



**HAL**  
open science

# Syndrome de Marfan : impact oro-facial et prise en charge

Noa Bitan

► **To cite this version:**

Noa Bitan. Syndrome de Marfan : impact oro-facial et prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04209645

**HAL Id: dumas-04209645**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04209645>**

Submitted on 18 Sep 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**

**Année 2023**

**N° D038**

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le : 4 avril 2023

Par

**Noa BITAN**

**Syndrome de Marfan : impact oro-facial et prise en charge**

Dirigée par M. le Docteur Fadi Bdeoui

JURY

M. le Professeur Philippe Pirnay

Président

M. le Docteur Denis Bouter

Assesseur

M. le Docteur Olivier Le May

Assesseur

M. le Docteur Pierre Kuoch

Assesseur

M. le Docteur Fadi Bdeoui

Invité





L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

**Noa BITAN**



## Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme M. RIOU (MCU associé) Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. JUNGO (MCU associé) M. S. KERNER
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé) M. B. PAIVA (MCF)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI



DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO Mme M.-J. CRENN M. M. DAAS M. D. DOT M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX Mme L. FRIEDLANDER M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. Y. BOUCHER Mme L. JORDAN M. J.-F. N'GUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. H. DIAKONOFF (MCU associé) M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET Mme M. WOLIKOW M. R. GARCIA M. J.-J. LASFARGUES M. A. LAUTROU M. G. LEVY	M. B. PELLAT Mme A. POLIARD M. J.-L. SAFFAR

Liste mise à jour le 28 septembre 2022



## Remerciements

---

**À M. le Professeur Philippe Pirnay ;** Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Médecine bucco-dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris ; Chef de service de l'hôpital Henri-Mondor ; Officier de l'ordre des palmes académiques ; Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire ; Lauréat de l'Académie Nationale de Médecine ; Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie ;

C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de présider cette thèse d'exercice. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus sincères, et de ma reconnaissance pour l'enseignement et la formation que vous m'avez offert durant mes années de clinique.

**À M. le Docteur Denis Bouter ;** Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie également d'avoir partagé votre savoir avec tant de patience et de bienveillance, ainsi que pour la disponibilité et la gentillesse dont vous avez fait preuve durant mes années d'étude.

**À M. le Docteur Olivier Le May ;** Docteur en Chirurgie Dentaire ; Docteur en Sciences odontologiques ; Docteur en Sciences ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ; Chevalier de l'ordre des palmes académiques ;

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre dévouement envers les étudiants. C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de siéger au sein de ce jury.



**À M. le Docteur Pierre Kuoch ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;**

Je vous remercie d'avoir si gentiment accepté de participer au jury de ma thèse. Je vous en suis très reconnaissante, et espère que la thèse vous plaira.

**À M. le Docteur Fadi Bdeoui ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ;**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Un grand merci pour l'aide et le soutien que vous m'avez apporté, pour votre disponibilité et vos nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.



# Résumé et indexation en français et anglais

---

## Résumé :

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante. Il est responsable de mutation du gène de la fibrilline-1, un composant majeur du tissu conjonctif. Par conséquent, ce syndrome impacte les systèmes squelettique, cardiovasculaire, pulmonaire, oculaire, dentaire, et éventuellement les téguments. Au vu de la difficulté à déceler le syndrome de Marfan chez un patient, les critères diagnostiques de Gand peuvent aider à poser le diagnostic positif. Par ailleurs, parmi les manifestations orofaciales chez un patient Marfan, on trouve un aspect évocateur « en profil d'oiseau », une malocclusion squelettique de classe II, une voute palatine haute et étroite et des troubles articulaires. Sur le plan dentaire, il est important de noter que des pulpolithes, oblitérations pulpaire, et anomalies de structures amélaire et dentinaire sont fréquemment retrouvés chez ce type de patient. Par conséquent, la prise en charge sur plan dentaire nécessite la connaissance des caractéristiques majeurs de cette maladie, des risques, et donc des précautions à prendre, en particulier vis à vis du risque d'endocardite infectieuse chez certains patients. Une prise en charge pluridisciplinaire reste toutefois indispensable notamment sur le plan psychologique afin d'améliorer autant que possible la qualité de vie chez les patients atteint du syndrome de Marfan.

## Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

## Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

**fMeSH** : Syndrome de Marfan ; Prise en charge personnalisée du patient

**Rameau** : Maladies héréditaires ; Manifestations buccales des maladies

## Forme ou Genre :

**fMeSH** : Dissertation universitaire

**Rameau** : Thèses et écrits académiques



**Abstract :**

Marfan syndrome is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance. It is responsible for mutating the fibrillin-1 gene, a major component of connective tissue. Therefore, this syndrome impacts the skeletal, cardiovascular, pulmonary, ocular, dental, and possibly integuments. Given the difficulty in detecting Marfan syndrome in a patient, Ghent's diagnostic criteria can help make the positive diagnosis. In addition, orofacial manifestations in a Marfan patient include an evocative "bird profile" appearance, class II skeletal malocclusion, high and narrow palatine vault and joint disorders. On the dental side, it is important to note that pulpoliths, pulp obliterations, and abnormalities of stall and dentinal structures are frequently found in this type of patient. Therefore, dental management requires knowledge of the major characteristics of this disease, the risks, and therefore the precautions to be taken, especially with regard to the risk of infective endocarditis in some patients. However, multidisciplinary care remains essential, especially on the psychological level in order to improve the quality of life as much as possible in patients with Marfan syndrome.

**Branch or specialty :**

Oral Medicine

**English keywords (MeSH) :**

Marfan Syndrome ; Case Management

**Publication type (MeSH) :**

Academic Dissertation



## Liste des abréviations

---

- AD : Dysplasie acromicrique
- ATM : Articulation temporo-mandibulaire
- FBN1 : Code une protéine appelée fibrilline 1
- GD : Dysplasie géléophysique
- HAS : Haute autorité de santé
- MASS : Myopie, prolapsus de la valve mitrale, dilatation aortique légère, caractéristiques squelettiques, stries cutanées
- MFS : Syndrome de Marfan
- OCT : Tomographie en cohérence optique
- OHIP : *Oral health impact profile*
- OHRQoL : *Oral health related quality of Life*
- PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins
- SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
- SSKS : Syndrome de la peau raide
- TGF $\beta$ R1 : *Transforming growth factor- $\beta$  receptor 1*
- WMS : Syndrome de Weill-Marchesani



# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>1 : ÉVALUATION ET DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE MARFAN</b> .....	<b>4</b>
1.1 GENERALITES .....	4
1.1.1 Historique .....	4
1.1.2 Épidémiologie .....	5
1.1.3 Étiologie .....	5
1.2 ÉVALUATION INITIALE ET DIAGNOSTIC .....	8
1.2.1 Arguments cliniques .....	9
1.2.2 Examens complémentaires .....	16
1.2.3 Diagnostic positif .....	16
1.2.4 Diagnostic différentiel .....	19
<b>2 : MANIFESTATIONS OROFACIALES</b> .....	<b>23</b>
2.1 LESIONS CRANIOFACIALES .....	23
2.1.1 Aspect facial .....	23
2.1.2 Troubles de l'occlusion .....	25
2.1.3 Forme et anomalies du palais .....	26
2.1.4 Troubles articulaires .....	28
2.1.5 Troubles dentaires .....	29
2.1.6 Troubles squelettiques et anatomiques .....	30
2.2 LESIONS DES TISSUS MOUS .....	30
2.2.1 Atteinte parodontale .....	30
2.2.2 Atteinte des muqueuses .....	32
2.3 LESIONS DENTAIRES .....	32
2.3.1 Augmentation du risque carieux .....	32
2.3.2 Oblitération pulpaire .....	33
2.3.3 Anomalies des structures amélaire et dentinaires .....	35
2.3.4 Anomalies dentaires du nombre .....	35
<b>3 : PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>36</b>
3.1 SUR LE PLAN DENTAIRE .....	37
3.1.1 Rôle de dépistage du syndrome de Marfan .....	38
3.1.2 Rôle de prévention .....	38
3.1.3 Spécificité de la prise en charge chez le chirurgien-dentiste .....	38

3.1.4 Soins dentaires .....	39
3.1.5 Soins orthodontiques.....	41
3.1.6 Traitement implantaire .....	41
3.2 SUR LE PLAN PSYCHOLOGIQUE .....	44
3.2.1 Adaptation psychosociale.....	44
3.2.2 Impact familial.....	45
3.3 OHRQoL.....	45
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>48</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>51</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>52</b>

# Introduction

---

Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie génétique du tissu conjonctif à transmission autosomique dominante. Elle est responsable de manifestations variables impliquant les systèmes cardio-vasculaire, musculo-squelettique, pulmonaire, oculaire, dentaire, ainsi que d'autres organes.

C'est une maladie rare dont le diagnostic n'est pas toujours évident et est souvent tardif. En effet, il peut s'écouler de nombreuses années entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic. Or, sa prise en charge précoce est essentielle et pourrait modifier significativement l'espérance et la qualité de vie des patients atteints de ce syndrome.

Étant donné les nombreuses manifestations buccales de ce syndrome, les chirurgiens-dentistes ainsi que les orthodontistes pourraient être les premiers professionnels de santé à suspecter la présence de la maladie.

Ainsi, par une meilleure connaissance des symptômes et des manifestations buccales et dentaires du syndrome, les chirurgiens-dentistes pourraient contribuer au diagnostic précoce de la maladie de Marfan.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux caractéristiques générales du syndrome de Marfan, l'approche multidisciplinaire étant essentielle pour établir un diagnostic correct.

Puis, nous aborderons dans un second temps les répercussions orofaciales qu'elle implique.

Enfin, nous traiterons la prise en charge du syndrome de Marfan sur le plan dentaire et psychologique également.

# 1 : Évaluation et diagnostic du syndrome de Marfan

---

## 1.1 Généralités

« Le syndrome de Marfan est une maladie autosomique dominante du tissu conjonctif caractérisée principalement par des anomalies affectant le système musculo-squelettique, le système cardiovasculaire et les yeux (1) ».

Les personnes atteintes du syndrome de Marfan sont généralement très grandes avec de longs membres, un long visage et de longs doigts et orteils, une hypo-musculature et des déformations de la poitrine, de la colonne vertébrale, des hanches et des pieds. Un composant cardinal et potentiellement mortel du syndrome de Marfan est l'anévrisme de la racine aortique avec dissection et rupture ultérieures. D'autres caractéristiques cliniques importantes comprennent le prolapsus de la valve mitrale, le pneumothorax, l'ectasie durale et la myopie. Les tissus affectés dans le syndrome de Marfan (l'aorte, les tissus musculo-squelettiques, la dure-mère, les poumons et la cornée) sont riches en fibrilline (2).

### 1.1.1 Historique

C'est en 1896 que Antonin Bernard-Jean Marfan, pédiatre à l'hôpital Necker, a décrit le cas d'une petite fille de 5 ans avec le phénotype typique (dolichosténomélie) que nous associons aujourd'hui à cette maladie (3,4). En réalité, ce « premier » cas correspond probablement à un syndrome proche mais différent de la maladie de Marfan (4). En 1912, Salle décrit des anomalies de la valve mitrale et une dilatation cardiaque chez un nourrisson souffrant d'insuffisance cardiaque, mais ce n'est qu'en 1943 que les anomalies cardiaques typiques (dilatation et dissection aortique) sont liées au phénotype Marfan. Après sa retraite en 1938, Marfan publie un mémoire sur 150 observations de dolichosténomélie, définissant alors le « syndrome de Marfan » (4).

Mais ce n'est qu'au début des années 1980, lorsque la découverte des protéines bat son plein, que la technologie des anticorps, développée par Köhler et Milstein en 1975, a permis d'identifier la fibrilline et son réseau microfibrillaire. À partir de 1990, la présence de fibrilline anormale est observée, puis le gène FBN1 est identifié ainsi que les mutations de la fibrilline à l'origine du syndrome (5).

En 1994, l'étude, à l'hôpital Ambroise Paré, d'une grande famille atteinte de la maladie de Marfan dont les sujets atteints ne présentaient pas de mutation dans le gène FBN1, a permis d'identifier un autre gène, le TGFBR2 (sur le chromosome 3). Depuis plusieurs familles ont présenté une anomalie sur ce gène (6).

### **1.1.2 Épidémiologie**

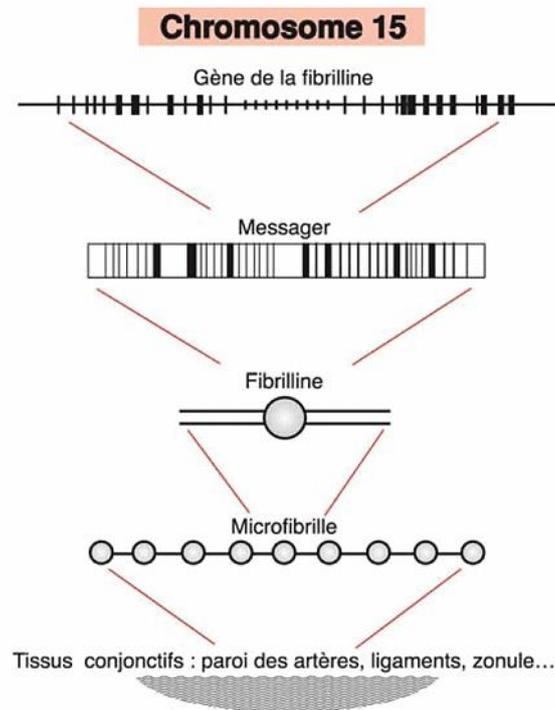
La prévalence du syndrome de Marfan classique est d'environ 2 à 3 pour 10 000 individus (soit 12 000 patients en France (7)), bien que cette estimation dépende de la reconnaissance complète de tous les individus affectés et génétiquement prédisposés. La maladie sévit dans le monde entier, sans prédilection pour l'un ou l'autre sexe. Une grande taille avec dolichosténomélie (excroissance des os longs) entraîne une incidence accrue chez certains athlètes, dont les joueurs de basket-ball et de volley-ball, ce qui conduit parfois à recommander un dépistage par échocardiographie (8,9).

