est possible que cette compensation se répercute sur les structures osseuses sous-jacentes. Ainsi, il se peut que le maxillaire accomode sa croissance pour suivre cette compensation antéro-postérieure de la base du crâne, créant ainsi une augmentation de ses dimensions. Il en serait de même pour la mandibule dont la croissance suit les mêmes stimuli compensatoires des

structures sus-jacentes, créant les mêmes augmentations de dimensions (Ar-Pg, Go-Ar et Pg-Go).

5.4 Discussion des valeurs céphalométriques pour la hauteur faciale

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour la hauteur faciale, il existe, de façon générale, une différence statistiquement et cliniquement significative entre le groupe témoin et le groupe contrôle. On remarque que la hauteur faciale antérieure supérieure et la hauteur faciale antérieure inférieure sont augmentées par rapport au groupe contrôle (N-ANS et ANS-Me). Toutefois, l'inclinaison du plan palatin par rapport à FH et l'inclinaison du plan mandibulaire par rapport à FH sont normales lorsque comparées au groupe contrôle. L'augmentation de la hauteur faciale peut s'expliquer par le fait que la base crânienne subit une croissance compensatoire antéro-inférieurement. Cette compensation pourrait déplacer le maxillaire supérieur vers le bas, augmentant ainsi la hauteur faciale. Le même effet compensatoire vertical pourrait se faire sentir au niveau de la mandibule qui, elle, s'articule avec la base du crâne via les fosses glénoïdes, en plus de son articulation avec le maxillaire supérieur, augmentant ainsi ses dimensions verticales.

5.5 Discussion des valeurs céphalométriques pour le profil facial

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour le profil facial, il existe seulement une valeur (Y-axis) pour laquelle on note une différence statistiquement et cliniquement significative entre le groupe témoin et le groupe contrôle. Comme mentionné plus haut, la croissance compensatoire fait en sorte que l'on obtient une relation squelettique ainsi qu'un profil comparables au groupe contrôle (valeur de N-A-Pg, A-B(OP), N-A(FH), N-

B(FH), N-Pg(FH) et A-B(FH)). Le Y-axis représente, en partie, la dimension de la mandibule. Il est donc normal d'obtenir une valeur augmentée du Y-axis puisque la mandibule des patients trigonocéphaliques est plus volumineuse que celle des patients du groupe contrôle.

5.6 Discussion des valeurs céphalométriques pour les tissus mous

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour les tissus mous, il existe une différence entre les valeurs céphalométriques du groupe témoin et celles du groupe contrôle. Cependant, cette différence n'est toutefois pas statistiquement et cliniquement significative.

5.7 Discussion des valeurs céphalométriques pour les mesures dentaires

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour les mesures dentaires, il n'existe aucune différence statistiquement et cliniquement significative.

5.8 Discussion des valeurs céphalométriques postéro-antérieures

En examinant attentivement les valeurs obtenues pour l'analyse postéro-antérieure, il existe, de façon générale, une différence statistiquement et cliniquement significative entre le groupe témoin et le groupe contrôle. La distance bi-goniales et bi-condyles des patients atteints de trigonocéphalie est supérieure à celle des patients du groupe contrôle. Ceci peut être témoin d'une croissance augmentée de la base crânienne non seulement dans le sens antéro-postérieur mais également dans le sens transverse. La

croissance de la mandibule s'adapte donc à la position des fosses glénoïdes qui a pour effet d'augmenter la distance inter-condylienne et inter-goniale. Ceci confirme encore une fois que la mandibule des trigonocéphaliques s'avère plus volumineuse que celle des patients du groupe contrôle. La distance bi-nasale des patients trigonocéphaliques n'est toutefois pas statistiquement et cliniquement différente de celle des patients du groupe contrôle. En ce qui concerne la distance bi-maxillaire, on remarque une différence statistiquement et cliniquement significative. La valeur obtenue pour le groupe témoin est inférieure à celle obtenue par le groupe contrôle. Cette observation nous permet de noter une déficience transverse au maxillaire supérieur des patients trigonocéphaliques lorsque comparés avec les patients du groupe contrôle. Ceci peut être témoin de l'effet restrictif de la fusion précoce de la suture métopique. Cette effet restrictif de croissance transverse frontale centrale antérieure pourrait se répercuter sur la croissance transverse des structures faciales antérieures, comme pour les orbites (ie, association connue de trigonocéphalie et hypotélorisme), et pouvant expliquer nos trouvailles sur la distance bi-maxillaire.

