



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 147/16

LE SYNDROME DE CROUZON A LA PERIODE NEONATALE

(A propos de 03 Cas Avec Revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/06/2016

PAR

Mlle. ELOUARDI ASSIA

Née le 27 Juillet 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

CROUZON – SYNDROME –CRANIOSTENOSE – FGFR2

JURY

M. BOUHARROU ABDELHAK	PRESIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BANANI ABDELAZIZ	} JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. KHATTALA KHALID	
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	
Mme. ABOURAZZAK SANA	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. HMAMI FOUZIA	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

PLAN

Plan	1
INTRODUCTION	8
PATIENTS ET MÉTHODES	10
OBSERVATIONS	12
RÉSULTATS	40
DISCUSSION	44
I. DÉFINITION	45
II. HISTORIQUE	47
III. RAPPEL EMBRYO-ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE	49
A. Croissance crânio-faciale.....	49
1. Histogénèse	49
2. Croissance du neuro-crâne	50
3. Croissance du viscéro-crâne	55
B. Anatomie	56
1. Système des sutures crânio-faciale	58
2. Système des fontanelles	59
C. Histologie des sutures	60
1. Structure histologique de la suture active	61
2. Réponse histologique de la suture à l'étirement	63
3. Modifications histologiques au cours du temps	64
D. Physiologie des sutures	65
1. Fonction d'union et d'amortissement	65
2. Fonction de rattrapage.....	66
3. Fonction articulaire de mouvement	66
IV. Mécanisme génétique	66

V. PHYSIOPATHOLOGIE	68
A. Conséquences anatomiques	68
B. Conséquences fonctionnelles.....	70
VI. ÉPIDEMIOLOGIE.....	72
VII. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	74
A. Type de description : Forme commune.....	74
1. Malformation du crâne.....	74
2. Malformation de la face	81
B. Forme congénitale	85
C. Syndrome de Crouzon associé à l’Acanthosis Nigricans (CAN)	86
VIII. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE.....	89
A. Examens radiologiques	89
1. Radiologie standard.....	89
2. Echographie	91
3. Tomodensitométrie	94
4. Imagerie par résonance magnétique.....	97
B. Examens génétiques.....	97
C. Immuno–histochimie	97
IX. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	98
A. Syndrome d’Apert.....	98
1. Définition	98
2. Épidémiologie.....	98
3. Aspects clinique	99
4. Génétique.....	102
B. Syndrome de Pfeiffer	102

1. Définition	102
2. Épidémiologie.....	103
3. Aspects cliniques.....	103
4. Diagnostic	106
5. Génétique.....	109
C. Syndrome de Chotzen Saether	110
1. Définition	110
2. Épidémiologie.....	110
3. Diagnostic	110
4. Génétique	111
D. Autres syndromes.....	111
1. Syndrome de Carpenter	111
2. Dysplasie crânio-fronto-nasale.....	112
X. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	114
A. Généralités	114
B. Traitement médical.....	114
C. Traitement chirurgical.....	115
1. Chirurgie du crâne chez le nourrisson.....	116
2. Chirurgie de la face	125
XI. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	128
CONCLUSION	129
RÉSUMÉS.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	135

Liste des abréviations

3D	:	Trois dimensions
AG	:	Age gestationnel
AI	:	Anamnèse infectieuse
Amox	:	Amoxicilline
ATCD	:	Antécédents
BAN	:	Battement des ailes du nez
BIP	:	Diamètre bipariétal
C3G	:	Céphalosporines de troisième génération
CAN	:	Syndrome de Crouzon associé à l'Acanthosis Nigricans
CCMH	:	Concentration Corpusculaire Moyenne d'Hémoglobine
CIA	:	Communication inter auriculaire
CIV	:	Communication inter ventriculaire
CHP	:	Centre hospitalier Périphérique
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CRP	:	Protéine C-Réactive
DD	:	Décubitus dorsal
DDR	:	Date des dernières règles
DFO	:	Diamètre fronto-occipital
dl	:	Décilitre
DR	:	Détresse respiratoire
DSH	:	Déshydratation
ECBU	:	Examen Cytobactériologique des urines
ETF	:	Echographie transfontanellaire

ETT	:	Echographie transthoracique
FGF	:	Fibroblast Growth Factor
FGFR	:	Fibroblast Growth Factor Receptor
GB	:	Globules Blancs
GP	:	Géstité, parité
H	:	Heure
Hg	:	Hémoglobine
HSPM	:	Hépatosplénomégalie
HTA	:	Hypertension artérielle
HTIC	:	Hypertension intracrânienne
IPP	:	Inhibiteurs à pompe à protons
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
IR	:	Insuffisance rénale fonctionnelle
IV	:	Intra-veineux
Jr	:	Jour
Kcl	:	Chlorure de potassium
LA	:	Liquide amniotique
Lymph	:	Lymphocytes
MH	:	Motif d'hospitalisation
Min	:	minute
NaCl	:	Chlorure de sodium
OGE	:	Organes génitaux externes
PC	:	Périmètre crânien
PEC	:	Prise en charge
PDE	:	Poche des eaux

PLQ	:	plaquettes
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
Post-op	:	Post-opératoire
RA	:	Réflexes archaïques
RCIU	:	Retard de croissance intra-utérin
RDB	:	Ration de base
RNN	:	Réanimation néonatale
RPM	:	Rupture prématurée des membranes
Rx	:	Radiographie
SA	:	Semaines d'aménorrhée
SaO2	:	Saturation artérielle en Oxygène
SCS	:	Syndrome de Saether-Chotzen
SG	:	Sérum Glucosé
S.S	:	Score de Silverman
TDM	:	Tomodensitométrie
VB	:	Voie basse
VGM	:	Volume Globulaire Moyen
VH	:	Voie Haute
Vit	:	Vitamine

INTRODUCTION

La maladie de Crouzon, également appelée dysostose crânio-faciale est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, due à une mutation du groupe de gène codant pour le FGFR2, localisé sur le locus q26 du chromosome 10 (1).

Décrite pour la première fois par Crouzon en 1912 (2), il s'agit de la plus fréquente des craniosténoses syndromiques, atteignant un nouveau né sur 25.000 naissances vivantes (1).

Habituellement, La maladie associe une craniosténose à une dysmorphie faciale incluant un hypertélorisme, une hypoplasie du maxillaire supérieur, un nez convexe, des oreilles bas implantées et un prognathisme (2-4).

Dans sa forme congénitale, l'hypoplasie maxillaire supérieure est très importante et responsable de difficultés respiratoires et d'un exorbitisme majeur pouvant menacer les globes oculaires par défaut d'occlusion palpébrale. Le risque d'hypertension intracrânienne et éventuellement la cécité sont particulièrement importants (4,5).

Le diagnostic est essentiellement clinique en post-natal. En anténatal, ce dernier est possible par échographie tridimensionnelle si la forme est précoce avec des anomalies de la forme du crâne (6).

Notre travail s'inscrit dans la perspective d'améliorer notre connaissance de la maladie de Crouzon, dans ses différents aspects : épidémiologique, génétique, diagnostique, thérapeutique et évolutif, afin de mieux cerner la démarche à suivre devant cette entité pathologique.

À la lumière de ces données, nous présentons 3 observations cliniques de nouveau-nés hospitalisés au service de Réanimation Néonatale au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès durant l'année 2015.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une année, allant de Janvier 2015 à Décembre 2015 portant sur trois cas de maladie de Crouzon, pris en charge au service de Réanimation Néonatale du CHU Hassan II de Fès.

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les données suivantes :

- Les données épidémiologiques.
- Les données cliniques.
- Les données morphologiques.
- Les données thérapeutiques.
- Les données évolutives.

Nous allons présenter les trois observations détaillées puis nous allons établir une étude descriptive de ces différentes données et les comparer avec celles de la littérature.

OBSERVATIONS

Observation N° 1

I. IDENTITÉ

Fille de H.E, nouveau-né de sexe féminin, née le 02/07/2015, unique de sa famille, sa mère est âgée de 22 ans, femme au foyer et son père est âgé de 32 ans, journalier de profession, originaire et habitant Fès.

II. MOTIF D'HOSPITALISATION(MH)

Admis au service de réanimation néonatale du CHU de Fès à J6 de vie pour un syndrome dysmorphique avec refus de téter.

III. ANTÉCÉDENTS (ATCD)

A. La grossesse

- Gestité : 1, parité : 1.
- La grossesse était suivie chez un gynécologue privé, de déroulement apparemment normal avec découverte lors de l'échographie du 2^{ème} trimestre d'une dysmorphie crânienne.
- L'âge gestationnel était estimé à 40 semaines d'aménorrhées (SA)
- Pas d'hypertension artérielle (HTA), ni de diabète, ni de métrorragie au cours de la grossesse.
- Les sérologies de la toxoplasmose, rubéole et syphilis étaient négatives.

B. L'accouchement

- La durée de travail était de 16 heures.
- La présentation était céphalique.
- La poche des eaux était rompue 24 heures avant l'accouchement.

- Le liquide amniotique (LA) était teinté fluide.
- La température de la mère était à 37°C.
- L'accouchement s'est déroulé par voie haute pour défaut d'engagement avec rupture prématurée des membranes (RPM) de 24 heures.

C. L'état du nouveau-né à la naissance (Figure 1)

- L'APGAR était à 10/10 à la 1^{ère} minute (min).
- Le cri était vigoureux.
- Pas de cyanose.
- Pas de recours à une réanimation à la naissance.
- Les mensurations à la naissance étaient comme suit :
 - ✓ Le poids était de 2600 g.
 - ✓ La taille était de 47 cm.
 - ✓ Le périmètre crânien était de 30 cm.
- Les critères de maturité : l'âge gestationnel était estimé à 40 SA selon les critères de Valérie Farr avec un poids de naissance à 2600g.
- Pas d'allaitement maternel depuis la naissance.
- Pas de notion de consanguinité chez les parents.
- Pas d'antécédents familiaux de pathologie malformative connue.
- Nouveau né malformé avait des malformations crânio-faciales sévères, abandonné par la famille en salle de naissance, il a été admis au service de réanimation néonatale pour refus de téter et détresse respiratoire.



Figure 1 : Image montrant un nouveau né atteint de Crouzon

A : Nouveau né à J0 de vie.

B : Nouveau né à J6 de vie.

[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

IV. L'EXAMEN À L'ADMISSION

A. L'état général

- Le poids était de 2100 g (une perte de 20% du poids initial).
- La taille était de 47 cm.
- Le périmètre crânien (PC) était de 30 cm.
- La température était à 36,7°C.
- La fréquence respiratoire était à 50 c/min.
- La fréquence cardiaque était à 120 b/min.
- Le temps de recoloration < 3 secondes.
- La saturation en oxygène (SaO₂) était à 90 % à l'air ambiant.

- La glycémie capillaire était à 0.6g/dl.
- Le nouveau né était ictérique sur fond rose, sans cyanose.

B. L'examen crânio-facial

- Synostose crânienne touchant les sutures coronales et lambdoïdes donnant un aspect de crâne en trèfle avec raccourcissement du diamètre antéropostérieur.
- Exorbitisme monstrueux secondaire au double recul du front et du maxillaire donnant une proptose oculaire majeure avec kérato-conjonctivite d'exposition et blépharophémosis (rétraction des cils derrière les globes oculaires).
- Hypoplasie sévère du maxillaire.
- Atrésie choanale bilatérale avec bouche ouverte en permanence.
- Faux rétrognathisme mandibulaire.
- Oreilles bas implantées.

C. L'examen pleuro-pulmonaire

- Le thorax était de morphologie normale.
- Le score de Silverman était à 04/10 avec battement des ailes du nez et tirage sous costal.
- L'auscultation était normale.

D. L'examen neurologique

- Le nouveau-né était conscient, avec un cri vigoureux.
- La mobilité était spontanée des 4 membres mais faible.
- Le tonus axial était faible avec une abolition des réflexes archaïques.

E. L'examen cardio-vasculaire

- Les pouls périphériques (fémoraux) étaient bien perçus.

- L'auscultation cardiaque était normale, n'ayant pas objectivé de souffle cardiaque.

F. L'examen abdomino-pelvien

- Pas d'hépto-splénomégalie (HSMG) ni d'autre masse palpable.
- Les organes génitaux externes étaient de type féminin sans malformation cliniquement évidente.
- Les orifices herniaires étaient libres.
- L'anus était antéposé, de type vulvaire.
- Le méconium était émis à la naissance.

G. L'examen cutanéomuqueux

- Teint ictérique sur fond rose.
- Absence de plis de dénutrition.
- Absence de plis de déshydratation.

H. Ostéo-articulaire

Pas de malformation du rachis ni du squelette périphérique cliniquement évidente.

V. AU TOTAL

C'est un nouveau-né de sexe féminin, admis à J6 de vie pour syndrome malformatif avec refus de téter et détresse respiratoire.

Chez qui l'examen clinique a objectivé un nouveau né ictérique sur fond rose, hypotonique, en DR à 04/10, stable sur le plan hémodynamique, apyrétique, avec au bilan malformatif clinique, présence d'une Pansynostose crânienne, exorbitisme monstrueux, kérato-conjonctivite, blépharophémosis, hypoplasie majeure du maxillaire, faux rétrognathisme, atrésie choanale bilatérale avec des oreilles bas implantées

VI. DIAGNOSTICS ÉVOQUÉS

On conclut à une craniosténose syndromique type Crouzon vue l'atteinte du crâne combinée à celle de la face sans syndactylie.

VII. PRISE EN CHARGE (PEC)

■ La mise en condition initiale a consisté en :

- ↳ Le réchauffement (en couveuse).
- ↳ La mise en place d'une voie veineuse périphérique.
- ↳ La mise sous :
 - ✓ **Ration de base (RDB)** de 110cc/Kg/j de sérum glucosé (SG) 10% + les électrolytes (03 meq/kg/j de NaCl + 02 meq/Kg/j de KCl + 40 mg/Kg/j de Ca²⁺).
 - ✓ **Vitamine (vit) K injectable** (10 mg).
 - ✓ **Antibiothérapie** à base de :
 - C3G à dose de 100 mg/Kg/j.
 - Gentamicine à dose de 3 mg/Kg/j.
 - ✓ **Soins locaux + soins oculaires** (Larmes artificielles+ occlusion palpébrale)
- ↳ Des prélèvements centraux :
 - ✓ **L'hémogramme** a montré
 - Une hémoglobine (HB) à 15.4g/dl.
 - Un taux de globules blancs (GB) à 14.312 éléments/mm³.
 - Un taux de plaquettes (PLQ) à 196.000 éléments/mm³.

- ✓ *La protéine C-Réactive (CRP)* était à 67 mg/l.
- ✓ *L'ionogramme sanguin* a montré:
 - Le sodium à 159 mmol/l.
 - Le potassium à 4.8 mmol/l.
 - L'urée à 0.83 g/l.
 - La créatinine à 6 mg/l.
 - La glycémie à jeun à 1.26 g/l.
 - La calcémie à 102 mg/l.
 - La Bilirubine totale à 141 mg/l.
 - La Bilirubine libre à 129mg/l.
- ✓ *L'hémoculture* : était négative.

■ La Radio thoraco-abdominale de Face a objectivé (Figure 2) :

- Sur le plan pulmonaire : Un Foyer parenchymateux apical droit.
- Pas d'anomalie vertébrale
- Pas de malformation des côtes.



Figure 2: Radiographies thoraco-abdominales de face.

[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

■ Echographie trans-fontanelle (ETF):



Figure 3: Dilatation ventriculaire bilatérale

[Iconographie du service de RNN, CHU Hassan II de Fès]

■ Echographie rénale :

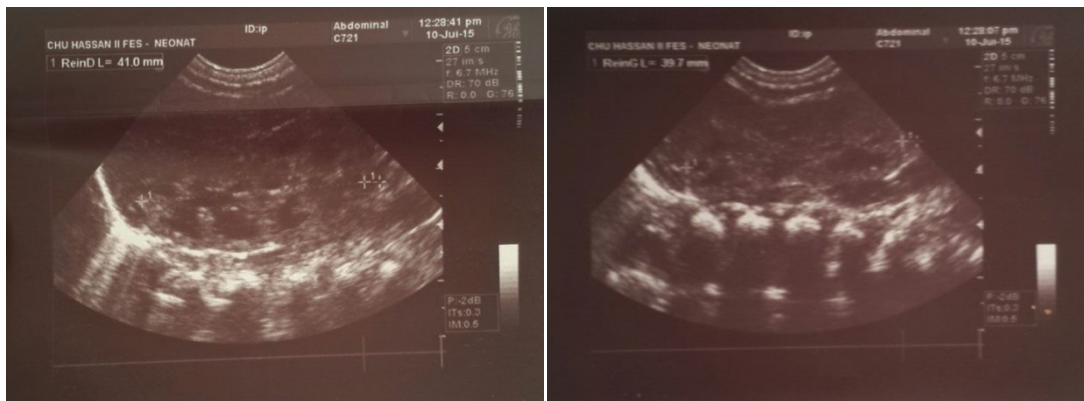


Figure 4 : Echographie rénale montrant des reins de taille normale, bien différenciés, sans dilatation des cavités excrétrices.

[Iconographie du service de RNN, CHU Hassan II de Fès]

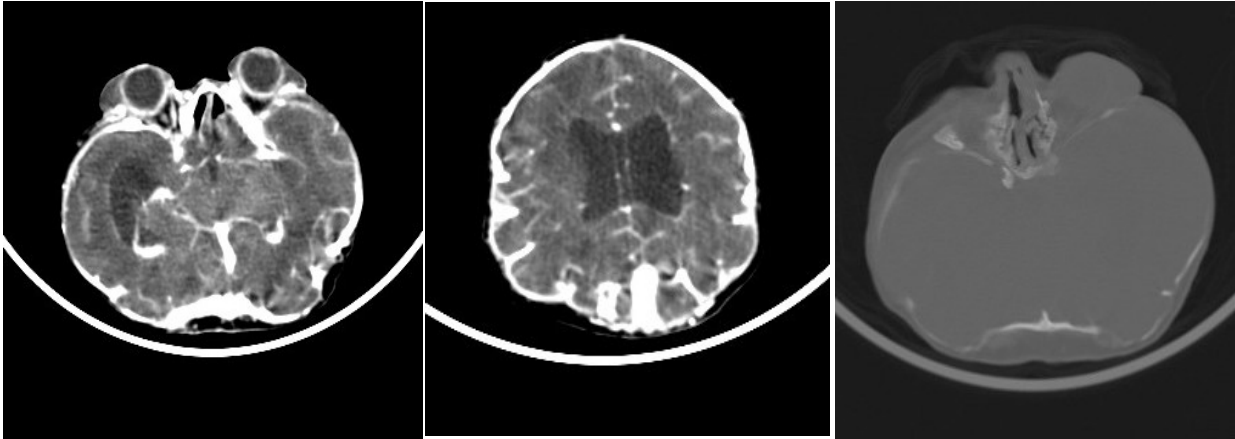
■ TDM cérébro-faciale

Figure 5 : TDM cérébro-faciale

[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

A : Exophthalmie

B: Dilatation bi-ventriculaire, synostoses des sutures coronales et lambdoïdes.

C : Atrésie des choanes

■ TDM Tridimensionnelle :

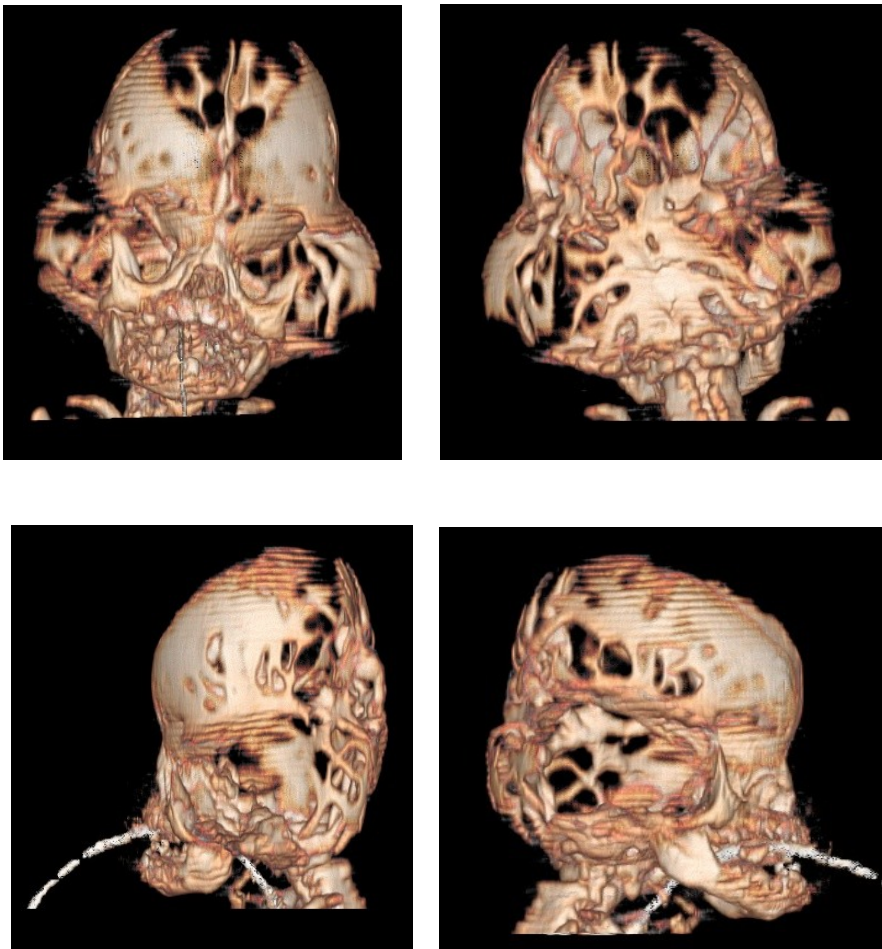


Figure 6 : TDM Tridimensionnelle
[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

Etage cérébrale :

- Déformation crânienne faite de fusion des sutures sagittales, coronales et lambdoïdes donnant au crane un aspect en trèfle avec raccourcissement du diamètre antéropostérieur.
- Scaloping de la table interne prédominant en occipital et en pariétal postérieur bilatéralement.
- Hydrocéphalie malformative prédominante aux niveaux des cornes temporales en bilatéral.

Massif facial : Déformation du squelette facial faite de :

- Hypoplasie des 2 cadres orbitaux responsable d'une exophtalmie bilatérale stade II.
- Importante hypoplasie des sinus faciaux avec Atrésie des choanes.

VIII. ÉVOLUTION

L'évolution clinique était marquée par l'aggravation de la détresse respiratoire avec nécessité de recours à l'intubation-ventilation par la bouche.

Le malade est resté intubé-ventilé pendant 10 jours.

L'évolution ultérieure a été marquée par la survenue du décès à J11 de vie dans un contexte d'insuffisance respiratoire aigüe.

OBSERVATION N°II

I. IDENTITÉ

Fille de C.E, nouveau-né de sexe féminin, née le 26/06/2015, cadette d'une fratrie de deux, sa mère est âgée de 30 ans, femme au foyer et son père est âgé de 50 ans, journalier de profession, originaire et habitant à Fès.

II. MOTIF D'HOSPITALISATION

Admis au service de réanimation néonatale du CHU de Fès à H2 de vie pour un syndrome dysmorphique.

III. ANTÉCÉDENTS

A. La grossesse

- Gestité : 2, parité : 2
 - ✓ 1^{ère} grossesse : était suivie au centre de santé, de déroulement apparemment normal, menée à terme. L'accouchement était par voie basse médicalisée avec bonne adaptation à la vie extra-utérine d'un nouveau né de sexe féminin âgé actuellement de 4 ans, de bon développement psychomoteur.
 - ✓ 2^{ème} grossesse : Grossesse actuelle.
- La grossesse était suivie chez un gynécologue privé, de déroulement apparemment normal, menée à 36 SA.
- Pas d'HTA, ni de diabète, ni de métrorragie au cours de grossesse.
- Les sérologies de la toxoplasmose, rubéole et syphilis étaient négatives.

B. L'accouchement

- La durée de travail était de 14h heures.
- La présentation était céphalique.
- La poche des eaux était rompue 17 heures avant l'accouchement.
- Le liquide amniotique était clair.
- La température de la mère était à 37°C.
- La surveillance de l'enregistrement du rythme cardiaque était sans anomalies.
- L'accouchement s'est déroulé par voie basse simple.

C. L'état du nouveau-né à la naissance

- L'APGAR était à 10/10 à la 1^{ère} min.
- Le cri était immédiat.
- Présence d'une cyanose disparaissant au moment des cris avec diagnostic d'atrésie choanale bilatérale en salle de naissance.
- Les mensurations à la naissance étaient comme suit :
 - ✓ Le poids était à 2700 g.
 - ✓ La taille était à 40 cm.
 - ✓ Le périmètre crânien était de 27 cm.
- Les critères de maturité : l'âge gestationnel était estimé à 36 SA selon les critères de Valérie Farr avec un poids de naissance de 2700g.
- Pas d'allaitement maternel depuis la naissance.
- Pas de notion de consanguinité chez les parents.
- Mère ayant un aspect de brachycéphalie.

- Le nouveau né a été référé du centre hospitalier périphérique (CHP) El Ghassani pour prise en charge d'une détresse respiratoire sur atrésie des choanes.

IV. L'EXAMEN À L'ADMISSION

Nouveau né admis en salle de consultation cyanosé, bradycarde. Il a été réchauffé, aspiré avec mise en place d'une canule de Guedel et oxygénothérapie.

A. L'état général (Figure 7)

- La température était à 36,4°C.
- La fréquence respiratoire était à 75 c/min.
- La fréquence cardiaque était à 164 b/min.
- Le temps de recoloration était <3 secondes.
- La SaO₂ est à 90 % sous oxygénothérapie au masque 4l/min.
- La glycémie capillaire était à 0.6 g/dl.
- Le nouveau né était rose, sans cyanose ni ictère.



