

Reçu le :
26 avril 2016
Accepté le :
19 juillet 2016
Disponible en ligne
10 août 2016



Dysfonction de l'appareil manducateur et syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile : étude cas-témoin

Temporomandibular disorders and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A case-control study

D. Diep^{a,*}, V. Fau^a, S. Wdowik^a, B. Bienvenu^d, H. Bénateau^{a,b,c}, A. Veyssière^{a,b,c}

^a Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France

^b Laboratoire EA 4652 microenvironnement cellulaire et pathologies, équipe Bioconnect, université de Caen-Basse-Normandie, esplanade de la Paix, 14032 Caen cedex 5, France

^c Faculté de médecine de Caen, université de Caen-Basse-Normandie, 2 rue des Rochambelles, 14032 Caen cedex 5, France

^d Service de médecine Interne, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

Introduction. The Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type (EDS-HT) is a rare genetic disease. Diagnosis is based on a combination of clinical criteria described in the classification of Villefranche. Diagnosis is difficult to make because of the lack of specific clinical signs and the absence of genetic testing. The EDS-HT manifests itself mainly by musculoskeletal pain and joint hypermobility. Temporomandibular disorders (TMD) are also reported. Our aim was to objectify the presence and to qualify the type of TMD associated with the EDS-HT in order to propose an additional diagnostic argument.

Material and methods. A prospective, monocenter case-control study, comparing a cohort of patients suffering from EDS-HT to a paired control group of healthy volunteers has been conducted. Clinical examination was standardized, including a general questioning, an oral examination and a temporomandibular joint examination following the TMD/RDC (temporomandibular disorders/research diagnostic criteria).

Results. Fourteen EDS-HT patients and 58 control patients were examined. The prevalence of TMDs ($n = 13$; 92.9% vs. $n = 4$; 6.9%; $P = 10^{-11}$) was significantly higher in the EDS-HT group. TMDs occurring in the EDS-HT group were complex, combining several mechanisms in contrast to the control group, where only one mechanism was found in all the patients ($n = 13$; 92.9% vs. $n = 0$; 0.0%).

Résumé

Introduction. Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (SED-TH) est une maladie génétique rare dont le diagnostic repose sur une association de critères cliniques décrite dans la classification de Villefranche. Ce diagnostic est difficile à établir du fait de l'absence de signes cliniques spécifiques et de test génétique. Le SED-TH se manifeste principalement par des douleurs musculo-squelettiques et une hyperlaxité articulaire. Des dysfonctions de l'appareil manducateur (DAM) sont également décrites. Notre but était d'objectiver la présence et de qualifier le type de DAM associé au SED-TH afin de proposer un argument diagnostique supplémentaire.

Matériel et méthodes. Une étude cas-témoin, prospective, monocentrique, a comparé une cohorte de patients atteints d'un SED-TH à un groupe témoin apparié de patients volontaires sains. L'examen clinique était standardisé, comprenant un interrogatoire général, un examen oral et un examen de l'articulation temporo-mandibulaire, réalisé selon les recommandations de la TMD/RDC (*temporomandibular disorders/research diagnostic criteria*).

Résultats. Quatorze patients SED-TH et 58 patients témoins ont été examinés. La prévalence de DAM ($n = 13$; 92,9 % vs $n = 4$; 6,9 % ; $p = 10^{-11}$) était significativement plus importante dans le groupe SED-TH. Les DAM du groupe SED-TH étaient complexes associant plusieurs mécanismes contrairement au groupe témoin dont le mécanisme était toujours unique ($n = 13$; 92,9 % vs $n = 0$; 0,0 %).

* Auteur correspondant.

e-mail : diep-d@chu-caen.fr (D. Diep).

