



H. PLAUCHU

Service de Génétique Médicale
des Hospices Civils de Lyon*

Hôpital Hôtel-Dieu, LYON

Faculté de Médecine RTH. Laennec – Université
Claude Bernard Lyon1, LYON.

Savoir penser aux maladies de Marfan, d'Ehlers-Danlos vasculaire et de Rendu-Osler

Certains signes d'appel doivent vous faire réagir et être suivis de la démarche diagnostique, ils peuvent être trompeurs et risquer de faire méconnaître le diagnostic :

Une maladie de la mitrale, une insuffisance aortique, une discrète dilatation du sinus de Valsalva à rapporter aux abaqués de Roman, un pneumothorax chez un sujet de très grande taille, des vergetures dorsales basses doivent convaincre le cardiologue d'aller au bout du diagnostic évoqué de la **maladie ectasique de Marfan**.

Une dissection d'une artère de moyen calibre, un hématome quasi spontané ou très disproportionné ou des ecchymoses, un antécédent de rupture de paroi colique ou utérine pousseront au diagnostic de **maladie friabilisante du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire**.

Une insuffisance cardiaque peut être rattachée au foie par l'hyperdébit d'une fistule artérioveineuse hépatique-sus hépatique et un accident ischémique transitoire à une fistule artérioveineuse pulmonaire : ces deux pièges se rencontrent dans la maladie **fistulisante de Rendu-Osler**.

* Centre de Référence National pour la Maladie de Rendu-Osler (Plan Maladies Rares, 2004).

** Centre de Compétences pour la maladie de Marfan.

** Centre de Compétences pour le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.

(** En cours d'établissement)

Les maladies de Marfan, d'Ehlers-Danlos vasculaire et de Rendu-Osler concernent la trame conjonctive du tissu vasculaire dont la solidité est ainsi compromise. Mais cette fragilité retentit sur des vaisseaux différents selon le mécanisme physiopathologique. Dans l'ordre du plus gros au plus petit des vaisseaux concernés :

- la maladie de Marfan : maladie **“ectasique”** de l'aorte,
- la maladie d'Ehlers-Danlos vasculaire : maladie **“friabilisante”** des vaisseaux de moyenne importance,
- la maladie de Rendu-Osler : maladie **“fistulisante”** des vaisseaux capillaires périphériques (télangiectasies hémorragiques héréditaires), la peau et les muqueuses seront concernées par des télangiectasies fonctionnelles et visibles. Ces dilatations capillaires établissent un shunt artérioveineux préjudiciable à la fonction du poumon, du foie, du tractus digestif et du système nerveux central.

L'origine génétique de ces maladies est maintenant connue et les protéines concernées sont des protéines de structure ou de régulation de l'homéostasie vasculaire :

- La maladie de Marfan est due, 8 fois sur 10, à une mutation autosomique dominante du gène de la fibrilline de type I. La fibrilline, liée à l'élastine, constitue les fibres élastiques. Très présentes dans l'aorte, spécialement l'aorte initiale, elles constituent à 100 % les fibres de la zonule qui tiennent le cristallin, centré derrière l'iris, et elles entrent dans la composition de la peau, des articulations, du système pulmonaire et de la dure-mère. L'implication (1 fois sur 10) du TGFβR2 (Transforming Growth Factor Receptor de type 2) s'explique par son activité sur l'angiogenèse et ses liens très forts avec la fibrilline de type I.

- Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire est dû à des mutations dominantes autosomiques du collagène de type III. Cette protéine de structure contribue à la solidité des parois de tous les organes creux, expliquant les ruptures vasculaires, mais aussi digestives ou utérines. Le collagène de type III anormal ou insuffisamment synthétisé explique aussi la fragilité de la peau mince et translucide, et l'atteinte des petites articulations.

● Enfin, la maladie de Rendu-Osler est due à plusieurs gènes : *ENG* qui sert à la fabrication de l'Endogline et *ACTVRL1* qui code un TGFβR1, les deux molécules codées étant toutes deux des récepteurs d'un facteur régulant l'homéostasie vasculaire, de la famille du TGFβ. La cible semble bien être la partie distale des vaisseaux et le fonctionnement des cellules endothéliales qui synthétisent la trame conjonctive vasculaire.

Ces trois maladies vasculaires, génétiques, dominantes autosomiques, doivent être évoquées à partir de signes d'appel variés, voire trompeurs. Or leurs complications peuvent menacer la vie du malade et il est capital "**d'y penser**" avant que ces complications graves n'apparaissent.