CONCLUSIONS

6. Conclusions

Les patients atteints de trigonocéphalie, lorsque comparés avec des patients sans atteintes, présentent :

1. Une base crânienne plus longue antéro-postérieurement.
2. Un maxillaire supérieur plus long, toutefois bien positionné antéro-postérieurement.
3. Une déficience transverse du maxillaire supérieur.
4. Une plus grande mandibule dans toutes les dimensions.
5. Une plus grande distance bi-condyles et bi-goniale.
6. Une relation squelettique normale entre le maxillaire supérieur et la mandibule.
7. Une augmentation de la hauteur faciale antérieure supérieure et inférieure.
8. Un profil facial normal.
9. Des tissus faciaux normaux.
10. Des valeurs céphalométriques normales pour les mesures dentaires.
11. Finalement, mentionnons que l'objectif principal de cette étude est atteint. En effet, nous sommes en mesure de répondre aux deux hypothèses de recherches suivantes :
 - a. Les patients trigonocéphaliques n'ont pas plus de malocclusions dento-squelettiques de classe II que la population en général.
 - b. Les patients trigonocéphaliques ont plus de déficience transverse du maxillaire supérieur que la population en général.

BIBLIOGRAPHIE

7. Bibliographie

1. Aberg, T., Wozney, J., Thesleff, I. (1997). Expression patterns of bone morphogenetic proteins (Bmps) in the developing mouse tooth suggest roles in morphogenesis and cell differentiation. *Devel Dyn.* 210: 383-396.
2. Alderman, B.W., Bradley, C.M., Greene, C., Fernbach, S.K., Baron, A.E. (1995). Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Teratology.* 50(1):13-18.
3. Aleck, K.A., Bartley, D.L. (1997). Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet.* 72: 253-256.
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. Arnaud, E., Renier, D., Marchac, D. (1995). Prognosis for mental function in scaphocephaly. *Neurosurg.* 83:476-479.
6. Anderson, F.M. (1981). Treatment of coronal and metopic synostosis: 107 cases. *Neurosurgery.* 8: 143-149.
7. Anderson, F.M., Gwinn, J.L., Todt, J.C. (1962). Trigonocephaly: Identity and surgical treatment. *J Neurosurg.* 19: 723-730.
8. Anderson, F.M., Geiger, L. (1965). Craniosynostosis. A survey of 204 cases. *J Neurosurg.* 22: 229-240.
9. Anderson, F.M., Gomes, S.P. (1968). Craniosynostosis: Review of the literature and indications for surgery. *Acta Paediatr. Scand.* 57: 47-54.
10. Azimi, C., Kennedy, S.J., Chitayat, D., Chakraborty, P., Clarke, J.T., Forrest, C., Teebi, A.S. (2003). Clinical and genetic aspects of trigonocephaly: a study of 25 cases. *Am J Med Genet.* 117A:127-135.

