

Syndrome de Marfan

Christine H. Attenhofer Jost^a, Marianne Rohrbach^b, Gabor Matyas^c, Florian Schoenhoff^d, Matthias Baumgartner^b, Angela Oxenius^e, Thierry Carrel^d, Michael Huebler^f, Kan Min^g, Gabriella De Pasquale^h, Klara Landauⁱ, Oliver Kretschmar^e, Dragan Odavic^k, Paul Vogt^a, Francesco Faletra^l, Matthias Greutmann^m

^a HerzGefässZentrum Zürich, Klinik Im Park, Zürich; ^b Stoffwechselabteilung, Forschungszentrum für das Kind, Universitäts-Kinderspital Zürich;

^c Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik, Schlieren-Zürich; ^d Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern;

^e Kardiologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, ^f Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, UniversitätsSpital Zürich; ^g Swiss Scoliosis, Klinik Im Park, Zürich;

^h Kardiologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ⁱ Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich; ^k Klinik für Herzchirurgie, Stadtspital Triemli, Zürich;

^l Cardiocentro Ticino, Lugano; ^m Abteilung Erwachsene mit Kongenitalen Vitien, Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- Le syndrome de Marfan est la maladie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente, sa prévalence s'élevant à environ 1:5000.
- La cause en est une mutation du gène FBN1. La transmission se fait selon le mode autosomique dominant; dans environ 30% des cas, des mutations de novo du gène FBN1 sont en cause.
- Les principales manifestations du syndrome de Marfan sont: dilatation aortique, prolapsus de la valve mitrale, anomalies oculaires (subluxation du cristallin) et altérations squelettiques (scoliose, asymétrie thoracique, pieds plats et/ou pieds valgus, arachnodactylie).
- Le diagnostic précoce vise à prévenir le risque de dissections aortiques catastrophiques. A cet effet, il est essentiel de poser un diagnostic précoce correct, d'adopter un mode de vie adéquat afin d'éviter les à-coups tensionnels, d'initier un traitement prophylactique par bêtabloquants/antagonistes de l'angiotensine II et de procéder au remplacement prothétique précoce des segments aortiques dilatés.

Introduction

Le syndrome de Marfan (SM) est la maladie congénitale du tissu conjonctif la plus fréquente. Il est causé par des mutations du gène FBN1 codant la fibrilline-1, un composant des microfibrilles qui forment les fibres élastiques du tissu conjonctif. La fréquence du SM s'élève à env. 1:5000. Dans env. 30% des cas, des mutations de novo sont en cause; les autres cas sont héréditaires, avec une transmission selon le mode autosomique dominant [1]. Etant donné que les fibres élastiques sont omniprésentes dans l'organisme, le SM peut affecter plusieurs organes. Les principales manifestations cliniques sont:

1. Manifestations cardiaques avec dilatation de l'aorte et prolapsus de la valve mitrale;
2. Affections ophtalmologiques avec (sub)luxation du cristallin;
3. Altérations squelettiques (scoliose, thorax en carène [pectus carinatum] et thorax en entonnoir [pectus excavatum]).

La dissection aortique aiguë constitue la complication la plus dangereuse et la cause de décès la plus fréquente



[2]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une dilatation aortique, de signes ophtalmologiques et du phénotype typique (déterminé grâce à un score systématique standardisé), ainsi que sur la détection d'une mutation du gène FBN1 associée à la maladie ou d'une anamnèse familiale positive. Le diagnostic précoce vise à réduire le risque de dissections aortiques catastrophiques et, ainsi, à améliorer le pronostic des patients concernés. A cet effet, il est essentiel de réaliser régulièrement des examens d'imagerie de l'aorte, d'initier un traitement médicamenteux prophylactique (bêtabloquants, antagonistes de l'angiotensine) et de procéder au remplacement prothétique précoce des segments aortiques dilatés.

Le diagnostic différentiel du SM inclut plusieurs maladies du tissu conjonctif apparentées. Une analyse génétique est utile pour faire la distinction entre ces maladies et poser le diagnostic et elle a donc une influence directe sur la prise en charge clinique des patients concernés.

Le SM a été découvert en 1896 par Antoine-Bernard Marfan, qui a décrit pour la première fois les caractéristiques typiques du syndrome qui porte aujourd'hui

son nom [2]. Alors que la transmission autosomique dominante du SM a été reconnue dès 1931, les mutations causales au niveau du gène FBN1 ont seulement été mises en évidence en 1991 [3]. Au cours des 11 années qui se sont écoulées depuis la publication dans le *Forum Médical Suisse* du dernier article de revue sur le SM [4], les critères diagnostiques ont sensiblement changé et de nouvelles approches thérapeutiques ont été proposées. Le présent article se propose de les expliquer et d'en discuter.

Nosologie actuelle

Afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic, les critères diagnostiques ont été révisés à plusieurs reprises au cours des dernières décennies. A l'heure actuelle, le diagnostic repose sur les critères de Gand révisés de 2010 (tab. 1) [6]. Les critères diagnostiques incluent:

1. Dilatation/dissection aortique;
2. (Sub)luxation du cristallin (ectopie du cristallin);
3. Atteintes systémiques (évaluation selon le tab. 2);
4. Antécédents familiaux;
5. Mutation pathogène au niveau du gène FBN1.

Dilatation aortique et dissection aortique

L'anévrisme typique de la racine aortique en cas de SM avec ectasie annulo-aortique est présenté dans la figure 1. Il est important de souligner qu'en cas de SM, tous les segments de l'aorte peuvent être dilatés, même après un remplacement des segments aortiques dilatés.

Pour cette raison, il est essentiel d'inspecter régulièrement l'ensemble de l'aorte au moyen d'une modalité d'imagerie en coupe (de préférence imagerie par résonance magnétique [IRM] ou alternativement, tomodensitométrie [TDM]). La complication la plus redoutée du SM est la dissection aortique de type A avec atteinte de la racine aortique [2]. En l'absence d'opération en urgence, la dissection de type A est associée à une mortalité de près de 50% au cours des premières 48 heures. La dissection aortique de type B (distale de l'artère sous-clavière gauche) est également fréquente en cas de SM. L'examen histologique de préparations de la paroi aortique fournit des renseignements complémentaires ou des pistes pour la pose du diagnostic du SM.

La mutation du gène FBN1 provoque une dégénérescence de la média, avec une fragmentation des fibres élastiques. Il peut en résulter une dilatation (anévrisme) de l'aorte et des dissections aortiques, qui sont en grande partie responsables de la morbidité associée au SM.

La dilatation de l'aorte est l'un des principaux critères pour le diagnostic du SM. Afin de tenir compte de la taille corporelle, du sexe et de l'âge, la dilatation de l'aorte est définie au moyen du Z-score [5]. Le Z-score correspond à l'écart-type d'une valeur normale corrigée pour l'âge, le sexe et la taille corporelle ($Z\text{-score} = \frac{\text{écart à la moyenne}}{\text{écart-type}}$). Un Z-score de ± 2 est considéré comme normal. Pour la pratique clinique quotidienne, différents calculateurs de Z-score sont disponibles, par ex. sur www.marfan.org/dx/zscore (en anglais) ou dans le travail récemment publié par Campens et al. [5].