### **1.1.3 Étiologie**

Le syndrome de Marfan est une anomalie du tissu conjonctif provoquée par une mutation du gène de la fibrilline-1 (FBN1) sur le chromosome 15, qui détermine la structure de la fibrilline. Plus de 550 mutations du gène de la fibrilline-1 ont été identifiées dans le monde entier. La mutation n'est pas toujours totalement pénétrante, c'est à dire qu'un individu peut présenter un génotype à risque mais pour autant ne pas être atteint de la maladie. De plus, des patients peuvent ne pas être diagnostiqués jusqu'à un âge avancé (3).

Le gène FBN1, codant la fibrilline 1, est localisé sur le chromosome 15q21. La fibrilline 1 est un composant majeur des microfibrilles de la matrice extracellulaire, ces microfibrilles contribuant à la stabilité mécanique des organes et participant à l'homéostasie tissulaire en régulant des facteurs de croissance (cf. figure 1) (4,9). Il existe également une hétérogénéité génétique significative du fait que certains sujets avec un phénotype marfanoïde ont des mutations des gènes de TGFβR1 (Transforming growth factor-β receptor 1) ou TGFβR2 (3).

Figure 1 : Mutation du gène de la fibrilline 1 (FBN1)

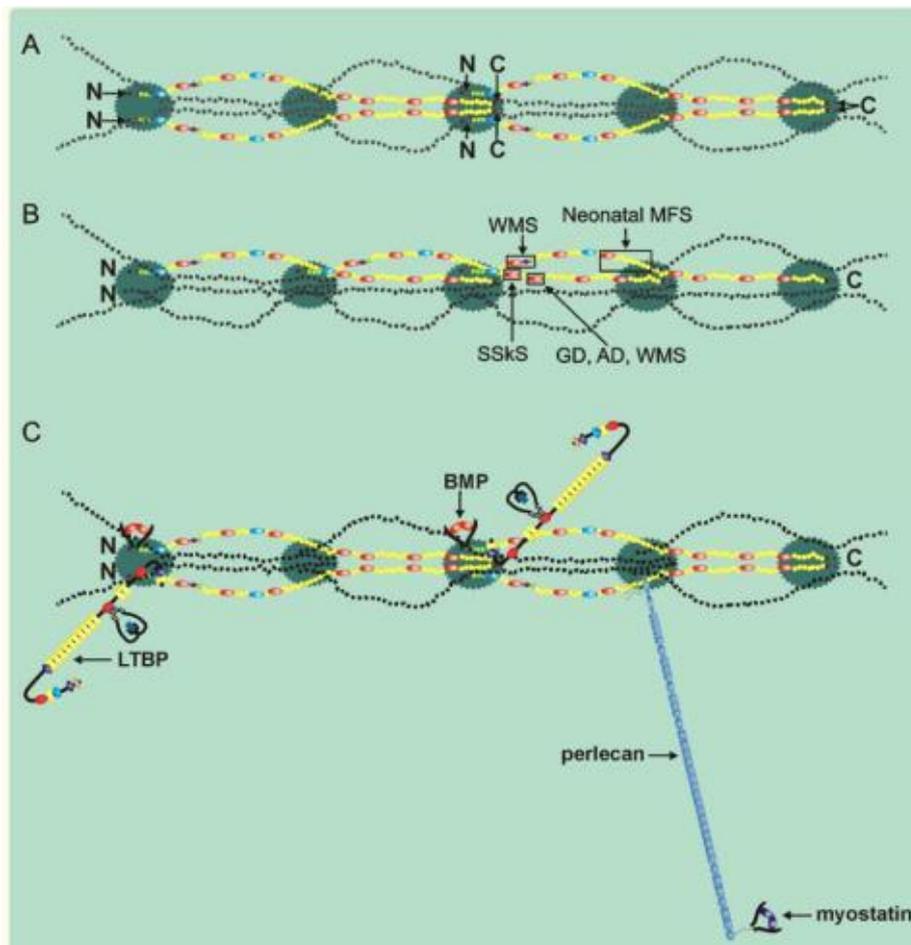


Source : Centre de référence national Marfan et apparentés, « La découverte du gène « Marfan », 2022.

Plus d'un millier de mutations individuelles dans FBN1 sont associées au syndrome de Marfan, ce qui rend les corrélations génotype-phénotype difficiles. De plus, des mutations dans des régions spécifiques de FBN1 peut entraîner les caractéristiques opposées telles que la petite taille et la brachydactylie, caractéristiques du syndrome de Weill-Marchesani et d'autres dysplasies acroméliques (2).

FBN1 code la fibrilline-1. Chez l'homme, il existe trois gènes différents (FBN1, FBN2 et FBN3) codant pour les fibrillines. Les fibrillines sont de grandes macromolécules structurales qui contribuent à l'intégrité et à la fonction de tous les tissus conjonctifs. Elles sont considérées comme des « macromolécules structurales » car, comme les collagènes, les fibrillines forment des fibres visibles en micrographie électronique à transmission. Contrairement aux collagènes, les fibrillines forment des « microfibrilles » de diamètres uniformes (10–12 nm) qui ne sont pas périodiquement striées ou « en bandes ». Une représentation de molécules de fibrilline dans la microfibrille montre les domaines dans lesquels les mutations provoquent certains syndromes, dont celui de Marfan (cf. figure 2).

Figure 2 : Représentation de molécules de fibrilline dans la microfibrille



Source : Sakai et al, « FBN1 : the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders », 2016.

### Commentaires de la figure 2

- Dans ce schéma, des molécules de fibrilline uniques s'étendent sur deux longueurs de billes et sont décalées. Les extrémités N et C sont marquées pour 4 molécules avec des domaines colorés (jaune = domaines de type EGF liant le calcium ; rouge = domaines de type 8-cystéine ; bleu = domaines hybrides ; vert = domaines de type EGF générique ; violet = proline- domaine riche). Les ovales vert foncé représentent les perles observées dans les microfibrilles de fil perlé.
- Les domaines dans lesquels les mutations provoquent le syndrome de Weill-Marchesani (WMS), la dysplasie gélophysique (GD), la dysplasie acromicrique (AD) et le syndrome de la peau raide (SSkS) sont encadrés. Ces domaines sont censés être proches les uns des autres au sein de la microfibrille et peuvent former un microenvironnement spécial. **La région contenant**

**les mutations conduisant au syndrome de Marfan néonatal est également encadrée (Neonatal MFS).**

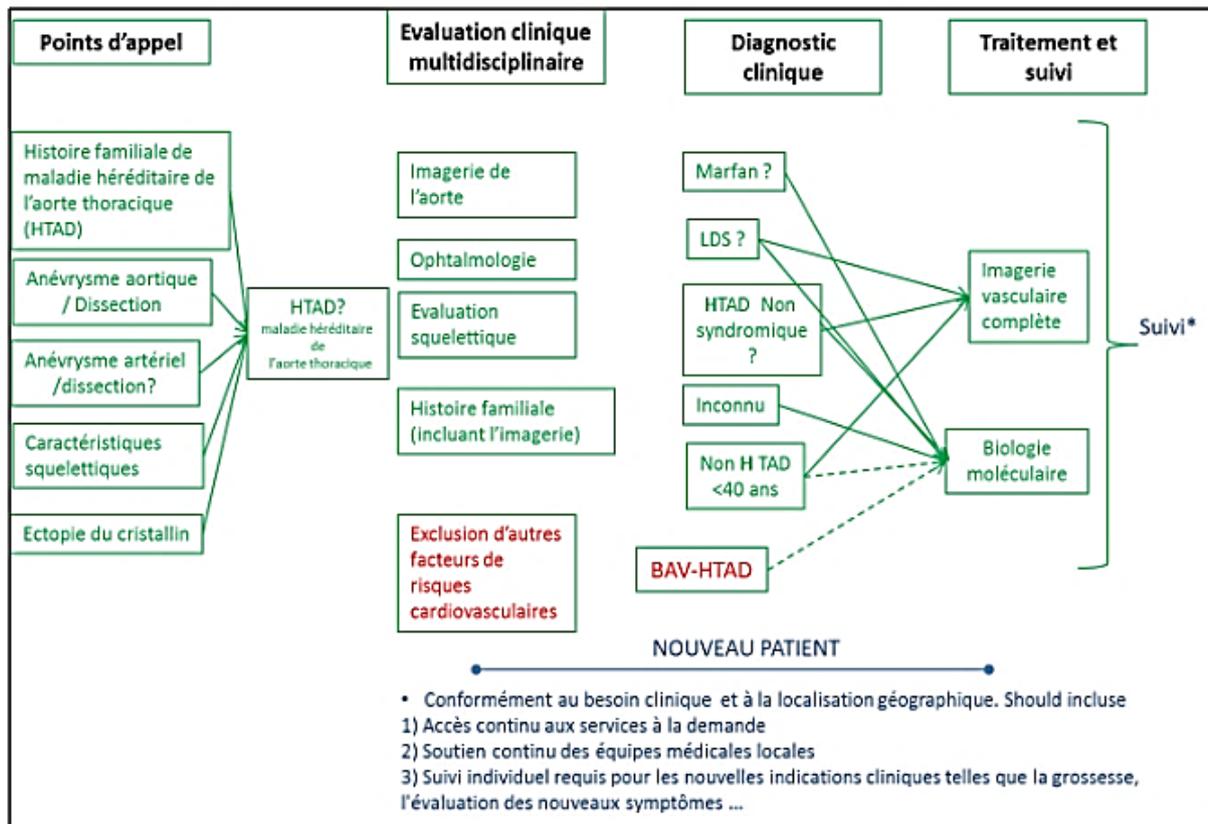
- C. Les complexes pro-BMP (BMP), les grands complexes TGF $\beta$  latents (LTBP) et le perlécan avec un complexe pro-GDF-8 associé (myostatine) sont liés à la fibrilline.

## **1.2 Évaluation initiale et diagnostic**

Le diagnostic de syndrome de Marfan se construit sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques dont les principaux sont la mise en évidence d'une dilatation aortique, de signes ophtalmologiques et du phénotype typique (déterminé grâce à un score systémique standardisé), ainsi que sur la détection d'une mutation du gène FBN1 associée à la maladie ou d'une anamnèse familiale positive (10).

La Haute autorité de santé (HAS) publie sur son site le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), Syndrome de Marfan et apparentés. Le PNDS comprend un arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique (cf. figure 3) (7).

Figure 3 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Source : Centre de référence national Marfan et apparentés, « PND syndrome de Marfan et apparentés », 2018.

### 1.2.1 Arguments cliniques

Les principales manifestations cliniques sont :

- Les altérations squelettiques ;
- Les manifestations cardiaques avec dilatation de l'aorte et prolapsus de la valve mitrale ;
- Les affections ophtalmologiques avec subluxation du cristallin (environ 60 % des cas) ;
- Les défauts orofaciaux.

Sakai et al. soulignent qu'en plus de la variabilité clinique interfamiliale et intrafamiliale connue dans le syndrome de Marfan, il existe une grande variabilité clinique chez les individus porteurs de mutations du gène FBN1 qui ne provoquent pas le syndrome de Marfan. Pour le syndrome de Marfan, le spectre clinique va d'une forme légère (syndrome de Marfan incomplet) à une maladie grave (syndrome de Marfan néonatal mortel). Pour d'autres troubles, des mutations du FBN1 ont été signalées chez des patients présentant des phénotypes légers ou isolés liés à Marfan, notamment le

phénotype MASS (myopie, prolapsus de la valve mitrale, dilatation aortique légère, caractéristiques squelettiques, stries cutanées), ectopie cristallinienne familiale, cyphoscoliose familiale, scoliose idiopathique de l'adolescent, et dans les anévrismes familiaux de l'aorte thoracique (2).

#### 1.2.1.1 Squelettiques

Le phénotype squelettique des patients atteints du syndrome de Marfan est caractérisé par une taille élevée, une hypermobilité articulaire, une laxité ligamentaire, une protrusion acétabulaire, des bras longs, des jambes et des doigts disproportionnés (arachnodactylie), une dolichocéphalie, un palais profond, une scoliose (cf. figure 4), une protrusion (pectus carinatus) ou une dépression (pectus excavatum) du sternum, spondylolisthésis, hypoplasie molaire, rétrognathie et pieds plats (11).

Le PNDS recommande systématiquement « des radiographies du rachis en entier de face et de profil avec visualisation des têtes fémorales (de préférence avec le système EOS) à la recherche d'une scoliose (mesure de l'angle de Cobb), d'une anomalie du profil rachidien et d'une protrusion acétabulaire (7) ».

De plus, le PNDS suggère également des « radiographies du poignet pour évaluer l'âge osseux en cas de grande taille afin de tenter de prévoir la taille adulte et la nécessité d'un traitement freinateur de la croissance (7) ».

Figure 4 : Scoliose et thorax plat liés au syndrome de Marfan



Source : Jost et al., « Syndrome de Marfan », 2015.

Une arachnodactylie avec des signes positifs au poignet (Walker) et au pouce (Steinberg) peuvent être également notés (cf. figure 5) (12).