11. Bertelsen, T.I. (1958). The premature synostosis of the cranial sutures. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 51: 1-174.
12. Beresford, E.B. (1991). Uncertainty and the shaping of medical decisions. *Hastings Cent Rep.* 21(4): 6-11.
13. Bishara, S.E., (2001). Textbook of Orthodontics. WB Saunders Company. Philadelphia.
14. Burdi, A., Feingold, M., Larsson, K.S., Leck, I., Zimmerman, E.F., Fraser, F.C. (1972). Etiology and pathogenesis of congenital cleft lip and cleft palate, and NIDR state of the art report. *Teratology.* 6(3): 255-270.
15. Char, F., Herthy, J.B., Wilson, R.S., Dungen, W.T (1978). Patterns of malformation of infant exposed to gastrointestinal anticonvulsivants. Paper presented at *the Birth Defect Meeting.* San Francisco, June.
16. Chung, C.S., Myriantopoulos, 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.
17. Cohen, M.M. Jr (1986). Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation, and management. New York: Raven Press.
18. Cohen, M. (1977). Genetic perspectives on craniosynostosis and syndromes with craniosynostoses. *J. Neurosurg.* 886-898.
19. Cohen, M.M., Jr. (1997). Short-limb skeletal dysplasias and craniosynostoses: What do they have in common? *Pediatr. Radiol.* 27: 442-446.
20. Cohen, M.M., Jr. (1980). Perspectives on craniosynostosis. *West. Journ. Med.* 132: 507-513.
21. 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.

22. Coleman, E.N., Foote, J.B. (1954). Craniostenosis with familial Rickets. *Br. Med. J.* 1: 561-562.
23. Collman, H., Sorenson, N., Krauss, J. (1996). Consensus on trigonocephaly. *Child's Nerv Syst.* 12: 664-668.
24. Cristofori, G., Filippi, G. (1992). Saethre-Chotzen syndrome with trigonocephaly. *Am J Med Genet.* 44: 611-614.
25. Daneman, D., Howard, N.J. (1980). Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in the later years. *J. Pediatr.* 97: 257-259.
26. Debiais, 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.
27. Decker, J.D., Hall, S.H. (1985). Light and electron microscopy of the newborn sagittal suture. *Anat Rec.* 212:81-9.
28. De Grouchy, J., Turleau, C. (1982). 'Atlas des maladies chromosomiques.' Paris: Expansion Scientifique Française.
29. Delashaw, J.B., Persing, J.A., Broaddus, W.C., Jane, J.A. (1989). Cranial Vault growth in craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 70 : 159-165.
30. Dhellemmes, P., Pellerin, P.H., Lejeune, P.J., Lepoutre, F. (1986). Surgical treatment of trigonocephaly. Experience with 30 cases. *Childs Nerv Syst.* 2: 228-232.
31. Di Rocco, C., Velardi, F., Ferrario, A., Marchese, E. (1996). Metopic synostosis: in favour of a 'simplified' surgical treatment. *Child's Nerv Syst.* 12: 654-663.
32. Di Rocco, C., Marchese, E., Velardi, F. (1989). Craniosynostosi metopica. Risultati chirurgici in 35 casi operati sotto l'anno di eta. *Minerva Pediatr.* 41: 559-564.

33. Dlouhy, S.R., Christian, J.C., Haines, J.L., Conneally, P.M., Hodes, M.E. (1987). Localization of the gene for a syndrome of X-linked skeletal dysplasia and mental retardation to Xq27-qter. *Hum Genet.* 75: 136-139.
34. Dominguez, R., Oh, K.S., Bender, T., Girdany, B.R. (1981). Uncomplicated trigonocephaly: A radiographic affirmation of conservative therapy. *Radiology.* 140.
35. Enlow, D.H., Hans, M.G. (1996). Essentials of facial growth. (Philadelphia, W.B. Saunders).
36. 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.
37. Enlow, D.H. (1990). Handbook of Facial Growth (New York: Saunders).
38. Eppley, B.L., Sadove, A.M. (1994). Surgical correction of metopic suture synostosis. *Clin Plastic Surg.* 21: 555-562.
39. Fearon, J.A., Kolar, J.C., Munro, J.R. (1996). Trigonocephaly associated hypotelorisme: is treatment necessary? *Plast Reconstr Surg.* 97: 503-509.
40. Ferreira-Assencio, V.J., Abraham, R., Veiga, J.C.E., dosSantos, K.C. (2001). Cranioestenose da sutura metopica, efeito teratogenico do valproato de sodio. *Arq Neuropsiquiatr.* 59(2-B):417-420.
41. Fraser, D. (1957). Hypophosphatasia. *Am. J. Med.* 22: 730-746.
42. Friede, H., Alberius, P., Lilija, J., Lauritzen, C. (1990). Trigonocephaly: Clinical and cephalometric assessment of craniofacial morphology in operated and non-operated patients. *Cleft Palate J.* 27: 362-367.
43. Fryns, J., Hendrickx, G. (1996). Malformative syndrome with trigonocephaly, shallow orbits, ptosis, growth and mental