Tableau 1: Critères de Gand révisés pour le diagnostic du syndrome de Marfan.

Sans anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan:

1. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$) ou dissection aortique et (sub)luxation du cristallin = syndrome de Marfan
2. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$) ou dissection aortique et mutation de FBN1 = syndrome de Marfan
3. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$) ou dissection aortique et score systémique ≥ 7 points = syndrome de Marfan*
4. (Sub)luxation du cristallin et mutation de FBN1 avec dilatation de la racine aortique connue ou dissection aortique connue = syndrome de Marfan

Avec anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan:

5. (Sub)luxation du cristallin et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan
6. Score systémique ≥ 7 points et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan*
7. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$ en cas d'âge supérieur à 20 ans, Z-score $\geq 3,0$ en cas d'âge inférieur à 20 ans) ou dissection aortique et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan*

Pas de syndrome de Marfan:

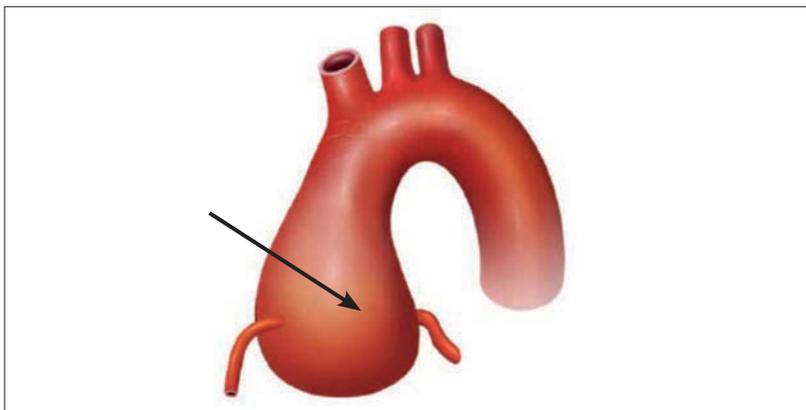
- (Sub)luxation du cristallin avec score systémique ≥ 1 point sans mutation de FBN1 connue provoquant une dilatation de la racine aortique ou une dissection aortique = syndrome d'ectopie du cristallin
- Sans dilatation de la racine aortique (Z-score $< 2,0$), sans dissection aortique et score systémique ≥ 5 points (avec au minimum 1 anomalie squelettique) sans (sub)luxation du cristallin = MASS
- Prolapsus de la valve mitrale sans dilatation de la racine aortique (Z-score $< 2,0$), sans dissection aortique et score systémique < 5 points sans (sub)luxation du cristallin = syndrome de prolapsus de la valve mitrale

* Il convient d'exclure des diagnostics différentiels tels que l'homocystinurie, le syndrome de Shprintzen-Goldberg, le syndrome de Loeys-Dietz, le syndrome d'ostéoarthritis-anévrisme et la forme vasculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos (type IV). A cet effet, la réalisation d'analyses biochimiques et/ou moléculaires-génétiques correspondantes des gènes SKI, TGFB1, TGFB2, TGFB3, SMAD3 et COL3A1 (liste non exhaustive) est indiquée.

Abréviations: MASS = myopia, mitral valve prolapse, aortic root dilatation, striae, skeletal findings.

Tableau 2: Score systématique pour le syndrome de Marfan d'après Loeys et al. [28]

Atteinte systémique	Points
Signe du poignet et du pouce (fig. 3)	3 (chacun seulement 1 point)
Thorax en carène	2 (thorax en entonnoir ou asymétrie thoracique, chacun 1 point)
Pied plat valgus	2 (uniquement pied plat seulement 1 point)
Pneumothorax	2
Ectasie de la dure-mère (lombo-sacrée) (fig. 5)	2
Protrusion acétabulaire (fig. 4)	2
Rapport segment supérieur/segment inférieur bas ET rapport envergure/taille élevé ET absence de scoliose sévère (fig. 2)	1
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1
Extension maximale des coudes limitée	1
Altérations faciales (3 sur 5) (dolichocéphalie, énoptalmie, obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, hypoplasie malaire, rétrognathie)	1
Vergetures (<i>striae</i>)	1
Myopie >3 dioptries	1
Prolapsus de la valve mitrale (fig. 7)	1

**Figure 1:** Anévrisme de la racine aortique.

La flèche pointe vers l'anévrisme du sinus aortique; la crosse aortique et l'aorte descendante ont un diamètre normal.

Score systématique

Les patients atteints du SM sont souvent, mais pas toujours, plus grands et plus minces que les personnes qui n'en sont pas atteintes et ils présentent des proportions corporelles inhabituelles (buste court, bras longs, doigts longs et fins [arachnodactylie]; fig. 2 et 3A). Bien que l'hypermobilité articulaire soit typique, l'extension maximale des coudes (extension <170 degrés possible) et des doigts peut être limitée (signe au demeurant typique d'une arachnodactylie congénitale avec contractures et mutation du gène FBN2). Parmi les signes cliniques classiques figure le signe du poignet et du pouce positif (fig. 3B). Les déformations thoraciques sont également fréquentes, le thorax en carène étant plus spécifique que le thorax en entonnoir. Les patients peuvent présenter des pieds valgus ou des pieds plats.

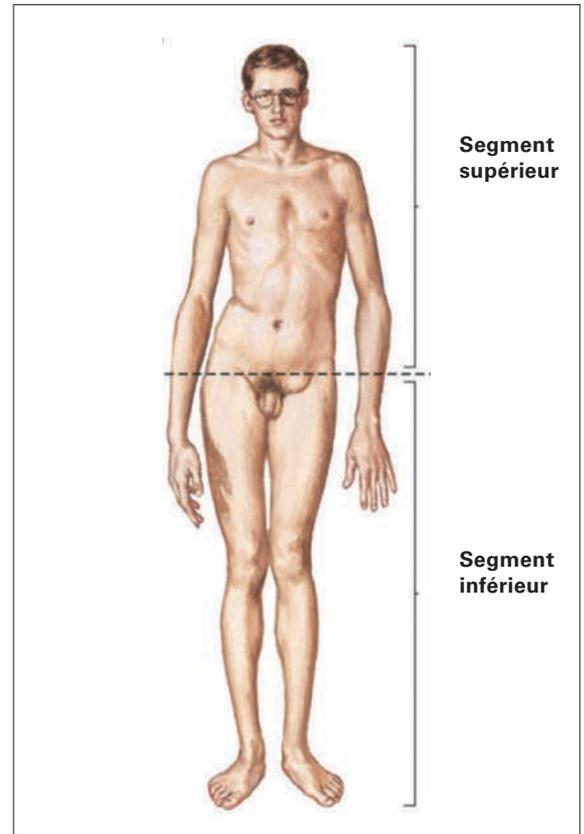


Figure 2: Patient typique atteint du syndrome de Marfan. Image typique d'un patient atteint du syndrome de Marfan, avec membres longs, arachnodactylie et partie inférieure du corps allongée. Netter illustration used with permission of Elsevier, Inc. All rights reserved. www.netterimages.com.