Figure 7: Nourrissante de 6 mois présentant une maladie de Crouzon

[Iconographie du service de RNN, CHU Hassan II de Fès]

B. L'examen crânio-facial

- Cranio-facio-sténose donnant un aspect de brachycéphalie.
- Exorbitisme avec proptose des globes oculaires.
- Hypoplasie du maxillaire.
- Atrésie choanale bilatérale avec ouverture permanente de la bouche.
- Faux rétrognathisme mandibulaire.
- Oreilles bas implantées.

C. L'examen pleuro-pulmonaire

- Le thorax était de morphologie normale.
- Le score de Silverman était à 03/10 avec battement des ailes du nez et tirage sous costal.
- L'auscultation a objectivé des râles ronflants dans les deux champs pulmonaires.

D. L'examen neurologique

- Le nouveau-né était conscient, avec un cri faible.
- La mobilité était spontanée des 4 membres mais faible.
- Le tonus axial était faible avec une abolition des réflexes archaïques.

E. L'examen cardio-vasculaire

- Les pouls périphériques (fémoraux) étaient bien perçus.
- L'auscultation cardiaque était normale, n'ayant pas objectivé de souffle cardiaque.

F. L'examen abdomino-pelvien

- Pas d'HSMG ni autre masse palpable.
- Les organes génitaux externes étaient de type féminin sans malformation cliniquement évidente.
- Les orifices herniaires étaient libres.
- L'anus était en place.

- Le méconium était émis à la naissance.

G. L'examen cutanéomuqueux

- Teint rose.
- Absence de plis de dénutrition.
- Absence de plis de déshydratation.

H. Ostéo-articulaire

Pas de malformation du rachis ni du squelette périphérique cliniquement évidente.

V. AU TOTAL

C'est un nouveau-né de sexe féminin, issu d'un mariage non consanguin, d'une mère ayant une brachycéphalie, accouchement prématuré à 36SA.

chez qui l'examen d'admission a objectivé un nouveau né en détresse respiratoire à 03/10, cyanosé, devenant rose après mesures de réanimation (canule de Guedel et oxygénothérapie), des râles ronflants bilatéralement à l'auscultation pleuro-pulmonaire, RA faibles avec au bilan malformatif, présence d'une brachycéphalie, un exorbitisme, une hypoplasie du maxillaire, une atrésie choanale bilatérale, un faux rétrognathisme mandibulaire ainsi que des oreilles bas implantées évoquant un syndrome de Crouzon.

VI. PRISE EN CHARGE

■ La mise en condition initiale a consisté:

- ↳ Réchauffement dans une couveuse.
- ↳ La mise en place d'une canule de Guedel.
- ↳ Oxygénothérapie.
- ↳ Monitoring.
- ↳ La mise en place d'une voie veineuse périphérique.
- ↳ La mise sous :

- ✓ **Ration de base** de 80cc/Kg/j de SG 10% + les électrolytes (00 meq/kg/j de NaCl + 00 meq/Kg/j de KCl + 40mg/Kg/j de Ca²⁺).
- ✓ **Vitamine K injectable** (10 mg).
- ✓ **Antibiothérapie** à base de :
 - Amoxicilline simple à dose de 100 mg/Kg/12h.
 - Gentamicine à dose de 3 mg/Kg/j.
- ✓ **Soins locaux.**

↳ Des prélèvements centraux :

- ✓ **L'hémogramme:**
 - HB à 16.6 g/dl.
 - GB à 25.270 éléments/mm³, avec des PNN à 15.330 éléments/mm³
 - PLQ à 223.000 éléments/mm³.
- ✓ **La CRP** était à 02 mg/l.
- ✓ **L'ionogramme** sanguin a montré :
 - Le sodium à 136 mmol/l.

- Le potassium à 4.5 mmol/l.
- L'urée à 0.23 g/l.
- La créatinine à 7 mg/l.
- La glycémie à jeun à 0.56 g/l.

✓ *L'hémoculture* : était négative.

- Une tomodensitométrie (TDM) cérébro-cervico-faciale à J1 de vie objectivant :

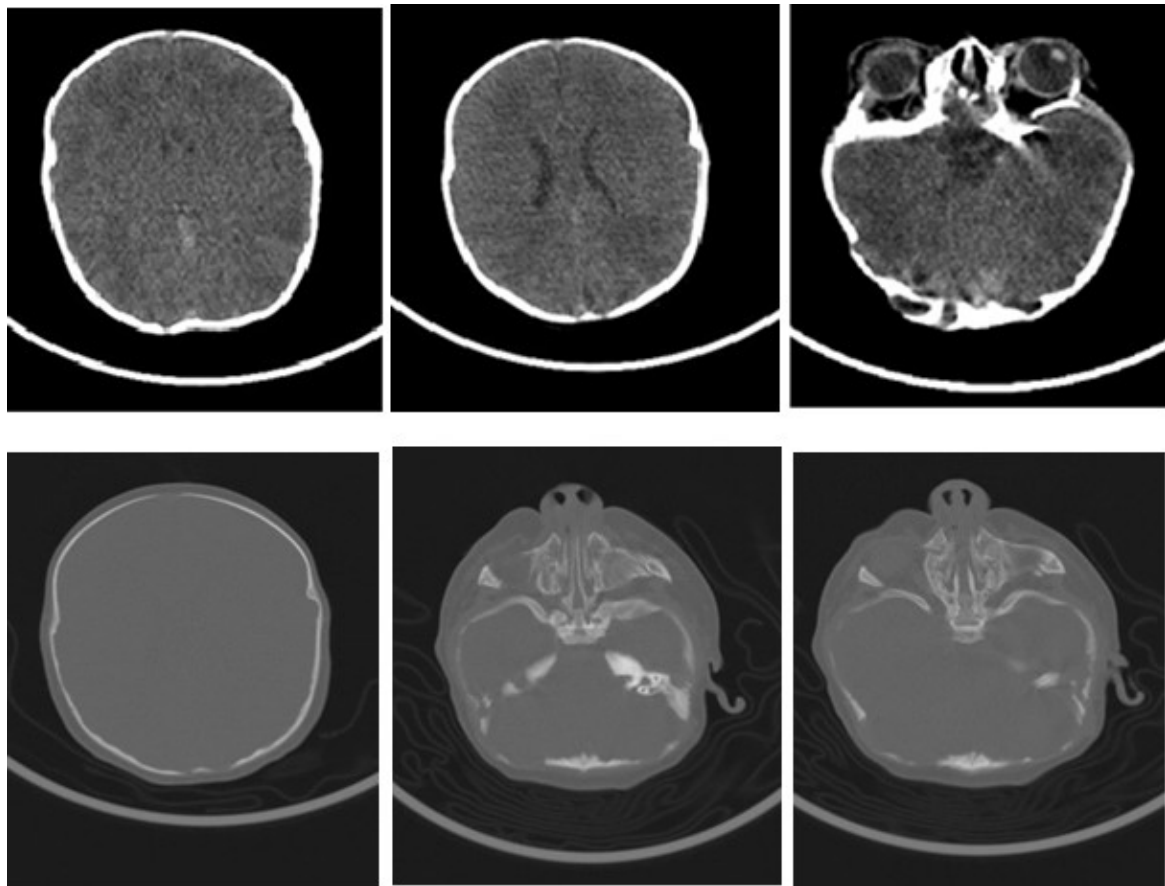


Figure 8 : Fenêtres parenchymateuses et osseuses de la TDM cranio-faciale en coupe axiale montrant :

[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

- Craniosténose des sutures coronales avec raccourcissement du diamètre antéro-postérieur du crane = Brachycéphalie.
- Absence d'anomalies du parenchyme cérébral.
- Atrésie choanale bilatérale.
- Aspect dédoublé du Vomer.

■ TDM cranio-faciale tri-dimensionnelle :

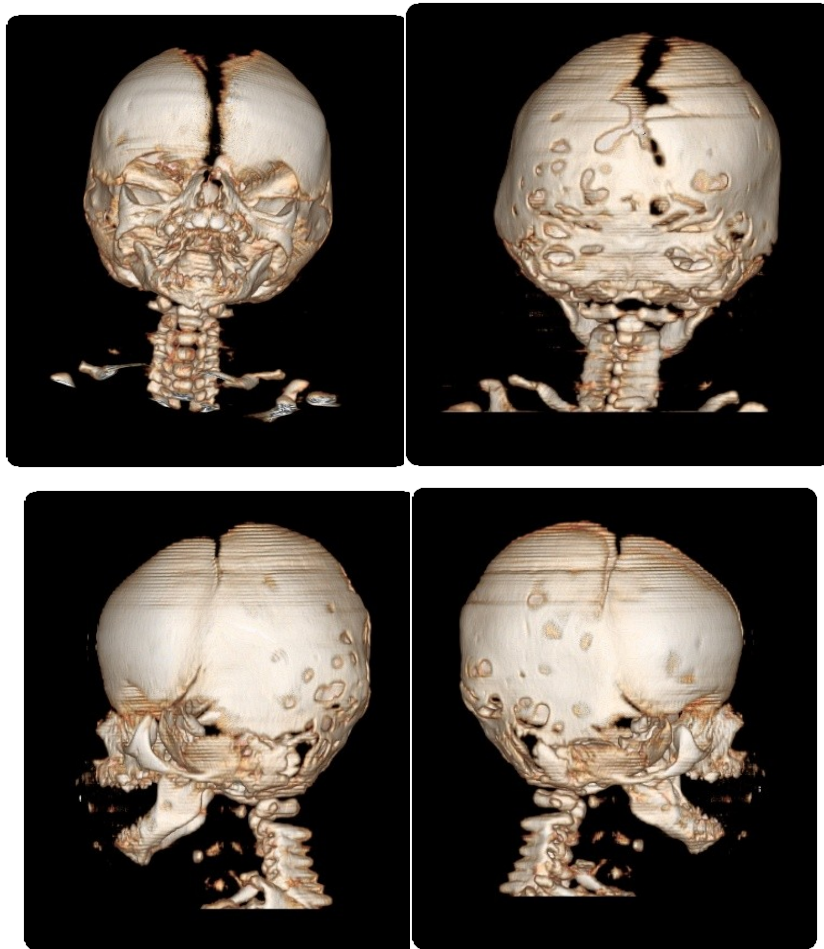


Figure 9 : TDM cranio-faciale 3D

[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

Etage cérébral

- Synostose des sutures coronales et lambdoïdes donnant un aspect en faveur d'une brachycéphalie.
- Scaloping (empreintes digitales au niveau de la table interne du crâne) à prédominance occipitale.
- Pas d'exophtalmie.

Massif facial

- Atrésie des choanes bilatérales.
- Hypoplasie et recul du maxillaire par rapport à la mandibule.

■ Une Echographie trans-thoracique (ETT) faite à J3 de vie :

- ✓ Une communication interauriculaire (CIA) de 08mm shuntant gauche-droit.
- ✓ Pas de communication interventriculaire (CIV).
- ✓ Pas de canal artériel.
- ✓ Pas de coarctation de l'aorte.
- ✓ Pas de dysplasie valvulaire.

Il a été opéré à J5 de vie, et a bénéficié d'une reperméabilisation des choanes.

Le geste opératoire :

- ✚ Sous anesthésie générale/DD
- ✚ Méchage antérieur des 2 fosses nasales à la xylocaïne.
- ✚ A l'exploration :
 - Découverte d'un orifice piriforme rétréci des 2 cotés.
 - Découverte d'une atrésie choanale bilatérale à double composante
- ✚ Réalisation d'une turbinéctomie inférieure gauche.
- ✚ Incision inter-chondro-vomérienne
- ✚ Exérèse du Vomer et ablation du bloc osseux
- ✚ Régularisation des berges.
- ✚ Reperméabilisation choanale assurée.
- ✚ Dilatation progressive avec une sonde vésicale à ballonnet.
- ✚ Hémostase assuré.

En postopératoire, le nouveau né a été mis sous :

- Antibiothérapie à bas de Céphalosporines troisième génération (C3G) (100mg/kg/jr), Gentamycine (3mg/kg/jr).

- IPP (1 mg/kg/12h).
- Fentanyl (2 gamma/kg/08heures en sous cutané).
- Hémisuccinate d'hydrocortisone (2 mg/kg/06h).
- Paracétamol injectable (15mg/kg/6h).
- Soins locaux : Instillations fréquentes, aspirations douces, application de la vaseline blanche.

Les suites postopératoires (post op) étaient simples avec bonne évolution. Le nouveau né est resté stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avec une bonne saturation à l'air ambiant, apyrétique avec un bon reflexe de succion.

Il a été déclaré sortant à J5 du post op sous :

- lavage nasale au sérum physiologique.
- Corticothérapie orale de 10 jours au total.
- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).
- Antiémétique.
- Antalgique.

VII. ÉVOLUTION

L'évolution ultérieure a été marquée par la survenue de plusieurs épisodes d'infection respiratoires sévères avec obstruction nasale pour lesquelles elle a été hospitalisée aux urgences et au service de pédiatrie avec hypotrophie importante.

Décédé à l'âge de 07 mois en hospitalier dans un contexte de détresse respiratoire sévère.

OBSERVATION N° III

I. IDENTITÉ

Fille de K.E, nouveau-né de sexe féminin, né le 19/08/2015 au CHP de Taounate, cadette d'une fratrie de deux, sa mère est âgée de 24 ans, femme au foyer et son père est âgé de 31 ans, sans profession, originaire et habitant à Taounate.

II. MOTIF D'HOSPITALISATION

Admis au service de néonatalogie du CHU Hassan II de Fès à H4 de vie pour un syndrome dysmorphique.

III. ANTÉCÉDENTS

A. La grossesse

- Gestité : 4, parité : 2
 - ✓ 1^{ère} grossesse : La grossesse était non suivie, de déroulement apparemment normal, se disait à terme. L'accouchement était par voie basse non médicalisé d'un nouveau né de sexe masculin, avec bonne adaptation à la vie extra utérine, âgé actuellement de 4 ans, avec un bon développement psychomoteur.
 - ✓ 2^{ème} grossesse : Avortement spontané à 03 mois de grossesse.
 - ✓ 3^{ème} Grossesse : Avortement spontané à 03 mois de grossesse.
 - ✓ 4^{ème} grossesse : Grossesse actuelle.
- L'âge gestationnel est estimé à 36 SA.
- La grossesse était non suivie, de déroulement apparemment normal.

- Pas d'HTA, ni de diabète connus, ni de métrorragie au cours de grossesse.
- Les sérologies de la toxoplasmose, rubéole et syphilis n'ont pas été faites.
- Notion de consanguinité de 1^{er} degré.
- ATCD d'un cas similaire chez un cousin de 1^{er} degré.

B. L'accouchement

- La durée de travail était de 13 heures.
- La présentation était céphalique.
- La poche des eaux était rompue 03 heures avant l'accouchement.
- Le liquide amniotique était clair.
- La température de la mère était à 37°C.
- L'accouchement s'est déroulé par voie basse avec épisiotomie.

C. L'état du nouveau-né à la naissance

- L'APGAR est 08/10 à la 1^{ère} min, 10/10 à la 5^{ème} min.
- Le cri était immédiat à la naissance.
- Absence de cyanose.
- La Réanimation en salle de naissance a consisté en l'aspiration, oxygénothérapie et Réchauffement.
- Les mensurations à la naissance étaient comme suit :
 - ✓ Le poids était de 2200 g.
 - ✓ La taille était de 46 cm.
 - ✓ Le périmètre crânien était de 33 cm).
- Les critères de maturité : l'âge gestationnel était estimé à 36 SA selon les critères de Valérie Farr avec un poids de naissance à 1200g.

- Le nouveau-né a été référé d'une maison d'accouchement pour PEC d'une dysmorphie crânio-faciale.

IV. L'EXAMEN À L'ADMISSION

A. L'état général

- La température était à 35.6°C.
- La fréquence respiratoire était à 46 c/min.
- La fréquence cardiaque était à 126 b/min.
- Le temps de recoloration était <3 secondes.
- La SAO2 était à 92% à l'air ambiant.

B. L'examen crânio-facial

- Craniosténose à type de brachycéphalie.
- Exorbitisme avec proptose oculaire.
- Hypoplasie du maxillaire
- Ensellure nasale.
- Faux rétrognathisme mandibulaire.
- Oreilles bas implantées

C. L'examen neurologique

- Le nouveau-né était conscient, avec un cri vigoureux.

D. L'examen pleuro-pulmonaire

- Thorax de morphologie normale.
- Le score de Silverman était à 01/10.
- L'auscultation était normale.

E. L'examen cardio-vasculaire

- Les pouls périphériques (fémoraux) étaient bien perçus.
- L'auscultation cardiaque était normale, n'ayant pas objectivé de souffle cardiaque.

F. L'examen abdomino-pelvien

- Pas d'HSMG, ni d'autres masses palpables.
- Orifices herniaires étaient libres.
- OGE étaient de type féminin.
- Anus était en place.
- Le méconium est émis à H2 de vie.

G. L'examen cutanéomuqueux

Sans particularités.

H. L'examen ostéo-articulaire

Pas de malformation du rachis ni du squelette périphérique cliniquement évidente.

V. AU TOTAL

C'est un nouveau-né de sexe féminin, admis à H4 de vie, issu d'un mariage consanguin avec ATCD d'un cas similaire chez un cousin de premier degré, la grossesse était non suivie de déroulement apparemment normal menée à 36SA, L'accouchement a été fait par voie basse simple avec une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine.

Chez qui l'examen clinique a objectivé un nouveau né stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, apyrétique avec au bilan malformatif, présence d'une dysmorphie crânio-faciale faite de : Brachycéphalie, exorbitisme,

hypoplasie du maxillaire, ensellure nasale, faux rétrognathisme, atrésie des choanes bilatérale, des oreilles bas implantées évocateur d'un syndrome de Crouzon.

VI. Évolution

Un bilan malformatif a été demandé en ambulatoire mais le patient a été perdu de vie.

RÉSULTATS

Tableau I : Tableau récapitulatif des 3 observations

		Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3
Sexe		Féminin	Féminin	Féminin
Âge		J6	H2	H4
MH		Syndrome dysmorphique + refus de téter	Détresse respiratoire + Atrésie des choanes+ Syndrome dysmorphique	Syndrome dysmorphique
ATCD	Géstité, Parité	G1 P1	G2P2	G4P2 (2 avortements spontanés)
	Grossesse	Découverte d'une dysmorphie crânienne sur l'échographie du 2 ^{ème} trimestre	Déroulement Normal	Non suivie
	AG	40 SA	36 SA	36 SA
	Accouchement	VH pour défaut d'engagement + RPM de 24h	VB	VB
	APGAR	10/10	10/10	08/10 puis 10/10
	Consanguinité	Non	Non	Oui
	ATCD familiaux	RAS	Brachycéphalie chez la mère	Cas similaire chez un cousin de 1 ^{er} degré
Bilan Malformatif	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crane en trèfle ▪ Exorbitisme monstrueux ▪ Hypoplasie sévère du maxillaire ▪ Atrésie choanale bilatérale ▪ Faux rétrognathisme 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brachycéphalie ▪ Exorbitisme ▪ Hypoplasie maxillaire ▪ Atrésie des choanes bilatérale ▪ Oreilles bas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brachycéphalie ▪ Exorbitisme ▪ Hypoplasie maxillaire ▪ Faux rétrognathisme mandibulaire ▪ Oreilles bas 	

		mandibulaire ▪ Oreilles bas implantées	implantées	implantées
Clinique	Respiratoire	S.S à 04/10	S.S à 03/10 Râles ronflants	S.S à 01/10
	Neurologique	Hypotonie RA abolis	Hypotonie RA faibles	Normal
	Autre	Anus vulvaire Kérato-conjonctivite	Souffle cardiaque	RAS
Biologie		▪ Hyper bilirubinémie ▪ Hyper natrémie ▪ IR fonctionnelle	Sans anomalie	Nouveau né confié à la famille
Imagerie	Echographies	<u>Prénatale</u> : Dymorphie crânienne <u>ETF</u> : dilatation bi-ventriculaire <u>Rénale</u> : normale	<u>ETT</u> : CIA	
	Radiographies standards	Foyer infectieux pulmonaire	Normale	
	TDM cérébro-faciale	▪ Crane en trèfle ▪ Scaloping pariéto-occipital important. ▪ Hydrocéphalie ▪ Exophtalmie bilatérale ▪ Hypoplasie du maxillaire ▪ Atrésie des choanes	▪ Brachycéphalie ▪ Scaloping occipital ▪ Hypoplasie du maxillaire ▪ Atrésie des choanes bilatérale	

<p style="text-align: center;">PEC thérapeutique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en condition ▪ RDB ▪ Vit K injectable ▪ ATB : C3G+ Genta ▪ Photothérapie ▪ Soins locaux et oculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en condition ▪ Canule de Guedel ▪ RDB ▪ Vit K injectable ▪ ATB: Amox+ Genta ▪ Soins locaux ▪ Reperméabilisation chirurgicale des choanes 	
<p style="text-align: center;">Evolution</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aggravation de la détresse respiratoire ▪ IV par la couche ▪ Décès à J11 de vie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suites post-op simples ▪ Infections respiratoires à répétition ▪ Décès à 07mois de vie 	<p style="text-align: center;">Perdue de vue</p>

DISCUSSION

I. DÉFINITION

Le **syndrome de Crouzon** désigne une affection génétique et héréditaire qui fait partie des crânio-synostoses syndromiques. Ce syndrome est caractérisé par des malformations crâniennes secondaires à une soudure prématurée des sutures des os du crâne. Outre les malformations osseuses, ce syndrome se manifeste par des malformations du visage et de la mâchoire, responsables de troubles respiratoires et de cécité (7,8).

Les **craniosténoses (ou craniosynostoses)** sont liées à la fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures de la voûte crânienne, engendrant un trouble de croissance et des déformations morphologiques du crâne caractéristiques. Elles peuvent être isolées (non syndromiques) impliquant une seule suture pathologique, ou pluri-suturaires associées à un défaut de croissance faciale et/ou à des anomalies des extrémités (on parle alors de forme syndromiques s'intégrant dans le cadre d'un syndrome génétiquement déterminé) (9).

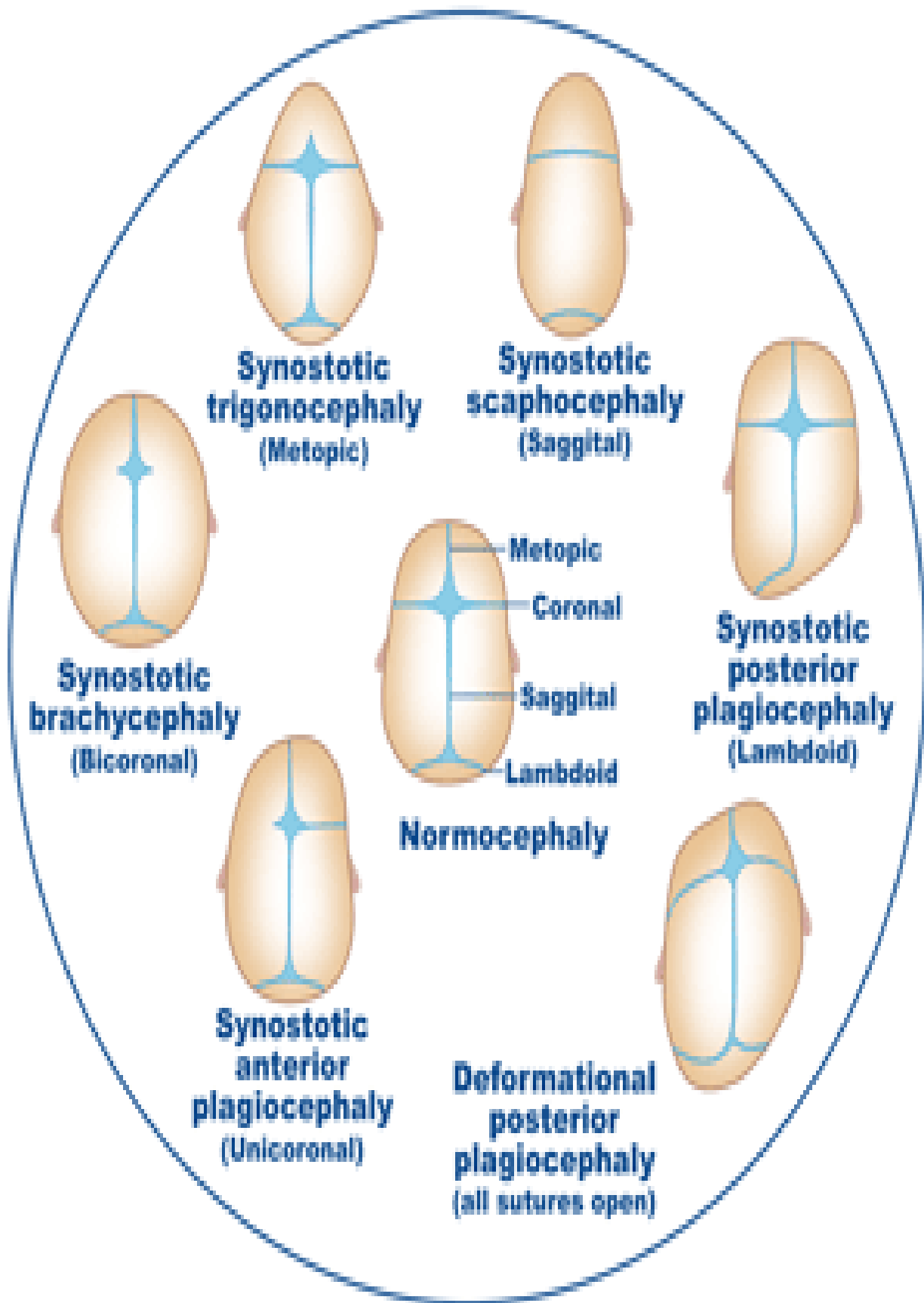


Figure 10 : Classification de Renier et Marchac des craniosténoses (9)

II. HISTORIQUE

En 1912, Louis Edouard Octave Crouzon (1874 à 1938), un neurologue français décrit le syndrome héréditaire de dysostose crânio-faciale chez une mère et son fils chez qui, il avait observé la triade : malformation du crâne, anomalies faciales et exophtalmie (2).