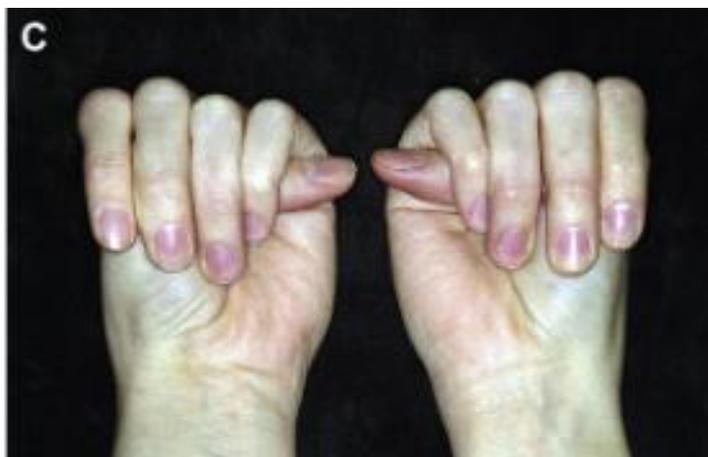
Figure 5 : Arachnodactylie liée au syndrome de Marfan



A : arachnodactylie (doigts d'araignée)



*B : signe de Walker positif, avec les phalanges distales des premier et cinquième doigts d'une main qui se chevauchent lorsqu'elles sont placées autour du poignet opposé*



*C : signe de Steinberg positif, avec le pouce s'étendant au-delà du bord ulnaire lorsqu'il est complètement opposé dans la main fermée*

Source : Bilodeau, « Retreatment of a patient with Marfan syndrome and severe root resorption », 2010.

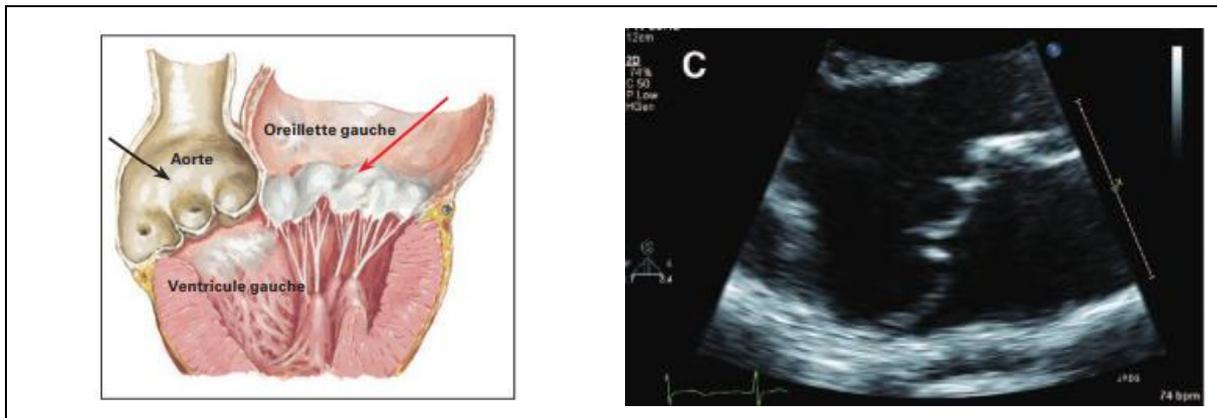
### 1.2.1.2 Cardiovasculaires

La maladie cardiaque est une caractéristique prédominante du syndrome de Marfan et comprend la dilatation de l'aorte ascendante proximale, la dilatation de l'artère pulmonaire principale proximale, l'épaississement et le prolapsus de l'une ou des deux valves auriculo-ventriculaires, la calcification de l'anneau mitral et (rarement) la cardiomyopathie dilatée en l'absence de dysfonctionnement valvulaire sévère (cf. figure 6) (13).

Le PNDS recommande les examens suivants :

- « Une échocardiographie doit être réalisée à la recherche d'une dilatation aortique en mesurant les diamètres à des zones standards (sinus de valsalva, jonction sino-tubulaire, aorte ascendante, crosse aortique, aorte thoracique descendante, et aorte abdominale) ;
- La recherche d'une bicuspidie aortique (qui peut être associée à une dilatation aortique) et d'un prolapsus valvulaire mitral doit être systématique, ainsi que la recherche de la persistance du canal artériel, d'une CIA ;
- Un scanner ou IRM de l'ensemble de l'aorte en cas d'anévrisme de l'aorte découvert à l'âge adulte, quelque soit le niveau de l'anévrisme, pour une évaluation anatomique complète et recherche d'autres localisations d'anévrisme ;
- Un électrocardiogramme doit être réalisé pour la recherche d'anomalies de la repolarisation qui peuvent être associées à un risque d'évènement rythmique (anomalies associées au prolapsus valvulaire mitral, QT long) (7) ».

Figure 6 : Prolapsus de la valve mitrale



Source : Jost et al., « Syndrome de Marfan », 2015

Source : Keane et Pyeritz, « Medical management of Marfan syndrome », 2008

De plus, le PNDS suggère, « dans les formes familiales d'anévrismes aortiques et dans les syndromes apparentés Marfan en dehors du syndrome de Marfan classique, une imagerie des vaisseaux cérébraux réalisée à l'âge adulte. Elle peut retrouver une tortuosité artérielle (valeur pronostique) ou un anévrisme cérébral (7) ».

En outre, la présence d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) pourrait influencer les complications cardiovasculaires de la maladie de Marfan et contribuer à la progression de la dilatation

aortique. En effet, les patients ayant un SAOS avaient un diamètre moyen de la racine de l'aorte significativement plus grand que les patients sans SAOS (différence moyenne + 0,8 cm, 95 % IC 0,4 à 1,2 cm,  $p < 0,05$ ). (4).

Jondeau mentionne que « la dilatation aortique prédomine au niveau des sinus de Valsalva. Elle progresse en moyenne de 0,5 mm/an dans l'ensemble de la population Marfan et peut se révéler tout au long de la vie. Ceci justifie une surveillance des diamètres aortiques tous les ans, tout au long de la vie, même lorsque les diamètres sont dans les valeurs normales » (14).

Autrefois, les personnes atteintes du syndrome de Marfan étaient confrontées à une situation pratiquement sans espoir en raison d'une régurgitation mitrale et aortique chronique, d'une insuffisance cardiaque et d'une dissection aortique aiguë et chronique (13). L'espérance de vie de ces patients a pratiquement rejoint celle de la population générale, grâce à une amélioration notable du diagnostic et de la prise en charge de l'atteinte cardiovasculaire. On considère que l'espérance de vie des patients atteints de MFS a augmenté de 30 ans depuis les années 1980 (4).

Stuart et Williams (15) ont dressé un tableau des manifestations cardiovasculaires du syndrome de Marfan dont les plus fréquentes sont la dilation de l'aorte et la régurgitation mitrale (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Manifestation cardiovasculaires du syndrome de Marfan

Lésions	Symptômes	Fréquence	Complications	Observations
Dilatation de la racine aortique	Aucun	60 à 80 %	Dissection de l'aorte	Dissection rare chez les enfants < 10 ans
Dilatation de l'artère pulmonaire	Aucun	76 %	Dissection rare	Caractéristique diagnostique chez les < 40 ans
Régurgitation mitrale/prolapsus/calcification annulaire	Palpitations	52–68 %	Arythmies	La régurgitation peut être intermittente
	Dyspnée douleur thoracique		Endocardite Dysfonction ventriculaire	
Dilatation de l'aorte descendante	Aucun		Dissection de l'aorte	Rare dans l'enfance
Dysfonction endothéliale/élasticité anormale de l'aorte	Aucun	80 à 100 %	Rigidité vasculaire accrue	Peut contribuer au risque de dissection

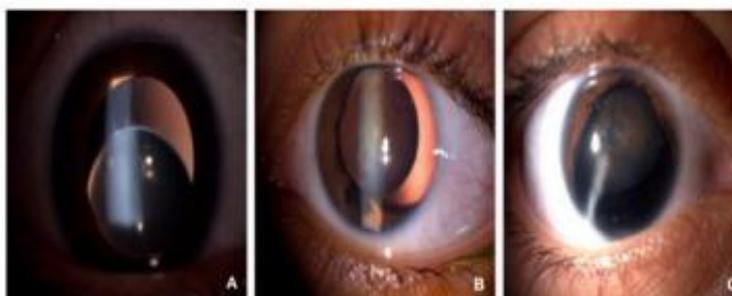
Lésions	Symptômes	Fréquence	Complications	Observations
Prolapsus de la valve tricuspide	Aucun sauf grave	4 % 36 % de type infantile	Peut progresser nécessitant une réparation	Maladie grave rare sauf dans le type infantile
Dysfonction ventriculaire gauche	Dyspnée	Jusqu'à 100%	Diastolique. Peut évoluer vers un dysfonctionnement systolique	Peut survenir malgré des valves normales
	Tolérance à l'exercice réduite	La gravité varie		
Arythmies	Palpitations Perte de connaissance Douleur thoracique	Jusqu'à 20–30 %	Peut causer la mort subite	Associé à une dilatation ventriculaire
Anévrisme de l'artère coronaire	Infarctus du myocarde	< 1 %	Seulement décrit chez l'adulte	
Communication interauriculaire	Aucun	4%	Peut nécessiter une réparation chirurgicale	Plus fréquent que dans la population normale

Source : Stuart et Williams, « Marfan's syndrome and the heart », 2007.

### 1.2.1.3 Ectopie du cristallin

L'ectopie du cristallin est une autre caractéristique cardinale du syndrome de Marfan, présente chez environ 60 % des patients. Elle est causée par une faiblesse de la zonule ciliaire (ligament suspenseur du cristallin). L'immuno-localisation de la fibrilline dans la zonule ciliaire a suscité l'intérêt pour la fibrilline en tant que gène candidat du syndrome de Marfan (cf. figure 7) (2).

Figure 7 : Ectopie du cristallin



*A : Ectopie cristallinienne inférieure avec zonule rompus et subluxation cristallinienne postérieure*  
*B : Ectopie cristallinienne supéro-nasal avec large rupture zonulaire et colobome irien temporal*  
*C : Ectopie cristallinienne supéro-temporale avec large rupture zonulaire et colobome irien inféro-nasal*

Source : Moustaine et al., « Analyse de la prise en charge des ectopies cristalliniennes dans le service d'ophtalmologie pédiatrique de CHU Ibn Rochd de Casablanca », 2018.

Le PNDS recommande un examen ophtalmologique complet (lampe à fente et fond d'œil) et ajoute que la recherche systématique d'une ectopie du cristallin peut être accompagnée d'une échographie oculaire avec mesure de la longueur axiale (augmentée). Il préconise également, « dans le syndrome de Marfan classique, un OCT (tomographie en cohérence optique) du segment antérieur et des photographies du segment antérieur en cas de subluxation du cristallin pour surveiller son évolution (7) ».

#### 1.2.1.4 Peau et téguments

Concernant la peau et les téguments, De Coster et al., dans une étude de 2002, mentionnent qu'aucun critère majeur ne se distingue, toutefois quelques critères mineurs sont parfois impliqués comme *striae atrophicae* (vergetures rouges ou violacées) et hernies récurrentes (16).

### 1.2.2 Examens complémentaires

Il faut tenir compte que des critères mineurs sont présents dans le syndrome et sont souvent observés dans la population générale, incluant hypermobilité articulaire, palais haut, dolichocéphalie, rétrognathie, cornée plate, prolapsus valvulaire mitral, dilatation ou dissection de l'aorte thoracique, pneumothorax spontané et hernies récidivantes (11).

Une étude génétique en biologie moléculaire peut être proposée en présence d'une suspicion clinique basée au minimum sur l'atteinte aortique ou ophtalmologique et d'un autre système (7).

### 1.2.3 Diagnostic positif

Le Centre de Référence National Marfan et Apparentés indique que « le diagnostic de syndrome de Marfan ne peut être posé ou éliminé qu'après une consultation multidisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence (7) ».

Le PNDS souligne « qu'il est important de savoir évoquer le diagnostic devant des signes squelettiques (scoliose, pectus excavatum ou carinatum, grande taille avec morphotype longiligne et arachnodactylie...), une dilatation aortique ou une dissection aortique à un jeune âge, une ectopie du cristallin, une histoire familiale de dissection aortique voire de mort subite, et de rechercher alors les autres signes de la maladie (7) ».

En 1996, la publication des critères diagnostiques de Gand (ou Ghent), qui comprenaient une association de critères mineurs et majeurs et concernaient principalement les atteintes

cardiovasculaires, oculaires et squelettiques, avait permis d'affiner la classification des maladies héréditaires du tissu conjonctif. Ces critères ont été révisés en 2010 (cf. tableau 2) pour permettre de différencier encore davantage la maladie de Marfan, associée le plus souvent à la mutation du gène FBN1, des autres pathologies présentant des similitudes cliniques (4).

Tableau 2 : Critères Gand révisés en 2010

<p><b>Sans anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dilatation de la racine aortique (Z-score <math>\geq 2,0</math>) ou dissection aortique et (sub)luxation du cristallin = syndrome de Marfan</li> <li>2. Dilatation de la racine aortique (Z-score <math>\geq 2,0</math>) ou dissection aortique et mutation de FBN1 = syndrome de Marfan</li> <li>3. Dilatation de la racine aortique (Z-score <math>\geq 2,0</math>) ou dissection aortique et score systémique <math>\geq 7</math> points = syndrome de Marfan*</li> <li>4. (Sub)luxation du cristallin et mutation de FBN1 avec dilatation de la racine aortique connue ou dissection aortique connue = syndrome de Marfan</li> </ol>
<p><b>Avec anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. (Sub)luxation du cristallin et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan</li> <li>6. Score systémique <math>\geq 7</math> points et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan*</li> <li>7. Dilatation de la racine aortique (Z-score <math>\geq 2,0</math> en cas d'âge supérieur à 20 ans, Z-score <math>\geq 3,0</math> en cas d'âge inférieur à 20 ans) ou dissection aortique et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan*</li> </ol>
<p><b>Pas de syndrome de Marfan :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Sub)luxation du cristallin avec score systémique <math>\geq 1</math> point sans mutation de FBN1 connue provoquant une dilatation de la racine aortique ou une dissection aortique = syndrome d'ectopie du cristallin</li> <li>• Sans dilatation de la racine aortique (Z-score <math>&lt; 2,0</math>), sans dissection aortique et score systémique <math>\geq 5</math> points (avec au minimum 1 anomalie squelettique) sans (sub)luxation du cristallin = MASS</li> <li>• Prolapsus de la valve mitrale sans dilatation de la racine aortique (Z-score <math>&lt; 2,0</math>), sans dissection aortique et score systémique <math>&lt; 5</math> points sans (sub)luxation du cristallin = syndrome de prolapsus de la valve mitrale</li> </ul>

\* Il convient d'exclure des diagnostics différentiels tels que l'homocystinurie, le syndrome de Shprintzen-Goldberg, le syndrome de Loeys-Dietz, le syndrome d'ostéoarthrite-anévrisme et la forme vasculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos (type IV). A cet effet, la réalisation d'analyses biochimiques et/ou moléculaires-génétiques correspondantes des gènes SKI, TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD3 et COL3A1 (liste non exhaustive) est indiquée.