Ces diagnostics reposent sur une association précise de signes mineurs ou majeurs ayant fait l'objet de consensus internationaux récents. Leur fréquence les situe dans les maladies rares (inférieures à 1/2000) mais parmi les moins rares, ce qui a justifié la création de centres de référence respectifs lors du Plan National Maladies Rares lancé en 2004.

■ SAVOIR PENSER A LA MALADIE DE MARFAN

► www.pifo.uvsq.fr/hebergement/marfan

Il ne s'agit souvent que d'**un signe mineur** d'appel qui, associé à un autre signe d'appel, justifiera une démarche diagnostique [1]:

- un souffle d'insuffisance mitrale,
- la découverte d'une ballonnisation de valves mitrales dystrophiques par épaissement des feuillets.

Un **souffle d'insuffisance aortique** est plus significatif car il peut résulter d'un anneau aortique dilaté à la suite d'une **ectasie de l'aorte** déjà développée au sinus de Valsalva. Vous devez impérativement mesurer ce sinus, il est considéré comme anormal au-dessus de 2 DS (courbes de Roman) et doit être alors surveillé de façon régulière et objective (**fig. 1**).

Chez un sportif de haut niveau qui présente un petit souffle, peut-être fonctionnel, non seulement ce sinus doit être mesuré et évalué, mais vous devrez être attentif à un **morphotype** de très grande taille avec arachnodactylie et dolichosténomie. C'est parfois la révélation de la survenue d'un **pneumothorax** répété ou bilatéralisé qui attirera l'attention. C'est un autre signe mineur de la maladie. Mais, cette morphologie n'est pas toujours présente dans la maladie de Marfan (même avec une valeur rassurante de la mesure du sinus, un patient peut être

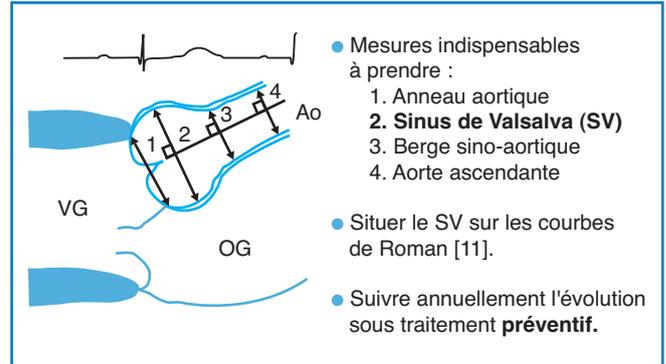


Fig. 1 : Echographie de l'aorte initiale.

atteint de maladie de Marfan et le diagnostic reposera sur des signes autres que cardiovasculaires ou morphologiques).

En examinant le bas du dos de votre patient, vous pourriez découvrir des **vergetures horizontales** (**fig. 2**), médianes, 5 à 10 traits de 5 à 10 cm de long en regard de L3-L5 qui est une zone de faible sollicitation mécanique : vous êtes alors devant un nouveau signe mineur.



Fig. 2 : Vergetures horizontales dorsales basses (Maladie de Marfan).

Maladie de Marfan

- ▶ Y penser devant une dilatation aortique du sinus de Val-salva (à mesurer), une IM avec dystrophie de la mitrale.
- ▶ Chercher les signes d'appel devant un sportif de très grande taille ayant un souffle, avec quelques vergetures horizon-tales au bas du dos, ou un pneumothorax...

Syndrome d'Ehlers-Danlos

- ▶ Y penser devant des ruptures d'organes creux, vaisseaux, tube digestif, utérus, qui ne s'expliquent pas.
- ▶ Y penser devant une dissection artérielle sans facteur de risque identifié ou maladie vasculaire en cause.

Maladie de Rendu-Osler

- ▶ Y penser devant une insuffisance cardiaque avec anémie (FAV du foie et hyper-débit cardiaque), devant un AIT du sujet jeune (FAV du poumon et embolie paradoxale).

Dans ce contexte, un traitement "préventif" par bêtabloquants sera envisagé dans la mesure du possible, repoussant l'heure de la chirurgie le plus tard possible, en permettant des grossesses dans un contexte moins évolutif ou sans anticoagulant (comme après une chirurgie de Bentall).

Des recommandations précises concernant la prise en charge sont maintenant diffusées, elles doivent être connues [2].