Il s'agissait de la mère 'Mme W' âgée de 29ans, adressée pour bilan de son goitre et de son exophtalmie qu'elle présentait depuis la naissance ; Ainsi que son fils 'Roger', âgé de trois ans et qui présentait une crâniosténose associée à une exophtalmie avec des antécédents de convulsion (2).

Il a cité la triade suivante comme caractéristique de la maladie (8,10):

- Une malformation crânienne qui est une combinaison à la fois d'un crâne à la forme d'un bateau (scaphocéphalie) et à la forme d'un coing (trigonocéphalie).
- Une malformation du visage associant un petit nez convexe (en bec de perroquet), une hypoplasie du maxillaire avec une voûte palatine courte, étroite, ogivale et une protubérance marquée de la mandibule au-delà du maxillaire (prognathisme).
- Une exophtalmie bilatérale avec un strabisme externe.

Dans son discours à la 'Société d'Anthropologie', Crouzon a déclaré que l'origine du syndrome commençait par l'hypoplasie maxillaire, suivie d'une croissance compensatoire du crâne avec malformation progressive, augmentation de la pression intracrânienne, ainsi qu'une compression du cerveau et des structures associées (11).

C'est ainsi qu'il a suggéré de la dénommer dysostose crânio-faciale héréditaire. Cependant il n'a été reconnu sous le nom de " dysostose craniofaciale " ou " Syndrome Crouzon " que jusqu'en 1939 (7,11-13).

Au cours de la même réunion de la ' Société d'Anthropologie', Eugène Apert reconnu des similitudes entre son syndrome et celui de Crouzon et proposa un mode de transmission autosomique dominant (11).

Plus de 80 ans après la description initiale de Crouzon, Reardon et al. (14) ont démontré la base génétique moléculaire, décrivant des mutations de l'exon B (exon maintenant appelé IIIc ou 10) de la fibroblaste récepteur du facteur de croissance 2 (FGFR2), anomalie génétique retrouvée chez neuf individus non apparentés (14).

Le syndrome de Crouzon est maintenant reconnu comme la forme la plus commune des crâniosténoses , avec une prévalence d'environ 1 sur 60 000 naissances vivantes (15).



Figure 11 : Photographie du Docteur Crouzon (2)

III. RAPPEL EMBRYO-ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE

A. Croissance crânio-faciale

1. Histogénèse (16-18)

Au début du développement, l'embryon humain se présente sous la forme d'un disque didermique constitué de deux couches : l'épiblaste et l'endoderme. Au cours de la troisième semaine, un troisième feuillet issu de l'épiblaste, le chordo-mésoblaste, vient alors se mettre en place rendant le disque embryonnaire tridermique.

Au début du troisième mois, les structures et organes céphaliques sont en place. La tête forme un ensemble qui peut être subdivisé en deux grandes régions :

- dorsalement, une partie neurale renfermant l'encéphale, avec les bulbes olfactifs, les yeux et les oreilles internes,
- ventralement, la face, supportant la portion supérieure du tube digestif et des voies respiratoires.

Chacune de ces deux portions de la tête possède son propre squelette : celui de la partie neurale est la boîte crânienne, essentiellement constituée par le neurocrâne, tandis que celui de la face appartient au viscérocrâne (ou splanchnocrâne).

Ces deux régions présentent une certaine autonomie l'une par rapport à l'autre, plus particulièrement dans le rythme de développement mais aussi dans divers syndromes malformatifs. C'est ainsi que l'organisation et la croissance de la partie neurale de la tête sont d'abord en avance sur celles de la partie viscérale, et que, plus tard, cette dernière rattrape son retard (19)(Figure 12).

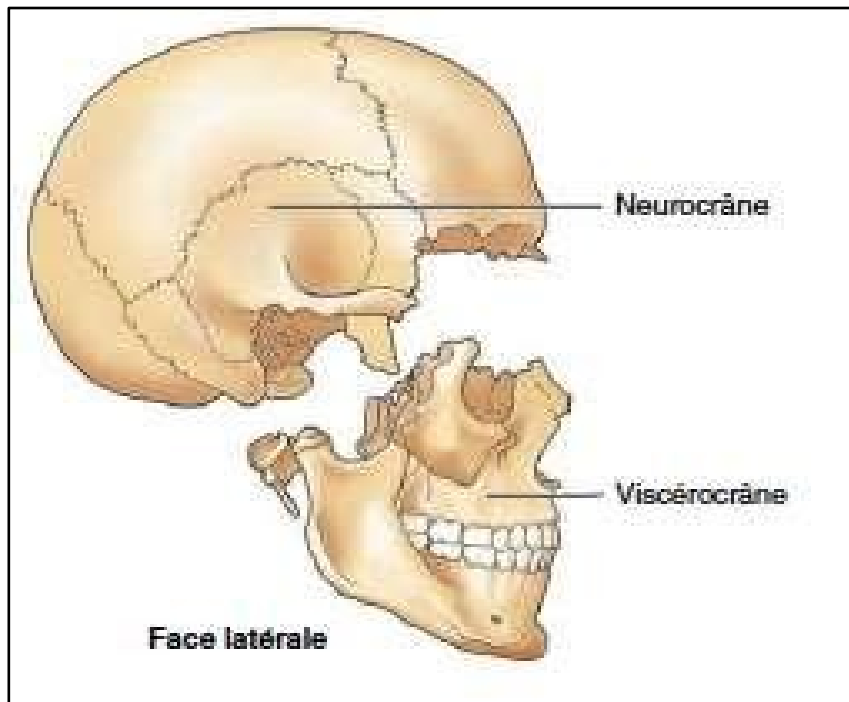


Figure 12. Tête composée du neurocrâne et du viscérocrâne (20)

2. Croissance du neuro-crâne (21-23)

La voûte crânienne correspond embryologiquement au neuro-crâne. Chez le nouveau-né, les plaques du neuro-crâne sont séparées et reliées entre elles par du tissu fibreux. Ces sutures et fontanelles vont permettre au crâne de se déformer lors de l'accouchement et du passage par la filière génitale. Elles vont surtout permettre lors des premières années de la vie d'assurer la croissance crânienne.

Elle est divisée en deux parties :

- Base du crâne ou chondro-crâne, qui subit une ossification endochondrale.
- Voûte du crâne ou dermato-crâne qui entoure entièrement le cerveau et qui subit une ossification de membrane.

Concernant la **base du crâne**, il s'agit d'os dérivés des cellules des crêtes neurales. Son précurseur cartilagineux est appelé chondrocrâne. La base cartilagineuse résulte de la fusion de cartilages. Un processus d'ossification endochondrale forme finalement les os de cette portion de crâne. Par conséquent, les os du chondrocrâne sont d'abord constitués de cartilage et s'ossifient ensuite (16). Ce tissu osseux s'élabore ainsi à partir de chondroblastes localisés dans la base du crâne et constituant les compartiments de croissance des synchondroses (17). Le chondrocrâne forme alors la base des os occipitaux, le corps du sphénoïde, le corps de l'éthmoïde, les grandes et petites ailes du sphénoïde ainsi que la portion pétreuse et mastoïdienne de l'os temporal. Aussi, entre chacune des régions cartilagineuses de la base qui s'ossifient, persistent des synchondroses ou cartilages primaires qui jouent un rôle déterminant dans la croissance sagittale et transversale de la base du crâne. Cette dernière est sous la dépendance des synchondroses, elles-mêmes contrôlées par des facteurs de croissance et des hormones (17). Le chondrocrâne envoie dans la face d'importantes expansions : la capsule nasale et le cartilage de Meckel qui sont des tuteurs qui poussent en avant les os membraneux de la face supérieure et la mandibule au début de leur formation. De même, la base du crâne cartilagineuse assure en partie le positionnement des pièces membraneuses formant la voûte crânienne.

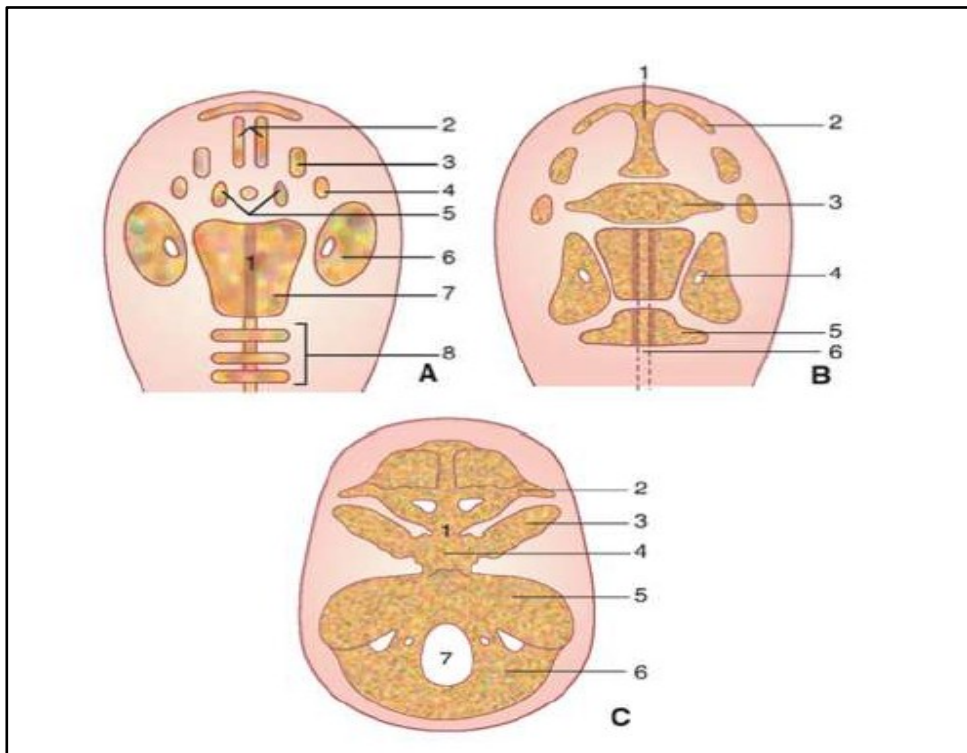


Figure 13 : Formation de la base du crâne à partir du chondrocrâne (16)

- A. 1= Notochorde ; 2= Trabeculae cranii ; 3= Ala orbitalis ;
 4= Ala temporalis ; 5= Cartilage hypophysaire ; 6= Capsule otique
 7= Cartilage parachordal ; 8= Sclérotomes
- B. 1= Fusion de trabécules ; 2= Capsule nasale ; 3= Cartilage hypophysaire ; 4= Méat auditif interne ; 5= Cartilage occipital ; 6= Lieu où se trouvait antérieurement la notochorde
- C. 1= Ethmoïde ; 2= Petite aile ; 3= Grande aile ; 4= Corps du sphénoïde
 5= Partie pétreuse du temporal ; 6= Os occipital ; 7= Foramen magnum

Quant à la **voûte du crâne** ou dermatocrâne, c'est une enveloppe fibropériostée superficielle d'os membraneux qui entoure et protège l'encéphale et ses récepteurs sensoriels (17). Elle a pour origine le mésoderme para-axial et se compose des os frontal, pariétal, de l'écaïlle du temporal et d'une partie de l'occipital. Elle est issue de la croissance radiaire de centres d'ossification : il s'agit d'une ossification de membrane sans modèle cartilagineux préexistant. Les pièces osseuses sont séparées entre elles par des sutures qui comportent au

niveau de leurs bords des sites de croissance. Cela confère à la voûte crânienne un pouvoir de croissance adaptative liée aux conditions locales. De même, aux points de convergence de plus de deux os, les sutures sont plus larges et sont appelées des fontanelles (16) (**Figure 14**).

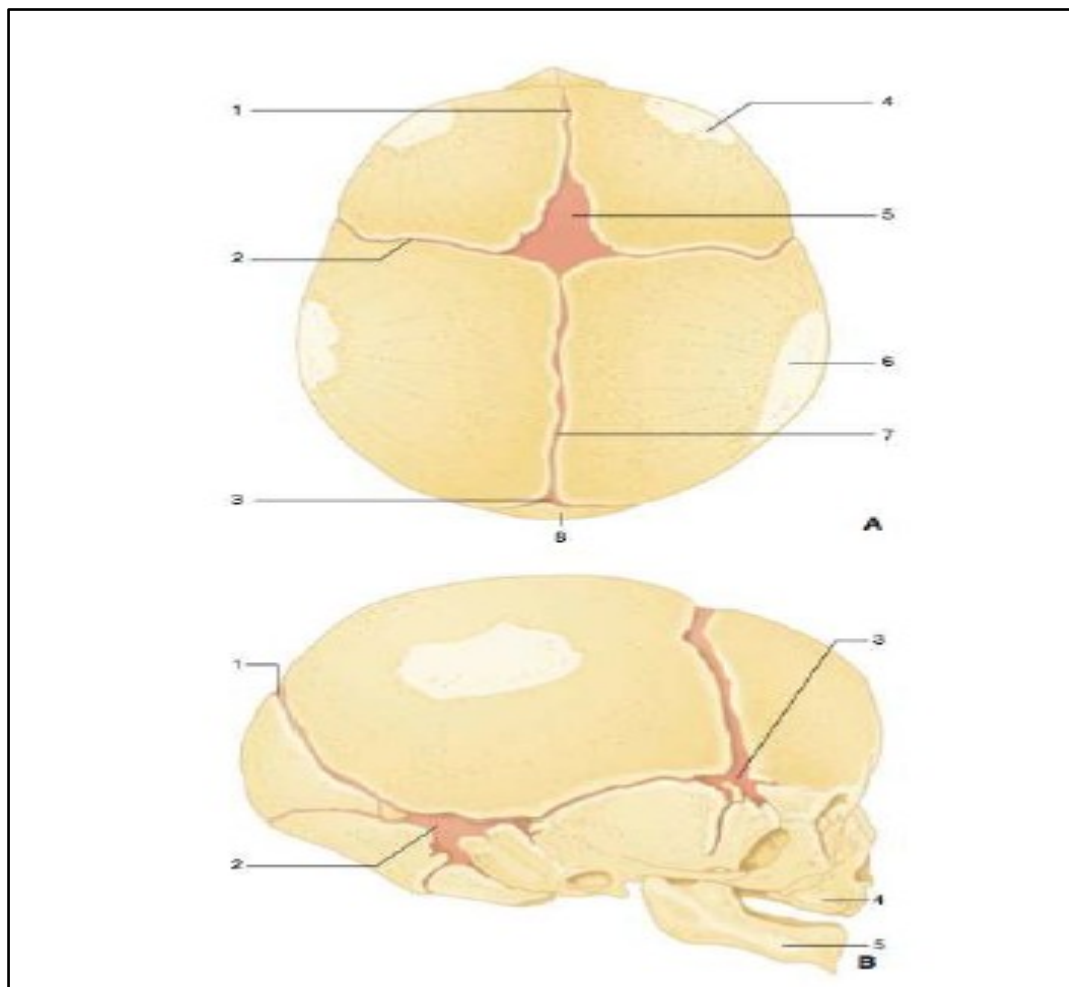


Figure 14 : Les sutures et fontanelles de la voûte crânienne (16)

A : Vue de dessus.

1 = Suture frontale ou métopique ; 2 = Suture coronale
 3 = Fontanelle postérieure ; 4 = Bosse frontale ; 5 = Fontanelle antérieure
 6 = Bosse pariétale ; 7 = Suture sagittale ; 8 = Os occipital

B : Vue de profil.

1 = Suture sagittale ; 2 = Fontanelle postéro-latérale
 3 = Fontanelle antéro-latérale ; 4 = Maxillaire ; 5 = Mandibule

3. Croissance du viscéro-crâne

Le squelette de la face, ou viscérocrâne, se compose des axes cartilagineux des deux premiers arcs branchiaux (maxillo-mandibulaire et hyoïdien) qui vont se diviser pour donner les pièces osseuses de la face. La face s'édifie par convergence et fusion des cinq bourgeons faciaux primordiaux : le bourgeon frontal, les deux bourgeons mandibulaires et les deux bourgeons maxillaires qui entourent la cavité du stomodéum. Les bourgeons maxillaire et mandibulaire, qui proviennent du premier arc branchial, forment le maxillaire et la mandibule. Le bourgeon frontal donne le front et les tempes (**Figure 15**)(22).

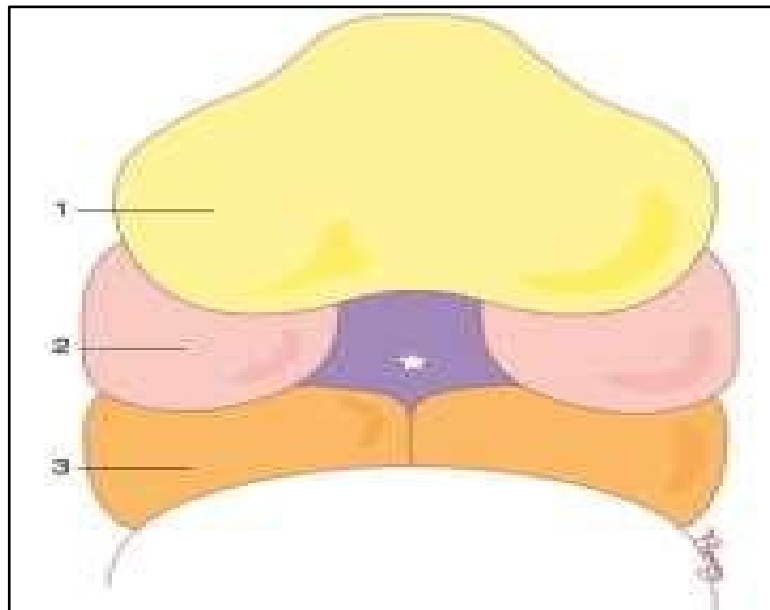


Figure 15 : Bourgeons contribuant à la formation du viscérocrâne (22)

- 1 = Bourgeon naso-frontal
- 2 = Bourgeons maxillaires
- 3 = Bourgeons mandibulaires
- Astérisque = Cavité du stomodéum

B. Anatomie (17,21,24,25)

La boîte crânienne se compose de quatre os impairs et médians : l'os frontal, l'ethmoïde, le sphénoïde, l'occipital ainsi que de deux os pairs et symétriquement situés sur les faces latérales du crâne : les os temporaux et pariétaux (**Figure 16**).

Ces os sont séparés par des bandes de tissu conjonctif : les sutures. Au niveau des zones de convergences, à la jonction de plusieurs os, ces espaces constituent les fontanelles (17).

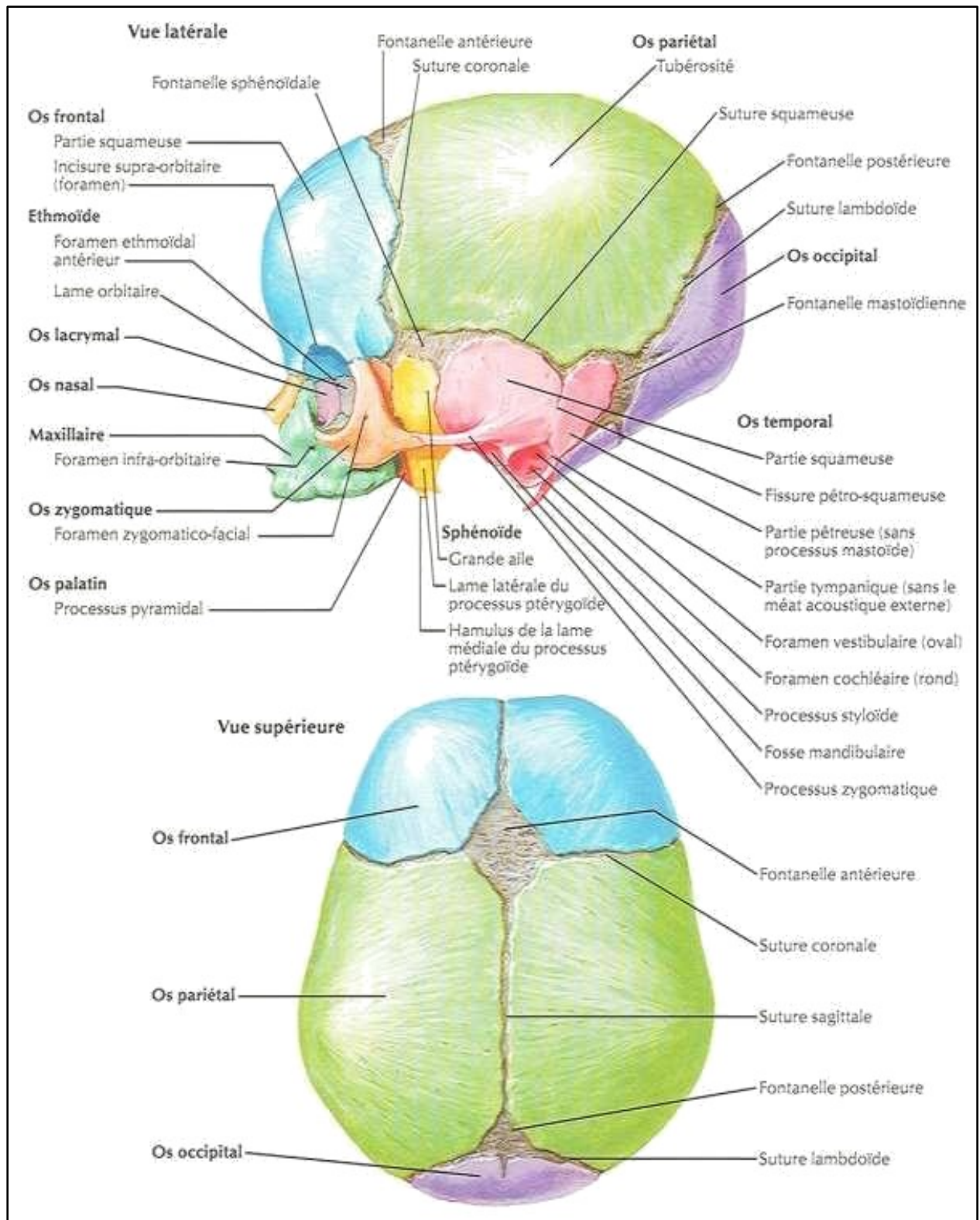


Figure 16 : Anatomie craniofaciale du nouveau-né (24)

1. Système des sutures crânio-faciale (21,25)

Les sutures membraneuses sont les lignes de séparation qui représentent les reliquats de la lame conjonctive primitive qui séparent les os du crâne et de la face (21). Elles s'ossifient avec l'âge, mais restent actives jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, elles jouent un rôle primordial dans la croissance crânio-faciale.

Scott a classé les sutures du crâne et de la face en cinq systèmes (16) :

- ✓ **Le système péri-maxillaire** : Il se compose des sutures entre le maxillaire et les os contigus de la face :
 - Suture maxillo-malaire.
 - Suture maxillo-palatine (sagittale ou frontale).
 - Suture palatine transverse.
 - Suture maxillaire-os propres de nez.
 - Suture maxillaire-inguis.
- ✓ **Le système crânio-facial** : Il comprend les sutures qui séparent d'une part, le maxillaire et les autres pièces osseuses de la face, des os appartenant à l'étage inférieur de la base du crâne :
 - Suture fronto-maxillaire.
 - Suture ptérygo-palatine.
 - Suture naso-frontale.
 - Suture fronto-malaire.
- ✓ **Le système coronal** : Il sépare les segments crâniens antérieur (frontal, mésethmoïde et sphénoïde) et médian (temporal et pariétal).

- ✓ **Le système de la suture lambdoïde** : Il s'agit de la suture séparant l'occipital du segment crânien médian.
- ✓ **Le système sagittal** : Il regroupe les sutures qui divisent la face en deux moitiés dans le sens sagittal :
 - Suture métopique (ou inter-frontale).
 - Suture inter-nasale.
 - Suture symphysaire.
 - Suture inter-maxillaire (inter-palatine et médiane).

2. Système des fontanelles (21)

Chez le nourrisson, les os de la voûte crânienne ne sont pas en contact car ils ne sont pas encore totalement formés à la naissance. En effet, des espaces membraneux, appelés fontanelles, les séparent et se ferment rapidement après la naissance.

Les six principales sont les suivantes :

- ✓ **Deux impaires et médianes** :
 - **Fontanelle antérieure ou bregmatique** : Elle se situe au niveau du point bregma, à la confluence de l'os frontal et des deux pariétaux. Sa fermeture se fait entre le troisième et le sixième mois qui suivent la naissance.
 - **Fontanelle postérieure ou lambdoïde** : Elle se trouve au niveau du point lambda, entre les deux pariétaux et l'occipital. Elle se ferme au deuxième mois de la vie.

✓ Deux paires et latérales

- *Fontanelles antéro-latérales ou ptériques* : Elles sont localisées à la jonction entre le temporal, le frontal, le pariétal et la grande aile du sphénoïde. Ce sont les deux ptériens. Elles se ferment aussi entre le troisième et le sixième mois.
- *Fontanelles postéro-latérales ou astériques* : Elles sont situées entre l'occipital, le temporal et le pariétal. Ce sont les deux astériens. Leur fermeture se fait vers deux ans.

