

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2010

Thèse N° : 43

PARTICULARITES ODONTOLOGIQUES DU SYNDROME DE MARFAN

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée

et soutenue publiquement par :

DRONET Lucie

Née le 11 janvier 1986

Le 9 décembre 2010, devant le jury ci-dessous :

Présidente : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Assesseurs : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Madame le Docteur Elisabeth ROY

Monsieur le Docteur Christophe MARGOTTIN

Directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
1 CARACTERISTIQUES GENERALES DU SYNDROME DE MARFAN	8
1.1 HISTORIQUE	8
1.2 EPIDEMIOLOGIE	12
1.2.1 CHIFFRES VARIABLES	12
1.2.2 EXPLICATION DE LA SOUS-EVALUATION	13
1.3 SIGNES CLINIQUES GENERAUX	13
1.3.1 SIGNES SQUELETTIQUES	14
1.3.1.1 CROISSANCE EXAGEREE	15
1.3.1.2 REDUCTION DU RATIO SEGMENT SUPERIEUR SUR SEGMENT INFERIEUR	16
1.3.1.3 RAPPORT ENVERGURE DES BRAS SUR TAILLE.....	16
1.3.1.4 SIGNES DU POIGNET ET DU POUCE.....	17
1.3.1.5 HYPERLAXITE LIGAMENTAIRE	17
1.3.1.6 REDUCTION DE L'EXTENSION DES COUDES	19
1.3.1.7 PROTRUSION ACETABULAIRE	19
1.3.1.8 SCOLIOSE SUPERIEURE A 20°	19
1.3.1.9 PECTUS CARINATUM ET PECTUS EXCAVATUM	21
1.3.1.10 PIEDS PLATS	21
1.3.1.11 HYPOTONIE MUSCULAIRE	22
1.3.2 SIGNES OCULAIRES	22
1.3.2.1 ECTOPIE CRISTALLINIENNE	22
1.3.2.2 ALLONGEMENT DE LA LONGUEUR AXIALE DU GLOBE	23
1.3.2.3 HYPOPLASIES IRIDIENNE OU DU MUSCLE CILIAIRE	23
1.3.2.4 AUTRES SIGNES OCULAIRES	24
1.3.3 SIGNES CARDIO-VASCULAIRES	24
1.3.3.1 MORPHOLOGIE DE L'AORTE CHEZ L'INDIVIDU MARFAN	24
1.3.3.2 DILATATION DE L'AORTE ASCENDANTE	24
1.3.3.3 DILATATION DE L'AORTE DESCENDANTE	26
1.3.3.4 DISSECTION AORTIQUE	26
1.3.3.5 PROLAPSUS DE LA VALVE MITRALE (PVM)	28
1.3.3.6 DYSFONCTION DU VENTRICULE GAUCHE.....	28
1.3.3.7 DILATATION DE L'ARTERE PULMONAIRE	28
1.3.3.8 PARTICULARITE CHEZ L'ENFANT	29
1.3.4 SIGNES PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES	29
1.3.5 SIGNES AU NIVEAU DE LA PEAU ET DES TEGUMENTS	30
1.3.6 SIGNE AU NIVEAU DE LA DURE-MERE (SYSTEME NERVEUX CENTRAL) : ECTASIE DURALE LOMBO-SACREE	31
1.3.7 SIGNES PSYCHOLOGIQUES	33
1.3.8 PROBLEMES SOCIAUX	33
1.3.9 SIGNES GENETIQUES	34
1.4 PHENOTYPES OBSERVES EN FONCTION DE L'AGE	36

1.5	TRAITEMENTS GENERAUX D'UN PATIENT MARFAN	38
1.5.1	TRAITEMENTS SQUELETTIQUES.....	38
1.5.2	TRAITEMENTS OPHTALMOLOGIQUES.....	38
1.5.3	TRAITEMENTS CARDIO-VASCULAIRES	39
1.5.4	TRAITEMENTS PULMONAIRES.....	41
1.5.5	TRAITEMENTS DES ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	41
1.5.6	TRAITEMENTS PSYCHOLOGIQUES.....	41
1.6	GENETIQUE.....	44
1.6.1	MODE DE TRANSMISSION	44
1.6.2	LOCALISATION DES GENES RESPONSABLES	45
1.6.2.1	SYNDROME DE MARFAN DE TYPE 1 (MFS1).....	45
1.6.2.2	SYNDROME DE MARFAN DE TYPE 2 (MFS2).....	47
1.7	PHYSIOPATHOLOGIE	48
1.7.1	COMPOSITION DU SYSTEME DE FIBRES ELASTIQUES.....	48
1.7.1.1	FORMATION DE L'ELASTINE	48
1.7.1.2	DIFFERENTS TYPES DE SYSTEMES DE FIBRES ELASTIQUES	48
1.7.1.3	DIFFERENTS TYPES DE MOLECULES MICROFIBRILLAIRES.....	49
1.7.2	FIBRILLINES	50
1.7.2.1	DIFFERENTS TYPES	50
1.7.2.2	STRUCTURE	50
1.7.2.3	DISTRIBUTION.....	50
1.7.2.4	ROLES	51
1.7.3	INTERACTION DES PROTEINES MICROFIBRILLAIRES AVEC LE TGF B.....	52
1.7.4	PATHOGENESE DU SYNDROME DE MARFAN	53
1.7.5	DIFFERENTS MODELES DE PHYSIOPATHOLOGIE.....	54
1.7.6	TRAITEMENT D'AVENIR : LE LOSARTAN®.....	59
1.8	DIAGNOSTIC POSITIF	60
1.8.1	LES CRITERES DE GHENT	60
1.8.1.1	CONTENU.....	60
1.8.1.2	INTERETS.....	61
1.8.1.3	LIMITES	61
1.8.2	INTERETS DU DIAGNOSTIC PRECOCE.....	62
1.8.3	DIFFICULTES A ETABLIR UN DIAGNOSTIC.....	63
1.8.4	DIFFERENTS TYPES DE DIAGNOSTICS	64
1.8.4.1	DIAGNOSTIC CLINIQUE PAR INSPECTION	64
1.8.4.2	DIAGNOSTIC PAR MESURES ET CALCULS.....	65
1.8.4.3	DIAGNOSTIC PAR BIOLOGIE	65
1.8.4.3.1	BIOPSIES.....	65
1.8.4.3.2	TESTS GENETIQUES	65
1.8.4.4	DIAGNOSTIC PAR RADIOGRAPHIE ET ECHOGRAPHIE	66
1.9	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	67

2	MANIFESTATIONS ORO-FACIALES DU SYNDROME DE MARFAN ET LEUR PRISE EN CHARGE	68
2.1	MANIFESTATIONS ORO-FACIALES	68
2.1.1	LESIONS CRANIO-FACIALES	68
2.1.1.1	ASPECT FACIAL TYPIQUE.....	68
2.1.1.1.1	DOLICHOCEPHALIE.....	68
2.1.1.1.2	ENOPHTALMIE.....	69
2.1.1.1.3	HYPOPLASIE MALAIRE.....	69
2.1.1.1.4	AUTRES	69
2.1.1.2	CLASSE II SQUELETTIQUE.....	70
2.1.1.3	PALAIS OGIVAL	70
2.1.1.4	FENTE PALATINE ET LUETTE BIFIDE	71
2.1.1.5	ENCOMBREMENT DENTAIRE.....	72
2.1.1.6	PROBLEMES D'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE	72
2.1.1.7	ATONIE MUSCULAIRE	74
2.1.1.8	DIMINUTION DE LA DENSITE OSSEUSE	74
2.1.1.8.1	BIAIS DES MESURES.....	75
2.1.1.8.2	MECANISME DE L'ALTERATION OSSEUSE.....	75
2.1.1.8.3	ETUDES.....	75
2.1.2	LESIONS DES TISSUS MOUS	77
2.1.2.1	LE TISSU PARODONTAL.....	77
2.1.2.1.1	COMPOSITION DU TISSU PARODONTAL	77
2.1.2.1.2	ROLE DES FIBRES D'OXYTALANE DEPOURVUE D'ELASTINE	78
2.1.2.2	MALADIES PARODONTALES ET SYNDROME DE MARFAN.....	78
2.1.2.2.1	PREVALENCE ET SEVERITE AUGMENTEES DES PARODONTITES.....	82
2.1.2.2.2	TYPES DE PARODONTITES ET DE GINGIVITES	82
2.1.3	LESIONS DENTAIRES	83
2.1.3.1	RISQUE CARIEUX PLUS ELEVE.....	83
2.1.3.2	PULPOLITHES	83
2.1.3.3	DEFAUTS DE STRUCTURES AMELAIRES ET DENTAIRES.....	86
2.1.3.4	AGENESIES VERSUS POLYODONTIE	87
2.2	PRISE EN CHARGE DENTAIRE ET ORTHODONTIQUE	88
2.2.1	LA CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE MARFAN (CMM)	89
2.2.2	PRISES EN CHARGE DENTAIRE ET ORTHODONTIQUE	90
2.2.2.1	ROLES DU CHIRURGIEN-DENTISTE ET DE L'ORTHODONTISTE	90
2.2.2.1.1	ROLE DE DEPISTAGE DU SYNDROME DE MARFAN.....	90
2.2.2.1.2	ROLE DE DEPISTAGE D'AUTRES MALADIES TOUCHANT LE TISSU CONJONCTIF ..	91
2.2.2.1.3	ROLE DE PREVENTION	91
2.2.2.2	SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT MARFAN CHEZ LE DENTISTE..	92
2.2.2.2.1	CONTRE-INDICATIONS	92
2.2.2.2.2	COMPETENCES REQUISES ET TRAVAIL EN COLLABORATION	92
2.2.2.2.3	DEROULEMENT DES SOINS	93
2.2.2.2.3.1	PREVENTION DE L'ENDOCARDITE.....	93
2.2.2.2.3.1.1	ANTIBIOPROPHYLAXIE.....	94
2.2.2.2.3.1.2	REGROUPEMENT DES SEANCES DE SOINS	94
2.2.2.2.3.2	SOINS DENTAIRES	95
2.2.2.2.3.2.1	ANESTHESIE.....	95
2.2.2.2.3.2.2	PARODONTOLOGIE	95
2.2.2.2.3.2.3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE.....	95
2.2.2.2.3.2.4	ENDODONTIE	96
2.2.2.2.3.2.5	PROTHESE.....	96

2.2.2.2.3.2.6	PATHOLOGIE.....	96
2.2.2.2.3.2.7	IMPLANTOLOGIE	96
2.2.2.2.3.3	SOINS ORTHODONTIQUES	96
2.2.2.2.4	RESUME.....	98
	CONCLUSION.....	99
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	101
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	103

INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan est la maladie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente après l'ostéogénèse imparfaite.

Il en existe deux types : le syndrome de Marfan de type I et le syndrome de Marfan de type II.

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1896. Depuis ce jour, il n'a cessé de faire l'objet de nombreuses études. Cependant, ce syndrome reste toutefois peu connu de certains professionnels de santé en particulier des odontologistes.

Ce syndrome occupe néanmoins une place importante dans les mondes médical et scientifique, du fait des découvertes fondamentales et des progrès qui ont été associés et apportés par l'étude de ce syndrome.

Après un rappel historique permettant de comprendre le cheminement des pathologistes dans la compréhension et l'acquisition de ce syndrome, nous aborderons en premier lieu les caractéristiques générales du syndrome de Marfan, en insistant tout particulièrement sur les signes cliniques rencontrés et la difficulté du diagnostic. En second lieu, nous verrons les manifestations oro-faciales du syndrome que nous pouvons notamment être amenés à reconnaître en tant que chirurgien-dentiste. En dernier lieu, nous nous attarderons sur la prise en charge de ce syndrome nécessitant une collaboration étroite entre les médecins et le chirurgien-dentiste pour une prise en charge optimale.

1 CARACTERISTIQUES GENERALES DU SYNDROME DE MARFAN

1.1 HISTORIQUE

Le syndrome de Marfan a été décrit pour la première fois le 28 février 1896 par Antoine-Bernard Jean Marfan (1858-1942), professeur pédiatre des hôpitaux de Paris, devant la « Société Médicale des Hôpitaux de Paris (32) » en observant une fillette de 5 ans et demi, prénommée Gabrielle P. (33 ; 45 ; 52). La présentation de son discours s'intitule : « Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement » (32). Vingt ans auparavant, dès 1876, Williams avait déjà commencé en partie à décrire ce syndrome (22).

Le professeur Marfan fait une description exclusivement clinique de la fillette. Il faut savoir qu'à l'époque, l'utilisation médicale des rayons X est très récente, elle ne date seulement que d'un an (Roentgen en 1895) (32).

Cette petite fille possédait ce qu'il appellera une dolichosténomélie - doigts en « patte d'araignée » longs et minces – associée à une dolichocéphalie du crâne, à une cyphoscoliose (32) décrite plus tard vers 1902 par H. Mery et L. Babonneix, ainsi qu'à des contractures fibreuses au niveau de ses genoux et de ses mains (entraînant une réduction de l'amplitude articulaire notamment du creux poplité) (24 ; 32 ; 33 ; 52). Le terme « dolichosténomélie » vient du grec *stenos* qui signifie étroit et mince et du grec *melos* qui signifie membre (54).

Pour Marfan, le rachis de la fillette est rectiligne et son annulaire est plus long que son majeur. Gabrielle est timorée. Elle est très mince mais ne présente pas d'atteinte neurologique, ni même d'atteinte des organes profonds (32). Une déformation de son thorax s'opéra au fil des années. Cette fillette fut observée et suivie jusqu'à 11 ans. Elle décéda peu de temps après des suites d'une tuberculose (33).

C'est avec un grand génie que le professeur Marfan a conclu à cette pathologie nouvelle ; là, où d'autres auraient pu conclure à une malformation utérine, à une arthrogrypose distale ou encore à un syndrome d'immobilisme fœtal, du fait des atteintes observées (32).

Sa conclusion fut : « En résumé cette fillette est atteinte d'une déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée surtout par l'allongement des os, avec un certain degré d'amincissement. On pourrait peut-être donner à cette malformation le nom de « dolichosténomélie » ce qui signifie littéralement membre long et étroit. [...] J'ai tenu surtout à présenter un cas qui m'a semblé exceptionnel. ». A aucun moment, le professeur Marfan ne mentionne de troubles oculaires, ni cardiaques, dans sa description (32).

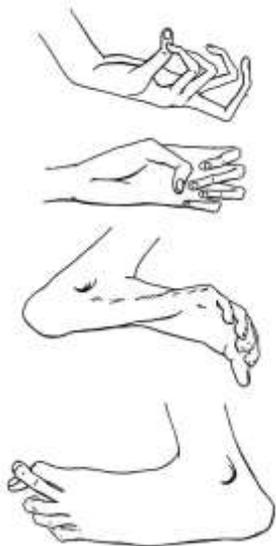


Figure 1 : Dessin des mains et des pieds de Gabrielle (32)

En 1902, Achard nomme ce syndrome « arachnodactylie » et met en évidence son côté héréditaire (22). La même année, H. Mery et L. Babonneix parle « d'hyperchondroplasia » en s'appuyant sur des radiographies du squelette de Gabrielle montrant une croissance excessive du cartilage. Ils incriminent la syphilis ou encore pour d'autres la tuberculose. Ces deux dernières ont vite été oubliées (32).

Ensuite, cette hypothèse de syndrome de Marfan de Gabrielle fut davantage rapprochée d'une arachnodactylie contracturante congénitale, considérant que la fillette ne possédait ni signe cardiaque, ni signe oculaire mais seulement des signes squelettiques (24 ; 33). C'est ce que Beals en 1971 et Hecht en 1972 ont avancé (32). Néanmoins, les difficultés à diagnostiquer ces signes cardiaques et oculaires à l'époque doivent être prises en compte (33). Aujourd'hui, l'arachnodactylie contracturante congénitale est classée sous le nom de syndrome de Beals ou CCA syndrome et résulte de mutations du gène de la fibrilline 2 sur le chromosome 5 (32).

Ce n'est seulement qu'en 1931 que le syndrome de Marfan a acquis son nom actuel. La « dolichosténomélie », son ancien nom, a longtemps été diagnostiquée uniquement de façon morphologique. Ce n'est que plus tard qu'elle a enfin été reconnue comme une maladie héréditaire.

En 1938, l'ectopie du cristallin a rejoint la liste des anomalies du syndrome de Marfan. Par ailleurs, en 1943, le lien dolichosténomélie/dissection aortique est fait « (Taussig au John Hopkins' Hospital) » (32).

C'est Victor Mc Kusick qui va permettre de relier le syndrome de Marfan et les autres maladies héréditaires du tissu conjonctif et d'étudier les signes cardiaques du syndrome de Marfan, à partir de 1955. Il écrivait en 1956 : « Ce que le ligament suspenseur du cristallin a en commun avec la media aortique est obscur. Si ce point commun était identifié, le défaut princeps (responsable) du syndrome de Marfan serait identifié » (33). Mc Kusick prédit que cette maladie héréditaire du tissu conjonctif résulte de dysfonctionnements dans la structure ou le métabolisme des protéines de la matrice extracellulaire (46).

Ce n'est qu'au début de la décennie 80 que la fibrilline et le réseau microfibrillaire ont été identifiés (33). En 1986, la fibrilline est découverte en tant que protéine essentielle de la matrice extracellulaire. En 1990, une fibrilline anormale a été mise en évidence dans la peau et l'aorte de patients touchés par le syndrome de Marfan (52).

L'année 1991 voit l'hypothèse de Mc Kusick étaillée et confirmée (46). De plus, le support génétique a été identifié : « 85 % des cas sont dus à une mutation sur le gène FBN1 qui code la fibrilline 1 (chromosome 15q21) » (52). Selon Léonard JC et Morin C (32), cette découverte date de 1990 et elle a été effectuée par des chercheurs finlandais. Pour Ho NCY, Tran JR et Bektas A aussi (24), le gène du syndrome de Marfan a été localisé sur le chromosome 15q21 en 1990 et a été cloné en 1991. Le Parc JM, Molcard S, Tubach F et coll (33) parlent, dans leur article, de 90 % des cas de Marfan dus à une mutation et situent le gène et l'organisation génomique seulement à partir de 1993.

Les premiers critères de diagnostic du syndrome de Marfan ont été élaborés en 1986 à Berlin, ils ont ensuite été précisés et complétés par les critères de Ghent en 1996 (32 ; 33). La même année, soit en 1996, 77 types de délétions ont été identifiés au niveau des fibrillines dans des familles touchées par le syndrome de Marfan (52).

A l'heure actuelle, les récentes recherches se sont donc focalisées sur l'identification du gène et l'amélioration du pronostic vital de la maladie (52). En 2006, des expériences sur des souris FBN1 déficientes ont permis de mettre en lumière le rôle de l'augmentation du TGF β dans le syndrome de Marfan. Ces découvertes débouchent, à l'heure actuelle, sur des recherches sur l'utilisation de drogues qui pourraient ainsi réduire les manifestations graves du syndrome de Marfan (46).

Ce syndrome de Marfan est aujourd'hui qualifié de maladie orpheline. Les noms de Gabrielle et Marfan restent indissociables (32).

1.2 EPIDEMIOLOGIE

1.2.1 CHIFFRES VARIABLES

Les chiffres de prévalence du syndrome de Marfan retrouvés varient en fonction des auteurs. On estime à plus de 15 000 le nombre d'individus atteints d'une des formes du syndrome de Marfan (35).

Références	Prévalences
Gorlin RJ et coll 1990 (22)	0,15/10 000
Lalchandani S et coll 2003 (29) Chevrel G et coll 2001 (9)	0,4 à 0,6/10 000
De Coster PJA et coll 2002 (15)	0,5 à 0,8/10 000
Bauss O et coll 2008 (5) Le Parc JM et coll 2000 (33) Stuart G et coll 1998 (52)	1/10 000
Raanani E et coll 2008 (45) Stheneur C et coll 2008 (50) Judge P et coll 2005 (26) Ho NCY et coll 2005 (24) Callewaert B et coll 2008 (7) Ramirez F et coll 2007 (46) McBride ART et coll 2006 (35) Ades L et coll 2007 (1)	2/10 000
Moura B et coll 2006 (36)	4 à 6/10 000

Figure 2 : Tableau répertorient les différents chiffres de prévalence du syndrome de Marfan en fonction des références

1.2.2 EXPLICATION DE LA SOUS-EVALUATION

Les chiffres de prévalence de ce syndrome sont variables et constituent probablement des sous-évaluations. Plusieurs explications sont avancées pour étayer cette hypothèse. Tout d'abord, on peut mieux observer le phénotype seulement lorsque l'enfant a un âge avancé. Deuxièmement, un enfant atteint du syndrome de Marfan n'est pas forcément issu d'une famille Marfan. Ainsi, 25 % de cas sporadiques dus à de nouvelles mutations sont dénombrés. Troisièmement, les signes du syndrome de Marfan peuvent également être retrouvés dans la population générale ce qui fait que l'on peut passer à côté du diagnostic. Enfin, le diagnostic du syndrome de Marfan est difficile à faire (7).

1.3 SIGNES CLINIQUES GENERAUX

Il existe deux types phénotypiques de syndrome de Marfan : le type I et le type II (54). Nous les reverrons par la suite dans le chapitre génétique.

De plus, il existe différentes formes de syndrome de Marfan : la forme néonatale, la forme classique avec des signes majeurs et des signes mineurs qui apparaissent progressivement dans le temps et la forme incomplète où seuls quelques signes sont présents (50).

La forme néonatale est rare et sporadique (c'est-à-dire sans antécédent familial). Plusieurs signes caractérisent cette forme :

- le principal est une altération du cœur avec fuite valvulaire prédominante qui débouche sur une insuffisance cardiaque congestive dans les plus brefs délais
- un excès de peau donne une impression de visage vieilli
- les oreilles sont souvent larges et plates
- les articulations présentent une hyperlaxité ou une contracture en flexion
- une hernie diaphragmatique et un emphysème pulmonaire peuvent être présents (50).

Cette forme néonatale a un pronostic vital grave (44).

La forme classique du syndrome de Marfan peut présenter une grande sévérité au niveau oculaire et ainsi nécessiter un traitement radical qui consiste en l'ablation des cristallins tôt dans l'enfance. Les atteintes cardiaques demandent un suivi cardiologique méticuleux (50).

D'une manière générale, le syndrome de Marfan présente plusieurs signes cliniques. Les trois signes cliniques principaux du syndrome de Marfan sont : les signes squelettiques, les signes oculaires et les signes cardio-vasculaires (5 ; 45 ; 46). Ces trois grands systèmes peuvent ne pas être affectés en même temps (29).

D'autres signes cliniques sont également présents.

1.3.1 SIGNES SQUELETTIQUES

Les atteintes squelettiques apparaissent dès l'enfance (13). Elles sont « au premier plan de l'expression clinique du syndrome » (33). Les premières atteintes du squelette apparaissant chez l'enfant sont, en général, l'arachnodactylie, l'hyperlaxité et la platypodie (pieds plats). Par la suite, le nombre de systèmes touchés augmente progressivement avec l'âge (50).

1.3.1.1 CROISSANCE EXAGEREE

Les patients atteints du syndrome de Marfan sont souvent des patients qui ont une croissance au niveau des os longs disproportionnée et exagérée (26) (extrémités disproportionnellement longues (22)). C'est ce qui interpelle en premier. Cet excès de croissance squelettique des membres que l'on nomme dolichosténomélie contraste avec les tissus musculaire et adipeux qui n'évoluent pas. On considère que 9 individus atteints du syndrome de Marfan sur 10 sont concernés par la dolichosténomélie et la grande taille (33).

Les patients sont donc majoritairement grands et minces (8 ; 33). Les enfants touchés par le syndrome de Marfan sont plus grands que les enfants normaux. La puberté, au cours de laquelle s'effectuent la croissance et la maturation du squelette, apparaît précocément chez l'enfant atteint du syndrome de Marfan (35). Pour citer quelques chiffres, les adultes atteints par le syndrome de Marfan mesurent en moyenne 1m87 pour les hommes et 1m76 pour les femmes (8). La taille des enfants dépasse quant à elle le 97^{ième} percentile pour l'âge (33). NB : Pour un grand nombre de courbes de croissance, la distribution est exprimée en percentiles ou en déviation standard. Un percentile est chacune des 99 valeurs qui divisent les données triées en 100 parts égales, de sorte que chaque partie représente 1/100 de l'échantillon de la population. Le 97^{ième} percentile sépare donc les 97 % inférieurs des données. Cependant, comme le remarquent à juste titre Stheneur C, Oberkampf B et Chevallier B, « pour autant, tout patient grand et mince n'est pas atteint d'un syndrome de Marfan, la grande taille ne rentrant pas directement dans les critères diagnostiques » (50).



Figure 3 : Photographie montrant grande taille avec dolichosténomélie, pectus carinatum et platypodie dans le cadre d'un syndrome de Marfan (50)



Figure 4 : Photographie montrant un garçon de 12 ans et trois mois de grande taille et avec une hypermobilité articulaire (13)

1.3.1.2 REDUCTION DU RATIO SEGMENT SUPERIEUR SUR SEGMENT INFERIEUR

Dans le syndrome de Marfan, le rapport segment supérieur sur segment inférieur - c'est-à-dire la distance haut du crâne (vertex)/pubis sur celle pubis/sol - est en général peu élevé (22 ; 35 ; 50). Normalement, le rapport segment supérieur sur segment inférieur est de 0,93 dans la population normale de race blanche alors que dans le syndrome de Marfan, ce ratio approche 0,85 (22).

1.3.1.3 RAPPORT ENVERGURE DES BRAS SUR TAILLE

Pour évaluer la dolichosténomélie (signe caractéristique du syndrome de Marfan), la méthode la plus simple est de calculer le rapport envergure sur taille (33).

Ce rapport envergure - longueur entre les deux majeurs bras écartés - sur taille est souvent supérieur à la normale qui est de 1 dans la population générale (22 ; 33). Il avoisine ici 1,03 chez plus de 80 % des personnes malades et devient un critère majeur à partir de 1,05 (33).