- retardation. De Novo autosomal reciprocal t(9:13) (Q32;Q22) in a male patient. *Ann Genet.* 39: 51-53.
44. Furtwangler, J.A., Hall, S.H., Koskinen-Moffett, L.K. (1985). Sutural morphogenesis in the mouse calvaria: the role of apoptosis. *Acta Anat.* 124:74-80.
45. Ganan, Y., Macias, D., Duterque-Coquillaud, M., Ros, M.A., Hurle, J.M. (1996). Role of TGF betas and BMPs as signals controlling the position of the digits and the areas of interdigital cell death in the developing chick limb at pod. *Development.* 122: 2349-2357.
46. Gault, D.T., Renier, D., Marchac, D., Jones, B. (1992). Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plat. Reconst. Surg.* 90: 377.
47. Graham, J.M. Jr. (1988). Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders.
48. Graham, J. M. Jr. (1983). Alteration of head shape as a consequence of fetal head constraint. *Semin. Perinatol.* 7: 257-269.
49. Graham, J.M., Smith, D.W. (1980). Metopic craniostenosis as a consequence of fetal head constraint: Two interesting experiments of nature. *Pediatrics.* 65:1000-1002.
50. Graham, J.M. Jr., deSaxe, M., Smith, D.W. (1979). Sagittal craniostenosis: Fetal head constraint as one possible cause. *J Pediatr.* 95: 747-751.
51. Hersh, J.H., Groom, K.R., Yen, F.F., Verdi, G.D. (1998). Changing phenotype in Floating-Harbor syndrome. *Am J Med Genet.* 76: 58-61.
52. Higginbottom, M.C., Jones, K.L., James, H.E. (1980). Intrauterine constraints and craniosynostoses. *Neurosurgery* 6: 39-44.
53. Hinojosa, J., Esparza, M.J., Munoz, R., Salvan, A., Romance, J.F., Alen, A.M. (2002), Surgical treatment of trigonocephalies and associated hypotelorism. *Neurocirugia.* 13: 437-445.

54. Hirano, A., Akita, S., Fujii, T. (1995). Craniofacial deformities associated with juvenile hyperthyroidism. *Cleft Palate Craniofacial J.* 32: 328-333.
55. 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.
56. Hunter, A.G., Rudd, N.L. (1977). Craniosynostosis. II. Coronal Synostosis: its familial characteristics and associated clinical findings in 109 patients lacking bilateral polysyndactyly or syndactyly. *Teratology* 15: 301-309
57. Huret, J., Leonard, C., Forestier, B., Rethoré, M., Lejeune, J. (1988). Eleven cases of del(9p) and features from 80 cases. *J Med Genet.* 25: 741-749.
58. 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 applied FGF2. *Development.* 124: 3375-3384.
59. 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.
60. Jabs, E.W., Li, X., Scott, A.F., Meyers, G., Chen, W., Eccles, M., Mao, J.I., Charnas, L.R., Jackson, C.E., Jaye, M. (1994). Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet.* 8:275-279.
61. Jacobi, A. (1894). 'Non nocere.' *Med Rec.* NY 14: 18-23.
62. Johansen, V.A., Hall, S.H. (1982) Morphogenesis of the mouse coronal suture. *Acta Anat.* 114:58-67
63. Jones, M.C. (1988). Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J.* 12:356-368.

