

espoirs
Collection Maladies Rares

Les syndromes de Marfan et Apparentés



*fondation Groupama
pour la santé*

Vaincre les maladies rares

Association Française des Syndromes
de Marfan et Apparentés

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama pour la santé
Siège social : 8/10 rue d'Astorg - 75383 Paris cedex 08
Tél. : 01 44 56 32 18
info@fondation-groupama.com - www.fondation-groupama.com

espoirs
Collection Maladies Rares

Sommaire

Avant-propos	5
La maladie	7
Pathogenèse - Origine et mécanismes	8
La génétique	8
Histoire de la découverte par le Pr. Marfan, prévalence	17
Les éléments du diagnostic	20
● Le diagnostic clinique	20
- Les signes cardio-vasculaires	23
- Les signes ophtalmologiques	27
- Les signes orthopédiques	30
- Les autres signes	33
- Les syndromes apparentés et associés	39
● Le diagnostic para-clinique	45
- Les examens complémentaires	45
- Le diagnostic moléculaire et le dépistage génétique	45
- Le dépistage biochimique	55
Évolution et traitements	56
● Les atteintes cardio-vasculaires	56
● Les atteintes ophtalmologiques	61
● Les atteintes orthopédiques	64
● Les autres atteintes	67
- Odontologie/orthodontie	67
- Pneumologie	67
Les perspectives	69
Recherche et avancées scientifiques	70
● Découvertes récentes	70
- La physiopathologie	70
- La compréhension des mécanismes biologiques	71
- Le diagnostic moléculaire et la thérapie génique	72
- Les bêtabloquants	73
- Quelle intervention pour les dilatations aortiques?	73

Recherche et avancées scientifiques (suite)	
• La perception et la qualité de vie des Marfan	74
• Vieillir avec un syndrome de Marfan	74
• Les animaux modèles	74
Projets de recherche en cours	75
L'organisation des soins	77
Plan national maladies rares	77
Le quotidien	79
Ce qu'il y a de caractéristique à gérer au quotidien	80
L'information et l'adaptation du mode de vie	80
Les précautions	81
Les conséquences psychologiques	83
L'annonce du diagnostic	83
Vivre avec le syndrome	86
La maladie, l'enfant et le milieu scolaire	87
La maladie et le sport	96
La maladie et la grossesse	98
La maladie et le milieu professionnel	100
Prise en charge médico-sociale	100
Faire reconnaître son handicap	100
Les assurances	105
Informations utiles	108
Les consultations spécialisées	108
L'association	109
L'Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés	109
Le réseau	110
Les autres sources d'information	110

Avant-propos

La Fondation Groupama pour la santé, entièrement dédiée à la lutte contre les maladies rares, s'est fixé trois missions fondamentales : favoriser le diagnostic par la diffusion des connaissances sur ces maladies, faciliter le quotidien des patients et de leur famille en soutenant leurs associations, et encourager la recherche médicale par le soutien aux jeunes chercheurs.

En créant « Espoirs, Collection Maladies Rares », la Fondation Groupama pour la santé répond à ses deux premières missions.

Chacun des ouvrages thématiques veut, en effet, apporter une information claire et pragmatique sur tous les aspects de la pathologie traitée, aux malades et à leurs familles, mais aussi aux professionnels non spécialistes qui les entourent et à tous ceux que ces maladies intéressent.

En choisissant de demander aux associations concernées d'en rédiger le contenu, la Fondation Groupama pour la santé propose aux lecteurs l'aide de femmes et d'hommes qui vivent le même quotidien, partagent les mêmes questionnements et aspirent aux mêmes progrès.

Les maladies rares sont aujourd'hui reconnues pour ce qu'elles sont : un enjeu de santé publique et des histoires individuelles douloureuses. De nombreux progrès ont été enregistrés ces dernières années, tant dans la connaissance intime de leurs phénomènes physio-pathologiques que dans leur prise en charge, mais beaucoup reste à faire.

Grâce à ces ouvrages, et à ses autres initiatives, la Fondation Groupama pour la santé poursuit son engagement au service d'une cause nationale de santé publique.

Fondation Groupama pour la santé

8 et 10, rue d'Astorg - 75383 Paris cedex 08 - Tél. : 01 44 56 32 18
info@fondation-groupama.com - www.fondation-groupama.com

la Maladie

Pathogenèse – Origine et mécanismes

Le syndrome de Marfan est une maladie de la matrice extra-cellulaire - ou tissu conjonctif - c'est-à-dire du tissu qui entoure les cellules, notamment des vaisseaux, à travers lequel passent les ordres destinés à activer les voies de signalisation intracellulaires.

■ La génétique

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique, transmissible.

Pour comprendre le mode de transmission du syndrome de Marfan, il faut se rappeler que les quelque 30000 gènes humains sont répartis sur 23 paires de chromosomes, dont 22 sont communes à tous (autosomes) et une détermine le sexe (les hétérosomes: X et Y). On parle de « paires » car chacun de nous possède deux jeux de 23 chromosomes, dont l'un provient de la mère et l'autre du père. Chaque gène est donc lui-même présent en deux exemplaires (sauf ceux des chromosomes X et Y), qui ont souvent des versions légèrement différentes.

Le syndrome de Marfan se transmet selon un mode appelé « autosomique dominant ». Le gène responsable est, en effet, porté par un chromosome non sexuel ou « autosome », ce qui explique que la maladie concerne indifféremment les garçons et les filles. « Dominant » signifie qu'un individu est atteint du syndrome - c'est-à-dire qu'il montre des signes cliniques de la maladie - dès lors qu'une seule des deux versions du gène qu'il possède porte une mutation délétère. C'est la version mutée qui s'impose à l'autre, en quelque sorte (il existe des maladies

Mutation :

modification de la séquence de l'ADN qui va entraîner une modification de la protéine qu'elle permet de coder.