De nombreux patients atteints du SM ont une scoliose. Si celle-ci est prononcée, elle peut influencer la mesure des proportions corporelles, ce qui doit être pris en compte. Chez les enfants et les personnes de peau noire, d'autres valeurs limites s'appliquent pour les proportions corporelles anormales. Les altérations faciales typiques incluent: dolichocéphalie, énoptalmie, hypoplasie malaire, rétrognathie et obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales. Les malpositions dentaires nécessitant une intervention sont fréquentes («dental crowding»). Les vergetures (*striae distensae*) sont typiques du SM, en particulier lorsqu'elles surviennent au niveau de régions corporelles atypiques comme le milieu du dos, la région lombaire, les épaules, le genou ou les aisselles.

Étant donné que le SM peut toucher plusieurs organes, il convient, en cas de suspicion, de réaliser un examen clinique structuré allant de la tête aux pieds afin de documenter les caractéristiques typiques du système squelettique et de la peau. Cet examen clinique est absolument indispensable pour déterminer le score systématique, l'un des principaux critères pour la pose du diagnostic. Les critères du score systématique sont

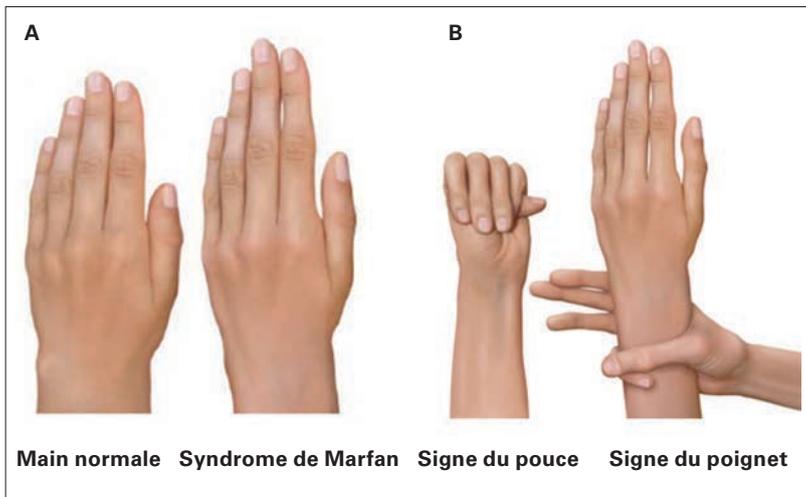


Figure 3: Signes de la main, du pouce et du poignet en cas de syndrome de Marfan.

A: Doigts longs et fins (arachnodactylie).

B: La phalange distale du pouce dépasse clairement le bord de la main. Pour le signe du poignet, le petit doigt recouvre la phalange distale du pouce lorsque le poignet est enserré.



Figure 4: Protrusion acétabulaire en cas de syndrome de Marfan.

Protrusion acétabulaire typique, qui doit être d'au moins 5 mm en cas de syndrome de Marfan. Netter illustration used with permission of Elsevier, Inc.

All rights reserved. www.netterimages.com.

présentés dans le tableau 2 et sont illustrés dans les figures 2–5 et 7. L'une des faiblesses du score systémique est que l'ectasie de la dure-mère lombo-sacrée et la protrusion acétabulaire (fig. 4) peuvent uniquement être détectées par radiologie. Ainsi, les kystes arachnoïdiens/l'ectasie durale, avant tout au niveau lombo-sacrée, sont considérés comme des facteurs diagnostiques essentiels, mais ils doivent être recherchés spécifiquement au moyen d'une IRM (ou d'une TDM) (fig. 5) [6, 7]. Un score systémique ≥ 7 points, combiné à une dilatation aortique ou une anamnèse familiale positive, est considéré comme un critère diagnostique pour la présence d'un SM. Toutefois, les critères cliniques à eux seuls ne permettent pas de faire la distinction entre un SM avec mutation du gène FBN1 et des maladies de l'aorte ou du tissu conjonctif apparentées impliquant une mutation au niveau d'autres gènes (par ex. TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3) si l'œil (ectopie du cristallin) n'est pas touché (ce qui est le cas chez ~50% des patients atteints du SM) et si d'autres signes cliniques essentiels pour le diagnostic différentiel (luette bifide, fente palatine, hypertélorisme) font défaut. L'analyse moléculaire-génétique revêt dès lors une importance particulière pour le diagnostic et le diagnostic différentiel du SM [8].

Anamnèse familiale et analyse génétique

La présence d'un SM chez un apparenté du 1^{er} degré (selon les critères du tab. 1) ou la mise en évidence d'une mutation pathogène du gène FBN1 constituent des critères diagnostiques essentiels. Dès lors, dans les critères de Gand révisés de 2010, une grande importance est ac-

cordée à l'analyse moléculaire-génétique qui tient ainsi compte du fait que l'habitus marfanoïde typique est loin d'être présent chez tous les patients atteints du SM. Ainsi, le diagnostic peut souvent uniquement être confirmé au moyen d'une analyse génétique réalisée dans un centre spécialisé (par ex. www.genetikzentrum.ch). Si aucune mutation du gène FBN1 n'est détectée, une analyse moléculaire-génétique approfondie permet dans de nombreux cas de déceler une autre maladie spécifique du tissu conjonctif, ce qui a souvent des implications essentielles pour la prise en charge des patients individuels, car pour certaines maladies du tissu conjonctif, il existe d'autres médicaments et d'autres valeurs seuils pour la réalisation d'interventions vasculaires prophylactiques [22]. La mise en évidence d'une mutation pathogène au niveau du gène FBN1 permet non seulement de confirmer le diagnostic clinique de suspicion avec une prise en charge adéquate de la maladie, mais elle facilite aussi considérablement le diagnostic familial et évite la réalisation d'exams de dépistage inutiles chez les apparentés non touchés. La mise en évidence d'une mutation du gène FBN1 est par ailleurs une condition nécessaire pour la réalisation d'un diagnostic prénatal. Il convient de noter qu'il existe de nombreuses mutations familiales différentes de FBN1 et qu'une corrélation génotype-phénotype claire n'est possible que dans certains cas [9].