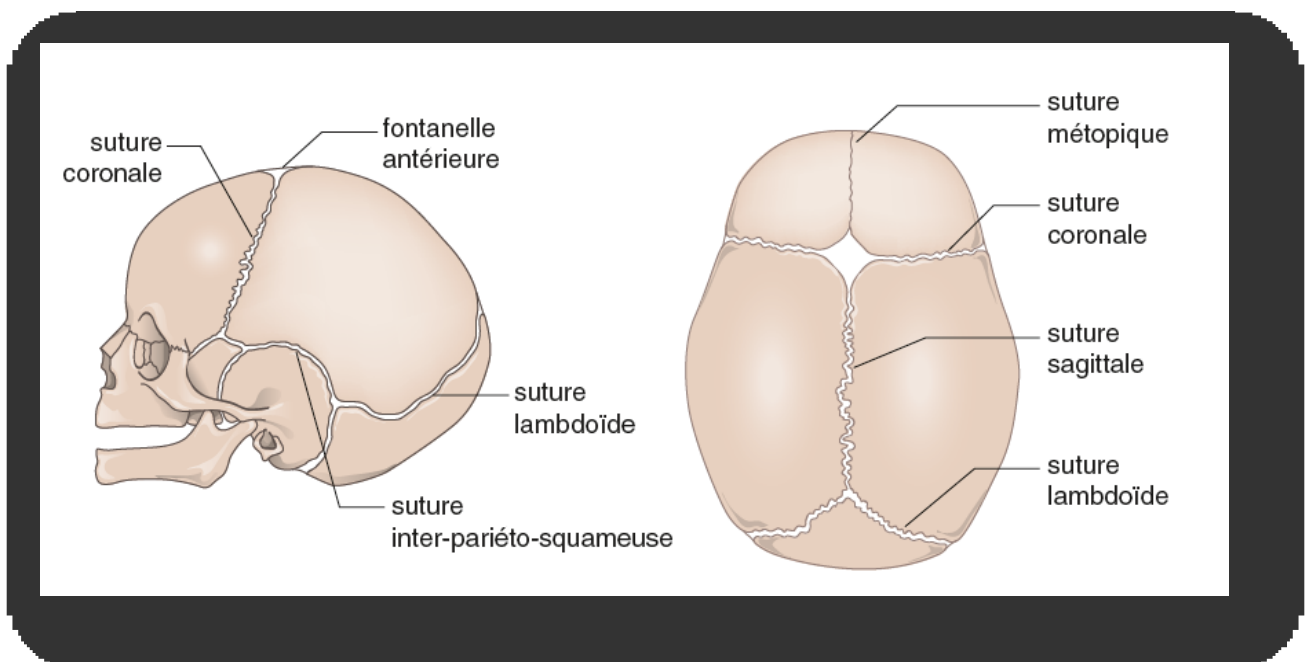


Figure 17: Sutures et fontanelles crâniennes (26)

C. Histologie des sutures

Les sutures du crâne et de la face diffèrent légèrement du point de vue histologique ainsi qu'au niveau de leur âge de fermeture. En effet, les sutures crâniennes se ferment assez tôt dans la vie d'adulte, tandis que celles de la face ne se ferment que tardivement vers 70 à 80 ans (12).

1. Structure histologique de la suture active (11,16, 17, 26)

La structure histologique des sutures est proche de celle du périoste qui se compose de deux couches :

- Une couche interne ostéogénique où se différencient les cellules osseuses.
- Une couche externe fibreuse.

Elle varie au cours de son activité. En effet, dans une suture, la couche externe se divise. La couche la plus externe d'une des surfaces osseuses se lie ensuite à la couche externe de l'autre pièce osseuse faisant face et crée une couche intermédiaire homogène. Ainsi, d'une berge à l'autre, cinq couches cellulaires distinctes forment la suture :

- Une couche cambiale active, riche en cellules en cours de différenciation ostéogénique.
- Une couche capsulaire fibreuse constituée de tissu conjonctif. Il s'agit du ligament sutural.
- Un tissu cellulaire et vasculaire central lâche.
- une seconde couche capsulaire.
- Une seconde couche cambiale.

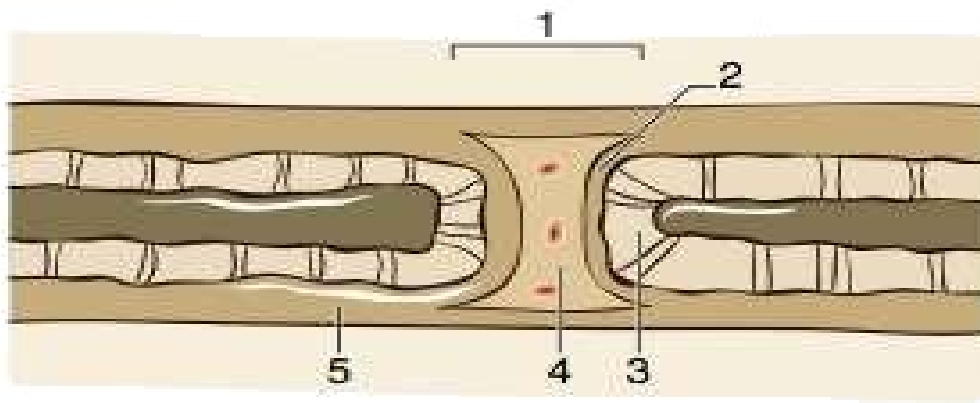


Figure 28 :Suture crânienne d'après Retzlaff et Prichard (21)

- 1 = Suture
- 2 = Couche capsulaire fibreuse
- 3 = Couche cambiale
- 4 = Tissu cellulaire et vasculaire lâche
- 5 = Périoste

Par conséquent, lors de la croissance crânio-faciale, de l'os se forme au niveau des marges des pièces osseuses. Il est constitué de cellules qui se différencient depuis les couches cambiales.

Il existe une différence entre l'organisation des sutures crâniennes et celle de la face. Au niveau de la face, les couches cambiales et capsulaires sont présentes avant la formation de la suture. Tandis qu'au niveau du crâne, les couches capsulaires n'apparaissent qu'au moment où les couches cambiales se rencontrent : les couches d'union existent mais ne sont pas encore individualisées.

2. Réponse histologique de la suture à l'étirement (23)

Les sutures crânio-faciales ne présentent pas d'activité spontanée de croissance et d'ossification. En effet, cela nécessite qu'elles soient mises sous tension par la poussée d'organes sous-jacents ou par des contraintes expansives elles-mêmes engendrées par un flux (Figure 21).

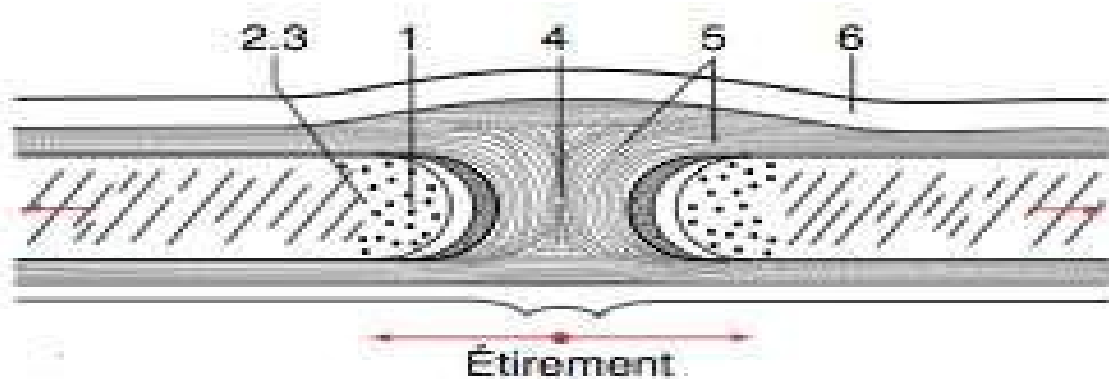


Figure 19: Réponse histologique d'une suture à l'étirement (23)

1 = Mitoses de fibroblastes

2 et 3 = Lieu d'ossification par les ostéoblastes puis les ostéocytes

4 = Centre de la suture

5 = Fibres de collagène

6 = Tégument de couverture

Ainsi, la réponse histologique d'une suture à l'étirement se traduit par un nombre important de mitoses dans la région centrale. Les cellules y ont alors l'aspect de fibroblastes. À la périphérie des pièces osseuses, lieu d'ossification marginale sériée, siègent les cellules les moins jeunes, précurseurs de l'ossification : ostéoblastes puis ostéocytes. De même, plus près bord de la suture, se trouvent les cellules de type chondroïde qui produisent le cartilage secondaire. De nombreuses fibres de collagène, tendineuses et adaptées biomécaniquement à l'étirement, sont tendues d'une berge à l'autre de la suture. Ces dernières sont en continuité avec les périostes superficiel et profond de surface. Les phénomènes de tension et d'étirement doivent continuer pour que ce schéma histologique persiste. C'est ce qui se passe lors de la croissance des organes céphaliques. Puis, lorsque la croissance de l'encéphale s'achève, le nombre de mitoses diminue faute de sollicitation. L'ossification marginale prend alors le relais ; la suture se ferme ainsi progressivement par indentation et engrainement.

3. Modifications histologiques au cours du temps (18,19,21)

Les sutures subissent un vieillissement progressif. Ainsi, elles passent par trois stades successifs, dont la durée est variable selon les sutures, avant de se fermer totalement :

- ***Synfibrose*** : stade primitif

Ce stade intervient chez le jeune enfant. Les pièces osseuses, reliées par une suture fibreuse lâche, sont plus ou moins mobiles entre elles.

- ***Synarthrose*** : stade intermédiaire

La bande fibreuse qui relie les os est encore présente et permet leur accroissement. Cependant, les pièces osseuses sont engrenées réduisant de

ce fait leur mobilité.

- **Synostose** : stade définitif

A ce stade, la bande fibreuse suturale a disparu créant une continuité entre les os. Cela marque la fin définitive de la croissance suturale mais pas obligatoirement la fin de la croissance de la pièce osseuse. Ce stade intervient tard chez l'adulte (22). Ainsi, avec le vieillissement, la vascularisation du site diminue, la multiplication des cellules ostéo-progénitrices ralentit et une raréfaction des fibres de collagène se produit aboutissant finalement à la synostose, superficielle puis profonde, de la suture (23). Selon Cohen et Mac Lean, la synostose suturale ne semble toutefois pas être liée à l'arrêt de la croissance (19).

D. Physiologie des sutures (19)

Le rôle des sutures ne se limite pas à une simple jonction de pièces osseuses. En effet, comme ces dernières ne sont pas immobiles dans leur premier stade de développement, elles contribuent de façon importante à la croissance crânio-faciale.

Les sutures possèdent donc une triple fonction :

- une fonction ligamentaire d'union et d'amortissement des pièces squelettiques.
- une fonction de rattrapage.
- une fonction articulaire de mouvement.

1. Fonction d'union et d'amortissement

En limitant et amortissant les écarts et les décalages des berges

suturales, elles jouent le rôle d'une sorte de joint de rupture qui détermine leur siège et leur orientation.

2. Fonction de rattrapage

Les sutures possèdent une fonction de rattrapage, de joint de dilatation par la croissance marginale des berges, véritable ossification de rattrapage automatique adaptant les dimensions des pièces squelettiques aux volumes des viscères, des tissus et des fonctions en croissance.

3. Fonction articulaire de mouvement

Elles permettent une réorientation des pièces osseuses afin d'assurer à ses dernières la meilleure orientation possible et le meilleur équilibre architectural global à l'ensemble.

Les sutures assurent ces trois fonctions chez le sujet jeune, puis elles perdent les deux premières. Elles gardent leur fonction articulaire de mouvement en raison du certain degré de mobilité des pièces osseuses ou de leurs cortical.

IV. Mécanisme génétique

Ce syndrome obéit à une transmission héréditaire autosomique dominante avec haute pénétrance et un niveau d'expression très variable. Il est dû à la présence de mutation dans le groupe de gènes codant pour le FGFR2 (Fibroblast Growth Factor Receptor 2), localisé sur le locus q26 du chromosome 10 (1).

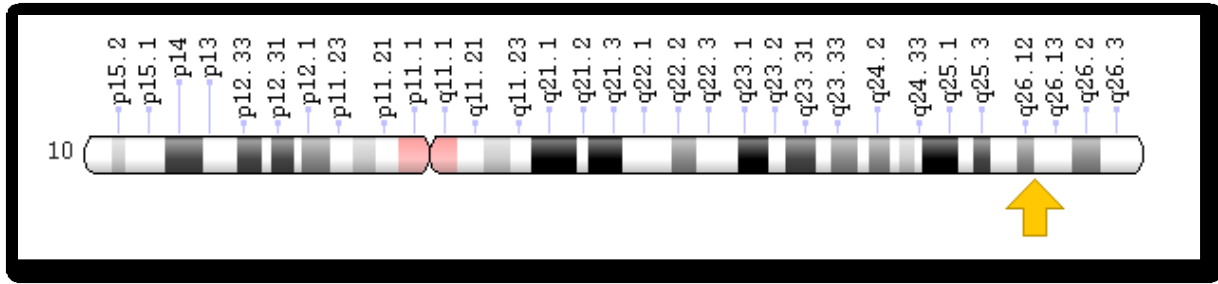


Figure 20 : Localisation du gène responsable de la maladie de Crouzon (28)

- Localisation cytogénétique : locus 26 du bras long (q) du chromosome 10.
- Localisation moléculaire : paires de base 121.

Les FGF (Fibroblast Growth Factor) sont une famille de neuf polypeptides, impliqués dans de nombreux processus fondamentaux tels que la prolifération et la différenciation cellulaire. Ils agissent par fixation des récepteurs membranaires qui les activent. Ces récepteurs, FGFR, peuvent alors transmettre des signaux intercellulaires. Leur implication dans plusieurs crâniosynostoses syndromiques est largement démontrée, mais les mécanismes par lesquels les FGFR agissent sur les ostéoblastes sont encore mal connus (14).

25 mutations ont été actuellement identifiées sur le gène FGFR2 et impliquées dans la pathogénie du syndrome de Crouzon. Cependant, 50% des cas de cette maladie ne sont pas héréditaires, mais résultent de nouvelles mutations spontanées ou mutations de « novo ». ou à un mosaïsme chez les parents (29–31).

Ces mutations intéressent plus particulièrement les exons III a et III c du gène, qui codent pour la partie extra membranaire (Immunoglobuline-like) du récepteur (14).

A ce sujet, des auteurs ont rapportés le rôle possible de l'âge paternel avancé dans la survenue des mutations (32).

Il est à noter que cette même mutation du gène FGFR2 a été identifiée dans le syndrome d'Apert (33), le syndrome de Pfeiffer (34) et le syndrome de Jackson Weiss (35). Ce phénomène peut être expliqué par le fait qu'une même mutation peut avoir une variabilité d'expression à l'origine de phénotypes différents (1).

L'analyse génétique n'est pas encore accessible dans notre formation.

V. PHYSIOPATHOLOGIE

Les synostoses prématurées des sutures crânio-faciales ont une double conséquence : anatomique et fonctionnelle.

A. Conséquences anatomiques (36)

L'importance de l'atteinte est proportionnelle au nombre de sutures touchées par la synostose. En effet, plus elles sont nombreuses, plus la déformation sera conséquente : dans les cas de suture soudée prématurément, isolée, la malformation est moindre, contrairement aux formes complexes où cette dernière est très visible.

Par ailleurs, la situation de la suture synostosée influe aussi de façon considérable sur l'importance de la déformation : l'atteinte, par exemple, de la suture métopique rend la déformation plus impressionnante qu'une atteinte sagittale.

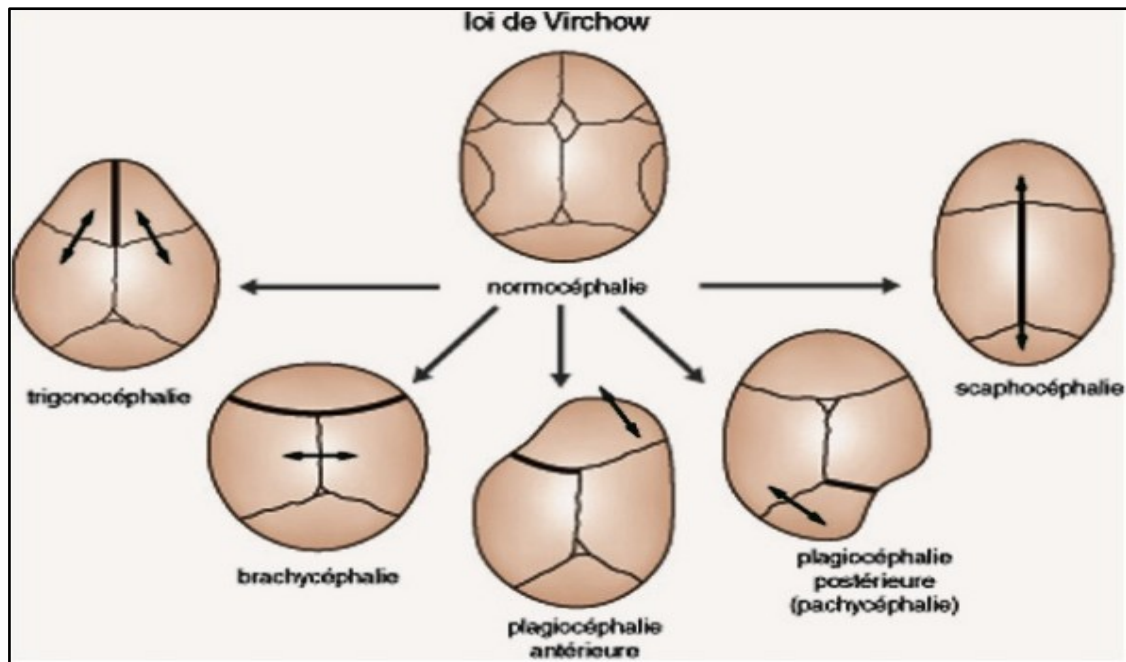


Figure 21: les principales synostoses de la voûte et leur déformation (loi de Virchow) (37)

De plus, dans le cas de crânio-facio-sténoses, des répercussions au niveau de la face s'ajoutent à celles du crâne. Les orbites sont parfois touchées provoquant :

- L'exorbitisme ou l'exophtalmie : Il s'agit d'un symptôme majeur dû à la réduction de la capacité orbitaire par inclinaison du plafond de l'orbite en bas et en arrière ; l'occlusion des yeux devient alors impossible et les malades sont exposés aux ulcères de cornée par insuffisance des fonctions ciliaires et lacrymales (38).
- L'hypertélorisme est un trait commun à la plupart des craniosténoses syndromiques, il résulte de la diminution de croissance des sutures sphéno-zygomatiques et sphéno-temporale.

- Le strabisme : Les troubles oculomoteurs sont fréquents dans toutes les cranio-facio-sténoses, dont plusieurs facteurs pathogéniques sont associés : agénésie musculaire, malposition des globes oculaires et des muscles induites par la malposition orbitaire, mais aussi troubles sensoriels associés (36).
- Le nystagmus accompagne souvent l'exophtalmie et le strabisme et peut s'expliquer par le déséquilibre de la vision binoculaire et la baisse de l'acuité visuelle.
- Les paralysies oculomotrices sont exceptionnelles car la fente sphénoïdale est peu concernée.
- Les autres complications ophtalmologiques sont dues à l'atteinte neurologique incluant la neuropathie optique, l'œdème papillaire secondaire à l'HTIC ainsi que l'atrophie du nerf optique qui sont tous à l'origine de la diminution de l'acuité visuelle.

Le nez peut aussi être atteint, également le maxillaire, suite à une forte perturbation de sa croissance entraînant une micromaxillie et de nombreux désordres au niveau dentaire tel que des malpositions, des agénésies ou des anomalies de forme.

B. Conséquences fonctionnelles (19,36,39,40)

Il en est de même au niveau fonctionnel. En effet, le risque fonctionnel est variable selon, d'une part, la localisation des sutures atteintes : il est plus élevé quand le système sutural coronal est touché par rapport aux affections des systèmes longitudinal et lambdoïde (19).

D'autre part, plus le nombre de sutures synostosées est important, plus le risque est élevé car la croissance du crâne est bloquée. Il en résulte

l'apparition d'une hypertension intra crânienne (39). Cette dernière entraîne plusieurs conséquences :

- Une diminution de l'épaisseur des os de la voûte du crâne, qui, associée à l'hypertension intra crânienne (HTIC), entraîne une impression des circonvolutions du cerveau visible sur un examen radiologique.
- Une compression des structures suivantes : Le nerf vestibulo-cochléaire (VIII) et le nerf optique (V). Il en résulte souvent un strabisme avec œdème papillaire, des troubles du champ visuel ou encore une atrophie optique pouvant évoluer jusqu'à la cécité. Le réseau veineux est ainsi obstrué au niveau du trou déchiré postérieur(41).
- Un retentissement intellectuel : le niveau neuropsychologique est corrélé avec la pression intra crânienne car l'évaluation du quotient intellectuel montre des valeurs significativement plus basses en cas d'hypertension intra crânienne. De plus, dans un cas sur quatre, le patient souffre d'épilepsie(40).
- Une modification de l'orientation des pièces osseuses de la base du crâne créant ainsi une malformation (micromaxillie) et une rétrusion du maxillaire supérieur. Associées à une compression bulbaire, cela entraîne une obstruction des voies aériennes supérieures provoquant des troubles respiratoires et parfois des apnées du sommeil (39).

VI. ÉPIDEMIOLOGIE

En raison de sa variabilité d'expression, la maladie peut être sous diagnostiquée et par conséquent sa fréquence réelle difficilement déterminable dans la population générale.

✓ Dans le monde

- L'incidence est de 1/25.000 naissances (1).
- Il n'y a pas de prédilection connue de race ou de sexe .Toutefois, il existe une prédominance masculine quand la craniosténose concerne les sutures sagittale et/ou métopique, alors qu'elle est féminine quand elle concerne la suture coronale(29,42).
- L'âge paternel avancé semble augmenter le risque de sa survenue (32,43).

✓ Aux États-Unis

- La prévalence de la maladie est de 1/60.000 (42).
- L'incidence globale des craniosténoses est estimée à 1/2.000–3.000 naissances aux Etats unis(15). Le Syndrome de Crouzon en est responsable dans 4,8% des cas(44).
- Morbidité : La pression intracrânienne accrue et l'atrophie optique peuvent entraîner la cécité(45).
- Mortalité : L'obstruction des voies aériennes supérieures peut entraîner une détresse respiratoire aiguë(46).
- Il n'y a pas de prédilection de race ou de sexe.

✓ **En Europe**

- En 2012, la prévalence du syndrome de Crouzon dans la population en Europe est estimée à 2 cas pour 100 000 naissances (47).
- Il représente environ 6% des crâniosténoses (36).

✓ **En Suède** (48)

- L'incidence est de 4/100.000 naissances vivantes.
- 3 à 4 enfants naissent chaque année atteints du syndrome de Crouzon.

✓ **En France** (25)

- La prévalence des craniosténoses est estimée à environ 1 cas pour 2100naissances.
- A noter également que l'âge des parents peut être lié. Une étude a ainsi démontré que les crâniosténoses étaient plus fréquentes lorsque l'âge de la mère est avancé.
- Il a aussi été démontré que les atteintes longitudinales touchent une proportion anormalement élevée de jumeaux.

✓ **Au Maroc**

- Il n'existe pas encore d'étude épidémiologique locale sur la question.
- Dans notre série, 3 cas ont été recensé en 2015, avec prédominance féminine exclusive avec un âge compris entre H2 et J6 de vie.
- L'âge paternel était compris entre 31 ans et 50 ans avec une moyenne de 37 ans.

- L'âge maternel était compris entre 22 ans et 30 ans avec une moyenne de 25 ans.
- L'âge ne semble pas être un facteur incriminant dans notre étude.
- La consanguinité a été présente chez un seul cas avec ATCD de cas similaire dans la famille.

VII. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. Type de description : Forme commune

La maladie de Crouzon ou dysostose crânio-faciale est caractérisée par une crâniosynostose et une hypoplasie du massif facial.

1. Malformation du crâne (36)

Les craniosténoses (ou crâniosynostoses) correspondent à la fusion prématurée d'une ou plusieurs sutures du crâne. Elles peuvent être isolées ou associées à un syndrome polymalformatif (craniosténoses syndromiques).

On parle de craniosténose « simple » quand une seule suture est atteinte et de craniosténose « complexe » lorsque plusieurs sutures sont touchées.

Il existe une croissance compensatrice par les sutures restées perméables, à l'origine d'une déformation du crâne, caractéristique pour chaque type de craniosténose :

✓ Brachycéphalie (39,40)

Les deux sutures coronales sont synostosées, entraînant donc un recul frontal bilatéral avec la partie basse du front aplatie voire concave en avant. Les arcades sourcilières sont aussi reculées, ce qui a tendance à horizontaliser le

profil nasal. Le front supérieur est, quant à lui, bombé vers l'avant ou dans certains cas vers le haut (turricephalie). Les régions temporales sont aussi très renflées. Dans un cas sur 2 sont associés un hypertélorisme, un aspect méphistophélique caractéristique et un exorbitisme formant le syndrome d'Apert et les syndromes apparentés (40).

De profil, le front est court, l'étage antérieur de la base du crâne est verticalisé et la région occipitale plate. De face, les régions pariétales et temporales sont élargies (41).