1.3.1.4 SIGNES DU POIGNET ET DU POUCE

Le signe du pouce de Walker-Murdoch ou le signe du poignet représente également des critères squelettiques majeurs dans la classification de Ghent pour le diagnostic du syndrome de Marfan. Le signe du pouce est positif lorsqu'en fermant le poing sur un pouce rentré, on aperçoit l'angle de ce dernier en entier. Le signe du poignet, quant à lui, est positif lorsqu'en enserrant le poignet contro-latéral, le pouce recouvre d'une phalange l'annulaire (26 ; 35 ; 50).

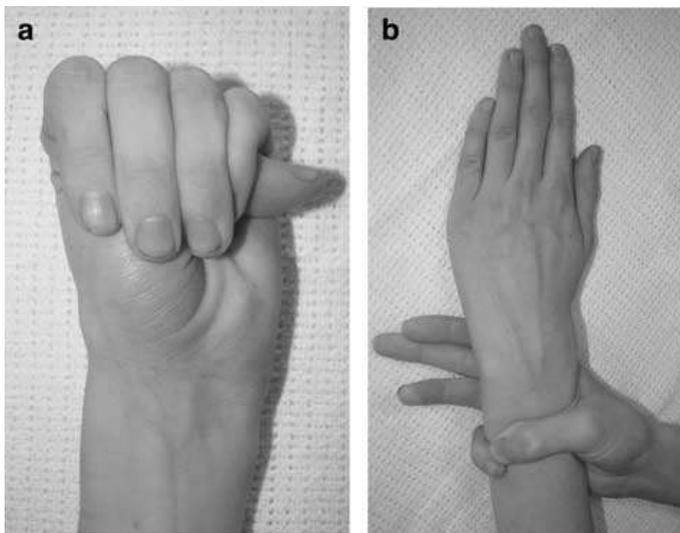


Figure 5 : Photographies décrivant les signes du pouce et du poignet (13)

1.3.1.5 HYPERLAXITE LIGAMENTAIRE

Ces signes du pouce et du poignet sont les témoins d'une longueur et d'une finesse des doigts communément retrouvées dans le syndrome de Marfan que l'on nomme arachnodactylie (doigts en pattes d'araignée) ainsi que d'une hyperlaxité ligamentaire (33 ; 50). Cette arachnodactylie touche les mains et les pieds de façon symétrique. Une légère contracture fibreuse des phalanges distales et proximales, remarquée dans le syndrome de Marfan, peut parfois masquer cette arachnodactylie (33). L'aspect des mains du syndrome de Marfan reste néanmoins très caractéristique, même si l'on considère que l'arachnodactylie est une caractéristique non spécifique (30).

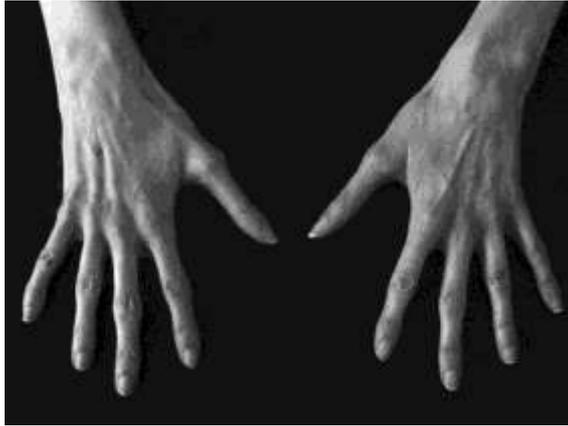


Figure 6 : Photographie d'arachnodactylie (35)

Cette hyperlaxité ligamentaire précède la plupart du temps l'apparition des autres signes dans l'enfance (50). Elle touche les doigts, les poignets, les coudes et les genoux (35). Celle-ci est définie et mesurée à l'aide du score de Beighton. Ainsi, une hypermobilité est présente pour un score supérieur ou égal à 5/9 :

- « - dorsiflexion passive du 5^{ème} doigt au-delà de 90° (1 point par main)
- apposition passive du pouce sur l'avant-bras (1 point par main)
- hyper-extension des coudes supérieure à 10° (1 point par coude)
- hyper-extension des genoux supérieure à 10° (1 point par genou)
- flexion du tronc, genoux tendus permettant de poser les mains à plat sur le sol (1 point) » (50).

Par ailleurs, l'hypermobilité au niveau des articulations est présente chez 85 % des enfants en dessous de 18 ans et chez 56 % des adultes (13). Les patients vont alors se plaindre d'arthralgies, de myalgies ou encore de blessures ligamentaires (7 ; 13). Le patient atteint du syndrome de Marfan âgé présente ainsi souvent de l'arthrite au niveau des articulations jadis hyperlaxes (7 ; 35).

1.3.1.6 REDUCTION DE L'EXTENSION DES COUDES

Paradoxalement avec l'hyperlaxité observée, on peut avoir une réduction de l'extension maximale des coudes qui est alors inférieure à 170° (50). Chez certains patients, l'hyperlaxité articulaire co-existe avec des contractures articulaires habituellement au niveau des doigts (camptodactylie) et des coudes (26 ; 35). Ces contractures au niveau des doigts sont surtout observées chez les enfants qui ont une progression rapide et sévère du syndrome de Marfan (26). De plus, des dislocations récurrentes peuvent se produire notamment au niveau de la première articulation métacarpo-phalangienne et de la rotule (35).

1.3.1.7 PROTRUSION ACETABULAIRE

La protrusion acétabulaire est une malformation de la hanche associant une hanche trop profonde et des amplitudes articulaires diminuées. 40 % des sujets atteints du syndrome de Marfan présentent une protrusion acétabulaire en ne prenant en compte que les grades II et III (car les grades I sont fréquents dans la population saine) ; ce chiffre n'étant seulement que de 7 % dans la population saine (33). Pour un autre auteur, ce sont 77 % des individus qui sont affectés, ne précisant pas quels grades sont pris en compte (35). Cependant, la protrusion acétabulaire est rare chez l'enfant touché par le syndrome de Marfan (50). Elle est généralement asymptomatique chez les jeunes adultes (26) et c'est l'imagerie radiographique qui permet le mieux son diagnostic (1 ; 26).

1.3.1.8 SCOLIOSE SUPERIEURE A 20°



Figure 7 : Photographie de scoliose chez un individu Marfan (35)

La scoliose est décrite comme un critère majeur caractérisant le syndrome de Marfan (15 ; 50). Judge P et Dietz HC (26), ainsi que Mc Bride ART et Gargan M (35), précisent que pour être considérée comme un critère squelettique majeur du syndrome, la scoliose doit être suffisamment sévère (c'est-à-dire être supérieure à 20°). Entre 50 et 60% des patients qui sont atteints du syndrome de Marfan ont une scoliose (13 ; 35).

Classiquement, cette scoliose chez l'individu atteint du syndrome de Marfan est une scoliose à double rayon, très supérieure à 20° et d'évolution plus sévère chez les enfants/adolescents malades par rapport à celle chez les enfants/adolescents sains (33). Elle touche indépendamment les enfants quel que soit leur sexe. 1 sur 5 ont une déformation scoliotique de type sévère (35).

En outre, cette scoliose se développe rapidement pendant la croissance, et donne des déformations marquées qui peuvent provoquer des douleurs et des déficits ventilatoires. Chez l'adulte malade, les douleurs au niveau du dos en association avec la scoliose sont trois fois plus fréquentes que chez l'adulte sain. De surcroît, cette scoliose peut s'aggraver chez l'adulte, mais de manière rare, notamment lorsque l'angle de courbure excède 40° (13).

Cependant, l'ensemble de la dysmorphie rachidienne observée dans le syndrome de Marfan est encore bien plus complexe (13). En effet, l'atteinte rachidienne ne se résume pas à la scoliose (33). On observe majoritairement un dos plat (correspondant à la disparition de la cyphose dorsale (c'est-à-dire courbure à convexité postérieure)). On peut même aller jusqu'à une inversion de courbure dorsale avec lordose dorsale (c'est-à-dire courbure à concavité postérieure). Une récente étude sur 104 patients atteints du syndrome de Marfan a permis de les comparer à un groupe témoin. Les conclusions sont les suivantes : les cyphoses cervicales focales sont largement augmentées chez ces patients ; on retrouve des subluxations atloïdo-axoïdiennes (c'est-à-dire au niveau des deux premières vertèbres cervicales) pour 56 % et des impressions basilaires asymptomatiques à hauteur de 30 %. Le pourcentage de spondylolisthésis lombaire (18 %) (généralement peu prononcé) est un peu plus élevé que dans le reste de la population. Un spondylolisthésis est le glissement en avant d'une vertèbre par rapport à la vertèbre sous-jacente (13).

Pour McBride ART et Gargan M (35), la prévalence des spondylolisthésis lombosacrés est légèrement plus importante chez les enfants atteints du syndrome de Marfan (6 %) par rapport aux enfants sains (3 %). Mais si l'on regarde le degré de décalage, quand le décalage est visible, alors on constate un écart plus élevé (30 %) par rapport à la population normale (15 %).

Les radiographies rachidiennes vont permettre de diagnostiquer une scoliose ou un spondylolisthésis (1 ; 52).

1.3.1.9 PECTUS CARINATUM ET PECTUS EXCAVATUM

On observe avec facilité des déformations thoraciques soit en carène c'est-à-dire en protrusion (pectus carinatum), soit en excavation (pectus excavatum) (22 ; 33 ; 35). Ces déformations situées au niveau de la partie antérieure du thorax progressent et évoluent avec l'âge (35). Cependant, le pectus excavatum n'est pas spécifique du syndrome de Marfan, on le retrouve assez fréquemment dans la population générale sous sa forme élémentaire. Le pectus carinatum, quant à lui, est rare chez le sujet sain n'ayant ni scoliose, ni traumatisme ancien (33).

1.3.1.10 PIEDS PLATS

Les sujets atteints du syndrome de Marfan présentent des pieds plats valgus, dès l'enfance (22 ; 33 ; 35 ; 50) : 25% des individus ont un pied plat (35). NB : On parle de valgus quand le membre est tourné à l'extérieur par rapport à l'axe du corps. Le pied va être long, étroit avec arachnodactylie (35). Ce pied plat valgus est la conséquence de l'hyperlaxité et va évoluer dans le temps et avoir un retentissement sur les articulations tibio-tarsienne et sous-astragaliennne (33). S'en suit un affaissement de la voûte plantaire interne (22 ; 50). Mc Bride ART et Gargan M (35) précisent que l'hyperlaxité au niveau des articulations du pied va entraîner des problèmes d'inconfort ainsi que des problèmes lors de la marche.



Figure 8 : Photographie de pied plat (35)

Par ailleurs, un genu valgum peut aussi arriver mais plus tardivement durant l'enfance (35).

1.3.1.11 HYPOTONIE MUSCULAIRE

On retrouve, dans le syndrome de Marfan, des muscles qui sont hypotoniques. C'est cette faiblesse musculo-ligamentaire qui favorise les déformations rachidiennes (15). De plus, cette hypoplasie musculaire et cette myalgie sont à l'origine de fatigue et de douleurs spinales (7).

1.3.2 SIGNES OCULAIRES

Les altérations au niveau des yeux touchent davantage le sexe masculin (22).

1.3.2.1 ECTOPIE CRISTALLINIENNE

Le signe oculaire majeur est l'ectopie cristalliniennne (50). Cette dernière est due à une faiblesse ou à une cassure des ligaments suspenseurs de l'œil (22). La prévalence de l'ectopie cristalliniennne varie selon les auteurs entre 40 et 80 % des patients atteints du syndrome de Marfan (8 ; 13 ; 15 ; 22 ; 24 ; 29 ; 50). C'est dès le début de l'enfance qu'apparaît habituellement la subluxation (13 ; 50). Mais il peut arriver que ce soit plus tard lorsque le patient a une vingtaine d'années (13).

Pour Lalchandani S et Wingfield M (29), il est probable que la subluxation ait lieu in utero et cette dernière est décrite comme bilatérale. Le mécanisme est le suivant : l'ectopie donne un cristallin fréquemment sphérique et de petite taille (22). Le cristallin est maintenu par la zonule qui est riche en fibrilline. Mais comme la fibrilline est réduite dans le syndrome de Marfan, cela cause une bascule ou un déplacement du cristallin (50). Occasionnellement, le cristallin peut se subluser totalement dans la chambre antérieure ou plus rarement dans la chambre postérieure de l'œil (22). La conséquence résultante est une diminution rapide de l'acuité visuelle (50).



Figure 9 : Photographie d'ectopie cristallinienne (24)

1.3.2.2 ALLONGEMENT DE LA LONGUEUR AXIALE DU GLOBE

L'allongement du globe oculaire entraîne une myopie souvent sévère (15 ; 50). Cette myopie est présente, dans 28 % des cas. La myopie est elle-même associée à un risque de décollement de la rétine accru que l'on observe dans 0,78 % des cas (13).

1.3.2.3 HYPOPLASIES IRIDIENNE OU DU MUSCLE CILIAIRE

Chez les patients atteints du syndrome de Marfan, l'iris se dilate moins en taille et plus lentement par rapport aux sujets sains. C'est le témoin d'une hypoplasie du muscle ciliaire (50).

1.3.2.4 AUTRES SIGNES OCULAIRES

Dans certains cas, la sclère peut être bleue (22). Il peut aussi y avoir des glaucomes. Le glaucome est une complication fréquente mais insidieuse. La cataracte est aussi une complication courante (24). *NB : Le glaucome est une pathologie du globe oculaire qui se caractérise par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, susceptible d'entraîner une lésion du nerf optique à son origine (sur la rétine). La cataracte est l'opacification progressive du cristallin.*

1.3.3 SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

1.3.3.1 MORPHOLOGIE DE L'AORTE CHEZ L'INDIVIDU MARFAN

La morphologie de l'aorte est spécifique chez l'individu atteint du syndrome de Marfan. L'aorte du Marfan est constituée de fibres élastiques fragmentées et désorganisées ; les cellules musculaires lisses sont peu nombreuses par rapport à la normale ; et on assiste à un dépôt de collagène et de mucopolysaccharides entre les cellules de la media. On compare parfois cet aspect à une « dégénérescence kystique de la media », même s'il n'existe pas de véritable kyste. La paroi valvulaire va s'épaissir du fait du dépôt de mucopolysaccharides au sein de la valve (13). De plus, la dégénérescence des fibres élastiques rend la paroi de l'aorte plus fragile et plus vulnérable avec des possibilités de distension diminuées. Ceci peut entraîner une dilatation aortique. La pression artérielle et la fréquence cardiaque jouent également un rôle dans l'apparition de cette dernière (13 ; 50).

1.3.3.2 DILATATION DE L'AORTE ASCENDANTE

La première manifestation cardio-vasculaire du syndrome de Marfan est la dilatation progressive de la racine aortique qui peut éventuellement mener à la dissection de l'aorte. La prévalence de la dilatation aortique chez l'individu atteint du syndrome de Marfan est supérieure à 80 % (14).

C'est une dilatation progressive caractéristique apparaissant typiquement au niveau des sinus de Valsalva « en bulbe d'oignon » et dépassant les possibilités physiologiques de l'élastine (diamètre supérieur à 5 cm) au niveau de la racine de l'aorte, à la base et dans la partie ascendante, à la sortie du ventricule gauche. 60 à 80 % des adultes atteints du syndrome de Marfan possèdent une dilatation des sinus de Valsalva (40).

La susceptibilité de l'aorte ascendante à se dilater est due à la fois à des facteurs hémodynamiques locaux et structuraux. En effet, plusieurs raisons sont avancées. En premier lieu, il a été démontré que la partie ascendante contient plus de fibres élastiques que les autres régions de l'arbre artériel et on sait, parallèlement, que le syndrome de Marfan affecte l'intégrité des fibres élastiques. En second et dernier lieu, l'aorte ascendante est la partie aortique qui est en premier soumise au stress répétitif de l'éjection du sang par le ventricule gauche. Un taux de croissance annuel dépassant les 1 cm par an est un facteur de risque de dissection (14 ; 40).

L'évolution de cette dilatation va être contrôlée par échographie, par aortographie, par IRM. L'écho-cardiographie est fréquemment utilisée pour mesurer la racine de l'aorte. L'IRM est très utile pour avoir une image de l'aorte dans sa totalité et aussi pour les patients qui ont une déformation thoracique ainsi que des asymétries de leurs racines aortiques (40).

Le risque est donc que le sujet touché par le syndrome de Marfan présente une rupture artérielle aigue. La gravité est telle que le délai pour intervenir est souvent très court. Ces complications conditionnent donc le pronostic vital (50).

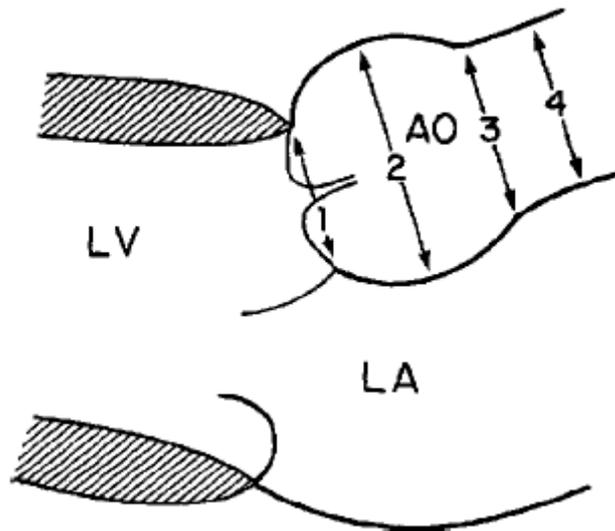


Figure 10 : Diagramme de la racine aortique vue lors de l'écho-cardiographie (13)

Le diamètre aortique doit être mesuré au niveau de l'anneau aortique (1), des sinus de Valsalva (2), de l'arête supra-aortique (3), et de l'aorte ascendante proximale (4). Dans le syndrome de Marfan, la dilatation débute habituellement au niveau des sinus de Valsalva, donc cette mesure est primordiale pour le suivi de la dilatation. Les diamètres ainsi mesurés doivent être corrélés aux valeurs normales pour l'âge et la surface du corps.

LV : ventricule gauche (left ventricular) ; LA : atrium gauche (left atrium) ; AO : aorte.

1.3.3.3 DILATATION DE L'AORTE DESCENDANTE

Les dilatations de l'aorte descendante ne concernent qu'une minorité des patients atteints du syndrome de Marfan. Seuls de rares cas de dissection ou d'anévrisme de l'aorte thoraco-abdominale ont été documentés (14). La distension de l'aorte thoracique descendante semble être la principale cause de complications de l'aorte descendante (40).

1.3.3.4 DISSECTION AORTIQUE

En général, la dissection a pour point de départ l'aorte ascendante ; ensuite, soit elle prend le chemin antérograde pour atteindre l'arche aortique, soit elle prend le chemin rétrograde pour perturber le flux sanguin de l'artère coronaire (24).

Plusieurs facteurs augmentent le risque de survenue de dissection aortique : lorsque le diamètre du sinus de Valsalva dépasse 5 cm ; lorsque la dilatation aortique est plus étendue, lorsque la vitesse de dilatation est supérieure à 1,5 mm par an ou encore lorsqu'il y a des antécédents familiaux de dissection aortique (13). Il en résulte donc que les patients, ayant un membre de leur famille ayant eu une dissection aortique, doivent être traités plus « agressivement » que ceux qui n'en ont pas (44). Si la dissection aortique entraîne l'occlusion de l'ostium coronaire, ceci peut provoquer un infarctus du myocarde (13).

Dans, au moins 65 % des cas, la dilatation de l'aorte ascendante ou la dissection, voire les deux, font suite à une régurgitation aortique (22).

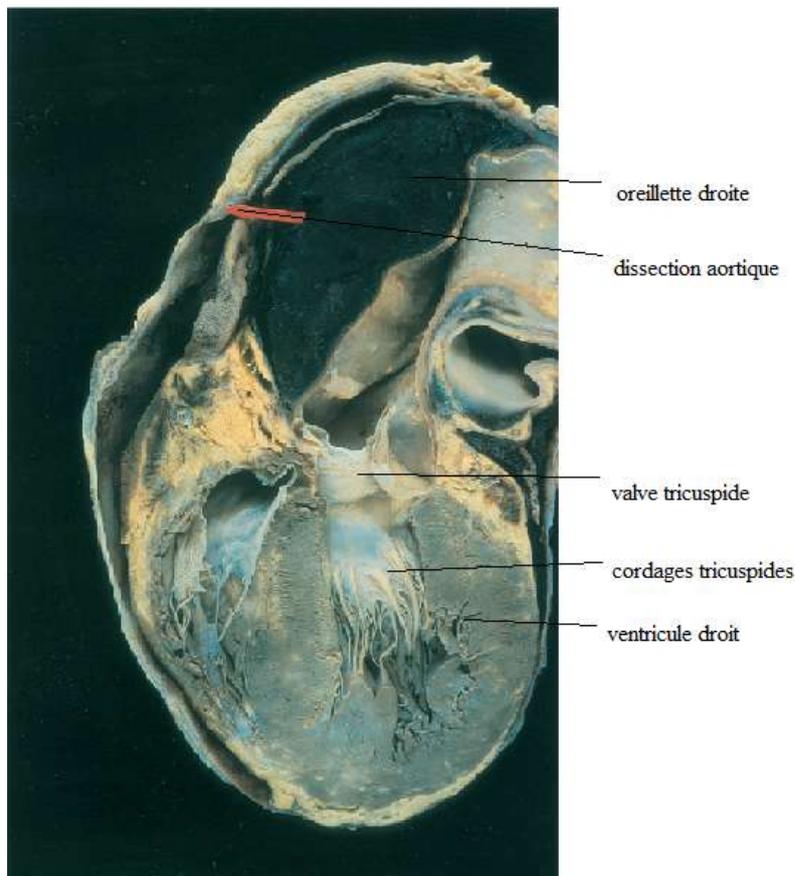


Figure 11 : Dissection aortique (3)

1.3.3.5 PROLAPSUS DE LA VALVE MITRALE (PVM)

Le prolapsus de la valve mitrale touche environ les $\frac{3}{4}$ des patients atteints de syndrome de Marfan. Il peut être compliqué par une régurgitation mitrale. Les cuspides de la valve mitrale sont surdimensionnées et distendues, les cordages tendineux peuvent se rompre. On peut donc dans certains cas être amené à réparer ou remplacer la valve quand on a un prolapsus de la valve mitrale avec régurgitation (24). Mais, l'intervention sur la valve mitrale est nécessaire chez un petit nombre de patients seulement (8).

Le prolapsus peut entraîner ou faire suite à des arythmies cardiaques avec un risque de mort subite (24). Il peut aussi prédisposer au développement d'une endocardite ou d'un arrêt cardiaque congestif (29). C'est pourquoi l'altération au niveau de la valve mitrale rend indispensable la mise en place d'une prévention de l'endocardite d'Osler (50).

Dans une récente étude sur 166 patients, plus de la moitié d'entre eux ont été identifiés par auscultation ou écho-cardiographie comme ayant un prolapsus de la valve mitrale. Dans une autre étude, l'écho-cardiographie a révélé un prolapsus de la valve mitrale chez 66 % des patients atteints du syndrome de Marfan (14).

1.3.3.6 DYSFONCTION DU VENTRICULE GAUCHE

La dysfonction du ventricule gauche dans le syndrome de Marfan semble être une conséquence de la maladie valvulaire cardiaque. Néanmoins, il a récemment été prouvé que la fonction du ventricule gauche peut être altérée indépendamment de la présence d'une pathologie cardiaque de la valve. En outre, quelques études ont pointé le fait que la fonction diastolique du ventricule gauche est également affaiblie dans le syndrome de Marfan. En effet, les études par IRM sur les fonctions systoliques et diastoliques du ventricule gauche corroborent ces hypothèses (14).

1.3.3.7 DILATATION DE L'ARTERE PULMONAIRE

La dilatation de l'artère pulmonaire est également une des manifestations cardiovasculaires du syndrome de Marfan. Elle est relativement peu connue (40). D'après une étude sur 50 patients atteints du syndrome de Marfan, 74 % (soit 37) d'entre eux présentent sur l'IRM un élargissement de la racine de leur artère pulmonaire au-delà de la limite supérieure de la normale (34,8 mm) (41).

La dilatation de l'artère pulmonaire suit le schéma de la dilatation de l'aorte. En effet, la dilatation est plus importante au niveau de la racine de l'artère pulmonaire qu'à sa partie distale. Les diamètres aortique et de l'artère pulmonaire sont corrélés : la dilatation de la racine de l'artère pulmonaire semble suivre l'implication au fur et à mesure du système cardio-vasculaire (40). Les complications découlant de la dilatation de l'artère pulmonaire sont peu importantes (14). Même si les anévrismes de l'artère pulmonaire et sa dissection sont rares, l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints du syndrome de Marfan va avoir comme conséquence de devoir se préoccuper de l'artère pulmonaire dans le futur (40). Les régurgitations pulmonaires sont décrites chez de nombreux patients touchés par le syndrome de Marfan. Cependant, les pressions sont plus importantes dans l'aorte que dans l'artère pulmonaire ce qui explique que la dilatation soit plus prononcée dans la racine aortique (14).

1.3.3.8 PARTICULARITE CHEZ L'ENFANT

Chez l'enfant atteint du syndrome de Marfan, on retrouve pour principales manifestations cardio-vasculaires le prolapsus et la régurgitation des valves mitrales et tricuspides ainsi que la dilatation de la racine aortique, spécialement au niveau des sinus de Valsalva. La fréquence de ces caractéristiques est élevée chez les enfants atteints du syndrome de Marfan et peut même atteindre les 80 %. Ces anomalies, en particulier celles provoquant une régurgitation de la valve mitrale, peuvent avoir une issue fatale dès le très jeune âge. Ces enfants peuvent également avoir des arythmies cardiaques (48).

1.3.4 SIGNES PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

Un quart des patients atteints du syndrome de Marfan présentent des complications pulmonaires (24).