Mutation spontanée :

modification spontanée de l'ADN.

Maladie autosomique dominante :
maladie génétique issue de chromosomes autosomes qui peut être transmise par un seul parent.

Exemple de famille où est apparu le syndrome de Marfan

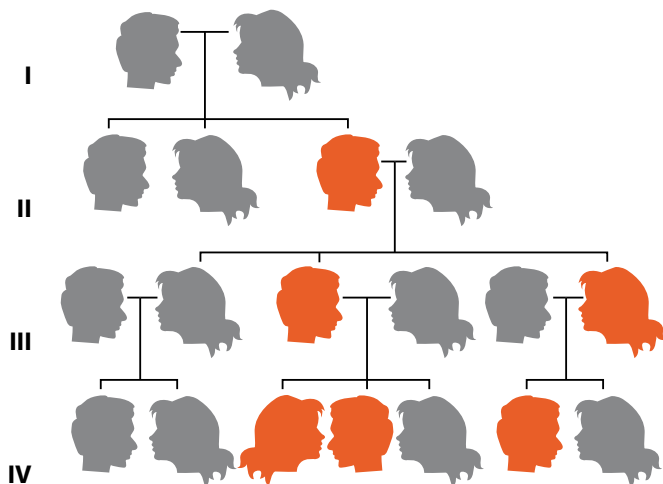
Une silhouette grise nous indique que la personne ne présente aucun signe de syndrome de Marfan ; une silhouette orange indique au contraire la présence du syndrome. Dans la première génération, aucun des deux parents n'est touché : le syndrome de Marfan présent chez l'homme de la génération II résulte donc d'une « mutation spontanée ». En moyenne, chacun des descendants de cet homme présente une chance sur 2 de ne pas être lui-même porteur du syndrome. Celui qui est épargné ne présente alors plus de risque de transmettre le gène à sa descendance.

génétiques dites « récessives », comme la mucoviscidose, qui ne s'expriment que lorsque les deux versions du gène sont mutées chez un individu).

Le syndrome de Marfan étant un caractère génétique dominant, un enfant peut être atteint alors qu'un seul de ses parents est porteur : il suffit pour cela que le spermatozoïde ou l'ovule donné par ce parent porte la version mutée du gène.

Ce n'est cependant pas systématique : en fait, chaque enfant d'un parent « Marfan » présente un risque évalué à 50 % d'être lui-même affecté du syndrome (voir schéma).

En effet, au moment de leur formation dans les ovaires ou les testicules, les cellules sexuelles (ou gamètes) ne reçoivent qu'un chromosome de chaque paire, « pris » au hasard. Chaque gamète d'un individu « Marfan » a donc un risque sur deux de posséder la version mutée du gène.



Il est important de ramener ces chiffres à ce qu'ils sont : des résultats statistiques. Pour chaque famille prise individuellement, les couples ayant à notre époque un nombre limité d'enfants, toutes les situations peuvent se produire : tous les enfants d'une fratrie sont affectés, ou aucun, ou certains d'entre eux seulement. Cela ne remet pas en cause le caractère dominant de la maladie de Marfan, comme certains l'affirment. Au contraire, cela en découle... Par ailleurs, le syndrome ne saute pas une génération : tous les individus porteurs du gène muté sont affectés et les enfants non affectés de parent(s) « Marfan » ne sont pas porteurs. Ils n'ont donc aucun risque de transmettre le syndrome à leur propre descendance, tout au moins pas plus que n'importe qui venant d'une famille non touchée.

Mais parfois la transmission peut être masquée, surtout si l'expression de la maladie est si différente en intensité, que certaines personnes, pourtant porteuses de la mutation, ne semblent pas atteintes. Cette variabilité dans les symptômes de nombreuses maladies génétiques dominantes est essentielle et explique qu'il est impossible de prédire le sort d'un enfant héritant de la mutation familiale.

Il arrive parfois qu'un enfant soit atteint du syndrome de Marfan alors que ses parents sont indemnes. Dans ce cas, une mutation s'est produite spontanément dans l'ovule ou le spermatozoïde, après sa formation. Ce phénomène, qui concerne environ une naissance sur 10 000, représente tout de même un tiers à un quart des personnes « Marfan ». Il semble que les pères âgés aient plus de risques que les autres de voir un de leurs spermatozoïdes muter. Lorsqu'un enfant de deux parents indemnes est atteint du syndrome, il y a un risque sur 10 000 que son petit frère ou sa petite sœur soit également

Autosome :

tout chromosome non sexuel est autosome.

Il y a 22 paires de chromosomes autosomes numérotés de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels numérotée 23.

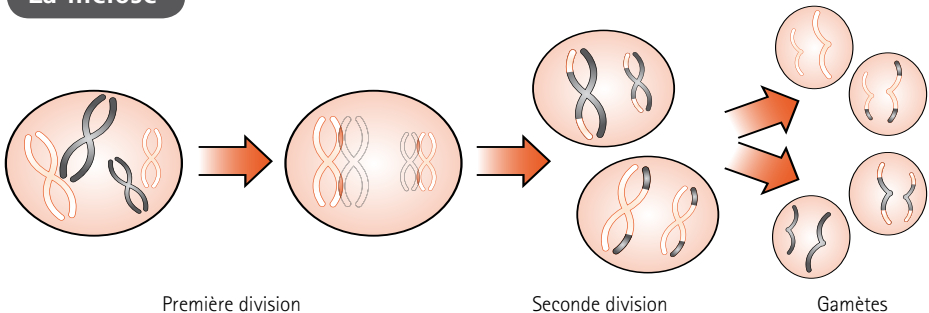
Syndrome :

ensemble des symptômes et des signes qui définit un état déterminé.

atteint(e), comme pour n'importe quelle naissance dans une famille indemne. Mais ce risque peut être plus important comme l'explique le Professeur Ségolène Aymé dans son livre « Les injustices de la naissance ».