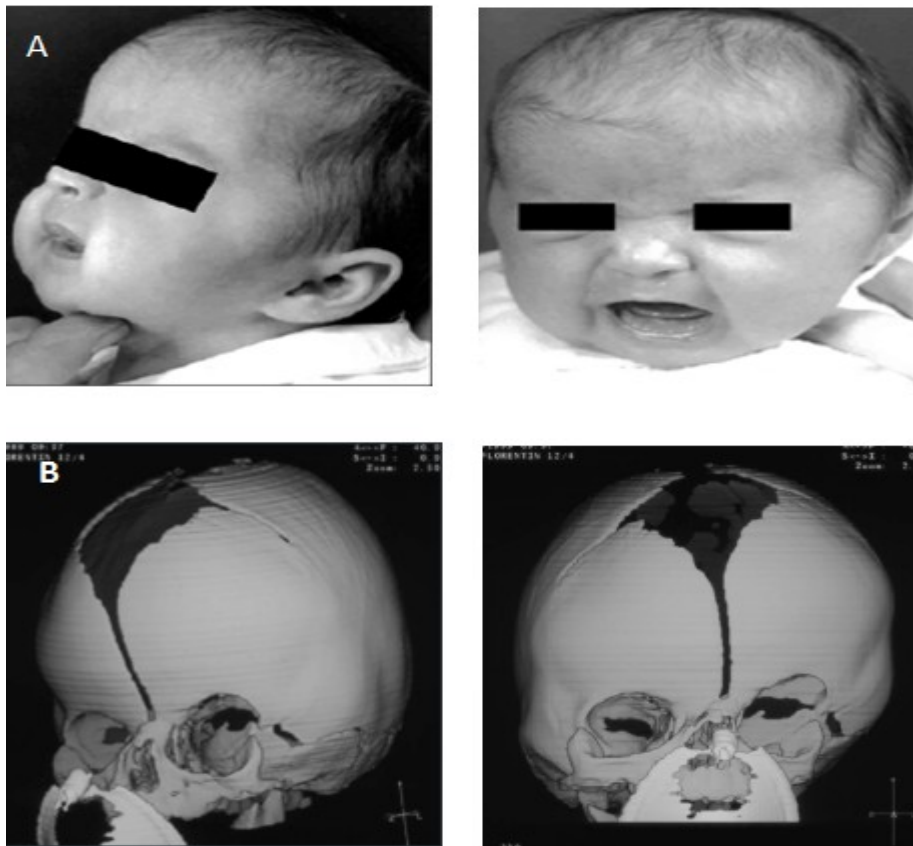


Figure 22: Brachycéphalie/ synostose coronale bilatérale (49)

- A.** Photographies d'un enfant présentant une brachycéphalie : la partie basse du front est reculée, alors que la partie haute est large et proéminente.
- B.** Scanner avec reconstructions tridimensionnelles : la partie basse du front est reculée alors que la partie haute bombe. Forme asymétrique avec une déformation plus marquée à gauche.

✓ Scaphocéphalie

L'atteinte se localise au niveau de la suture sagittale. Elle entraîne ainsi un allongement et une diminution de la largeur du crâne qui présente aussi une crête médiane et un rétrécissement au niveau des sutures coronales, une saillie des bosses frontales, une exagération de la bosse frontale.

De face, le crâne donne l'aspect d'une voûte ogivale (39).

Il s'agit du cas le plus fréquent en Europe et représente 26% des crâniosténoses (36).

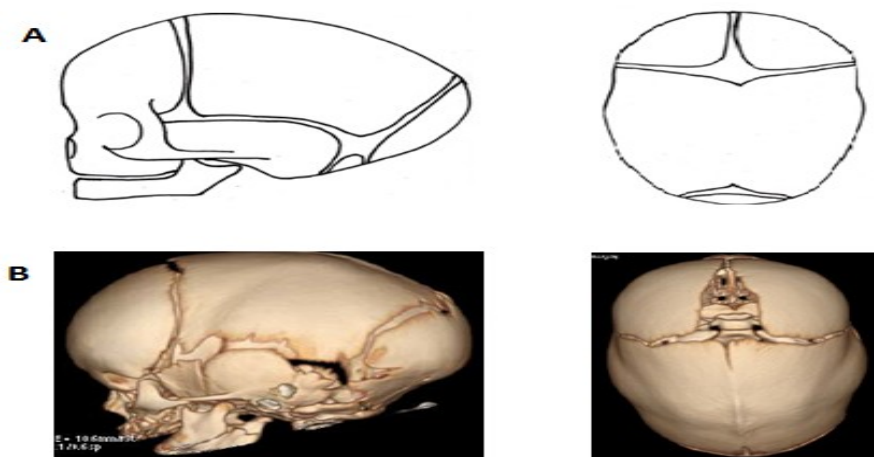


Figure 23: Scaphocéphalie/ synostose sagittale (49)

- A.** Vue de profil et vue supérieure du crâne. Allongement antéropostérieur du crâne et diminution du diamètre bipariétal.
- B.** Tomodensitométrie, "rendu de volume" vue de profil et supérieure. Allongement antéropostérieur du crâne

✓ Trigonocéphalie

Lorsque la suture métopique est touchée, on parle alors de trigonocéphalie. Cette dernière se traduit par un front étroit avec une crête médiane antérieure, une absence de bosse frontale, un hypertélorisme dû à l'étroitesse de l'éthmoïde ainsi qu'un visage peu large. De profil, le front paraît court, bas et convexe (39).

Ce cas représente 15% des malformations crânio-faciales (36).

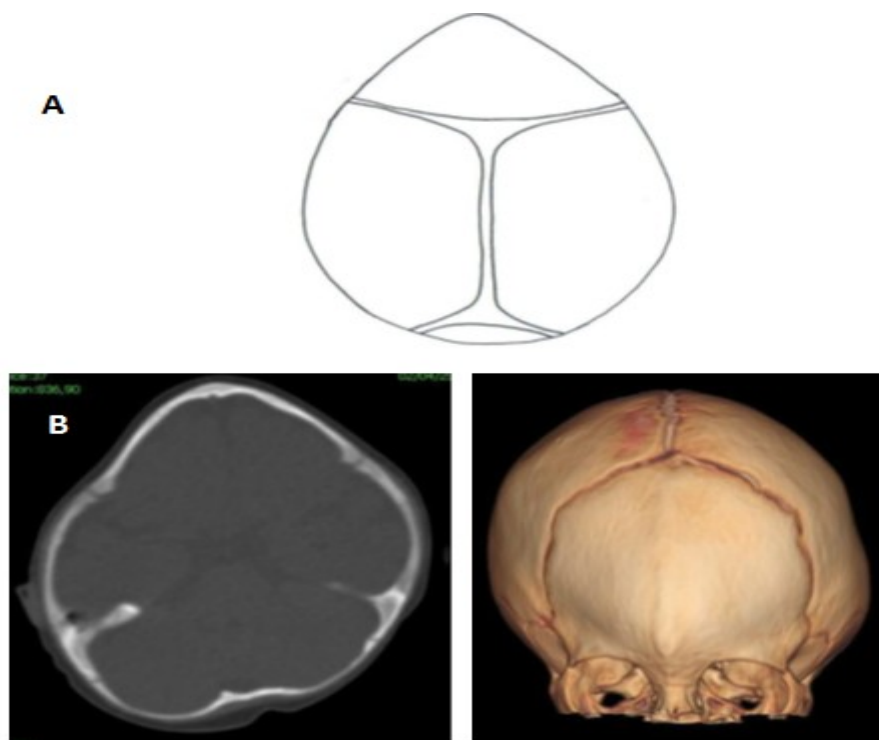


Figure24: Trigonocéphalie : synostose métopique (49)

A. Déformation triangulaire de la région frontale, schéma en vue supérieure.

B. Scanner, coupe axiale en fenêtre osseuse. Sclérose de la suture métopique avec déformation triangulaire du front .

✓ Oxycéphalie

Il s'agit d'une variante de la brachycéphalie car les deux sutures coronales sont atteintes. La suture sagittale l'est aussi. Il en résulte un exorbitisme bilatéral et un recul du front global qui fait que ce dernier est fuyant avec un effacement de l'angle fronto-nasal. Le point culminant du crâne est donc le bregma. Le crâne est aussi rétréci transversalement.

Il est rare que son diagnostic se fasse avant 1 an. La malformation est parfois subtile et peut passer inaperçue car cette dernière ne se manifeste que par un léger exorbitisme. De profil, la disparition de l'angle frontonasal et le front fuyant sont caractéristiques. De face, le visage est rétréci (39).

L'oxycéphalie est la forme la plus dangereuse et représente 14% des malformations (36).

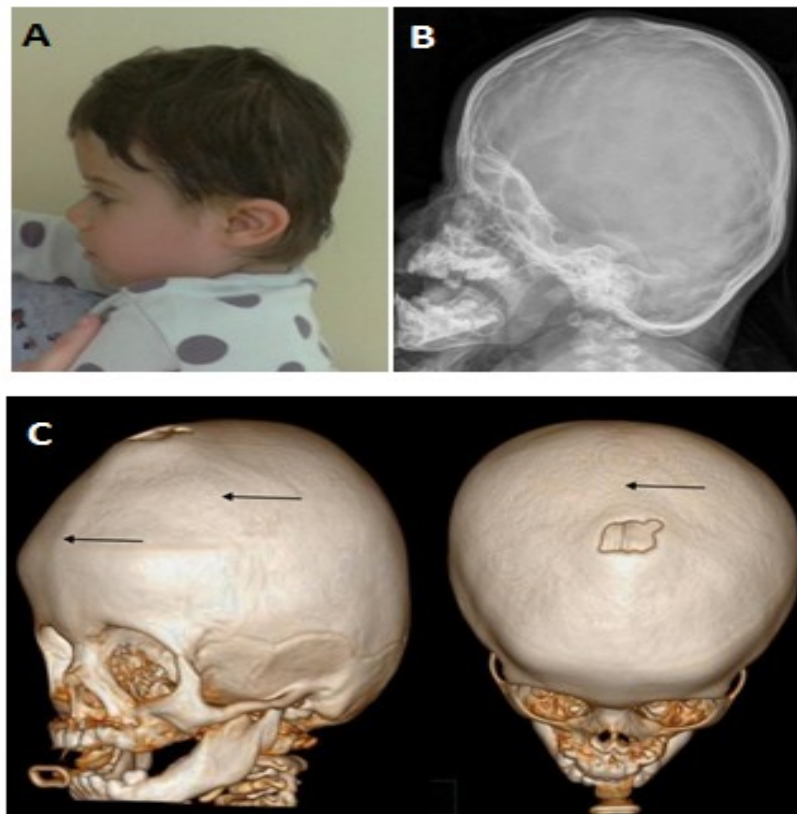


Figure 25: Oxycephalie (50)

- A.** Vue de profil : Fermeture prématurée progressive postnatale de toutes les sutures.
- B.** Vue de profil : Le système suturaire antérieur n'est plus visible (métopique, coronal, sagittal).
- C.** Scanner 3D : fermeture complète des sutures principales (métopique, sagittale, coronale). La fontanelle antérieure est restée ouverte et soulevée : aspect de « chapeau de clown ».

✓ **Atteintes lambdoïdes**

Les atteintes de la ou des sutures lambdoïdes sont assez rares.

Lorsque l'une des deux sutures est touchée, cela se traduit par un aplatissement postérieur du côté atteint. Dans le cas où les deux sutures

sont synostosées, il en résulte une hypoplasie occipitale et un bombement frontal (pachycéphalie).

Cette variante représente 1% des anomalies de toutes les craniosténoses(36).

Dans notre étude, la brachycéphalie était présente chez 2 cas avec aspect de crane en trèfle chez le 3^{ème} cas.

2. Malformation de la face

Les éléments les plus marquants au niveau de la face sont, d'une part un exorbitisme, dû au recul du maxillaire supérieur et du front, auquel s'ajoute une proptose oculaire. D'autre part, l'inversé d'articulé dentaire et la malocclusion existante sont aussi remarquables. Un hypertélorisme léger peut aussi être présent (51).

✓ Anomalies oculaires (41)

- Exorbitisme avec le risque de Kératite et de conjonctivite causées par la non fermeture palpébrale.
- Hypertélorisme.
- Strabisme convergent ou divergent.
- Nystagmus.
- Atrophie du Nerf optique ainsi que l'œdème papillaire secondaire à l'HTIC pouvant causer la cécité.
- Rarement : colobome de l'iris, aniridie, anisocorie, micro cornée, mégalo cornée, cataracte, ectopie du cristallin, sclérotique bleue, glaucome, luxation des globes oculaires.

✓ Anomalies du massif facial (29)

- Front proéminent avec une bosse frontale.
- Hypoplasie du maxillaire supérieur pouvant entraîner des difficultés respiratoires.
- Prognathisme mandibulaire.

✓ Anomalies nasales (46)

- Aplatissement de la racine du nez avec un nez en «bec de perroquet »
- Déviation de la cloison nasale
- Atrésie des choanes.

✓ Anomalies bucco-dentaires (10,13,29,52)

- Palais ogival étroit du à la croissance insuffisante de l'arcade dentaire de la mâchoire supérieure contrastant avec une petite mâchoire inférieure, à l'origine de l'inversion de l'articulé dentaire et la mal occlusion.
- Surpeuplement des dents ou oligodontie occasionnelle.
- Fente palatine, bifidité de la luvette.

✓ Anomalies auriculaires et auditives (53)

- Responsables des surdités de transmission, de perception soit des deux.
- Atteinte de l'oreille externe : Canal auditif externe étroit ou absent.
- Malformation de l'oreille moyenne et ou interne.

✓ Anomalies neurologiques (40)

- HTIC : généralement fréquente et grave.

- Hernie chronique des amygdales cérébelleuses : Malformation de Chiari touchant 73% des patients.
- Hydrocéphalie progressive.
- Retard mental : rare
- Dans notre étude, l'hydrocéphalie a été présente chez un seul cas.

✓ **Anomalies squelettiques(53-55)**

- Fusions des vertèbres cervicales, particulièrement C2-C3 et parfois C3-C4 et C5-C6.
- Sub-luxation des têtes radiales.
- Ankylose des coudes.

✓ **Atteintes cutanées (56)**

- L'Acanthosis Nigricans est sa principale manifestation dermatologique.

Dans notre série, l'hydrocéphalie a été notée chez un nourrisson sans aucun cas d'anomalies squelettiques ni cutanée.

Tableau II: Tableau récapitulatif des principaux symptômes de la maladie de Crouzon (57,58)

Atteinte	Signes
Crânienne	Craniosynostose Brachycéphalie et acrocéphalie Crête palpable Occiput plat Bosses frontales
Faciale	Retrusion maxillaires Prognathisme mandibulaire
oculaire	Exophtalmie Iris – colobome Ptosis Hypertélorisme Strabisme divergent Nystagme
Auriculaire	Surdité de transmission Atrésie bilatérale du conduit auditif
Nasale	Déviation de la cloison nasale
Buccale	Lèvre supérieure courte Malocclusion avec entassement maxillaires Classe III Haut palais ogival et étroit

	Fente palatine et luvette bifide
Neurologique	Convulsions HTIC
Respiratoire	Apnée du sommeil
Vertébrale	Scoliose
Cutanée	Acanthosisnigricans

B. Forme congénitale

Les formes les plus précoces, congénitales, sont les plus graves. Ils se manifestent par une importante hypoplasie du maxillaire supérieur pouvant entraîner des difficultés respiratoires voir des apnées du sommeil. S'y associe l'existence d'une hypertension intracrânienne présente généralement dans 60 % des cas et qui fait réserver le pronostic visuel (44,59).

La forme congénitale était la forme commune dans notre étude et les signes constants retrouvés chez nos trois patients étaient :

- ↳ Craniosténose à type de brachycéphalie chez deux cas avec aspect de crane en trèfle chez un cas.
- ↳ Exorbitisme et proptose des globes oculaires de sévérité variable chez les trois cas avec une kérato-conjonctivite d'exposition chez un cas.
- ↳ Hypertélorisme chez les trois cas.

- ↪ Hypoplasie du maxillaire chez les 3 cas.
- ↪ Atrésie des choanes bilatérale chez 2 cas.
- ↪ Faux rétrognathisme mandibulaire chez les 3 cas.
- ↪ Oreilles bas implantées chez les trois cas.

C. Syndrome de Crouzon associé à l'Acanthosis Nigricans (CAN)

Le syndrome de Crouzon avec acanthosis nigricans forme une entité distincte moins bien connue, puisqu'elle atteint seulement 5 % des enfants (60).

Quarante-quatre cas ont été décrits dans la littérature (61,62)

Il atteint préférentiellement le sexe féminin sans distinction ethnique (62).

Le phénotype observé est lié à une mutation sur le gène FGFR3 localisé en 4p16.3, provoquant une substitution Ala391Glu (31,35). Les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes sont alors anormalement stimulés, à l'origine d'une prolifération des cellules où ils s'expriment, c'est-à-dire les kératinocytes et les fibroblastes du derme (31,63).

L'association d'un acanthosis nigricans et d'une craniosténose permet d'emblée d'incriminer le gène FGFR3. En effet, seules les craniosténoses résultant de mutations de ce gène sont associées à un acanthosis nigricans. C'est pourquoi, la présence d'un acanthosis nigricans chez un enfant porteur d'une craniosténose permet de faire le diagnostic de syndrome de Crouzon avec acanthosis nigricans et l'analyse génétique le confirme en révélant une mutation du gène FGFR3. Les premières publications concernant ces analyses des gènes FGFR datent de 1995, mais les tests ne sont devenus plus

accessibles qu'environ une dizaine d'années plus tard (64).

L'acanthosis nigricans du syndrome de Crouzon apparaît généralement au cours de la première décennie (80 %), en moyenne vers l'âge de 4 ou 5 ans (62). Mais il a été décrit dès la naissance dans de rares cas (60,65).

Il s'agit d'un épaissement cutané hyperpigmenté, parfois papillomateux, en plaques, localisé préférentiellement aux creux axillaires et inguinaux, aux faces latérales du cou, à la nuque et aux plis de flexion des membres. Il donne un aspect velouté à la peau. Il est atypique par sa distribution, qui peut être non exclusive aux grands plis mais également au thorax, à l'abdomen, aux régions péri-orbitaires et aux sillons nasogéniens. D'autres caractéristiques cutanées, ont été décrites, comme des cicatrices post-chirurgicales hypertrophiques et hypopigmentées ou des nævus de pigmentation uniforme, foncés, bien limités siégeant préférentiellement sur le visage et sur les zones d'acanthosis nigricans (62).

Des anomalies squelettiques (15—20 %), une atrésie des choanes (41%), une hydrocéphalie (40 %), un trouble de l'audition (15 %), un retard mental (15 %), une malocclusion dentaire (20 %), une fente palatine, des odontomes ou des dents surnuméraires ont été rapportés dans ce syndrome (46). Une malformation de Chiari, correspondant à une hernie des tonsilles cérébelleuses dans le foramen magnum, orifice de communication entre la boîte crânienne et le canal vertébral, peut également être associée dans environ 23 % des cas (61).

Le tableau clinique semble plus sévère dans les formes avec acanthosis nigricans mais avec un développement mental préservé dans la majorité des cas (61).

A noter que l'acanthosis nigricans peut être associé à différentes pathologies, notamment des endocrinopathies, des néoplasies et des syndromes génétiques. Sa constatation peut orienter le diagnostic et les recherches génétiques.

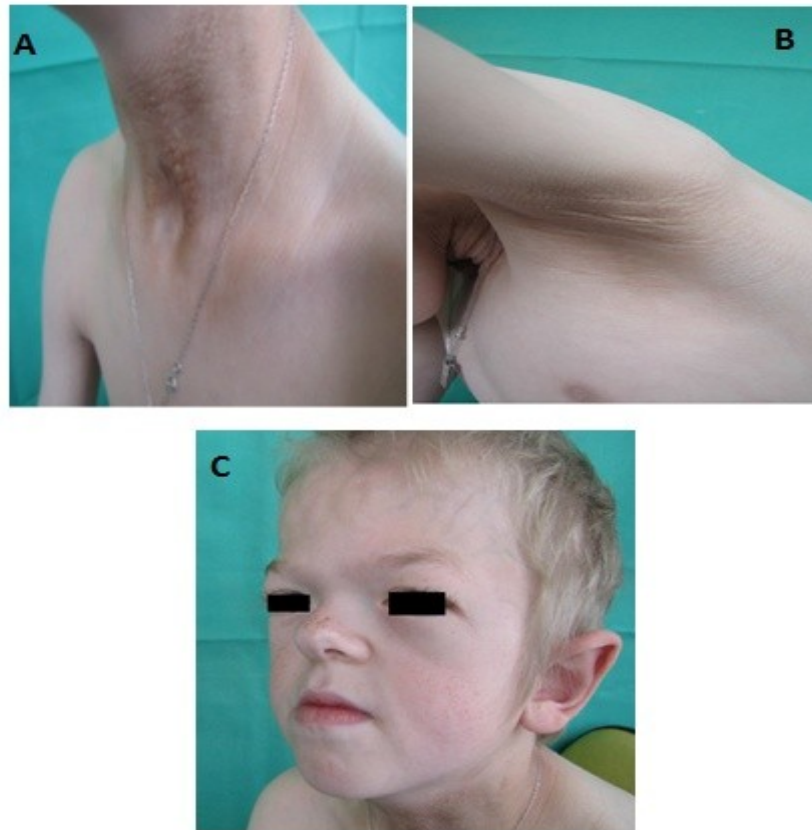


Figure 26: (66)

A : Acanthosis nigricans de la région cervicale.

B : Acanthosis nigricans du pli axillaire gauche.

C : Dysmorphie faciale avec hypertélorisme, front large, hypoplasie du massif facial supérieur, prognathisme et oreilles bas-implantées.

Dans notre série, on n'a pas noté d'atteinte cutanée chez nos patients.

VIII. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

A. Examens radiologiques

Le diagnostic de la maladie de Crouzon et du type de la craniosténose est avant tout un diagnostic clinique. L'imagerie radiologique standard et/ou scannographique tridimensionnelle a un intérêt pour la compréhension de l'anatomie, pour la planification du traitement chirurgical et pour le dépistage des malformations associées intra et extra-crâniennes.

1. Radiologie standard

C'est le premier examen radiologique à réaliser devant une craniosténose vue qu'il est simple, accessible, rapide et non couteux. Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité des radiographies sont estimées à 95 et 96% (67).

✓ **Radiographie du crâne** (67-69)

Les incidences à réaliser sont les clichés du crâne de face, profil, incidences de Worms et Bertton à compléter si nécessaire par une incidence tangentielle à la suture suspectée d'être incriminée.

Buts :

- Analyser la déformation crânio-faciale.
- Confirmer la craniosténose par la recherche des Signes directs qui sont : la disparition des sutures qui perdent au stade précoce leurs aspects dentelé, ensuite qui présentent des condensations des berges suturaires et à la fin qui disparaissent par fusion complète. Il existe souvent une saillie osseuse en regard de la portion soudée de la

suture. Les sutures coronale, sagittale, lambdoïde, et les sutures métopique peuvent être impliqués.

- Recherche des signes indirects dans les formes évoluées d'HTIC sous forme d'impressions digitiformes pathologiques et d'élargissement des sutures non concernées par une soudure prématuré.
 - ✚ Cyphose basilaire
 - ✚ Elargissement de la fosse hypophysaire
 - ✚ Petits sinus
 - ✚ Hypoplasie du maxillaire
 - ✚ Orbites peu profondes.



Figure 27 : Rx du crâne d'un enfant atteint de la maladie de Crouzon (70)

✓ **La Radiographie du rachis cervical** (54,55)

À la recherche des :

- Vertèbres en papillon
- Fusions des corps vertébraux ainsi que les éléments postérieurs.

Les fusions cervicales sont présentes dans environ 18% des cas. C2-C3 et C5-C6 sont également touchés.

✓ **Radiographie des extrémités** (71,72)

- Anomalies de la main sont radiologiquement détectables par l'analyse des articulations métacarpophalangiennes, bien que les mains soient considérées comme cliniquement normales.
- Subluxation de la tête radiale.

2. Echographie

La sensibilité et la spécificité de l'échographie dans le diagnostic de craniosténose sont estimées respectivement à 100% et 89% (73-75).

Les sutures et les fontanelles sont repérables sous forme d'espaces anéchogènes, bien visibles entre les points d'ossifications échogènes. Leur signature échographique est faible sur les clichés de routine que sont les coupes axiales. Elles sont visibles également sur les coupes coronales mais celles-ci ne sont considérées comme coupes de routine que par peu d'équipes. En fait, en échographie 2D, les sutures et les fontanelles ne sont explorables qu'en réalisant des balayages tangentiels nécessitant plus de dextérité, et ne sont pas systématiquement réalisées (75).

De point de vue technique, l'échographie 2D en coupe axiale permet la formation et le contrôle de qualité mais elle est peu performante ; les coupes tangentielles sont d'apprentissage difficile et se prêtent mal au contrôle de qualité, ce qui explique en partie le petit nombre de diagnostics réalisés jusque dans les années 2000. L'échographie 3D, d'apprentissage facile et permettant un contrôle de qualité, a donné un nouvel essor au diagnostic prénatal de craniosténoses et même à la connaissance des phénomènes physiopathologiques du développement des os du crâne (76,77).

Concernant la sémiologie échographique des synostoses, elle repose sur un ensemble de signes :

- la modification de la forme du crâne sur le plan de coupe axial: cette modification s'apprécie de façon subjective, mais aussi de façon objective par l'utilisation de l'index céphalique (rapport du diamètre bipariétal sur le diamètre fronto-occipital (BIP/DFO), qui est constant et linéaire au cours de la grossesse chez les enfants normaux, et compris entre 0,6 et 0,9(78).
- la perte de l'aspect anéchogène de la (ou des) suture(s) pathologique(s).
- l'élargissement de la ou des sutures orthogonales à la suture pathologique (79).

Les anomalies les plus fréquentes sont:

- **La dysmorphie** (80): il s'agit d'un continuum que l'on peut artificiellement diviser en 4 stades :Stade I : pas de dysmorphie, stade II : le front est bombant, stade III : le front est bombant et la

racine du nez est très marquée, stade IV : véritable hypoplasie de l'étage moyen de la face entraînant un exorbitisme (un hypertélorbitisme est quasi constant) ; ces anomalies ne sont pas spécifiques et peuvent exister à des degrés différents dans un même syndrome.

- les anomalies des membres et des extrémités (72,81,82): on recherchera systématiquement des syndactylies, de diagnostic difficile quand elles sont membraneuses et aux membres inférieurs, plus facile quand elles sont osseuses et aux membres supérieurs; on recherchera de même une anomalie du premier orteil qui peut être anormalement large, rond et écarté des autres (syndrome de Pfeiffer) ; on recherchera une hexadactylie postaxiale ou surtout pré-axiale orientant vers un syndrome de Carpenter ; enfin, on vérifiera également l'absence d'incurvation du fémur (syndrome d'Antley-Bixler).