2 patients atteints du syndrome de Marfan sur 3 présentent un pectus excavatum. Lorsque ce dernier est sévère, il peut être responsable de problèmes ventilatoires. Le pectus excavatum peut être réparé pour des raisons esthétiques. Il peut être à l'origine de difficultés pour les chirurgies cardiaques.

Les patients atteints du syndrome de Marfan sont plus susceptibles d'avoir un retard de cicatrisation des plaies après la chirurgie du pectus excavatum. Il faut donc éviter la correction chirurgicale chez l'enfant car, dans cette tranche d'âge, le risque de récurrence est élevé (13).

Malheureusement, les déformations du thorax soit en carène, soit en excavation, peuvent favoriser l'apparition d'un pneumothorax. La plupart du temps ce pneumothorax spontané fait suite à la rupture d'une bulle apicale (24). Ainsi, 4 à 11 % des patients développent un pneumothorax spontané associé avec une bulle apicale. Là encore, la récurrence est fréquente, c'est pourquoi les chirurgies ont peu d'indications (13). Pour les pneumothorax spontanés récurrents, on peut être amené à les traiter par pleurodèse (24). Il faut faire attention à la ventilation mécanique chez les nouveaux-nés car cela augmente leurs difficultés respiratoires du fait de la sensibilité aux pneumothorax, bulles ou aussi emphysèmes (13).

Enfin, les patients touchés par le syndrome de Marfan sont fréquemment sujets aux apnées obstructives du sommeil en collabant leur voie respiratoire. On relie ce phénomène à leur structure crânio-faciale particulière (13).

1.3.5 SIGNES AU NIVEAU DE LA PEAU ET DES TEGUMENTS

Ils sont considérés comme des critères mineurs, en raison de leur faible spécificité (7 ; 50). Les patients atteints du syndrome de Marfan ont une texture et une élasticité de peau normales, contrairement à ce que l'on trouve dans d'autres maladies du tissu conjonctif tel le syndrome d'Ehlers-Danlos (26).

On retrouve toutefois des vergetures chez 2/3 de ces patients sans qu'il n'y ait eu de prise de poids rapide, de contexte d'obésité, de grossesse ou de moments de stress répétés associés (7 ; 26 ; 50). Ces vergetures sont particulièrement frappantes pendant la puberté au niveau de la région pectorale, des cuisses, des fesses, de l'abdomen et de la poitrine (24).

On met également en évidence des hernies inguinales présentes dès la naissance ou acquises durant l'adolescence (7 ; 22 ; 24 ; 26 ; 50). Ces hernies sont souvent récidivantes (26 ; 50). Elles demandent une attention spéciale (7).

1.3.6 SIGNE AU NIVEAU DE LA DURE-MERE (SYSTEME NERVEUX CENTRAL) : ECTASIE DURALE LOMBO-SACREE



Figure 12 : Vue sagittale d'une IRM de moëlle lombo-sacrée avec ectasie durale (24)

Le signe à ce niveau est l'ectasie de la dure-mère lombo-sacrée (24 ; 26 ; 50). Il s'agit d'une dilatation ou élargissement du sac dural, essentiellement au niveau de L5-S1 (24 ; 35), visible chez plus de 2/3 des patients atteints par le syndrome de Marfan (24). Selon Judge P et Dietz HC (26) et Ades L (1), cette ectasie est même présente chez 63 à 92 % de ces patients.

La radiographie permet de diagnostiquer l'ectasie durale chez 40 % des sujets atteints du syndrome de Marfan contre 5 à 7 % de sujets sains (33). Ce pourcentage monte à 92 % avec l'utilisation systématique de l'IRM pour le diagnostic. Pour Dean JCS, les chiffres varient de 69 % d'ectasie durale chez les patients touchés par le syndrome de Marfan par CT scan et jusqu'à 95 % par IRM (13).

L'ectasie durale est un critère majeur pour diagnostiquer le syndrome de Marfan lorsqu'il est présent mais il n'est pas pour autant spécifique ni suffisant car il est retrouvé dans d'autres maladies génétiques du tissu conjonctif comme le syndrome d'Ehlers-Danlos (pour ¼ de ces patients) (26).

De plus, l'ectasie durale peut être plus ou moins sévère et cette sévérité est classée selon 3 grades (faible, modéré, sévère). La plupart des patients atteints du syndrome de Marfan appartiennent au second grade c'est-à-dire qu'ils ont une dilatation modérée (35).

En outre, cet élargissement du sac dural est la plupart du temps asymptomatique lorsqu'il est peu important mais il peut être à l'origine de douleurs dans le bas du dos, dans les fesses ou les jambes lorsqu'il est plus important (24 ; 26 ; 35). Ades L (1) le confirme : l'ectasie durale est souvent asymptomatique mais peut parfois provoquer des compressions des racines nerveuses, des maux de tête d'hypotension intra-crânienne, et ressembler à une urgence abdominale aigue. On peut avoir aussi pour conséquence des symptômes urinaires et une faiblesse motrice mais dans de rares cas (35). La chirurgie peut si nécessaire soulager le patient (26). Selon une étude sur 32 patients, l'ectasie durale a été retrouvée chez 76 % des personnes qui se plaignent de douleurs de dos et chez 41 % des personnes sans douleurs de dos (2).

Par ailleurs, l'ectasie durale réduirait l'efficacité de l'anesthésie péridurale. Aussi, une méningocèle antérieure du sacrum peut dans de rares cas compliquer le syndrome de Marfan et peut prêter à confusion lorsqu'elle donne une masse pelvienne ou abdominale (13). NB : La méningocèle est une hernie des enveloppes méningées à travers un orifice pathologique du canal rachidien. Peu fréquemment, on peut retrouver des hémorragies cérébrales ou encore d'autres maladies neuro-vasculaires associées chez ces patients atteints du syndrome de Marfan. Cependant, les anévrysmes intra-crâniens sont retrouvés de façon plus commune chez les patients touchés par le syndrome de Loeys-Dietz (13). Mc Bride ART et Gargan M (35) confirment que l'ectasie durale peut être la cause d'érosion et de dentelure au niveau des corps vertébraux et être à l'origine du développement d'une méningocèle.

1.3.7 SIGNES PSYCHOLOGIQUES

Pour De Coster PJA, Martens LCM et De Paepe A (15), les patients atteints du syndrome de Marfan présentent des handicaps neuropsychologiques à titre de difficultés accrues d'apprentissage, de difficultés d'attention. Cependant, ces déficits doivent être mieux évalués. A l'inverse, Ades L (1) affirme que le syndrome de Marfan est généralement associé à une intelligence normale.

Par ailleurs, il faut que le médecin apprenne à gérer les turbulences émotionnelles auxquelles doivent faire face les patients atteints du syndrome de Marfan face à l'annonce du diagnostic initial, face aux restrictions d'un certain nombre d'activités, face au traitement au long cours et surtout aussi face au risque d'apparition d'une complication majeure de leur maladie (29).

1.3.8 PROBLEMES SOCIAUX

Des problèmes en termes d'assurances ou de prêts hypothécaires se posent souvent chez les patients atteints du syndrome de Marfan. Cependant, les grandes compagnies d'assurance acceptent d'assurer un individu touché par le syndrome de Marfan dans des termes normaux à condition qu'il n'ait pas de problème cardio-vasculaire, ni même de déformation trop importante du thorax. De même, des problèmes pour le travail peuvent apparaître. Si bien que le poids du diagnostic et son utilité se posent parfois, tellement les conséquences sont lourdes (29).

1.3.9 SIGNES GENETIQUES

L'histoire familiale de la maladie est un critère majeur de diagnostic de syndrome de Marfan. On peut citer plusieurs signes génétiques majeurs :

- parent de premier degré présentant une atteinte répondant aux critères cliniques
- présence d'une mutation significative du gène FBN1 connue pour provoquer le syndrome de Marfan
- présence d'un haplotype hérité à proximité de FBN1, connu pour être associé sans équivoque au syndrome de Marfan
- en l'absence de cas familial/ou de mutation connue, présence d'un critère majeur dans deux systèmes différents et présence d'un critère dans un troisième système
- en présence d'un cas familial ou d'une mutation décelée, présence d'un critère majeur d'un système et atteinte d'un autre système (33).

Nous verrons par la suite dans une seconde partie les manifestations oro-faciales du syndrome de Marfan.

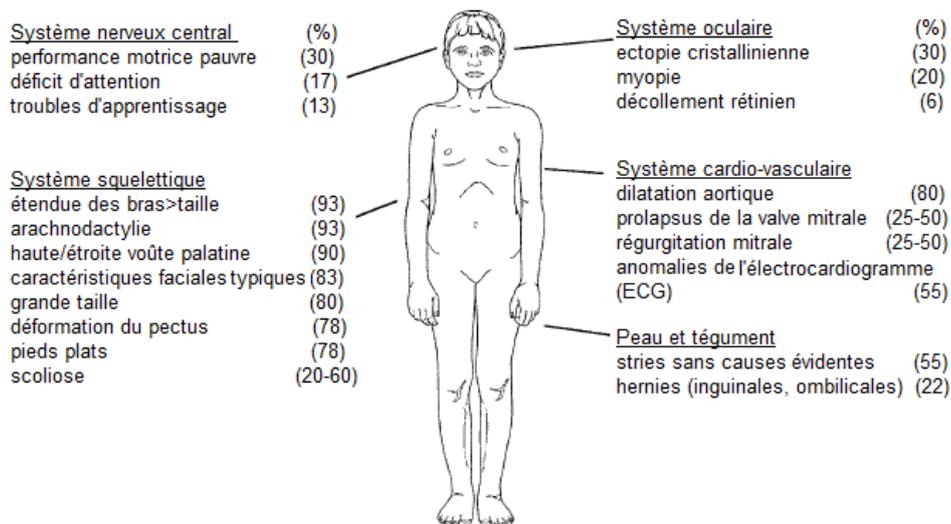


Figure 13 : Schéma présentant les principales caractéristiques retrouvées dans le syndrome de Marfan et leurs pourcentages de prévalence (52)

Tableau I. Critères de Gand 1996.

ATTEINTE SQUELETTIQUE	
MAJEURE :	présence requise d'au moins 4 critères. : <ul style="list-style-type: none">■ <i>Pectus carinarum</i>■ <i>Pectus excavatum</i> (nécessitant la chirurgie)■ Rapport envergure des bras/taille > 1,05■ Signe du poignet et du pouce■ Scoliose > 20°■ Pieds plats■ Protrusion acétabulaire■ Réduction extension des coudes < 170°
MINEURE :	<ul style="list-style-type: none">■ <i>Pectus excavatum</i> modéré■ Hypermobilité articulaire■ Palais ogival avec chevauchement dentaire■ Anomalies crâniofaciales : dolichocéphale, hypoplasie malaire, enophtalmie.
ATTEINTE OCULAIRE	
Majeure :	ectopie du cristallin
Mineurs :	cornée plate, augmentation de la longueur axiale, hypoplasie iridienne
ATTEINTE CARDIAQUE	
Majeure :	dilatation de l'aorte ascendante comprenant le sinus de Valsalva.
	Dissection aortique.
Mineure :	prolapsus mitral. Dilatation de l'artère pulmonaire.
ATTEINTE CUTANÉE	
Majeure :	néant.
Mineure :	vergetures sans rapport avec une grossesse, une variation de poids, hernies abdominales récidivantes.
ATTEINTE NEUROAXIALE	
Majeure :	dilatation du sac dural lombosacré (TDM).
Mineure :	néant.
ATTEINTE PULMONAIRE	
Majeure :	néant.
Mineure :	pneumothorax spontané. Bulle apicale.
HISTOIRE FAMILIALE	
Majeure :	<ul style="list-style-type: none">■ Parent de premier degré présentant une atteinte répondant aux critères cliniques.■ Présence d'une mutation significative du gène FIB 1 connue pour provoquer le SM.■ Présence d'un haplotype hérité à proximité de FIB 1, connu pour être associé sans équivoque au SM.■ En l'absence de cas familial/ou de mutation connue, présence d'un critère majeur dans deux systèmes différents et présence d'un critère dans un troisième système.■ En présence d'un cas familial ou d'une mutation décelée, présence d'un critère majeur d'un système et atteinte d'un autre système.

UTILISATION DES CRITÈRES DE GAND

■ En l'absence d'histoire familiale contributive
Présence de critères majeurs dans deux systèmes différents
Et
Atteinte d'un troisième système
■ Si histoire familiale contributive
Présence d'un critère majeur
Et
Atteinte d'un autre système

NB : homocystinurie exclue.

Figure 14 : Tableau répertorient les critères de Ghent (signes cliniques majeurs et mineurs du syndrome de Marfan classés par systèmes) (33)

1.4 PHENOTYPES OBSERVES EN FONCTION DE L'AGE

Les phénotypes observés varient en fonction de l'âge de l'individu atteint.

Le système squelettique est touché en premier avec le sur-développement des os longs et l'hyperlaxité ligamentaire. La grande taille persiste avec la taille à maturité aux alentours du 95^{ème} percentile mais avec de grandes variations notamment avec la taille des parents (44).

La forme antérieure de la cage thoracique change brutalement pendant l'enfance et ce n'est qu'au milieu de l'adolescence que cette forme peut être considérée comme stable et établie. C'est pourquoi on retarde une éventuelle opération du pectus excavatum jusqu'à la mi-adolescence si possible afin de réduire au maximum les récurrences (44).

La scoliose peut survenir à n'importe quel âge mais elle survient le plus souvent durant les périodes de croissance squelettique rapide (44).

La laxité des poignets et des doigts peut porter atteinte au développement de la motricité fine et à la réussite scolaire qui elle-même dépend du dessin et de l'écriture (44).

Les enfants ne se plaignent pas beaucoup du bas du dos et des articulations alors que ce sont des plaintes que l'on retrouve beaucoup chez l'adulte atteint du syndrome de Marfan (44).

La dislocation du cristallin peut survenir dès la naissance, ou se développer durant l'enfance et au début de l'adolescence. Si cette dislocation n'est pas congénitale, il est rare qu'elle devienne sévère (44).

La myopie (due en grande partie à l'allongement du globe) et l'amblyopie sont très fréquentes. L'amblyopie est marquée par la différence d'acuité visuelle entre les deux yeux due au fait que l'œil avec la meilleure vision est favorisé (44).

Le prolapsus de la valve mitrale est la caractéristique cardio-vasculaire la plus fréquemment retrouvée chez l'enfant atteint du syndrome de Marfan lors de l'examen. La progression vers une régurgitation mitrale est probable et représente la cause majeure de morbidité et de mortalité avant l'âge adulte (44).

Enfin, pour finir, en ce qui concerne la dilatation aortique, cette dernière peut aussi bien être présente dès la naissance ou aussi se développer durant l'enfance ou l'adolescence ou même dans de rares cas ne pas apparaître jusqu'à l'âge adulte ou bien partiellement (44).

Système d'organes	Caractéristique	Petite enfance	Enfance	Adolescence
Squelettique	Grande taille	+	++	+
	Arachnodactylie	++	-	-
	Déformation du thorax	+	++	-
	Scoliose	-	+	++
	Pieds plats	+	++	-
	Contracture articulaire	++	-	-
	Laxité articulaire	++	++	+
	Arthrite dégénérative	-	-	-
Oculaire	Ectopie cristallinienne	++	+	+
	Mégalocornée	++	-	-
	Myopie	++	++	+
	Décollement rétinien	-	-	-
Cardio-vasculaire	Prolapsus de la valve mitrale	+	++	+
	Régurgitation mitrale	+	+	+
	Dilatation aortique	+	++	+
	Régurgitation aortique	-	-	+
	Dissection aortique	-	-	-
Pulmonaire	Pneumothorax	-	-	+
Peau et téguments	Stries atrophiques	-	+	++
	Hernie inguinale	+	+	+
	Ectasie durale	?	?	+
Autres	Difficultés d'apprentissage	-	+	++

Probabilité de développer la caractéristique durant cette période :
 ++ très probable; + peu probable; - improbable; ? Indéterminée

Figure 15 : Tableau récapitulant les différents phénotypes observés en fonction de l'âge (44)

1.5 TRAITEMENTS GENERAUX D'UN PATIENT MARFAN

1.5.1 TRAITEMENTS SQUELETTIQUES

L'utilisation d'hormones tels les analogues de la somatostatine par exemple peut être préconisée afin de réduire la taille adulte des patients. Mais, ce n'est que rarement utilisé car la tolérance à court terme de ces oestrogènes oraux est bonne mais les effets à long terme sont méconnus (cancer oestrogène-dépendant, baisse de la fertilité). Une nouvelle piste est actuellement à l'essai avec l'utilisation de formes retards d'antagonistes du récepteur de la GH (Growth Hormone) (Pegvisomat ®) (8).

La scoliose et la déformation du pectus sont traitées soit par chirurgie, soit par corset (1 ; 24 ; 35 ; 45).

Pour les pieds plats, la plupart du temps, le traitement consiste en des orthèses. Une triple fusion est rarement nécessaire pour les pieds plano-valgus. Son rôle est d'améliorer le soulagement de la douleur, la stabilité du pied et la fonction (35).

Un préalable à toute chirurgie orthopédique est nécessaire. Un suivi cardiovasculaire minutieux est obligatoire avant toute chirurgie orthopédique. La pression sanguine est maintenue en dessous de la normale à l'aide d'anti-hypertenseurs ; et, de plus, dans la majorité des cas, une antibioprofylaxie est nécessaire en pré-opératoire. Un traitement anticoagulant peut également être mis en place (35).

1.5.2 TRAITEMENTS OPHTALMOLOGIQUES

Le principal signe du syndrome de Marfan au niveau oculaire est l'ectopie cristallinienne mais les risques de cataractes, de glaucomes et aussi de décollements rétiniens sont également majorés chez ces patients (45).

Il est ainsi recommandé d'effectuer une évaluation chez l'ophtalmologiste tous les ans pour tous les individus atteints du syndrome de Marfan (1 ; 13 ; 45). L'ectopie cristallinienne peut entraîner une luxation complète du cristallin dans le vitré. Ce fait provoque une baisse brutale de l'acuité visuelle mais qui est fort heureusement indolore. D'une manière générale, une vitrectomie associée à l'ablation du cristallin luxé est réalisée (8).

1.5.3 TRAITEMENTS CARDIO-VASCULAIRES

La prise en charge cardio-vasculaire est primordiale dès le diagnostic de la maladie effectué afin de diminuer les risques de dissection aortique. La surveillance doit être régulière pour détecter anévrisme, puis dissection, premiers stades avant la rupture aortique (45). Le traitement de la dissection de l'aorte est avant tout un traitement préventif qui repose sur des points-clés : éducation du patient, β -bloquants, suivi échocardiographique régulier, chirurgie de remplacement de l'aorte préventive (8).

Selon les recommandations actuelles, les patients atteints du syndrome de Marfan doivent prendre des β -bloquants (aténolol, nadolol, propanolol...) pour ralentir la dilatation aortique et ainsi être protégé du risque de dissection aortique (4 ; 20 ; 28 ; 45 ; 46). La logique veut que l'on protège l'aorte dès que la fragilité de l'aorte est décelée et donc avant que la dilatation ne survienne (8).

Malheureusement, 10 à 20 % des patients atteints du syndrome de Marfan sont intolérants aux β -bloquants du fait d'une maladie pulmonaire chronique obstructive, d'un asthme, d'un psoriasis, d'une dépression ou encore d'une fatigue. La solution est un traitement de substitution au verapamil (inhibiteur calcique anti-arythmique vasodilatateur). Une étude a, en effet, montré un ralentissement de la croissance aortique sous l'action du verapamil (26 ; 45).

Ainsi, d'autres drogues comme les antagonistes du calcium et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) peuvent être utilisées en remplacement des β -bloquants (7 ; 13).

Il faut rester vigilant car un traitement médicamenteux ne supplée en aucun cas la surveillance et le suivi annuel par monitoring du patient. Il vient compléter la prise en charge (45). Il ne faut aussi pas oublier que le traitement par β -bloquants doit être poursuivi après la chirurgie (48).

Une chirurgie prophylactique de remplacement de l'aorte peut être nécessaire (1 ; 20 ; 45). Elle est surtout effectuée chez les adultes atteints du syndrome de Marfan avec une aorte de diamètre supérieur à 5 cm. Ce sont les recommandations internationales actuelles (20). Elle est aussi envisagée et recommandée, lorsque le diamètre excède 4,5 cm, dans plusieurs circonstances :

- lorsqu'il existe des antécédents familiaux de dissection aortique,
- lorsque la croissance de l'aorte est rapide (supérieure à 5-10 mm par an),
- lorsqu'une insuffisance aortique significative est présente,
- lorsque la dilatation des sinus s'étend à l'aorte ascendante,
- lorsqu'il y a un haut grade d'insuffisance de la valve mitrale,
- lorsqu'une opération non cardiaque mais majeure est programmée,
- pour une femme avant une grossesse planifiée (1 ; 20 ; 45).

Mais, le risque de mort est de 1 à 2 % pour le patient touché par le syndrome de Marfan, lors de cette chirurgie (1). Par ailleurs, il y a un fort risque de re-dissection ou d'anévrisme récurrent après le remplacement de la racine de l'aorte chez un patient atteint du syndrome de Marfan (45).

1.5.4 TRAITEMENTS PULMONAIRES

Lorsque le patient atteint du syndrome de Marfan se plaint d'une douleur d'apparition brutale à la poitrine ou à la plèvre accompagnée de signes de dyspnée ou de cyanose, il faut craindre un pneumothorax spontané. Le patient doit être adressé chez un pneumologue. Une petite partie des patients touchés par le syndrome de Marfan peuvent développer une maladie pulmonaire nécessitant une greffe de poumon ou cœur/poumon (1).

Des mesures préventives sont préconisées comme l'arrêt ou l'abstinence face au tabac, éviter les sports tels la plongée sous-marine ou les vols en altitude qui nécessitent une décompression rapide (24).

1.5.5 TRAITEMENTS DES ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Dans le cadre d'une hypotension intra-crânienne sévère associée à la fuite de liquide céphalo-rachidien provenant de l'ectasie durale, une hospitalisation et l'utilisation de patchs autologues sanguins (injection de sang autologue dans l'espace péri-dural lombaire) permet de soulager le patient (1).

1.5.6 TRAITEMENTS PSYCHOLOGIQUES

Un suivi psychologique est nécessaire pour les enfants et adolescents atteints du syndrome de Marfan. Le poids de la maladie est lourd à porter tant au niveau physique que psychologique (8).

En effet, l'acceptation de la maladie est difficile, les traitements chirurgicaux sont lourds, le contexte familial est dur à gérer, la condition physique est réduite induisant une diminution de l'activité sportive et une plus grande fatigue à l'effort. Cette plus grande fatigabilité devra être prise en compte et aura des retentissements sur le choix professionnel futur de l'enfant afin « d'éviter les professions trop physiques ». Il est primordial d'entourer ces enfants, de les aider à comprendre leur maladie ce qui facilite ensuite pour eux l'acceptation de celle-ci. L'enfant doit être acteur de la prise en charge de sa maladie. De plus, l'enfant doit se sentir épaulé. Au-delà du soutien psychologique, un soutien psychomoteur doit être instauré avant l'entrée en primaire pour remédier aux problèmes de psychomotricité fine de l'enfant (8).

Une interview de plusieurs patients a été réalisée. Elle montre le lourd poids de la maladie au quotidien, sur le parcours scolaire, les opportunités professionnelles, les activités physiques du fait de leur problème de vue et de fatigabilité physique entre autres. Les patients interrogés mettent tous en exergue la nécessité pour eux de comprendre leur maladie dès que le diagnostic a été posé, et aussi l'importance et les bienfaits du soutien psychologique qui leur a été proposé. Les moqueries des autres enfants par rapport à eux, ou encore le regard différent qu'on leur porte du fait de leurs particularités physiques (grands, maigres, lunettes épaisses...) durant leur enfance, en font souvent des enfants et adultes au caractère plus introverti avec une perte de confiance en eux. Au quotidien, les patients décrivent majoritairement des problèmes pour s'habiller et conduire, entre autres. La peur liée à l'apparition d'une nouvelle complication de la maladie est présente. Ils se plient tous globalement à leur traitement de manière sérieuse. Les femmes sont très préoccupées par les problèmes liés à une éventuelle grossesse (mettre en danger leur vie, transmettre la maladie...) : c'est une source majeure d'anxiété (55).

Un bémol doit être souligné sur les résultats de cette étude car l'échantillon de malades est très réduit et surtout les malades qui ont accepté de répondre à cette enquête sont probablement ceux qui sont le plus dans l'acceptation de leur maladie et donc non représentatifs de l'anxiété de l'ensemble des patients atteints du syndrome de Marfan. Les soins dentaires étant par nature anxiogènes, l'abord du chirurgien-dentiste qui soigne une personne présentant un syndrome de Marfan doit être particulièrement rassurant et professionnel (55).

Système	Caractéristique	Traitement	Bénéfice
Ophtalmique	Perforations de la rétine asymptomatiques Sévère myopie	Coagulopathie par laser Prescription de lunettes	Eviter le décollement rétinien et la cécité Améliorer la vision/l'apprentissage
Squelettique	Scoliose	Corset orthopédique/Chirurgie	Améliorer la fonction spinale à long terme
	Croissance excessive	Traitement oestrogène pour induire une puberté précoce	Réduire la taille finale
	Laxité articulaire	Eviter les sports de contact	Prévenir la dislocation articulaire
Cardio-vasculaire	Dilatation aortique	β -bloquant	Réduire l'incidence de dissection
	Dilatation aortique	Eviter le tabac	Améliorer le résultat de la chirurgie aortique
	Régurgitation valvulaire	Bonne hygiène dentaire, antibioprophylaxie pour une extraction dentaire/une chirurgie	Prévenir de l'endocardite bactérienne subaiguë
	Prolapsus de la valve mitrale	β -bloquant	Réduire la fréquence des arythmies sévères
Autres	Grossesse associée à une dissection aortique	Conseil contraceptif, surveillance échocardiographique et β -bloquant durant la grossesse	Réduire la mortalité maternelle

Figure 16 : Tableau récapitulatif de certaines attitudes thérapeutiques à adopter et de leurs bénéfices sur les différents systèmes touchés (52)

1.6 GENETIQUE

1.6.1 MODE DE TRANSMISSION

Le syndrome de Marfan est largement héréditaire (75 % des cas), mais il peut être aléatoire, c'est-à-dire être le résultat d'une néo-mutation (25 % des cas sont donc des cas sporadiques) (1 ; 24 ; 46 ; 50). Les cas sporadiques (c'est-à-dire non issus de l'histoire familiale) sont en général les plus sévères (1). Pour Dean JCS (13), ce sont 27 % des cas qui proviennent de nouvelles mutations. Dans le cas de néo-mutation, les parents ne sont donc pas atteints (21).