Ainsi donc, dès que vous pensez à la maladie de Marfan, il ne faudra ni minimiser, ni inquiéter exagérément, mais **proposer une démarche aboutissant à confirmer ou à infirmer le diagnostic**. Mais il n'est pas de vos prérogatives de rechercher une luxation du cristallin (les stades de début ne seront trouvés que par un ophtalmologiste expérimenté d'une des 5 ou 6 consultations multidisciplinaires tournées vers la maladie de Marfan en France) ni de rechercher une dilatation de la dure-mère, signe majeur présent 1 fois sur 2 (mais dont l'exploration encore mal codifiée doit être organisée par le centre de référence ou les centres de compétence en réseau avec ce premier). Il est donc important de mettre le patient en relation avec le centre de référence ou un des centres de compétences, le moins éloigné.

■ SAVOIR PENSER AU SYNDROME D'EHLEERS-DANLOS VASCULAIRE

► www.maladiesvasculairesrares.com

Ce syndrome plus rare, mais plus menaçant, ne comprend pas classiquement de signe valvulaire reconnaissable à l'échographie cardiaque. Cependant, de nouvelles manifestations inaugu-

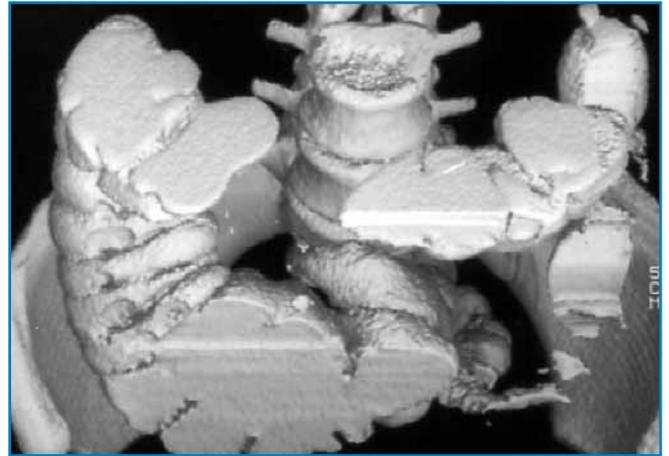


Fig. 3 : Dilatation colique (syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire), scan 3D.

rales ont fait découvrir la possibilité de "rentrer dans la maladie" par une **rupture du pilier de la mitrale en post-partum** [3].

La situation la plus courante sera celle d'une **dissection artérielle** d'une artère de l'abdomen ou de la racine des membres ou de la base du cou. Le praticien de médecine vasculaire sera sollicité pour une échographie-Doppler globale des vaisseaux à la recherche d'autres dissections ou de dilatations fusiformes, classées comme "anévrismes". Celles-ci ne sont pas toujours là pour annoncer la fragilisation des vaisseaux dont la progression est en fait imprévisible (la médiane de survie est de 48 ans, mais les bornes extrêmes vont de 12 à 72 ans) [4].

En pratique de ville, vous êtes consulté par un patient désirant "prévenir" une hypertension artérielle dont les complications expliqueraient le **décès de cause vasculaire** de la mère ou d'un frère aîné. Mais vous découvrez à l'interrogatoire que dans les antécédents familiaux ou personnels du sujet, il existe une **perforation colique (fig. 3), spontanée** et inexpliquée [5]. **Cette rupture de paroi comparable à celle des vaisseaux ou à celle de l'utérus constitue un signe majeur de la maladie**. La question du diagnostic est alors à poser directement aux Centres de Compétences ou au Centre de Référence dédiée à la maladie d'Ehlers-Danlos vasculaire qui pourra rechercher des signes beaucoup plus difficiles à interpréter comme des ecchymoses ou les hématomes spontanés, un aspect acrogérique des extrémités (fig. 4), un visage caractéristique, et d'autres signes de fragilité membranaire (varices compliquées lors du traitement, rupture tendineuse, hyperlaxité des articulations périphériques).

Les imprécisions du consensus de Villefranche de 1997 conduisent les généticiens et les pédiatres, véritables généralistes des maladies rares, à faire un examen complet et à préciser de mieux en mieux les signes d'appel de la maladie.



Fig. 4 : Acrogérie des mains chez une femme de 37 ans (Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire).

■ SAVOIR PENSER A LA MALADIE DE RENDU-OSLER

► www.rendu-osler.fr

Elle se caractérise par des masques trompeurs [6, 7] pour le cardiologue. Par exemple, devant un tableau d'**insuffisance cardiaque gauche** chez une femme après 45 ans, l'attribution à l'anémie chronique que présente la patiente ne doit pas faire oublier la recherche d'épistaxis répétées, récidivantes et anémiantes familiales. L'adjonction de télangiectasies des lèvres, de la langue et de la pulpe des doigts orientera vers la maladie de Rendu-Osler et vers la responsabilité d'un **shunt hépatique par fistule artério-veineuse** entre l'artère hépatique et la veine sus-hépatique (fig. 5), d'installation insidieuse alors que le cœur est normal. L'auscultation d'un gros foie est parfois bruyante et significative de **l'augmentation du débit cardiaque** liée à ce shunt gauche-droit.