Source : Jost et al., « Syndrome de Marfan », 2015.

La révision des critères diagnostiques de la maladie a accordé une place majeure à la dilatation ou la dissection de l'aorte ascendante et à l'ectopie lenticulaire, qui constituent les signes cardinaux du syndrome de Marfan. L'association de ces deux anomalies peut suffire au diagnostic, en l'absence de signe évocateur d'une autre pathologie du tissu conjonctif telle que la maladie d'Ehlers-Danlos ou les syndromes de Shprintzen Goldberg et Loeys-Dietz. Toutes les autres manifestations, détaillées dans le tableau 2, constituent un score d'atteinte systémique (cf. tableau 3) qui, associé à des antécédents familiaux ou à une atteinte aortique, peut conduire au diagnostic de syndrome de Marfan lorsqu'il est supérieur à 7 (4).

Tableau 3 : Score systémique pour le syndrome de Marfan

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

Atteinte systémique	Points
Vergetures ( <i>striae</i> )	1
Myopie >3 dioptries	1
Prolapsus de la valve mitrale	1

Source : Jost et al., « Syndrome de Marfan », 2015.

Environ un quart des malades n'ont pas d'antécédent familial et sont atteints d'une mutation de novo. La sévérité de l'expression clinique de la maladie est très variable. À ce jour, aucune corrélation génotype/phénotype n'a été retrouvée en dehors des formes néonatales (exon 24—32) (4).

Pour les patients présentant des antécédents familiaux de syndrome de Marfan, on préconise maintenant que le diagnostic précoce, un suivi tomodensitométrique/ (CT) méticuleux, et l'évaluation multidisciplinaire sont essentiels afin d'empêcher les complications cardio-vasculaires.

Aujourd'hui, l'identification d'une mutation dans FBN1 n'est pas obligatoire pour le diagnostic du syndrome de Marfan, mais une mutation peut être très utile en cas de phénotypes incomplets et pour le dépistage ultérieur des membres de la famille. La variabilité interfamiliale et intrafamiliale est bien appréciée dans le syndrome de Marfan, de sorte que la variabilité phénotypique marquée établie chez les individus porteurs de la même mutation tend à brouiller les distinctions entre les différentes mutations. D'autres facteurs expliquant la grande variabilité clinique du syndrome de Marfan comprennent le niveau d'expression de l'allèle FBN1 normal et le rôle de l'hyperhomocystéinémie. Il est probable que des modificateurs génétiques ou des facteurs épigénétiques et environnementaux jouent également un rôle important dans la variabilité clinique du syndrome de Marfan. (2).

#### 1.2.4 Diagnostic différentiel

Selon Jost et al. « Le diagnostic différentiel du syndrome de Marfan inclut plusieurs maladies du tissu conjonctif apparentées. Une analyse génétique est utile pour faire la distinction entre ces maladies et poser le diagnostic et elle a donc une influence directe sur la prise en charge clinique des patients concernés (10) ».

Le PNDP souligne que : « En fonction de la présentation de la maladie, d'autres maladies doivent être différenciées d'un syndrome de Marfan classique, notamment une dilatation aortique familiale ou non, une dilatation aortique en rapport avec une bicuspidie aortique (laquelle peut s'associer à un syndrome de Marfan ou apparenté), un anévrisme dégénératif, d'autres causes de scoliose ou d'ectopie du cristallin (dont l'homocystinurie) et les syndromes apparentés (7) ».

Le diagnostic différentiel du syndrome de Marfan est étendu (cf. tableau 4) :

Tableau 4 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome de Marfan

	Hérédité	Prévalence	Anévrisme aortique	Dissection aortique précoce	Autres anomalies cardiovasculaires	Génétique
Syndrome de Marfan	AD	1:5000	++	+	ASIA, PVM	FBN1
Syndrome de Loeys-Dietz de types 1 et 2	AD	Inconnue	++	+++	VAB, ASIA, PVM	TGFBR1, TGFBR2
Syndrome de Loeys-Dietz de type 3	AD	Inconnue	++	++/+++	VAB, ASIA, PVM	SMAD3
Syndrome de Loeys-Dietz de type 4	AD	Inconnue	++/+++	+	VAB, PVM	TGFB2
Syndrome de Loeys-Dietz de type 5	AD	Inconnue	++	+	PVM	TGFB3
Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique (TAAD)	AD	Inconnue	++/+++	++/+++	VAB, PVM	ACTA2, MAT2A, MFAP5, MYH11, MYLK, PRKG1, SMAD3, TGFB2, TGFBR1, TGFBR2
Syndrome de Shprintzen-Goldberg	AD	Inconnue	++	-	PVM	SK
Syndrome d'Ehlers-Danlos, forme vasculaire (type IV)	AD	1:50000	+	++	ASIA, PVM	COL3A1
Valvulopathie aortique	AD	?	+	+	VAB	NOTCH1
Cutis laxa liée à une mutation du gène ELN	AD	<1:4 millions	+	+	-	ELN

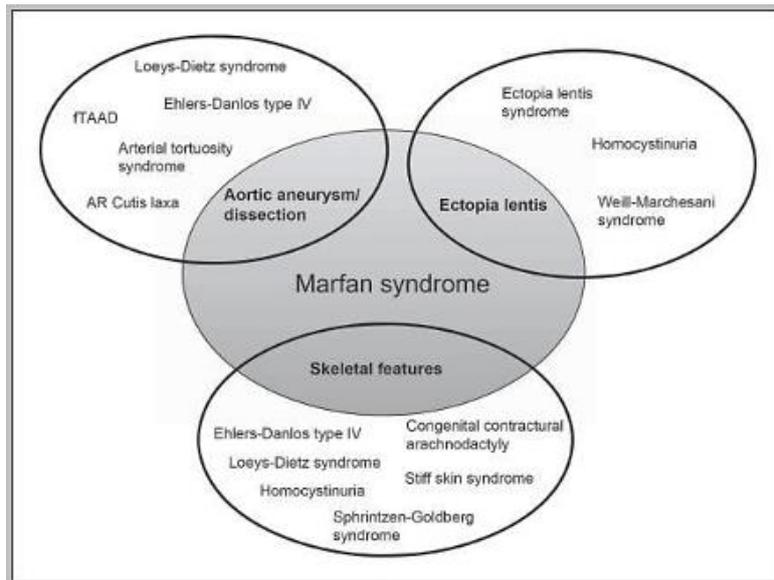
Tableau modifié d'après Attenhofer Jost CH, Greutmann M, et al. [33].  
AD = autosomique dominante; VAB = valve aortique bicuspidée; ASIA = anévrisme du septum interauriculaire; PVM = prolapsus de la valve mitrale

Source : Jost et al., « Syndrome de Marfan », 2015.

#### 1.2.4.1 Syndromes associés à une mutation de FBN1

Les symptômes cardinaux de la MFS, y compris l'anévrisme/dissection thoracique, l'ectopie du cristallin et les caractéristiques squelettiques (parfois appelées construction marfanoïde) montrent un degré élevé de chevauchement avec diverses autres maladies qui doivent être prises en compte pour le diagnostic différentiel. Les caractéristiques discriminantes des troubles respectifs sont résumées dans le schéma ci-dessous (cf. figure 8) (17).

Figure 8 : Diagnostic différentiel du syndrome de Marfan et des phénotypes qui se chevauchent



Source : Hoffjan, « Genetic dissection of marfan syndrome and related connective tissue disorders : an update 2012 », 2012.

Parmi les autres syndromes proches de la MFS, on retrouve notamment les suivants :

#### Syndrome MASS

Jost et al. soulignent que « outre le prolapsus de la valve mitrale, le phénotype MASS (myopie, prolapsus de la valve mitrale, dilatation aortique légère, caractéristiques squelettiques, stries cutanées) peut également se traduire par une aorte de taille limitée (Z-score <2,0), par des vergetures et par au minimum un critère squelettique plus un score systémique d'au moins 5 et une myopie sans (sub)luxation du cristallin (10) ».

#### Syndrome de Shprintzen-Goldberg

Le dictionnaire de l'académie de médecine mentionne que ce syndrome, étudié en 1982 par Shprintzen, otorhinolaryngologiste et Goldberg, pédiatre, tous deux américains, présente des troubles morphologiques associant une craniosténose, des malformations cardiaques, une hyperlaxité articulaire, une hypotonie, une maigreur, ainsi qu'une arachnodactylie évoquant une maladie de Marfan. Ce syndrome est lié à une mutation du gène FBN1, locus en 15q21.1, codant pour la fibrilline 1 (18).

Pour ce syndrome, Hoffjan indique : caractéristiques squelettiques marfanoïdes, déficience intellectuelle légère à modérée, craniosténose, anomalies cérébrales (17).

Après l'évaluation et le diagnostic du MFS de cette première partie, nous allons nous intéresser aux répercussions orofaciales qu'il engendre et plus particulièrement aux aspects bucco-dentaires de ces patients.

## 2 : Manifestations orofaciales

---

### 2.1 Lésions craniofaciales

Bauss et al., dans leur étude de 2008 (19), ont noté que : les caractéristiques craniofaciales comprennent une voûte palatine haute et étroite ainsi qu'une rétrognathie maxillaire et mandibulaire avec encombrement. L'hypermobilité articulaire est une constatation courante et le dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire semble être un aspect important du syndrome de Marfan.

Dans l'étude de Kohler et al., en 2009, il ressort que les anomalies crânio-faciales favorisant le SAOS (rétrognathie, circonférence du cou, score de Mallampati) ne sont pas plus fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Marfan (4,20).

#### 2.1.1 Aspect facial

Curien et al., en 2008 (21), notent que les patients atteints de la maladie de Marfan ont souvent « un aspect facial très évocateur en « profil d'oiseau » (cf. figure 9) et également d'autres critères :

- Apparence faciale avec hypoplasie maxillaires, face haute et étroite, énoptalmie et fente palpébrales inclinées vers l'arrière ;
- Voûte palatine profonde et ogivale, avec encombrement dentaire ;
- Rétrognathie mandibulaire et parfois maxillaire.

Figure 9 : Déformation squelettique de type classe II avec excès vertical du patient atteint du syndrome de Marfan



Source : Rodrigues et al., « Orthodontic-surgical treatment of a patient with Marfan syndrome and obstructive sleep apnea syndrome », 2019.

#### Commentaires des photos ci-dessus

Dans le service de chirurgie buccale et maxillo-faciale, l'examen physique a montré ce qui suit : biotype longiligne, avec cyphose et scoliose modérées et épaules propulsées, excès maxillaire vertical, 4,5 mm d'exposition gingivale dans le sourire spontané et 9 mm dans le sourire forcé, schéma hyperdivergent avec tendance à une béance antérieure, augmentation du tiers inférieur du visage, incompetence labiale), rétrognathisme et hypoplasie mandibulaire, caractérisant une Classe II squelettique, profil convexe avec une distance menton-cou réduite, trouble de l'articulation temporo-mandibulaire (TMD), avec déclic bilatéral et déplacement antérieur du disque, sans réduction, du côté gauche, avec déviation consécutive lors de l'ouverture de la bouche, léger encombrement dentaire inférieur antérieur et déviation de la ligne médiane dentaire supérieure vers la droite.

### 2.1.2 Troubles de l'occlusion

Alam et al., dans leur méta-analyse de 2022, ont mis en évidence une malocclusion squelettique de classe II avec rétrognathisme mandibulaire et encombrement des dents (cf. figure 10) (22).

Rodrigues et al. soulignent que les indications de traitement orthodontique sont plus fréquentes dans la population atteinte du syndrome que chez les sujets non syndromiques, car les altérations intrabuccales, telles que l'atrésie maxillaire associée à l'occlusion croisée postérieure, l'encombrement dentaire sévère, la béance antérieure squelettique et le sourire gingival, sont étroitement liées à la maladie de Marfan (23).

Figure 10 : Encombrement dentaire et palais étroit et arqué



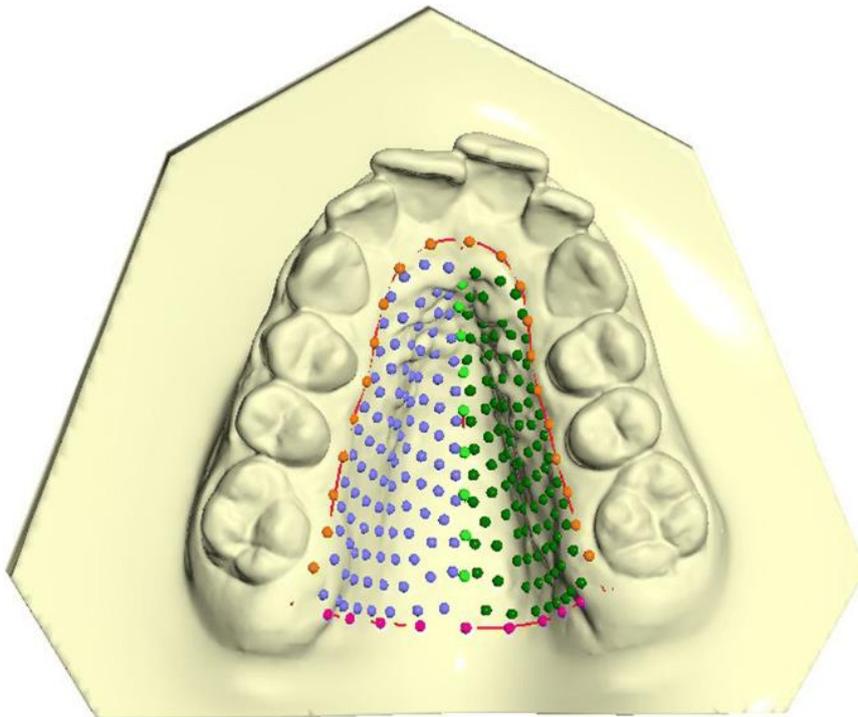
Source : Jain et Pandey : « Marfan syndrome », 2013.