Cette maladie est une affection génétique qui se transmet selon le mode autosomique dominant (1 ; 9 ; 13 ; 15 ; 22 ; 33 ; 36 ; 44 ; 46 ; 52). Sa pénétrance est complète – cela signifie qu'il n'y a pas de saut de génération- mais son expressivité est variable d'une famille à une autre mais également au sein d'une même famille et varie également en fonction de l'âge de l'individu (24 ; 50).

Un enfant dont un des parents est affecté par le syndrome de Marfan a donc 50 % de risque d'hériter de cette maladie causée par la mutation du gène (1 ; 44). Autrement dit, un parent affecté a 50 % de risque de transmettre à chaque conception l'allèle muté au nouveau-né donnant dans ce cas un enfant affecté (44). Néanmoins, cette maladie est à risque égal chez les deux sexes (4 ; 44 ; 46 ; 52). Toutes les races/ethnies sont touchées (29 ; 35 ; 46 ; 52). Aucun facteur particulier racial ou géographique ne rentre en jeu (4 ; 35).

Selon Gorlin RJ, Cohen MM et Levis LS (22), il existerait une corrélation entre l'apparition de cas sporadiques du syndrome de Marfan et l'âge du père au moment de la conception de l'enfant. En effet, plus le père est âgé au moment de la conception, plus le risque de Marfan pour l'enfant augmente (52). Il peut en être déduit donc que la plupart des mutations se produisent au sein du spermatozoïde (44).

1.6.2 LOCALISATION DES GENES RESPONSABLES

Il existe des formes de syndrome de Marfan où prédominent soit les signes squelettiques, soit les signes cardiaques, soit ceux oculaires ; parfois même, des formes où seul un organe est touché. Toutes ces formes sont le résultat de multiples mutations différentes (26 ; 33). On peut donc dire que le syndrome de Marfan est caractérisé par sa pléiotropie et sa variabilité (44). Variabilité car les membres d'une même famille qui ont la même mutation peuvent avoir un phénotype différent (organes différents touchés, sévérité des manifestations, âge d'apparition des signes...) Il existe donc une hétérogénéité phénotypique (26 ; 44).

1.6.2.1 SYNDROME DE MARFAN DE TYPE 1 (MFS1)

Le type 1 est le syndrome de Marfan classique. C'est le plus commun (54). Il résulte d'une mutation au niveau du gène FBN1 codant pour la fibrilline 1 situé sur le chromosome 15q21 (5 ; 15 ; 33 ; 36 ; 50 ; 52 ; 54).

Les pourcentages varient. Le syndrome de Marfan résulterait de mutations au niveau de FBN1 dans 66 à 93 % des cas (1 ; 13 ; 50).

Le gène FBN1 a une taille de 235 Kb (50). La partie fonctionnelle s'étend sur 65 exons, chacun d'entre eux pouvant faire l'objet d'une mutation (24). On dénote aujourd'hui plus de 600 (500 pour (26)) mutations différentes (50). Ces mutations peuvent se produire à n'importe quel endroit du gène et entraînent soit juste un déficit quantitatif soit en plus un déficit fonctionnel de la fibrilline (4 ; 33)

La plupart de ces mutations sont spécifiques d'une famille. Les mutations sont multiples et, de plus, des phénotypes très divers (quelques signes isolés présents ou bien forme complète de la maladie...) peuvent être le résultat d'une même mutation (50). Ainsi, la plupart du temps, aucune corrélation génotype-phénotype n'existe, hormis pour les formes néonatales (formes les plus sévères) du syndrome de Marfan qui ont leurs mutations qui sont situées dans les exons 24-32 (33). Le syndrome classique de Marfan de type I semble quant à lui être corrélé avec des mutations changeant un résidu cystéine ou un résidu indispensable pour la liaison avec le calcium (40).

Les phénotypes moins sévères, quant à eux, semblent être causés par des mutations localisées au niveau des exons 59-65 (soit les 7 derniers exons de FBN1) (40).

Enfin, la grande majorité de ces mutations sont des mutations faux-sens (environ les 2/3 des mutations de FBN1) qui altèrent un seul acide aminé sur les 2871 acides aminés que compte la protéine. La plupart de ces mutations faux-sens interviennent au sein des EGF-like domaines et vont perturber voire rompre la liaison avec le calcium et/ou modifier la structure secondaire du domaine (40). L'étude de ces mutations est coûteuse et difficile du fait de leur grande diversité (52).

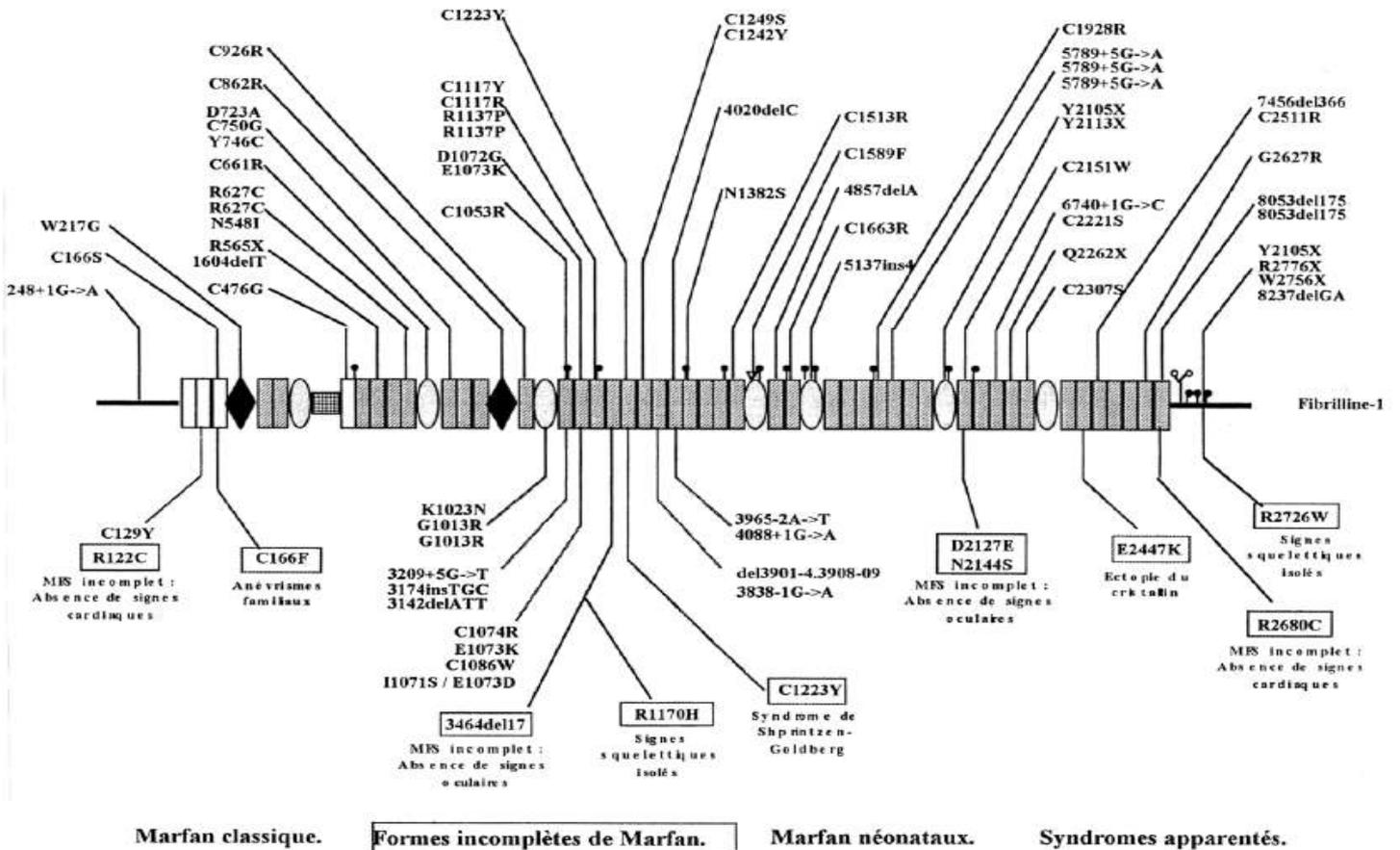


Figure 17: Représentation schématique des mutations du gène FBN1 en fonction de leur répartition (33)

1.6.2.2 SYNDROME DE MARFAN DE TYPE 2 (MFS2)

Le syndrome de Marfan de type 2 représente 10 % des cas de Marfan. Le MFS2 est très proche du syndrome de Marfan classique (MFS1) (4 ; 54). Sauf que l'on n'a pour l'instant jamais constaté d'ectopie cristallinienne chez un MFS2. Néanmoins, étant donné que certains patients MFS1 ne présentent pas non plus ces signes cliniques, ce n'est pas un critère pertinent de diagnostic différentiel (4).

Les mutations génétiques associées au MFS2 sont localisées sur le chromosome 3 ou sur le chromosome 9 (4). Ce sont principalement les mutations au niveau du gène codant pour le récepteur du TGF β TGFBR2 (chromosome 9) (1 ; 13 ; 4 ; 50 ; 54) et accessoirement au niveau du gène pour le récepteur TGFBR1 (chromosome 3) qui sont les causes de ce syndrome (4). Ces mutations ont été mises en évidence plus récemment que celles au niveau du gène FBN1 (1).

Une mutation au niveau de TGFBR1 ou TGFBR2 n'est pas exclusivement reliée au syndrome de Marfan et les phénotypes qui en résultent sont très hétérogènes (50). En effet, des mutations au niveau de ces gènes peuvent être à l'origine d'autres syndromes proches du syndrome de Marfan. Par exemple, le syndrome de Loeys-Dietz pour TGFBR1 et TGFBR2 ; ou aussi, l'anévrisme aortique thoracique familial pour TGFBR2 (13).

Seule une analyse génétique permet de distinguer MFS2 de MFS1 (4). Il est pourtant très important de distinguer ces deux formes car le MFS2 aurait une évolution clinique plus préoccupante avec un risque de dissection aortique plus précoce que dans le MFS1 (4 ; 50).

1.7 PHYSIOPATHOLOGIE

1.7.1 COMPOSITION DU SYSTEME DE FIBRES ELASTIQUES

Les différentes macromolécules présentent au sein de la matrice extracellulaire (MEC) donnent au tissu conjonctif ses propriétés mécaniques et physicochimiques (33). Le système de fibres élastiques représente avec le collagène, la majeure partie de la matrice extracellulaire insoluble qui entre dans la composition de nombreux tissus (artère, ligament, poumon, derme...). Ce système de fibres élastiques se divise en 2 groupes distincts : l'élastine et les microfibrilles. L'élastine forme un noyau réticulé central autour duquel les microfibrilles s'installent en périphérie (53).

1.7.1.1 FORMATION DE L'ELASTINE

L'élastine mature est formée à l'aide d'un précurseur, la tropoélastine, qui va être déposée sur les microfibrilles et réticulée par la lysyl-oxydase (53).

1.7.1.2 DIFFERENTS TYPES DE SYSTEMES DE FIBRES ELASTIQUES

Il existe 3 sortes de systèmes de fibres élastiques en fonction de la proportion d'élastine et de microfibrilles présentes mais aussi en fonction de leur arrangement spatial entre eux. Ces trois types sont : les fibres élastiques, les fibres d'élaunine et enfin les fibres d'oxytalane. Une grande quantité d'élastine est présente dans les fibres élastiques alors qu'à l'inverse, les fibres d'élaunine ne contiennent qu'un faible pourcentage d'élastine. Les fibres d'oxytalane sont organisées en faisceaux dépourvus d'élastine (53).

1.7.1.3 DIFFERENTS TYPES DE MOLECULES MICROFIBRILLAIRES

Un grand nombre de molécules microfibrillaires est répertorié. On trouve entre autres : les fibrillines ; les microfibrilles associées aux glycoprotéines (MAGPs) ; les protéines agglomérées au TGF β latent (LTBPs) ; les microfibrilles associées aux protéines (MFAPs) ; les fibulines ; les décorines ; les émilines ; les versicanes ; les vitronectines et aussi les collagènes de type VI, VIII et XVI (53).

Les monomères de fibrillines vont polymériser dans les microfibrilles (46).

La fibuline-5 (dont l'autre nom est DANCE) est située à l'interface entre l'élastine et les microfibrilles. Cette localisation privilégiée lui confère un rôle d'alignement et de réticulation de l'élastine sur les microfibrilles.

La MFAP-1 est, quant à elle, une molécule microfibrillaire incontournable de l'intégrité structurale (53).

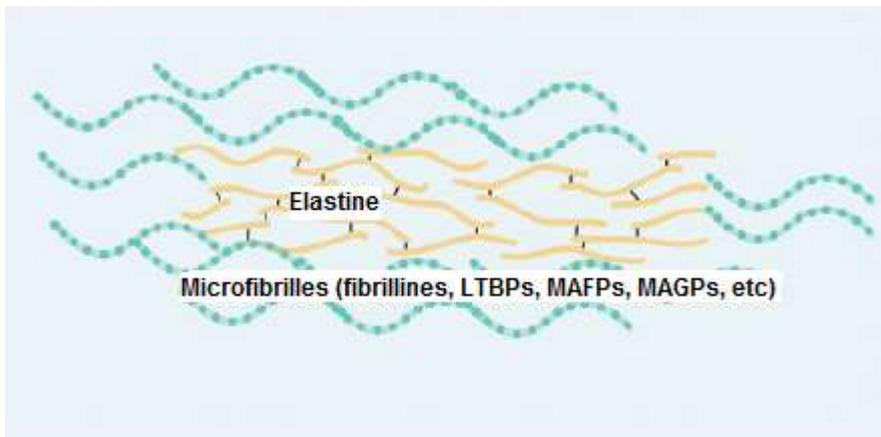


Figure 18 : Schéma des microfibrilles (53)

1.7.2 FIBRILLINES

1.7.2.1 DIFFERENTS TYPES

Parmi les fibrillines, deux sortes de fibrillines ont été clairement identifiées : la fibrilline 1 et la fibrilline 2. La fibrilline 1, quand elle est anormale, va être à l'origine du syndrome de Marfan. La fibrilline 2 va, quant à elle, être responsable d'une forme congénitale d'arachnodactylie contracturante. Comme nous l'avons déjà décrit, la fibrilline 1 est codée par un gène de plus de 200 Kb (FBN1) situé sur le chromosome 15, tandis que la fibrilline 2 est codée par un gène située sur le chromosome 5 (33).

1.7.2.2 STRUCTURE

Les fibrillines sont des glycoprotéines riches en cystéine (33 ; 53). Leur poids moléculaire est de 350 kDa (13 ; 33 ; 53). Les fibrillines proviennent d'un précurseur de 375 kDa qui est préparé et sécrété dans la matrice extracellulaire (13). Le Parc JM, Molcard S, Tubach F et coll. (33) décrivent la structure des fibrillines comme suit : « Leur configuration ultrastructurale révèle une disposition comparable à un collier de perles dont les filaments en intervalles sont doués de propriétés d'extensibilité spécifiques et limitées (40-100 nm) sans pouvoir de déformabilité, au contraire de la fibre élastique ». 2871 acides aminés composent la fibrilline (4 ; 33). La fibrilline possède de nombreux modules répétés analogues aux modules de « l'epidermal growth factor » (EGF) avec une séquence caractéristique nécessaire à la liaison du calcium (cbEGF) (33 ; 46 ; 53). De plus, elle a une seconde séquence répétée : celle-ci est riche en cystéine et est analogue à la protéine liant le TGF β (transforming growth factor β) (33).

1.7.2.3 DISTRIBUTION

Découverte en 1986, la fibrilline a une distribution ubiquitaire (33). Elle constitue la protéine essentielle de la matrice extracellulaire de nombreux tissus (peau, tendons, muscle, vaisseaux sanguins, plèvre, périoste, cartilage). La fibrilline est présente très largement chez une multitude d'organismes et non pas seulement chez l'humain (52).

Au sein des structures microfibrillaires, les fibrillines peuvent être soit associées à l'élastine, soit localisées au sein d'agrégats isolés. Ainsi, au sein de la zonule oculaire, le réseau de fibrilline est isolé (33).

Leur localisation est variable en fonction de l'âge. A partir de 10 à 11 semaines de gestation, la fibrilline 1 est présente au sein du tissu conjonctif immature. Ensuite, la 16^{ème} semaine voit une expression de la fibrilline 1 particulièrement importante au niveau du périchondre des os longs et des phalanges. De la 20^{ème} semaine de gestation à la fin de l'adolescence, un taux élevé de fibrilline 1 est observé au sein du cartilage de croissance avec une fibrilline 1 agglutinée en amas autour des chondrocytes. Chez l'adulte jeune, le réseau de fibrilline 1 est très dense au niveau du périoste. Le marquage de la fibrilline des vaisseaux osseux est net. Par contre, le marquage du réseau fibrillaire du tissu osseux adulte est beaucoup moins élevé à la surface de l'os trabéculaire et des lacunes ostéocytaires (33).

1.7.2.4 ROLES

L'ubiquité de leur distribution permet de penser que ce sont des protéines aux rôles importants au sein de l'organisme (52). En effet, McBride ART et Gargan M (35) confirment que : « la fibrilline de type 1 est un constituant des microfibrilles, structures de la matrice extracellulaire largement distribuées dans l'organisme. Cela explique l'extrême diversité des signes cliniques rencontrés dans le syndrome de Marfan et la difficulté parfois à en faire le diagnostic ».

Le rôle fonctionnel de la fibrilline est encore mal connu (35 ; 50). Elle a 2 fonctions principales : d'une part, assurer le soutien des matrices extracellulaires ; d'autre part, réguler l'action du TGF β (car elle a une séquence homologue avec la protéine porteuse du TGF β) (50).

Une fibrilline anormale a pour conséquence première de diminuer l'élasticité du tissu dans lequel elle se trouve. De ce fait, cela peut conduire à une dissection aortique par augmentation de la rigidité de la paroi aortique (52). Chez l'individu sain, la fibrilline exerce un contrôle négatif sur la croissance durant la morphogénèse, notamment au niveau du squelette, différent de son rôle physiologique au sein de la paroi aortique (33).

Le Parc JM, Molcard S, Tubach F et coll. (33) confirment ces rôles en déclarant : « la fibrilline joue un rôle fondamental à la fois dans la régulation de croissance et la régulation fine des propriétés des tissus élastiques soumis à des contraintes cycliques et permanentes (œil, paroi aortique) ». La fibrilline 1 est donc indispensable à une élastogénèse, une élasticité et une homéostasie des fibres élastiques normales (35).

1.7.3 INTERACTION DES PROTEINES MICROFIBRILLAIRES AVEC LE TGF β

Les microfibrilles entrent dans la régulation du TGF β (53). Les microfibrilles confèrent des propriétés biomécaniques importantes pour la connexion, l'ancrage et le maintien des tissus et organes (24).

Le TGF β est un facteur de croissance. Il induit des séries d'évènements cellulaires comme la synthèse et la « déposition » de la matrice ; la différenciation et la prolifération cellulaire ; l'arrêt du cycle cellulaire et aussi l'apoptose. Le TGF β est sécrété par les cellules, sous la forme d'un petit complexe dimérique comprenant un pro-peptide latent qui lui est associé (LAP). Ces petits dimères de TGF β et LAP constituent un autre complexe dénommé petit complexe latent (SLC). Par la suite, un grand complexe appelé large complexe latent (LLC) va se former par la réunion des résidus cystéines de LAP et de LTBP1 (protéine de type 1 agglomérée au TGF β latent). Les LTBPs sont reliées structurellement aux fibrillines et appartiennent à la famille des protéines LTBP/fibrillines qui comprend les fibrillines 1, 2, 3 et les LTBP1, 2, 3, 4. La LTBP1 forme une liaison avec la fibrilline 1 alors que la LTBP3 ne peut pas quant à elle se lier à la fibrilline 1 (53).

En résumé, la fibrilline 1 va interagir avec de nombreuses cellules de surface et des protéines extracellulaires (dont les LTBPs). Les LTBPs vont, quant à elles, interagir et cibler le TGF β latent de la matrice (46).

1.7.4 PATHOGENESE DU SYNDROME DE MARFAN

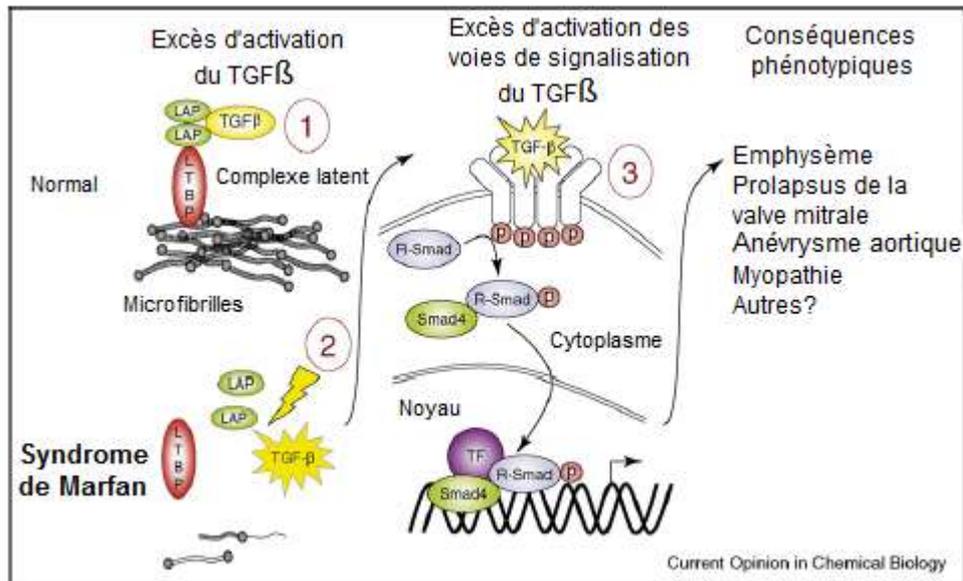


Figure 19 : Modèle de régulation normale du TGFβ par les microfibrilles et les perturbations dues aux déficiences microfibrillaires dans le syndrome de Marfan (46)

Explication du schéma :

1 sur le schéma : Quand tout est normal, les microfibrilles extracellulaires vont établir une liaison avec le large complexe latent du TGFβ, composé d'une cytokine mature (TGFβ), d'un peptide latence associé (LAP) et d'une des trois protéines liées au TGFβ latent (LTBPs). Cette liaison empêche la libération de TGFβ sous forme active. (4) En effet, cette liaison (ou complexe) ainsi formée a essentiellement deux rôles. Premièrement, il va contrôler et inactiver l'activité du TGFβ au sein de la matrice, (6) car les LTBPs liées aux fibrillines vont maintenir le TGFβ dans un état inactif. (4) Deuxièmement, cette liaison peut permettre de cibler et concentrer le TGFβ dans un site spécifique. En résumé, ce complexe organise la régulation et les contrôles temporel et spatial de l'activité du TGFβ au sein de la matrice (46).

2 sur le schéma : En l'absence de microfibrilles suffisantes, comme c'est le cas par exemple dans le syndrome de Marfan, l'échec de la séquestration matricielle du large complexe latent se traduit par une activation du TGFβ libre (46).

3 sur le schéma : Le TGFβ ainsi retrouvé sous sa forme libre et activée va interagir avec son récepteur situé sur la surface de la cellule entraînant la phosphorylation du récepteur activant les protéines Smad (R-Smads 2 et 3). Ce dernier récepteur va ensuite se lier au Smad 4, les deux vont se déplacer du cytoplasme vers le noyau, où ils vont, en combinaison avec les facteurs de transcription (TFs), induire les réponses transcriptionnelles induites par le TGFβ (46).

Les gènes activés par la fixation du TGFβ sur son récepteur vont donc avoir des répercussions phénotypiques dans le syndrome de Marfan comme le développement d'un emphysème, les changements myxomateux de la valve mitrale et le prolapsus de la valve mitrale, la formation d'un anévrisme aortique et la myopathie du muscle squelettique.

Les scientifiques pensent qu'en diminuant l'effet du TGFβ, en diminuant l'expression du récepteur du TGFβ ou en inhibant les activateurs du TGFβ (comme par exemple, la thrombospondine-1), une diminution des signes cliniques du syndrome de Marfan pourraient être observés. Des espoirs sont ainsi portés par un nouveau médicament : le LOSARTAN®, que nous décrirons ensuite dans le traitement d'avenir (46).

1.7.5 DIFFERENTS MODELES DE PHYSIOPATHOLOGIE

Le syndrome de Marfan est donc dû à des mutations qui vont aboutir à des défauts au niveau de la synthèse, de la sécrétion, de la modification, de la stabilisation, de l'incorporation, et de l'assemblage de la protéine FBN1 (24).

Jusqu'à présent, trois modèles de physiopathologie du syndrome de Marfan ont été proposés (40).

Un monomère de fibrilline mutant interrompt l'assemblage des molécules normales de fibrilline 1 au sein des microfibrilles ou bien ce monomère de fibrilline mutant est lui-même incorporé au sein des microfibrilles. Ici, la sévérité de la maladie est liée au taux de protéines mutantes (40).

Les deux autres hypothèses sont basées sur des modifications de l'homéostasie tissulaire des fibres élastiques et l'augmentation de la susceptibilité de la fibrilline à la protéolyse (40).