« Il y a un autre piège dans les arbres généalogiques de familles avec une maladie dominante. C'est celui que pose la survenue d'un cas de maladie dominante dans une famille où aucun parent, aucun ancêtre, n'est porteur de la même maladie. La mutation est alors ce qu'on appelle une mutation fraîche. Nous avons dit que c'est souvent le cas pour l'achondroplasie. Ce nanisme survient chez un enfant dont les parents sont de taille tout à fait normale. Le risque théorique qu'un frère ou une sœur de cet enfant soit également atteint est nul. Le risque pratique ne l'est pas. En effet, les mutations se produisent exceptionnellement dans l'œuf juste après la fécondation. La plupart du temps la mutation était déjà présente soit dans le spermatozoïde, soit dans l'ovule qui a été à l'origine de la personne malade. Or ce spermatozoïde ou cet ovule est issu de la division de cellules souches qui sont situées dans les

La méiose



Division de la cellule qui se produit au moment de la formation des cellules reproductrices ou gamètes. La méiose se fait en deux étapes : durant la première, les chromosomes homologues sont séparés pour produire deux cellules filles ayant la moitié des chromosomes. Ces chromosomes sont en revanche dédoublés (deux chromatides sœurs) et la seconde étape sépare ces chromatides sœurs pour produire quatre cellules filles haploïdes.

testicules ou les ovaires des parents. Si la mutation s'est produite dans une cellule souche, elle sera présente, non pas dans un spermatozoïde, non pas dans un ovule, mais dans plusieurs, peut-être dans 10 % ou 50 % d'entre eux. C'est ce qu'on appelle une mosaïque germinale. Le mot mosaïque illustre le fait que toutes les cellules ne sont pas semblables, certaines portent une mutation, d'autres pas et il n'y a pas moyen d'aller voir la situation réelle. Si nous savons que cela est possible, c'est à travers l'expérience malheureuse de couples qui ont eu deux enfants avec achondroplasie ou maladie de Recklinghausen, alors qu'eux-mêmes n'avaient rien. Le risque de ces mosaïques germinales diffère d'une maladie à l'autre. Pour l'achondroplasie, il est probablement de 1 % ».

Le gène responsable du syndrome de Marfan a été identifié au début des années 1990.

Pour suivre les épisodes de cette découverte, il nous faut, là encore, nous arrêter sur quelques notions de génétique. Très schématiquement, les gènes sont de toutes petites portions de l'immense molécule d'ADN qui constitue chaque chromosome. Chacun porte l'information suffisante pour que la cellule dans laquelle il s'exprime synthétise une –parfois plusieurs– protéine(s) qui remplira(ont) une fonction biologique. On dit qu'un gène « code » cette (ou ces) protéine(s).

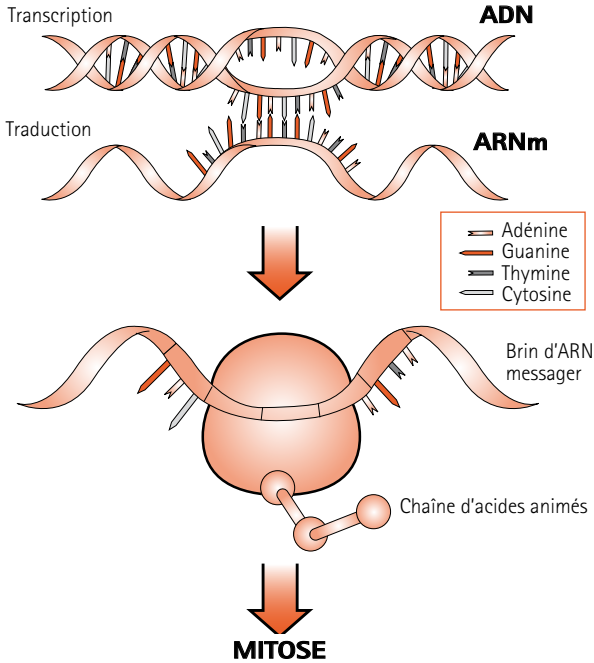
L'information est contenue dans l'ordre de succession (« la séquence ») des quatre types de maillons de base de la chaîne d'ADN, que l'on peut assimiler à des lettres. On a donc un immense texte écrit avec un alphabet de quatre lettres. Une mutation est le remplacement, la perte ou l'ajout d'une – ou de plusieurs – lettre(s). Lorsqu'elle se produit dans un gène, elle altère l'information dont il est porteur.

Gène :

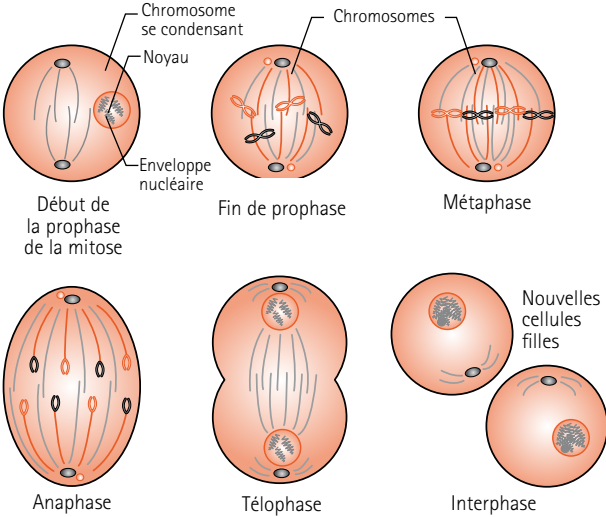
gène en grec veut dire donner naissance.