Discussion. TMDs are strongly associated with RDS-HT. TMDs could therefore be used in the diagnosis of this disease.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type, Temporomandibular disorders

Discussion. Les DAM sont fortement associées au SED-TH. Elles pourraient être utilisées dans l'établissement du diagnostic de cette pathologie.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome d'Ehlers-Danlos, Dysfonction de l'appareil manducateur

Introduction

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile (SED-TH) est une maladie génétique rare, caractérisée par une atteinte du tissu conjonctif et plus particulièrement des protéines de collagène qui le composent.

Il est le plus fréquent des 6 principaux types de syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) [1] définis par la classification de Villefranche de 1997 [2], avec une prévalence estimée à un cas pour 10 000 personnes, alors que le second type le plus fréquent, dit « classique » n'affecterait qu'un cas pour 20 000 à 40 000 personnes [3]. De plus, la prévalence de l'ensemble des SED est probablement sous-estimée de part l'hétérogénéité des manifestations cliniques, entraînant un retard et un manque de diagnostic considérables [4,5].

Le SED-TH se manifeste principalement par des douleurs articulaires et musculaires diffuses, pouvant être source d'une asthénie importante et permanente [6]. Une symptomatologie clinique systémique est associée : syndrome d'instabilité posturale entraînant des troubles de la marche, en rapport avec une altération de la proprioception et du schéma corporel et troubles neuropsychologiques et sensoriels à type d'hypersensorialité, maladie de Ménière et/ou mal des transports [7]. Ces symptômes peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie des patients et leur autonomie.

Le diagnostic de SED-TH repose sur une association de critères diagnostiques stricts également décrite dans la classification de Villefranche. Les critères majeurs sont une hyperlaxité articulaire définie par le score de Beighton, ainsi qu'une hyperextensibilité cutanée [2]. Les critères mineurs incluent des antécédents familiaux, une susceptibilité aux ecchymoses et une instabilité articulaire avec des épisodes de luxations et entorses récurrentes [8]. La classification de Villefranche repose uniquement sur des critères cliniques et ne prend pas en compte les manifestations extra-musculosquelettiques [2]. Le diagnostic de SED-TH reste un diagnostic d'élimination du fait du manque de signes cliniques spécifiques et de l'absence de test biologique, notamment génétique [9]. De nombreux articles décrivent la présence d'une dysfonction de l'appareil manducateur (DAM) dans le SED-TH [10]. Elle n'a cependant jamais été objectivée ou qualifiée.

Notre objectif était d'identifier une association spécifique des DAM au SED-TH et le cas échéant, d'en identifier leur type.

Notre hypothèse était que l'examen d'une cohorte de patients atteints d'un SED-TH sera significativement différent de celui d'un groupe témoin apparié.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude cas-témoin, prospective, monocentrique, comparant une cohorte de patients atteints d'un SED-TH, à un groupe témoin de patients volontaires sains. Chaque patient était examiné pour un bilan bucco-dentaire. Il recevait au préalable une information orale et écrite préalable à son consentement, en accord avec les recommandations éthiques pour les études non interventionnelles.

L'examen clinique était standardisé et toujours réalisé par le même praticien. Il comprenait un interrogatoire général, un examen oral et un examen de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). Il était complété par une radiographie panoramique dentaire.

Le diagnostic de SED-TH était établi après concertation collégiale et pluridisciplinaire dans le service de médecine interne du CHU de Caen, centre de compétence régional pour le SED. Les patients inclus dans l'étude étaient uniquement ceux répondant strictement aux critères de Villefranche (*tableaux I et II, fig. 1*).

Le groupe témoin était constitué de patients sains, sans antécédent particulier, consultant uniquement pour une prise en charge dentaire : soins, prothèses, traitement orthodontique ou avulsions. Les patients étaient inclus de façon aléatoire, puis appariés sur l'âge.

Tableau I
Critères de Villefranche pour le SED-TH.