C'est ce que l'on a longtemps pensé. En effet, la physiopathologie du syndrome de Marfan était entièrement basée sur la fragmentation sévère et la réduction des fibres élastiques dans les tissus affectés (7). Cette observation conduisait à l'hypothèse suivante jusqu'à récemment: le principal facteur étiologique du syndrome de Marfan semblait être la déficience structurale de la protéine fibrilline 1 (7 ; 14). Les microfibrilles étant essentielles pour l'élastogénèse et la formation des fibres élastiques étant pratiquement complète dès le début de la vie post-natale, on pensait donc que le syndrome de Marfan était une maladie structurale causée par une déficience des microfibrilles (14). Cette hypothèse permettait d'expliquer la pathologie aortique mais ne concordait pas avec les autres caractéristiques cliniques observées telles la croissance exacerbée des os longs, l'hypoplasie musculaire ou encore l'épaississement des valves cardiaques (7).

Un quatrième modèle de physiopathologie a été avancé dans une récente étude par Neptune et coll (2003) (38). Les études sur des souris mutantes de fibrilline 1 ont récemment permis de bouleverser cette vision « mécaniste ».

Les souris mutantes MFS ont montré une teneur en élastine normale et une architecture normale des fibres élastiques dans le début de la vie post natale, en dépit d'une sévère et précoce déficience des microfibrilles. Cependant, à cause de l'absence de connexions appropriées entre les fibres élastiques et les cellules musculaires lisses, due à l'absence de la fibrilline 1, une fragmentation et une désorganisation des fibres élastiques sont observées ainsi qu'un excès de production des enzymes de dégradation de la matrice par les cellules (MMP 2 et 9) et toutes les caractéristiques de la nécrose kystique de la media.

Une calcification des fibres élastiques, une inflammation des vaisseaux sanguins et une hyperplasie de l'intima dues à la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses sont aussi décrites. Ces données sont donc importantes et prouvent que la fibrilline 1 et les microfibrilles ne sont pas nécessaires à la formation des fibres élastiques comme on le pensait avant mais plutôt qu'elles contribuent à l'homéostasie des fibres élastiques dans la vie post-natale (14 ; 26).

Ensuite, d'autres expériences sur les souris viennent compléter ce modèle de physiopathologie. Dans cet article, sont relatées les expériences menées sur des souris homozygotes pour une délétion hypomorphique ($mg\Delta$) du gène *FBN1* qui modélise la forme néonatale du syndrome de Marfan. Ces expériences ont suggéré que la fibrilline 1 exerce bien un rôle dans la régulation du $TGF\beta$ (46).

De nombreuses personnes affectées par le syndrome de Marfan présentent une maladie obstructive chronique du poumon et une prédisposition pour le pneumothorax en relation avec une altération du tissu pulmonaire. Néanmoins, les souris homozygotes $mg\Delta$ affichent un élargissement des sacs alvéolaires distaux à leur naissance sans signes d'inflammation ni autre destruction du tissu pulmonaire. Chez ces souris, on observe une élévation de la concentration du $TGF\beta$ libre dans le poumon (excès d'activation du $TGF\beta$ plutôt qu'excès de production). L'administration systémique d'anticorps neutralisant le $TGF\beta$ réduit le taux de $TGF\beta$ libre (19 ; 46).

Connie Ng et Dan Judge ont réalisé des études sur des souris hétérozygotes pour une mutation structurale de la fibrilline 1 (substitution d'une cystéine dans le module *cbEGF* ; C1039G). Ces expériences sous-tendent une corrélation entre les altérations retrouvées au niveau de la structure des valves mitrales et l'augmentation de la prolifération cellulaire, la baisse de l'apoptose cellulaire et la hausse anormale et exagérée de l'activité du $TGF\beta$. A l'aide d'un antagoniste du $TGF\beta$, ils sont parvenus à prévenir l'installation des anomalies au niveau des valves mitrales et restaurer un phénotype normal (46).

En outre, d'autres analyses ont abouti à ce type de conclusion au niveau de la dure-mère et de la paroi aortique et au niveau des muscles squelettiques. En effet, l'activation et les voies de signalisation du $TGF\beta$ sont excessivement élevées : au niveau de la dure-mère chez des souris homozygotes mgR/mgR ; et au niveau de la paroi aortique et des muscles squelettiques chez des souris C1039G/+ (46).

La déficience en fibrilline 1 chez des souris a montré chez elles une dérégulation du TGF β au niveau de son activation, de sa transmission, entraînant une apoptose au cours de la formation du poumon. L'utilisation périnatale d'un antagoniste du TGF β permet de diminuer l'apoptose et de restaurer le cloisonnement alvéolaire (38 ; 40). L'activation du TGF β va donc contribuer à développer un emphysème, des anévrysmes aortiques et une hypoplasie musculaire observés dans le syndrome de Marfan, et l'utilisation d'anticorps du TGF β permet de bloquer ces changements (10 ; 23 ; 38).

Aussi, la paroi aortique chez les souris modèles MFS montrent des séquences fragmentées de fibres élastiques, une paroi aortique épaissie par l'excès des dépôts matriciels (incluant collagène, élastine, et protéoglycanes) et une expression excessive de MMP2 et MMP9. Les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire ont un noyau enrichi en Smad2 phosphorylée (pSmad2), un marqueur direct des voies de signalisation du TGF β et une augmentation de certains produits tels le CTGF « connective-tissue growth factor ». Jennifer Habashi et Dan Judge ont prouvé dans un essai randomisé et à l'aveugle que l'utilisation d'un anticorps neutralisant le TGF β réduit la croissance de la racine de l'aorte et améliore l'architecture de la paroi aortique (réduction de l'épaisseur de la paroi, baisse du dépôt de collagène et amélioration de la maintenance des fibres élastiques) (23).

En accord avec toutes ces observations, des similitudes ont été retrouvées dans la pathogenèse avec d'autres maladies du tissu conjonctif impliquant également un rôle important du TGF β dans la pathogénèse de formation d'anévrysme (14).

Des expériences ont été menées afin de préciser le rôle des fibres d'oxytalanine dépourvue d'élastine situées dans le ligament alvéolaire (53).

Tout d'abord, on a prélevé des cellules du ligament alvéolaire chez un patient affecté par le syndrome de Marfan de type 1 présentant une parodontite sévère. Le patient présente une mutation au niveau du gène FBN1. En effet, l'acide aminé Asn a été remplacé par l'acide aminé Ser en place 2144 (N2144S) dans le domaine 32nd cbEGF. La position N2144S dans la fibrilline 1 est connue pour modifier une partie de la liaison avec le calcium au sein du domaine 32nd cbEGF. Les conséquences rapportées de la mutation au niveau de l'acide aminé sont une augmentation de la flexibilité au niveau du peptide de la colonne vertébrale (53).

Les cellules du ligament alvéolaire chez 2 types de patients : le patient précédent qui a la mutation N2144S et un autre patient sain volontaire ont été immortalisées puis cultivées. Ces cellules expriment des molécules caractéristiques des cellules du ligament alvéolaire en culture telles que l'asporine, la périostine, l'ostéocalcine et la sialoprotéine osseuse (53).

L'implantation de ces cellules mélangées avec de l'hydroxyapatite pendant 4 semaines a mis en évidence, grâce à l'anticorps fibrilline 1 anti-humain, la formation d'un réseau élaboré de fibrilline 1 à partir des cellules du sujet sain contrairement aux cellules du sujet affecté par le syndrome de Marfan qui ne permettent que la formation d'un assemblage imparfait de microfibrilles (53).

De même, la vimentine humaine se forme de façon organisée à partir des cellules du sujet sain entre les particules d'hydroxyapatite contrairement aux cellules du patient atteint du syndrome de Marfan qui sont certes liées aux particules également mais avec un alignement irrégulier (53).

Dans le ligament alvéolaire des souris avec fibrilline 1 hypomorphe, l'alignement des cellules est désorganisé. Ce qui nous amène à penser que la fibrilline 1 normale est nécessaire au bon alignement des cellules et à une architecture tissulaire correcte du ligament alvéolaire. D'autres études viennent corroborer ces hypothèses : une souris mutante sans Fbn1 développe des vaisseaux sanguins anormaux avec leur paroi interne désorganisée (53).

Par conséquent, on comprend donc que la pathogénèse du syndrome de Marfan est causée par des mutations dans le réseau des différents composants de la signalisation du TGF β . Le nouveau paradigme est le suivant : la séquestration matricielle régule étroitement l'activation locale du TGF β latent. Les voies de signalisation du TGF β deviennent ainsi une cible privilégiée pour contrecarrer la progression de l'anévrisme dans le syndrome de Marfan, à l'aide de moyens thérapeutiques pharmacologiques. On se rend aussi compte, de par l'importante implication du TGF β dans la pathogénèse du syndrome de Marfan, que la variabilité clinique de Marfan s'explique en partie par les nombreux intervenants pouvant être modifiés dans le réseau de signalisation du TGF β (46).

La définition du syndrome de Marfan s'est modifiée passant d'une maladie structurelle du tissu conjonctif à une anomalie de développement avec de vastes et complexes effets sur la morphogénèse et la fonction d'une multitude d'organes (46).

Enfin, les expériences sur les souris ont permis d'éclaircir la pathogenèse de la fibrilline et l'organisation des microfibrilles, conduisant ainsi à une meilleure compréhension de la maladie (24).

1.7.6 TRAITEMENT D'AVENIR : LE LOSARTAN®

Les espoirs thérapeutiques reposent aujourd'hui sur le contrôle de régulation de l'activité du TGF β . Un modèle de Marfan chez la souris montre que le contrôle de l'activité du TGF β réduit le phénotype. Ces traitements qui pourraient ralentir ou prévenir l'anévrisme aortique mais, aussi, atténuer les manifestations de la maladie, représentent ainsi un grand espoir (26 ; 45).

Une piste prometteuse est l'utilisation du LOSARTAN® (un bloqueur du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (ARB)), agent antihypertenseur permettant d'atténuer la signalisation du TGF β , de neutraliser le TGF β en baissant la pression sanguine et réduisant la fibrose sur des modèles animaux avec des maladies rénales chroniques et des cardiomyopathies (19 ; 23 ; 38). Chez les modèles expérimentaux, le LOSARTAN® a permis de stopper la croissance aortique, de bloquer le développement de signes histologiques d'anévrisme aortique, d'avoir un effet bénéfique sur l'hypoplasie musculaire et de diminuer les changements emphysémateux du poumon, même à l'âge adulte (23 ; 38). Le LOSARTAN® réduit l'expression des ligands et récepteurs du TGF β et limite également la production de puissants activateurs du TGF β comme la thrombospondine-1. Des essais cliniques randomisés chez l'homme sont aujourd'hui en cours sur cette molécule (19).

L'étude de l'effet du LOSARTAN® sur la formation des calcifications pulpaire serait d'un grand intérêt pour la compréhension du rôle du TGF β sur la différenciation des odontoblastes.

1.8 DIAGNOSTIC POSITIF

1.8.1 LES CRITERES DE GHENT

Pendant longtemps, le diagnostic a reposé sur la seule association de signes squelettiques et d'une histoire familiale évocatrice (8).

Une première publication berlinoise datant de 1986 de Beighton et coll. énonce les critères diagnostiques du syndrome de Marfan, ils seront revus de manière plus précise et spécifique en 1996 par les critères de Ghent « Ghent criteria » par De Paepe et coll (13 ; 15 ; 36 ; 45).

1.8.1.1 CONTENU

Ces nouveaux critères intègrent les données génétiques (8 ; 50) et clarifient les caractéristiques oculaires et squelettiques par rapport à la précédente classification (8).

Dans la nosologie de Ghent, les caractéristiques physiques sont réparties en sept systèmes (13).

On peut avoir soit un critère majeur apporté par un système, soit une participation du système seulement (13). Un critère majeur est une caractéristique clinique typique du syndrome et retrouvée que rarement dans la population générale. A l'inverse, un critère mineur est présent chez l'individu malade mais est aussi souvent présent dans la population générale. Exemples de critères majeurs : longs membres, scoliose, pectus carinatum, pectus excavatum, ectopie cristallinienne, dilatation et/ou dissection de l'aorte ascendante, régurgitation aortique et ectasie durale. Exemples de critères mineurs : hypermobilité articulaire, palais haut, dolichocéphalie, rétrognathie, cornée plate, prolapsus de la valve mitrale, dilatation ou dissection de l'aorte thoracique, pneumothorax spontané, et hernies récurrentes (54).

Un diagnostic de syndrome de Marfan demande un critère majeur dans deux systèmes avec participation d'un troisième système, s'il n'y a pas d'histoire familiale de la maladie. Par contre, s'il y a une mutation génétique dans la famille existante, seulement un critère majeur dans un système avec participation d'un deuxième système est nécessaire à l'établissement du diagnostic (13 ; 54).

Enfin, les systèmes oculaires, cardiovasculaires et squelettiques apportent soit des critères majeurs soit des participations de systèmes. Les systèmes pulmonaires et cutanés apportent, quant à eux, seulement des participations de systèmes. A l'inverse, les systèmes de la dure-mère et de l'histoire génétique/familiale donnent seulement des critères majeurs (13 ; 54).

1.8.1.2 INTERETS

La nosologie de Ghent apporte des lignes directrices bien plus précises pour arriver à différencier le syndrome de Marfan d'un certain nombre d'autres maladies du tissu conjonctif. Ces autres maladies ont certaines caractéristiques en commun avec le syndrome de Marfan et des différences (par exemples, ce peut être : l'histoire de la maladie, la réponse au traitement, la cause génétique, certaines manifestations...) (46). Ces critères permettent donc de différencier : les patients qui sont atteints et nécessiteront un suivi avec prophylaxie, traitements médical et chirurgical afin de prévenir les complications aortiques ; de ceux qui, ne sont pas affectés (13 ; 45).

1.8.1.3 LIMITES

Malgré tout, même si la nosologie de Ghent définit un certain nombre de critères cliniques, les cliniciens ne peuvent pas toujours se servir d'elle sur les patients en pédiatrie. C'est souvent le cas chez les enfants qui sont atteints de la maladie par une mutation sporadique (1). Par conséquent, cette classification doit être utilisée pour le diagnostic clinique chez l'adulte mais est peu fiable chez l'enfant car certains signes (ectopie cristallinienne, scoliose, protrusion acétabulaire...) apparaissent avec l'âge (13).

Ainsi, les jeunes patients avec une histoire familiale de syndrome de Marfan positive qui ne remplissent pas les critères de diagnostic ou encore les jeunes patients Marfan-like sans histoire familiale qui ne remplissent pas suffisamment de critères majeurs, seront suivis et bénéficieront d'évaluations et d'examen périodiques au moins jusqu'à leurs 18 ans ou jusqu'à ce que le diagnostic ait lieu. Par exemple, à 5 ans, à 10 ans, à 15 ans...(13).

Statistiquement, la nosologie de Ghent permet de diagnostiquer ou d'exclure le syndrome de Marfan dans 86 % des cas (13).

Par ailleurs, la classification de Ghent ne peut pas servir pour les familles avec une dissection aortique isolée ou avec des conditions proches comme pour le syndrome de Loeys-Dietz car elles ne remplissent pas toutes les conditions d'utilisation de cette nosologie (13).

1.8.2 INTERETS DU DIAGNOSTIC PRECOCE

Le diagnostic doit s'appuyer sur des critères précis et objectifs (50). Il est essentiellement clinique et pragmatique (1). Le diagnostic précoce de la maladie est essentiel et souhaitable (8 ; 33 ; 36 ; 45).

Tout d'abord, il permet d'améliorer la prévention et le traitement sur les plans médical et chirurgical, limitant les risques de décès liés aux ruptures aortiques (36). C'est donc l'un des principaux facteurs qui permet de réduire la mortalité liée au syndrome de Marfan (45) en augmentant l'espérance de vie et en limitant la survenue de déficits et de handicaps (33). En effet, un patient atteint du syndrome de Marfan qui n'est pas traité a un pronostic vital défavorable. Malheureusement, le diagnostic se fait souvent seulement chez l'adulte jeune. Le faire durant l'enfance apporte donc un gain de temps pour la mise en place d'une thérapie adaptée (β -bloquants ; remplacement préventif de l'aorte qui a un meilleur résultat à long terme que quand l'aorte est remplacée plus tardivement dans un contexte d'urgence...) (52).

Enfin, l'intérêt du diagnostic précoce est aussi souvent pour les parents de pouvoir mettre un nom sur la maladie de leur enfant, celui-ci présentant des symptômes et ne sachant pas encore de quoi il souffre. Il est vrai que mettre un nom sur les souffrances de leur enfant est libérateur pour les parents mais est aussi et surtout libérateur pour l'enfant lui-même (52).

1.8.3 DIFFICULTES A ETABLIR UN DIAGNOSTIC

Le diagnostic est surtout difficile chez le jeune enfant. A cela plusieurs raisons (46) :

- la large distribution de la fibrilline 1 dans l'organisme (50)
- les variabilités inter et intra-familiales des phénotypes (1 ; 46)
- les manifestations qui apparaissent progressivement en fonction de l'âge de l'individu (1 ; 45 ; 46 ; 50)
- le haut degré de mutations spontanées (26 ; 46)
- le chevauchement avec d'autres anomalies (46)
- la faible spécificité de la plupart des signes cliniques (24 ; 26).
- les tests diagnostics moléculaires peu rapides et peu efficaces (26).

De la même façon, le fait que certaines caractéristiques (comme par exemple la scoliose ou encore le prolapsus de la valve mitrale) soient aussi communément retrouvées soit dans la population générale, soit dans d'autres syndromes du tissu conjonctif, complique le diagnostic (1 ; 24). De surcroît, l'ectasie durale est peu retrouvée chez le patient atteint du syndrome de Marfan avant 6-7 ans alors que c'est un signe majeur aidant au diagnostic du syndrome de Marfan (8).

Il résulte de ces constatations une difficulté à poser un diagnostic de Marfan dès la première consultation avec le patient. C'est pour cela que l'enfant doit être suivi et revu jusqu'à 18 ans (8).

Et, malheureusement, comme le constatent Chevallier B, Oberkampf B et Stheneur C (8), « la méconnaissance fréquente des éléments constitutifs du syndrome de Marfan explique le retard fréquent au diagnostic et l'on est frappé de voir que nombre de patients adultes ayant présenté un accident cardio-vasculaire sévère voire mortel n'étaient pas connus comme pouvant être porteurs d'un syndrome de Marfan. »

1.8.4 DIFFERENTS TYPES DE DIAGNOSTICS

1.8.4.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE PAR INSPECTION

C'est d'abord avant tout un diagnostic de suspicion face à un sujet grand pour son âge, maigre, élancé, longiligne, aux doigts fins et allongés (arachnodactylie), avec une faible musculature, une hyperlaxité ligamentaire et le thorax déformé.

Le Parc JM et ses collaborateurs (33) déclarent : « Si le diagnostic des formes complètes du syndrome de Marfan est presque un diagnostic d'inspection, sa variabilité phénotypique nécessite une réelle attention de la part du clinicien ». Le diagnostic du syndrome de Marfan se réalise donc en reconnaissant et en confrontant les signes observés notamment les 3 principaux (squelettiques, cardio-vasculaires et oculaires) (33). On s'appuie ainsi sur les critères de Ghent (52).

En dépit des récentes avancées en termes de recherches au niveau génétique, le diagnostic clinique reste le maître-mot (52).

1.8.4.2 DIAGNOSTIC PAR MESURES ET CALCULS

On mesure les segments supérieur et inférieur et on établit le rapport du segment supérieur sur celui inférieur et on le compare à la moyenne de la population générale. On peut aussi calculer l'index métacarpien (22). On peut encore calculer l'hyperlaxité ligamentaire à l'aide du score de Beighton : il y a hypermobilité dès que le score est supérieur ou égal à 5/9 (50). Cette hypermobilité articulaire est en général très élevée et est de 6/9 dans 80 % des cas (33).

1.8.4.3 DIAGNOSTIC PAR BIOLOGIE

1.8.4.3.1 BIOPSIES

On retrouve ici les biopsies de peau. En effet, la plupart du temps, en cas de diagnostic de suspicion, on effectue un test en immunofluorescence qui va permettre de détecter la fibrilline anormale sur biopsie de peau.

1.8.4.3.2 TESTS GENETIQUES

Il existe aussi les recherches de mutations au niveau du gène de la fibrilline 1 mais on ne les réalise pas en première intention. L'exploration de ce gène est effectuée uniquement dans des cas bien précis car celle-ci est longue et coûteuse. Pour apporter une aide au dépistage familial ou également lorsque des signes sont observés au niveau de plusieurs systèmes, mais que malgré cela le diagnostic n'est pas formel, il est, dans ces deux cas, intéressant de rechercher des mutations dans le gène FBN1 (50).

Le test génétique peut être une aide précieuse au diagnostic. En effet, c'est souvent très difficile de classer un patient dans un syndrome spécifique. Si les critères de diagnostic clinique sont trop stricts, le patient peut ne pas être diagnostiqué. A l'inverse, s'ils sont trop larges, il peut y avoir des faux positifs. Les erreurs peuvent avoir de lourdes conséquences en terme de prise en charge de la maladie qui dépend de l'établissement d'un diagnostic correct. C'est pourquoi dans certains cas, le test génétique est requis (4).

Le dépistage génétique d'une mutation sur FBN1 atteint 93% chez les patients atteints du syndrome de Marfan qui ont les critères de Ghent tandis qu'il est plus bas chez ceux qui ne possèdent pas ces critères. Lorsque le « Ghent » est positif mais qu'il n'y a pas de mutation de FBN1, il faut rechercher une mutation au niveau de TGFBR2 (1).

Cependant, le rôle du test génétique pour l'établissement du diagnostic semble limité. Plus de 500 mutations ont été à ce jour découvertes pour cette maladie. Plus de 90 % étant des mutations individuelles uniques pour un individu ou une famille. Même au sein d'une même famille où tous les individus atteints partagent la même mutation, les phénotypes sont souvent différents. C'est pourquoi il est difficile d'en déduire des corrélations génotype-phénotypes significatives. A cause de la grande taille de FBN1 (65 exons), le coût d'une analyse séquentielle de routine de tous les exons est trop élevé. A l'inverse, l'analyse par ségrégation haplotype (*NB : un haplotype est un ensemble de gènes présent sur un des chromosomes d'une paire*) paraît être une bonne solution et peut être entreprise plus aisément. De plus, cette dernière peut apporter l'information recherchée concernant qui dans la famille a hérité de la copie mutée du gène FBN1. Néanmoins, la faisabilité de l'analyse par ségrégation haplotype est limitée par le fait qu'environ 1 quart des patients atteints du syndrome de Marfan le sont par mutations de novo. Enfin, de nombreuses autres maladies peuvent être causées par des mutations au niveau de FBN1. Le phénotype et la sévérité du syndrome sont souvent difficilement prédictibles voire non prédictibles simplement en se basant sur la nature ou la localisation d'une mutation dans FBN1. On estime dans le meilleur des cas à 10 % le nombre de mutations causant le syndrome de Marfan classique qui ont échappé aux méthodes conventionnelles de dépistage. Les tests génétiques manquent donc de sensibilité et de spécificité (26).

Par conséquent, à l'heure actuelle, le diagnostic repose toujours majoritairement sur l'évaluation clinique (26).

1.8.4.4 DIAGNOSTIC PAR RADIOGRAPHIE ET ECHOGRAPHIE

L'échographie révèle un aspect en « bulbe d'oignon » au niveau des sinus de Valsalva typique du syndrome de Marfan (50).

Elle va également permettre de mesurer le diamètre de l'aorte. Ce dernier est mis en relation avec le poids et la taille de l'enfant pour déterminer s'il est dans la normalité ou non. Malheureusement, l'exactitude des normes n'est pas avérée chez l'enfant (50).

Le diagnostic qui en découle n'est donc pas évident à mettre en place. La plupart du temps c'est le suivi de ces patients qui permet d'affirmer le diagnostic de syndrome de Marfan (50).

1.9 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Il est très important de procéder au diagnostic différentiel (36).

Beaucoup de syndromes touchant le tissu conjonctif peuvent faire penser au syndrome de Marfan car ils ont des signes squelettiques, cardiaques et ophtalmologiques semblables à ce dernier mais ne peuvent pas pour autant être classés dans Marfan. Ces signes sont, par exemples, les longs membres, la déformation de la cage thoracique, les stries atrophiques, le prolapsus de la valve mitrale et la dilatation moyenne et non progressive de la racine de l'aorte (46 ; 45). Ces syndromes sont regroupés sous les termes de « phénotype MASS » pour « **mitral, aortic, skin, and skeletal manifestations** » (4 ; 26 ; 45).

Les diagnostics différentiels sont les suivants : le syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS), le syndrome de Loeys-Dietz, le syndrome de l'arachnodactylie congénitale contracturante (CCA), le syndrome de l'anévrisme aortique thoracique (TAA), le syndrome familial de l'anévrisme aortique thoracique (FTAA), la bicuspidie de la valve aortique (BAV), le syndrome de tortuosité artérielle (ATS), l'homocystinurie, le syndrome de Weil-Marchesani (WMS), et les syndromes de retard mental avec un habitus marfanoïde (syndrome de Lujans-Fryns ; syndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS) ; CATSHL et syndrome de l'X-fragile) (4 ; 7 ; 14 ; 26 ; 45).

2 MANIFESTATIONS ORO-FACIALES DU SYNDROME DE MARFAN ET LEUR PRISE EN CHARGE

De nombreuses manifestations oro-faciales sont décrites dans le syndrome de Marfan affectant surtout les maxillaires et le palais avec des répercussions sur les dents et leurs fonctions (21).

Un simple examen clinique peut permettre de mettre en évidence les manifestations oro-faciales retrouvées dans le syndrome de Marfan. Il peut être précisé par des examens complémentaires (54).

2.1 MANIFESTATIONS ORO-FACIALES

2.1.1 LESIONS CRANIO-FACIALES

Le squelette de la face est atteint dans le syndrome de Marfan (35).

2.1.1.1 ASPECT FACIAL TYPIQUE

L'aspect facial des individus atteints du syndrome de Marfan est typique (21).

