

■ Revues générales

Les syndromes de Marfan et apparentés : quand adresser à l'expert ?

RÉSUMÉ : Les syndromes de Marfan et apparentés sont des pathologies rares causées par des mutations dans des gènes codant pour les protéines du tissu élastique. La fragilité qui en résulte est responsable d'atteintes des appareils musculo-squelettique, oculaire et cardiovasculaire (ce dernier faisant la gravité de ces syndromes). Les principaux critères diagnostiques basés sur la classification de Ghent sont l'anévrisme ou la dissection de l'aorte, l'ectopie du cristallin et la présence de signes systémiques, dont les plus souvent retrouvés à l'examen clinique sont : la survenue de pneumothorax, un pectus, une importante scoliose, l'arachnodactylie et le faciès évocateur. L'enjeu est d'effectuer un diagnostic précoce afin de débiter un traitement et un suivi adaptés permettant de prévenir la survenue de complications. Dans ce but, les centres de référence et de compétences de la filière FAVA-Multi sont répartis sur tout le territoire.



L. CHAUSSAVOINE

Service de Médecine Vasculaire, CHU de CAEN, CCMR Syndromes de Marfan et apparentés.

■ Le syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan (MFS) est une pathologie rare (prévalence estimée à 1 sur 5 000) qui doit son nom au Pr Antoine Marfan, un pédiatre français qui le décrit en 1896 chez un enfant de 5 ans. Il est causé par une mutation autosomique dominante classiquement localisée dans le gène de la fibrilline de type 1 (*FBN1*) [1], qui entraîne une fragilité au niveau de la matrice extracellulaire du tissu élastique. Son pronostic est conditionné par l'atteinte cardiovasculaire et la survenue d'une dissection aortique.

La pénétrance de cette mutation est complète mais elle peut être responsable d'une grande hétérogénéité clinique et phénotypique, y compris au sein d'une même famille, ce qui rend son diagnostic difficile.

1. Diagnostic

Il repose sur de nombreux signes cliniques et paracliniques réunis au sein de la classification de Ghent, dont la der-

nière version a été publiée en 2010 [2]. Dans celle-ci, les principaux critères sont l'atteinte aortique, l'ectopie du cristallin, le score systémique (critère composite regroupant plusieurs signes cliniques et radiologiques) ≥ 7 , la présence d'une histoire familiale et la mise en évidence d'une mutation génétique.

>>> Atteinte aortique

L'atteinte aortique se présente le plus souvent sous la forme d'un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante, intéressant préférentiellement les sinus de Valsalva. Cette dilatation est présente chez environ 60 % des enfants diagnostiqués [3]. La mesure des diamètres de l'aorte est donc une donnée essentielle pour le diagnostic et pour guider la prise en charge. La plus grande valeur obtenue, après au minimum trois mesures, est retenue et corrigée en fonction de l'âge et de la surface corporelle afin d'obtenir un Z-score. Chez l'enfant, la méthode de calcul utilisée est celle mise au point par Gautier [4]. Ainsi, la dilatation sera considérée comme significative à partir d'un Z-score ≥ 3 .

Revue générale

Cette mesure est importante car le risque d'événement aortique (dissection ou recours à une prise en charge chirurgicale) augmente d'autant plus que l'aorte est dilatée dans l'enfance. Heureusement, la survenue de ces évé-

nements aortiques reste rare, avec une incidence de 5,3 % chez les patients de moins de 18 ans [5]. Parmi eux, la plupart sont des remplacements prophylactiques de la racine aortique et seulement 8 % des dissections [5].

Signes cliniques	Points
Signe du poignet ET du pouce	3
Signe du poignet OU du pouce	1
<i>Pectus carinatum</i>	2
<i>Pectus excavatum</i> ou asymétrie thoracique	1
Déformation de l'arrière-pied	2
Pieds plats	1
Pneumothorax	2
Ectasie durale	2
Protrusion acétabulaire	2
Segment supérieur/inférieur < 0,86 ET envergure/taille > 1,05	1
Scoliose ou cyphose thoracolombaire	1
Extension des coudes < 170°	1
Au moins 3 des 5 signes craniofaciaux	1
Vergetures	1
Myopie	1
Prolapsus de la valve mitrale	1

Tableau 1 : Score systémique.



Fig. 1A : Signe du pouce. B : signe du poignet. C et D : *pectus excavatum* et vergetures des épaules.

>>> Ectopie du cristallin

L'ectopie du cristallin est le principal signe oculaire du MFS, apparaissant le plus souvent avant 5 ans. Il correspond à une subluxation du cristallin, secondaire à un relâchement des fibres zonulaires le maintenant habituellement en place. Jusqu'à 60 % des patients présentent cette anomalie [6].

>>> Score systémique

Le score systémique regroupe les autres signes fréquents, pondérés en fonction de leur importance (**tableau 1**). On y retrouve tout particulièrement les signes squelettiques responsables du morphotype marfanoïde, qui va se constituer de façon progressive chez l'enfant et notamment au moment de la puberté. Leurs conséquences sont surtout fonctionnelles avec des douleurs ou des problèmes de représentation de soi pouvant aller jusqu'à un recours à la chirurgie esthétique. Parmi les plus caractéristiques, on retrouve :

- l'arachnodactylie, mise en évidence par un signe du pouce (la phalange distale du pouce dépasse le bord du poing fermé, **fig. 1A**) et un signe du poignet (superposition de la dernière phalange du pouce et de celle de l'auriculaire entourant le poignet de la main controlatérale, **fig. 1B**) ;
- la déformation de la paroi thoracique, en rapport avec une croissance excessive des cartilages costaux vers l'arrière, formant un *pectus excavatum* (**fig. 1C**), ou vers l'avant, formant alors un *pectus carinatum*, est retrouvée chez 50 % des patients avec MFS contre 20 % dans la population générale ;
- la scoliose, déformation du rachis dans les trois plans de l'espace (inclinaison frontale, bascule latérale et rotation axiale des corps vertébraux), est évaluée par la mesure de l'angle de Cobb ;
- le faciès, défini par 3 des 5 signes suivants : dolichocéphalie (tête allongée et étroite), énoptalmie, fentes palpébrales obliques vers le bas, hypoplasie malaire et rétrognathisme.

Parmi les autres signes qui doivent aussi être recherchés lors de l'examen clinique, on peut citer :

- les épisodes de pneumothorax spontanés retrouvés chez 5 à 11 % des patients [7];
- une atteinte dermatologique avec des vergetures survenant chez deux tiers des patients [8] au niveau du dos ou, plus caractéristique, au niveau des épaules (fig. 1D);
- la présence d'une myopie importante > 3 dioptries.

>>> Histoire familiale

S'agissant d'une maladie héréditaire, la présence d'antécédents familiaux de MFS au premier degré est un critère diagnostique fort. Cependant, cette ascendance n'est pas retrouvée pour environ 25 % des patients chez qui la mutation est apparue pour la première fois, on parle alors de mutation *de novo*.

>>> Mise en évidence d'une mutation

L'analyse génétique est effectuée en séquençage haut débit, permettant l'analyse d'un panel de gènes connus. Dans 90 % des cas, une mutation dans le gène *FBN1* est mise en évidence. Dans les 10 % restants, il peut s'agir de mutations de gènes codant pour des protéines du tissu élastique comme celles de la voie de signalisation du *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Parfois, aucune mutation n'est retrouvée malgré un diagnostic clinique de MFS, faisant suspecter une mutation non connue. C'est pourquoi deux plateformes nationales de séquençage très haut débit ont récemment été mises en place pour débiter une activité de séquençage du génome entier chez ces patients.

2. Traitement

>>> Prise en charge cardiovasculaire

● Traitement médical

Le premier objectif est la prévention de la dilatation et de la dissection aortique.

POINTS FORTS

- Les syndromes de Marfan et apparentés sont causés par des mutations dans des gènes codant pour des protéines du tissu élastique.
- Ils sont définis par l'association complexe d'atteintes des appareils cardiovasculaire, oculaire et musculo-squelettique.
- Le diagnostic et le traitement précoce permettent de prévenir la survenue de complications.
- Un réseau de centres de référence et de compétences est organisé sur le territoire, avec pour mission de lutter contre l'errance et l'impasse diagnostique et de coordonner le suivi.
- Les points d'appel amenant à consulter un centre expert sont la découverte d'un anévrisme aortique, d'une ectopie du cristallin, des signes du score systémique ou une histoire familiale.

Le traitement médical de référence est celui par bêtabloquants depuis l'étude de Shores mettant en évidence le ralentissement significatif de la progression de la dilatation aortique sous 200 mg de propranolol par jour, dans un essai randomisé contre placebo sur une population de 70 patients de plus de 12 ans [9]. D'autres molécules peuvent également être utilisées comme le bisoprolol, qui est actuellement davantage prescrit. La dose recommandée est la dose maximale tolérée après une augmentation progressive de la posologie.

Par ailleurs, un traitement par vérapamil, ayant des propriétés pharmacodynamiques similaires aux bêtabloquants, peut être prescrit en cas de contre-indication de ces derniers (asthme sévère).

Enfin, la compréhension de l'implication de la voie de signalisation du TGF- β dans la genèse de la dilatation aortique et la possibilité d'un blocage sélectif de cette voie par une inhibition des récepteurs de l'angiotensine II a conduit à des études sur des modèles animaux avec des résultats intéressants [10]. Cependant, le bénéfice chez l'homme est plus difficile à démontrer [11], bien que des études

récentes soient encourageantes [12]. Ainsi, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont parfois prescrits en complément du traitement bêtabloquant.

● Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale doit être programmée afin d'éviter les situations d'urgence. Ainsi, selon les dernières recommandations européennes [13], un remplacement préventif de l'aorte thoracique ascendante est proposé quand le diamètre aortique atteint 50 mm ou plus précocement à partir de 45 mm, si la vitesse de dilatation est supérieure à 3 mm/an ou s'il existe un antécédent familial de dissection ou une indication à une autre chirurgie cardiaque. Les techniques chirurgicales de préservation de la valve aortique (techniques de Tirone David ou de Lansac) doivent être privilégiées afin d'éviter les inconvénients d'une prothèse valvulaire mécanique.

● Activité physique

Des recommandations spécifiques sur la possibilité d'activité physique des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire d'origine génétique ont été publiées [14]. Elles sont favorables à

Revue générale

une activité physique régulière d'intensité faible à modérée. Les efforts isométriques ainsi que les sports dynamiques, entraînant une élévation de la pression artérielle, sont à éviter, comme les activités à risque de contact ou en compétition. Les efforts en apnée sont également contre-indiqués.

>>> Prise en charge des atteintes squelettiques

La présence d'une scoliose nécessite une surveillance particulière au cours de l'enfance et souvent une prise en charge orthopédique par la mise en place d'un corset, voire chirurgicale par arthrodèse postérieure.

Un traitement freinateur de croissance peut se discuter si le pronostic de taille est supérieur à 4 déviations standard et en cas de retentissement psychologique sévère. Il peut être hormonal (peu utilisé en raison de sa faible efficacité et des effets secondaires) ou chirurgical (épiphysiotomie percutanée bilatérale des genoux en cours d'évaluation).

>>> Prise en charge ophtalmologique

Une chirurgie du cristallin est envisagée lorsqu'il existe une baisse d'acuité

visuelle ou en cas de mobilité trop importante. La mise en place d'un implant cristallinien dans le même temps est discutée chez l'adulte mais controversée chez l'enfant. Encore une fois, la prise en charge programmée doit être préférée à la prise en charge en urgence (en cas de luxation du cristallin).

■ Les syndromes apparentés

Les syndromes apparentés ont des signes en communs avec le MFS, ce qui fait parfois évoquer ce diagnostic, mais leurs causes et leurs évolutions peuvent être différentes. Ils sont de découverte plus récente et la connaissance de ces formes syndromiques d'anévrismes aortiques (anévrisme accompagné d'autres signes cliniques) s'améliore avec la mise en évidence de mutations dans des gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire (comme la fibrilline), de l'appareil contractile des cellules musculaires lisses ou de la voie du TGF- β . Le **tableau II** présente certains de ces syndromes avec leurs caractéristiques.

Ainsi, les patients avec une ectopie du cristallin familiale ou atteints du syndrome de Beals ne présenteront pas d'atteinte cardiovasculaire. En revanche, le

syndrome de Loeys-Dietz [15], associant hypertélorisme, luette bifide, tortuosité artérielle et signes squelettiques du MFS, est responsable d'une fragilité du système cardiovasculaire supérieure à celle du MFS, avec un remplacement prophylactique de la racine aortique proposé dès 42 mm de diamètre aortique.

■ Les experts : centres de référence et de compétences

Comme pour toute maladie rare, le diagnostic d'un MFS ou d'un syndrome apparenté est essentiel car il permet d'anticiper la survenue de complications par la mise en place d'un traitement et d'un suivi adaptés, d'évaluer le risque de transmission et d'informer le patient sur ses droits, avec notamment une reconnaissance de son handicap. Ces bénéfices sont d'autant plus importants que le diagnostic est posé précocement.

Cependant, compte tenu de la grande diversité de présentations cliniques, le risque est de se retrouver dans des situations d'errance ou d'impasse diagnostique. La première décrit la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé, alors que la seconde résulte de

Syndromes	Gène(s)	Caractéristiques
Syndrome de Loeys-Dietz	<i>TGFBR</i>	Luette bifide/fente platine, hypertélorisme, craniosynostose
Syndrome de Shprintzen-Goldberg	<i>FBN1</i>	Craniosynostose, retard mental
Syndrome d'arthrose-anévrisme	<i>SMAD3</i>	Dilatation aortique, arthrose précoce, atteinte neurologique, atopie
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	<i>COL3A1</i>	Atteintes des artères de moyen calibre, peau translucide, cicatrices papyracées, faciès caractéristique
Syndrome de Beals/arachnodactylie congénitale avec contractures	<i>FBN2</i>	Lésions des pavillons auriculaires, contractures
Syndrome de Weill-Marchesani	<i>FBN1, ADAMTS10</i>	Microsphérophakie, brachydactylie, absence de dilatation de la racine aortique
Homocystinurie	<i>CBS</i>	Thrombose veineuse, retard mental
Syndrome de Stickler	<i>COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1 et COL9A2</i>	Cataracte juvénile, dégénérescence du vitré, décollement de rétine, myopie, fente palatine, morphotype marfanoïde sans subluxation du cristallin
Ectopie du cristallin familiale	<i>FBN1, ADAMTSL4</i>	Absence de dilatation de la racine aortique

Tableau II : Syndromes apparentés au syndrome de Marfan.

l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre toutes les investigations possibles. C'est pourquoi la France s'est dotée de trois plans dits "plans maladies rares" afin d'organiser le parcours de soins.

Le premier a structuré un maillage territorial autour des centres de référence maladies rares (CRMR). Un CRMR a cinq missions pour la maladie rare qui lui est attribuée : expertise, recours, recherche, formation et coordination. Sur ce dernier point, les CRMR désignent et s'appuient sur des centres de compétences maladies rares (CCMR) qui permettent une plus grande proximité géographique pour le diagnostic et le suivi des patients.

Le deuxième plan a permis la création des filières de santé maladies rares (FSMR) permettant de structurer le réseau de soins autour des CRMR/CCMR, avec pour objectifs de diminuer le délai d'errance diagnostique et thérapeutique des patients, faciliter l'orientation des malades et des soignants, et renforcer le lien entre les acteurs impliqués dans la prise en charge médicale, la recherche et le secteur médico-social. C'est ainsi que la FSMR FAVA-Multi (www.favamulti.fr), qui s'occupe des maladies vasculaires rares avec atteintes multisystémiques, dont le MFS et les syndromes apparentés font partie, a été créée le 1^{er} septembre 2014. Elle certifie les CRMR et les CCMR qui sont représentés sur la **figure 2**.

Enfin, le troisième plan complète les précédents en y intégrant la connexion aux réseaux européens de référence tel le réseau VASCERN (vascern.eu). Il fait également le lien avec le Plan France Médecine Génomique 2025 permettant l'accès à la réalisation de génome chez les patients présentant un syndrome clinique sans mutation retrouvée.

■ Quand adresser ?

Tout d'abord, le recours à un centre expert peut se faire dans le cadre du dia-

gnostic. Ainsi, les enfants dont l'un des parents a un diagnostic de MFS ou un syndrome apparenté peuvent bénéficier d'une consultation à partir de l'âge de 4 ans. Cet âge est justifié par le bénéfice qu'apporte l'introduction précoce d'un traitement pour limiter la vitesse de dilatation de l'aorte [16, 17]. En l'absence

d'histoire familiale, c'est la présence de critères évocateurs d'anévrisme syndromique tels qu'une atteinte vasculaire, la découverte d'une ectopie du cristallin ou des éléments du score systémique qui conduiront à la réalisation d'un bilan. Ces situations sont résumées dans la **figure 3**.

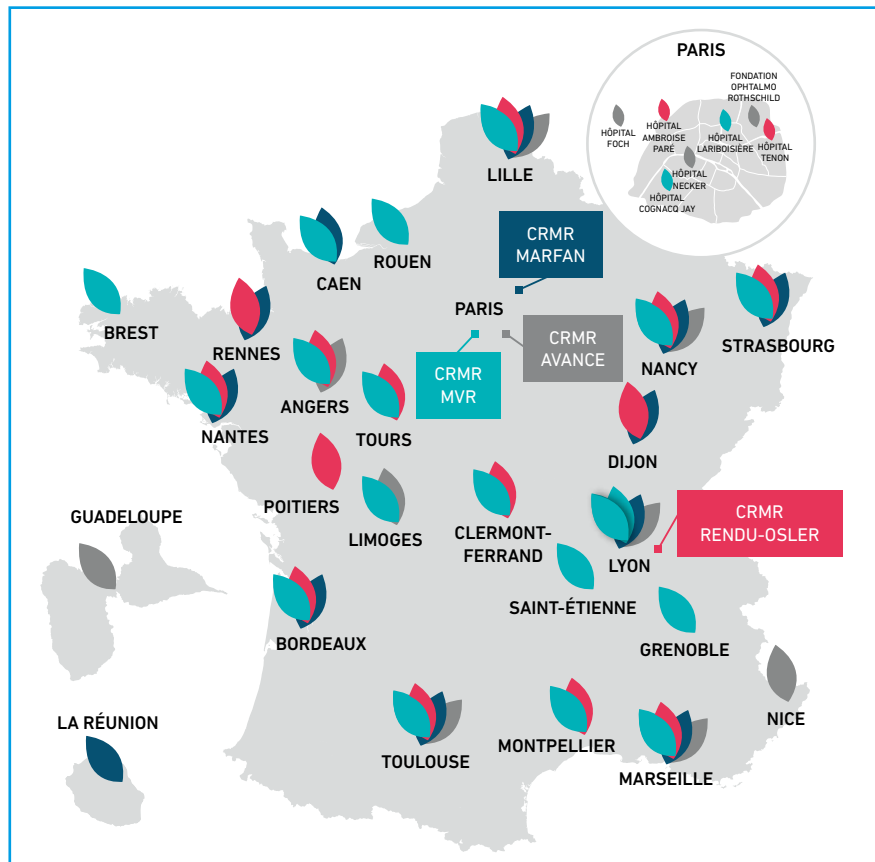


Fig. 2 : Centres de référence et de compétences pour les syndromes de Marfan et apparentés en **bleu foncé** (filière FAVA-multi).

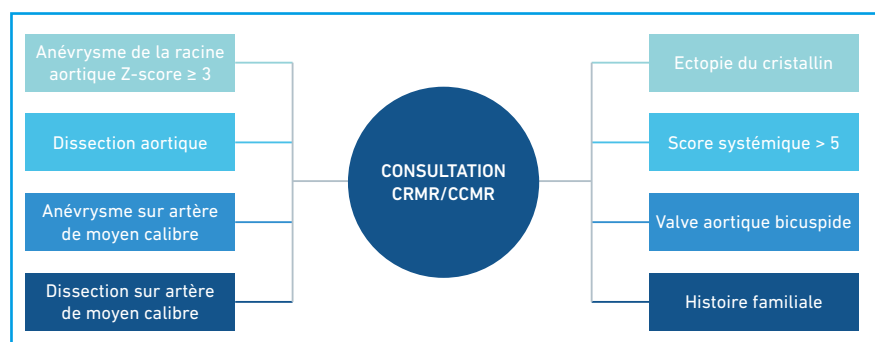


Fig. 3 : Situations amenant à consulter dans un centre de référence ou de compétences pour un syndrome de Marfan ou apparenté (adapté de *Heritable Thoracic Aortic Disease Patient Pathway*, VASCERN).

Revue générale

Dans le cadre du suivi des patients avec un diagnostic de MFS ou apparenté, une consultation annuelle est recommandée avec le médecin coordinateur du centre spécialisé, en relation avec le médecin traitant [18]. Cette consultation permet de faire le point sur l'évolution de la pathologie, de s'assurer de la réalisation des différents examens de contrôle et d'adapter le traitement en fonction des résultats. Chez l'enfant, notamment au moment de la croissance, la surveillance est semestrielle pour surveiller l'apparition et l'évolution de la scoliose et des autres signes squelettiques. Si plusieurs examens doivent être réalisés auprès de spécialistes du centre expert, une hospitalisation de jour est organisée.

Enfin, un patient peut être adressé pour un accompagnement. Il bénéficiera de conseils pour sa pratique sportive avec la réalisation d'un projet personnalisé de pratique de sport scolaire via l'application Sport Marfan ou par la participation aux ateliers d'éducation thérapeutique qui sont en cours de développement dans les CRMR et CCMR.

Conclusion

Le MFS et les syndromes apparentés sont des pathologies rares, dont le diagnostic est difficile du fait de la grande diversité de présentations cliniques mais aussi indispensable pour que le patient puisse bénéficier d'un traitement précoce, d'un suivi et d'un accompagnement adaptés. Cette prise en charge s'appuie sur les centres experts certifiés par la filière FAVA-Multi. Les signes devant amener à adresser un patient sont la présence d'un anévrisme aortique, la découverte d'une ectopie du cristallin, les signes du score systémique (morphotype marfanoïde) ou une histoire familiale compatible.

BIBLIOGRAPHIE

- DIETZ HC, CUTTING GR, PYERITZ RE *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991;352:337-339.
- LOEYS BL, DIETZ HC, BRAVERMAN AC *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010;47:476-485.
- STHENEUR C, TUBACH F, JOUNEUX M *et al.* Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med*, 2014;16:246-250.
- GAUTIER M, DETAINT D, FERMANIAN C *et al.* Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*, 2010;105:888-894.
- HASCOET S, EDOUARD T, PLAISANCIE J *et al.* Incidence of cardiovascular events and risk markers in a prospective study of children diagnosed with Marfan syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020;113:40-49.
- MAUMENEE IH. The eye in the Marfan syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1982;18:515-524.
- NEUVILLE M, JONDEAU G, CRESTANI B *et al.* [Respiratory manifestations of Marfan's syndrome]. *Rev Mal Respir*, 2015;32:173-181.
- COHEN PR, SCHNEIDERMAN P. Clinical manifestations of the Marfan syndrome. *Int J Dermatol*, 1989;28:291-299.
- SHORES J, BERGER KR, MURPHY EA *et al.* Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994;330:1335-1341.
- HABASHI JP, JUDGE DP, HOLM TM *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006;312:117-121.
- MILLERON O, ARNOULT F, ROPERS J *et al.* Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2015;36:2160-2166.
- MULLEN M, JIN XY, CHILD A *et al.* Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2019;394:2263-2270.
- ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2873-2926.
- LEVINE BD, BAGGISH AL, KOVACS RJ *et al.* Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 1: Classification of Sports: Dynamic, Static, and Impact: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 2015;132:e262-e266.
- LOEYS BL, DIETZ HC. Loeys-Dietz Syndrome. In: ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA *et al.* (eds). GeneReviews® [Internet]. 1993 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/
- LACRO RV, DIETZ HC, SLEEPER LA *et al.* Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371:2061-2071.
- LADOUCEUR M, FERMANIAN C, LUPOGLAZOFF J-M *et al.* Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 2007;99:406-409.
- www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/pnds_syndrome_de_marfan_et_apparente_mars_2018_def.pdf

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.