Critères majeurs

- Hypermobilité articulaire généralisée (score de Beighton > 4)
- Hyperextensibilité cutanée et/ou peau lisse et duveteuse

Critères mineurs

- Antécédents familiaux
- Luxations récidivantes
- Douleurs des membres ou articulaires chroniques

Diagnostic positif

- Si et seulement si les 2 critères majeurs sont remplis
- Les critères mineurs sont considérés en soutien

SED-TH : syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile.

Tableau II Score de Beighton.

Évaluation de la souplesse

Des pouces (G/D)	Flexion passive du pouce avec contact de la face antérieure de l'avant bras
Des auriculaires (G/D)	Dorsiflexion de l'auriculaire vers la face postérieure de l'avant bras > 90°
Des coudes (G/D)	Récurvatum du coude > 10°
Des genoux (G/D)	Récurvatum du genou > 10°
Du rachis	Mise à plat des 2 mains sur le sol avec flexion du rachis et jambes tendues

Hyperlaxité si score > 4 points

Chaque articulation avec une souplesse excessive donne 1 point

G/D : articulation gauche/droite.

Les patients édentés totaux ou présentant une parodontite terminale (mobilité dentaire IV) ou une maladie systémique étaient exclus.

Examen clinique

L'examen clinique commençait par une évaluation dentaire avec relevé de l'indice CAO [11] (nombre de dents cariées, absentes ou obturées). Cet indice permettait de s'assurer de la

comparabilité des groupes en termes de soins et de pathologies dentaires afin de limiter les facteurs de confusions sur l'examen de l'ATM et la présence d'une DAM [12].

La recherche et la classification de DAM étaient effectuées selon les recommandations internationales rédigées par Le Resche et Dworkin [13] : « Temporomandibular disorders : research diagnostic criteria ». Celles-ci se décomposent en quatre parties : la douleur oro-faciale, les mouvements mandibulaires, les bruits articulaires et l'évaluation radiologique de l'ATM.

Les douleurs oro-faciales provenant des muscles masticatoires ou de l'ATM, incluant les douleurs des mâchoires, faciales, temporales, pré-auriculaires, intra-auriculaires au repos et au mouvement étaient relevées à l'interrogatoire. Tout antécédent de luxation ou subluxation mandibulaire était également noté.

L'examen clinique incluait la palpation des muscles masticateurs et de l'ATM, à la recherche de douleurs déclenchées ou exacerbées, ainsi que de bruits articulaires reproductibles au moins 3 fois consécutivement (claquement, craquement, crépitement). Il comprenait également l'observation et la mesure des mouvements mandibulaires (ouverture buccale maximale sans et avec douleur, diduction gauche et droite, propulsion et course d'ouverture). Les mouvements d'ouverture étaient testés de façon active par le patient, mais aussi passive avec pression du praticien afin de différencier les douleurs d'origine musculaire et articulaire.

Classement des DAM

Les DAM étaient ensuite classées en trois groupes. Le groupe 1, celui des troubles musculaires, était caractérisé par des douleurs musculaires rapportées par le patient, et objectivées à la palpation des muscles masticateurs. Une limitation de l'ouverture buccale pouvait être associée, mais l'ouverture forcée par l'examineur devait apporter un surplus d'ouverture supérieur ou égal à 5 mm sans douleur, signant l'absence d'atteinte articulaire. Le groupe 2, celui des déplacements de disque articulaire, était subdivisé en 3 sous-groupes. Les patients du premier sous-groupe, dit luxation-réduction, étaient indolores, mais présentaient un bruit articulaire reproductible à l'ouverture et à la fermeture, pouvant disparaître en protrusion. Pour les patients du deuxième sous-groupe, dit luxation sans réduction, des antécédents de luxation mandibulaire ou sensation de blocage interférant avec l'alimentation étaient constatés. Les patients pouvaient être douloureux et avoir une limitation de l'ouverture buccale inférieure ou égale à 35 mm sans bruit articulaire. Une pression de l'examineur sur la mandibule ne permettait pas une augmentation de l'ouverture de plus de 4 mm, témoignant d'un verrouillage articulaire. De plus, la diduction controlatérale à l'ATM atteinte devait être inférieure à 7 mm ou une déviation mandibulaire à l'ouverture vers l'ATM atteinte était présente. Le troisième sous-groupe correspondait à une