2.1.1.1.1 DOLICHOCEPHALIE

La face des patients est longue et étroite. Ils ont donc un profil dolichofacial en axe antéro-postérieur (15 ; 21 ; 22 ; 26 ; 33 ; 50 ; 54).

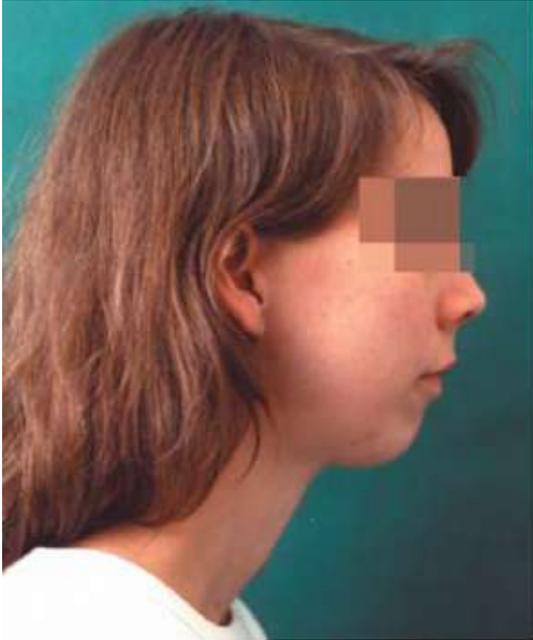


Figure 20 : Dolichocéphalie (4)



Figure 21 : Dolichocéphalie
chez un Marfan (43)

2.1.1.1.2 ENOPHTALMIE

Leurs yeux paraissent enfoncés, c'est ce que l'on appelle l'énophtalmie (7 ; 22 ; 50).

2.1.1.1.3 HYPOPLASIE MALAIRE

Une hypoplasie ou aplatissement malaire est décrit (26 ; 33 ; 50).

2.1.1.1.4 AUTRES

Les oreilles sont souvent décrites comme larges avec une hélice plutôt fine (22). De plus, de manière courante, une bosse frontale est observée (33). En outre, les fentes palpébrales sont obliques en bas et en dehors (7 ; 50).

2.1.1.2 CLASSE II SQUELETTIQUE

Au niveau occlusal, ces individus présentent souvent une malocclusion squelettique de classe II de division 1 ou de division 2 c'est-à-dire un maxillaire trop en avant par rapport à la mandibule. Cette malocclusion de classe II semble être due à une rétrognathie mandibulaire due à une croissance insuffisante de la mandibule. Ce dernier point sur la rétrognathie mandibulaire est discuté dans la littérature et tous les auteurs ne sont pas unanimes à ce sujet (5 ; 21 ; 26 ; 35 ; 50 ; 54).

De rares études décrivent une classe III squelettique (généralement due à une croissance mandibulaire excessive). Quand une classe III squelettique est retrouvée, il semblerait qu'elle soit plutôt due à une position anormale des dents plutôt qu'à une position anormale des mâchoires. Cependant, la littérature rapporte majoritairement des cas de classe II squelettique (21 ; 22 ; 56).

2.1.1.3 PALAIS OGIVAL

Un palais ogival ou en forme de V est observé (21 ; 33). La voûte palatine est donc haute et étroite (5 ; 15 ; 26 ; 35 ; 53). C'est le résultat d'un maxillaire étroit qui conduit à un encombrement dentaire important. La forme du palais peut également causer un inversé d'articulé postérieur (c'est-à-dire à un alignement des dents supérieures à l'intérieur des dents inférieures) (21).

La prévalence de cette caractéristique varie selon les auteurs. D'anciens auteurs estiment qu'il y a une haute voûte palatine dans 15 à 40 % des cas de Marfan alors que des auteurs plus contemporains la retrouvent dans tous les cas de Marfan (33). Dans d'autres études également récentes, on note cette caractéristique chez un patient atteint du syndrome de Marfan sur deux (15).



Figure 22 : Photographie du palais étroit et de la vôte ogivale dans le syndrome de Marfan (30)

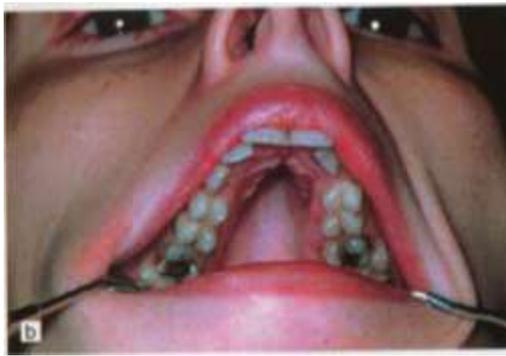


Figure 23 : Palais ogival, endognathie maxillaire et encombrement dentaire chez un syndrome de Marfan (43)

2.1.1.4 FENTE PALATINE ET LUETTE BIFIDE

Certains patients atteints du syndrome de Marfan présentent une fente palatine, d'autres, une luvette bifide (15 ; 22). *NB : La fente labio-palatine est une pathologie multifactorielle. Une composante génétique, suggérée par des formes familiales, est probable, même si aucun gène responsable n'a été identifié.*

2.1.1.5 ENCOMBREMENT DENTAIRE

Les dents se chevauchent et on remarque un trouble net de l'articulé dentaire (26 ; 33 ; 53). McBride ART et Gargan M (35) identifient l'étroitesse des mâchoires comme étant à l'origine des encombrements dentaires.

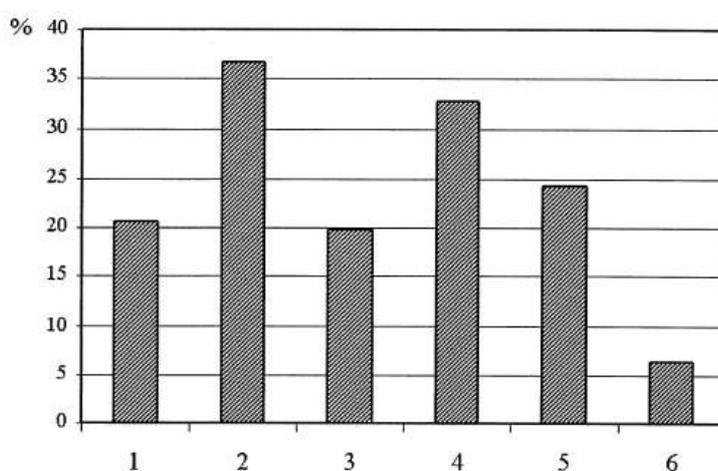


Figure 24 : Photographie montrant les encombrements dentaires d'un syndrome de Marfan : ici, c'est une classe II division 2 (15)

2.1.1.6 PROBLEMES D'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE

Des problèmes fonctionnels au niveau des articulations temporo-mandibulaires (ATM) ont été mis en évidence (5 ; 15 ; 21). L'ATM est l'articulation clé qui permet de relier les mâchoires au crâne. Ces multiples problèmes sont regroupés au sein d'une entité appelée « TMJ syndrome » pour « Temporo-Mandibular Joint Syndrome » (21). (50 ; 2) Ils sont dus à la déformation de l'articulation ou à l'hyperlaxité ligamentaire (5 ; 21). Cependant, ces problèmes sont peu illustrés dans la littérature (21).

Une étude a été menée afin d'étudier la prévalence des signes et des symptômes de dysfonctions de l'ATM chez des patients atteints du syndrome de Marfan. 350 patients ont reçu un questionnaire à remplir et, de surcroît, 21 ont bénéficié d'un examen clinique associé à une IRM. Les résultats sont éloquentes. Selon cette étude, 51,6 % des patients atteints du syndrome de Marfan présentent des symptômes de dysfonction de l'ATM. Parmi ces 51,6 %, 24,2 % ont des symptômes de subluxation et 34,9 % suivent ou ont déjà suivi un traitement médical pour leurs problèmes d'ATM. Parmi les 21 patients bénéficiant d'une IRM ont été détectés 17 cas de déplacement antérieur du disque avec ou sans réduction (81 %) dont 4 montrant également des signes d'ostéoarthrose de l'articulation. Les 4 restants ne présentant pas de signe de dysfonction de l'ATM et une position normale du ménisque. Cependant, parmi ces 21, 13 (61,9 %) n'ont ni symptômes, ni douleurs ; alors que 8 (38,1 %) se plaignent de craquements, ou douleurs, ou encore ont des symptômes de subluxation. 282 questionnaires ont été évalués et, parmi ceux-ci, 145 plaintes subjectives de douleur ou bruit articulaires soit 51,6 % ont été observées (6).



1 : douleur au repos ; 2 : douleur lors de l'ouverture buccale ; 3 : douleur lors de la mastication ; 4 : bruits articulaires (claquement ou craquement) ; 5 : symptômes de subluxation de l'ATM ; 6 : symptômes récurrents de subluxation de l'ATM.

Figure 25 : Graphique de la fréquence des différents symptômes de la dysfonction de l'ATM (6)

Un tableau résume ces valeurs de symptômes des dysfonctions de l'ATM : 20,6 % de douleur au repos ; 36,7 % de douleur lors de l'ouverture buccale ; 19,9 % de douleur lors de la mastication ; 32,7 % de bruits articulaires (claquement, craquement) ; 6,4 % de symptômes récurrents de subluxation de l'ATM ; 24,2 % de symptômes de subluxation de l'ATM avec restriction de l'ouverture buccale au moins une fois (6).

Une multitude d'approches thérapeutiques sont possibles (21).

Cette étude place la dysfonction de l'ATM comme une caractéristique importante du syndrome de Marfan devant être prise minutieusement en compte, la prévalence des symptômes des dysfonctions et des subluxations de l'ATM étant augmentée dans le syndrome de Marfan. Contrairement au syndrome d'Ehlers-Danlos, où l'effet probable de la dysplasie du tissu conjonctif sur l'ATM a été étayé dans de nombreuses études, seulement un petit nombre d'études est disponible sur la relation syndrome de Marfan/ATM, comme nous l'avons précédemment évoqué. Les changements au niveau du tissu conjonctif dans les syndromes de Marfan et d'Ehlers-Danlos entraînent une hypermobilité du disque et de l'ATM. Les anomalies constitutionnelles du tissu conjonctif apparaissent ainsi comme un facteur étiologique important dans l'émergence d'une dysfonction de l'ATM. D'autres facteurs comme les facteurs occlusaux, psychologiques ou encore les para-fonctions viennent se sur-ajouter (6).

2.1.1.7 ATONIE MUSCULAIRE

L'atonie de tous les muscles du cou et de la face est un facteur fonctionnel qui explique l'hyperdivergence et /ou l'excès vertical antérieur retrouvé dans le syndrome de Marfan (16).

2.1.1.8 DIMINUTION DE LA DENSITE OSSEUSE

L'atteinte de la matrice osseuse est retrouvée dans le syndrome de Marfan. Cependant, la prise en charge de cette atteinte dans le syndrome de Marfan est souvent reléguée au second plan du fait de la prédominance des atteintes viscérales. De plus, l'intérêt pour ces aspects est récent (9).

2.1.1.8.1 BIAIS DES MESURES

Ce sont les mesures de densité minérale osseuse effectuées chez les personnes âgées (liées à l'augmentation de l'espérance de vie) qui ont permis de mettre en évidence ces altérations de la matrice osseuse (9). La fiabilité de ces mesures doit malgré tout être améliorée car elle présente des biais (scoliose parfois opérée, grande taille, faible masse grasse corporelle...chez ces patients ; utilisation d'appareils calibrés par rapport à des patients sains de taille moyenne...). Tous ces éléments peuvent modifier le score DMO (densité minérale osseuse). La technique employée pour le calculer est donc primordiale (9 ; 33). Il faudrait tenir compte du morphotype très particulier de ces patients et il faudrait comparer les données avec une population témoin appariée au moins pour la taille (33).

2.1.1.8.2 MECANISME DE L'ALTERATION OSSEUSE

Le mécanisme d'altération osseuse dans le syndrome de Marfan est encore mal connu. La présence de la fibrilline dans le tissu osseux joue très probablement un rôle dans ce mécanisme (9 ; 33). La fibrilline régulerait l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes par l'intermédiaire du TGF β . En effet, la dérégulation du TGF β dans le syndrome de Marfan serait à l'origine des altérations osseuses retrouvées (39).

2.1.1.8.3 ETUDES

Dans une première étude, il s'agit de comparer la densité minérale osseuse entre deux groupes : un groupe de sujets atteints du syndrome de Marfan et un groupe de sujets sains témoins (de même taille et pour la moitié d'entre eux de même indice de masse corporelle). Le groupe Marfan a été scindé en deux : avec ou sans ectasie durale car l'ectasie durale est fréquent dans le syndrome de Marfan et elle peut jouer sur la densité minérale osseuse. Le but est de comprendre quelle est la répercussion du syndrome de Marfan sur la masse osseuse (36).

Les patients atteints de ce syndrome ont une ostéopénie significative mesurée au niveau du col fémoral et du poignet par rapport au groupe témoin. Cette dernière est indépendante de l'IMC (indice de masse corporelle) et ce quelque soit leur sexe. De plus, aucun lien n'est retrouvé entre la densité minérale osseuse et la présence d'antécédents de fractures ni même de protrusions acétabulaires (36).

En outre, un patient atteint du syndrome de Marfan qui a une ectasie durale (= pulsation du sac dural) avérée présente une densité minérale osseuse significativement plus faible qu'un patient qui n'en a pas. Aussi, la prévalence d'ectasie durale semble augmenter chez les patients qui sont ostéoporotiques (DMO de hanche inférieure à - 2,5DS). Cependant, il faudrait un échantillon de patients plus important pour valider formellement cette hypothèse (36).

Dans cette même étude, les patients atteints du syndrome de Marfan ont : une prévalence des fractures traumatiques ou non à hauteur de 24,6 % ; pour 85 % d'entre eux une scoliose ; une protrusion acétabulaire (grade supérieur ou égal à II) pour 59,3 % ; pour 55,4 % une ectasie durale et enfin pour 17,7 % un spondylolisthésis (36).

En résumé, dans cette étude, on dénote une prévalence relativement élevée de fractures ainsi qu'un ostéopénie significative chez le groupe atteint par le syndrome de Marfan. Néanmoins, cette étude ne permet pas de proposer une thérapeutique chez ces patients, elle présente également des biais. Par conséquent, il faudrait la compléter par des études supplémentaires, en particulier par des études longitudinales (36).

Dans une deuxième étude, l'absence d'études longitudinales sur le lien entre l'apparition d'une fracture dans le syndrome de Marfan et le fait d'une densité osseuse moindre est aussi soulignée (9). Par ailleurs, les études divergent sur la prévalence du nombre de fractures dans le syndrome de Marfan (9 ; 36). Selon Chevrel G et Meunier PJ (9) : « elle est estimée à 10% dans l'étude de Le Parc et coll., alors qu'elle est de 33% dans l'étude de Grahame et Pyeritz pour des patients d'âge similaire ». On dénote une raréfaction osseuse chez ces patients indépendante du sexe et majoritairement retrouvée au niveau cortical. Ce sont les radiographies puis la densitométrie biphotonique à rayons X qui ont permis d'aboutir à ces conclusions.

2.1.2 LESIONS DES TISSUS MOUS

2.1.2.1 LE TISSU PARODONTAL

2.1.2.1.1 COMPOSITION DU TISSU PARODONTAL

Le tissu parodontal est formé de différents tissus : le cément, le ligament alvéolaire, l'os alvéolaire et la gencive. De nombreuses fibres (fibres de collagène, fibres élastiques) et une multitude de variétés de cellules (fibroblastes, restes épithéliaux de Malassez, macrophages, cellules mésenchymateuses indifférenciées, cémentoblastes, ostéoblastes et ostéoclastes) composent ce ligament alvéolaire (53).

La composition de la gencive et du ligament alvéolaire diffère. La gencive contient des fibres d'élaunine alors que le ligament alvéolaire contient principalement des fibres d'oxytalane dépourvue d'élastine. De plus, les cellules du ligament alvéolaire sécrètent seulement des microfibrilles, fibrilline 1 et fibrilline 2 ; alors que les cellules gingivales sécrètent à la fois des microfibrilles et de l'élastine. Néanmoins, des études chez le rat ont démontré que la région apicale du ligament alvéolaire présente une petite quantité d'élastine. Malgré tout, les fibrillines restent le composant majeur et sont disposées tout au long du ligament. Une autre particularité permet la distinction entre les cellules gingivales et celles du ligament alvéolaire. En effet, la fibuline-5 ou DANCE (vue précédemment dans le chapitre sur la physiopathologie dans la première partie) qui permet la réticulation des élastines est retrouvée dans les cellules gingivales mais est absente dans les cellules du ligament alvéolaire (53).

2.1.2.1.2 RÔLE DES FIBRES D'OXYTALANE DÉPOURVUE D'ELASTINE

Le rôle des fibres d'oxytalan dépourvues d'élastine n'est pas encore totalement élucidé mais ces fibres auraient pour fonction de maintenir la rigidité des tissus et la stabilité des vaisseaux sanguins. Elles ne participeraient donc en rien à l'élasticité. De plus, elles auraient un rôle dans la vasoconstriction des vaisseaux du ligament alvéolo-dentaire (53).

2.1.2.2 MALADIES PARODONTALES ET SYNDROME DE MARFAN

La parodontite est une inflammation du ligament alvéolaire ainsi que de l'os alvéolaire (53).

PARODONTITE SEVERE CHEZ UN PATIENT ATTEINT DU SYNDROME DE MARFAN (51)

A propos d'un cas.

Homme de 41 ans, de type caucasien, consulte à « the Hypermobility Clinic, Center for Rheumatology, University College Hospitals London » pour plusieurs raisons. Le patient présente une importante hypermobilité articulaire (8 points sur 9 pour le score de Beighton), une arthralgie, un morphotype marfanoïde ainsi que des difficultés visuelles du fait de son ectopie cristallinienne. Le rhumatologue a établi le diagnostic de syndrome de Marfan, conformément aux critères de Ghent. Le patient ne possède pas de dilatation de la racine aortique décelable. Ce dernier fume 5 cigarettes par jour depuis 23 ans. La mère du patient présente également des hypermobilités au niveau des articulations des genoux et des coudes. Aucun antécédent familial de parodontite n'est à signaler.

L'examen intra-buccal révèle une dentition avec un nombre important de restaurations. Le palais présente une voûte haute et étroite. Un inversé d'articulé est à noter aussi bien du côté droit que du côté gauche.

Du point de vue parodontal, plusieurs remarques peuvent être faites. Les gencives sont inflammatoires. Des récessions palatines sont visibles bilatéralement au niveau des secteurs prémolaires-molaires supérieurs. De la plaque et du tartre sous et sus-gingivaux sont présents.



Figure 26 : Photo vue de face montrant l'état dentaire et l'état parodontal du patient (51)

Le charting parodontal met en évidence une perte d'attache généralisée sur toutes les dents. En moyenne, le niveau d'attache est de 5,58 +/- 2,12 mm. De plus, 76 % des sites saignent au sondage.

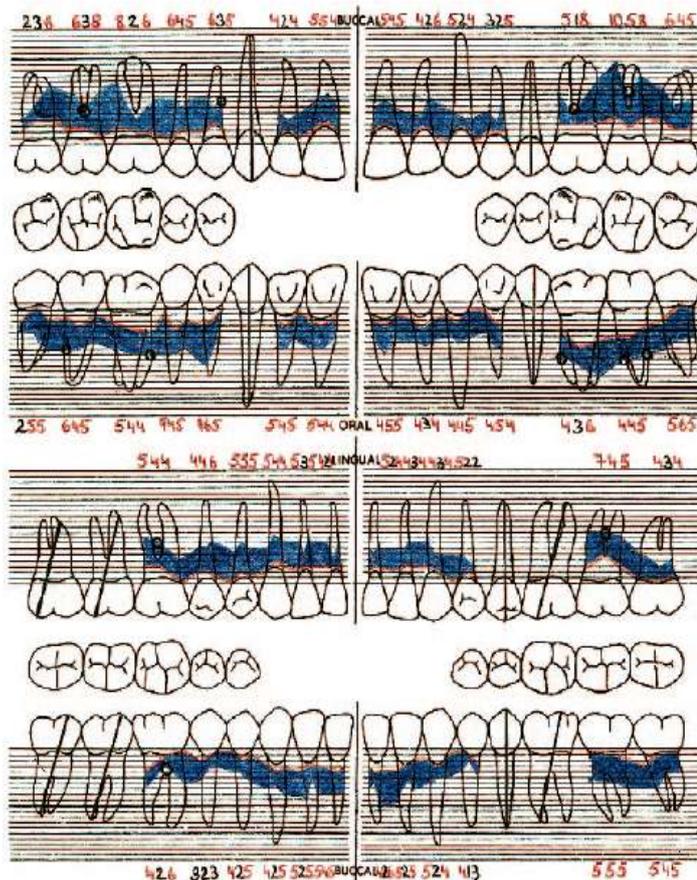


Figure 27 : Charting parodontal du patient (51)

Le bilan rétro-alvéolaire révèle des mobilités ainsi que des lésions inter-radiculaires au niveau de plusieurs dents (généralisées et de type I et II sur la classification de Miller). Une mesure plus précise de la mobilité a été effectuée à l'aide d'un appareil d'impédance électronique. Les valeurs moyennes recueillies sont de 14,68 +/- 9,69. Les radiographies rétro-alvéolaires mettent également en évidence une perte osseuse sévère horizontale et généralisée, avec la présence de lésions angulaires verticales localisées. La présence de tartre et de traitements radiculaires inadaptés; plusieurs restaurations débordantes et couronnes aux limites inadaptées sont observables. La seconde prémolaire en bas à gauche est incluse et retenue. Une image radio-claire au niveau de la seconde molaire inférieure gauche est décelable à la radiographie.

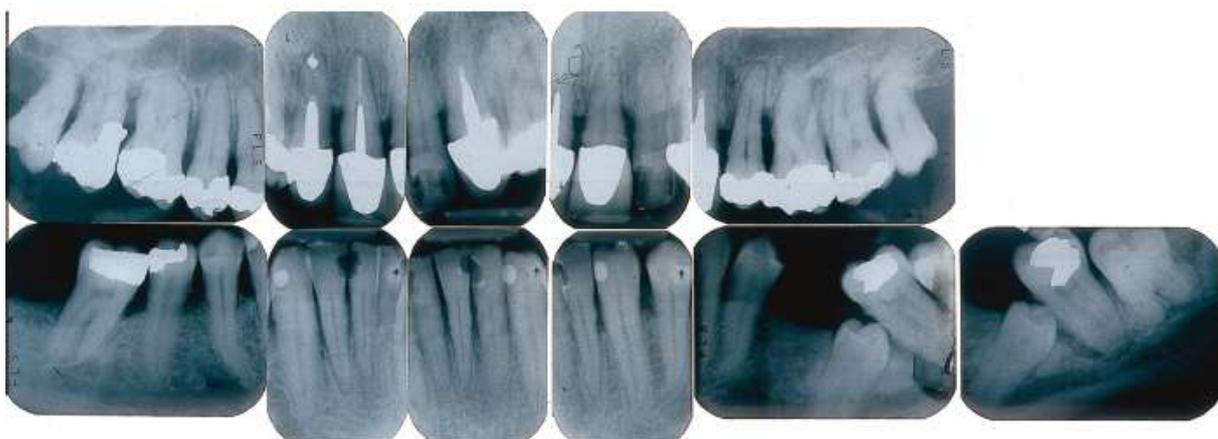


Figure 28 : Bilan rétro-alvéolaire du patient (51)

Le diagnostic qui en découle est une parodontite chronique sévère.

Ce cas est intéressant car il permet de montrer une relation entre un individu possédant une parodontite chronique sévère et sa maladie d'ordre général qui est le syndrome de Marfan. Malheureusement, ce cas est le seul retrouvé dans la littérature anglaise sur le sujet. En effet, on remarque que la plupart des études qui traitent des anomalies buccales/oro-faciales liées au syndrome de Marfan se limitent souvent aux anomalies orthognathiques.

Dans ce cas, la parodontite est sévère et les facteurs de risque connus (tabac, mauvaise hygiène orale) ne suffisent pas à, eux seuls, à expliquer une telle sévérité de la maladie parodontale. D'autres cas de parodontites sévères ont quant à eux été rapportés chez des patients atteints d'autres maladies touchant le tissu conjonctif, comme par exemple le syndrome d'Ehlers-Danlos.

Il semble donc que les anomalies génétiques au niveau des molécules de la matrice extracellulaire induisent une augmentation du risque de développer une parodontite pour les patients malades.

En outre, une caractéristique importante que l'on retrouve dans le syndrome de Marfan est l'hypermobilité articulaire. Cette hyperlaxité ligamentaire généralisée est donc aussi présente au niveau du ligament alvéolo-dentaire.

Mais l'augmentation de la mobilité de la plupart des dents du patient peut évidemment plus être attribuée à la parodontite sévère, plutôt qu'aux changements biochimiques dus au syndrome de Marfan.

Pour conclure, le ligament parodontal est un tissu conjonctif qui a pour fonction de transmettre les forces masticatoires à l'os alvéolaire sous-jacent ; il se comporte comme un récepteur sensoriel proprioceptif. Les fibres du ligament alvéolo-dentaire sont en grande majorité des fibres de collagène. A côté des fibres de collagène, on trouve aussi des fibres élastiques d'élaunine et des fibres d'oxytalan. La fibrilline 1 est quant à elle répétée et associée avec les microfibrilles. Cependant, on ne sait toujours pas à l'heure actuelle si la fibrilline est présente ou non dans le ligament parodontal. Des études complémentaires doivent être menées (51). Un autre article, comme vu précédemment dans le chapitre génétique, affirme la présence de fibrilline 1 dans le ligament alvéolo-dentaire (53).