L'échographie prénatale (6) reste une technique en cours d'évaluation, non réalisée en pratique courante. Deux points essentiels limitent son utilisation. D'une part l'échographie des sutures est une technique très opérateur dépendante, dont l'apprentissage est long et nécessite un important recrutement. D'autre part, même si l'échographie peut affirmer le diagnostic de craniosténose en objectivant une synostose suturaire, elle ne permet pas une analyse morphologique des déformations de la voûte, de la base du crâne et de la face contrairement au scanner avec reconstructions volumiques.

Dans notre série, l'échographie prénatale a été réalisée chez un seul nouveau-né ayant objectivé une dysmorphie crânienne sans autres anomalies.

3. Tomodensitométrie

Si les radiographies du crâne sont souvent contributives au diagnostic, elles sont parfois prises en défaut au début et il est désormais admis que les tomodensitométries sont beaucoup plus sensibles que les clichés simples pour le diagnostic des craniosténoses du fait que la technique offre une analyse détaillée des déformations de la voûte et de la base du crâne grâce aux fenêtres osseuse, parenchymateuse ainsi que les reconstructions tridimensionnelles qui sont primordiales au bilan pré chirurgical (69).

Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité du scanner sont de 100% dans les formes simples (69).

Sur un examen TDM toutes les sutures peuvent être rapidement identifiées sur une coupe axiale, à part la suture sagittale qui est mieux visualisée en coupe coronale vu son volume réduit (7). La sémiologie de la synostose est la même que sur les radiographies : pont osseux reliant les deux berges de la suture, ostéosclérose et épaissement des berges, comblement de l'interligne de la suture (67-69).

✓ Le scanner tridimensionnel (3D)

Le scanner 3D s'est imposé dans la dernière décennie comme la méthode d'exploration tomodensitométrique privilégiée dans le bilan pré chirurgical de toutes les craniosténoses (83,84).

Ses avantages par rapport à une acquisition séquentielle sont multiples :

- La rapidité d'acquisition limite les artefacts liés aux mouvements de l'enfant et améliore la qualité des reconstructions tridimensionnelles
- Les reconstructions 3D sont de qualité supérieure à celles obtenues en scanner séquentiel utilisant des coupes chevauchées (66) permettant un bilan précis des déformations de la base ce qui permet de programmer une chirurgie plus élargie que certaines techniques conventionnelles et une analyse précise du résultat postopératoire et des éventuels défauts séquellaires justifiables d'une chirurgie de reprise (85,86).
- L'examen peut être réalisé sous simple prémédication, voire sans aucune sédation dans les premières semaines de vie.
- Plusieurs études tendent à montrer que l'irradiation délivrée lors de l'examen est moindre en acquisition spiralée qu'en acquisition séquentielle.

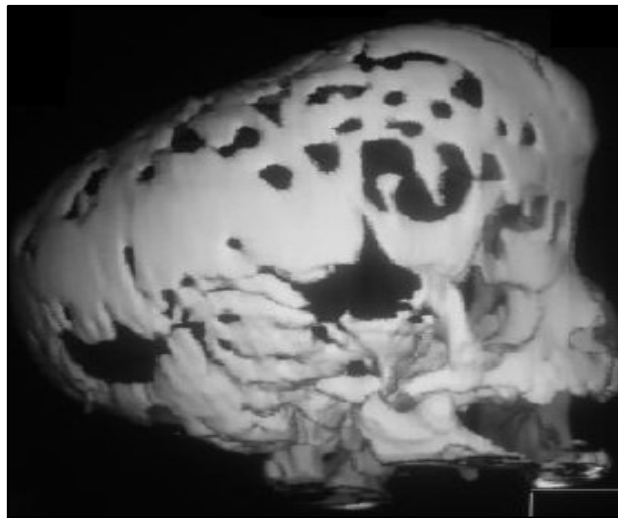


Figure 28: Image scannographique objectivant : Impressions digitiformes, hypoplasie du maxillaire supérieur et inversé de l'articulé dentaire (49,68).

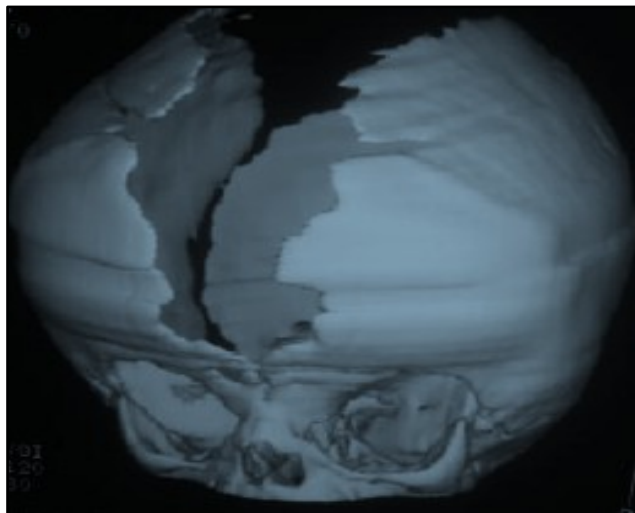


Figure 29 : Aspect de brachycéphalie, fontanelle antérieure et suture métopique sont élargies (49,67)

4. Imagerie par résonance magnétique (87,88)

C'est une technique peu informative sur les structures osseuses. Elle devient cependant indispensable dans le bilan pour rechercher des anomalies intracrâniennes associées tels que l'Agénésie occasionnelle du corps calleux et l'atrophie optique.

B. Examens génétiques (89)

- ✓ La recherche des mutations du groupe de gène codant pour FGFR2 qui est présente dans 50% des cas.
- ✓ La recherche d'un mosaïsme parental en cas de mutation de « novo ».
- ✓ Le conseil génétique afin de déterminer le risque de récurrence chez la descendance.
- ✓ Dans notre étude, les examens génétiques n'ont pas été faits par défaut de moyens.

C. Immuno-histochimie

L'analyse immuno-histochimique des sutures crâniennes, réalisées avec des anticorps anti-FGFR2 marqués, révèle que les sutures d'enfants atteints du syndrome de Crouzon démontrent des niveaux inférieurs de l'activité de FGFR2 dans les sutures synostosées et non synostosées par rapport aux enfants ayant une sténose coronaire isolée non syndromique (4).

IX. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

A. Syndrome d'Apert

1. Définition

Le syndrome d'Apert est une acrocéphalosyndactylie. Elle fait partie comme la maladie de Crouzon, des sténoses cranio-faciales qui sont dues à une fermeture précoce des sutures crâniennes et à des altérations de la face (90).

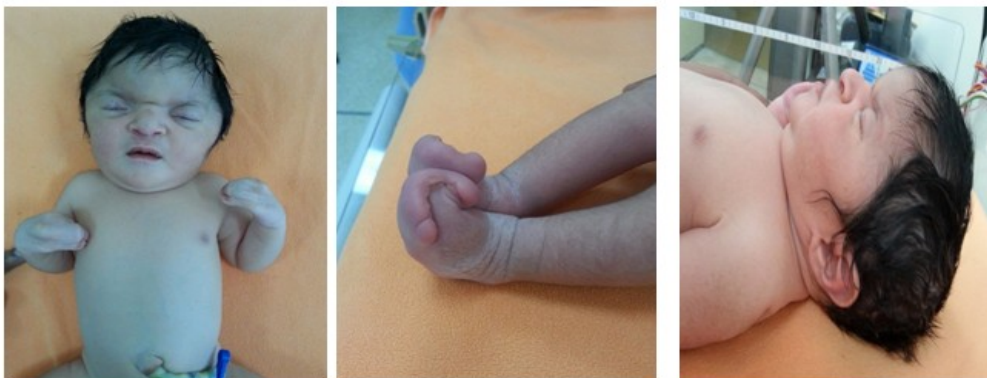


Figure 30: Enfant atteint du syndrome d'Apert

[Iconographie du service de Radiologie, CHU Hassan II de Fès]

2. Épidémiologie

Il s'agit d'un syndrome polymalformatif rare de transmission autosomique dominante (1/100.000 naissances en France, et 15/100.000 naissances aux USA) touchant préférentiellement les sujets de race caucasienne, asiatique ou afro-américaine, sans prédominance de sexe (32,91).

3. Aspects clinique

Connu aussi sous le nom d'**acrocéphalosyndactylie** de type 1, il s'agit d'une brachycéphalie sévère et particulière par la persistance anormale d'une suture métopique gigantesque associée à une facio-sténose sévère. Cette dysmorphie est présente dès la naissance, donnant un tableau clinique très polyvalent qui comporte des malformations cranio-faciales en rapport avec une brachycéphalie, un aplatissement de l'occiput, un bombement frontal antérieur et une hypoplasie de l'étage moyen de la face avec un rétrécissement des loges orbitaires à l'origine d'un proptosis et parfois un exorbitisme, une exophtalmie, un hypertélorisme, un ptosis, un nez mince et pointu, un rétrognatisme, une hypoplasie des voies aériennes supérieures et de l'ethmoïde, et une fente palatine (51,90,92).



Figure 31 : Faciès typique d'un syndrome d'Apert (93)

À ceci s'associe une syndactylie cutanée et/ou osseuse des deux mains et pieds (aspect en moufle des extrémités), de larges phalanges distales du

pouce et du gros orteil et un pouce court avec clinodactylie radiale. Cette fusion touche surtout les 2èmes, 3èmes et 4èmes doigts permettant de le différencier du syndrome de Crouzon (90,94).



Figure 32 : syndactylie des deux mains et pieds avec un pouce court et large et un aspect trapu des gros orteils (93)

Les manifestations oculaires sont très fréquentes et complexes. Il s'agit d'une exophtalmie, un hypertélorisme et un strabisme. L'altération de la fonction visuelle est la complication la plus sévère en rapport avec une kératite d'exposition, des cicatrices cornéennes, une amblyopie ou une atrophie optique (95).

Les anomalies cardiaques et viscérales sont rencontrées dans 9,6% des cas (96). Elles comportent une communication interventriculaire, une sténose aortique, une atrésie des choanes et de l'oesophage, une fistule trachéo-oesophagienne, une fistule anale et des anomalies génito-urinaires (hypospadias, micropénis, malposition utérine.).

Les anomalies du système nerveux central comportent une agénésie du corps calleux, une hypoplasie de la substance blanche et des structures limbiques, une déformation de la selle turcique et une hydrocéphalie (97).

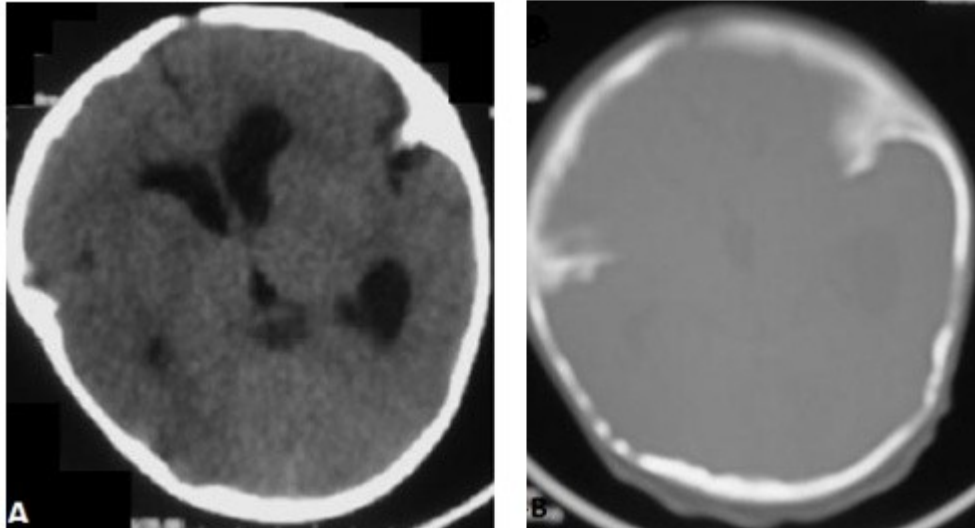


Figure 33 :Images scannographiques dans le syndrome d'Apert (49,67)

- A. Agénésie du corps calleux: aspect de colpocéphalie. Agénésie du septum lucidum.
- B. Brachycéphalie avec impressions digitiformes.

Une débilité mentale est décrite suite à une encéphalopathie et une hypoacousie. L'HTIC constitue le grand risque évolutif. Il s'agit d'une HTIC chronique qui évolue à bas bruit et amène de façon insidieuse à la cécité et à la débilité. D'autres anomalies peuvent être observées, tel qu'une hypopigmentation de la peau et des cheveux, des lésions acnéiformes diffuses, des malformations de la trompe d'Eustache et des otites moyennes à répétitions responsables d'une perte de l'audition (98).

4. Génétique

Sur le plan génétique, le syndrome d'Apert est transmis sur un mode autosomique dominant, mais des cas sporadiques existent ce qui suggère le rôle de néo-mutations génétiques non héréditaires qui seraient favorisées par un âge paternel élevé (32). Dans ce syndrome, il existe une activation du récepteur de facteurs de croissance fibroblastiques FGFR2 par mutation du gène codant son récepteur. Ces mutations seraient localisées sur les exons 5 et 7 du gène codé par l'immunoglobuline de la chaîne III (32). Ceci a pour conséquence une augmentation du métabolisme osseux et un trouble de la synthèse osseuse. Deux types de mutations sont décrites: la S252w dans 83% des cas et la P253r dans 37% des cas (99). La mutation S252w est plus fréquente chez les patients présentant une fente labiale tandis qu'avec la mutation P25r le degré de syndactylie est plus sévère.

B. Syndrome de Pfeiffer

1. Définition

Le syndrome de Pfeiffer, également appelé acrocéphalosyndactylie de type 5, décrit pour la première fois par Pfeiffer en 1964, est une affection héréditaire rare qui associe une ostéochondrodysplasie et une craniosténose (100).



Figure 34 : Image d'un nourrisson atteint du syndrome de Pfeiffer(101)

A : Syndactylie partielle entre les deuxièmes et troisièmes orteils avec des gros orteils larges et déviés.

B : Crâne en trèfle avec exophtalmie bilatérale.

2. Épidémiologie

L'incidence exacte du syndrome de Pfeiffer est inconnue. Elle est estimée à 1/100.000 naissances (102).

3. Aspects cliniques

En 1993, Cohen (103) a établi une classification du Syndrome de Pfeiffer en trois sous-types. Cette classification a un intérêt aussi bien clinique que pronostique.

- **Le Type I** : Correspond au Syndrome de Pfeiffer classique de transmission autosomique dominante. Il inclut les patients qui présentent une dysmorphie modérée avec des pouces et des gros orteils larges, une hypoplasie centro-faciale et une craniosténose

des sutures coronales. Ces patients ont généralement un développement intellectuel normal et un bon pronostic (102).

- **Le Type II** : se présente comme des cas sporadiques. Il associe un crâne en trèfle, une exophtalmie sévère, une ankylose ou synostose du coude, des pouces et des gros orteils larges. L'hydrocéphalie est la complication neurologique la plus fréquente (89). D'autres anomalies peuvent être associées à ce syndrome et sont regroupées dans la **figure 35** (104-106).
- **Le Type III** : Ressemble au type II, mais le malade ne présente pas de crâne en trèfle. L'absence de ce signe peut rendre le diagnostic plus difficile. Le pronostic du syndrome de Pfeiffer de type II et III est de très mauvais pronostic avec un risque élevé de mort précoce de l'enfant par des complications neurologiques et respiratoires (102).

Type	Caractéristiques Principales	Signes associés	Durée de vie	Développement intellectuel
Type I	Craniosynostose Hypoplasie centro-faciale Larges pouces Larges gros orteils Brachydactylie Syndactylie variable	Surdit�e Hydroc�ephalie	Compatible avec la vie	Normal
Type II	Crâne en trèfle Exophtalmie sévère Larges pouces Larges gros orteils Brachydactylie Syndactylie variable Ankylose du coude	Atrésie ou sténose du conduit auditif externe Atrésie ou sténose des choanes Anomalies laryngo-trachéales Hydroc�ephalie Convulsion Hernie cérébrale ou cérébelleuse Hydronephrose Reins en position pelvienne Scrotum bifide Malrotation intestinale Malposition de l'anus Vésicule biliaire hypoplasique	Décès précoce	Retard psychomoteur et mental
Type III	Craniosynostose Exophtalmie sévère Larges pouces Larges gros orteils Brachydactylie Syndactylie variable Ankylose du coude	Atrésie ou sténose des choanes Anomalies laryngo-trachéales Hydroc�ephalie convulsion	Décès précoce	Retard psychomoteur et mental

Figure 35 : Caractéristiques cliniques des sous types du syndrome de Pfeiffer (95,101,102).

4. Diagnostic

Pour retenir le diagnostic clinique du Syndrome de Pfeiffer, il faut que le rapport du périmètre maximal du gros orteil sur celui du deuxième orteil soit compris entre 1,7 et 2,2. Un ratio inférieur à 1,7 n'est pas en faveur de ce syndrome (104).

Le diagnostic est essentiellement clinique. Cependant, les explorations radiologiques permettent de confirmer les anomalies squelettiques du syndrome et de rechercher des malformations associées.

Radiographies standards (104)

✓ Radiographie du crâne

Déformations importantes de la boîte crânienne, craniosténose coronale, aspect du crâne en trèfle dans le syndrome de Pfeiffer de type II.

✓ Radiographie des extrémités

- Gros orteils larges et courts avec des phalanges incorrectement formées.
- Pouces courts et larges.
- ankylose au niveau des coudes impliquant le radius, le cubitus et l'humérus.

Echographie trans-fontanelle

C'est l'imagerie de 1ère intention permettant de déceler l'hydrocéphalie congénitale (107).

TDM crânio-faciale avec reconstruction tridimensionnelle

visualisation directe des sutures de la voute crânienne et la représentation de l'anatomie osseuse crânio-faciale (108).

IRM cérébrale

Examen de choix pour le bilan des lésions cérébrales permettant d'évaluer les critères d'hydrocéphalie et l'état du parenchyme cérébral (107).

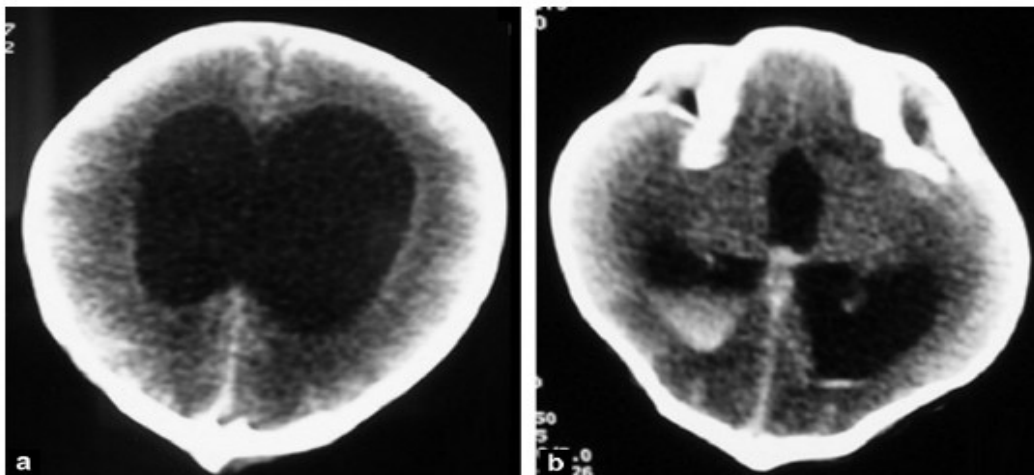


Figure 36: Tomodensitométrie cérébrale coupe axiale objectivant une hydrocéphalie avec déformation du crâne (a, b)(101).



Figure 37: Tomodensitométrie crânio-faciale avec reconstruction tridimensionnelle objectivant une suture métopique largement ouverte avec absence de sutures coronales (a, b)(101).

Étant donné le très mauvais pronostic du syndrome de Pfeiffer de type II, le diagnostic prénatal de ce syndrome est fondamental pour le conseil génétique (108).

En prénatal, le diagnostic est basé sur :

✚ **L'échographie bidimensionnelle** (108)

- Anomalies crânio-faciales à type de crane en trèfle
- Exophtalmie
- Ventriculomégalie.
- Anomalies des extrémités à type de pouces et de gros orteils larges.



Figure 38: Échographie fœtale à 36 semaines d'aménorrhée : crâne en trèfle avec hydrocéphalie (101).

Échographie fœtale tridimensionnelle (109)

- Craniosténose coronale bilatérale
- Hypertélorisme
- Petit nez
- Syndactylie des mains et des pieds

TDM avec reconstruction 3 dimensions (3D)

Elle peut montrer les anomalies crânio-faciales mais le risque d'irradiation la rend de pratique non courante (107,108).

IRM fœtale

Elle permet une meilleure détection des anomalies cérébrales associées à la craniosténose et une meilleure évaluation pronostique (107).

Biologie moléculaire

Elle permet de faire le diagnostic précis in utéro, de donner les pronostics des différents sous types et de poser l'indication d'un arrêt médical de la grossesse après information du couple du mauvais pronostic surtout en cas de mutation sur le gène FGFR2 (102,110).

5. Génétique

Récemment la biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la base moléculaire du Syndrome de Pfeiffer. Ce syndrome est dû à des mutations de l'exon IIIa ou IIIc du facteur de croissance fibroblastique 1 (FGFR1) situé sur le chromosome 8p11.2-p11 ou du FGFR2 situé sur le chromosome 10q26 (102,110).

En effet, les formes les moins graves, représentées par le syndrome de Pfeiffer de type I, sont en rapport avec une mutation du gène FGFR1 et les

formes les plus sévères, représentées par les types II et III sont liées à une mutation sur le gène FGFR2 (102).

Des cas sporadiques ont été rapportés chez des patients ayant un âge paternel avancé. Les pères âgés ont une susceptibilité à ce type de mutation. Ces cas sporadiques sont dus à une mutation de « novo » ou à un mosaïsme chez les parents (34).

C. Syndrome de Chotzen Saether

1. Définition

Le syndrome de Saethre–Chotzen (SCS) ou Acrocéphalosyndactylie type III (ACS III) décrit par Haakon Saethre en 1931 et par Chotzen F en 1932 (99), est une craniosténose héréditaire caractérisée par une fusion prématurée des sutures crâniennes et des anomalies des membres (111,112).

2. Épidémiologie

L'incidence à la naissance est estimée à 1/25 000 à 1/50 000 nouveau-nés; cependant, parce que le phénotype peut être très atténué, il est possible que cette entité soit sous-diagnostiquée (47).

3. Diagnostic

Le diagnostic clinique du SCS est généralement basée sur la présence des caractéristiques suivantes (111–113) :

- Crâniosynostose généralement accompagnée d'une asymétrie faciale.
- Implantation basse des cheveux.
- Hypertélorisme, Ptosis, strabisme.
- Petites oreilles.

- Anomalies des extrémités y compris l'hallux valgus, doigts courts, gros orteil large.

4. Génétique (114)

Ce syndrome se transmet sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance élevée et une expression variable. Il est provoqué par une haplo-insuffisance du gène TWIST1 situé sur le chromosome 7p21.2, codant pour un facteur de transcription de type b HLH impliqué dans le développement et la maintenance du mésenchyme crânien. Certains patients, dont le phénotype recoupe celui du Saethre–Chotzen, présentent des mutations sur le gène FGFR3 (récepteur 3 des facteurs de croissance fibroblastique) ; en particulier, les patients porteurs de la mutation Pro250Arg sur le gène FGFR3 (syndrome de Mûenke) peuvent ressembler à bien des égards à ceux présentant le Saethre–Chotzen. Une variabilité phénotypique intrafamiliale et interfamiliale importante est observée pour les mutations du gène TWIST1.

D. Autres syndromes

1. Syndrome de Carpenter (88)

Il s'agit d'une maladie très rare. Environ 40 cas ont été rapportés.

La transmission du syndrome de Carpenter est de type autosomique récessif. Le gène responsable est le RAB23, localisé en 6p12.1–q12.

La maladie est caractérisée par l'association d'une craniosténose (allant d'un crâne en trèfle jusqu'à une atteinte isolée de la suture métopique) et d'une polysyndactylie (brachydactylie/ syndactylie des mains, polydactylie pré-axiale et syndactylie des pieds).

2. Dysplasie crânio-fronto-nasale

Cette forme syndromique comporte une synostose coronale bilatérale ou plus rarement unilatérale.

A la crâniosténose s'ajoutent un hypertélorbitisme important ainsi qu'un élargissement voire une bifidité nasale créant une malformation conséquente.

Les extrémités ne sont que légèrement touchées : syndactylies membraneuses et bifidité unguéale.

La dysplasie crânio-fronto-nasale est rare et peu familiale. Sa transmission est dominante liée à l'X car la mutation se trouve sur la région terminale de ce dernier (39).

Tableau III: Tableau récapitulatifs distinguant le syndrome de Crouzon des autres crânio-synostoses.

Crâniosynostose	Signes cliniques		Intelligence	Gène
	Crânio-faciaux	Extrémités		
Syndrome de Crouzon	Acrocéphalie proptose Hypoplasie maxillaire	Normales	Normale	FGFR2
Syndrome d'Apert	Acrocéphalie proptose Bec en trèfle Nez en bec d'oiseau	Syndactylies osseuses, Mains et pieds en moufle	Retard mental	FGFR2
Syndrome de Pleiffer	Brachycéphalie Occiput plat Obliquité antimongoloïde	Anomalies des pouces et gros orteils	Normal	FGFR1 FGFR2
Syndrome de Saethre-Chotzer	Ptosis Asymétrie faciale Petites oreilles	Brachydactylies Syndactylies membraneuses	Normal	TWIST

X. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A. Généralités

Il n'y a aucun traitement spécifique pour le syndrome de Crouzon. Cependant, la prise en charge thérapeutique nécessite une collaboration pluridisciplinaire (42) des néonatalogistes, des pédiatres, des orthopédistes, des spécialistes en chirurgie plastique, des ophtalmologues et des neurochirurgiens ; et ce afin d'établir un calendrier thérapeutique qui tiendra compte de l'âge de découverte, des malformations existantes, des risques fonctionnels neurologiques, ophtalmologiques ainsi que respiratoires.