C'est en 1956 que le nombre de chromosomes est défini.

Mode de division de la cellule vivante



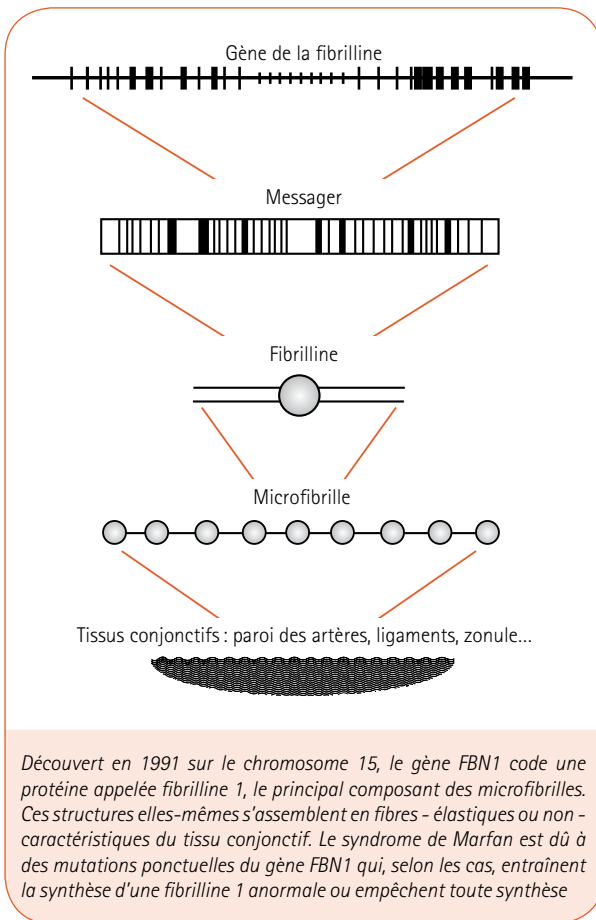
MITOSE



Le cycle cellulaire: répétitif, il est constitué principalement de deux phases: l'interphase et la mitose. Pendant l'interphase a lieu la réplication de l'ADN, tandis que la mitose est la division cellulaire (répartition du matériel génétique dans deux cellules filles identiques). Après un cycle cellulaire, on dit qu'il y a eu reproduction conforme de la cellule initiale. C'est ce cycle cellulaire qui contribue au renouvellement moléculaire du matériel génétique.

La cellule peut alors produire une protéine modifiée qui ne remplit pas correctement, voire pas du tout, sa fonction biologique. Il arrive aussi que la mutation empêche tout simplement la synthèse de la protéine.

En 1990, des chercheurs ont comparé l'ADN d'individus atteints et non atteints au sein de quelques familles touchées par la maladie de Marfan et ont montré que le syndrome est lié à une portion pré-



Découvert en 1991 sur le chromosome 15, le gène *FBN1* code une protéine appelée fibrilline 1, le principal composant des microfibrilles. Ces structures elles-mêmes s'assemblent en fibres - élastiques ou non - caractéristiques du tissu conjonctif. Le syndrome de Marfan est dû à des mutations ponctuelles du gène *FBN1* qui, selon les cas, entraînent la synthèse d'une fibrilline 1 anormale ou empêchent toute synthèse

Fibrilline:
*molécule de la matrice
extracellulaire qui a
pour rôle d'organiser
les fibres d'élastine,
et qui est nécessaire
pour la solidité du
tissu conjonctif. C'est
presque toujours
cette molécule qui
est anormale dans le
syndrome de Marfan.*

cise du chromosome 15. Cette découverte repose sur l'existence de « marqueurs » génétiques, des variations ponctuelles de l'ADN dont certaines, bien répertoriées et localisées, servent de balises le long des chromosomes. Elles sont en général différentes d'un individu à l'autre. Or, dans les familles observées, certains marqueurs présents sur une petite portion du chromosome 15 semblent communs aux individus porteurs du syndrome et absents chez les autres. Cela suggère que le gène responsable est probablement situé ici.

L'année suivante, par une toute autre technique, des biologistes ont identifié le gène codant la fibrilline 1 (appelé FBN1), protéine essentielle du tissu conjonctif. Or, il est précisément situé dans la région du chromosome 15 incriminée dans le syndrome de Marfan. Enfin, une première mutation du gène FBN1 a été identifiée chez un sujet « Marfan ». Ces résultats, confirmés depuis chez d'autres patients, ont apporté la preuve que la maladie de Marfan est due à une mutation du gène de la fibrilline 1.

FBN1 est un gène particulièrement long - la fibrilline 1 est une protéine de très grande taille -, aussi beaucoup de mutations peuvent s'y produire. Certaines n'ont aucun effet, d'autres déclenchent la maladie de Marfan ou des syndromes proches.

Au sein d'une même famille, c'est évidemment la même mutation qui se transmet mais, pour l'instant, chaque famille étudiée - et chaque cas spontané - semble avoir « sa » propre mutation (à quelques exceptions près). On en a déjà recensé plus de 1 000... Cette multiplicité empêche la mise au point d'un test génétique universel de la maladie de Marfan.