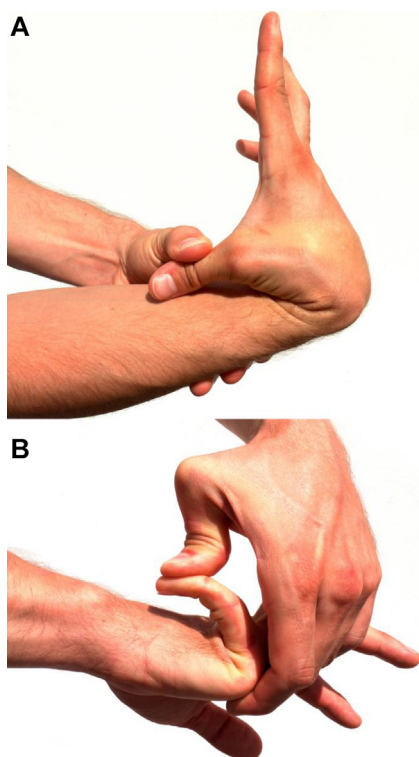


Figure 1. Exemples d'hyperlaxité articulaire selon Beighton. **a** : flexion passive du pouce avec contact de la face antérieure de l'avant bras ; **b** : dorsiflexion de l'auriculaire vers la face postérieure de l'avant bras supérieure à 90°C.

évolution du second. L'anamnèse relevait des manifestations du second sous-groupe, mais à l'examen clinique, l'amplitude des mouvements mandibulaires était améliorée.

Enfin, le groupe 3 correspondait aux autres DAM avec l'arthralgie, l'arthrose, et l'arthrite. L'arthralgie se manifeste par des douleurs uniquement localisées au niveau de l'ATM. L'arthrite comporte des douleurs d'arthralgies, associées à un crépitement au niveau des ATM ou à un élargissement de l'interligne articulaire objectivable à la radiologie. Enfin, l'arthrose est objectivée à la radiologie, avec présence d'érosions des corticales, de sclérose, d'aplatissement des condyles ou d'ostéophytes.

Chaque patient pouvait appartenir à plusieurs groupes et cumuler différents mécanismes de DAM pour chacune des ATM.

Statistiques

Les statistiques descriptives ont été établies pour les variables qualitatives en valeurs numériques et pourcentages et pour les variables quantitatives en médianes et interquartiles. Les statistiques analytiques et caractérisations des groupes ont été réalisées, pour les variables qualitatives à l'aide d'un test de χ^2 , et pour les variables quantitatives à l'aide d'analyse de variance ou de comparaison de moyennes par test de Student. Ces analyses ont été réalisées au seuil de 5 % dans le cas d'un test bilatéral, et les tests multiples ont été contrôlés par la méthode du HSD de Tukey pour les variables qualitatives et par la méthode de Holm pour les variables quantitatives. Toutes ces données statistiques ont été établies avec le logiciel R (R Core Team, Foundation for Statistical Computing, Vienna, Autriche).

Résultats

La cohorte de patients atteints d'un SED-TH comprenait 82 patients. Après examen des dossiers, 27 patients ont été inclus dans l'étude de juillet 2014 à juillet 2015. Les patients non retenus ne remplissaient pas tous les critères de Villefranche. Quarante-neuf patients présentaient un score de Beighton strictement inférieur à 5 malgré une hyperlaxité de l'épaule marquée, un syndrome postural ou un trouble sensoriel associé. Six répondaient aux critères de façon rétrospective, avec une disparition de l'hyperlaxité au moment de l'inclusion. Neuf patients parmi ceux inclus ont refusé de participer à l'étude et quatre n'ont pu avoir un examen complet dans les délais. Au total, 14 patients atteints d'un SED-TH confirmé ont pu être inclus et évalués.