B. Traitement médical

Une forte prévalence de la déficience visuelle chez les patients atteints de syndrome de Crouzon a été signalée. Près de la moitié des cas étaient dûs à des causes potentiellement corrigibles, y compris l'amblyopie et l'amétropie (44).

La détection précoce des problèmes oculaires pour réduire l'amblyopie par correction d'erreurs réfractaires et le traitement rapide du strabisme. L'atrophie optique reste une cause importante de déficience visuelle avant la craniectomie (44).

En raison de l'atteinte médio-faciale, du nasopharynx et de l'hypopharynx, l'une des principales pré-occupations est la sécurisation des voies aériennes à un âge précoce. Certains patients auront besoin d'une trachéostomie peu après la naissance, cette dernière peut être gardée en place jusqu'à la fin de la procédure chirurgicale (115).

Les changements de position, l'utilisation des décongestionnants nasaux et l'aspiration douce peuvent suffire dans le traitement de l'obstruction naso ou oro-pharyngée légère.

Les infections des voies respiratoires supérieures devraient être gérées avec soin, car ils peuvent exacerber les difficultés respiratoires. Il est également très important de traiter efficacement toute otite moyenne par antibiothérapie par voie orale en cas d'atteinte aigue .Les épanchements de l'oreille moyenne chroniques nécessitent souvent une paracentèse avec mise en place d'un aérateur trans-tympanique (116).

Un suivi otologique et audiolgique est indiqué pour la PEC orthophonique (45,117).

Une alimentation entérale continue ou discontinue est souvent nécessaire par sonde gastrique ou fractionnement des biberons à la période néonatale.

C. Traitement chirurgical

Le traitement de la maladie de Crouzon est chirurgical et le pronostic dépend de la gravité de la malformation (57).

Le principe de la chirurgie crâniofaciale introduit par le chirurgien plastique français Paul Tessier a complètement transformé le traitement des malformations des os de la face. Les 2 opérations les plus spectaculaires sont la correction du téléorbitisme par la mobilisation de l'orbite et celle de la rétrusion faciale par l'avancement facial ou frontofacial. Ces opérations ont évolué grâce aux techniques de bipartition et l'avancement monobloc; les techniques crâniofaciales en particulier appliquées pendant la première

enfance avec la correction de crâniosynostose réussissent dans la plupart des cas (118).

1. Chirurgie du crâne chez le nourrisson

✚ Objectifs(16,36,119)

Au début du XXème siècle, les premières interventions réalisées avaient pour objectif principal de libérer l'encéphale afin de prévenir la survenue d'une hypertension intra crânienne et/ou d'un retard mental. Elles consistaient à effectuer des craniectomies allant de la suture simple à des craniectomies de la voûte entière. Cependant, aucune de ces techniques ne prévenaient le risque de récurrence. De plus, elles ne concernaient que la voûte crânienne sans traiter le rebord orbitaire supérieur, ce qui explique la médiocrité des résultats morphologiques dans les craniosténoses affectant la région frontale.

Plus tard, un objectif supplémentaire a été de corriger la dysmorphie afin de préserver en même temps l'équilibre psychologique de l'enfant. Ces nouvelles pratiques sont donc basées sur la mise en évidence de toutes les zones anormales du squelette crânien et leur reconstruction à l'aide de volets osseux de taille et de courbures sélectionnées

Actuellement, le principe est triple :

- ✚ **Permettre la croissance de l'encéphale et lutter contre l'hypertension intra-crânienne** : La croissance cérébrale est extrêmement rapide, au cours des douze premiers mois de la vie. Ainsi, le cerveau s'allonge de quatre centimètres et son volume double en un an. A deux ans, l'espace intra crânien atteint 77% de son volume définitif et 90% à

cinq ans. L'encéphale exerce par conséquent une poussée considérable sur la boîte osseuse déformable qui le contient (119).

Lorsqu'il existe des synostoses des sutures crâniennes, la croissance encéphalique est largement perturbée car celle-ci se déroule alors au sein d'un milieu non extensible. Il en résulte très fréquemment une hypertension intra crânienne. Il est donc primordial d'intervenir très rapidement afin de limiter les conséquences. L'intervention a pour objectif principal de rendre au crâne une possibilité d'expansion normale, en le libérant des sutures synostosées. En déposant les pièces osseuses fusionnées, le cerveau est donc libéré du verrou que représente la synostose des sutures, ce qui rend possible la poussée encéphalique et son effet orthopédique. Le risque d'hypertension intra crânienne est aussi supprimé (16).

↳ **Prévenir les troubles fonctionnels irréversibles** : La craniosténose entraîne également des atteintes fonctionnelles associées telles que des troubles de l'audition, de la vision ou encore un retard mental. L'intervention chirurgicale permet ainsi, par la décompression cérébrale, de prévenir l'apparition de ces symptômes.

↳ **Corriger la morphologie** (119) : Les crânio-facio-sténoses engendrent de multiples malformations nécessitant une restauration anatomique importante. Le but est d'obtenir la meilleure morphologie possible.

Ainsi, quelle que soit la dysmorphie, la reconstruction de l'anatomie normale est réalisée en traitant séparément les deux constituants de ce qui est appelé « le front chirurgical » : Le bandeau frontal supra orbitaire qui comprend le rebord orbitaire supérieur, la région glabellaire jusqu'à la

jonction naso-frontale et les apophyses malaires du frontal et Le front supérieur qui est composé du reste jusqu'aux sutures coronales.

La position du front a en effet une grande importance pour l'équilibre général de la face.

Âge d'intervention (119,120)

L'expression clinique, fonctionnelle et anatomique, des crâniosténoses est immédiate et évolue rapidement. Il est donc impératif d'intervenir dans de courts délais de préférence durant la première année de vie, afin de limiter, voire stopper, les nombreux troubles engendrés telles que l'hypertension intracrânienne, le retard mental et les problèmes ophtalmologiques.

En effet, les premiers mois de vie constituent la période la plus propice pour réaliser l'intervention car à cet âge la boîte crânienne offre une grande malléabilité et l'abord de la voûte est facile. La ré-ossification des pertes de substances osseuses ainsi que le remodelage du montage s'effectuent de manière rapide. La synostose des sutures crâniennes influence également la croissance du massif facial. Cependant, le retentissement au niveau de la face n'est pas encore complètement marqué au moment de la première année et il y a ainsi possibilité de l'atténuer.

Enfin, l'âge auquel l'enfant prend conscience de sa dysmorphie est estimé à environ deux ans. Une prise en charge rapide permet donc de normaliser au plus vite son apparence avant son entrée dans la vie sociale et plus particulièrement à l'école, cela favorise son insertion sociale.\$

✚ Moyens (16,39,119,120)

L'intervention se déroule donc en deux étapes successives :

- La remise en position normale du bandeau frontal supra orbitaire:
 - ↳ Il est reculé en cas de brachycéphalie ou de crânio-facio-sténoses symétriques.
 - ↳ Basculé en arrière dans les oxycéphalies.
 - ↳ Déformé de façon asymétrique dans les plagiocéphalies et symétriquement dans les trigonocéphalies.
- La création d'un front supérieur normal : Cette étape est réalisée par la recherche d'une pièce osseuse unique ayant une courbure bidimensionnelle satisfaisante. Cette dernière peut être obtenue :
 - ↳ Par avancement avec ou changement d'angulation dans les brachycéphalies.
 - ↳ Par transposition, accompagnée fréquemment d'une rotation de 180°, dans les oxycéphalies.
 - ↳ Par retournement à 90° ou ajustement dans les trigonocéphalies.
 - ↳ Par sélection d'une pièce osseuse convenable sur la voûte dans les trigonocéphalies ou les plagiocéphalies.

✚ Technique opératoire

↳ Scaphocéphalie

L'objectif est d'obtenir un raccourcissement antéro-postérieur ainsi qu'un élargissement transversal en corrigeant le bombement frontal et/ou occipital (119).

La procédure est différente selon l'âge du patient au moment de l'intervention.

En effet, avant six mois, deux larges crâniectomies parasagittales largement prolongées dans les sutures coronales et lambdoïdes sont réalisées. Cela permet une reprise rapide de la croissance transversale réduisant la compensation antéropostérieure.

Après l'âge d'un an, la faible malléabilité crânienne ne permet plus d'obtenir un bon remodelage par simples crâniectomies. Il est alors nécessaire de déposer et de transposer de multiples volets osseux (16).

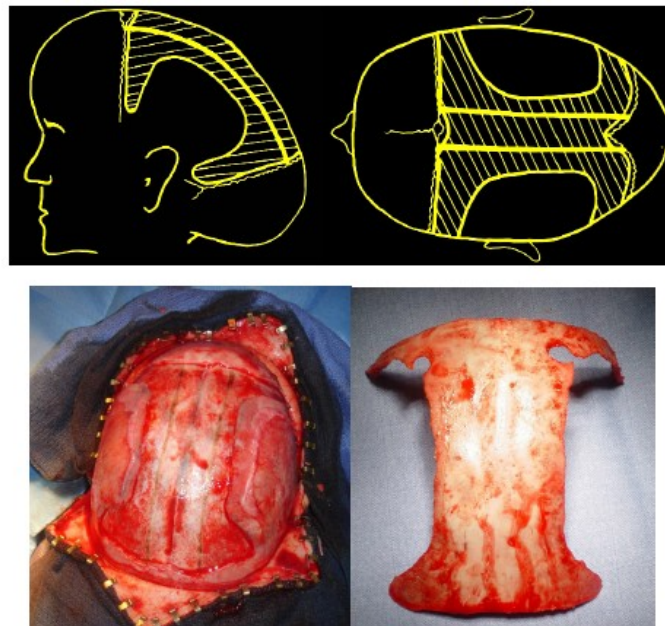


Figure 39: Craniectomie interpariétale et occipitale (50)

↳ Trigonocéphalie (119)

Pour les formes mineures, un simple meulage extra crânien de la suture métopique est suffisant. L'indication d'opérer est donc discutable.

Pour les formes plus sévères, l'intervention consiste en une reconstruction fronto-orbitaire complète avec prélèvement d'un néo front sur la voûte crânienne vers 7-8 mois. Le bandeau supra orbitaire est également déposé et ouvert sur la ligne médiane. Ce montage front bandeau est fixé par des plaques résorbables au niveau des os propres du nez.

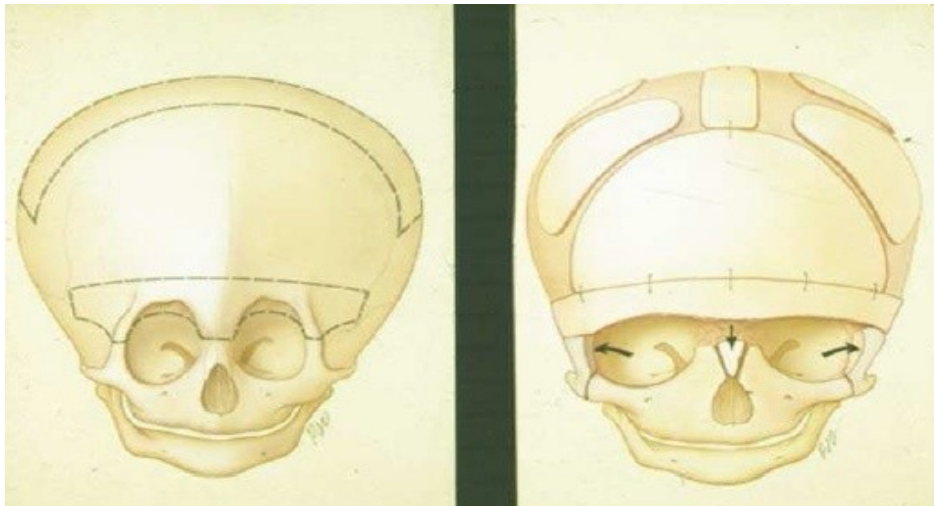


Figure 40 : Schéma opératoire de la trigonocéphalie (121).

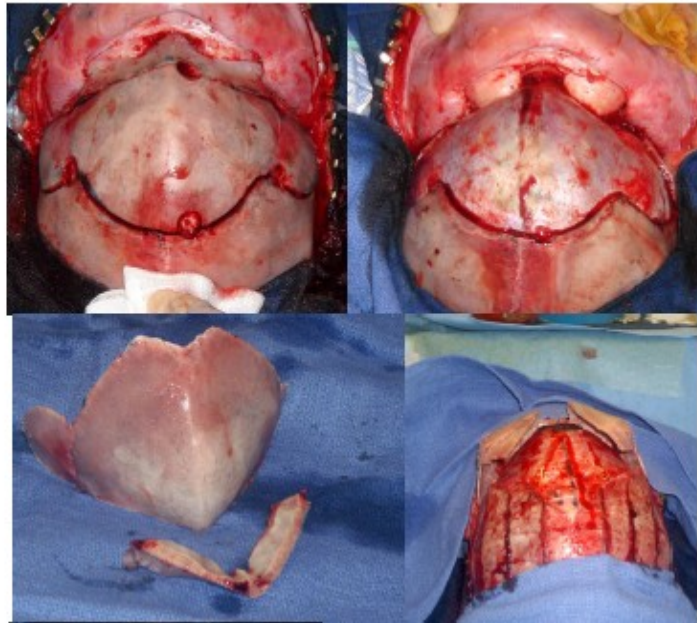


Figure 41 : Ostéotomie fronto-orbitaire de remodelage(50)

↳ Plagiocéphalie (16)

La correction chirurgicale est adaptée à la malformation.

Lorsque l'atteinte n'intéresse qu'une seule suture coronale, l'intervention se pratique uniquement du côté touché. Elle est basée sur un repositionnement fronto-orbitaire réalisé par un déplacement dans les trois plans de l'espace.

En cas de forme bilatérale, la reconstitution du front chirurgical est globale.

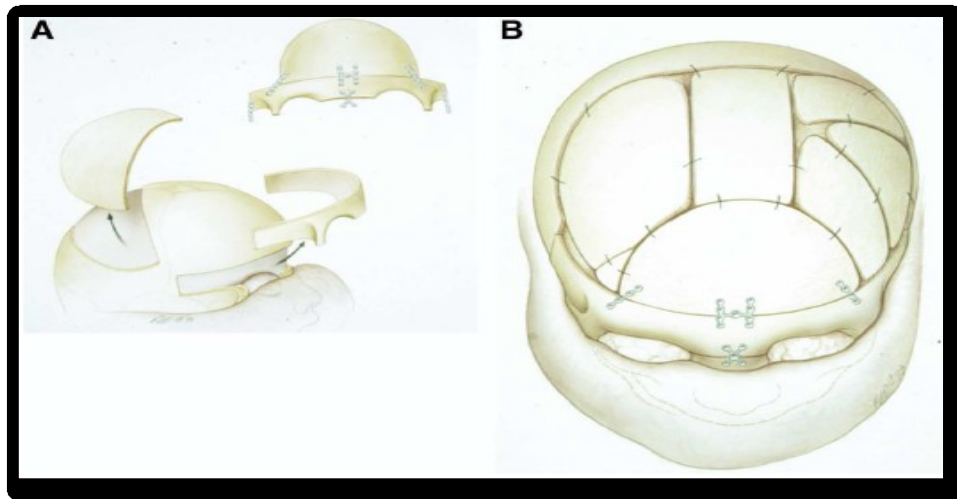


Figure 42 : Schéma opératoire de la plagiocéphalie (121)

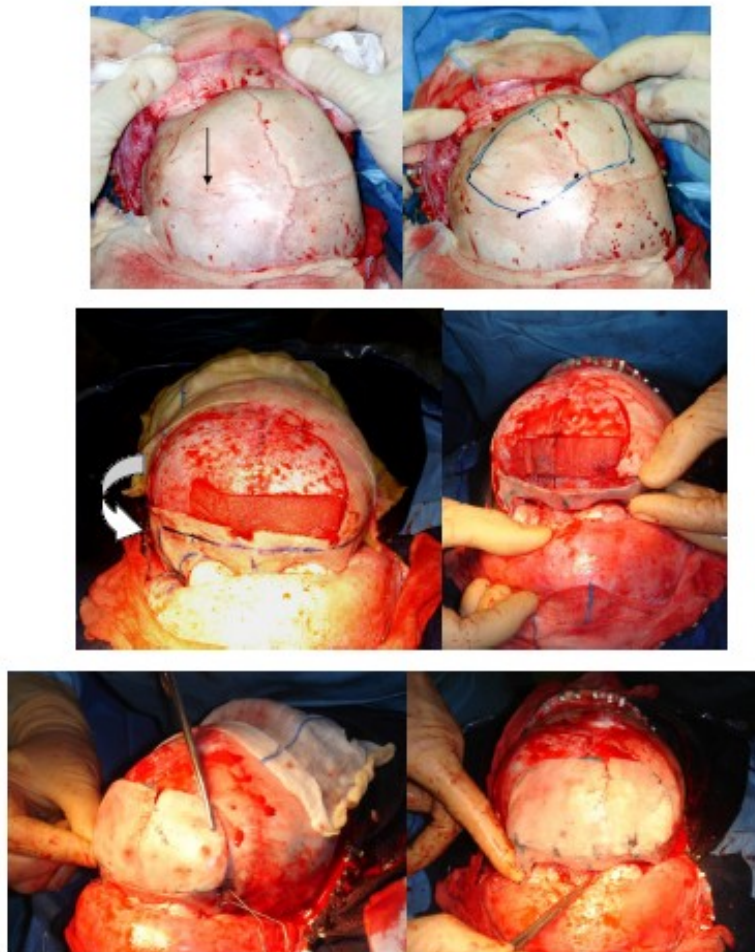


Figure 43: Ostéotomie fronto-orbitaire d'avancement unilatéral (50)

↳ Brachycéphalie (119)

En cas de brachycéphalie, un avancement global, d'autant plus important que l'enfant est jeune, est nécessaire.

Ainsi, la technique la plus couramment utilisée est celle du « front flottant ». Elle consiste en une avancée frontale associée à une libération coronale. Le front est fixé au niveau de la face, laissant en arrière et latéralement une large tranchée. N'étant plus retenu latéralement, il devient donc flottant, la poussée cérébrale est donc libre d'assurer la propulsion antérieure souhaitée.

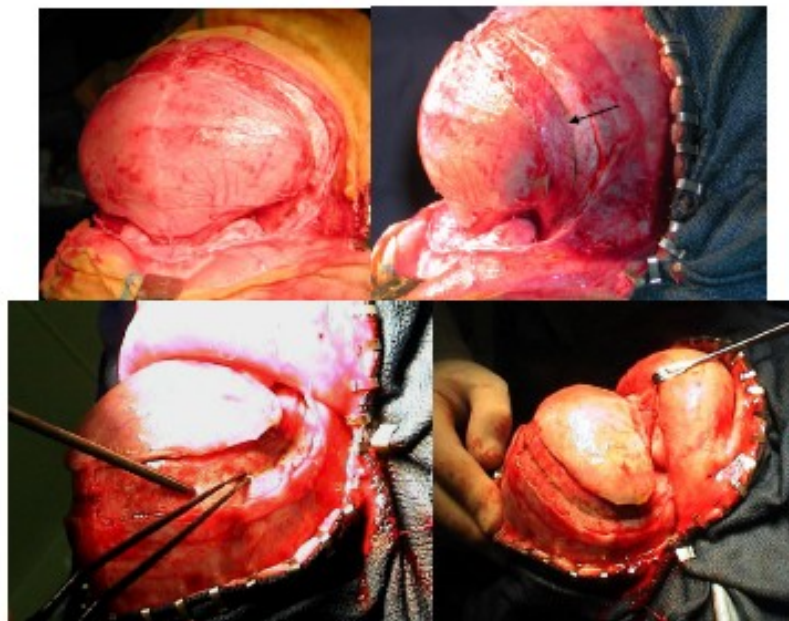


Figure 44 : Ostéotomie frontale d'avancement (50)

↳ Oxycéphalie (119)

La technique de correction de l'oxycéphalie consiste, dans un premier temps, en la bascule du bandeau frontal avec une découpe en Z d'un prolongement dans la fosse temporale permettant un réglage et une contention simples, sans greffe osseuse. Puis, une réfection du front

supérieur est réalisée à l'aide d'un volet osseux libre : il s'agit le plus souvent d'une transposition avec un retournement à 180°.

Cette forme de craniosténose étant la forme la plus dangereuse, l'intervention apporte des résultats fonctionnels très satisfaisants, notamment la normalisation de l'hypertension intra crânienne.

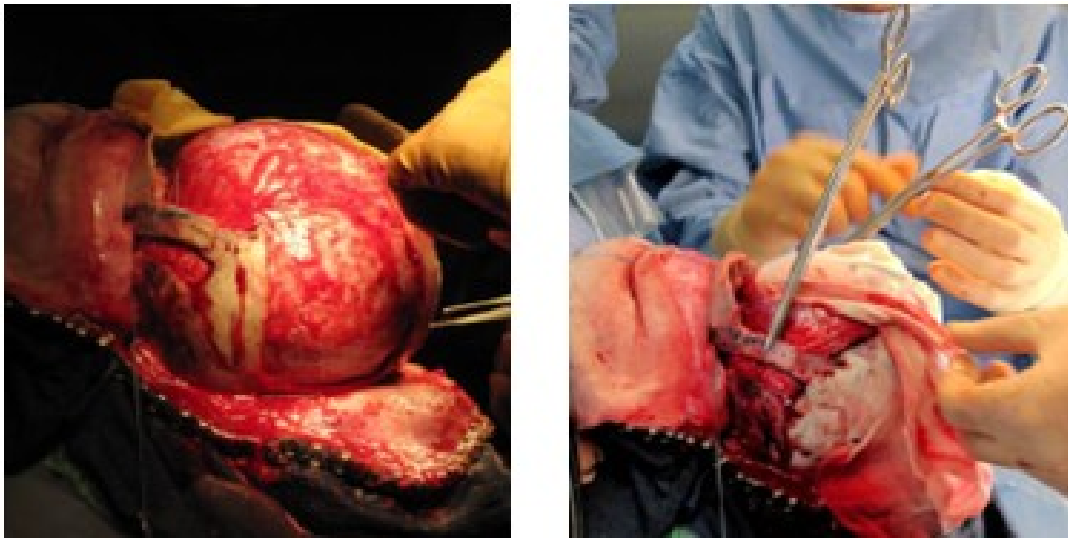


Figure 45 :craniectomie totale frontale et pariétale (50)

2. Chirurgie de la face

+ Objectifs (119,122)

La seconde intervention chirurgicale est réalisée, en fin de croissance, le plus rapidement possible après la préparation orthodontique. Elle a lieu au niveau de la face selon des tracés variables s'adaptant à la dysmorphie crânio-faciale en cause.

En effet, les crâniofaciosténoses se traduisent cliniquement par une rétrusion de la face responsable de l'exorbitisme, une brièveté du nez, un recul des malaires ainsi qu'une inversion de l'articulé dentaire associée ou non à une béance antérieure. Ces symptômes causent donc à la fois un

problème esthétique mais également fonctionnel car ils provoquent généralement des troubles respiratoires, masticatoires de même qu'une mauvaise protection oculaire.

La chirurgie de la face, réalisée soit par une technique conventionnelle et/ou par distraction osseuse, a donc pour objectifs de corriger ces deux problèmes.

Âge d'intervention

Le traitement chirurgical de la face, en particulier la correction de la rétrusion faciale, est réalisé à un âge variable en fonction la sévérité de la dysmorphie qui impose son retentissement esthétique et surtout fonctionnel. Ainsi, pour obtenir une correction unique et définitive de la malformation faciale, l'intervention doit être réalisée à la fin de la croissance faciale qui a lieu vers l'âge de 16–18 ans. Cependant, cette stratégie n'est valable que pour les formes mineures de la pathologie (123).

En effet, chez les patients atteints d'une craniosténose plus sévère, il est impossible d'agir si tardivement car la malformation engendre des problèmes psychologiques au moment où l'enfant a conscience de sa dysmorphie. Une intervention peut donc être réalisée, tôt vers 4 ou 5 ans, afin de normaliser l'apparence. De même, dans les cas où il existe une urgence fonctionnelle, telle qu'une gêne respiratoire ou une absence de protection oculaire, une opération plus précoce peut être envisagée (119).

Moyens

La chirurgie peut se faire :

- ↳ ***En un seul temps*** (16): Les ostéotomies de type Le Fort ont en commun la mobilisation monobloc du maxillaire par le biais d'une disjonction ptérygomaxillaire.
- ↳ ***En deux temps séparés par plusieurs années*** (119): craniectomie associée à une avancée fronto-orbitaire, suivie d'une avancée faciale au moyen d'un Le Fort III.

+ Techniques opératoires

le syndrome de Crouzon est généralement traité par Le Fort III : avancement d'ostéotomie (124) suivie d'une distraction (125,126). Elle réalise une véritable disjonction craniofaciale. Au niveau de la partie externe de l'orbite, la découpe osseuse commence à la suture frontomalaire et se prolonge vers le bas et l'arrière en direction de la fente sphénomaxillaire. Elle se poursuit en bas et en arrière au niveau de la paroi postérolatérale du maxillaire vers la fente ptérygomaxillaire qui est disjointe. Au niveau interne, l'ostéotomie suit le plancher orbitaire, en arrière des voies lacrymales, et permet de rejoindre la jonction fronto-nasale qui est traversée transversalement (16).

De nouvelles techniques chirurgicales ont été développées pour élargir la mandibule : L'ostéotomie symphysaire avec ostéodistraktion progressive qui augmente la largeur inter- canine (118).