Cervino et al. indiquent des occlusions croisées postérieures et une malocclusion générale relatées dans plusieurs études (24).

### 2.1.3 Forme et anomalies du palais

Lagana et al. (25) ont réalisé une évaluation 3D de la morphologie maxillaire chez 31 patients en croissance Marfan afin d'étudier la variabilité de la forme palatine. Les 31 sujets atteints étaient répartis en deux sous-groupes dont un de 16 individus en denture mixte et un de 15 en dentition permanente. Un gabarit de 240 repères et semi-repères a été utilisé pour étudier la forme palatine (cf. figure 11).

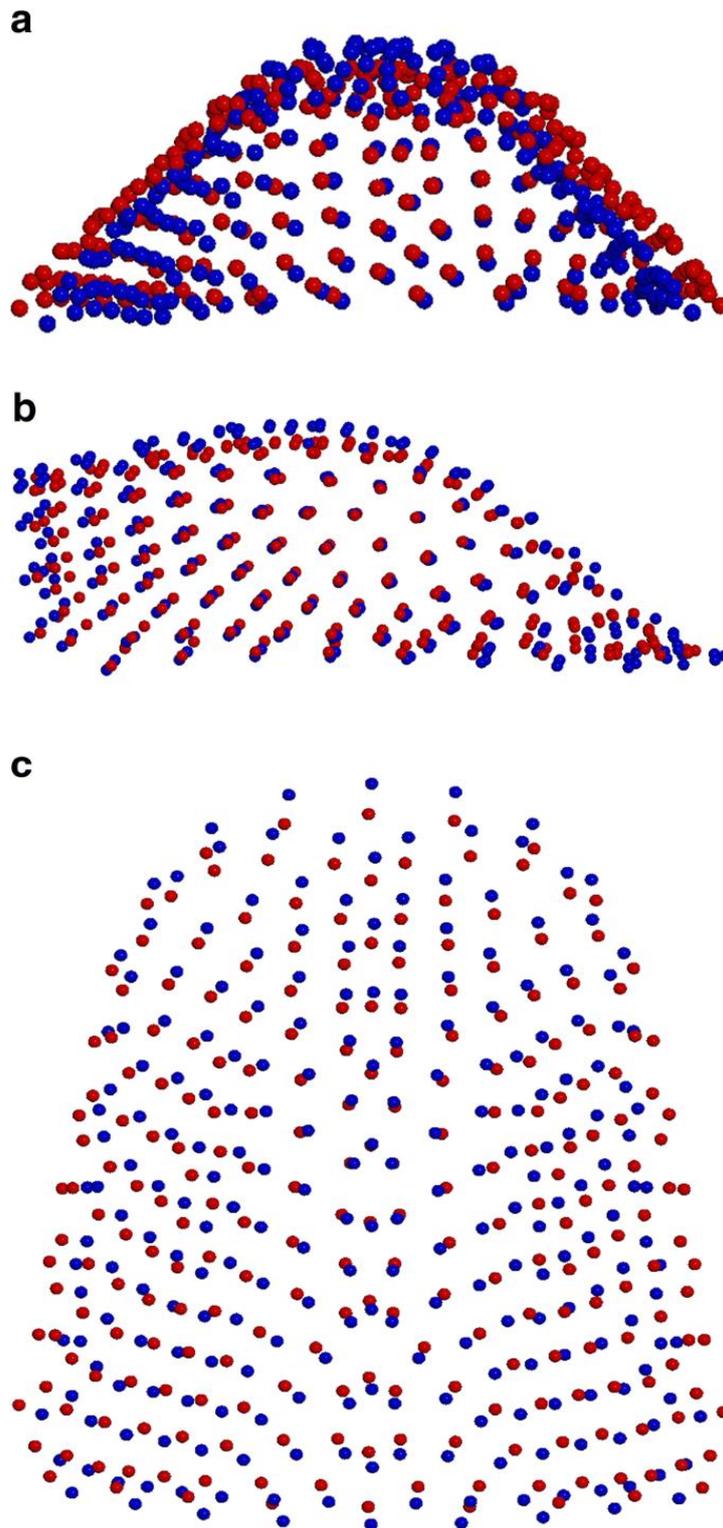
Figure 11 : Gabarit d'étude de la forme palatine



Source : Lagana et al., « 3D evaluation of maxillary morphology in Marfan growing subjects : a controlled clinical study », 2019.

Cette évaluation a permis d'établir que les sujets Marfan ont une morphologie palatine spécifique avec une constriction maxillaire et une voûte palatine plus profonde par rapport au groupe témoin de sujets sains. De plus, la constriction et la profondeur de la voûte palatine chez les patients Marfan s'aggravent de la dentition mixte à la dentition permanente plus que chez les sujets non syndromiques (cf. figure 12).

Figure 12 : Comparaison entre le groupe Marfan et le groupe témoin

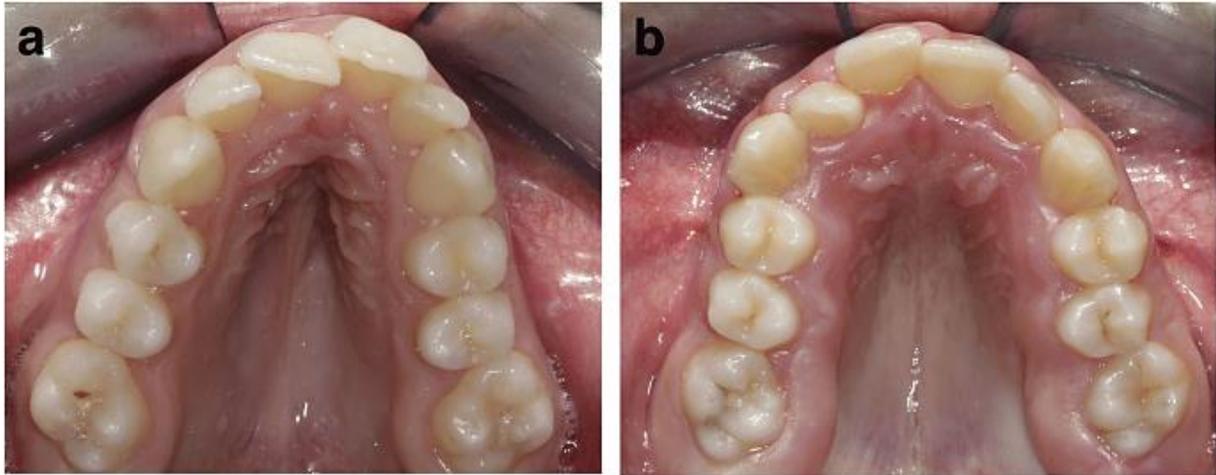


*a - c Comparaison entre MG1 (bleu) et CG1 (rouge) : une vue postérieure ; b vue sagittale ; c vue supérieure*

Source : Lagana et al., « 3D evaluation of maxillary morphology in Marfan growing subjects : a controlled clinical study », 2019.

De plus, l'étude de Lagana et al. a révélé que la constriction du maxillaire ainsi que la profondeur du palais sont plus importantes dans le groupe Marfan en denture permanent que chez les patients Marfan en denture mixte (cf. figure 13) (25).

Figure 13 : Gabarit d'étude de la forme palatine



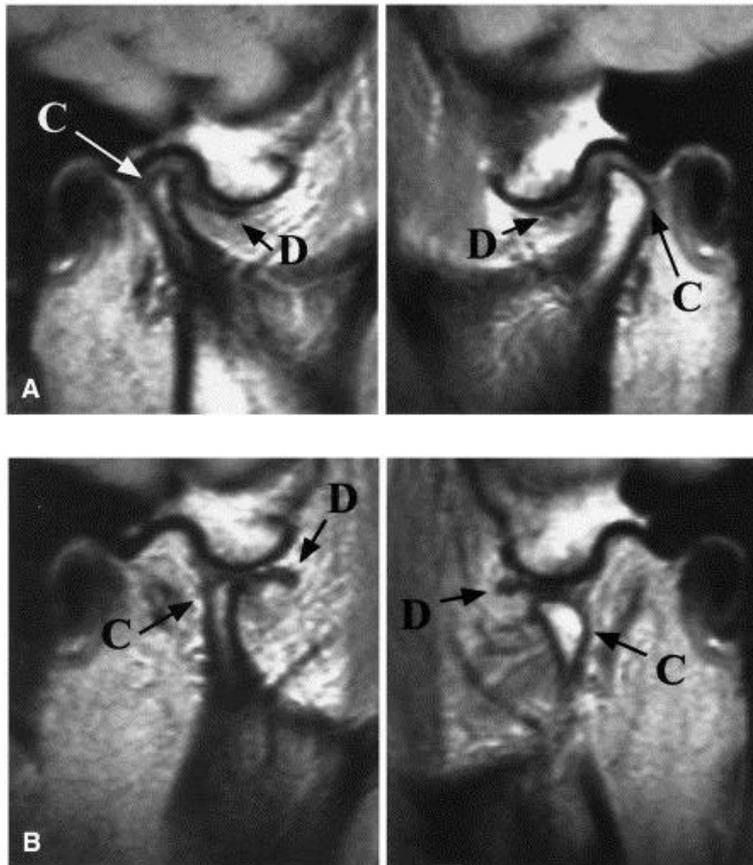
Source : Lagana et al., « 3D evaluation of maxillary morphology in Marfan growing subjects : a controlled clinical study », 2019.

Enfin, les sujets Marfan ont une morphologie palatine spécifique avec plusieurs altérations dans les trois dimensions de l'espace par rapport aux sujets sains (25).

#### **2.1.4 Troubles articulaires**

Une étude de Bauss et al. en 2004 (26), portant sur 281 personnes évaluées par examen clinique et IRM de l'ATM, a mis en évidence une prévalence accrue de subluxation de l'ATM (24,2 %) et des signes et symptômes de dysfonctionnement de l'ATM (51,6 %) chez les patients atteints du syndrome de Marfan. Chez 4 patients se plaignant de douleurs dans la région pré-auriculaire, l'ouverture buccale était nettement limitée avec une déviation de la mâchoire inférieure vers le côté atteint. L'IRM a confirmé le diagnostic clinique de déplacement discal unilatéral pour 3 patients et bilatéral pour 1 patient sans réduction (cf. figure 14).

Figure 14 : Déplacement discal antérieur bilatéral sans réduction et déformation discale



*A=Bouche fermée. B=bouche ouverte.  
C=condyle ; D=disque.*

Source : Bauss et al., « Temporomandibular joint dysfunction in Marfan syndrome », 2004.

Jain et Pandey ont confirmé que des défauts temporo-mandibulaires peuvent être présents en raison d'une déformation articulaire et d'une hyperlaxité ligamentaire, évidente sous la forme d'une subluxation de l'ATM, de claquements et de douleurs pendant la mastication (27).

### 2.1.5 Troubles dentaires

En ce qui concerne les tissus durs dentaires chez un patient atteint de MFS, des absences congénitales, des anomalies de taille et de forme des unités dentaires, des déformations radiculaire, une hypoplasie de l'émail et une dentinogenèse imparfaite ont été rapportées dans la littérature (19).

De Coster et al., en 2002, ont étudié les manifestations orales des patients atteints du syndrome de Marfan. Ils ont noté le niveau de traitement et le niveau de soins et conclu que 41 % de la dentition

moyenne était cariée et nécessitait un traitement dentaire. Ils soulignent toutefois qu'il n'y avait aucune différence significative avec le groupe témoin (16).

### **2.1.6 Troubles squelettiques et anatomiques**

Shiga et al. (28), dans une étude de 2017, ont analysé l'évolution à long terme d'un patient atteint du syndrome de Marfan. La période d'observation a commencé sur un patient alors âgé de 11 ans et 6 mois sur une durée de près de 4 ans et 7 mois. Les auteurs ont mentionné que les caractéristiques orales et craniofaciales habituellement rapportées pour ces patients, comme dolichocéphalie, rétrognathie, visage allongé, voûte palatine haute et étroite, avaient été observées chez leur patient mais il présentait un prognathisme mandibulaire. Shiga et al., après étude, ont conclu que le long visage caractéristique pouvait être un produit de cette croissance faciale exagérée et ont indiqué qu'il est nécessaire de tenir compte de ces modèles de croissance caractéristiques pendant un traitement orthodontique.

## **2.2 Lésions des tissus mous**

L'étude de De Coster et al. n'a démontré aucune anomalie muco-dermique sauf de rares stries et pigmentations.

### **2.2.1 Atteinte parodontale**

De Coster et al. ont montré un aspect clinique typique de la denture permanente dans le syndrome de Marfan, avec un encombrement patent des deux arcades et un mauvais état parodontal (cf. figure 15).

Figure 15 : Aspect clinique typique de la denture dans le syndrome de Marfan



Source : De Coster, « Oral manifestations of patients with Marfan syndrome », 2002.

Staufenbiel et al., en 2013 (29), ont réalisé un examen parodontal complet sur 51 patients atteints de la maladie de Marfan et 31 témoins. L'analyse des données n'a révélé aucune prévalence de parodontite par rapport au groupe témoin. Cependant, les patients Marfan ont présenté une tendance à davantage de signes d'inflammation, ce qui peut s'expliquer par l'encombrement dentaire (cf. figure 16).