A l'heure actuelle, il n'existe que quelques rares publications portant sur la corrélation des anomalies moléculaires-génétiques chez les patients qui ont été diagnostiqués selon les critères de Gand révisés de 2010 [10]. Le fait que le tableau clinique du SM se chevauche partiellement avec celui d'autres maladies du tissu

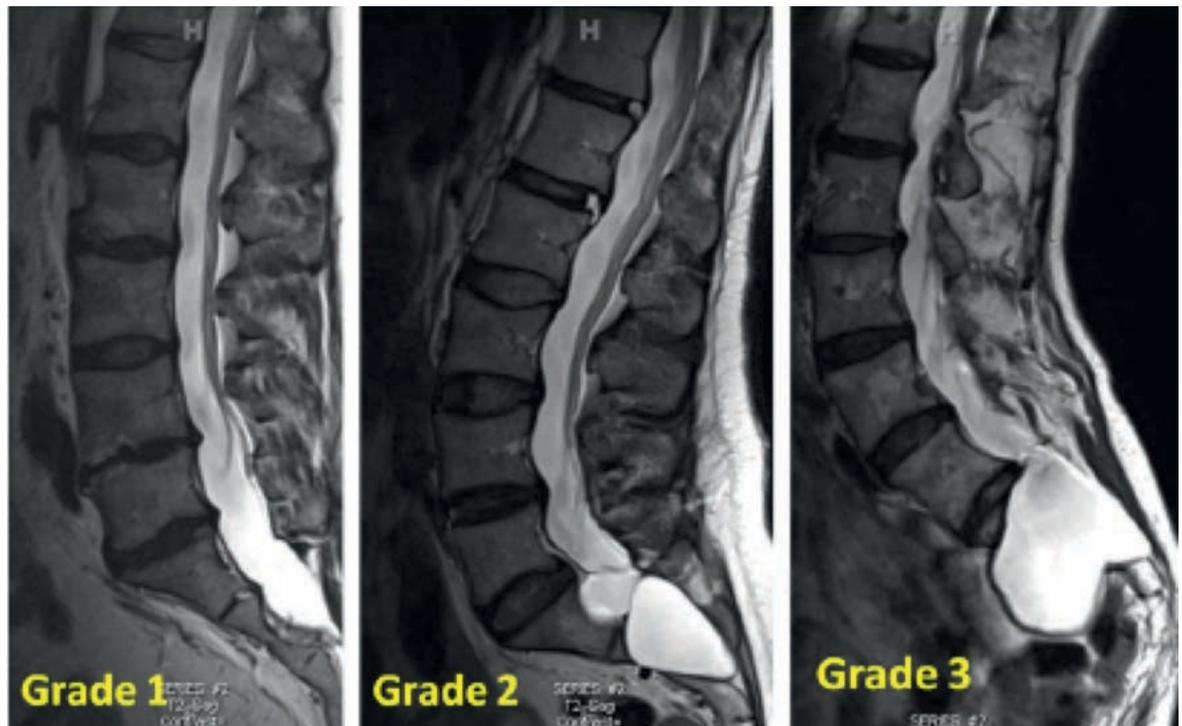


Figure 5: Ectasie durale.

Différents degrés d'ectasie durale chez des patients atteints du syndrome de Marfan. Reproduction avec l'aimable autorisation de Mesfin et al. Dural ectasia in Marfan Syndrome [7].

conjonctif ayant un phénotype similaire souligne l'importance de l'analyse moléculaire-génétique, car cette dernière a une influence directe sur la prise en charge des patients. Ainsi, il s'est avéré que certains patients (<10%) qui remplissent les critères diagnostiques cliniques du SM ne présentent aucune mutation du gène *FBN1*, mais une mutation des gènes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* ou *TGFB3* (tab. 3). Ces patients ne souffrent donc pas du SM, mais d'un syndrome de Loeys-Dietz qui, sur le plan clinique, est associé à une évolution nettement plus agressive avec des dissections survenant déjà en cas de plus faible diamètre de l'aorte et durant l'enfance, ce qui n'est quasiment pas observé dans le SM. Cela souligne la pertinence d'une analyse moléculaire-génétique hautement spécialisée et révèle les risques associés aux tests non spécialisés («tests Internet» ou «tests de pharmacie»).

Echocardiographie, IRM ou tomodensitométrie: quel examen à quel moment?

L'échocardiographie transthoracique est l'examen standard pour évaluer la racine aortique, dont la dilatation constitue la manifestation la plus dangereuse du SM. Les examens d'imagerie en coupe, tels que l'IRM et la TDM, se prêtent à la visualisation non invasive du reste de l'aorte. La fréquence des examens de suivi dépend de la situation individuelle; chez la majorité des

patients, ces examens sont réalisés au minimum une fois par an. Chez la plupart des patients, l'échocardiographie transthoracique permet de mesurer de manière fiable et reproductible la taille du sinus aortique et de l'aorte ascendante. Une dilatation du sinus aortique est présente chez 50% des enfants et 60–80% des adultes atteints du SM [11]. Le tableau typique avec sinus aortique dilaté est présenté dans la figure 1. Afin d'obtenir des valeurs reproductibles, il est essentiel de réaliser une mesure standardisée au moyen de la technique dite en double oblique. Il arrive que les dimensions aortiques obtenues par échocardiographie, IRM et TDM divergent légèrement en raison de l'utilisation de différentes techniques de mesure.

D'après les recommandations du *American College of Cardiology/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery* datant de 2010, il est initialement préconisé de réaliser une échocardiographie tous les 6 à 12 mois chez un patient atteint du SM [12], en fonction de l'évolution, de l'âge et de l'anamnèse familiale. En cas de suspicion de dissection aortique, il est impératif de réaliser un examen d'imagerie (généralement TDM) en urgence (fig. 6). Les dissections aortiques rencontrées dans le SM sont le plus souvent des dissections de type A, mais les dissections de type B, en partie localisées au niveau de l'aorte abdominale, sont également possibles. Chez les patients de moins de 40 ans avec dissection aortique, le SM en est la cause

Tableau 3: Principaux diagnostics différentiels du syndrome de Marfan avec atteinte de l'aorte.

	Hérédité	Prévalence	Anévrisme aortique	Dissection aortique précoce	Autres anomalies cardiovasculaires	Génétique
Syndrome de Marfan	AD	1:5000	++	+	ASIA, PVM	FBN1
Syndrome de Loeys-Dietz de types 1 et 2	AD	Inconnue	++	+++	VAB, ASIA, PVM	TGFBR1, TGFBR2
Syndrome de Loeys-Dietz de type 3	AD	Inconnue	++	++/+++	VAB, ASIA, PVM	SMAD3
Syndrome de Loeys-Dietz de type 4	AD	Inconnue	++/+++	+	VAB, PVM	TGFB2
Syndrome de Loeys-Dietz de type 5	AD	Inconnue	++	+	PVM	TGFB3
Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique (TAAD)	AD	Inconnue	++/+++	++/+++	VAB, PVM	ACTA2, MAT2A, MFAP5, MYH11, MYLK, PRKG1, SMAD3, TGFB2, TGFBR1, TGFBR2
Syndrome de Shprintzen-Goldberg	AD	Inconnue	++	-	PVM	SK
Syndrome d'Ehlers-Danlos, forme vasculaire (type IV)	AD	1:50 000	+	++	ASIA, PVM	COL3A1
Valvulopathie aortique	AD	?	+	+	VAB	NOTCH1
<i>Cutis laxa</i> liée à une mutation du gène ELN	AD	<1:4 millions	+	+	-	ELN

Tableau modifié d'après Attenhofer Jost CH, Greutmann M, et al. [33].