Le cardiologue consulté pour un **essoufflement avec cyanose** sans anémie, voire avec une hémoglobine augmentée, devra penser à l'existence de fistules artério-veineuses pulmonaires (shunt droit-gauche) (fig. 6) que peut provoquer une maladie de Rendu-Osler chez un adolescent ou un adulte jeune. Leur traitement possible, itératif et préventif par vaso-occlusions permet de réduire le risque, 1 000 fois plus élevé que dans la population générale, d'un abcès cérébral, manifestation neurologique secondaire, volontiers trompeuse. Surtout, devant un **accident ischémique transitoire** évocateur d'une embolie crurique classique, entraînant le cardiologue vers la recherche d'un trouble du rythme, il faudra savoir évoquer des antécédents de maladie de Rendu-Osler. En effet, une grosse fistule peut lais-

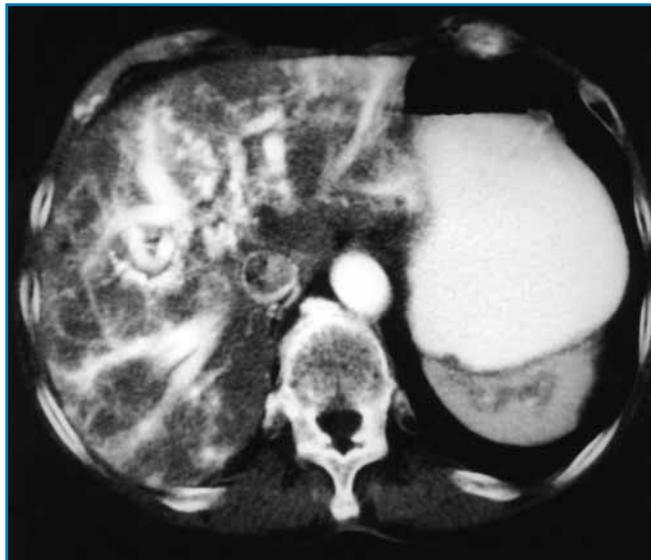


Fig. 5 : Scanner avec injection montrant les fistules artério-veineuses hépatiques (Maladie de Rendu-Osler) dans un foie hypervascularisé.

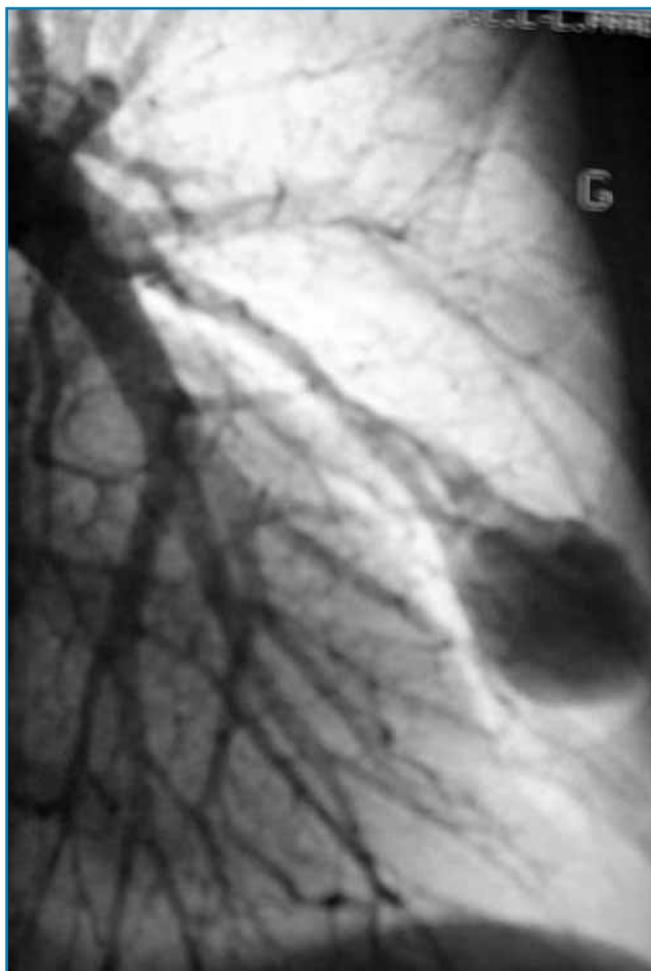


Fig. 6 : Fistule artério-veineuse pulmonaire (Maladie de Rendu-Osler).

ser passer une embolie paradoxale si le malade n'est pas pris en charge pour son Rendu-Osler. Dans ce cas, le bénéfice des traitements anticoagulants, indiqués pour l'embolie, sont à mettre en balance avec l'aggravation des épistaxis.