En effet, la gingivite et la parodontite sont des maladies inflammatoires chroniques du parodonte causées par des bactéries de la cavité buccale qui s'accumulent sur les dents formant ainsi un biofilm (30).

Par conséquent, Staufenbiel et al. recommandent un nettoyage professionnel (détartrage et polissage) régulier des dents, tous les 6 mois, afin de réduire le biofilm bactérien dans la cavité buccale et ainsi entraîner une diminution du risque de maladies systémiques, en particulier l'endocardite (29).

En outre, l'étude de Staufenbiel et al. a conclu que la mutation associée à la maladie de Marfan ne prédispose pas le ligament parodontal à une susceptibilité plus élevée à la parodontite (29).

Figure 16 : Palais haut et dents encombrées sans anomalies parodontales



Source : Staufenbiel et al., « Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome : a multicenter case control study », 2013.

Rahman et al. mentionnent que l'incidence accrue de la maladie parodontale controversée, dans la littérature, n'a pas pu être confirmée par leur groupe de recherche. Les auteurs soulignent que la denture des patients atteint du syndrome présente souvent des dents encombrées, ce qui rend plus

difficile une hygiène bucco-dentaire efficace et donc implique une prévalence de caries plus élevée (31).

Une méta-analyse de Galletti et al. a tiré les mêmes conclusions : la MFS n'est pas associée à une détérioration de l'état de santé bucco-dentaire. Cependant, en raison du nombre élevé de patients MFS porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, une surveillance dentaire adéquate ainsi qu'un programme de traitement d'entretien strict doivent être mis en place afin de prévenir l'apparition ou d'atténuer la gravité des maladies bucco-dentaires (32).

### **2.2.2 Atteinte des muqueuses**

Selon l'étude de De Coster et al. aucun défaut de cicatrisation après extraction dentaire n'est à signaler, ni aucun signe d'irritation ou d'ulcération des muqueuses dans le cadre de prothèses amovibles partielles (16).

Cette même étude indique que 17,4 % des individus examinés présentaient des stries et des pigmentations sur les tissus mous buccaux. Aucune autre étude n'a rapporté d'éléments sur ce sujet.

## **2.3 Lésions dentaires**

Une plus grande fragilité est constatée sur le plan bucco-dentaire, notamment le risque carieux, une plus grande susceptibilité parodontale, des malformations radiculaires et pulpaires et une hyperlaxité ligamentaire entraînant des luxations des articulations temporo-mandibulaires (21).

### **2.3.1 Augmentation du risque carieux**

Comme nous l'avons souligné plus haut, le risque carieux pourrait être augmenté à cause des encombrements dentaires de ces patients. Or, Rahman et al. ont évalué un total de 62 enfants et adolescents dont 31 atteints du syndrome de Marfan et 31 en bonne santé pour le groupe témoin. Dans l'ensemble, les résultats démontrent que les enfants et les adolescents atteints du syndrome de Marfan ne présentent pas de lésions carieuses supérieures au groupe témoin. Toutefois, il convient de mentionner que la faible expérience des caries dans ce groupe est probablement liée d'une part à la mise en œuvre de mesures prophylactiques appropriées (alimentation, gestion du biofilm, fluorure, visite régulière chez le dentiste) et d'autre part au fait qu'une grande partie des familles touchées par ce syndrome ont participé aux activités du groupe d'entraide (31).

### 2.3.2 Oblitération pulpaire

Une étude de Bauss et al. en 2008 (19) a pu déterminer que les pulpolithes et l'oblitération pulpaire sont fréquemment retrouvés chez les jeunes adultes atteints du syndrome de Marfan. Les auteurs soulignent que ceci doit être pris en considération lors de la réalisation d'un traitement endodontique ou orthodontique. Dans cette étude, suivant les critères radiographiques, les calcifications pulpaire ont été classées en deux types, les pulpolithes ont été identifiés comme des masses radio-opaques définies dans les chambres pulpaire et l'oblitération pulpaire était diagnostiquée si les contours de l'espace pulpaire étaient peu ou pas du tout discernables en raison de structures radio-opaques diffuses dans la pulpe (cf. figure 17).

Figure 17 : Classification des calcifications pulpaire



*Des pulpolithes sont présents dans les deux molaires mandibulaires et les deux molaires maxillaires présentent une oblitération pulpaire.*

Source : Bauss et al., « Prevalence of pulp calcifications in patients with Marfan syndrome », 2008.

Une radiographie panoramique tronquée de la denture permanente chez un autre patient montre des corps calcifiés distincts dans la chambre pulpaire près de la jonction émail-cément (cf. figure 18) (16)

Figure 18 : Corps calcifiés dans la chambre pulpaire



Source : De Coster, « Oral manifestations of patients with Marfan syndrome », 2002.

L'étude de De Coster et al. montre une radiographie des incisives permanentes mandibulaires chez un patient atteint du syndrome de Marfan, présentant des racines courtes et une oblitération considérable du canal pulpaire (cf. figure 19) (16)

Figure 19 : Racines courtes et oblitération du canal pulpaire



Source : De Coster, « Oral manifestations of patients with Marfan syndrome », 2002.

### 2.3.3 Anomalies des structures amélares et dentinaires

L'étude de De Coster et al. a indiqué des défauts structurels de l'émail non liés au processus carieux, variant cliniquement d'une zone hypocalcifiées ou hypominéralisée circonscrite à des défauts structurels confluents ou généralisés de l'émail chez 34,78 % des patients de l'étude atteints de la maladie de Marfan. Des taches hypoplasiques locales dans les incisives supérieures permanentes et les prémolaires des deux arcades étaient fréquemment observées (cf. figure 20) (16).

Figure 20 : Défauts locaux hypoplasiques de l'émail



*Les défauts locaux hypoplasiques de l'émail #14, #15 et #45, probablement dus à une infection antérieure des molaires temporaires.*

Source : De Coster, « Oral manifestations of patients with Marfan syndrome », 2002.

### 2.3.4 Anomalies dentaires du nombre

L'étude de De Coster et al. a procédé à l'examen des tissus dentaires durs pour détecter un nombre anormal de dents : hypodontie, hyperdontie ou agénésie mais aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe Marfan et le groupe témoin (16). Aucune des autres études que nous avons pu analyser n'a signalé d'anomalie dentaire du nombre.

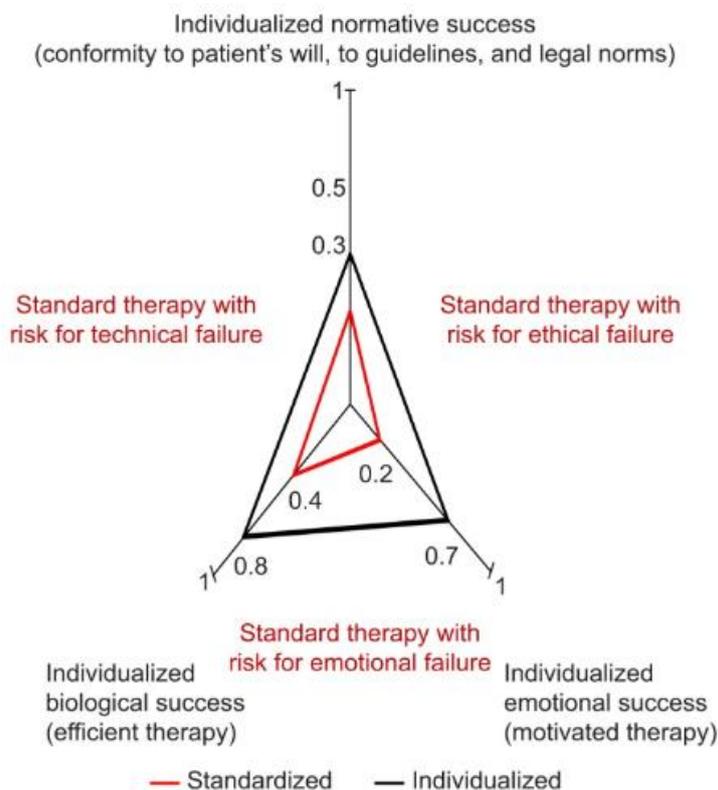
Comme nous avons pu le constater dans cette deuxième partie, les répercussions sont nombreuses sur le plan bucco-dentaire des patients atteints de MFS. Nous allons maintenant découvrir quels sont les différents modes de prise en charge qui leur sont proposés à la fois sur le plan dentaire mais également sur le plan psychologique.

### 3 : Prise en charge

Une prise en charge est nécessaire afin de prévenir les complications et traiter les symptômes existants. Le PNDS souligne que « les objectifs sont : soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique et une prise en charge médicosociale au patient et à son entourage (7) ».

Von Kodolitsch et al., en 2016 (33), ont axé leur étude sur la nécessaire prise en charge multidisciplinaire des patients atteints du syndrome de Marfan. En effet, selon les auteurs l'atteinte multiviscérale nécessite cette approche optimale pour normaliser à la fois le pronostic et la qualité de vie. Cette équipe de soins de santé pluridisciplinaire est basée au centre Marfan de Hambourg où chacun rend compte personnellement de sa contribution dans cette prise en charge. Les auteurs soulignent que cette structure organisationnelle permet de créer un sens commun et ainsi de maximiser le succès thérapeutique (cf. figure 21).

Figure 21 : Maximiser le succès thérapeutique



Source : Von Kodolitsch et al., « The role of the multidisciplinary health care team in the management of patients with Marfan syndrome », 2016.

Commentaires du schéma ci-dessus : Maximiser le succès thérapeutique nécessite de maximiser le succès dans trois dimensions comprenant :

- la biologie de la maladie et la constitution physique du patient ;
- les normes avec la conformité de la thérapie avec l'autonomie du patient, avec les directives médicales et les lois ;
- les émotions, y compris le soutien motivationnel du patient thérapie. La mesure dans laquelle la thérapie est maximisée chez un patient individuel correspond aux zones des triangles rouges et noirs dans le graphique.

« Habituellement, la thérapie selon la norme est incapable de maximiser le succès thérapeutique parce qu'elle ne tient pas compte de l'individualité biologique telle que la comorbidité, ou de l'autonomie du patient en négligeant sa volonté, ou parce qu'elle ne parvient pas à obtenir le soutien motivationnel du patient. Informations provenant d'études antérieures (33) ».

Curien et al. mentionnent que la plus grande susceptibilité bucco-dentaire et les particularités orthodontiques liées au syndrome de Marfan rendent le suivi odontologique essentiel. De plus, les pathologies valvulaires fréquentes et la plus grande fragilité cardio-vasculaire incitent à une prise en charge spécifique et protocolisée (21).

### **3.1 Sur le plan dentaire**

Le MFS est un trouble complexe avec de multiples manifestations affectant divers systèmes. Une prise en charge pluridisciplinaire s'avère souvent indispensable.

Selon Kutkut et al., en raison des constatations intrabuccales, les patients atteints du syndrome de Marfan devraient être référés à une clinique d'orthodontie en priorité par rapport aux individus en bonne santé (34).

Rahman et al. ont conclu leur évaluation du risque carieux auprès d'enfants et d'adolescents en soulignant que les patients atteints du syndrome de Marfan ont un risque accru d'endocardite et occupent donc une place particulière dans la pratique dentaire. Afin d'éviter des traitements dentaires inutiles, la prévention des caries pendant la denture temporaire et définitive joue un rôle décisif (31).

Rodrigues et al. ajoutent que les objectifs du traitement chez les personnes atteintes du syndrome ne diffèrent pas de ceux des patients en bonne santé. Pour le chirurgien buccal et maxillo-facial, le défi de la pratique de la chirurgie orthognathique réside principalement dans les limites imposées par les

différentes manifestations systémiques du syndrome, notamment cardiovasculaires, en plus des taux de récurrence (23).

Mais alors que le PNDIS indique que « pour prévenir l'endocardite infectieuse en cas de prothèse valvulaire et d'antécédent d'endocardite, un état dentaire satisfaisant doit être maintenu », il n'est quasiment pas fait mention de la prise en charge sur le plan dentaire ou, a fortiori, du rôle de dépistage que le praticien dentaire pourrait utilement exercer.

### **3.1.1 Rôle de dépistage du syndrome de Marfan**

Devant la variabilité des caractéristiques cliniques, les praticiens dentaires peuvent être les premiers professionnels de santé à observer ces patients et à les adresser pour un diagnostic initial. En particulier, les chirurgiens-dentistes doivent savoir identifier les signes associés au syndrome de Marfan, tels que la malocclusion squelettique de classe II, l'hypermobilité articulaire, l'inflammation parodontale, l'incompétence labiale et les déformations craniofaciales, ainsi que l'apnée obstructive du sommeil (34).

### **3.1.2 Rôle de prévention**

Le maintien rigoureux de l'hygiène bucco-dentaire revêt une importance particulière pour minimiser le besoin de détartrage et de surfaçage radiculaire. Par conséquent, le patient doit être motivé par des mesures préventives à domicile, notamment des brosses à dents électriques et adaptées, une application topique de fluorure et des bains de bouche antibactériens (27).

### **3.1.3 Spécificité de la prise en charge chez le chirurgien-dentiste**

Utreja et Evans, en 2009 (35), remarquent que les personnes touchées par le syndrome recherchent systématiquement un traitement orthodontique pour corriger les manifestations dento-faciales. Ceci montre bien que, si les praticiens reconnaissent les caractéristiques de la maladie, ils jouent alors un rôle majeur pour faire établir un diagnostic et mettre en place un traitement précoce.

#### **3.1.3.1 Prévention de l'endocardite infectieuse**

Le patient atteint du syndrome doit de préférence être prémédiqué avec des antibiotiques afin de limiter les risques d'endocardite bactérienne (12).