AD = autosomique dominante; VAB = valve aortique bicuspid; ASIA = anévrisme du septum interauriculaire; PVM = prolapsus de la valve mitrale

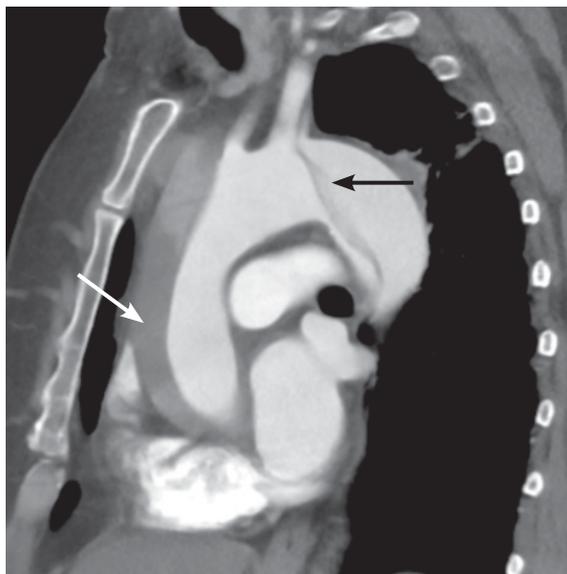


Figure 6: Dissection aortique de type A. Exemple de dissection aortique aiguë de type A chez un patient atteint du syndrome de Marfan. La flèche blanche pointe vers l'aorte ascendante dilatée dont la lumière est partiellement thrombosée. La flèche noire pointe vers la membrane de dissection qui se prolonge dans l'aorte descendante.

dans 50% des cas, alors que les patients plus âgés avec dissection aortique ont plus rarement un SM [13].

Prolapsus de la valve mitrale et ventricule gauche

Le prolapsus de la valve mitrale constitue la deuxième manifestation cardiaque la plus fréquente du SM, se rencontrant chez env. 30–90% des patients (fig. 7) [14]. Chez env. 25% des patients atteints du SM, la dégénérescence myxomateuse et le prolapsus de la valve mitrale sont à l'origine d'une insuffisance mitrale progressive.

Souvent, le prolapsus de la valve mitrale, avec ou sans insuffisance mitrale, ne donne lieu à aucun symptôme, mais une insuffisance mitrale aiguë liée à une rupture des cordages tendineux est possible [15, 16]. Le diagnostic d'un prolapsus de la valve mitrale est presque exclusivement posé au moyen de l'échocardiographie. Par ailleurs, un prolapsus de la valve tricuspide est également possible en cas de SM, mais il est rarement pertinent sur le plan clinique.

Au cours des dernières années, de plus en plus d'indices ont suggéré que le SM était associé à une cardiomyopathie spécifique, qui peut également être évaluée et quantifiée par échocardiographie transthoracique. Certaines publications ont décrit une structure myocardique anormale. L'anomalie myocardique intrinsèque peut concerner les deux ventricules. Dans un modèle murin de SM, il a été montré que la fibrilline-1 jouait un rôle essentiel dans la fonction du muscle cardiaque: une inactivation partielle du gène FBN1 a été à l'origine d'une cardiomyopathie dilatée [17]. Néanmoins, la fraction d'éjection ventriculaire gauche est le plus souvent normale en cas de SM sans cardiopathie valvulaire [18, 19].

Problèmes orthopédiques

Env. 50% des patients atteints du SM présentent une scoliose [20, 21]: la cyphose thoraco-lombaire et la courbure thoracique à convexité droite sont typiques (fig. 8). Une correction chirurgicale est recommandée en cas de courbure de 45 degrés ou plus. Pour la correction de la scoliose, des fixations longues sont généralement nécessaires. Le choix entre la spondylodèse ou la correction par implant permettant la croissance dépend de l'âge du patient [22].

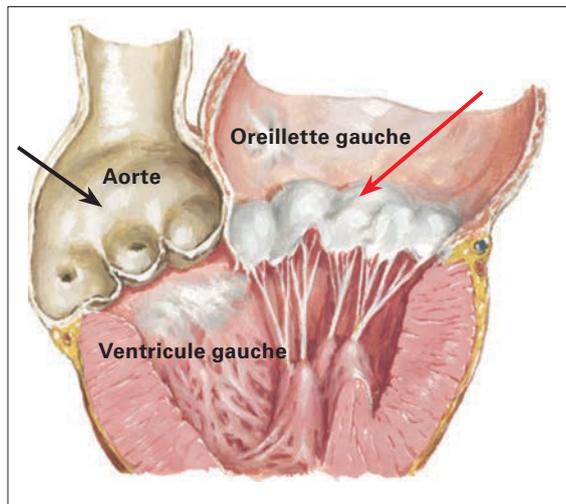


Figure 7: Prolapsus de la valve mitrale. Présentation typique d'un patient atteint du syndrome de Marfan avec un anévrisme de la racine aortique (flèche noire) et un prolapsus de la valve mitrale (flèche rouge). Netter illustration used with permission of Elsevier, Inc. All rights reserved. www.netterimages.com.

Les manifestations orthopédiques surviennent généralement dès l'enfance, mais il n'est pas rare que la scoliose passe inaperçue pendant longtemps. En cas de présence concomitante d'un gigantisme, des problèmes considérables peuvent faire leur apparition. Les malpositions des pieds (par ex. pieds valgus) et l'arachnodactylie sont respectivement responsables d'une limitation de la mobilité et de la dextérité, ce qui se traduit dans de nombreux cas par des difficultés scolaires secondaires. Dans ces cas de figure, des aides et orthèses adaptées doivent être proposées dès que possible, alors que les corrections chirurgicales des membres doivent intervenir le plus tard possible. Une évaluation orthopédique régulière doit dès lors être assurée depuis la pose du diagnostic jusqu'à la fin de la croissance, de même qu'une évaluation endocrinologique pour estimer la taille définitive. Cela souligne le rôle essentiel d'une prise en charge multidisciplinaire des patients atteints du SM.

Atteintes ophtalmologiques

Les examens ophtalmologiques occupent une place capitale dans le diagnostic du SM. Les principaux problèmes oculaires comprennent les très spécifiques subluxations/luxations du cristallin, le plus souvent vers le haut (fig. 9), et la myopie sévère. Les patients atteints du SM présentent également un risque accru de développer de multiples autres problèmes oculaires, parmi lesquels le glaucome, des anomalies de l'iris, des altérations cornéennes telles que le kératocône, le décollement de la rétine et le strabisme, ces affections



Figure 8: Scoliose et thorax plat en cas de syndrome de Marfan. Jeune patient atteint du syndrome de Marfan avec scoliose à convexité droite typique, cyphose, thorax légèrement en entonnoir et thorax plat.

évoluant de manière plus sévère que chez les patients sans SM, avec des taux de complications plus élevés. Des examens oculaires annuels sont de rigueur dès la pose du diagnostic et ces examens devraient si possible débuter dès la petite enfance afin de pouvoir traiter à temps une amblyopie liée à des anomalies réfractives d'origine cristallinienne.