64. Jonhston, M.C., Bronsky, P.T. (1995). Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 6: 368-422.
65. Juriloff, D.M., Trasler, D.G. (1976). Test of the hypothesis that embryonic face shape is a causal factor in genetic predisposition to cleft lip in mice. *Teratology.* 14: 35-42.
66. 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.
67. Kapp-Simon, K.A. (1998). Mental development and learning disorders in children with single suture synostosis. *Cleft Palat. J.* 35: 197.
68. King, J. (1942). Oxycephaly. *Ann Surg.* 115: 488-506.
69. Kokich, V.G. (1986). The biology of sutures. In M.M. Cohen, Jr. (ed.), *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management.* (New York: Raven Press), 81-103.
70. Kokich, V.G. (1976). Age changes in the human frontozygomatic suture from 20 to 95 years. *Am J Orthod.* 69:411-30.
71. Koskinen, L. (1977). Adaptive sutures. Changes after unilateral masticatory muscle resection in rats. A microscopic study. *Proc Finn Dent Soc.* 73(suppl X): 1-80.
72. Krogman, W.M. (1978). *The Human Skeleton in Forensic Medicine* (Springfield: Charles C. Thomas).
73. 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.
74. Lajeunie, E., Le Merrer, M., Bonaiti-Pellie, C., Marchac, D., Renier, D. (1996). Genetic study of scaphocephaly. *Am. J. Med. Genet.* 62: 282-285.

75. 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.
76. Lajeunie, E., Barcik, U., Thorne, J.A., Ghouzzi, V.E., Bourgeois, M., Renier. (2001). Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg.* 95(5): 778-82.
77. 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.
78. 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.
79. Lane, L.C. (1892). Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *J Am Med Assoc.* 18: 49-50.
80. Leonard, C.O., Ralston, C., Carey, J.C., Morales, L. (1987). Craniosynostosis and facial dysmorphism due to maternal graves disease. *Clin Res.* 35: 225A.
81. Liu, Y.H., Tang, Z., Kundu, R.K., Wu, L., Luo, W., Zhu, D. (1999). Msx2 gene dosage influences the number of proliferative osteogenic cells in growth centers of the developing murine skull: a possible mechanism for MSX2-mediated craniosynostosis in humans. *Dev Biol.* 205: 260-274.
82. McCarthy, J.G., Reid, C.A. (1980). Craniofacial synostosis in association with vitamin D resistant Rickets. *Ann. Plast. Surg.* 4: 149-153.
83. 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.
84. Meyers, E.N., Martin, G.R. (1999). Differences in left-right axis pathways in mouse and chick: functions of FGF8 and SHH. *Science.* 285: 403-406.
85. Miller, C., Losken, W., Towbin, R., Bowen, A., Mooney, M., Towbin, A., Faix, R. (2002). Ultrasound Diagnosis of Craniosynostosis. *Cleft Palate – Craniofacial Journal.* 39(1): 73-80.
86. Milunsky, A., Graef, J.W., Gaynor, M.F. Jr (1968). Methotrexate induced congenital malformations. *J Pediatr.* 72: 790-795.
87. Moss, M.L., Young, R.W. (1960). A functional approach to craniology. *Am J Phys Anthropol.* 18:281-92.
88. Moss, M.L. (1972). Twenty years of fonctionnal cranial analysis. *Am J Orthod.* 61: 479-485.
89. Mouradian, W. (1998). Controversies in the Diagnosis and Management of Craniosynostosis: A Panel Discussion. *Cleft Palate – Craniofacial Journal.* 35(3):190-193.
90. Muenke, M., Gripp, K., Mc Donal-g-Mcgin, 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.
91. Muenke, M., Schell, U., Hehr, A., Robin, N.H., Losken, H.W., Schinzel, A., Pulleyn, L.J., Rutland, P., Reardon, W., Malcolm, S. (1994). A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet.* 8: 269-274.
92. Neubuser, A., Peters, H., Balling, R., Martin, G.R. (1997). Antagonistic interactions between FGF and BMP signalling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell.* 90: 247-255.