### 3.1.3.2 Planification des séances de soins

Utreja et Evans soulignent que la chirurgie orthognathique est parfois nécessaire pour corriger les anomalies orofaciales graves et que les praticiens doivent alors travailler en étroite collaboration avec les cardiologues lors de la planification du traitement (35).

### 3.1.3.3 Antibio prophylaxie

Une antibio prophylaxie peut être nécessaires avant une avulsion dentaire, afin de réduire les risques de bactériémie et d'endocardite ultérieure (35).

En outre, Shiga et al. recommandent de consulter le médecin du patient pour déterminer si la prophylaxie est justifiée (28).

## 3.1.4 Soins dentaires

Les soins dentaires pour les patients atteints du syndrome de Marfan sont importants pour minimiser le besoin de traitement qui pourrait augmenter le risque de bactériémie. Par conséquent, un examen oral périodique doit être effectué (1).

Jain et Pandey indiquent que les dentistes doivent également bien connaître les moyens pharmacologiques pour retarder la dilatation aortique, notamment les  $\beta$ -bloquants, les inhibiteurs de l'ECA et les inhibiteurs calciques (27).

Shiga et al. soulignent qu'il est essentiel de comprendre le phénotype caractéristique des patients atteints de la maladie de Marfan, car leurs problèmes bucco-dentaires spécifiques et leur schéma de croissance faciale sont pertinent pour tout traitement orthodontique proposé. Cependant il convient de prendre en compte leur risque accru de développer des comorbidités systémiques en vieillissant, en veillant à une observation attentive au fil du temps (28).

### 3.1.4.1 Anesthésie

Pour Jain et Pandey, si le patient a besoin de soins dentaires importants, il peut être conseillé de recourir à la sédation ou à l'anesthésie générale pour éviter de soigner le patient en plusieurs fois (27). Shiga et al. suggèrent également que la chirurgie soit réalisée sous sédation intraveineuse pour minimiser les variations de la pression artérielle. De plus, dans le cas rapporté, les auteurs ont utilisé une anesthésie locale sans vasoconstricteurs (28).

#### 3.1.4.2 Soins parodontaux

Les problèmes parodontaux peuvent être liés à la difficulté d'un brossage efficace en raison de l'encombrement dentaire lui-même causé par un périmètre d'arcade étroit. À cela, est rajoutée une incompetence labiale caractéristique du syndrome, empêchant la salive de jouer son rôle de nettoyage, responsable d'une accumulation de plaque sur le secteur antérieur et de ce fait, une inflammation gingivale persistante.

Une gestion préventive peuvent aider à éviter d'avoir des traitements complexes et invasifs (1). Pour cela, des visites dentaires régulières sont nécessaires, une motivation à l'hygiène bucco-dentaire, prescription de brossettes, détartrage si besoin, afin d'éviter le passage de la gingivite à la parodontite. Le traitement orthodontique joue un rôle primordial dans ce syndrome, car il permet l'alignement dentaire et par ce fait, la réduction de plaque dentaire générale.

La sensibilisation des parents et leur connaissance des besoins particuliers du patient sont très importantes.

#### 3.1.4.3 Odontologie conservatrice

En première intention, l'odontologie conservatrice est privilégiée. En effet, il est utile de réaliser des visites de contrôles régulières et d'encourager le patient à observer des mesures de prévention classiques. Les visites régulières permettent de réaliser les soins pendant les premiers stades de la pathologie carieuse chaque fois que cela est possible. Par ailleurs, chez les patients présentant des défauts de minéralisation de l'émail, l'application de fluoruration topique ainsi que le scellement de sillons des molaires peuvent être réalisés en prévention des lésions carieuses.

#### 3.1.4.4 Endodontie

Les anomalies de la dentine peuvent être confondues avec des processus de déminéralisation carieuse et nécessitent par conséquent une vigilance accrue dans l'interprétation des radiographies (16). Pour la cavité d'accès lors d'un traitement endodontique chez un patient Marfan, il est conseillé, voire indispensable, d'utiliser des aides optiques (microscope) afin de visualiser les colorations dentinaires, les minéralisations et la cartographie du plancher pulpaire. Afin d'éliminer les pulpolithes, l'utilisation de fraise long col et/ou d'inserts ultrasonores spécifiques peut s'avérer efficace. Éventuellement, rechercher les entrées canalaires à l'aide de colorant afin d'éviter une fausse route ou perforation, et utiliser un localisateur d'apex. Les séances doivent être courtes pour amoindrir la fatigabilité articulaire et limiter le risque de luxation de l'ATM.

#### 3.1.4.5 Prothèse

Kutkut et al., en 2020 (34), soulignent que pour les patients atteints du syndrome de Marfan, les prothèses implanto-portées sont une option de traitement viable pour remplacer un ou plusieurs édentements. Le recours aux implants dentaires est contre-indiqué chez les patients ayant un risque d'endocardite infectieuse.

#### 3.1.4.6 Avulsions dentaires

Les avulsions dentaires sont de préférence réalisées sous antibioprophylaxie. Devant les déformations fréquentes des racines, et pour éviter tout risque, l'utilisation de fraise zekrya chirurgicale sur contre-angle bague rouge est recommandée afin de faciliter les extractions.

### 3.1.5 Soins orthodontiques

L'enfant atteint du syndrome de Marfan nécessite souvent un traitement orthodontique pour corriger la malocclusion et les anomalies orofaciales associées, parfois même la chirurgie orthognathique est indiquée.

Le défi pour l'orthodontiste est d'établir une relation maxillo-mandibulaire correcte stable dans le temps. Utreja et Evans mentionnent que les patients présentant une voûte palatine haute et une arachnodactylie, caractéristiques de ce syndrome, recherchent généralement des soins orthodontiques pour encombrement et surplomb excessif (35).

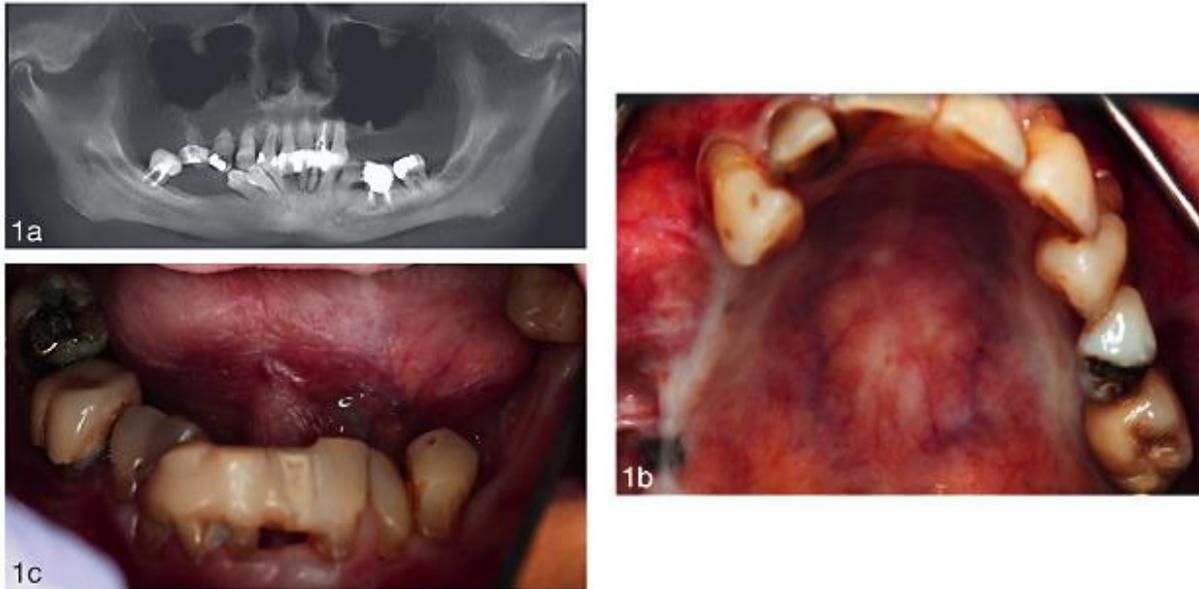
### 3.1.6 Traitement implantaire

Les études de cas discutant sur le traitement implantaire de patients atteints de MFS sont rares. Nous avons choisi de nous appuyer sur l'étude de Kutkut et al. de 2020 (34) qui cite une étude de cas clinique et réalise une revue de littérature.

#### 3.1.6.1 Facteurs généraux

Le rapport de cas concerne une femme de 56 ans atteinte de MFS qui est suivie depuis 1999 dans une clinique parodontale. Au cours des 20 années précédentes, elle a subi de nombreux traitements dentaires dans le but de restaurer et de maintenir sa denture le plus longtemps possible. Au fil des ans, la quantité de perte osseuse et la malocclusion l'ont conduite à la volonté de réaliser une prothèse implanto-portée afin de remplacer les dents absentes et ainsi rétablir l'esthétique et la fonction (cf. figure 22).

Figure 22 : Rapport de cas pour une prothèse implanto-portée



(a) Radiographie panoramique préopératoire. (b) Vue occlusale de l'arcade maxillaire. (c) Vue frontale de l'arcade mandibulaire

Source : Kutkut et al., « Full-mouth rehabilitation with implant-prosthesis in Marfan syndrome patient : clinical report and literature review », 2020.

Dans cette étude de cas, les facteurs généraux sont ceux de tout traitement d'implantologie classique.

### 3.1.6.2 Facteurs locaux liés aux facteurs généraux

Plusieurs options de traitement ont été discutées avec la patiente ainsi que le type de prothèse (fixe ou amovible) et de support (tissu ou implant). Le patient a choisi des prothèses amovibles implanto-portées en raison de la facilité d'hygiène de l'implant, de l'avantage esthétique (meilleur support des lèvres et des joues) et du coût réduit par rapport aux restaurations implanto-portées complètes fixes (34).

Les prothèses amovibles implanto-portées augmentent la stabilité et la rétention des prothèses dans les cas de résorption osseuse avancée. Le plan de traitement a débuté par des greffes osseuses et sinus lift sous sédation intraveineuse (34).

### 3.1.6.3 Facteurs locaux liés aux patients

Des prothèses complètes immédiates maxillaires et mandibulaires ont été posées en attendant l'ostéointégration complète des implants dentaires. La patiente a été régulièrement suivie pour s'assurer du maintien d'une stabilité de l'implant et d'une hygiène suffisante. Après 4 mois de

cicatrisation, les implants dentaires ont été ostéointégrés avec succès et les piliers Locator ont été insérés.

Figure 23 : Réalisation des implants dentaires



*(a) Piliers Locator placés pour retenir la prothèse complète maxillaire à palais ouvert. (b) Piliers Locator placés pour retenir la prothèse complète mandibulaire. (c) Prothèse complète maxillaire avec attachements. (d) Prothèse complète mandibulaire avec attachements. (e) Prothèses maxillo-mandibulaires en place. (f) Vue postopératoire du sourire du patient.*

Source : Kutkut et al., « Full-mouth rehabilitation with implant-prosthesis in Marfan syndrome patient : clinical report and literature review », 2020.

Trois années après, l'ostéointégration des implants reste convenable et la chirurgie de soulèvement du sinus a été un succès. Les auteurs ont souligné que les implants posés n'ont montré aucun signe de maladie péri-implantaire et aucun échec d'implant ne s'est produit. Kutkut et al. ont conclu que, après le sinus lift, la pose de l'implant et des prothèses implanto-portées, la patiente ne présente aucune complication majeure. Pour les patients atteints de MFS, les prothèses implanto-portées s'avèrent être une option de traitement très efficace (34).

## **3.2 Sur le plan psychologique**

Un dépistage systématique des symptômes psychopathologiques fréquents, principalement l'anxiété et la dépression, est recommandé.

Le PNDS donne les recommandations suivantes : « l'éducation thérapeutique doit contribuer à l'implication active du patient et de son entourage. Elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement du patient. Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient, à l'égard duquel accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge (7) ».

Von Kodolitsch et al. citent que les patients atteints de maladies chroniques sont souvent sujets à une détresse psychologique. Les problèmes peuvent soit se manifester de manière aiguë à la suite d'un événement spécifique lié à la maladie, soit se développer parallèlement à la maladie chronique en tant que psychopathologie comorbide (33).

De plus, plusieurs études démontrent une qualité de vie inférieure et un niveau de psychopathologie plus élevé, surtout anxiété et dépression, comparativement à des sujets sains. Des expériences traumatiques de traitements ou interventions chirurgicales peuvent constituer des troubles de stress et d'adaptation.

Von Kodolitsch et al. mettent en avant le rôle majeur du psychologue. Le but de la prise en charge sur le plan psychologique peut être améliorée en renforçant la confiance en soi des patients. Il doit permettre de réduire le fardeau de l'anxiété, des traumatismes et du sentiment de stigmatisation. Pour atteindre ces objectifs, il faut, d'une part, établir une alliance patient-thérapeute solide et basée sur la confiance. D'autre part, cette prise en charge nécessite d'identifier les troubles de l'image corporelle, les conflits familiaux, les comportements à risque accidentels et les aspects sexospécifiques (33).

### **3.2.1 Adaptation psychosociale**

Les patients atteints du syndrome se sentent souvent stigmatisés par leur apparence, en particulier les jeunes adultes, notamment à cause des différentes malformations liées à la maladie.

Von Kodolitsch et al. préconisent un spécialiste de la réadaptation dont l'objectif est d'atteindre le meilleur soutien possible des capacités du patients en ce qui concerne les aspects biologiques,

psychologiques et sociaux. Ce spécialiste établit un plan de réadaptation avec la formulation d'objectifs individuels du patient. Ce plan comporte une éducation spécialisée, des exercices physiques quotidiens (vélo ergométrique, gymnastique, marche nordique...) pour que le patient puisse surmonter son incertitude sur ses capacités physiques, conseils psychologiques, entraînement à la relaxation, conseils pour les problèmes liés au travail et conseils diététiques. Les auteurs soulignent que les objectifs de soins doivent inclure la personne dans sa globalité, c'est-à-dire comporter cinq dimensions : physique, psychologique, socioculturelle, développementale et spirituelle (33).