2.1.2.2.1 PREVALENCE ET SEVERITE AUGMENTEES DES PARODONTITES

De nombreuses maladies génétiques systémiques augmentent le risque de développer une maladie parodontale, celle-ci étant d'autant plus agressive. Ainsi, dans les maladies génétiques intervenant sur la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, sur le collagène – tels le syndrome de Marfan et le syndrome d'Ehlers-Danlos- l'inflammation gingivale et la résorption de l'os alvéolaire sont augmentées (42). Un lien a donc été mis en évidence entre ces maladies et la perte d'attache (25). Dans le syndrome de Marfan, la mutation du gène codant pour la fibrilline 1 au niveau du chromosome 15 entraîne une altération dans la synthèse de cette glycoprotéine du tissu conjonctif et donc une aggravation des parodontites (42).

2.1.2.2.2 TYPES DE PARODONTITES ET DE GINGIVITES

Les parodontites associées au syndrome de Marfan sont de formes chroniques et sévères avec des résorptions osseuses à la fois horizontale et verticale. On note la présence de facteurs locaux aggravants. Les gingivites décrites sont également sévères (42).

En effet, les indices de plaque et de tartre sont plus élevés que dans le reste de la population. En parallèle, les patients atteints du syndrome de Marfan sont plus sujets à des gingivites sévères que les patients sains (66 % de gingivites sévères pour le groupe Marfan versus 11 % pour le groupe contrôle). Ceci peut être expliqué par les défauts vasculaires retrouvés au sein du parodonte du patient touché par le syndrome de Marfan. De surcroît, les corrélations habituellement retrouvées chez le patient sain : corrélation entre la sévérité de la gingivite et l'âge mais aussi celle entre la gingivite et le nombre de dents manquantes/absentes ne sont pas observées. Ceci suggère la présence d'autres facteurs inhérents au syndrome qui influencent l'état parodontal des patients atteints du syndrome de Marfan (15).

2.1.3 LESIONS DENTAIRES

Les dents sont souvent longues et de faible largeur avec des racines déformées et une chambre pulpaire de forme anormale (15 ; 22).

L'histologie de la pulpe est décrite comme normale, mise à part une légère séparation de la tunique média des artères pulpaire pouvant expliquer une dilatation des vaisseaux sanguins pulpaire, et de nombreuses fibres d'élastine anormales (15).

2.1.3.1 RISQUE CARIEUX PLUS ELEVE

Les résultats de cette étude sur 33 patients atteints du syndrome de Marfan montrent que les patients âgés de moins de 17 ans atteints du syndrome de Marfan ont un risque carieux plus élevé que les patients sains et bénéficient d'un niveau de soins dentaires plus faible. Pour les autres tranches d'âge, aucune différence significative n'est à noter (15). Alors que, selon Suda N, Shiga M, Ganburged G et coll. (53), il n'y pas un nombre plus élevé de caries dentaires chez les patients affectés par le syndrome par rapport aux patients sains.

2.1.3.2 PULPOLITHES

Les pulpolithes sont des calcifications pulpaire pouvant être présentes dans les canaux ou dans la chambre pulpaire. Les pulpolithes sont de deux types : les « vrais » pulpolithes et les « faux » pulpolithes. Les « vrais » pulpolithes résultent de calcifications à partir d'éléments dentinaires tels que les odontoblastes.

Les patients touchés par le syndrome de Marfan présentent également un taux plus élevé de calcifications pulpaire (5 ; 15).

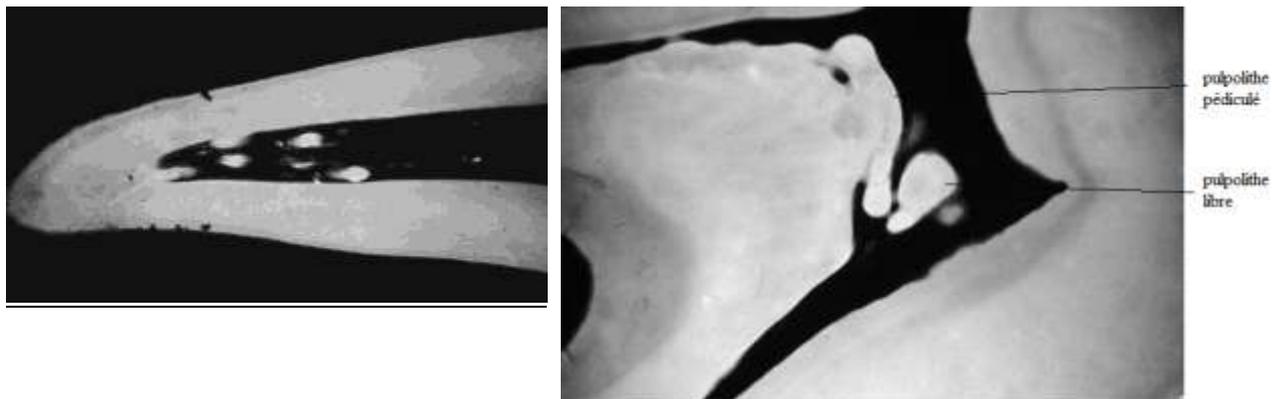


Figure 29 : Photographies du Pr Licht montrant des pulpolithes (denticules)



Figure 30 : Photographies du Pr Licht de « faux » pulpolithe concentrique et/ou radiaire chez une fille de 12 ans atteinte du syndrome de Marfan

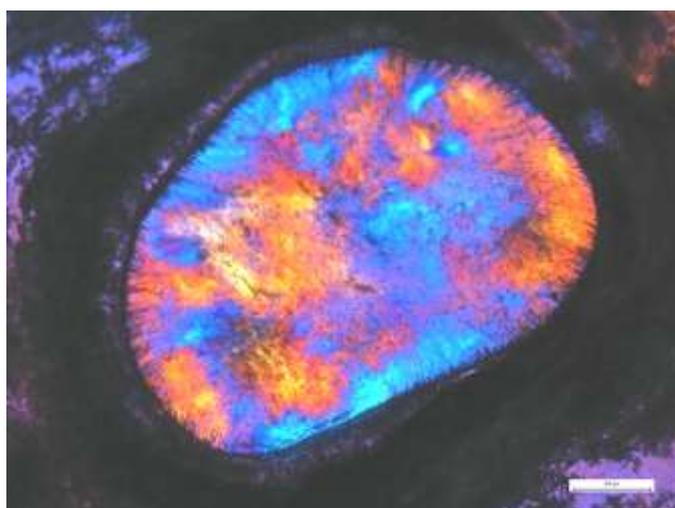


Figure 31 : Photographie en lumière polarisée d'un « vrai » pulpolithe entouré d'odontoblastes chez la même fillette. Pr Licht (27)

Certains facteurs interviennent dans la formation des pulpolithes. Il faut citer: l'âge ; l'augmentation ou la baisse de la vascularisation pulpaire ; les traumatismes ; les traitements orthodontiques ; ou encore les facteurs irritants tels que les caries ou les abrasions. De même, une prédisposition génétique aux pulpolithes a souvent été décrite (5).

Les sujets atteints du syndrome de Marfan ont une donc prévalence et un nombre plus élevés de pulpolithes et d'oblitérations pulpaires (contours pulpaires flous dus à une structure radio-opaque diffuse dans la pulpe). Les chiffres avancés sont variables entre les études. Dans cette étude, 71,4 % des patients atteints du syndrome de Marfan auraient des pulpolithes contre 48 % dans le groupe contrôle ; et 38,1 % des patients atteints du syndrome de Marfan auraient des oblitérations pulpaires versus 1 % dans le groupe contrôle (5).

Chez la personne atteinte du syndrome de Marfan, une corrélation significative existe entre l'âge et le nombre de dents présentant des pulpolithes ou des oblitérations pulpaires. L'explication résiderait dans le fait que la calcification pulpaire est un processus dégénératif normal lié à l'âge. Dans aucun des deux groupes, il n'a été cependant montré de relation entre le nombre de dents présentant des calcifications pulpaires et le sexe (genre), le maxillaire considéré, l'état dentaire et la présence d'abrasions. Par contre, le type de dents rentre en jeu car les deux groupes montrent une prévalence de calcifications pulpaires supérieure pour les molaires par rapport aux prémolaires. L'hypothèse avancée serait que les molaires étant les dents les plus larges et ayant ainsi un meilleur apport sanguin dans le tissu pulpaire, cela faciliterait la production de précipitation de calcifications. Les études antérieures sont en accord avec ces hypothèses (5).

Connaissant le rôle du TGF β sur la différenciation des odontoblastes, on peut supposer que l'excès du TGF β dans le syndrome de Marfan entraînerait la formation de vrais pulpolithes mais cela reste une hypothèse qui demande de plus amples études.

Des études précédentes ont montré que d'autres maladies héréditaires/génétiques ont une prévalence augmentée de calcifications pulpaires : par exemples, le syndrome d'Ehlers-Danlos, la dysplasie dentinaire, la dentinogénèse imparfaite... Il existe donc peut-être de manière similaire une prédisposition génétique dans le syndrome de Marfan (5).

En conséquence, du fait de la présence fréquente de calcifications pulpaire chez l'individu touché par le syndrome de Marfan, des précautions sont requises pour les traitements endodontiques et orthodontiques (5).

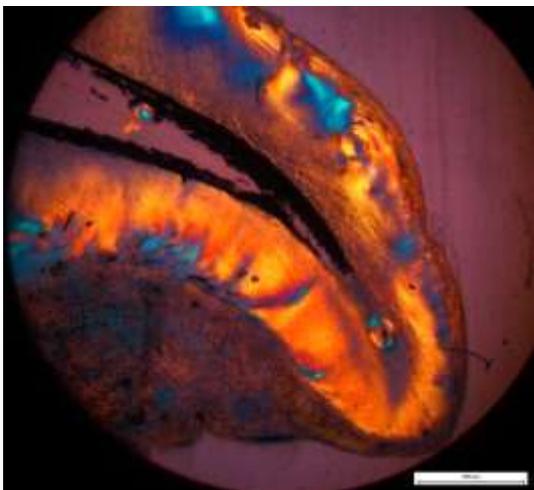


Figure 32 : Photographie du Pr Licht illustrant la difficulté endodontique liée à la présence de pulpolithe

2.1.3.3 DEFAUTS DE STRUCTURES AMÉLAIRES ET DENTINAIRES

Des défauts amélaire, souvent à titre de spots hypoplasiques majoritairement liés à des traumatismes locaux ou à des infections, sont significativement mis en évidence chez les patients atteints du syndrome de Marfan et peuvent être corrélés avec un fort indice carieux dans la dentition temporaire. Dans la région prémolaire, le pourcentage de spots hypoplasiques est de 34,8 % chez l'individu atteint du syndrome de Marfan contre seulement 13 % chez le groupe contrôle (15). Des hypoplasies amélaire mais aussi des cas de dentinogénèse imparfaite ont été décrits (5).



Figure 33 : Photographie montrant des défauts hypoplasiques amélaire sur 14, 15 et 45, probablement causés par des infections développées suite à des caries sur les molaires temporaires (15)

Afin de comprendre le rôle du système microfibrillaire dans le développement de ces défauts dentinaires, des recherches complémentaires sont nécessaires. A l'heure actuelle, l'hypothèse d'un lien existant avec les défauts vasculaires dans le syndrome de Marfan est avancée. C'est également un élément de réponse avancé pour expliquer la présence des déformations des chambres pulpaire et des racines. Il est aussi possible que les forces de croissance anormales générées par les microfibrilles dans le périoste entourant les germes dentaires en développement soient responsables de ces anomalies (15).

2.1.3.4 AGENESIES VERSUS POLYODONTIE

Les avis divergent.

Dans certaines publications, des agénésies ont parfois été décrites chez le patient atteint du syndrome de Marfan (5 ; 15).

A l'inverse, d'autres études décrivent des dents surnuméraires. En particulier, une étude réalisée au CHU de Nantes a montré une polyodontie sévère chez une patiente de 12 ans atteinte du syndrome de Marfan. Cette caractéristique a des mécanismes encore relativement méconnus dans le syndrome de Marfan. Leurs études devraient probablement conduire à l'identification de nouveaux gènes jouant un rôle dans ce syndrome (27).

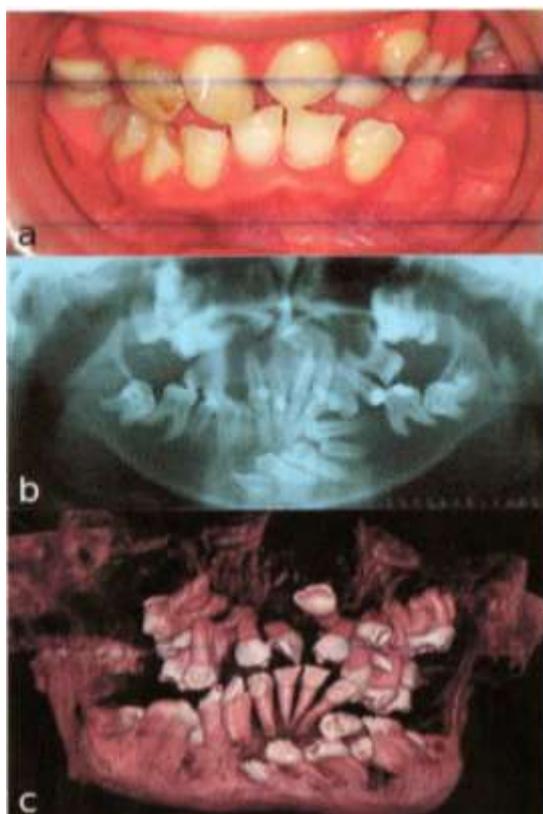


Figure 34 : (a) Vue frontale ;
(b) orthopantomogramme ;
(c) reconstructions 3D des maxillaires par
CT scan : montrant les dents surnuméraires
et l'encombrement dentaire chez la fillette
de 12 ans atteinte du syndrome de Marfan
(27)

2.2 PRISE EN CHARGE DENTAIRE ET ORTHODONTIQUE

Les progrès dans la compréhension du mécanisme de la maladie, le diagnostic (+ précoce, nouvelles techniques) et la prise en charge thérapeutique multidisciplinaire (avec de nouvelles thérapeutiques chirurgicales, de nouveaux médicaments) de ces patients atteints du syndrome de Marfan ont déjà permis de doubler leur espérance de vie au cours de ces 20 dernières années (33). En effet, des avancées considérables ont été réalisées en trente ans en termes de diagnostic et de traitement. La mortalité liée aux complications aortiques a chuté de 70 % en 1972 à 48 % en 1995 alors que l'âge moyen du décès a, quant à lui, augmenté passant de 32 ans +/- 16 ans en 1972 à 45 ans +/- 17 ans en 1998 (45). L'espérance de vie moyenne d'un patient atteint du syndrome de Marfan peut même être augmentée jusqu'à plus de 60 ans avec un traitement optimal (4).

La multidisciplinarité doit rester le point-clé dans la prise en charge des patients (33 ; 45), sur le plan à la fois du diagnostic, du suivi et de la stratégie thérapeutique (45). Les cardiologues, les ophtalmologistes, les généticiens, les pédiatres (33 ; 45) et les chirurgiens orthopédiques travaillent désormais ensemble (45) et ont réussi à améliorer la prévention de la cécité, de la mort subite par dissection aortique chez le jeune, et des troubles squelettiques. Hélas, cette multidisciplinarité est encore trop peu développée en France (33).

Par ailleurs, la prise en charge au niveau dentaire et au niveau orthodontique fait partie intégrante du plan de traitement global. Bien que spécifique, cette prise en charge chez les patients atteints a pour objectif le maintien d'une cavité orale en bonne santé (54).

Les recommandations pour le management des patients touchés par le syndrome de Marfan sont à l'heure actuelle principalement basées sur des opinions d'experts, l'expérience des praticiens est donc plus que jamais nécessaire afin d'adapter ces recommandations, au cas par cas, selon les patients (7).

2.2.1 LA CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE MARFAN (CMM)

Les CMM réunissent un orthopédiste, un cardiologue, un ophtalmologiste, un pédiatre, un généticien et un psychologue. Une secrétaire et une infirmière vont aussi intervenir. Ces dernières ont plusieurs rôles : accueillir les familles ; coordonner les consultations ; et aussi coordonner la réalisation des examens complémentaires (radiographies, électrocardiogrammes, échocardiographies, prélèvements en vue d'étude génétique...) (8).

A l'issue de la consultation multidisciplinaire, une réunion dite de « synthèse » est réalisée entre les différents spécialistes. Au cours de cette réunion, les différents professionnels vont prendre connaissance des dossiers. Ils vont échanger leurs points de vue et essayer d'élaborer une prise en charge multidisciplinaire (8).

Ces CMM ont plusieurs buts :

- confirmer ou infirmer le diagnostic de syndrome de Marfan. Chaque spécialiste donne son avis en s'appuyant sur les différents critères diagnostiques présents. Des examens complémentaires peuvent être entrepris si un doute persiste, comme entre autres, des études génétiques, des analyses immuno-histochimiques de la peau...

- faciliter le rassemblement des données entre les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge de la maladie.

- proposer une prise en charge concertée. Les β -bloquants sont prescrits ; les éventuelles indications opératoires sont posées, les patients étant mis en relation si nécessaire avec les chirurgiens. Les spécialistes statuent également sur la fréquence du suivi médical de l'enfant à adopter. Enfin, ils entrent en contact avec le médecin traitant de l'enfant et travailleront à ses côtés pour planifier le suivi quotidien de l'enfant (8).

- organiser le dépistage familial. Le dépistage familial est systématique pour chaque enfant diagnostiqué. Un bilan complet des deux parents doit être réalisé afin de comprendre si l'atteinte de l'enfant provient d'une néo-mutation ou de la transmission par la famille (« forme familiale »). Plusieurs cas de figure sont alors possibles. Les formes familiales sont les plus nombreuses (70 %) mais, malheureusement, l'interrogatoire familial est la plupart du temps peu informatif. S'il s'agit d'une forme familiale, il faut rechercher si d'autres enfants de la fratrie sont également atteints. A contrario, si les deux parents sont indemnes de Marfan, il s'agit, pour la grande majorité du temps, d'une néo-mutation et ici, il n'est donc pas nécessaire de dépister la fratrie (8).

2.2.2 PRISES EN CHARGE DENTAIRE ET ORTHODONTIQUE

Les avancées génétiques sur le syndrome de Marfan font que l'espérance de vie des individus atteints du syndrome de Marfan a augmenté et qu'il n'est ainsi pas rare pour le chirurgien-dentiste de rencontrer et traiter un patient touché par ce syndrome.

2.2.2.1 ROLES DU CHIRURGIEN-DENTISTE ET DE L'ORTHODONTISTE

2.2.2.1.1 ROLE DE DEPISTAGE DU SYNDROME DE MARFAN

Beaucoup des personnes atteintes du syndrome de Marfan ignorent qu'ils sont atteints de la maladie, du fait de la complexité du diagnostic. Certains patients peuvent être diagnostiqués par le chirurgien-dentiste ou l'orthodontiste, même s'ils consultent à l'origine seulement pour une visite de routine. Il est donc essentiel que le chirurgien-dentiste et l'orthodontiste puissent collecter les signes faciaux et buccaux qu'ils observent et éventuellement établir un lien avec leurs connaissances des signes physiques typiques du syndrome de Marfan, pouvant les mener à soupçonner un syndrome de Marfan sous-jacent (21).

Les signes d'alerte de syndrome de Marfan sont essentiellement la luvette bifide, le palais étroit avec une classe II, un encombrement dentaire important et les pulpolithes sur les radiographies. Ainsi, ils peuvent être les premiers à supposer que le patient présente un syndrome de Marfan et peuvent diriger le patient vers le médecin traitant ou vers d'autres spécialistes pour des examens plus poussés. Ils ont donc un rôle-clé à jouer dans le diagnostic du syndrome de Marfan. Il est important que ce diagnostic soit précoce pour améliorer la prise en charge et ainsi l'espérance de vie. Malheureusement, les enfants présentant un syndrome de Marfan sont souvent diagnostiqués trop tardivement (21).

2.2.2.1.2 RÔLE DE DEPISTAGE D'AUTRES MALADIES TOUCHANT LE TISSU CONJONCTIF

Il est aussi important pour les chirurgiens-dentistes et les orthodontistes de connaître les caractéristiques du syndrome de Marfan car ils peuvent également jouer un rôle essentiel dans le diagnostic d'un syndrome proche du syndrome de Marfan appelé le syndrome de Loeys-Dietz. Ce syndrome a été identifié plus récemment que le syndrome de Marfan et plusieurs patients originellement diagnostiqués porteurs du syndrome de Marfan ont été finalement diagnostiqués comme atteints du syndrome de Loeys-Dietz. La présence d'une luvette bifide doit interpeller le chirurgien-dentiste ou l'orthodontiste. Ces derniers peuvent orienter alors le patient vers un cardiologue pour rechercher un syndrome de Loeys-Dietz (21).

2.2.2.1.3 RÔLE DE PREVENTION

La prévention dentaire est primordiale chez ces patients en particulier à cause du risque d'endocardite infectieuse. Les patients atteints du syndrome de Marfan doivent garder leurs dents les plus saines possibles avant que des problèmes d'ordre général arrivent de telle manière à ce qu'il y ait le moins de soins dentaires à effectuer à ce moment là. Garder un environnement parodontal le plus sain possible est important car les maladies parodontales apportent des réservoirs à bactéries très néfastes. Cela passe par une hygiène orale rigoureuse et des visites de contrôle régulières chez le chirurgien-dentiste (21).

2.2.2.2 SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT MARFAN CHEZ LE DENTISTE

2.2.2.2.1 CONTRE-INDICATIONS

Le préalable à tout soin dentaire chez l'individu atteint du syndrome de Marfan est de vérifier que l'état de santé du Marfan est compatible avec un tel soin et de vérifier la nécessité du soin. Si leur état de santé le nécessite, une visite chez le cardiologue ou le médecin généraliste peut être indispensable avant la réalisation des soins dentaires ou orthodontiques. A moins que les traitements dentaires ou orthodontiques permettent le rétablissement des fonctions de communication (paroles) et d'alimentation correctes, sinon ils seront contre-indiqués chez les personnes touchés par le syndrome de Marfan dont la santé est très fragile (21).

Mais, ce sont des cas isolés. Sur la majorité des individus atteints du syndrome de Marfan, des soins dentaires peuvent être réalisés, y compris les soins bactériémiques. Ce qui est primordial c'est de faire une évaluation et une prise en charge minutieuses, réduisant ainsi les risques (21).

2.2.2.2.2 COMPETENCES REQUISES ET TRAVAIL EN COLLABORATION

Les enfants et les jeunes adolescents doivent consulter un chirurgien-dentiste. La majorité des dentistes généralistes sont à l'aise et habilités pour soigner ce type de patient. Cependant, lorsqu'ils s'estiment ne pas l'être ou si le patient est inquiet de voir un dentiste généraliste, le patient peut être orienté vers un dentiste hospitalier plus accoutumé à rencontrer de telles pathologies et les spécificités de prise en charge qui en découlent (21).

Pour la prise en charge orthodontique, les praticiens orthodontistes privés sont habilités à traiter les patients enfants ou adultes avec des pathologies générales. Cependant, si l'orthodontiste estime que le cas est trop difficile à traiter, il peut être conseillé par une « équipe crâniofaciale ». Une « équipe crâniofaciale » regroupe un orthodontiste, un dentiste pédiatrique, un stomatologue, un orthophoniste, un chirurgien ORL et un chirurgien plastique (21).

Dans tous les cas, le plus important à retenir est que le patient atteint du syndrome de Marfan ou d'une autre pathologie du tissu conjonctif doit en aviser le chirurgien-dentiste ou l'orthodontiste en précisant les éventuels problèmes cardiaques qui en découlent (anomalies de la valve mitrale, régurgitation aortique, valves cardiaques artificielles, chirurgies cardiaques...) (21).

Dans la majorité des cas, le chirurgien-dentiste ou l'orthodontiste se met en relation avec le cardiologue traitant afin de connaître les risques d'endocardites infectieuses (21).

2.2.2.2.3 DEROULEMENT DES SOINS

2.2.2.2.3.1 PREVENTION DE L'ENDOCARDITE

Les personnes atteintes du syndrome de Marfan peuvent avoir un risque accru de développer une endocardite (infection sévère des valves cardiaques). Beaucoup de patients atteints du syndrome de Marfan rentrent dans cette catégorie à risque (21).

Donc, des précautions sont requises avant toutes les procédures qui pourraient augmenter la bactériémie dans le sang, selon les recommandations de l'HAS (haute autorité de santé) de 2002. Les soins dentaires ou orthodontiques invasifs en font partie. Les extractions dentaires, en particulier, peuvent être sources d'infection chez le Marfan.

Résumé des recommandations de 2002 (11):

Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse

<p>Groupe A : Cardiopathies à haut risque</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prothèses valvulaires (mécaniques, homogreffes ou bioprothèses) • Cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales (pulmonaire-systémique) • Antécédents d'endocardite infectieuse 	<p>Groupe B : Cardiopathies à risque moins élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valvulopathies : IA, IM, RA(*), • PVM(*) avec IM et/ou épaissement valvulaire • Bicuspidie aortique • Cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf CIA(*) • Cardiomyopathie hypertrophique obstructive (avec souffle à l'auscultation).
---	---

(*) IA : insuffisance aortique ; IM : insuffisance mitrale ; RA : rétrécissement aortique ; PVM : prolapsus de la valve mitrale ; CIA : communication inter-auriculaire (cardiopathie non à risque).

Lors d'un geste bucco-dentaire à risque, l'antibioprophylaxie est recommandée pour le groupe A et optionnelle pour le groupe B. Lors d'un geste bucco-dentaire non à risque, elle n'est pas recommandée quel que soit le groupe.

2.2.2.2.3.1.1 ANTIBIOPROPHYLAXIE

Lors d'un soin dentaire invasif, il est donc recommandé de prémédiquer ces patients pour prévenir la bactériémie pendant et après le soin. Un protocole rigoureux doit ainsi être mis en œuvre lorsque ces patients présentent des problèmes cardiaques. Tous les risques doivent être connus et pris en compte d'un point de vue pluridisciplinaire et intégrés dans le plan de traitement dentaire afin d'éviter les complications graves notamment au niveau cardiaque (15). Les recommandations actuelles de « the American Heart Association » sont réduites au minimum. En effet, elle recommande l'antibioprophylaxie pour l'endocardite seulement pour les patients atteints du syndrome de Marfan ayant une valve prothétique de remplacement après guérison d'une endocardite ou d'une valvulopathie survenue après la transplantation cardiaque. Or, il est admis que les patients atteints par le syndrome de Marfan ont un risque élevé d'endocardite. C'est pour cette raison que « the Professional Advisory Board of the American National Marfan Foundation » a étendu les recommandations de prophylaxie d'endocardite aux patients atteints du syndrome de Marfan ayant une dysfonction au niveau d'une valve cardiaque depuis la naissance (4).