Tous ces signes d'appel qui sont des complications viscérales de la maladie de Rendu-Osler sont illustrés [8] et ont été définis lors d'un consensus dit "de Curaçao" [9] qui fait même compter une complication viscérale typique pour un signe majeur pouvant remplacer un des trois signes habituels (épistaxis, télangiectasies, caractère héréditaire) [10].

■ EN PRATIQUE

Le lecteur devrait, au terme de ces trois présentations abrégées, donc incomplètes mais très orientées, avoir le souci de compléter ses connaissances en repensant à quelques anciennes situations dont il n'a jamais connu les explications ou le dénouement postérieur.

Notre message est clair : soyez vigilant devant un signe d'appel qui vous surprend, et ayez recours à ceux qui peuvent mettre leur expérience au service des patients qui vous questionnent.

Il y a un **diagnostic précoce** à faire pour ces maladies orphelines, vasculaires, héréditaires afin de **traiter à temps** les complications ou même de les prévenir en attendant une thérapie génique. Cette prise en charge peut diminuer sérieusement la morbidité de ces maladie et améliorer considérablement la vie et la qualité de vie des **patients dépistés**. ■

Bibliographie

1. PLAUCHU H, BERNARD JC, BOILEAU C, SASSOLAS F, ZECH JC. Maladie de Marfan. Chapitre 9 : 95-111. *In* : Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie. Progrès en Pédiatrie n° 20, Doin 2006.
2. JONDEAU G, BARTHELET M, BAUMANN C, BONNET D, CHEVALLIER B, COLLIGNON P, DULAC Y, EDOUARD T, FAIVRE L, GERMAIN D, KHOU VAN KIEN P, LACOMBE D, PLAUCHU H *et al*. Fondation Groupama pour la Santé. Association Française Syndrome de Marfan. Recommandations pour la prise en charge médicale des complications aortiques du syndrome de Marfan. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2006 ; 99 : 540-6.
3. SEVE P, DUBREUIL O, FARHAT F, PLAUCHU H, TOUBOUL P, BROUSSOLLE C. Acute mitral regurgitation caused by papillary muscle rupture in the immediate postpartum period revealing Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005 ; 129 : 680-1.
4. PEPIN M, SCHWARZE U, SUPERTI-FURGA A, BYERS PH. Clinical and Genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*, 2000 ; 342 : 673-80.
5. HENRY C, GEISS S, WODEY E, PENNERATH A, ZABOT MT, PEYROL S, PLAUCHU H. Spontaneous colonic perforations revealing Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Arch Pediatr*, 1996 ; 3 : 287.
6. PLAUCHU H. Maladie de Rendu-Osler : Quelle surveillance ? La Revue du Praticien. *Médecine Générale*, 2004 ; 644 : 333-6.
7. PLAUCHU H, GIRAUD S, BABIN E, SOUBRIER F. Conseil Génétique dans la maladie de Rendu-Osler. La Revue du Praticien. *Médecine Générale*, 2004 ; 645 : 380-1.
8. PLAUCHU H, SAURIN JC, HENRY L, ONGOLO-ZOGO P, DUBREUIL C, TRUY E, TURJMAN F, PALLIARD P, CORDIER JF. Maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire : complications et traitements. *MT*, 1998 ; 4 : 223-9.
9. SHOVLIN C, GUTTMACHER AE, BUSCARINI E, FAUGHNAN ME, HYLAND RH, WESTERMANN CJ, KJELDSSEN AD, PLAUCHU H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*, 2000 ; 91 : 66-7.
10. LESCA G, OLIVIERI C, BURNICHON N, PAGELLA F, CARETTE MF, GILBERT-DUS-SARDIER B, GOIZET C, ROUME J, RABILLOU M, SAURIN JC, COTTIN V, HONNORAT J, COULET F, GIRAUD S, CALENDER A, DANESINO C, BUSCARINI E, PLAUCHU H. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Data from the French-Italian HHT network. *Genet Med*, 2007 ; 9 : 14-22.
11. ROMAN MJ, DEVEREUX RB, KRAMER-FOX R, O'LOUGHLIN J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 1989 ; 64 : 507-12.