### **3.2.2 Impact familial**

Von Kodolitsch et al. mettent l'accent sur la situation familiale car la majorité des patients atteints du syndrome ont également des parents touchés par la maladie. Les auteurs notent que des situations conflictuelles surviennent souvent à propos de la génétique et de la responsabilité parentale pour avoir choisi, en connaissance de cause, d'avoir un enfant (33).

L'identification des besoins psychologiques des patients et de leurs proches est majeure, offrant des conseils et des orientations afin de renforcer leur capacité « d'auto-entretien » (33). Il est particulièrement important de développer l'autonomie du patient que ce soit par rapport à sa famille ou par rapport à la gestion de sa maladie. Von Kodolitsch et al. soulignent que, d'un point de vue, médical, l'enfant doit être impliqué dans la gestion de la maladie le plus tôt possible (33).

## **3.3 OHRQoL**

Après l'étude des manifestations orofaciales et bucco-dentaires, nous ne pouvons conclure sans faire le point sur la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire (OHRQoL, *Oral Health Related Quality of Life*) des personnes atteintes du syndrome de Marfan.

L'étude de Hanisch et al. en 2018 (36), sur l'OHRQoL nous a permis d'obtenir ces informations. C'est à ce jour l'unique étude OHRQoL pour les personnes atteintes de MFS. Cette étude a utilisé le questionnaire OHIP-14 standardisé et a pu analyser 51 répondants (dont 66,67 % de femmes). La conclusion générale est que les personnes atteintes du syndrome ont une OHRQoL plus mauvaise que la population générale, surtout chez le sexe féminin.

Cette étude était en même temps l'occasion d'obtenir des informations sur la période de diagnostic et les symptômes buccaux. L'échantillon était composé de toute personne en Allemagne âgée d'au moins 16 ans et touchée par le syndrome de Marfan.

Voici un résumé des symptômes bucco-dentaires : 84 % ont décrit des symptômes et 16 % n'en ont signalé aucun. En ce qui concerne les symptômes buccaux, 38 des répondants ont cité diverses formes d'anomalies squelettiques et dentaires, notamment la dysgnathie (n = 34), la malocclusion (n = 21), le palais haut (n = 14), l'encombrement (n = 14), l'hypodontie (n = 6), troubles de la minéralisation des dents (n = 4), microdontie (n = 3) et dysfonctions temporo-mandibulaires (n = 6). Au total 68,75 % avaient reçu un traitement orthodontique (36).

Concernant les valeurs de l'OHIP-14, en divisant les groupes entre « sans traitement orthodontique » et « traités avec orthodontie », les valeurs de l'OHIP étaient de  $10,15 \pm 9,11$  pour les patients qui n'étaient pas traités et de  $15,03 \pm 14,81$  pour ceux qui étaient traités. Les valeurs de l'OHIP n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les sexes ( $p = 0,693$ ). De même, le traitement orthodontique n'a pas semblé affecter les valeurs de l'OHIP, car aucune différence statistique n'a été trouvée entre les participants « traités par orthodontie » et « non traités par orthodontie » ( $p = 0,29$ ) (36).

Dans ce syndrome, de nombreuses années ( $12,01 \pm 11,61$ ) s'écoulent entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic correct de la maladie. Ces résultats ont confirmé que les personnes atteintes du syndrome de Marfan sont affectées par des retards dans le diagnostic correct de leur maladie rare. En moyenne, sept ans peuvent s'écouler avant le diagnostic correct d'une maladie rare. En raison de sa rareté, il existe souvent des retards importants pour diagnostiquer correctement le syndrome de Marfan après l'apparition des premiers symptômes, ce qui, d'une part, est stressant pour les personnes concernées et, d'autre part, entraîne des coûts élevés dus à des erreurs ou d'inutiles traitements (36).

Hanisch et al. ont conclu, comme bon nombre d'études sur le syndrome de Marfan, que les chirurgiens-dentistes pourraient être les premiers professionnels de la santé à être consultés par des patients présentant des manifestations buccales. Ainsi, les dentistes pourraient aider au diagnostic précoce du syndrome de Marfan (36).

## Conclusion

---

Cette maladie rare et chronique avec tant d'aspects phénotypiques différents et sans traitement standardisé, nécessite des soins infirmiers très centrés sur le patient avec une excellente connaissance des impacts de cette maladie rare et des thérapies correspondantes ; ainsi que la prévention et la détection précoce des symptômes et des complications. Une meilleure mise en réseau entre les services spécialisés afin de fournir les meilleurs soins individualisés est nécessaire. L'éducation des patients afin qu'ils soient experts de leur propre maladie est essentielle (33).

La prise en charge dentaire du syndrome de Marfan nécessite l'utilisation de plans de traitement personnalisés qui se concentrent sur les besoins particuliers des patients. Le traitement peut même ne pas être nécessaire pour certaines personnes atteintes du syndrome, mais tous les patients doivent être invités à se rendre régulièrement chez le dentiste. Le diagnostic précoce et la prise en charge médicale du syndrome augmentent considérablement la qualité de vie du patient. Les pédodontistes doivent être conscients de cette affection et de son diagnostic différentiel, étant donné que les signes bucco-faciaux caractéristiques du syndrome de Marfan et l'incidence élevée des caries peuvent amener les patients à suivre un traitement spécialisé (1).

## Bibliographie

---

1. Bostanci B, Korkut E, Unlu N. Dental findings in Marfan syndrome : a case report. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2017;51(2):61-7.
2. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1 : the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591(1):279-91.
3. Chan YC, Ting CW, Ho P, Poon JT, Cheung GC, Cheng SW. Revue épidémiologique à dix ans des patients hospitalisés pour syndrome de Marfan. *Annales de Chirurgie Vasculaire*. 2008;22(5):661-6.
4. Neuville M, Jondeau G, Crestani B, Taillé C. Manifestations respiratoires du syndrome de Marfan. *Rev. mal. respir*. 2015;32(2):173-81.
5. Yeh H, Chow M, Abrams WR, Fan J, Foster J, Mitchell H, et al. Structure of the human gene encoding the associated microfibrillar protein (MFAP1) and localization to chromosome 15q15-q21. *Genomics*. 1994;23(2):443-9.
6. Centre de référence national Marfan et apparentés. La découverte du gène « Marfan » [Internet]. Centre de référence national Marfan et apparentés. 2022 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.marfan.fr/signes/maladie/genetique/la-decouverte-du-gene-marfan/>
7. Centre de référence national Marfan et apparentés. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) syndrome de Marfan et apparentés [Internet]. Paris: Centre de Référence National Marfan et Apparentés; 2018 [cité 30 avr 2022] p. 41. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/pnds\\_syndrome\\_de\\_marfan\\_et\\_apparente\\_mars\\_2018\\_def.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/pnds_syndrome_de_marfan_et_apparente_mars_2018_def.pdf)
8. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1965-76.
9. Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes : echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J*. 2000;139(4):723-8.
10. Jost C, Rohrbach M, Matyas G, Schoenhoff F, Baumgartner M, Oxenius A, et al. Syndrome de Marfan. *Forum Med Suisse*. 2015;15(29-30):674-83.
11. Ferreira Junior AE, Rodrigues LW, Verde ME, Rebouças PD. Marfan's syndrome : general informations and odontologic manifestations. *Oral Health and Dental Management*. 2016;15(5):329-31.
12. Bilodeau JE. Retreatment of a patient with Marfan syndrome and severe root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010;137(1):123-34.
13. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117(21):2802-13.
14. Jondeau G. Signes diagnostiques et traitement d'une maladie de Marfan ou apparentées. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 2013;2013(223):23-8.

15. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child*. 2007;92(4):351-6.
16. De Coster PJA, Martens LCM, 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):564-72.
17. Hoffjan S. Genetic dissection of marfan syndrome and related connective tissue disorders : an update 2012. *Mol Syndromol*. août 2012;3(2):47-58.
18. Académie de médecine. Syndrome de Shprintzen-Goldberg. In: *Dictionnaire médical de l'académie de médecine [Internet]*. 2022<sup>e</sup> éd. Paris; 2022 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Crigler-Najjar%20%28maladie%20de%29&page=103>
19. Bauss O, Neter D, Rahman A. Prevalence of pulp calcifications in patients with Marfan syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(6):56-61.
20. Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol AH, Wordsworth P, Forfar C, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax*. 2009;64(2):162-6.
21. Curien R, Carolus S, Anastasio D, Moizan H, Gerard E. Syndrome de Marfan : manifestations oro-faciales. *Inf Dent*. 2008;(4):127-9.
22. Alam MK, Alfawzan AA, Shrivastava D, Srivastava KC, Alswairki HJ, Mussallam S, et al. Oral health status in Marfan syndrome : a systematic review and meta-analysis of 353 cases. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):13.
23. Rodrigues WC, Gabrielli MF, Oliveira MR, Piveta AC, Gabrielli MA. Orthodontic-surgical treatment of a patient with Marfan syndrome and obstructive sleep apnea syndrome : a case report with a 9-year follow-up. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2019;67:e20190050.
24. Cervino G, Cicciù M, De Stefano R, Falcomatà D, Bianchi A, Crimi S, et al. Oral health in patients with Marfan syndrome. *Arch Oral Biol*. 2020;116:104745.
25. Laganà G, Palmacci D, Ruvolo G, Cozza P, Paoloni V. 3D evaluation of maxillary morphology in Marfan growing subjects : a controlled clinical study. *Progress in Orthodontics*. 2019;20(1):12.
26. Bauss O, Sadat-Khonsari R, Fenske C, Engelke W, Schwestka-Polly Rµ. Temporomandibular joint dysfunction in Marfan syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(5):592-8.
27. Jain E, Pandey RK. Marfan syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013201632.
28. Shiga M, Ogawa T, Ekprachayakoon I, Moriyama K. Orthodontic treatment and long-term management of a patient with marfan syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2017;54(3):358-67.
29. Staufenbiel I, Hauschild C, Kahl-Nieke B, Vahle-Hinz E, Von Kodolitsch Y, Berner M, et al. Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome : a multicenter case control study. *BMC Oral Health*. 2013;13:59.
30. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.

31. Rahman A, Adam K, Winkler N, Schulz-Weidner N, Staufenbiel I. Caries experience in children with Marfan syndrome : a non-interventional case-control study. *05. 2021;05(343):200-5.*
32. Galletti C, Camps-Font O, Teixidó-Turà G, Llobet-Poal I, Gay-Escoda C. Association between Marfan syndrome and oral health status : a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24(4):e473-82.*
33. Von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Vogler M, Mir TS, Schüler H, Kutsche K, et al. The role of the multidisciplinary health care team in the management of patients with Marfan syndrome. *J Multidiscip Healthc. 2016;9:587-614.*
34. Kutkut A, Abu-Eid R, Sharab L, Al-Sabbagh M. Full-mouth rehabilitation with implant-prosthesis in Marfan syndrome patient : clinical report and literature review. *J. oral implantol. 2020;46(2):115-21.*
35. Utreja A, Evans CA. Marfan syndrome : an orthodontic perspective. *Angle Orthod. 2009;79(2):394-400.*
36. Hanisch M, Wiemann S, Jung S, Kleinheinz J, Bohner L. Oral health-related quality of life in people with rare hereditary connective tissue disorders : Marfan syndrome. *Int J Environ Res Public Health. 2018;15(11):E2382.*

## Table des figures

---

Figure 1 : Mutation du gène de la fibrilline 1 (FBN1) .....	6
Figure 2 : Représentation de molécules de fibrilline dans la microfibrille.....	7
Figure 3 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique .....	9
Figure 4 : Scoliose et thorax plat liés au syndrome de Marfan .....	11
Figure 5 : Arachnodactylie liée au syndrome de Marfan .....	11
Figure 6 : Prolapsus de la valve mitrale.....	13
Figure 7 : Ectopie du cristallin .....	15
Figure 8 : Diagnostic différentiel du syndrome de Marfan et des phénotypes qui se chevauchent ....	21
Figure 9 : Déformation squelettique de type classe II avec excès vertical du patient atteint du syndrome de Marfan.....	24
Figure 10 : Encombrement dentaire et palais étroit et arqué .....	25
Figure 11 : Gabarit d'étude de la forme palatine.....	26
Figure 12 : Comparaison entre le groupe Marfan et le groupe témoin .....	27
Figure 13 : Gabarit d'étude de la forme palatine.....	28
Figure 14 : Déplacement discal antérieur bilatéral sans réduction et déformation discale .....	29
Figure 15 : Aspect clinique typique de la dentition dans le syndrome de Marfan .....	30
Figure 16 : Palais haut et dents encombrées sans anomalies parodontales .....	31
Figure 17 : Classification des calcifications pulpaire.....	33
Figure 18 : Corps calcifiés dans la chambre pulpaire .....	34
Figure 19 : Racines courtes et oblitération du canal pulpaire.....	34
Figure 20 : Défauts locaux hypoplasiques de l'émail .....	35
Figure 21 : Maximiser le succès thérapeutique .....	36
Figure 22 : Rapport de cas pour une prothèse implanto-portée .....	42
Figure 23 : Réalisation des implants dentaires.....	43

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Manifestation cardiovasculaires du syndrome de Marfan.....	14
Tableau 2 : Critères Gand révisés en 2010.....	17
Tableau 3 : Score systémique pour le syndrome de Marfan.....	18
Tableau 4 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome de Marfan.....	20

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Fadi BDEOUI

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université Paris Cité

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX



## **Syndrome de Marfan : impact oro-facial et prise en charge**

Noa Bitan. Syndrome de Marfan : impact oro-facial et prise en charge. 2023. 52 p. : ill., tabl. Réf. bibliographiques p. 48-50.

Sous la direction de M. le Docteur Fadi Bdeoui

Université Paris Cité  
UFR d'Odontologie  
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge  
5, rue Garancière - 75006 Paris