93. Oldridge, M., Lunt, P.W., Zackai, E.H., McDonald-McGinn, D.M., Muenke, M., Moloney, D.M., Twigg, S.R.F., Heath, J.K., Howard, T.D., Hoganson, G., Gagnon, D.M., Jabs, E.W., Wilkie, A.O.M. (1997). Genotype-phenotype correlations for nucleotide substitutions in the IgII-IgIII linker of FGFR2. *Hum Mol Genet.* 6:137-143.
94. Opitz, J.M., Johnson, R.C., McCreadie, S.R., Smith, D.W. (1969). The C syndrome of multiple congenital anomalies. *Birth Defects.* 5(2): 161-166.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Opperman, L.A.(2000). Sutures in intramembraneous bone growth sites. *Develop. Dyn.* 219: 472-485.
99. Otto, A.W. (1830). Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Berlin: Rucker.
100. Panchal, J., Uttchin, V. (2003). Management of Craniosynostosis. *Plast. Reconstruct. Surg.* 111(6): 2032-2049.
101. Park, E.A., Powers, G.F. (1920). Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities. *Am J Dis Child.* 20:235-315.

102. Persing, J.A., Edgerton, M.T., Jane, J.A. (1989). *Scientific Foundations and Surgical Treatment of Craniosynostosis*. Baltimore: Williams and Wilkins.
103. Persing, J. (1996). Avoid needless skull surgeries by pinpointing cause. *Am Acad Pediatr News*. 12(9): 13.
104. Posnick, J.C., Lin, K.Y., Chen, P., Armstrong, D. (1994). Metopic synostosis: quantitative assessment of presenting deformity and surgical results based on CT scans. *Plast Reconstruct Surg*. 93: 16-24.
105. Proffit, W.R., Field, H.W. Jr. (2000). *Contemporary Orthodontics*. 3rd Ed. Mosby.
106. Reardon, W., Winter, R.M., Rutland, P., Pulleyn, L.J., Jones, B.M., Malcolm, S. (1994). Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet*. 8:98.
107. 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.
108. Reilly, B.J., Leeming, J.M., Fraser, D. (1964). Craniosynostosis in the rachitic spectrum. *J. Pediatr*. 64: 396-405.
109. Rice, D.P.C., Kim, H.J., Thesleff, I. (1999). Apoptosis in calvarial bone and suture development. *Eur J Oral Sci*. 107: 265-275.
110. Riggs, W., Wilrow, R.S., Eteldorf, J.N. (1972). Neonatal hyperthyroidism with accelerated skeletal maturation, craniosynostoses and brachydactyly. *Radiology*. 105: 621-625.
111. Ross, R.B., Johnston, M.C. (1978). *Cleft Lip and Palate* (New York: Robert E. Krieger Publ. Co.).
112. Roth, D.A., Bradley, J.P., McMullen, H.F., McCarthy, 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.

113. Rutland, P., Pulleyn, L.J., Reardon, W., Baraitser, M., Hayward, R., Jones, B. (1995). Identical mutations in FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet.* 9: 173-178.
114. Sargent, C., Burn, J., Baraitser, M., Pembrey, M.E. (1985). Trigenocephaly and the Opitz C Syndrome. *J Med Genet.* 2: 39-45.
115. Sarnat, B.G. (2000). Molecular genetic classification of central nervous system malformations. *J Child Neurol.* 15: 675-687.
116. Satoh, K., Uemura, T., Hamajima, A., Iwata, T. (1994). Cranial reshaping of rare concordant dizygotic twins with trigonocephaly. *Plast Reconstr Surg.* 93: 172-177.
117. Say, B., Meyer, J. (1981). Familial trigonocephaly associated with short stature and developmental delay. *Am J Dis Child.* 135: 711-712.
118. Shahinian, H.K., Jackle, R., Soojian, M. (1998). Obstetrical factor governing the ethiopathogenesis of lambdoid synostosis. *Am. J. Perinatol.* 15: 281-286.
119. Shillito Jr, J., Matson, D. (1968). Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics.* 41:829-853.
120. Siegel, M.I., Mooney, M.P. (1986). Palatal width growth rates as the genetic determinant of cleft palate induced by vitamin A. *J Craniofac Genet Devel Biol Suppl.* 2: 187-191.
121. Sidoti, E.J., Marsh, J.L., Marty-Grames, L., Noetzel, M.J. (1996). Long term studies of metopic synostosis: frequency of cognitive impairment and behavioral disturbances. *Plast. Reconstr Surg.* 97:276-281.
122. Sloan, G.M., Wells, K., Raffel, C., McComb, G. (1997). Surgical Treatment of Craniosynostosis: Outcome Analysis of 250 Consecutive patients. *Pediatrics.* 100(1): 1- 9.