Les dossiers de 80 patients contrôles ont été examinés de façon consécutive afin d'obtenir un ratio proche de 4 sur 1. Dix patients ont été exclus pour raisons médicales (bilan pré-traitement par bisphosphonates ou biothérapie pour le traitement de maladies systémiques), 6 ont été exclus pour raisons dentaires (édentés totaux et parodontites terminales) et 6 ont refusé de participer à l'étude. Au total, 58 patients contrôles ont pu être inclus.

Ces données sont résumées dans le diagramme de flux (fig. 2). À l'inclusion, l'indice CAO était comparable entre les 2 groupes (tableau III), permettant de limiter les biais de confusion.

Une DAM était présente chez la quasi-totalité des patients SED-TH ($n = 13$; 92,9 %), y compris chez les patients les plus jeunes. Le seul patient ne se plaignant pas de douleur, commençait tout de même à ressentir des craquements articulaires occasionnels de l'ATM. En comparaison, dans le

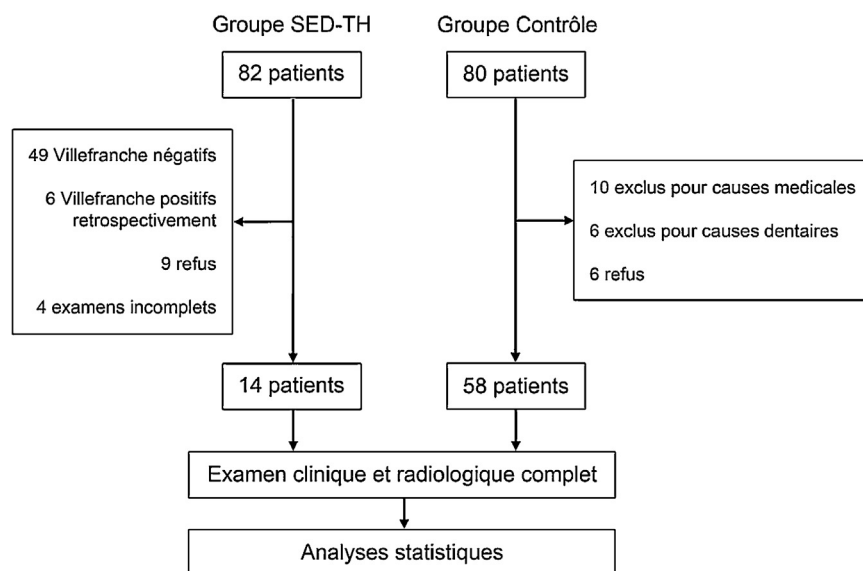


Figure 2. Diagramme de flux d'inclusion dans l'étude.

Tableau III
Caractéristiques des patients SED-TH et des patients témoins.

Variables	Patients SED-TH <i>n</i> (%) ou médiane (Q ₁ ; Q ₃)	Patients témoins <i>n</i> (%) ou médiane (Q ₁ ; Q ₃)	Valeur de <i>p</i>
<i>n</i>	14 (19,44 %)	58 (80,55 %)	
Âge	37 (28 ; 46)	34 (27 ; 43,75)	NS
Femmes	14 (100 %)	58 (100 %)	NS
Examen dentaire			
CAO	11 (6,25 ; 14,75)	8,5 (3,25 ; 12)	NS
Recherche de DAM			
DAM du groupe 1	12 (96,60 %)	2 (3,40 %)	$< 3 \times 10^{-12}$
DAM du groupe 2	8 (57,10 %)	1 (1,70 %)	$< 2 \times 10^{-8}$
DAM 1 + 2	7 (50,00 %)	0	NC
DAM 1 + 3	8 (57,10 %)	0	NC
DAM 2 + 3	1 (7,14 %)	0	NC
DAM 1 + 2 + 3	3 (21,42 %)	0	NC
DAM du groupe 3	9 (64,30 %)	1 (1,70 %)	10^{-9}
Total des DAM	13 (92,90 %)	4 (6,90 %)	10^{-11}

groupe témoin, seulement 4 patients (6,9 %) présentaient une DAM.