XI. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Après la chirurgie, l'enfant est suivi périodiquement par le chirurgien crânio-facial, le neurochirurgien pédiatrique, l'ophtalmologiste pédiatrique et par un neuroradiologue qui effectue des analyses de TDM à intervalles réguliers (127,128).

Le pronostic fonctionnel est essentiellement neurologique. En effet, le risque d'HTIC augmente avec l'âge et le nombre de sutures atteintes. Il retentit par ailleurs sur la vision dont la conséquence ultime est l'atrophie optique (129).

La chirurgie crânio-faciale est donc majeure avec pour risque principal l'hémorragie peropératoire. Mais en général les résultats fonctionnels et morphologiques sont particulièrement satisfaisants lorsque les interventions sont réalisés précocement (130).

Dans notre étude, aucun de nos malades n'a bénéficié d'un acte opératoire à cause notamment de l'infection respiratoire qui a touché deux d'entre eux et qui leur a été fatale.

CONCLUSION

Le syndrome de Crouzon ou sténose crânio-faciale est une affection rare en pédiatrie médicale, caractérisée par la synostose précoce de la suture coronale parfois des sutures lambdoïdes et sagittales.

C'est une maladie autosomique dominante dû à une mutation du gène FGFR2, à expressivité variable.

Sa triade classique comporte une hypoplasie maxillaire, un exorbitisme et un hypertélorisme.

Elle est symptomatique le plus souvent après l'âge de 2 ans en dehors des formes majeures à révélation néonatale. Ces dernières sont source de complications notamment oculaires, respiratoires et cérébrales.

L'analyse moléculaire du gène FGFR2 permettrait à l'avenir un diagnostic prénatal. Le syndrome ne peut pas être traité, mais la qualité de vie peut être améliorée. Le traitement dépend du type d'atteinte et de l'âge.

La morbi-mortalité si elle est faible en Occident grâce aux innovations chirurgicales et d'une approche pluridisciplinaire, chez nous en plus de la prédominance de la forme néonatale gravissime comme en témoigne notre série, nos malades décèdent par l'insuffisance respiratoire, l'HTIC ainsi que de l'absence de chirurgiens spécialisés en la matière.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

La maladie de Crouzon ou Dysostose crânio-faciale est une maladie génétique rare, à transmission autosomique dominante, due à une mutation du gène FGFR2. Sa prévalence dans la population générale en Europe est de 1 /50.000 habitants.

Elle associe habituellement la craniosténose et l'hypoplasie du massif facial. Dans sa forme congénitale, l'hypoplasie maxillaire supérieure est très importante ce qui est responsable de difficultés respiratoires mais aussi d'un exorbitisme majeur. Les risques majeurs étant l'hypertension intracrânienne et la cécité.

Le diagnostic est essentiellement clinique en post-natal. Mais il est également possible en anténatal grâce à l'échographie qui peut mettre en évidence dans les formes précoces, des anomalies de la forme du crâne.

Notre étude concerne 3 cas colligés au service de Néonatalogie du CHU Hassan II de Fès durant l'année 2015 et a pour objectif de cerner les caractéristiques épidémiologiques, génétiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques de cette affection aussi bien dans notre formation que dans la revue de la littérature.

ABSTRACT

Crouzon's syndrome or craniofacial dysostosis is a rare genetic disease, autosomal dominant, due to a mutation of the FGFR2 gene. Its prevalence in the general population in Europe is 1 / 50.000.

It usually associates craniosynostosis and hypoplasia of the facial structure. In its congenital form, maxillary hypoplasia is very important which is responsible for breathing difficulties, but also a major exorbitism. The main risks are increased intracranial pressure and blindness.

The diagnosis is mainly clinical postnatally. But it is also possible prenatally by ultrasound which can reveal in the early forms, abnormal skull shape.

Our study concerns three cases collected in Neonatology department of CHU Hassan II of Fez in the year 2015 and aims to identify the epidemiological, genetic, clinical, radiological and therapeutic of this disease in our department as well as in literature reviews.

المخلص

متلازمة كروزون أو خلل التعظم القحف وجهي هو مرض وراثي نادر، ذو صفة سائدة، ناتج عن طفرة في الجينة FGFR2. نسبة انتشاره في عموم السكان بأوروبا لا تتعدى 50000/1 ولادة حية.

وعادة ما يقترن تعظم الدروز الباكر بنقص تنسج هيكل الوجه. في شكله الخلقي، نقص تنسج الفك العلوي مهم جدا وهو مسؤول عن صعوبات في التنفس، و أيضا جحوظ العينين. من المخاطر الأساسية للمرض نجد ارتفاع الضغط داخل الجمجمة والعمى. يتم تشخيص المرض سريريا بعد الولادة. ولكنه ممكن أيضا قبل الولادة عن طريق الموجات فوق الصوتية التي يمكن أن تكشف في أشكال مبكرة، شكل الجمجمة الغير طبيعي.

تخص دراستنا ثلاث حالات تم رصدها في قسم إنعاش حديثي الولادة بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس في عام 2015.

ويهدف هذا العمل إلى التعرف على الفdزيولوجية المرضية، الخصائص الوبائية و الوراثة، العلامات السريرية ، وسائل التشخيص الإشعاعية، طرق العلاج و كذا إجراء مقارنة مع النصوص الطبية في ما يخص هذا الموضوع.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fogh-Andersen P. Craniofacial dysostosis (Crouzon's disease) as a dominant hereditary affection. Nord Med 1943 18993-996.
2. Crouzon O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. Bull Société Médecins Hôp Paris 191233545-555.
3. Cunningham, M. L., M. L. Seto, et al. . "Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds." Orthod Craniofacial Res 10 67-81. 2007;
4. Lajeunie, E., S. Heuertz, et al. (2006). Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. Eur J Hum Genet 143 289- 298.
5. Vogels, A. and J. P. Fryns. Pfeiffer syndrome. Orphanet J Rare Dis 1.
6. NAZZARO A, DELLA MONICA M, LONARDO F, DI, BLASI A, BAFFICO M, BALDI M, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of a case of Pfeiffer syndrome without cloverleaf skull and review of the literature. Prenat Diagn 2004 24 918-922.
7. Perlyn CA, DeLeon VB, Babbs C, Govier D, Burell L, Darvann T, et al. The Craniofacial Phenotype of the Crouzon Mouse: Analysis of a Model for Syndromic Craniosynostosis Using Three-Dimensional MicroCT. Cleft Palate Craniofac J. 2006 Nov 1;43(6):740-8.
8. Kreiborg S. Crouzon syndrome; A clinical and roentgencephalometric study. ScandJPlastReconstruction. 1981;1-198.

9. Marchac, D. , Renier, D. , Flandin-Bletty, C. & Spear, S. L. Craniofacial surgery for craniosynostosis. 1982;
10. Gorlin, R.J., Cohen, M.M & Levin, L.S. Syndromes of the head and neck 3rd. Edn McGraw-Hill N Y. 1990;524-626.
11. Crouzon O. Le dysostose cranio-faciale héritée. Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris 1935 VIIIu Série Tome 6 Fasc 4-641-45.
12. Cohen MM. Crouzon syndrome. In: Cohen MM, MacLean RE, editors. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. N Y Oxf Univ Press 2000 P 361-5.
13. Scheid SC, Spector AR, Luft JD. Tracheal cartilaginous sleeve in Crouzon syndrome. Int J Ped Otorinolaryngol 2002;65:147-52.
14. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nat Genet 1994;8:98-103.
15. Cohen MM Jr, Kreiborg S. . Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. Clin Genet 1992;41:12-15.
16. Raphaël B., Lebeau J., Bettega G., et al. Chirurgie des malformations craniofaciales. Encyclopédie médico-chirurgicale. Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris Tous Droits Réservés Tech Chir – Chir Plast Reconstr Esthét 45-570 Stomatol 22-066-B-20. 2003;41 p.

17. Rabineau D., Dupont J.M., Plateaux P. Embryologie humaine – le site. [cited 2012 Sep 25]; Available from: <http://cvirtuel.cochin.univparis5.fr/Embryologie/Embryologie Humaine – Le Site/Entrée.html>.
18. Frindel C. Grands syndromes malformatifs cranio-faciaux. Le traitement des syndromes de Crouzon et d'Apert. Mémoire pour le certificat d'études cliniques spéciales mention orthodontie. 2010;100 p.
19. Stricker M., Raphael B., Gérard H., et al. Croissance cranio faciale : normale et pathologique, l'interception thérapeutique et son devenir. 1993;411 p.
20. Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.R. Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.R. Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. 3e Édition Brux Boeck Supér. 2011;1134 p.
21. Akinin J.J. Croissance craniofaciale. . 2008;28-100 – P – 10, , 21 p.
22. Goldberg M., Opsahl Vital S., Barbet P. . Embryologie craniofaciale (II). Embryologie de la face et des structures squelettiques céphaliques : morphogénèse des maxillaires, de la mandibule et du crâne. Encycl Méd-Chir Elsevier Masson Paris Médecine Buccale. 2011;28-085 – U – 31, 17 p.
23. Couly G. Croissance cranio-faciale du fœtus et du jeune enfant. Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris Tous Droits Réservés Stomatol 22-001--30 Pédiatrie Maladies Infect 4-014- C-50.

24. Netter F.H. Atlas d'anatomie humaine. 3e Édition Paris Masson. 2004;612 p.
25. Scott J.H. Dento-facial development and growth. Oxf N Y Pergamon Press. 1967;205 p.
26. Comité éditorial pédagogique UVMaF. Le mobile foetal [Internet]. [cited 2016 May 4]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/mobilefoetal/site/html/2.html>
27. Carinci P., Becchetti E., Bodo M. Role of the extracellular matrix and growth factors in skull morphogenesis and in the pathogenesis of craniosynostosis. *Int J Dev Biol.* 2000;44(6):715-23.
28. FGFR2 - Genetics Home Reference [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FGFR2#location>
29. Bowling EL, Burstein FD. Crouzon syndrome. *Optometry.* 2006;77:217-22.
30. Arnaud-Lopez L, Fragoso R, Mantilla-Capacho J,, Barros-Núñez P. Crouzon with acanthosis nigricans. Further delineation of the syndrome. *Clin Genet* 2007;72. :405-10.
31. Wilkes D, Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Moss, C, Ellis JP, et al. A recurrent mutation, ala391glu, in the transmembrane region of FGFR3 causes Crouzon syndrome and acanthosis nigricans. *J Med Genet* 1996;33. :744-8.

32. Muller U, Steinberger D, Kunze S. . Molecular genetics of craniosynostotic syndromes. *Gracfe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997 235. :545-50.
33. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 1995 Feb;9(2):165-72.
34. Schell, U. et al. Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause both familial and sporadic Pfeiffer sundrom. *Hummol Genteic* 4. 1995;323-8.
35. Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet.* 1994 Nov;8(3):275-9.
36. Vaillant P. Les cranio et faciosténoses. *Revue odontostomatologique.* 1996;25(2): :145-53.
37. collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. Craniosténoses, anomalies maxillo-faciales et developpement bucco-dentaire [Internet]. [cited 2016 May 4]. Available from: http://association-epitetes.fr/?page_id=342
38. LEFEBVRE B. Pronostic ophtalmologique et neuropsychique des craniosténoses opérée : à propos de 24 observations. Thèse Doctorat Médecine, Lille 2;1983.

39. Renier D., Lajeunie E., Catala M., et al. Craniosténoses. Encycl Méd-Chir Elsevier Masson Paris Pédiatrie 4-096-B-10. 2008;19 p.
40. Renier D., Arnaud E., Marchac D. . Le retentissement fonctionnel des craniosténoses. Neurochir 2006522-3. :259-63.
41. Giordano BP, Tuli SS, Ryan SF, Stern M, Tuli SY. Crouzon Syndrome: Visual Diagnosis. J Pediatr Health Care. 2016 May;30(3):270-3.
42. Cohen Jr MM. Craniosynostosis update. Am J Med Genet 19884Suppl. 1987;
43. Imtiaz A, Ambreen A. Diagnosis and evaluation of Crouzon syndrome. J Coll Physicians Surg Pak 200919318—20.
44. Gray TL, Casey T, Franzco DS, et al. Ophthalmic sequelae of Crouzon syndrome. Ophthalmol 20051126. :1129-34.
45. Pinkerton OD, Pinkerton FJ. Hereditary craniofacial dysplasia. M J Ophthalmol 195235A500-6.
46. Jarund M, Lauritzen C. Craniofacial dysostosis: airway obstruction and craniofacial surgery. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1996304. :275-9.
47. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Cah D'orphanet 2012111-30.

48. Obwegeser J, Metzler P. Kraniofaziale Anomalien. In: Kruse Gujer A, Jacobsen C, Grätz KW, editors. Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cited 2016 May 4]. p. 259–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30003-5_18
49. LUPESCU I, HERMIER M, GEORGESCU SA, FROMENT JC. Exploration des craniostenoses par scanner spirale. J Neuroradiol 2000 272128–39.
50. Laurent Riffaud. CRANIOSTENOSSES non syndromiques , Service de Neurochirurgie Pédiatrique, CHU Rennes [Internet]. [cited 2016 May 4]. Available from: https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20141104045053lriffaudCRANIOSTENOSSES_2.pdf
51. Renier D., Arnaud E., Marchac D. Classification des craniosténoses. Neurochirurgie. 2006522–3200–27.
52. Dodge HW, Wood MW, Kennedy RLJ. Craniofacial dysostosis: Crouzon's disease. Pediatrics.
53. Chen H. Crouzon syndrome. eMedicine [Internet]. Available from: www.emedicine.com/PED/topic511.htm.
54. Canepa G., Maroteaux P., Pietrogrande V. Syndromes dysmorphiques et maladies constitutionnelles du squelette. Padoue Piccin 1999 2 Vol 2179 P.

55. Kjær I, Fischer–Hansen B, Kjær KW, Skovby F. Abnormal timing in the prenatal ossification of vertebral column and hand in Crouzon syndrome. *Kjær Fisch–Hansen B Kjær KW Skovby F.*
56. Gines E, Rodriguez–Pichardo A, Jorquera E. Crouzon disease with acanthosis nigricans and melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 1996 13118–21.
57. Posnick JC. The craniofacial dysostosis syndromes: current reconstructive strategies. *Clin Plast Surg* 1994 4585–98.
58. Cohen MM. Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability and new syndrome updating. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979 15 13–63.
59. Hoefkens MF, Vermeij–Keers C, Vaandrager JM. Crouzon syndrome: phenotypic signs and symptoms of the postnatally expressed subtype. *J Craniofac Surg* 200415233–42.
60. Sharda S, Panigrahi I, Gupta K, Singhi S, Kumar R. A newborn with acanthosis nigricans: can it be Crouzon syndrome with acanthosis nigricans? *Pediatr Dermatol* 20102743–7.
61. Lopez L, Fragoso R, Mantilla–Capacho J, Barros–Núñez P. Crouzon with acanthosis nigricans. Further delineation of the syndrome. *Clin Genet* 200772405–10.
62. Mir A, Wu T, Orlow SJ. Cutaneous features of Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *JAMA Dermatol* 2013149737–41.

63. Torley D, Bellus GA, Munro CS. Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol* 2002;147:1096–101.
64. Oldridge M, Wilkie AO, Slaney SF, Poole MD, Pulleyn LJ, Rutland P, et al. Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:1077–82.
65. Koizumi H, Tomoyori T, Sato KC, Ohkawara A. An association of acanthosis nigricans and Crouzon syndrome. *J Dermatol* 1992;19:122–6.
66. Lagaude M, Barreau M, Jokic M, Gerard M, DiRocco F, Hadj-Rabia S, et al. Acanthosis nigricans chez l'enfant et syndrome de Crouzon. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2014 Nov;141(11):685–8.
67. FERNBACH SK, FEINSTEIN KA. Radiologic evaluation of the child with craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am* 1991;23:569–85.
68. AVIV RI, RODGER E, HALL CM. Craniosynostosis. *Clin Radiol* 2002;57:293–102.
69. CEROVAC S, NEIL-DWYER JG, RICH P, JONES BM, HAYWARD RD. Are routine preoperative CT scans necessary in the management of single suture craniosynostosis? *Br J Neurosurg* 2002;164:348–54.
70. Sharma S, Sharma S, Singh HP, Jilowa S, Singh Y, Oberoi N, et al. Crouzon syndrome – Radiological assisted diagnosis. *Indian J Med Spec*. 2015 Jul;6(3):127–9.

71. Denis D, Bardot J, Genitori L, Saracco J-B. Les cranio-facio-sténoses : syndrome d'Apert et syndrome de Crouzon. Bull Sociétés Ophtalmol Fr. 1995;95(5):310-4.
72. Belludi A, Belludi S. Crouzon syndrome: a case report. Gen Dent 201260162-5.
73. REGELSBERGER J, DELLING G, HELMKE K, TSOKOS M, KAMMLER G, KRANZLEIN H, et al. Ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis. J Craniofac Surg 2006 174623-5 Discuss 6-8.
74. SOBOLESKI D, MUSSARI B, MCCLOSKEY D, SAUERBREI E, ESPINOSA F, FLETCHER A. High-resolution sonography of the abnormal cranial suture. Pediatr Radiol 1998 28279-82.
75. SZE RW, PARISI MT, SIDHU M, PALADIN AM, NGO AV, SEIDEL KD, et al. Ultrasound screening of the lambdoid suture in the child with posterior plagiocephaly. Pediatr Radiol 2003 339630-6.
76. CHAOUI R, LEVAILLANT JM, BENOIT B, FARO C., WEGRZYN P, NICOLAIDES KH. Three-dimensional sonographic description of abnormal metopic suture in second- and third-trimester fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 26 761-764.
77. FARO C. Three-dimensional sonographic description of the fetal frontal bones and metopic suture. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 26 618-621.

78. GHI T, PEROLO A, BANZI C, CONTRATTI G, VALERI B,, SAVELLI L, et al. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 19 543–551.
79. FARO C, BENOIT B, WEGRZYN P, CHAOUI R, NICOLAIDES, KH. Metopic suture in fetuses with holoprosencephaly at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 27 162–166.
80. FLORES-SARNAT L. New insights into craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 2002 9 274–291.
81. Samatha Y, Vardhan TH. Familial Crouzon syndrome. *Contemp Clin Dent* 2010;12:77–80.
82. Khandelwal R, Agrawal P. Crouzon syndrome. *BMJ Case Rep* 2012;12:124–30.
83. Tartaro A, Antonucci D, Santurbano C, Delli Pizzi C. Craniostenosi : neuro e splancnocranio. *Riv Neuroradiol* 1999;12:27–32.
84. Tartaro A, Lorici AR, Antonucci D, Merlino B, Colosimo C, Bonomo L. Optimization and diagnostic accuray of computerized tomography with tridimensional spiral technique in the study of craniostenosis. *Radiol Med (Torino)* 1998;96,1–2:10–7.
85. Montoya P. Imagerie moderne des malformations craniofaciales. *Ann Chir Plast Esthét* 1997;128:365–399.

86. Ouarrach N. Les craniosténoses. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca, 2003, n° 335,153.
87. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidos VI. *Pediatrics*. 2007 120:405;
88. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare* 2010;530.
89. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 1995;9:2173–6.
90. Denis D, Conrath J, Gentori L. Exophtalmie, astigmatisme et strabisme dans les crânio-facio-sténoses: syndrome d'Apert et syndrome de Crouzon. *Ophtalmol* 1997 11:28–33.
91. Mellissa J, Melott OD. Apert syndrome: a case report and discussion. *Clin Eye Vis Care* 1999 11:215–220.
92. Apert ME. De l'acrocéphalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1906 23:1310–1330.
93. Benmiloud S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Le syndrome d'Apert. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2013 [cited 2016 May 5];2. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/14/66/full/>
94. Salazard B, Casanova D. . La main du syndrome d'Apert: stratégie thérapeutique. *Chir Main* 2008 27(suppl1) S115–S120.

95. Khong JJ, Anderson P, Gray TL, Hammerton M, Selva D, David D. . Ophthalmic findings in Apert's syndrome after craniofacial surgery: Twenty-nine Years' experience. *Ophthalmol* 2006 113 347–352.
96. Cohen MMJr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993 45758–760.
97. Yacubian-fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L, et al. Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *J Neuroradiol* 2004 31116–122.
98. Huang F, Sweet R, Tewfik TL. Apert syndrome and hearing loss with ear anomalies: a case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004 68495–501.
99. Tanimoto Y, Yokozeki M, Hiura K, Matsumoto K, Nakanishi H, Moriyama K. A soluble form of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR: S252W mutation acts as an efficient inhibitor for the enhance osteoblastic differentiation caused by FGFR2 activation in Apert syndrome. *J Biol Chem* 2004 13770–785.
100. Pfeiffer RA. Dominant hereditary acrocephalosyndactylia. *Z Kinderheilkd* 196490301—20.
101. Ben Hamouda H, Tlili Y, Ghanmi S, Soua H, Jerbi S, Souissi MM, et al. Syndrome de Pfeiffer de type II de découverte périnatale : à propos d'une observation et revue de la littérature. *J Radiol Diagn Interv.* 2012 Oct;93(10):832–7.

102. Vogels A, Fryns JP. Pfeiffer syndrome. Orphanet J Rare 2006;119 [Internet]. Available from: [<http://www.OJRD.com/content/1/1/19>].
103. Cohen M. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes and guidelines for differential diagnosis. Am J Med Genet 1993;45:300—7.
104. Herman TE, Siegel HJ. Pfeiffer syndrome, type II. J Perinatol 2001;21:565—7.
105. Noorily MR, Farmer DL, Belenky WMN, Philppart AI. Congenital tracheal anomalies in the craniosynostosis syndrome. J Pediatr Surg 1999;34:1036—9.
106. Harb E, Kran B. Pfeiffer syndrome: systemic and ocular implication. Optom 2005;76:352—62.
107. Itoh S, Nojima M, Yoshida K. Usefulness of magnetic resonance imaging for accurate diagnosis of Pfeiffer syndrome type II in utero. Fetal Diagn Ther 2006;21:168—71.
108. Fjørtoft MI A, Sevely A, Boetto S, Kessler S, Sarramon MF, Rolland, M. Prenatal diagnosis of craniosynostosis: value of MR imaging. Neuroradiol 2007;49:515—21.
109. Medina M, Cortés E, Eguiluz I, Barber AM. Three-dimensional features of Pfeiffer syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:266—7.
110. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. Am J Hum Genet 2000;66:768—77.

111. Chotzen F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dystosis craniofacialis und Hypertelorismus). Monatsschr Kinderheilk 1933;59:7–122.
112. Saethre H. Ein Beitrag zum Turmschädelproblem. (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). Dtsch Z Nervenheilk 1931;117:533–555.
113. Friedman JM, Hanson JW, Graham B, Smith DW. Saethre–Chotzen syndrome: a broad and variable pattern of skeletal malformations. J Pediatr 1977;91:929–933.
114. Cai J, Goodman BK, Patel AS, et al. Increased risk for developmental delay in Saether–Chotzen syndrome in association with TWIST deletions: an improved strategy for TWIST mutation screening. Hum Genet 2003;114:68–76.
115. Goodrich JT. Craniofacial syndromes. In: Albright AL, Adelson PD, Pollack IF,, editors. Principles and practice of pediatric neurosurgery. 2nd edition. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2008. p. 289–309.
116. Chen H. Apert syndrome. In: Allanson JE, editor. Atlas of genetic diagnosis and counseling. Totowa (NJ): Humana Press Inc.; 2006. p. 61–9.
117. Juberg R.C., Chambers S.R. An autosomal recessive form of craniofacial dysostosis (the Crouzon syndrome). J Med Genet 1973; 10: 89–93.

118. Guerrero CA, Bell WH, Constanti, GI, Rodriguez AM. Mandibular widening by intraoral distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35: 383– 392.
119. Arnaud E., Marchac D., Renier D. Le traitement des craniosténoses : indications et techniques. *Neurochir* 2006;52:22–3264–91.
120. Ghesquiere E. Prise en charge chirurgico-orthodontique de patients porteurs d'une craniofaciosténose. La distraction : une alternative au traitement chirurgicoorthodontique conventionnel? *Lille Univ Droit Santé* 2008 228 P.
121. Goodrich J. Craniofacial surgery : complications and their prevention *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:288–300.
122. Moore UJ. Principles of oral and maxillofacial surgery. 6e Édition Ames Iowa Wiley-Blackwell 2011 345 P.
123. Marchac D., Renier D., Arnaud E. . Corrections des malformations et anomalies du crâne et de la face : craniosténose, craniosynostose, hypertélorisme, syndrome de Crouzon, syndrome d'Apert, tumeurs et traumatismes craniofaciaux. [cited 2016 May 5]; Available from: <http://www.cranio-facial.org/historique/historique.htm>.
124. McCarcy JG, Schreiber JS, Karp N,, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening of the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 1– 8.

125. Cohen SR, Rutrick RE, Burstein FD. Distraction osteogenesis of the human craniofacial skeleton: initial experience with a new distraction system. *Craniofac Surg* 1995; 6: 368–374.
126. Polley JW, Figueroa AA. Management of severe maxillary deficiency in childhood and adolescence through distraction osteogenesis with an external, adjustable, rigid distraction device. *J Craniofac Surg* 1997; 8: 181–185.
127. Posnick JC. Craniofacial dysostosis: staging of reconstruction and management of the midface deformity. *Neurosurg Clin North Am* 1991;26:683–702.
128. Posnick JC. The effects of rigid fixation on the craniofacial growth of rhesus monkeys [discussion]. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:11–3.
129. Dufier JL, Vinurel MC, Renier D, X4archac D. . Les complications ophtalmologiques des craniostenoses. A propos de 244 observations. *J Fr Ophtalmo/mlrnol* 1986;9:273–80.
130. Meyer P, Renier D, Blanot S, Orliaguet G, Arnaud E, Lajeunie E. Anesthésie–réanimation des craniosténoses et dysmorphies craniofaciales de l’enfant. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1997;16(2):152–64.