Autres manifestations

Au niveau des poumons, le SM se manifeste typiquement par des bulles apicales, qui augmentent le risque de pneumothorax spontané. Les altérations de la fonction pulmonaire de type obstructif ou restrictif sont elles aussi fréquentes et elles sont souvent liées (du moins en partie) à une restriction thoracique imputable à la scoliose et à la cyphose [23]. Les douleurs chroniques, y compris les céphalées, sont fréquentes en cas de SM et peuvent être dues à l'hypermobilité articulaire ou à une hypotension intracrânienne supposée. Un syndrome d'apnée du sommeil s'observe souvent en cas de SM [24]. Parmi les autres symptômes non spécifiques typiques figurent l'apparition répétée de varices avec indication chirurgicale, les hernies inguinales et cicatricielles, ainsi qu'un palais haut/ogival et des racines dentaires longues. Quoi qu'il en soit, il convient de procéder à une inspection de la bouche

chez tout patient avec suspicion de SM afin de vérifier la présence d'une lnette fendue (lnette bifide) et d'une fente palatine, qui sont des signes essentiels pour le diagnostic différentiel.

Diagnostic différentiel du syndrome de Marfan

Le diagnostic différentiel du SM est étendu (tab. 3). En font notamment partie d'autres formes d'anévrisme familial de l'aorte thoracique et de dissection aortique (TAAD), ainsi que le syndrome de Loeys-Dietz [25]. Tout comme le SM, le TAAD et le syndrome de Loeys-Dietz sont également transmis sur un mode autosomique dominant. Tandis que les patients atteints d'un TAAD présentent un seul phénotype aortique, les patients atteints du syndrome de Loeys-Dietz peuvent présenter un hypertélisme et une lnette bifide comme signe clinique typique. Par rapport aux patients atteints du SM, ceux qui sont atteints du syndrome de Loeys-Dietz ont un risque nettement plus élevé de développer des anévrismes aortiques, ainsi qu'un risque plus élevé de dissection en association avec un diamètre aortique plus faible. Le syndrome de Loeys-Dietz se caractérise par une hétérogénéité génétique [25, 26] car il est causé par des mutations au niveau de différents gènes, et il est dès lors subdivisé en cinq types (syndrome de Loeys-Dietz de types 1 à 5) (tab. 3).

La forme vasculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos (SED, type IV) se caractérise par des dissections aortiques et des dissections d'artères de calibre moyen (par ex. artère rénale, artère splénique). Les patients atteints de la forme vasculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos sont typiquement en proie à des dissections et ruptures artérielles spontanées, même sans dilatation. Une dilatation anévrismale de l'aorte semblable à celle observée en cas de SM peut aussi survenir chez les patients ayant une valve aortique bicuspidée, parfois en rapport avec des mutations de NOTCH1. Des anévrismes aortiques et des dissections aortiques peuvent également se produire en cas de *cutis laxa*, qui est causée par une mutation au niveau du gène de l'élastine (ELN) [27].

L'homocystinurie peut se traduire par un habitus marfanoïde, par une myopie sévère et/ou par une luxation du cristallin (vers le bas), par des thromboses et par un déficit intellectuel. Il existe encore d'autres maladies rares qui peuvent imiter un SM, telles que le syndrome de Stickler, avec décollement de la rétine mais sans subluxation du cristallin, et le syndrome d'ectopie du cristallin qui, lui, ne provoque pas de dilatation/dissection aortique [28]. Le syndrome de prolapsus de la valve mitrale se caractérise comme son nom l'indique par un

prolapsus de la valve mitrale, mais aussi par un score systémique <5, par une aorte de taille normale (Z-score <2,0) et par l'absence de (sub)luxation du cristallin [28]. Outre le prolapsus de la valve mitrale, le phénotype MASS (*mitral valve, aorta, skeleton, skin*) peut également se traduire par une aorte de taille limite (Z-score <2,0), par des vergetures et par au minimum un critère squelettique plus un score systémique d'au moins 5 et une myopie, sans (sub)luxation du cristallin [28].

Spectre des options thérapeutiques

Médicaments et facteurs de risque cardiovasculaire

Les bêtabloquants étaient les premiers médicaments pour lesquels un ralentissement avéré de la progression de la dilatation aortique a été décrit chez les patients atteints du SM. Ils sont toujours considérés comme le traitement de premier choix: les bêtabloquants augmentent la distensibilité de l'aorte et diminuent sa rigidité. Les études ont avant tout évalué le propranolol et l'aténolol. A l'heure actuelle, de grands espoirs sont placés dans le traitement (d'association) avec l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine losartan, qui est même parvenu à prévenir les altérations pathologiques de la paroi aortique sur un modèle murin de SM [29]. Dans une étude récemment publiée, les bêtabloquants et le losartan ont montré des résultats similaires [30], mais les deux médicaments semblent avoir des mécanismes différents [31]. Il semblerait que le losartan en particulier ait un meilleur spectre d'action en présence de certaines mutations du gène FBN1 [32]. Par ailleurs, certains indices suggèrent que les antagonistes calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ne devraient pas être administrés aux patients atteints du SM avec une mutation de FBN1. Il existe également des données relatives aux statines et à la doxycycline, mais ces substances ne sont pas encore utilisées de manière routinière dans la pratique quotidienne [33].

Le traitement optimal des autres facteurs de risque cardiovasculaire revêt également une pertinence majeure dans le SM. L'abstinence tabagique et la prise en charge de l'hyperlipidémie par statines sont tout aussi essentielles qu'un bon contrôle de la pression artérielle (<120/80 mm Hg) et qu'une faible concentration sérique d'homocystéine (<10 µmol/l).

Interventions chirurgicales vasculaires et interventions au niveau des valves cardiaques

Un anévrisme aortique fait l'objet d'une intervention prophylactique bien plus précoce en cas de SM que chez les patients ne souffrant pas d'une maladie du

tissu conjonctif. Il existe une indication chirurgicale claire à partir d'un diamètre aortique >5 cm. Chez les patients dont le diamètre aortique est de 4,5–5,0 cm, un remplacement prothétique précoce peut être envisagé, en particulier en présence de facteurs de risque supplémentaires (antécédents familiaux de dissection aortique, augmentation de la taille de l'aorte $>5\%$ par an ou >5 mm par an chez l'adulte) et si le remplacement prothétique est associé à une probabilité élevée

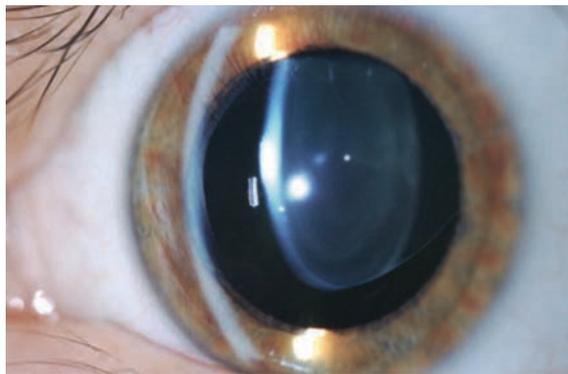


Figure 9: Subluxation du cristallin. Visualisation au biomicroscope d'un œil avec subluxation du cristallin vers le haut chez un patient atteint du syndrome de Marfan. Normalement, il est impossible de voir le bord inférieur du cristallin, même après dilatation de la pupille.