Le principal symptôme retrouvé était la douleur spontanée ou provoquée par l'examen, avec 13 patients SED-TH algiques (92,9 %). Ces douleurs pouvaient être d'origine musculaire, donc du groupe 1 ($n = 12$; 85,7 %), mais aussi articulaire, donc du groupe 2 ($n = 8$; 57,1 %) ou du groupe 3 ($n = 9$; 64,3 %). L'analyse de la cinétique mandibulaire retrouvait principalement une limitation considérable de la diduction (inférieure à 7 mm) pour au moins une des latéralités ($n = 8$; 57,1 %), même avec une ouverture buccale augmentée. Ce verrouillage de la diduction faisant partie des symptômes décrits dans les DAM du groupe 2.

Enfin, l'ensemble des DAM diagnostiquées dans le groupe SED-TH se présentaient sous des formes complexes ($n = 13$; 92,9 %) associant plusieurs groupes et donc plusieurs mécanismes pathogéniques. À l'opposé, les DAM du groupe témoin étaient simples, avec un seul mécanisme retrouvé pour chacun des patients. Les associations les plus fréquentes étaient une DAM du groupe 1 avec une DAM du groupe 2 ($n = 7$; 50,0 %), ainsi qu'une DAM du groupe 1 avec une DAM du groupe 3 ($n = 8$; 57,1 %). Certains patients présentaient également une association de l'ensemble des mécanismes de DAM ($n = 3$, 21,4 %).

Pour l'analyse radiologique de l'ATM, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes. Aucun remodelage, ni signe d'arthrose précoce de l'ATM n'a été objectivé (tableau III).

Discussion

Le SED-TH entraîne un trouble de la synthèse des principales fibres de collagène (type I, III, V) [2], pouvant mener à de multiples manifestations. Cette étude cas-témoin spécifique

des DAM dans le SED-TH permet d'établir un lien étroit entre les deux.

L'étude cas-témoin de Hagberg et al. [14] montrait une prévalence importante de DAM chez les patients souffrant d'un SED, tous types confondus. Ces dysfonctions se manifestaient par des douleurs, une limitation de l'ouverture buccale, des bruits articulaires, des luxations et subluxations de l'ATM. Cependant, la méthodologie de cette étude reposait sur un auto-questionnaire sans examen clinique et sans qualification du type de DAM. Notre étude permet donc de confirmer objectivement ce diagnostic, de préciser le type d'atteinte tout en étant spécifique du type hypermobile. Nous avons constaté que les patients SED-TH souffraient de DAM complexes combinant des douleurs myofasciales, des douleurs de l'ATM et des déplacements pathologiques du disque articulaire. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette atteinte globale. Tout d'abord le collagène est omniprésent au niveau de l'ATM, en participant à la composition du fibrocartilage, des ligaments, des tissus discaux et retro-discaux (collagène de types I, II, III) [15,16]. Une anomalie de ce dernier entraînera donc une altération des tissus pouvant mener à des hyperlaxités, sources de luxation, subluxation et instabilité articulaire, ainsi qu'à des douleurs rhumatismales par atteinte cartilagineuse [17,18]. L'atteinte proprioceptive pourrait également être une cause importante de DAM. Une mauvaise perception de l'occlusion par le patient pourrait entraîner des parafunctions et troubles de l'articulé par instabilité en occlusion d'intercuspidie maximale. Ces deux facteurs sont les principales causes de DAM débutantes, secondaires à une compensation musculaire, génératrice de spasmes et de contractures douloureuses [19,20].