123. Speltz, M.L., Endriga, M.C., Mouradian, W.E. Presurgical and postsurgical mental and psychomotor development in infants with saggital synostosis. *Cleft Palat. Craniof. J.* 34: 374.
124. Sperber, G.H. (1989). Craniofacial embryology. Toronto: Wright.
125. Spranger, J., Benirschke, K., Hall, J.G., Lenz, W., Lowry, R.B., Opitz, J.M., Pinsky, L., Schwarazacher, H.G., Smith, D.W. (1982). Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr.* 100: 160-165.
126. Tartaglia, M., Bordoni, V., Velardi, F., Basile, R.T., Saulle, E., Tenconi, R., DiRocco, C., Battaglia, P.A. (1999). Fibroblast growth factor receptor mutational screening in newborns affected by metopic synostosis. *Child's Nerv Syst.* 15: 389-394.
127. Ten Cate, A.R., Freeman, E., Dickinson, J.B. (1977). Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod.* 71:622-36.
128. Vergato, L.A., Doerfler, R.J., Mooney, M.P., Siegel, M.I. (1997). Mouse palatal width growth rates as an 'at risk' factor in the development of cleft palate induced by hypervitaminosis A. *J Craniofac Gen Devel Biol.* 17: 204-210.
129. Virchow, R. (1851). Uber den Cretinismus, namentlich in Franken, und uber pathologisch Schadelformen. *Verh. Phys. Med. Gesell. Wurzburg.* 2: 230-270.
130. Vu, H.L., Panchal, J., Parker, E.E., Levine, N.S., Francel, P. (2001). The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3d scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg.* Nov; 12(6): 527-32.
131. Warren, S., Longaker, M. (2001). The Pathogenesis of Craniosynostosis in the Fetus. *Yonsei Medical Journal.* 42(6): 646-659.

132. Weinmann, J.P., Sicher, H. *Bones and Bones. Fundamentals of bone biology.* 2e Édition St-Louis: The CV Mosby Company, 1955.
133. Weinzweig, J., Kirschner, R.E., Farley, A., Reiss, P., Hunter, J., Whitaker, L.A., Bartlett, S.P. (2003). Metopic synostosis: Defining the temporal sequence of normal suture fusion and differentiating it from synostosis on the basis of computed tomography images. *Plast Reconstr Surg.* 112(5): 1211-1218.
134. Wilkie, A.O.M., Slaney, S.F., Oldridge, M., Poole, M.D., Ashworth, G.J., Hockley, A.D., Hayward, R.D., David, D.J., Pulleyn, L.J., Rutland, P., Malcolm, S., Winter, R.M., Reardon, W. (1995). Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 9: 165-172.
135. Wilkie, A.O.M., Wall, S.A. (1996). Craniosynostosis: novel insights into pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 9:146-152.
136. Wilkie, A.O.M., Morriss-Kay, G.M., Jones, E.Y., Heath, J.K. (1995). Functions of fibroblast growth factors and their receptors. *Curr Biol.* 5: 500-507.
137. Wilkie, A.O. (1997). Craniosynostosis: Genes and mechanisms. *Human Molecular Genetic* 6: 1647.
138. Zakarija, M., McKenzie, J.M., Hoffman, W.H. (1986). Prediction and therapy of intrauterine and late-onset neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocr Metab.* 62: 368-371.
139. Zumpano, M.P., Carson, B.S., Marsh, J.L., Vanderkolk, C.A., Richtsmeier, J. (1999). Three-Dimensional Morphological Analysis of Isolated Metopic Synostosis. *The Anatomical Record.* 256:177-188.