2.2.2.2.3.1.2 REGROUPEMENT DES SEANCES DE SOINS

Les patients devant recevoir de nombreux soins dentaires bénéficient de soins qui, en temps normaux, en dehors de tout contexte de maladie, s'étalent sur de nombreux rendez-vous. L'idéal pour les patients présentant un syndrome de Marfan est de condenser au maximum ces visites en un nombre minimum en augmentant la durée de chacune afin de réduire la fréquence des prémédications antibiotiques. Dans certains cas, le dentiste en accord avec le patient peut même opter pour la réalisation des soins à l'hôpital, sous sédation consciente voire sous anesthésie générale (21).

2.2.2.2.3.2 SOINS DENTAIRES

A l'heure actuelle, aucun protocole détaillé et rigoureux n'est disponible en ce qui concerne le déroulement des soins dentaires chez ces patients atteints du syndrome de Marfan (15). De plus, avant toute chirurgie cardiaque, l'individu touché par le syndrome de Marfan doit recevoir un examen dentaire complet ainsi qu'un détartrage et les soins dentaires importants (21).

2.2.2.2.3.2.1 ANESTHESIE

Lors des anesthésies, il faut prendre en compte le contexte systémique général dans lequel s'inscrit le syndrome de Marfan. L'utilisation d'épinéphrine dans les anesthésies locales doit être précautionneuse car elle accélère l'activité cardiaque. La prilocaïne l'augmente de manière moindre (15).

2.2.2.2.3.2.2 PARODONTOLOGIE

Il est très important de mettre l'accent sur une hygiène orale quotidienne rigoureuse chez ces patients. Cela permet de limiter les détartrages ou les surfaçages. Une antibioprophylaxie est indispensable avant les détartrages afin de diminuer les risques de bactériémie et d'endocardite subséquente, selon les nouvelles recommandations (54).

La prise en charge de la maladie parodontale chez l'individu atteint du syndrome de Marfan résulte en le contrôle de la plaque bactérienne par des moyens mécaniques (hygiène rigoureuse, détartrage, surfaçage) et chimiques (utilisation d'antiseptiques, d'antibiotiques). Dans les cas sévères de mobilités dentaires, des extractions dentaires sont réalisées (42).

Enfin, les réponses aux traitements parodontaux sont plus faibles que sur les patients sains (42).

2.2.2.2.3.2.3 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE

Les anomalies de structure dentinaires fréquemment retrouvées dans le syndrome de Marfan doivent être prises en compte car les contrastes radiographiques anormaux liés aux malformations dentinaires peuvent facilement être confondus avec des processus de déminéralisation carieux (5 ; 15).

2.2.2.2.3.2.4 ENDODONTIE

Des précautions doivent être prises lors des traitements endodontiques, du fait de la présence accrue de calcifications pulpaire et de formes canalaire anormale dans le syndrome de Marfan (5 ; 15).

Par conséquent, les traitements endodontique des dent avec pulpolithe chez le patient atteint du syndrome de Marfan doivent se limiter à celle présentant une image péri-apicale radio-claire. Il faut donc effectuer des contrôles radiographique fréquent de ces dent oblitérée. Il a été par ailleurs démontré que ces dent avec pulpolithe se nécrosent rarement (5 ; 15).

2.2.2.2.3.2.5 PROTHESE

Il est clair que la prise d'empreinte est plus difficile chez l'individu atteint du syndrome de Marfan, du fait de leur palais ogival (21).

2.2.2.2.3.2.6 PATHOLOGIE

Pour les extractions dentaire, des précaution sont à prendre. En effet, les extractions dentaire peuvent se compliquer de fracture au niveau de la racine. Il faut donc privilégier les extractions atraumatique ou chirurgicale, dans la mesure du possible. Une antibioprophylaxie préalable est requise (5 ; 15).

2.2.2.2.3.2.7 IMPLANTOLOGIE

La pose d'implant chez les patient touché par le syndrome de Marfan n'est pas contre-indiquée mais elle nécessite une antibioprophylaxie (21).

2.2.2.2.3.3 SOINS ORTHODONTIQUES

La croissance et le développement de la face est un processus complexe, continu qui varie d'un individu à l'autre. Chez les enfant atteint du syndrome de Marfan, ce processus est d'autant plus complexe (21). Le syndrome de Marfan est un des principale facteur d'hyperdivergence et/ou d'excès vertical antérieur par atonie de tous les muscle de la face et du cou (16).

De plus, le palais ogival est une caractéristique importante retrouvée chez l'individu atteint du syndrome de Marfan. Elle peut être accompagnée d'une petite voie aérienne nasale provoquant une ventilation orale ayant pour conséquence des altération de la posture naturelle de la tête avec une incidence sur le développement facial (excès vertical antérieur, rétrognathisme mandibulaire) (21).

Enfin, comme décrites précédemment, les malocclusions dentaires sont des signes du syndrome de Marfan (l'encombrement dentaire (DDM) et l'overjet important). Les patients atteints du syndrome de Marfan sont souvent en demande de bénéficier d'un traitement orthodontique pour raison esthétique (54).

Le traitement orthodontique va avoir pour but de rétablir un bon alignement dentaire et de replacer le maxillaire dans une relation correcte par rapport à la mandibule (21 ; 54).

Dans les cas sévères, le traitement ODF peut être précédé d'une chirurgie orthognatique afin de rétablir une occlusion maxillo-mandibulaire harmonieuse et stable. Néanmoins, les orthodontistes doivent être précautionneux avec les chirurgies orthognathiques à cause des risques de complications et ils doivent travailler en étroite collaboration avec les cardiologues afin de planifier la prise en charge (54).

On rencontre souvent des problèmes de compliance avec l'hygiène orale chez les patients atteints du syndrome de Marfan. Du fait de l'hygiène orale insuffisante, des séances de détartrage et de surfaçage sont souvent réalisées en parallèle des soins orthodontiques (54).

En ce qui concerne les visites de routine chez l'orthodontiste, ces visites sont considérées comme non invasives, exceptions faites lors de la pose des bagues sur les molaires qui à ce niveau nécessite un débordement sous-gingival et, par voie de fait, peut provoquer une bactériémie. C'est pourquoi là encore les patients touchés par le syndrome de Marfan doivent tenir informé leur orthodontiste de leur maladie pour que ce dernier mette en place une antibioprofylaxie lors de la séance de pose des bagues (21).

De plus, les calcifications pulpaire peuvent venir compliquer les traitements orthodontiques chez les sujets atteints du syndrome de Marfan. En effet, une étude a mis en évidence une fréquence augmentée de nécrose pulpaire post-traitement orthodontique pour des dents avec oblitération complète de la pulpe en comparaison de dents sans oblitération pulpaire. Les dents des patients atteints du syndrome de Marfan doivent être surveillées par des radiographies régulières pendant tout le traitement ODF. Ces données viennent contredire ce que l'on a vu précédemment dans le chapitre des lésions dentaires où une étude montrait une fréquence plus faible de nécrose pulpaire des dents avec pulpolithes (5).

Enfin, le fait de mettre en oeuvre des traitements ODF chez les patients atteints du syndrome de Marfan qui ont un ligament alvéolo-dentaire différent des patients normaux pourrait engendrer un risque accru de résorption radiculaire pathologique mais aucune étude n'a encore été réalisée sur ce sujet. Cela reste donc une hypothèse. De même, les réponses au traitement orthodontique sont difficilement prévisibles chez le patient touché par le syndrome de Marfan (27).

2.2.2.2.4 RESUME

Lorsqu'un patient atteint du syndrome de Marfan se présente pour une prise en charge bucco-dentaire, plusieurs points sont à observer : une hygiène bucco-dentaire bi-quotidienne et rigoureuse est nécessaire (brossage, fil dentaire...), des visites de contrôle régulières ainsi qu'une évaluation du bénéfice/risque. Savoir si les soins dentaires et orthodontiques sont nécessaires pour rétablir les fonctions (phonation, mastication, esthétique...). Evaluer la nécessité des traitements dentaires vis-à-vis des risques cardiaques. Lorsque les soins dentaires ou orthodontiques sont nécessaires, il ne faut pas oublier lors des soins à risque de bactériémie de donner des antibiotiques au préalable afin de diminuer le risque potentiel d'endocardite (21).

La collaboration entre le chirurgien-dentiste/l'orthodontiste et le cardiologue est donc essentielle (21).

CONCLUSION

Le syndrome de Marfan est une pathologie du tissu conjonctif altérant la fibrilline 1 et entraînant ainsi une dérégulation du TGF β . Aujourd'hui, les avancées génétiques sur le rôle de la déficience de la fibrilline 1 et le rôle du TGF β sont considérables. Le rôle clé du TGF β suggère l'utilisation de nouvelles drogues. Ces avancées médicales font que l'espérance de vie a augmenté.

Beaucoup de progrès restent encore malgré tout à accomplir notamment en ce qui concerne : « les relations phénotype – génotype, l'évaluation précoce des éléments de sévérité du syndrome de Marfan selon chaque appareil, l'exploration des mécanismes physiologiques et des inter-relations des fibrillines avec les autres protéines de la matrice extracellulaire. »

L'ubiquité de la fibrilline 1 au sein de l'organisme humain explique les nombreux signes cliniques retrouvés. Actuellement, la classification de Ghent reste le meilleur outil afin d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de syndrome de Marfan. Ce diagnostic reste néanmoins très difficile du fait de la variabilité phénotypique du syndrome en fonction de l'individu et surtout en fonction de l'âge de ce dernier. Pourtant, le diagnostic précoce de la maladie représente un véritable enjeu car il conditionne le pronostic vital qui reste préoccupant chez l'individu atteint du syndrome de Marfan et fortement lié à la prise en charge des complications cardiaques.

On assiste de plus en plus à la mise en place d'une approche multidisciplinaire de la maladie (collaboration entre généticiens/médecins/dentistes/familles). Elle est primordiale car l'approche multidisciplinaire a permis d'augmenter l'espérance de vie des patients présentant un syndrome de Marfan.

Le chirurgien-dentiste ou même l'orthodontiste a donc un rôle majeur à jouer au niveau du diagnostic de la maladie. En effet, les avancées génétiques font que l'espérance de vie de l'individu atteint du syndrome de Marfan a augmenté et qu'il n'est donc pas rare pour le dentiste d'avoir à diagnostiquer ou traiter un patient touché par le syndrome de Marfan. Les caractéristiques oro-faciales principales tels le palais ogival, les nombreuses calcifications pulpaire entre autres doivent interpeller le chirurgien-dentiste. Devant toute association avec des signes cliniques généraux et en cas de suspicion, le chirurgien-dentiste doit se mettre en relation avec le médecin généraliste qui orientera le patient pour des examens complémentaires. Le chirurgien-dentiste doit aussi prendre toutes les précautions nécessaires lors des soins liées au risque d'endocardite souvent rencontré chez ces patients.

Malheureusement, le diagnostic du syndrome de Marfan reste souvent trop tardif. Les améliorations en termes de diagnostic et de thérapeutique doivent être poursuivies.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Dessin des mains et des pieds de Gabrielle (32).....	9
Figure 2 : Tableau répertoriant les différents chiffres de prévalence du syndrome de Marfan en fonction des références	12
Figure 3 : Photographie montrant grande taille avec dolichosténomélie, pectus carinatum et platypodie dans le cadre d'un syndrome de Marfan (50).....	15
Figure 4 : Photographie montrant un garçon de 12 ans et trois mois de grande taille et avec une hypermobilité articulaire (13).....	16
Figure 5 : Photographies décrivant les signes du pouce et du poignet (13)	17
Figure 6 : Photographie d'arachnodactylie (35)	18
Figure 7 : Photographie de scoliose chez un individu Marfan (35).....	19
Figure 8 : Photographie de pied plat (35)	22
Figure 9 : Photographie d'ectopie cristallinienne (24)	23
Figure 10 : Diagramme de la racine aortique vue lors de l'écho-cardiographie (13).....	26
Figure 11 : Dissection aortique (3)	27
Figure 12 : Vue sagittale d'une IRM de moëlle lombo-sacrée avec ectasie durale (24).....	31
Figure 13 : Schéma présentant les principales caractéristiques retrouvées dans le syndrome de Marfan et leurs pourcentages de prévalence (52).....	34
Figure 14 : Tableau répertoriant les critères de Ghent (signes cliniques majeurs et mineurs du syndrome de Marfan classés par systèmes) (33).....	35
Figure 15 : Tableau récapitulatif des différents phénotypes observés en fonction de l'âge (44)	37
Figure 16 : Tableau récapitulatif de certaines attitudes thérapeutiques à adopter et de leurs bénéfices sur les différents systèmes touchés (52).....	43
Figure 17: Représentation schématique des mutations du gène FBN1 en fonction de leur répartition (33).....	46
Figure 18 : Schéma des microfibrilles (53)	49
Figure 19 : Modèle de régulation normale du TGF β par les microfibrilles et les perturbations dues aux déficiences microfibrillaires dans le syndrome de Marfan (46)	53
Figure 20 : Dolichocéphalie (4) Figure 21 : Dolichocéphalie	69
Figure 22 : Photographie du palais étroit et de la vôte ogivale dans le syndrome de Marfan (30)	71
Figure 23 : Palais ogival, endognathie maxillaire et encombrement dentaire chez un syndrome de Marfan (43).....	71

Figure 24 : Photographie montrant les encombrements dentaires d'un syndrome de Marfan : ici, c'est une classe II division 2 (15).....	72
Figure 25 : Graphique de la fréquence des différents symptômes de la dysfonction de l'ATM (6).....	73
Figure 26 : Photo vue de face montrant l'état dentaire et l'état parodontal du patient (51)	79
Figure 27 : Charting parodontal du patient (51).....	79
Figure 28 : Bilan rétro-alvéolaire du patient (51).....	80
Figure 29 : Photographies du Pr Licht montrant des pulpolithes (denticules)	84
Figure 30 : Photographies du Pr Licht de « faux » pulpolithe concentrique et/ou radiaire chez une fille de 12 ans atteinte du syndrome de Marfan	84
Figure 31 : Photographie en lumière polarisée d'un « vrai » pulpolithe entouré d'odontoblastes chez la même fillette. Pr Licht (27)	84
Figure 32 : Photographie du Pr Licht illustrant la difficulté endodontique liée à la présence de pulpolithe.....	86
Figure 33 : Photographie montrant des défauts hypoplasiques amélaire sur 14, 15 et 45, probablement causés par des infections développées suite à des caries sur les molaires temporaires (15)	86
Figure 34 : (a) Vue frontale ; (b) orthopantomogramme ; (c) reconstructions 3D des maxillaires par CT scan : montrant les dents surnuméraires et l'encombrement dentaire chez la fillette de 12 ans atteinte du syndrome de Marfan (27)	87

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ADES L.

Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome.

Heart Lung Circ 2007;**16**(1):28-30.

2. AHN NU, SPONSELLER PD, AHN UM et coll.

Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome.

Spine 2000;**25**:1562-1568.

3. AMMASH NM, SUNDT TM et CONNOLLY HM.

Marfan Syndrome – Diagnosis and management.

Curr Probl Cardiol 2008;**33**:7-39.

4. ARSLAN-KIRCHNER M, VON KODOLITSCH Y et SCHMIDTKE J.

The importance of genetic testing in the clinical management of patients with Marfan syndrome and related disorders.

Dtsch Arztebl Int 2008;**105**(49):862.

5. BAUSS O, NETER D et RAHMAN A.

Prevalence of pulp calcifications in patients with Marfan syndrome.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**106**(6):e56-e61.

6. BAUSS O, SADAT-KHONSARI R, FENSKE C et coll.

Temporomandibular joint dysfunction in Marfan syndrome.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;**97**(5):592-598.

7. CALLEWAERT B, MALFAIT F, LOEYS B et coll.

Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome.

Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;**22**(1):165-189.

8. CHEVALLIER B, OBERKAMPF B et STHENEUR C.

Suivi et prise en charge multidisciplinaire du syndrome de Marfan de l'enfant.

Arch Pediatr 2008;**15**:582-583.

9. CHEVREL G et MEUNIER PJ.

Ostéogénèse imparfaite et autres anomalies génétiques de la matrice osseuse (syndromes de Marfan et d'Ehlers-Danlos).

Rev Rhum 2001;**68**:767-773.

10. COHN RD, VAN ERP C, HABASHI et coll.

Angiotensin II type I receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states.

Nature Med 2007;**13**:204-210.

11. CONFERENCE DE CONSENSUS.

Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Révision de la conférence de consensus de mars 1992. Recommandations 2002.

Med Mal Infect 2002;**32**:533-541.

12. DANIELS SR.

Growth in Marfan syndrome.

J Pediatr 2005;**2A**:674.

13. DEAN JCS.

Marfan syndrome: clinical diagnosis and management.

Eur J Hum Genet 2007;**15**:724-733.

14. DE BACKER J, LOEYS B et DE PAEPE A.

Marfan and Marfan-like syndromes.

Artery Res 2009;**3**:9-16.

15. DE COSTER PJA, MARTENS LCM et DE PAEPE A.

Oral manifestations of patients with Marfan syndrome : A case-control study.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;**93**(5):564-572.

16. DELAIRE J.

Développement de la face et hyperdivergence.

Orthod Bioprogress 1993;11-20.

17. DE PAEPE A, DEVEREUX RB, DIETZ HC et coll.

Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome.

Am J Med Genet 1996;**62**(4):417-426.

18. DIETZ HC.

Molecular etiology, pathogenesis and diagnosis of Marfan syndrome.

Progress Pediatr Cardiol 1996;**5**:159-166.

19. DIETZ HC.

Marfan syndrome: from molecules to medicines.

Am J Hum Genet 2007;**81**(4):662-667.

20. ENGELFRIET P et MULDER B.

Is there benefit of β -blocking agents in the treatment of patients with the Marfan syndrome?

Int J Cardiol 2007;**114**(3):303-308.

21. FRAZIER-BOWERS SA.

National Marfan Foundation : dental and orthodontic management.

<http://www.marfan.org/marfan/2712/Dental-and-Orthodontic>

22. GORLIN RJ, COHEN MM et LEVIS LS.

Syndromes of head and neck.

Oxford : Oxford Univ Press, 1990.

23. HABASHI JP, JUDGE DP, HOLM TM et coll.

Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome.

Science 2006;**312**(5770):117-121.

24. HO NCY, TRAN JR et BEKTAS A.

Marfan's syndrome.

Lancet 2005;**366**(9501):1978-1981.

25. HOULE MA et GRENIER D.

Maladies parodontales : connaissances actuelles.

Med Mal Infect 2003;**33**:331-340.

26. JUDGE P et DIETZ HC.

Marfan's syndrome.

Lancet 2005;**366**(9501):1965-1976.

27. KHONSARI R, CORRE P, BOUKERMA-VERNEX Z et coll.

Extreme oral manifestations in a Marfan-type syndrome.

Int J Oral Maxillofac Surg 2010;**39**(6):622-625.

28. LADOUCEUR M, FERMANIAN C, LUPOGLAZOFF JM et coll.

Effect of Beta-Blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome.

Am J Cardiol 2007;**99**:406-409.

29. LALCHANDANI S et WINGFIELD M.

Pregnancy in women with Marfan's Syndrome.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;**110**(2):125-130.

30. LASKARIS G.

Atlas des maladies buccales. 2^{ème} éd.

Paris : Flammarion, 1989.

31. LAWSON ML, MELLINS RB, TABANGIN M et coll.

Impact of pectus excavatum on pulmonary function before and after repair with Nuss procedure.

J Pediatr Surg 2005;**40**:174-180.

32. LEONARD JC et MORIN C.

Antonin-Bernard Jean Marfan et Gabrielle.

Arch Pediatr 2008;**15**(5):562-563.

33. LE PARC JM, MOLCARD S, TUBACH F et coll.

Le syndrome de Marfan et les fibrillinopathies.

Rev Rhum 2000;**67**:613-620.

34. LLEDO B, TEN J, GALAN FM et BERNABEU R.

Preimplantation genetic diagnosis of Marfan syndrome using multiple displacement amplification.

Fertil Steril 2006;**86**(4):949-955.

35. McBRIDE ART et GARGAN M.

Marfan syndrome.

Curr Orthopaed 2006;**20**:418-423.

36. MOURA B, TUBACH F, SULPICE M et coll.

Densité minérale osseuse et syndrome de Marfan. Etude comparée de 130 patients et comparaison avec une série témoin.

Rev Rhum 2006;**73**:1405-1408.

37. MURDOCH JL, WALKER BA, HALPERN BL et coll.

Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome.

N Engl J Med 1972;**286**(15):804-808.

38. NEPTUNE ER, FRISCHMEYER PA, ARKING DE et coll.

Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome.

Nat Genet 2003;**33**:407-411.

39. NISTALA H, LEE-ARTEAGA S, SMALDONE S et coll.

Extracellular microfibrils control osteoblast-supported osteoclastogenesis by restricting TGFβ stimulation of RANKL production.

J Biol Chem 2010;**285**(44):34126-34133.

40. NOLLEN GJ et MULDER BJ.

What is new in the Marfan syndrome?

Int J Cardiol 2004;**97**(1):103-108.

41. NOLLEN GJ, VAN SCHIJNDEL KE, TIMMERMANS J et coll.

Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome : quantative assessment of an unknown criterion.

Heart 2002;**87**:470-471.

42. NUALART-GROLLMUS ZC, MORALES-CHAVEZ MC et SILVESTRE-DONAT FJ.

Periodontal disease associated to systemic genetic disorders.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;**12**:E211-E215.

43. PIETTE E et GOLDBERG M.

La dent normale et pathologique.

Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

44. PYERITZ RE.

The Marfan syndrome in childhood: features, natural history and differential diagnosis.

Pediatr Cardiol 1996;**5**:151-157.

45. RAANANI E et GHOSH P.

The multidisciplinary approach to the Marfan patient.

Isr Med Assoc J 2008;**10**(3):171-174.

46. RAMIREZ F et DIETZ HC.

Marfan syndrome : from molecular pathogenesis to clinical treatment.

Curr Opin Genet Dev 2007;**17**(3):252-258.

47. ROZENDAAL L, LE CESSIE S, WIT JM et coll.

Growth-reductive therapy in children with Marfan syndrome.

J Pediatr 2005;**147**(5):674-679.

48. SALIM MA et ALPERT BS.

Medical management of young patients with the Marfan syndrome.

Progress Pediatr Cardiol 1996;**5**:167-174.

49. SILVERMAN DI, BURTON KJ, GRAY I et coll.

Life expectancy in the Marfan syndrome.

Am J Cardiol 1995;**75**:157-160.

50. STHENEUR C, OBERKAMPF B et CHEVALLIER B.

Syndrome de Marfan : critères diagnostiques et apport de la biologie moléculaire.

Arch Pediatr 2008;**15**(5):564-567.

51. STRAUB AM, GRAHAME R, SCULLY C et coll.

Marfan syndrome; periodontitis/etiology; connective tissue diseases; oral manifestations; genes, fibrillin.

J Periodontol 2002;**73**(7):823-826.

52. STUART G et WILSON D.

Marfan syndrome : is early diagnosis useful ?

Curr Paediatr 1998;**8**:121-125.

53. SUDA N, SHIGA M, GANBURGED G et MORIYAMA K.

Marfan syndrome and its disorder in periodontal tissues.

J Exp Zool 2009;**312B**:503-509.

54. UTREJA A et EVANS CA.

Case Report. Marfan syndrome. An orthodontic perspective.

Angle Orthod 2009;**79**(2):394-400.

55. VAN TONGERLOO A et DE PAEPE A.

Psychosocial adaptation in adolescents and young adults with Marfan syndrome: an exploratory.

J Med Genet 1998;**35**(5):405-409.

56. WESTLING L, MOHLIN B et BRESIN A.

Craniofacial manifestations in the Marfan syndrome : palatal dimensions and a comparative cephalometric analysis.

J Craniofac Genet Dev Biol 1998;**18**(4):211-218.

DRONET Lucie – Particularités odontologiques du syndrome de Marfan –

110 f. ; ill. ; tabl. ; 56 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2010)

RESUME :

Le syndrome de Marfan est une maladie touchant le tissu conjonctif avec des atteintes squelettiques, oculaires, cardio-vasculaires, respiratoires, cutanées et des téguments, bucco-dentaires et faciales... Les dissections aortiques sont les complications majeures de ce syndrome avec comme conséquence possible le décès du patient même si les avancées médicales et génétiques de ces dernières années ont considérablement augmenté l'espérance de vie des individus atteints du syndrome de Marfan. Malheureusement, le diagnostic de la maladie reste encore à l'heure actuelle bien souvent trop tardif pour mettre en place un suivi cardiologique efficace. Le chirurgien-dentiste a un rôle dans le diagnostic de ce syndrome à travers la collecte des signes bucco-dentaires et faciaux caractéristiques. De plus, il doit mettre en œuvre toutes les précautions nécessaires (antibioprophylaxie...) lors des soins et travailler en étroite collaboration avec l'équipe médicale pluridisciplinaire qui suit les patients atteints du syndrome de Marfan.

RUBRIQUES DE CLASSEMENT : Pédiodontie

MOTS-CLES BIBLIODENT : Syndrome de Marfan - Dissection, aorte - Dentisterie

MOTS-CLES MESH : Marfan, syndrome - Dissection, aorta - Dentistry

Syndrome de Marfan - Dissection, aorte - Dentisterie

JURY : Présidente : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUDAUD

Assesseur : Madame le Docteur Elisabeth ROY

Assesseur : Monsieur le Docteur Christophe MARGOTTIN

Directrice : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT