

Le syndrome de Marfan

T. Carrel^a, A. Schnyder^a, P. Zurmühle^a, G. Mátyás^{b, f}, R. Velasco^c, F. Körner^d, K. Ammann^e,
T. Kujawski^a, B. Steinmann^b



Introduction

Antonin Bernard Marfan (1858–1942), pédiatre à Paris, a décrit en 1896 le cas d'une fillette ayant des extrémités longues et graciles et des doigts arachnéens [1]. La pléiotropie de ce tableau clinique, c.-à-d. le fait que plusieurs organes peuvent être touchés, se reflète aussi historiquement dans la description de chacune des manifestations de ce syndrome jusqu'à son tableau complet [2]. La subluxation du cristallin et les articulations hyperextensibles ont été décrites en 1873, l'hérédité autosomale dominante en 1931, la dilatation de la racine aortique et le risque de rupture en 1943, et la découverte de la fibrilline-1 anormale comme base de cette maladie en 1990 [3]. La localisation du gène du syndrome de Marfan sur le chromosome 15 s'est faite la même année par analyses de couplage [4], et la première preuve de mutations pathogènes du gène de la fibrilline-1 a été donnée en 1991 [5]. Nous connaissons aujourd'hui environ 500 mutations différentes [6]. Il est estimé que cette maladie a une incidence de 1 cas sur 10 000 naissances [7]. La fibrilline-1, une glycoprotéine, est l'élément principal des microfibrilles libres et des microfibrilles des fibres élastiques du tissu conjonctif, qui se trouvent dans les fibres zonulaires de l'œil, la paroi des artères, la peau, le cartilage hyalin et le périoste. Les mutations dominantes du gène de la fibrilline-1 provoquent un manque quantitatif et/ou qualitatif de fibrilline-1, et donc des fibrilles anormales, ce qui fait que la structure des tissus atteints est anormale. Ceci se voit histologiquement au niveau de la paroi aortique, sous la forme de médianécrose kystique non spécifique, mais typique du syndrome de Marfan, avec dégénérescence des fibres élastiques. Le syndrome de Marfan est familial dans 70% des cas, et résulte de nouvelles mutations dans 30% [7].

Diagnostic clinique

Le spectre clinique peut être très variable, allant du syndrome de Marfan néonatal grave, en passant par le type classique, jusqu'à la forme oligosymptomatique pratiquement impossible à diagnostiquer de l'extérieur, mais faisant malgré tout courir le risque si redouté

de rupture de l'aorte. La gravité des symptômes augmente avec l'âge, dépend du type de mutation sur le gène de la fibrilline-1, mais peut varier au sein d'une même famille. Les critères principaux et accessoires ont été classés en 4 groupes en 1996 dans la nosologie de Gant [8] (voir tableau 1):

- Habitus et anomalies squelettiques
- Lésions oculaires
- Lésions cardiovasculaires
- Caractère familial

Le diagnostic doit tout d'abord être posé sur la base de l'association de critères principaux et accessoires de ces 4 grands groupes, et confirmé si nécessaire par des méthodes de biologie moléculaire. Le diagnostic est souvent difficile dans la petite enfance et chez les adolescents et les jeunes adultes n'ayant pas un habitus asthénique, et il est souvent méconnu (fig. 1). En règle générale, chaque patient et chaque famille Marfan sont porteurs de leur propre mutation. Dans le diagnostic différentiel, il faut exclure l'homocystinurie, le syndrome de Klinefelter, la forme congénitale de l'arachnodactylie, de même que le prolapsus mitral isolé, l'ectasie isolée de l'anneau aortique et certaines formes de syndrome d'Ehlers-Danlos.

Les buts importants dans l'analyse d'un patient ou d'une famille posant la question d'un syndrome de Marfan sont:

- assurer ou exclure le diagnostic d'un syndrome de Marfan suspecté (de nombreux patients sont inquiétés par un diagnostic faux positif);
- prévenir les complications au niveau des organes atteints par des contrôles et des mesures prophylactiques; la coordination adéquate de chacun de ces examens a une importance capitale.

La preuve d'un syndrome de Marfan est un stress considérable pour le patient et pour sa famille. En cas de suspicion de syndrome de Marfan, le premier examen diagnostique a une importance majeure. Dans la plupart des cas un examen clinique et l'imagerie diagnostique, en tenant compte des critères de la nosologie de Gant, sont suffisants (voir tableau 1).

^a Service de Chirurgie cardiovasculaire, Hôpital de l'Île Berne

^b Division Métabolisme et Pédiatrie moléculaire, Service universitaire de Pédiatrie Zurich

^c Service d'Orthopédie pédiatrique, Schulthess Klinik Zurich

^d Clinique et policlinique d'Ophthalmologie, Hôpital de l'Île Berne

^e Cabinet de Cardiologie Lichtensteig

^f Institut für Medizinische Genetik, Schwarzenbach

Correspondance:

Pr T. Carrel
Service de Chirurgie cardiovasculaire
Hôpital de l'Île
CH-3010 Berne
thierry.carrel@insel.ch

Mme Monika Streit-Steiger
Fondation Marfan Suisse
Case postale
CH-4901 Langenthal
(Après le 1^{er} février 2004:
Marktgasse 31, 3011 Berne)

info@marfan.ch

Tableau 1. Critères cliniques (nosologie de Gant) [8], modifié selon BS.

	Critères principaux	Critères accessoires
Squelette*	Thorax de poulet (en carène)	Thorax en entonnoir discret
	Thorax en entonnoir nécessitant une intervention	Articulations hyperlaxes
	Quotient envergure des bras sur taille supérieur à 1,05, Quotient du segment supérieur au segment inférieur réduit	Voûte palatine haute, gothique (malpositions dentaires par manque de place)
	Signe du pouce <i>et</i> du poignet positif	Dolichocéphalie, hypoplasie des maxillaires, rétrognathie, axe des yeux antimongoloïde, expression du visage précocement vieillie
	Scoliose >20° ou spondylolisthésis	
	Extension limitée des coudes (inférieure à 170°)	
	Pied plat par dislocation médiane de la malléole interne	Haute taille peu familière
	Ectasie durale lombosacrée (CT ou MRI)	
	Protrusion acétabulaire (uniquement radiologique)	
Yeux	Ectopie du cristallin	Cornée anormalement plate
		Allongement de l'axe bulbaire
		Iris et muscle ciliaire hypoplasiques
Système cardiovasculaire	Dilatation de la racine aortique (avec ou sans insuffisance aortique)	Prolapsus mitral (avec ou sans insuffisance)
		Dissection de l'aorte ascendante
Peau et tissus plus profonds	(Aucun)	Stries atrophiques
		Hernies récidivantes
Dure-mère	Ectasie durale lombosacrée	
Poumon	(Aucun)	Pneumothorax
		Bulles emphysemateuses aux apex pulmonaires
Anamnèse familiale	1 parent du 1 ^{er} degré remplit les critères diagnostiques du syndrome de Marfan	
	Mutation de la fibrilline-1 prouvée	

Le diagnostic peut être posé cliniquement si les critères principaux sont remplis dans deux différents organes (ou dans un seul), l'anamnèse familiale étant négative (ou positive), si un troisième organe est atteint et si une homocystinurie est exclue.

* Le critère principal «Système squelettique» n'est rempli que s'il y a au moins 4 manifestations.

Diagnostic par biologie moléculaire

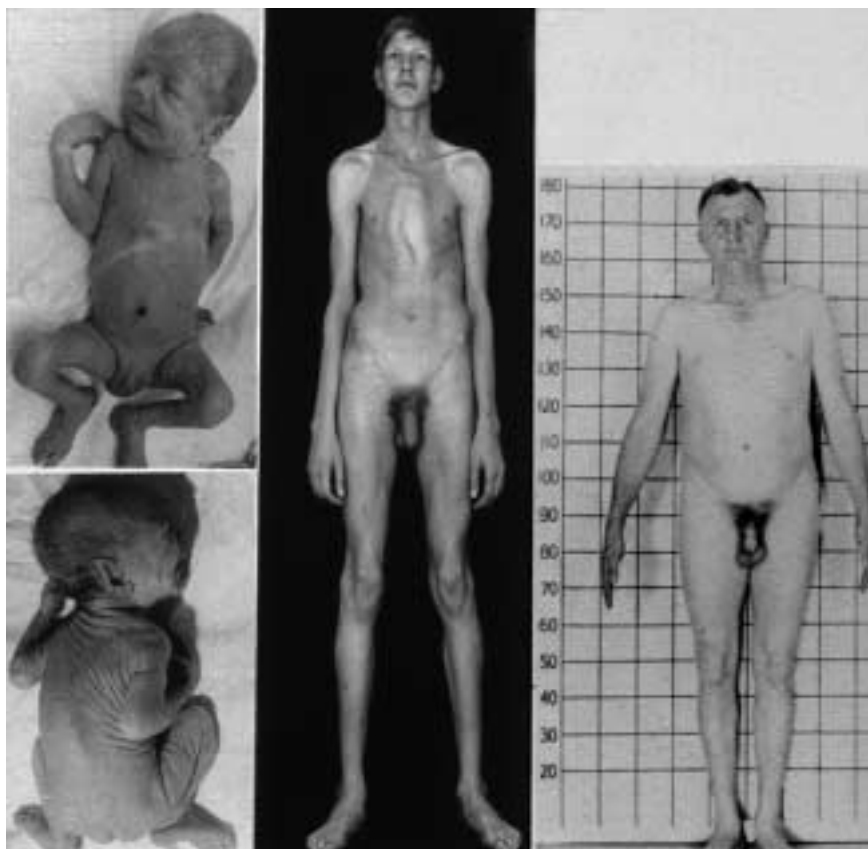
La confirmation ou l'exclusion d'une mutation du gène de la fibrilline-1 se fait sur l'ADN prélevé sur des leucocytes préparés dans 10 ml de sang collecté sur EDTA. Les échantillons non congelés sont envoyés par courrier A au laboratoire de Métabolisme et pédiatrie moléculaire (Service universitaire de Pédiatrie Zurich). Les 65 exons de ce mégagène sont multipliés plusieurs milliards de fois avant de passer par un premier examen (DHPLC) [9]. Dans une deuxième étape, tous les exons qui présentent une anomalie sont analysés base après base, et comparés à la séquence normale [9]. Les mutations sont évidentes dans 90% des cas. Dans les 10% des anomalies séquentielles restantes, des fibroblastes cultivés à partir d'une minibiopsie de peau sont nécessaires pour confirmer leur signification pathogène.

La mise en évidence d'une mutation de la fibrilline-1 est nécessaire ou souhaitée dans les cas suivants:

- Confirmation ou exclusion certaine d'un syndrome de Marfan; ceci est souvent indispensable dans de grandes familles, dans lesquelles les patients non atteints ne sont pas faciles à distinguer en toute sécurité des adolescents maigres mais sains; l'exclusion de la mutation est alors un grand soulagement, alors que sa confirmation crée toujours des relations claires.
- Les couples dont l'un des partenaires est atteint désirent souvent savoir rapidement si leur nouveau-né présente ou non un syndrome de Marfan, et ceci à un moment où le diagnostic clinique est souvent encore impossible. Cela leur permet de se réjouir d'avoir un enfant en bonne santé, qui ne leur donne aucun souci et n'a besoin d'aucun contrôle clinique, cardiologique et ophtal-

Figure 1.

Variabilité clinique du syndrome de Marfan.
 (à gauche) SM néonatal léthal (âge: 1 semaine, exitus à 10 semaines sur insuffisance globale des valves cardiaques). Remarquez l'expression de vieillissement, la laxité de la peau, les grandes oreilles molles et les contractures des coudes, hanches et genoux.
 (au milieu) SM classique (âge: 16 ans, taille 213 cm), grande taille non familiale, expression de vieillissement du visage, longueur des membres à prédominance distale, thorax en carène asymétrique, tissu sous-cutané peu dense, relief musculaire gracile, patella alta, status après plusieurs opérations pour hernie diaphragmatique; décès à 23 ans sur tamponnade cardiaque suite à rupture de la racine aortique.
 (à droite) SM pratiquement méconnaissable de l'extérieur (âge: 58 ans) mais dans lequel menace la rupture aortique (décès à 61 ans d'une dissection aortique); dans son arbre généalogique, plusieurs membres de la famille, avec ou sans luxation du cristallin, sont décédés subitement d'une «mort cardiaque». (Fig. selon [2], avec autorisation. © Urban & Fischer, München/Jena 1996.)



mologique; ou alors, si leur enfant est atteint, ils peuvent programmer son avenir comme il se doit. Dans de telles situations, le sang collecté sur EDTA peut être prélevé directement du cordon, sans ponction veineuse.

- L'analyse des mutations permet en outre aux parents de décider d'avoir des enfants sains; ce qui impose naturellement un diagnostic à la 11^e semaine de grossesse, avec éventuelle interruption de grossesse au cas où le fœtus est atteint. Mais peu de parents font usage de cette possibilité. Au Service universitaire de Pédiatrie de Zurich, entre janvier 2000 et aujourd'hui, des mutations ont été découvertes chez 113 patients Marfan de Suisse, d'Europe, du Japon, du Canada et d'Australie et chez 51 patients le diagnostic a pu être exclu [9].

Anomalies oculaires

La subluxation ou luxation du cristallin est le symptôme majeur permettant à l'ophtalmologue de diagnostiquer un syndrome de Marfan. L'expérience montre qu'environ 30% des patients Marfan sont diagnostiqués par l'ophtalmologue. C'est alors à lui d'assumer la responsabilité d'adresser son patient à d'autres spécialistes. D'autres anomalies oculaires sont

le strabisme, la myopie, les sclérotiques bleuâtres, la cornée surdimensionnée et des anomalies de l'angle irido-cornéen, de l'iris ou du corps ciliaire. Au niveau de la rétine, il peut y avoir des dégénérescences ou un décollement (voir tableau 3).

Les enfants et adolescents présentent dans 50

Tableau 2. Anomalies oculaires dans le syndrome de Marfan.

Subluxation ou luxation du cristallin, en général temporale haute (env. 70% des cas de Marfan; attention en fonction de l'âge)

Glaucome sur bloc pupillaire par luxation du cristallin dans la région de la pupille

Glaucome chronique à angle ouvert sur anomalies de l'angle irido-cornéen

Hypoplasie du corps ciliaire

Anomalies de l'iris, atrophie iridienne

Hypoplasie du muscle dilatateur de la pupille

Anomalies cornéennes (kératocône, mégalocornée)

Myopie axiale

Décollement de rétine

Strabisme

à 80% des cas une dislocation du cristallin, la plupart du temps temporale haute (fig. 2), très souvent bilatérale. Cette dislocation du cristallin résulte de la faiblesse de la fibrilline-1 des fibres zonulaires, qui se déchirent. La luxation du cristallin peut causer un flottement de l'iris. Le strabisme provient généralement du fait qu'un œil voit moins bien que l'autre, par exemple parce qu'il est myope, et que l'acuité visuelle ne se développe pas symétriquement. Les anomalies au niveau de l'angle irido-cornéen sont généralement congénitales et l'une des nombreuses causes de glaucome. Un corps ciliaire peu développé, un iris inséré trop en arrière et un sous-développement de l'iris et de ses muscles, sont les causes de la pupille de faible diamètre et de la transparence de l'iris. La dégénérescence rétinienne peut faire suite à un décollement de rétine, ou à une maladie concomitante comme la cataracte ou le glaucome.

Dans le syndrome de Marfan, 4 formes de glaucome sont connues: toutes ont en commun le fait que l'hypertension oculaire diminue la perfusion sanguine du nerf optique, avec pour conséquence ultime une diminution du champ visuel pouvant aller jusqu'à la cécité.

- Un cristallin luxé dans la pupille peut interrompre la circulation de l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure; elle ne peut donc suivre son cours normal.

Tableau 3. Examens techniques en cas de suspicion de syndrome de Marfan.

Echocardiographie (valve mitrale, valve aortique, racine de l'aorte, aorte thoracique?)

Tomographie computerisée ou résonance magnétique (aorte thoracique et abdominale, ectasie durale?)

Examen à la lampe à fente (luxation du cristallin?)

Fond d'œil (décollement de rétine?)

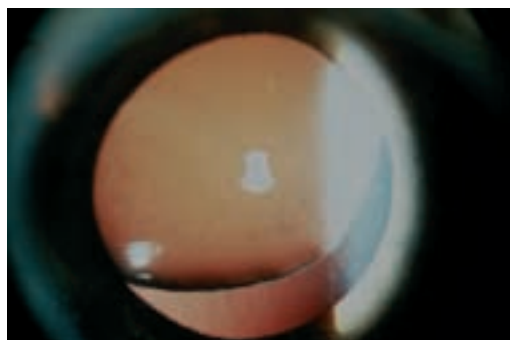
Radiographies de la colonne et du bassin (mise en évidence et quantification des malformations, protrusion acétabulaire?)

Radiographie du thorax (bulles, emphysème?)

Figure 2.

Cristallin luxé en direction temporale haute (œil droit). Les fibres zonulaires étirées sont reconnaissables en dessous du cristallin.

(Fig. selon [2], avec autorisation. © Urban & Fischer, München/Jena 1996.)



- Si le cristallin est libre dans la chambre antérieure, cela peut aussi bloquer l'écoulement de l'humeur aqueuse.
- Les anomalies congénitales de l'angle irido-cornéen peuvent perturber l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette forme se rencontre souvent chez les enfants et adolescents et peut évoluer vers un glaucome chronique.
- Si la cataracte est à un stade avancé, les produits de dégradation des protéines du cristallin peuvent envahir l'humeur aqueuse en traversant la capsule du cristallin, et contre lesquelles des anticorps sont produits. Cela peut donner une réaction antigène-anticorps avec inflammation grave du corps vitré et augmentation subséquente de la tension oculaire.

Possibilités thérapeutiques

Verres correcteurs – Tant que le cristallin subluxé se trouve encore dans l'axe optique et ne provoque aucune autre complication, des verres correcteurs ou lentilles de contact permettent d'obtenir une acuité visuelle parfaite. Une opération n'est alors pas nécessaire.

Indications à l'extraction chirurgicale d'un cristallin luxé – Un cristallin luxé doit être retiré par une opération s'il provoque un glaucome secondaire par un bloc pupillaire ou des réactions inflammatoires.

Un cristallin luxé dans la chambre antérieure est extrait après positionnement adéquat du patient et dilatation de la pupille par miotiques, pour empêcher ce cristallin de tomber dans le vitré.

Si le cristallin est déjà luxé dans le vitré, il faut s'attendre la plupart du temps à des complications du segment postérieur de l'œil, telles que réactions inflammatoires et décollement de rétine. Le cristallin est extrait par vitrectomie (extraction du vitré) [10].

Possibilités chirurgicales, limites et résultats de l'extraction du cristallin – Chez le petit enfant, le cristallin subluxé ou luxé doit être extrait si l'équateur se situe exactement au milieu de la pupille ou si un strabisme ou un nystagmus apparaissent. En âge scolaire, l'opération est recommandée en fonction de l'acuité visuelle et de la fonction rétinienne. L'intervention peut actuellement s'effectuer de manière beaucoup plus fine, ce qui fait que les craintes auparavant formulées sur l'extraction du cristallin ne sont pratiquement plus justifiées. L'extraction du cristallin est inévitable en cas de luxation du cristallin dans la chambre antérieure, s'il y a une inflammation ou cataracte.

Avant le développement de la chirurgie du corps vitré, le cristallin était extrait dans sa totalité (extraction intracapsulaire). L'œil n'avait alors plus de cristallin (aphaque) et la vision devait être corrigée par des verres ou lentilles de contact. Il y avait souvent des complications

au niveau du vitré et des décollements de rétine, per- ou postopératoires.

Depuis quelque temps, une lentille artificielle est implantée dans la chambre antérieure après extraction du cristallin. Actuellement, si la situation s'y prête, un cristallin luxé est extrait en même temps que le vitré (vitrectomie), et une lentille artificielle est implantée dans la chambre postérieure, et fixée par une suture spéciale.

Hubbard et collègues ont fait une analyse rétrospective de 40 yeux opérés selon cette der-

nière méthode. Tous ces yeux ont bénéficié d'une amélioration, ou tout au moins d'une stabilisation fonctionnelle, avec relativement peu de complications [10].

Dans une série du Service universitaire d'Ophthalmologie de Berne, les résultats de 19 yeux opérés ont fait l'objet d'une étude rétrospective. 16 ont été opérés par extraction du cristallin luxé et vitrectomie. 13 ont atteint une vision postopératoire de 0,3 à 1,0. Les résultats après vitrectomie et fixation d'une lentille artificielle dans la chambre postérieure ont été les meilleurs [11].

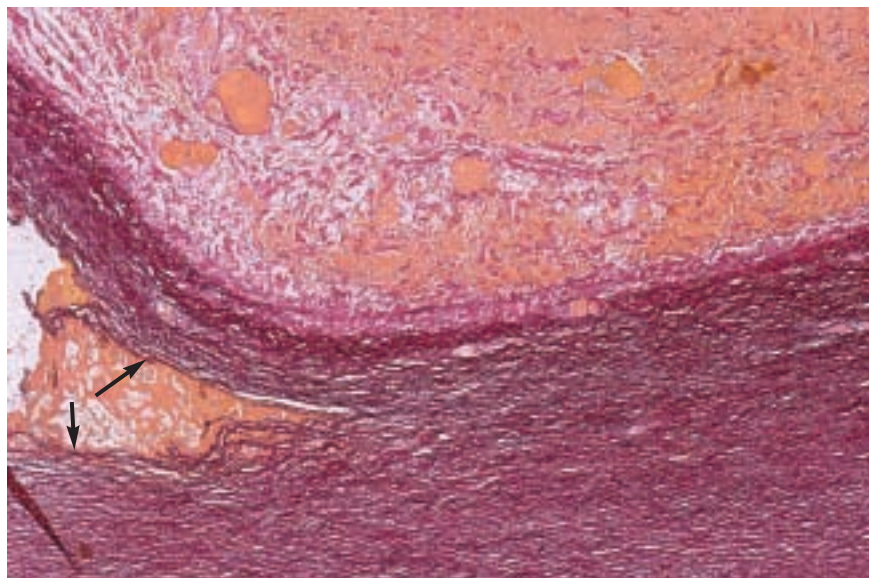
Figure 3.

Ectasie typique de l'anneau aortique (dilatation de la racine de l'aorte avec insuffisance aortique).



Figure 4.

Cliché histologique d'une dissection aortique avec séparation typique des couches de la média (flèches; coloration de van Gieson, 4 ×). (Cliché aimablement mis à disposition par le Dr E. Stauffer, Institut de Pathologie de l'Université de Berne.)



Manifestations cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires, avec dissections ou ruptures de l'aorte thoracique, ou plus rarement abdominale, font 90% des causes de la diminution de l'espérance de vie des patients Marfan. L'anomalie de la structure du tissu conjonctif peut provoquer toutes sortes de problèmes au niveau du système cardiovasculaire, touchant surtout la paroi de la racine aortique, mais aussi de l'aorte dans son ensemble, et les valves du cœur gauche (aortique et mitrale) [12-14].

Lésions aortiques

La fibrilline-1, glycoprotéine produite en quantité et qualité hors-norme, manque dans les microfibrilles formant la structure fondamentale des fibres élastiques du tissu conjonctif. Elles s'y trouvent à l'état de fragments désorganisés, surtout dans les lamelles de la média de la paroi aortique, mais aussi dans le tissu valvulaire et les parois des artères coronaires. En fonction de l'importance des fibres élastiques dans l'aorte ascendante, du diamètre de cette artère et de sa grande sollicitation méca-

nique, c'est typiquement la racine de l'aorte (fig. 3) qui est touchée, mais des anévrismes ou une dissection peuvent se rencontrer à n'importe quel niveau de l'aorte.

Cette nuance biochimique a une importance particulière en raison de la sollicitation permanente des parois de l'aorte ascendante proximale (et surtout de la racine aortique) sous l'effet de l'éjection ventriculaire gauche. La dilatation de la racine aortique reste la plupart du temps asymptomatique et ne peut être diagnostiquée que par un examen spécialisé.

La dilatation de la racine aortique peut être à l'origine d'une insuffisance aortique centrale, même si la morphologie valvulaire est normale. S'il y a dissection au niveau de la racine aortique, la valve aortique peut elle aussi devenir insuffisante, après désinsertion d'une ou plusieurs commissures dans le trajet d'éjection du ventricule gauche.

Chez les patients Marfan, la dissection aortique aiguë est la plus fréquente au niveau de la racine aortique dilatée ou de l'aorte ascendante, immédiatement après le départ des coronaires (type A) (fig. 4). Cette dissection s'étend la plupart du temps vers l'arc aortique jusqu'à l'aorte abdominale; il est très rare qu'elle soit limitée à l'aorte ascendante. Un faible pourcentage de ces dissections aortiques ne touche que l'aorte descendante et abdominale (type B). Cette subdivision est importante, car le traitement de ces deux types de dissections n'est pas le même (voir plus loin).

La dissection aortique aiguë est aujourd'hui encore la cause de décès la plus importante de patients présentant un syndrome de Marfan. Le risque de dissection augmente proportionnellement au diamètre de l'aorte [15], mais il est parfaitement possible qu'une dissection se produise dans une aorte de diamètre normal. La clinique de la dissection aortique aiguë est caractérisée par une douleur subite, déchirure ou brûlure dans la cage thoracique. Les autres symptômes peuvent être: pâleur, absence de pouls, trouble de la sensibilité ou de la motricité dans un bras ou une jambe, ou les deux, attaques ischémiques transitoires, insuffisance rénale, ischémie intestinale ou des membres inférieurs.

Lésions valvulaires mitrales

Les lésions d'une ou des deux valves mitrales et de leurs cordages peuvent tout d'abord donner lieu à un prolapsus mitral. Chez au moins 25–30% des patients Marfan ayant un prolapsus mitral, il faut s'attendre à une progression de l'insuffisance mitrale, soit beaucoup plus souvent que pour les prolapsus mitraux d'une population normale (env. 5%). Les sollicitations mécaniques importantes de la valve mitrale, directement exposée aux contraintes hémodynamiques du ventricule gauche, provoquent

chez les patients Marfan une usure progressive du tissu conjonctif moins résistant.

L'usure du tissu conjonctif provoque un affaiblissement, et donc une dilatation de l'anneau valvulaire mitral. Les patients présentant un prolapsus mitral ont souvent des arythmies, dont surtout extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire et tachycardies ventriculaires. L'association souvent observée d'un prolapsus mitral et d'un trouble de la repolarisation, avec QT allongé, est un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne les arythmies.

Les lésions valvulaires cardiaques ne provoquent au début aucun symptôme, ou des symptômes très discrets. Ce n'est que si le ventricule gauche doit fournir un travail plus considérable que les performances baissent et/ou que se manifeste une dyspnée.

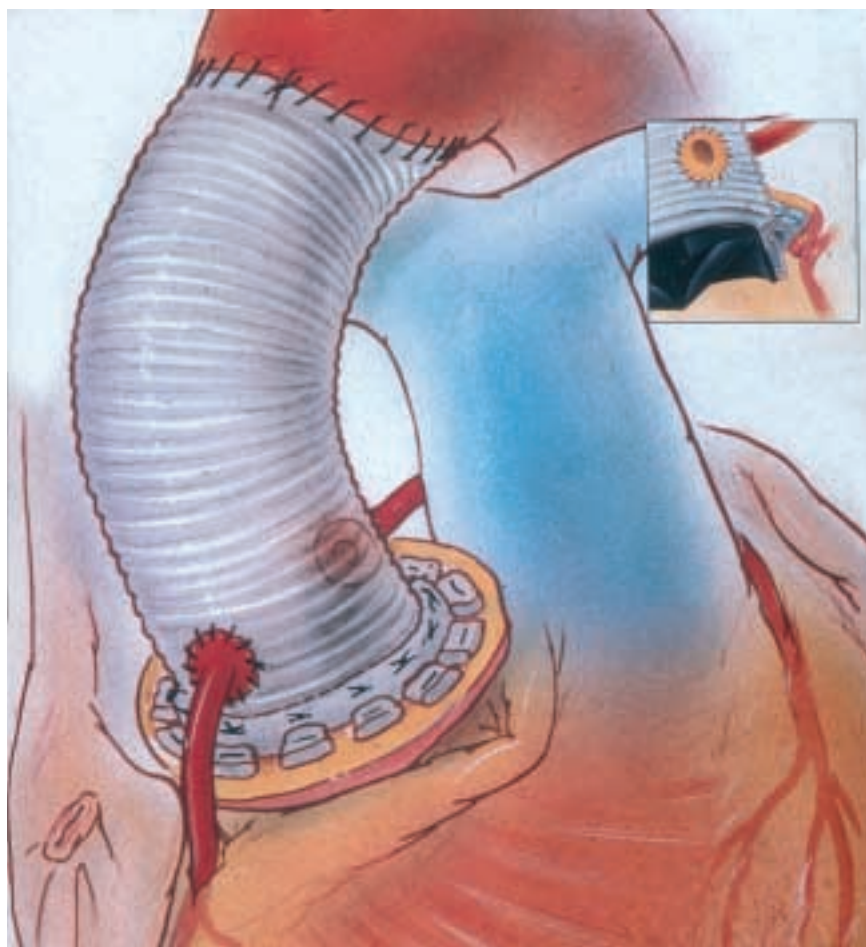
Possibilités thérapeutiques

Valvule mitrale – L'insuffisance mitrale peut se traiter par des médicaments standard (diurétiques et diminution de la postcharge). La prophylaxie de l'endocardite avant interventions chirurgicales et dentaires est naturellement indiquée, comme pour toutes les pathologies valvulaires du syndrome de Marfan.

La nécessité d'une reconstruction ou d'une prothèse de la valve mitrale est fonction de la gravité de la lésion valvulaire et de la symptomatologie clinique, avec dyspnée et baisse des performances du patient. L'indication doit en principe être posée assez tôt chez les patients dont l'espoir de reconstruction, et donc de conservation de la valve native, est jugé bon. Le traitement chirurgical est pratiquement le même chez les patients Marfan que chez les patients ayant une valvulopathie d'autre étiologie. Le type de reconstruction mitrale est fonction du substrat anatomique de l'insuffisance. Si elle n'est pas indiquée en raison du type de lésion tissulaire, dont surtout un prolapsus important de la valvule antérieure avec dégénérescence myxoïde marquée, une dilatation très importante de l'anneau mitral et une mauvaise qualité des structures valvulaires, il vaut mieux remplacer cette valve par une prothèse, ce qui implique alors une anticoagulation orale à vie.

Racine aortique – La recommandation d'exérèse élective d'une racine aortique dilatée et/ou d'un anévrisme de l'aorte ascendante dépend du diamètre de l'aorte et de la dynamique de progression de cette dilatation. L'indication à l'exérèse élective d'un anévrisme aortique est donnée à partir d'un diamètre de >5 cm de l'aorte thoracique, et de >4,5 cm de l'aorte abdominale. Chez l'enfant et l'adolescent, l'indication opératoire est généralement posée si le diamètre de la racine de l'anneau aortique est deux fois plus grand que celui de l'arc aortique ou de l'aorte descendante à sa transition thoraco-abdominale.

Figure 5.
Illustration schématique du status opératoire après remplacement radical de la racine aortique et réimplantation des artères coronaires dans la prothèse artérielle. (Cliché aimablement mis à disposition par Carbomedics, Sulzer Medica, Austin, TX.)



L'opération classique de remplacement de la racine aortique dilatée est l'opération dite «composite graft» [14, 16–18]. Elle comporte une exérèse radicale du tissu pathologique de la racine aortique (y c. valve aortique). Elle est remplacée par une prothèse artérielle avec valve, et les artères coronaires doivent être réimplantées latéralement dans la prothèse artérielle (fig. 8). Cette prothèse peut si nécessaire aller jusqu'à l'arc aortique.

L'opération dite de David et Yacoub est une alternative permettant de conserver la valvule [19, 20]. Elle consiste à remplacer entièrement la paroi aortique pathologique au niveau de la racine de l'aorte, avec resuspension de la valvule du patient dans la prothèse artérielle. Cette technique présente l'avantage que le patient n'a pas besoin d'une anticoagulation à vie après l'intervention. Certains auteurs parlent de bons résultats à long terme, d'autres émettent des doutes, car la valvule est elle aussi touchée par le manque de fibrilline et peut dégénérer à long terme [18–20]. Il faut en particulier bien savoir que la gravité de la fragmentation des fibres de fibrilline n'est pas en corrélation avec le phénotype.

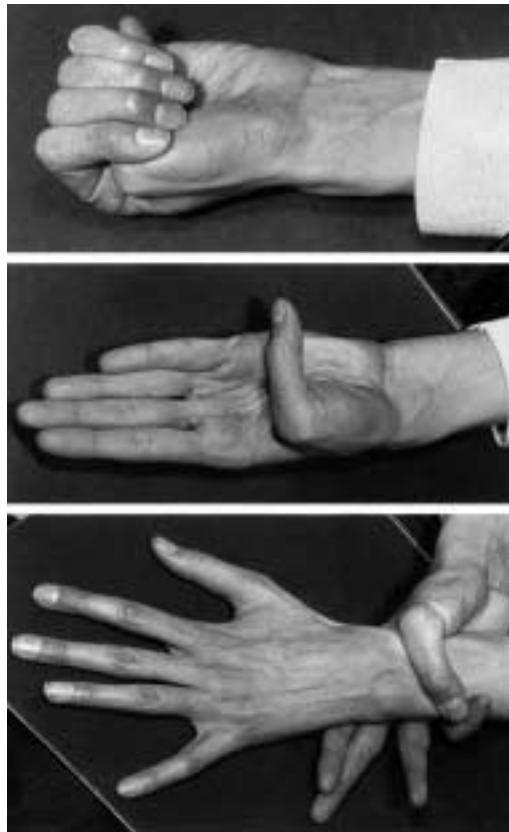
Le traitement de la dissection aortique de type

A est toujours chirurgical, et seul le segment à risque de rupture est remplacé, en général la racine aortique et l'aorte ascendante. Dans la dissection de type B, le traitement est d'abord un contrôle énergique de la tension artérielle et une analgésie suffisante [21]. Dans cette forme de dissection aortique, le traitement chirurgical n'est indiqué que si les problèmes suivants surviennent: hypertension incontrôlable ou douleurs, signes de malperfusion viscérale ou périphérique, anévrisme expansif avec par ex. épanchement pleural. Après traitement d'une dissection de type A, la membrane de dissection persiste généralement encore au niveau de l'arc aortique et de l'aorte distale voisine. La dissection de type A aiguë est transformée en dissection de type B subaiguë ou chronique. Dans une aorte à ce point affaiblie des anévrismes peuvent continuer à se multiplier. Il faut donc effectuer régulièrement des examens d'imagerie diagnostique, selon un protocole bien défini.

L'opération électorale est grevée d'une mortalité et d'une morbidité faibles (1–2% env.). Mais la mortalité des interventions en urgence est beaucoup plus importante (10–15%). Les complications péri- et postopératoires telles qu'hé-

Figure 6.

Arachnodactylie (en bas) et signe du poignet typique. Cette illustration montre les mains de la même personne que celle de la figure 1. Au milieu: (en bas): signe de Murdoch positif: l'auriculaire et le pouce se touchent ou se chevauchent lorsqu'ils encerclent le poignet; (au milieu et en haut): signe de Steinberg positif: le pouce dépasse le bord cubital de la main même sans faire le poing (au milieu). (photos: B. S.)



morragie, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale et hépatique, sont plus fréquentes après interventions en urgence.

Anomalies du système squelettique

Les anomalies au niveau du système squelettique sont souvent le premier signe d'un syndrome de Marfan. La grande taille, la tête longue et étroite, la longueur des bras et des jambes (dolichosténomélie = membres longs et fins), les doigts longs et fins (arachnodactylie) et l'hyperextensibilité des articulations font faire d'autres examens. Les extrémités longues et fines font que les doigts et les poignets donnent le signe du pouce et/ou du poignet; dans le signe du pouce, le pouce rabattu sur la paume de la main, poing fermé, dépasse le bord cubital, et dans le signe du poignet, le poignet d'une main peut être encerclé par le pouce et l'auriculaire de l'autre main de manière à ce que ces deux doigts se chevauchent (fig. 6). Les déformations typiques sont le thorax en entonnoir, parfois avec des répercussions sur la capacité pulmonaire et la fonction cardiaque, ou le thorax en carène (dit de poulet).

D'autres anomalies orthopédiques du syndrome de Marfan sont scoliose, spondylolyse/lithésis L5-S1, protrusion acétabulaire, sub-

luxations ou luxations de plusieurs articulations (épaule, hanche, rotule) et pied plat en valgus. La protrusion acétabulaire est à l'origine d'une coxarthrose précoce. La luxation de rotule dans le syndrome de Marfan présente une hypermotilité rotulienne, mais aussi une longueur excessive du ligament rotulien (patella alta) et un genu recurvatum. Elle est en outre favorisée par l'hypotrophie du quadriceps. En plus d'une recentralisation parfaite des tissus mous, par plastie du vaste interne (attention à l'hypercorrection avec luxation vers l'intérieur!), il faut également procéder à une distalisation de la rotule par ostéotomie de la tubérosité tibiale. Cette intervention ne doit donc se faire qu'après la fin de la croissance. Mais les récurrences sont malgré tout relativement fréquentes.

Scolioses et leur traitement

Les scolioses sont présentes dans environ la moitié des cas. Dans le syndrome de Marfan, elles sont généralement plus précoces que la scoliose idiopathique. Elles sont en outre plus prononcées, rigides et très souvent douloureuses. Du fait de la rapidité de la croissance, elles progressent rapidement. Il y a en principe 2 incurvations scoliotiques. La plus fréquente, la scoliose dorso-lombaire en S, a typiquement une composante cyphotique et non lordotique. Une autre forme est la cyphose dorsale purement dextroconvexe. Cette forme a une composante lordotique dans le plan sagittal.

Les scolioses du Marfan sont difficiles à corriger par un corset. Mais il faut malgré tout faire porter un corset assez tôt, dès que l'angle de courbure atteint 15-20°. Sinon il faut s'attendre à des difformités scoliotiques gravissimes, à l'âge scolaire déjà. Le diagnostic précoce a donc une très grande importance. L'indication à l'opération est donnée dès que l'angle de courbure atteint 40°, et même en dessous en cas de progression rapide. Si l'intervention doit se faire avant ou peu après le début de la poussée de croissance pubertaire, c'est une spondylodèse combinée ventrale et dorsale qui est recommandée. A la fin de la puberté, une instrumentation uniquement dorsale est généralement suffisante.