de conservation valvulaire. Dans certaines situations, comme par ex. en cas de désir de grossesse, le seuil d'intervention peut être encore plus bas. En cas de survenue d'une dissection aortique de type A, une opération en urgence est nécessaire [34]. La dissection de type B fait le plus souvent l'objet d'un traitement conservateur, sauf en cas de douleurs réfractaires, d'ischémie organique critique, d'aorte ayant une taille $>5,5$ cm ou d'augmentation rapide du diamètre aortique [35]. Des interventions chirurgicales vasculaires supplémentaires sont souvent nécessaires par la suite, principalement chez les patients avec une dissection de type A initiale [36]. Le chirurgien cardiaque doit décider en concertation avec le patient si le remplacement aortique s'accompagnera ou non d'un remplacement valvulaire. Les options sont soit un remplacement prothétique avec conservation de la valve (le plus souvent intervention de Tirone David ou de Yacoub; fig. 10A), soit un remplacement composite, dans lequel la valve aortique est également remplacée, généralement par une prothèse valvulaire mécanique (rarement biologique; intervention de Bentall classique; fig. 10B). Il est particulièrement important de savoir qu'un traitement endovasculaire par stents n'est pas recommandé chez les patients atteints du SM [36].

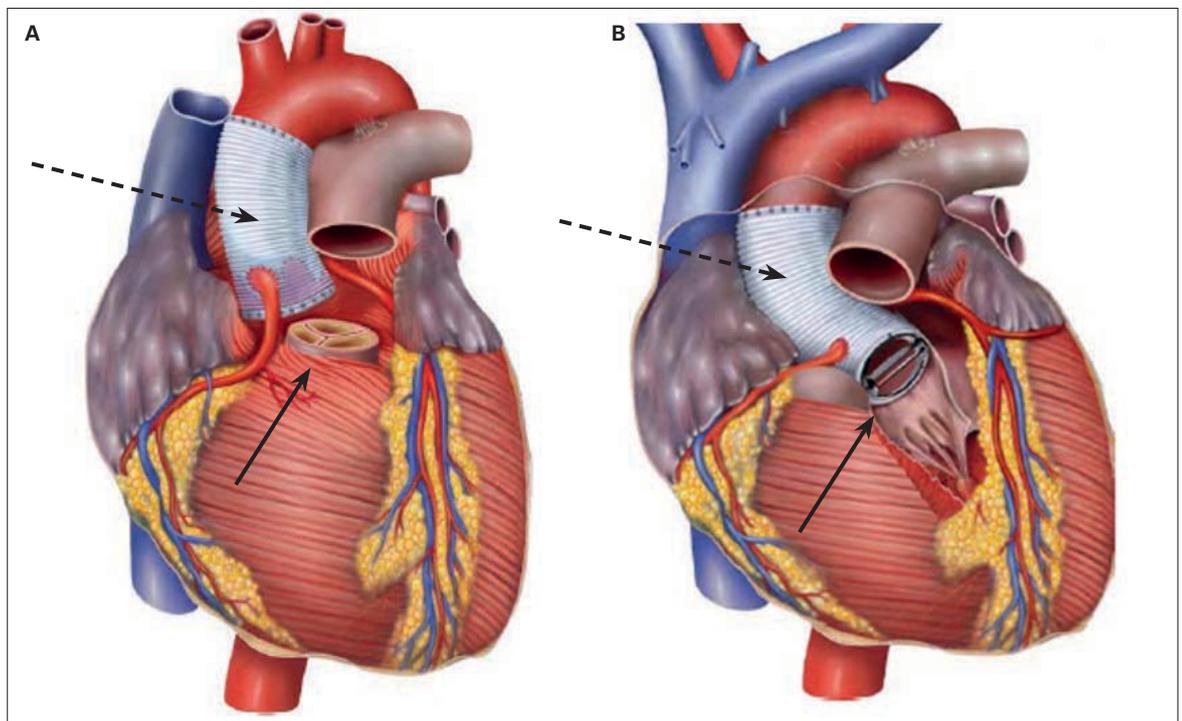


Figure 10: Possibilités chirurgicales de remplacement de la racine aortique.
A: Remplacement de la racine aortique avec conservation de la valve (intervention de Tirone David) avec la prothèse située au niveau de l'aorte proximale (flèche pointillée noire) et la valve aortique native laissée en place (petite flèche noire).
B: Remplacement composite (intervention de Bentall) (flèche pointillée noire) avec mise en place d'une prothèse mécanique au niveau de la valve aortique (petite flèche noire).

Correspondance:
Prof. Christine H.
Attenhofer Jost
HerzGefässZentrum Zürich
Klinik Im Park
Seestr. 220
CH-8027 Zürich
christine.attenhofer[at]
hirslanden.ch

Outre les interventions au niveau de l'aorte et de la valve aortique, des reconstructions de la valve mitrale ou un remplacement de la valve mitrale sont aussi parfois nécessaires. Dans de rares cas, il faut également procéder à une reconstruction de la valve tricuspide.

Recommandations relatives au dépistage familial, à la planification familiale, à la grossesse, au sport et à l'activité professionnelle

La réalisation d'un dépistage du SM chez les apparentés du 1^{er} degré est indispensable, même si en apparence ils ne présentent pas le phénotype d'un SM. Lorsque la mutation pathogène de FBN1 que présente le patient index est connue, un échantillon de salive de l'apparenté ou un échantillon sanguin prélevé sur tube EDTA (1–3 ml) est suffisant pour mettre en évidence ou exclure la mutation familiale. En plus, il est recommandé de réaliser un examen clinique spécifique complété par une échocardiographie, afin de déterminer la taille de l'aorte. Pour la planification familiale, il est essentiel de recourir au conseil génétique réalisé par un médecin généticien compétent (par ex. www.genetikzentrum.ch; en langue allemande).

Avant et durant une grossesse (idéalement sous traitement bêtabloquant!), une surveillance étroite de la future mère est recommandée, avec des contrôles réguliers de la pression artérielle et de la taille de l'aorte, et une IRM de l'aorte avant la grossesse. En raison d'un risque de dissection généralement augmenté durant la grossesse, le risque de décès d'une femme atteinte du SM s'élève à env. 1% durant la grossesse, mais il aug-

mente fortement en cas de dilatation aortique supérieure à 4,0–4,5 cm. Pour cette raison, une dilatation aortique >4,5 cm est considérée comme une contre-indication à la grossesse. Dans ces cas, un remplacement aortique prophylactique est recommandé avant la grossesse (dans la mesure du possible SANS remplacement de la valve aortique par une prothèse mécanique). Durant la grossesse et l'accouchement, les femmes atteintes du SM devraient être suivies par une équipe multidisciplinaire dans un centre tertiaire. L'accouchement doit impérativement se faire dans un centre disposant d'une chirurgie cardiovasculaire disponible à tout moment. Etant donné que le risque de dissection reste accru au cours du post-partum, une durée d'hospitalisation d'au minimum 72 heures est recommandée après l'accouchement. Une césarienne est recommandée chez toutes les femmes avec SM et aorte dilatée. Les hémorragies utérines du post-partum sont fréquentes en cas de SM. Il se pourrait que l'ocytocine augmente le risque de dissection au cours du péripartum en cas de SM. Il est par ailleurs supposé que l'allaitement a un potentiel effet négatif sur l'aorte chez les femmes atteintes du SM, mais cela n'a pas encore été démontré de manière formelle.

Il est essentiel que les patients atteints du SM se fassent bien conseiller concernant les activités sportives. En cas de SM, la faiblesse musculaire et la faiblesse du tissu conjonctif sont fréquentes [37]. Les exercices de renforcement musculaire devraient néanmoins être planifiés minutieusement. Des recommandations relatives aux activités sportives sont disponibles sur le site Internet de la Fondation Marfan Suisse et elles peuvent être remises dans un format adapté aux personnes en quête de conseils (www.marfan.ch; en langue allemande). Après une opération de l'aorte, il convient également d'éviter les efforts excessifs et de tenir compte des recommandations actuelles en matière d'activité physique en cas de dissection [38].

Une planification de carrière méticuleuse est elle aussi fondamentale. Les métiers impliquant des efforts physiques significatifs sont défavorables. Une scoliose prononcée et les atteintes oculaires doivent également être prises en compte dans l'orientation professionnelle.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Showface | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

Le SM peut aujourd'hui être diagnostiqué de manière fiable grâce à des modalités d'imagerie de grande qualité et à des analyses moléculaires-génétiques hautement spécialisées. Un diagnostic précoce permet d'instaurer des mesures préventives adéquates et de procéder à des interventions médicamenteuses et chirurgicales prophylactiques, qui peuvent considérablement améliorer le pronostic des patients atteints du SM. Les médecins de premier recours jouent un rôle essentiel dans le diagnostic du SM. En cas de suspicion clinique, nous recommandons d'adresser le patient à un centre spécialisé. La prise en charge des patients doit être interdisciplinaire afin de s'attaquer aux multiples problèmes médicaux dont souffrent ces patients vulnérables. Cette prise en charge englobe également une bonne planification de l'orientation professionnelle et des loisirs, ainsi que la dispensation précoce de conseils et d'informations concernant la planification familiale et les risques associés à la grossesse. La prise en charge multidisciplinaire permet aux patients atteints du SM de mener une vie bien remplie et productive malgré leur maladie.

Literatur / Références

1. Steinmann B, Rohrbach M, Matyas G. Hereditäre Bindegewebskrankheiten. In: Hoffman GF, Lentze MJ, Spranger JW, Zepp F, editors. Pädiatrie - Grundlagen und Praxis: Springer, 2014:1912-1925.
2. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart* 2014;100:1382-91.
3. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
4. Carrel T, Schnyder A, Zurmühle P et al. Das Marfan-Syndrom. *Schweiz Med Forum* 2004;46:1096-1107.
5. Campens L, Demulier L, De Groote K et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *The American journal of cardiology* 2014;114:914-20.
6. Attanasio M, Pratelli E, Porciani MC et al. Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis. *European journal of medical genetics* 2013;56:356-60.
7. Mesfin A, Ahn NU, Carrino JA, Sponseller PD. Ten-year clinical and imaging follow-up of dural ectasia in adults with Marfan syndrome. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* 2013;13:62-7.
8. Matyas G, Spiegel R. Genetische Abklärungen zu medizinischen Zwecken. *Medinfo* 2012;2:50-58.
9. Faivre L, Colod-Beroud G, Loeys BL et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *American journal of human genetics* 2007;81:454-66.
10. Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Decreased frequency of FBN1 missense variants in Ghent criteria-positive Marfan syndrome and characterization of novel FBN1 variants. *Journal of human genetics* 2015.
11. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *The American journal of cardiology* 1989;63:317-21.
12. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:e27-e129.
13. Mehta RH, O'Gara PT, Bossone E et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:685-92.
14. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T et al. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography* 2009;26:357-64.
15. Jeresaty RM, Edwards JE, Chawla SK. Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendineae. *The American journal of cardiology* 1985;55:138-42.
16. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation* 1975;52:651-7.
17. Cook JR, Carta L, Benard L et al. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2014;124:1329-39.
18. Chatrath R, Beauchesne LM, Connolly HM, Michels VV, Driscoll DJ. Left ventricular function in the Marfan syndrome without significant valvular regurgitation. *The American journal of cardiology* 2003;91:914-6.
19. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly H et al. Left ventricular cardiomyopathy in mitral valve prolapse: fact or fiction? *EMJ Cardiol* 2015;3:30-37.
20. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, 3rd, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1995;77:867-76.
21. Birch JG, Herring JA. Spinal deformity in Marfan syndrome. *Journal of pediatric orthopedics* 1987;7:546-52.
22. Sponseller PD, Thompson GH, Akbarnia BA et al. Growing rods for infantile scoliosis in Marfan syndrome. *Spine* 2009;34:1711-5.
23. Corsico AG, Grosso A, Tripodi B et al. Pulmonary involvement in patients with Marfan Syndrome. *Panminerva medica* 2014;56:177-82.
24. Rybczynski M, Koschyk D, Karmer A et al. Frequency of sleep apnea in adults with the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology* 2010;105:1836-41.
25. Van Laer L, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz syndrome. *Advances in experimental medicine and biology* 2014;802:95-105.
26. Matyas G, Naef P, Tollens M, Oexle K. De novo mutation of the latency-associated peptide domain of TGFB3 in a patient with overgrowth and Loeys-Dietz syndrome features. *American journal of medical genetics* 2014;164A:2141-2143.
27. Szabo Z, Crepeau MW, Mitchell AL et al. Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. *Journal of medical genetics* 2006;43:255-8.
28. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of medical genetics* 2010;47:476-85.
29. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332:361-5.
30. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *The New England journal of medicine* 2014;371:2061-71.

31. Sandor GG, Alghamdi MH, Raffin LA et al. A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *International journal of cardiology* 2015;179:470-5.
32. Franken R, den Hartog A, Radonic T et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circulation Cardiovascular genetics* 2015.
33. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly HM et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Current cardiology reviews* 2014;10:161-71.
34. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart* 2014;100:1571-6.
35. Schoenhoff F, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease. *The Journal of cardiovascular surgery* 2013;54:125-34.
36. Schoenhoff FS, Jungi S, Czerny M et al. Acute aortic dissection determines the fate of initially untreated aortic segments in Marfan syndrome. *Circulation* 2013;127:1569-75.
37. Voermans NC, van Alfen N, Pillen S et al. Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. *Annals of neurology* 2009;65:687-97.
38. Chaddha A, Kline-Rogers E, Woznicki EM et al. Cardiology patient page. Activity recommendations for post-aortic dissection patients. *Circulation* 2014;130:e140-2.