Notre étude présente plusieurs limites. D'abord, l'échantillon de patients SED-TH est faible, du fait que ce syndrome est rare et que c'est la seule spécifique du type hypermobile à proposer un examen de l'ATM avec une comparaison à un groupe

témoin apparié. Notre échantillon était par ailleurs uniquement composé de femmes, mais ceci est en accord avec la prévalence nettement plus importante du SED-TH chez la femme [21]. Le groupe témoin était également uniquement composé de femme afin de limiter les biais. Enfin, une grande différence est notée entre le nombre de patients initialement suivi dans la cohorte de patients SED-TH et le nombre de patients retenus dans l'étude. Cette différence s'explique par notre volonté de sélectionner les patients dont le diagnostic est le plus certain, donc établi avec les critères les plus stricts, ceux de Villefranche et Beighton.

L'ensemble des spécificités retrouvées à l'examen permettrait d'établir un nouveau score diagnostique. En effet, les critères initiaux définis dans la classification de Villefranche étant sévères, un score dérivant de manifestations oro-faciales pourrait apporter un élément de décision supplémentaire dans des cas limites, difficiles à diagnostiquer de façon univoque.

En conclusion, l'examen de l'ATM des patients SED-TH diffère de celui de la population générale. Une DAM complexe est significativement associé au SED-TH. Après validation, cet élément pourrait entrer dans le diagnostic de SED-TH souvent difficile.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006; 24:521–33.
- [2] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998;77:31–7.
- [3] Pyeritz RE. Ehlers-Danlos syndromes. In: Goldman L, Bennett JC, editors. *Cecil textbook of medicine*. Vol. I. 21st ed., Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1119–20.
- [4] Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;27:1777–9.
- [5] Castori M. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol* 2012;2012:751768.
- [6] Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am J Med Genet A* 2010;152A:556–64.
- [7] Clayton HA, Jones SA, Henriques DY. Proprioceptive precision is impaired in Ehlers-Danlos syndrome. *Springerplus* 2015;4:323.
- [8] Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:165–89.
- [9] Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for: Ehlers-Danlos syndrome types I–VII and variants – update 2012. *Eur J Hum Genet* 2013;21 [Epub2012].
- [10] Abel MD, Carrasco LR. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg* 2006;102:582–90.
- [11] Klein H, Palmer CE. Studies dental caries: a procedure for recording and statistical proceeding of dental examination findings. *J Dent Res* 1940;19:243–52.
- [12] Ferre FC, Frank M, Gogly B, Golmard L, Naveau A, Chérifi H, et al. Oral phenotype and scoring of vascular Ehlers-Danlos syndrome: a case control study. *BMJ Open* 2012;2:e000705.
- [13] Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6: 301–55.
- [14] Hagberg C, Korpe L, Berglund B. Temporomandibular joint problems and self-registration of mandibular opening capacity among adults with Ehlers-Danlos syndrome. A questionnaire study. *Orthod Craniofac Res* 2004;7:40–6.
- [15] Visnapuu V, Peltomaki T, Saamanen AM, Ronning O. Collagen I and II mRNA distribution in the rat temporomandibular joint region during growth. *J Craniofac Genet Dev Biol* 2000;20: 144–9.
- [16] Gage JP, Viridi AS, Triffitt JT, Howlett CR, Francis MJO. Presence of type III collagen in disc attachments of human temporomandibular joints. *Arch Oral Biol* 1990;35:283–8.
- [17] De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:298–307.
- [18] Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999;80:188–91.
- [19] Orthlieb JD, Laplanche O, Preckel EB. La fonction occlusale et ses dysfonctionnements. *Real Clin* 1996;7:131–43.
- [20] Gola R, Chossegros C, Orthlieb JD. Le syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur, 2e éd., Paris: Masson; 1992.
- [21] Levy HP. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. 2004 Oct 22 [Updated 2012 Sep 13]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington; 2012.