Pieds plats en valgus et leur traitement

Avec la faiblesse ligamentaire et musculaire, la voûte plantaire longitudinale s'affaisse jusqu'au pied plat complet, avec les os de la face interne du pied touchant le sol en position debout. Les pieds en valgus et contractures articulaires sont relativement rares.

Dans le syndrome de Marfan, les pieds sont typiquement longs et étroits, avec un gros orteil généralement très long (métatarsien 1). Le pied plat en valgus est souple et la plupart du temps prononcé, avec une angulation extrême du calcaneum. Le traitement technico-orthopédique

Figure 7.

Ce patient de 13 ans ne pouvait marcher que très peu de temps en raison de ses pieds plats en valgus extrême, malgré des orthèses en coque et des chaussures stables (a). Il ne marchait qu'au prix de fortes douleurs sur la tête du calcanéum (b, c).



a

b

c

est difficile, et doit être mis en route assez tôt si la déformation est importante. Ces orthèses de pied doivent être réalisées avec un modèle plâtré en position de correction maximale (varus maximum du talon et reposition du calcanéum). Ces semelles hautes, en forme de coque, doivent aussi être parfaitement bien rembourrées, pour éviter les zones de pression.

Les interventions chirurgicales doivent être faites le plus tard possible, pas avant l'âge de 8 ans. Les techniques chirurgicales standard seules, comme l'allongement de la face externe du pied, avec interposition d'un fragment osseux du bassin, ne sont généralement pas

suffisantes. Il faut souvent associer plusieurs techniques. Les arthrodèses correctrices, surtout pour stabiliser le 1^{er} rayon, doivent également se pratiquer plus souvent que pour le pied plat en valgus d'autre étiologie (fig. 7). Il n'est pas obligatoire d'allonger le triceps dans le syndrome de Marfan, en raison de l'hyperlaxité. Cet allongement comporte le risque d'insuffisance de la musculature, à cause de l'hypotrophie et de l'hypotonie, avec marche accroupie.

Problèmes orthopédiques maxillaires

De nombreux enfants atteints d'un syndrome de Marfan ont besoin d'un traitement orthopédique maxillaire, car la mâchoire est haute et étroite et ne laisse pas place à toutes les dents. Pour savoir si un traitement maxillofacial sera nécessaire, le dentiste mesure la place nécessaire pour toutes les dents sur la base de la largeur des incisives supérieures, pour établir son plan de traitement. Il part de l'hypothèse d'une croissance normale. Une rangée de dents bien alignées prévient les niches entre les dents et du même coup les caries.

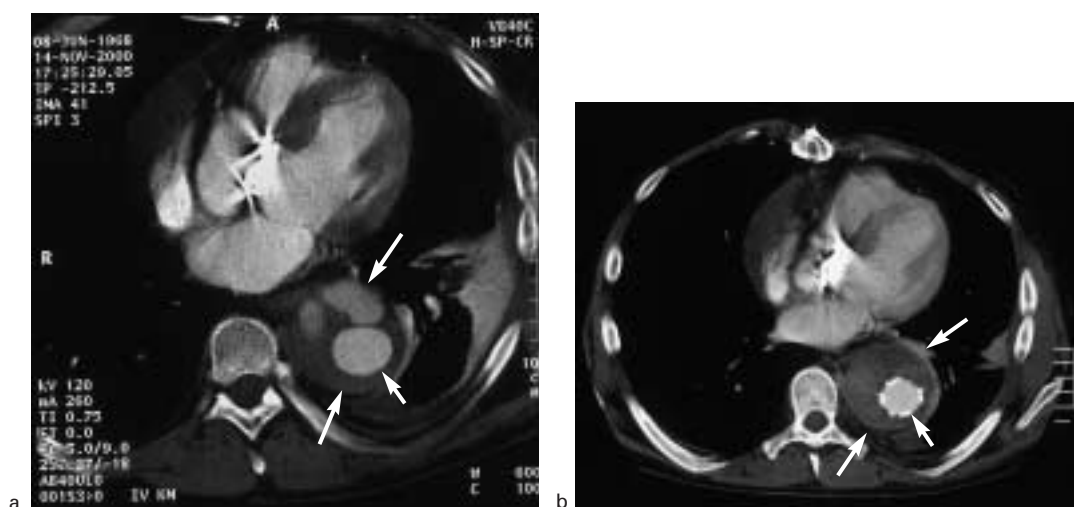
Prise en charge médicale globale

Chez les patients présentant une dilatation de la racine aortique, ou un anévrisme de l'aorte thoracique, et chez ceux ayant une dissection de type B chronique, non opérée, il faut demander régulièrement une imagerie diagnostique (échocardiographie, scanner ou IRM). Ce sont surtout le diamètre et la longueur de l'anévrisme ou de la dissection qu'il faut suivre. Pour mieux pouvoir comparer les résultats, il est recommandé de toujours pratiquer les mêmes examens. Il s'agit également d'assurer un bon contrôle de la tension artérielle par des médicaments. Les contrôles ambulatoires par le médecin traitant, le cardiologue et les centres spécialisés dans les problèmes aortiques et le Marfan sont à recommander à intervalles réguliers.

Le suivi postopératoire des patients Marfan opérés comporte également des examens cliniques et techniques réguliers. L'échographie et la tomographie computerisée sont les meilleures. Elles permettent de diagnostiquer à temps d'autres anomalies du syndrome de Marfan (par ex. insuffisance aortique) et d'en discuter avec le cardiologue ou le chirurgien en vue d'une éventuelle intervention. Le suivi postopératoire permet de diagnostiquer les complications tardives telles que pseudo-anévrismes (par fatigue du tissu au niveau des sutures, fig. 8) et récurrence d'insuffisance mitrale après reconstruction valvulaire, et de les traiter efficacement.

Figure 8.

Patient de 32 ans souffrant d'un syndrome de Marfan et ayant subi des interventions sur la racine et l'arc aortiques, et status après prothèse de l'aorte descendante en raison d'un anévrisme de 10 cm. a) Image TC du pseudoanévrisme asymptomatique au niveau de l'anastomose distale (flèches). b) Image TC avec position parfaite de la prothèse stent-graft sans visualisation d'endoleak (flèches).



Information, conseil et planification soignée du suivi des patients Marfan et de leurs familles sont des éléments importants de la prise en

charge. La probabilité de transmission à d'autres descendants est de 50% pour le mode autosomal dominant; et les risques de grossesse pour les patientes Marfan doivent être discutés en détail. Les patientes ayant un diamètre de la racine aortique inférieur à 35–40 mm peuvent avoir une grossesse sans restriction notable, mais des contrôles échocardiographiques sont recommandés tous les trimestres. Si le diamètre de l'aorte est supérieur à 45 mm, le traitement électif de l'aorte est recommandé avant une grossesse, mais si la femme est déjà enceinte, l'accouchement se fera par césarienne ou au moins sous anesthésie péridurale, tout comme chez les patientes ayant une dilatation aortique comparable ne résultant pas d'un Marfan [22].

L'administration systématique de bêtabloquants est recommandée dès l'enfance par certains auteurs, pour freiner la progression de la dilatation de la racine aortique [23], ce qui permet de maintenir la tension artérielle basse et de diminuer ainsi les contraintes sur la paroi aortique. L'effet d'un tel traitement prophylactique n'est pas confirmé non plus chez l'adulte. Une prophylaxie de l'endocardite doit être strictement recommandée si les valves mitrale et/ou aortique sont atteintes.

Remerciements

Les analyses de biologie moléculaire citées dans ce travail ont été rendues possibles grâce à un généreux soutien de la Fondation Wolfermann-Nägeli, Zurich, et de TELETHON Suisse.

(Traduction Dr Georges-André Berger)

Quintessence

- Les critères principaux et accessoires se subdivisent en 4 groupes:
 1. Habitus et anomalies squelettiques
 2. Lésions oculaires
 3. Lésions cardiovasculaires
 4. Caractère familial
- Les principaux objectifs de l'évaluation d'un patient ou d'une famille posant la question d'un syndrome de Marfan sont les suivants: confirmer ou exclure le diagnostic de syndrome de Marfan (de nombreux patients sont inutilement inquiétés par un diagnostic faux positif); prévenir les complications dans les organes atteints par des contrôles et des mesures prophylactiques. La parfaite coordination de chacun de ces examens a une importance capitale.
- La dissection aortique aiguë est la cause de décès la plus fréquente des patients ayant un syndrome de Marfan.
- La clinique de la dissection aortique aiguë est caractérisée par une douleur subite, déchirure ou brûlure dans la cage thoracique. Les autres symptômes peuvent être: pâleur, absence de pouls, trouble de la sensibilité ou de la motricité dans un bras ou une jambe, ou les deux, attaques ischémiques transitoires, insuffisance rénale, ischémie intestinale ou des membres inférieurs.
- Les anomalies au niveau du système squelettique sont souvent le premier signe d'un syndrome de Marfan. La grande taille, la tête longue et étroite, la longueur des bras et des jambes (dolichosténomélie = membres longs et fins), les doigts longs et fins (arachnodactylie) et l'hyperextensibilité des articulations font faire d'autres examens.

Références

- 1 Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Soc Hosp Paris* 1896; 13:220-6.
- 2 Steinmann B. Marfan-Syndrom. In Adler G, et al.: *Leiber - die klinischen Syndrome*. 8. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer; 1996. pp. 501-3.
- 3 Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE (1990): Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 323: 152-9.
- 4 Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323: 935-9.
- 5 Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM et al. Marfan syndrome caused by recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
- 6 Mátyás G, Steinmann B. Unpublierte Daten 2003
- 7 Pyeritz RE, Dietz HC. Marfan Syndrome and other microfibrillar disorders. In: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects*. (PM Royce, B. Steinmann, Editors). Wiley-Liss, New-York 2002; pp. 585-626.
- 8 De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-26.
- 9 Mátyás G, De Paepe A, Halliday D, Boileau C, Pals G, Steinmann B. Evaluation and application of denaturing HPLC for mutation detection in Marfan syndrome: identification of 20 novel mutations and two novel polymorphisms in the FBN1 gene. *Human Mutation* 2002; 19: 443-56.
- 10 Hubbard AD, Charteris DG, Cooling RJ. Vitreolensctomy in Marfan's syndrome. *Eye* 1998;12:412-6.
- 11 Bachmann HU, Boehnke M, Körner F. Advances in the management of dislocated lenses in Marfan's syndrome (unpublished results).
- 12 Braunwald E.: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Saunders, Philadelphia 2001; pp 2000-2003.
- 13 Devereux RB, Roman MJ. Aortic disease in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1358-9.
- 14 Gott VL, Laschinger JC, Cameron DE. The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996;10:149-58.
- 15 Robicsek F, Thubrikar MJ. Hemodynamic considerations regarding the mechanism and prevention of aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1247-53.
- 16 Gott VL, Greene PS, Alejo D, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340: 1307-13.
- 17 Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24 year experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:438-43
- 18 Miller DC. What we know and don't know about valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *National Marfan Foundation: Connective Issues - 2001*.
- 19 David TE, Armstrong S, Ivanov J, Feindel C, Omran A, Webb G. Results of aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:39-46.
- 20 Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks E, Child A, Radley-Smith R. Late results of a valve-sparing operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1080-90.
- 21 Gysi J, Kipfer B, Schaffner T, Aeschbacher B, Althaus U, Carrel T. Early and late outcome of operated and non-operated type B aortic dissection; timing of surgery and pathological findings. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1997;11:1163-70.
- 22 Immer F, Bansi A, Immer-Bansi A, McDougall J, Zehr K, Schaff HV, Carrel T. Aortic dissection during pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309-14.
- 23 Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilation and the benefit of long-term b-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335-41.

FONDATION MARFAN SUISSE

La fondation a été fondée en 1987 sur initiative personnelle. C'est une organisation d'intérêt publique à but non lucratif, sous le contrôle du Département fédéral de l'intérieur.

Nos objectifs:

- Soutenir la recherche scientifique concernant le diagnostic et la thérapie du Syndrome de Marfan (SM), soutenir les retombées pratiques.
- Informer, accompagner, conseiller les patients atteints du SM ou de maladies des tissus conjonctifs voisines et leur famille.
- Sensibiliser l'opinion publique.

Nos actions:

- assembler et diffuser les nouvelles découvertes, établir un réseau avec les organisations nationales et internationales, participer aux congrès;
- établir des contacts avec les médecins spécialistes, encourager les échanges interdisciplinaires et la recherche;

- conseiller;
- organiser des cours de formation continue;
- rédiger et diffuser du matériel d'information, publier le journal «*MARFAN PARMINOUS*» et «*MARFAN UNTER UNS*»;
- soutenir les groupes d'entraide, organiser des rencontres sur le plan régional et suisse;
- organiser des campagnes d'information pour le grand public;
- rassembler des fonds pour financer nos activités, participer au TELETHON.

Vous pouvez joindre notre secrétariat à l'adresse suivante:

FONDATION MARFAN SUISSE
Boîte postale
CH-4901 Langenthal
(dès le 1^{er} février 2004:
Marktgasse 31, 3011 Berne)
Tél. 062 923 15 08
Fax 062 923 16 61
E-Mail: info@marfan.ch
Website: www.marfan.ch