En 1994, une nouvelle découverte venait encore compliquer le tableau: des chercheurs français

affirmaient que chez une famille « Marfan », le syndrome semblait lié à un gène - encore inconnu - situé sur le chromosome 3 et immédiatement appelé MFS2 (pour Marfan Syndrome 2). Il semble en effet que chez environ 15 % des personnes atteintes, la maladie de Marfan soit due à une mutation de MFS2 ou d'un autre gène. On sait maintenant que ce gène code pour un récepteur d'une « cytokine », molécule qui permet la régulation de certaines voies métaboliques dans la cellule et dans la matrice extra-cellulaire, le TGF bêta.

Il faut également noter que la même mutation peut déclencher des tableaux cliniques différents selon les individus, et vice versa (des mutations différentes peuvent se traduire par un phénotype comparable).

Paradoxalement, les mutations les plus importantes, qui entraînent la synthèse d'une fibrilline 1 tronquée et rapidement dégradée, donneraient des formes plus modérées du syndrome : les porteurs ne synthétisent guère que la moitié de la quantité habituelle de cette fibrilline 1, mais celle-ci est normale. Les individus porteurs de mutations ponctuelles, qui déclenchent la synthèse d'une protéine anormale mais toujours capable de s'intégrer dans la matrice extra-cellulaire, sont atteints de troubles plus graves. Ce sont ces types de mutations qui sont les plus fréquentes.

Avoir identifié (ou localisé) le(s) gène(s) responsable(s) constitue un premier pas, mais on ne sait toujours pas par quel mécanisme certaines mutations de FBN1 (et encore moins de MFS2) déclenchent les troubles cliniques ; la pathogenèse de la maladie de Marfan est encore en grande partie à découvrir (voir Recherche et avancées scientifiques).

Phénotype :
aspect extérieur.

Pathogénèse :
étude des facteurs qui provoquent la maladie (gène, environnement, conditionnement,...).

Histoire de la découverte par le Pr. Marfan, prévalence

Prévalence:
*nombre de malades
dans une population.*

La maladie de Marfan a été découverte par Antonin Bernard-Jean Marfan, pédiatre à l'Hôpital des Enfants Malades et professeur à la faculté de médecine de l'Université de Paris. Il décrit, pour la première fois, le cas d'une petite fille de 5 ans, Gabrielle, lors d'une réunion de la Société médicale de Paris en 1896.



Dr Marfan

Biographie du Dr Marfan

Issu d'une famille de médecins (son père Antoine avait été médecin, maire et député), Antonin Bernard-Jean Marfan naquit en France, à Castelnaudary (Aude) en 1858. Cet « enfant du pays » aura une carrière impressionnante, une réputation internationale tout en restant très attaché à son terroir du Lauragais.

Après des études à l'École de Médecine de Toulouse (1877), il « monte à Paris » pour préparer l'externat (1879). En 1887, il est docteur en Médecine (thèse sur la phtisie pulmonaire). En 1892, il est reçu à l'agrégation et nommé médecin des Hôpitaux de Paris.

Le 28 Février 1896, il a 38 ans, le Dr Marfan présente à la Société médicale des Hôpitaux une étrange observation et décrit le cas d'une petite fille de 5 ans, Gabrielle, montrant ses membres longs et disproportionnés : « Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. »

(Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1896, 13 : 220 - 228)



Gabrielle

C'était la 1^{re} publication concernant un cas de dolichosténomie. Il venait de décrire les symptômes d'une maladie qui portera son nom. Paradoxalement, on verra plus tard que la petite Gabrielle, cas si bien décrit par le Dr Marfan, avait une affection très proche (une arachnodactylie contracturante).

D'un caractère affable, le Dr Marfan était connu pour sa modestie, sa patience, son sens de l'humain et ses qualifications cliniques exceptionnelles. Il était discret mais audacieux (il réalisa, en effet, en 1893 la 1^{re} ponction lombaire en France). Esprit complet, il s'intéressera à l'art, à l'histoire et à son pays natal.

Il travaille dans plusieurs hôpitaux parisiens (La Pitié, Cochin, Saint-Louis, Hôtel-Dieu, hôpital des Enfants-Assistés) et, en 1898, il exerce à l'hôpital des Enfants-Malades. En 1910, il devient professeur. En 1914, on lui confie la chaire d'hygiène et clinique de la première enfance, et il devient membre de l'Académie de Médecine. Cette année-là, seulement 5 autres cas de dolichosténomie sont décrits et publiés. Pendant la guerre, il continue à enseigner ayant parallèlement une activité de médecin militaire. Il travaillera à l'Hôpital des Enfants-Malades (actuellement Hôpital Necker-Enfants Malades jusqu'à sa retraite en 1928.

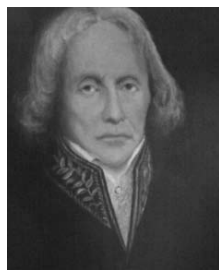
Dix ans après sa retraite, en 1938, le Pr. Marfan s'intéresse à nouveau à la dolichosténomie (150 observations sont alors recensées) et publie un mémoire sur le sujet dans les Annales de la Médecine.

On parle désormais de « syndrome de Marfan ». Il a eu le mérite de percevoir déjà la pénétrance variable de la maladie, son caractère familial et probablement héréditaire laissant suspecter une mutation, la présence de signes inconstants et différents d'un

Quelques célèbres Marfan « présumés »



Abraham Lincoln



Charles-Maurice de Talleyrand



Niccolò Paganini



Amenophis IV



Sergueï Rachmaninov



Marie Stuart

sujet à l'autre (ectopie ou subluxation du cristallin et lésions cardiaques accompagnant souvent cette affection...)

Le Pr. Marfan meurt à Paris en 1942, à l'âge de 84 ans. Ses cendres seront ramenées à Castelnaudary en 1946.

Outre ses nombreux travaux et traités sur la tuberculose, les maladies de l'enfance, la lutte contre la mortalité infantile, les aspects alimentaires de la santé infantile (notamment l'allaitement), le Pr. Marfan créa l'Assistance Sociale et la Protection Maternelle Infantile. On le considère de nos jours comme le pionnier de la pédiatrie en France.

Bien que nous ne disposions pas de données épidémiologiques précises, on estime que le syndrome de Marfan touche 1 individu sur 5000 environ, ce qui représente environ 12 000 sujets atteints en France.

Les éléments du diagnostic

Les pages qui suivent ne prétendent pas constituer un manuel médical, encore moins des recommandations de bonne pratique clinique. Elles contiennent une information générale sur les principales manifestations du syndrome et les traitements les plus courants aujourd'hui. Nous ne saurions trop insister sur la nécessité d'une attention permanente aux signes d'alerte cardio-vasculaires.

■ Le diagnostic clinique

Le syndrome de Marfan représente un ensemble de signes cliniques liés à une cause indéterminée. Cependant, et c'est là toute la difficulté, ces symptômes ne se manifestent pas tous, ni avec la même intensité, chez tous les porteurs. Certaines formes néonatales restent très graves et handicapantes, d'autres sont plus modérées et ne se manifestent par des signes cliniques que plus tardivement dans la vie de la personne. Chaque sujet « Marfan » présente donc un tableau clinique qui lui est propre, et qui peut être différent au sein d'une même famille. Enfin, de nombreuses maladies du tissu conjonctif se traduisent par des symptômes comparables à certains signes du syndrome de Marfan (voir Les syndromes apparentés et associés). Autant dire qu'éliminer le diagnostic durant l'enfance est exclu (des signes cliniques peuvent apparaître jusqu'à la fin de l'adolescence) et qu'il reste parfois délicat à tout âge...

Il existe cependant des symptômes fréquents qui, combinés, évoquent presque à coup sûr la présence de la maladie. Ils concernent le squelette (taille, longueur des membres, sternum), les yeux (déplacement du cristallin) et le système cardio-vasculaire (dilata-

Syndromes apparentés :

syndromes (c'est-à-dire ensemble de signes) qui surviennent lors de pathologies proches du syndrome de Marfan sans en remplir tous les critères. C'est une zone d'intenses recherches.

Les critères diagnostiques de Gand, 1996

(évolution des critères retenus par la conférence de consensus de Berlin, en 1986)

<p>Squelette</p>	<p>Critère majeur. Réunir 4 des signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pectus carinatum • pectus excavatum nécessitant une chirurgie • rapport segment supérieur/segment inférieur réduit, ou rapport envergure/taille > à 1,05 • signe du poignet ou du pouce • scoliose supérieure à 20° ou spondylolisthesis • ouverture des coudes limitée (< à 170°) • pieds plats • protrusion acétabulaire (à la radiographie) <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • pectus excavatum modéré • hyperlaxité ligamentaire • palais ogival avec chevauchement des dents • faciès 	<p>Présence d'au moins deux des signes composant le critère majeur, ou d'un de ces signes + deux signes mineurs</p>
<p>Yeux</p>	<p>Signe majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • ectopie du cristallin <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • cornée plate (par kératinométrie) • globe oculaire allongé (ultrasons) • iris hypoplasique 	<p>Présence d'au moins deux des signes mineurs</p>
<p>Système cardio-vasculaire</p>	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva • dissection aortique <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisante aortique • prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite • dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans • calcification de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans • anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans 	<p>Présence d'au moins un signe mineur</p>
<p>Poumon</p>	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • aucun <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • pneumothorax spontané • bulle apicale 	<p>Présence d'au moins un signe mineur</p>

Les critères diagnostiques de Gand, 1996 (suite)

(évolution des critères retenus par la conférence de consensus de Berlin, en 1986)

<p>Peau et téguments</p>	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • aucun <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • vergetures (sauf si grossesse ou perte de poids) • hernie 	<p>Présence d'au moins un signe mineur</p>
<p>Dure mère</p>	<p>Signe majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • ectasie de la dure-mère lombo-sacrée <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • aucun 	
<p>Génétique</p>	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • un parent direct remplissant les critères diagnostiques • présence d'une mutation du gène FBN1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan • présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type 1, se transmettant avec la maladie dans la famille <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • aucun 	

tion aortique), même si un grand nombre d'autres organes et systèmes anatomiques peuvent être affectés. On distingue ainsi des signes « majeurs », évoquant fortement le diagnostic de syndrome de Marfan car ils sont très rares chez les personnes non atteintes, et des signes « mineurs », moins spécifiques.

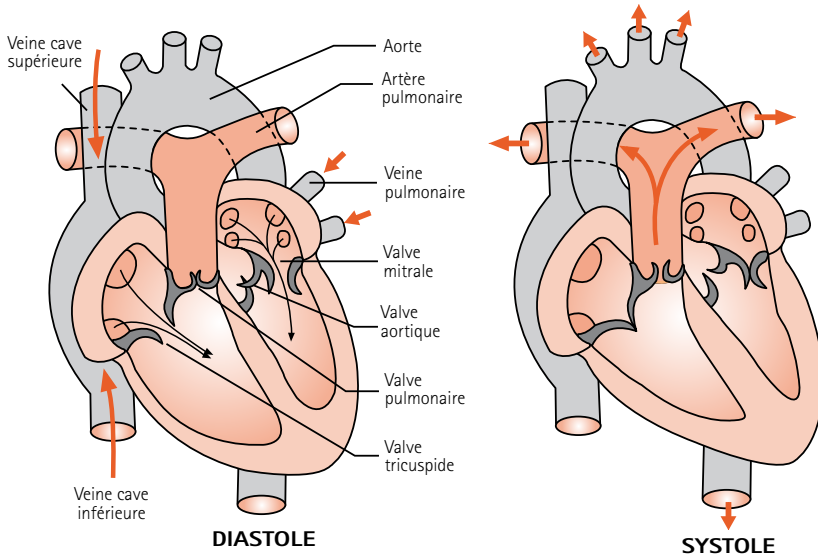
Depuis quelques années, les médecins ont adopté des critères diagnostiques dont la présence permet, lorsqu'ils sont associés, de porter le diagnostic. Dans une situation purement clinique, c'est-à-dire lorsqu'aucun parent direct – père, mère, frère, sœur, fils ou fille – de la personne examinée n'est lui-même formellement identifié comme porteur, le diagnostic de la maladie exige la présence d'un signe majeur dans deux systèmes anatomiques distincts (par exemple les yeux et le système cardio-vascu-

laire) et l'implication d'un troisième système ou organe. L'« implication » signifie la présence d'un ou plusieurs signes mineurs selon les cas. Un parent direct formellement et indépendamment reconnu comme porteur, sur une base clinique, constitue un signe majeur. Dans ce cas, un signe clinique majeur dans un organe et l'implication d'un autre système suffiront à établir le diagnostic chez la personne examinée.

> Les signes cardio-vasculaires

Les atteintes cardio-vasculaires constituent la principale menace associée au syndrome de Marfan. La plus sévère d'entre elles, la déchirure de la paroi de

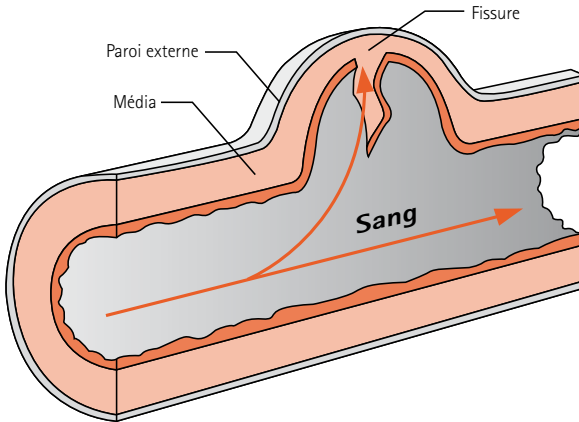
Système cardiaque



Essentiellement constitués de tissu conjonctif, les vaisseaux sanguins et les valves cardiaques sont fragilisés chez les porteurs du syndrome de Marfan. Les anévrismes de l'aorte - qui peuvent évoluer en dissection et rupture - et les insuffisances valvulaires sont donc les principales complications de cette maladie. **Diastole** : relâchement du cœur qui se remplit. **Systole** : Contraction du cœur.

l'aorte, appelée dissection, a longtemps été responsable du décès des porteurs du syndrome. Présentes chez une forte majorité (60 à 70 %) des enfants diagnostiqués « Marfan », mais sans conséquence clinique à cet âge (sauf dans les formes les plus graves), les atteintes cardio-vasculaires nécessitent un suivi médical constant. Leur prise en charge médicale repose sur le triptyque : prévention, surveillance, intervention.

Anévrisme aortique



Chez les porteurs du syndrome de Marfan, les anévrismes aortiques surviennent le plus souvent à proximité du cœur - aorte ascendante -, là où les à-coups de la pression sont les plus marqués. Sans prise en charge, ils risquent de dégénérer en dissection et/ou déchirure.

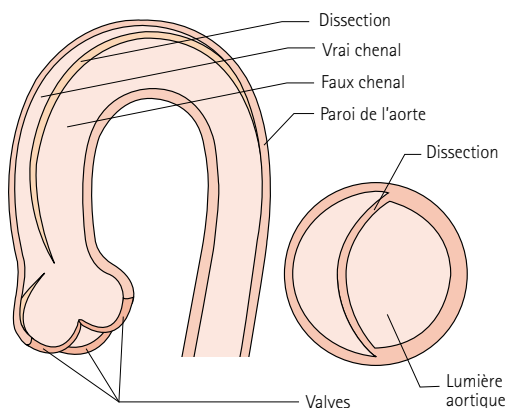
Que se passe-t-il ? L'aorte reçoit le sang éjecté par le ventricule, de façon discontinue. À chaque contraction cardiaque, le sang projeté brusquement dans l'aorte la distend. Entre deux contractions, le sang se déplace en périphérie et l'aorte proximale reprend son diamètre initial. Mais, avec le temps, les à-coups répétés sont responsables d'une dilatation progressive

Signes d'alerte :
signes qui doivent alerter sur la possibilité de la survenue d'une complication. Douleur thoracique intense en cas de dissection ou de pneumothorax, troubles de la vue en cas de décollement de rétine.

de l'aorte chez tout individu. Or lorsque la paroi aortique est fragilisée, cette dilatation est plus rapide, ce qui peut entraîner de graves conséquences.

Deuxième conséquence d'une fragilisation de la paroi aortique: elle risque de se déchirer. On parle alors de « dissection » aortique. La déchirure survient généralement dans le sens de l'épaisseur - la paroi aortique se divisant en deux demi-parois séparées par du sang. Elle présente un risque d'autant plus élevé si elle intervient sur l'aorte ascendante alors que les conséquences sont moindres lorsque la dissection se produit sur l'aorte descendante. La paroi aortique est fragilisée sur toute son étendue, même si en pratique c'est surtout au niveau de l'aorte initiale que les conséquences de cette fragilité se font sentir.

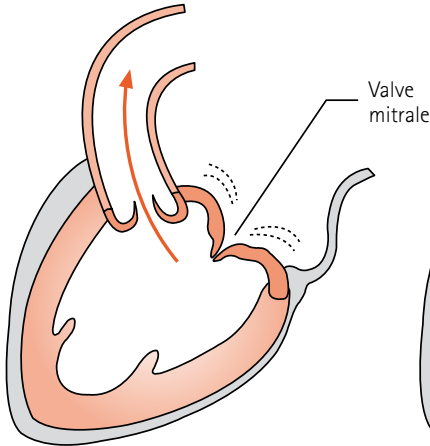
Dissection de l'aorte



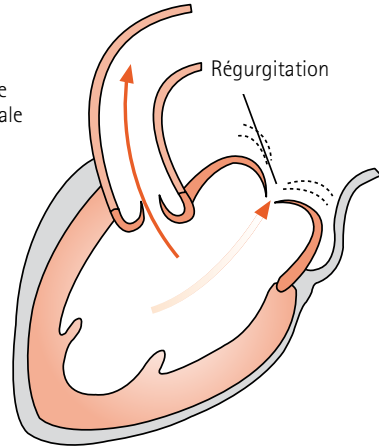
La dissection est une séparation des feuillets constituant la paroi artérielle dans le sens de l'épaisseur. La paroi disséquée divise la lumière vasculaire en deux chenaux : le faux (entre les deux parties de la paroi disséquée) et le vrai. Elle peut se compliquer par une rupture de la paroi fragilisée.

Valves cardiaques

Prolapsus modéré



Prolapsus important



L'autre grande manifestation cardio-vasculaire du syndrome de Marfan est l'excès de tissus des valves cardiaques. Cela se produit très souvent – chez les trois-quarts des porteurs du syndrome – pour la valve mitrale. Les deux valvules qui la composent se chevauchent, et se recourbent vers l'intérieur du ventricule au moment de la contraction. Ce « prolapsus » engendre un bruit caractéristique détectable à l'auscultation. Il peut provoquer une fuite, elle aussi audible à l'auscultation. En règle générale, cela n'entraîne aucun signe clinique car la fuite est minime et le cœur compense. Il arrive cependant que la fuite s'aggrave, ce qui peut engendrer une arythmie, voire une insuffisance cardiaque qui se manifeste par une grande « fatigabilité », un essoufflement.

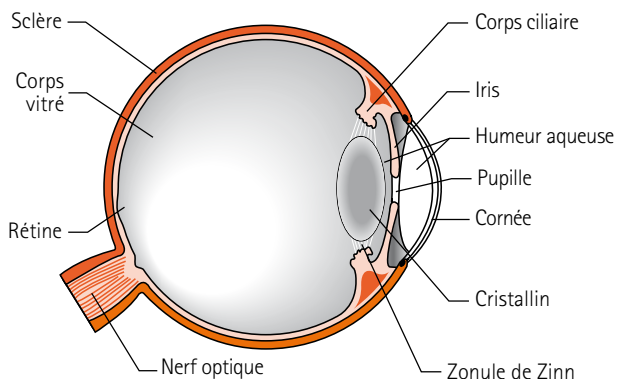
Signes d'alerte :
*signes qui doivent
alerter sur la
possibilité de la
survenue d'une
complication. Douleur
thoracique intense
en cas de dissection
ou de pneumothorax,
troubles de la vue en
cas de décollement de
rétine.*

> Les signes ophtalmologiques

Le syndrome de Marfan entraîne diverses complications oculaires, et la plupart des personnes atteintes sont myopes – et souvent astigmatas – à un degré variable. Certaines de ces affections évoluent lentement et ne se manifestent pas de façon spectaculaire. De plus, les troubles de la vision constituent un handicap bien souvent sous-estimé à l'école. Il convient donc de surveiller étroitement l'acuité visuelle des enfants atteints du syndrome ou dont un parent est porteur.

La distension des ligaments (la zonule) qui maintiennent en place le cristallin peut provoquer son décentrement (subluxation), appelé aussi ectopie, voire son détachement (luxation). Généralement bilatérale, cette affection touche de façon plus ou moins importante la majorité des personnes atteintes du syndrome de Marfan, mais pratiquement jamais les autres, ce qui en fait un signe majeur pour l'établissement du diagnostic. D'ailleurs, si au cours d'un examen de routine, un ophtalmologiste

Coupe de l'œil



détecte une ectopie du cristallin, il doit penser au syndrome de Marfan (ou à l'homocystinurie) et alerter le patient ou les parents. Des examens cliniques et complémentaires doivent confirmer le diagnostic. Le déplacement du cristallin se traduit en général par un astigmatisme plus ou moins prononcé selon l'importance de l'ectopie.

L'anomalie peut être évolutive tout au long de la vie. L'ectopie se détecte à la lampe à fente, après dilatation maximale de la pupille par application de gouttes mydriatiques.

Il existe souvent chez les sujets « Marfan » une myopie secondaire à l'allongement du globe oculaire. La myopie ne représente pas seulement une altération de l'acuité visuelle, mais aussi un facteur de risque majeur du **décollement rétinien**. La rétine est la couche de cellules photosensibles qui tapisse le fond de l'œil ; elle transforme les rayons reçus en influx nerveux transmis au cerveau par le nerf optique. La quasi-totalité des décollements surviennent parce que des trous ou des déchirures de cet écran, souvent localisés à la périphérie, permettent à un liquide intra-oculaire de passer « derrière » la rétine – en fait entre deux couches de cette dernière.

S'ils peuvent passer inaperçus, ces accidents se traduisent souvent par des « mouches volantes » (**myodésopsies**), petites taches noires qui paraissent traverser le champ visuel, ou par des éclairs lumineux appelés **phosphènes**.

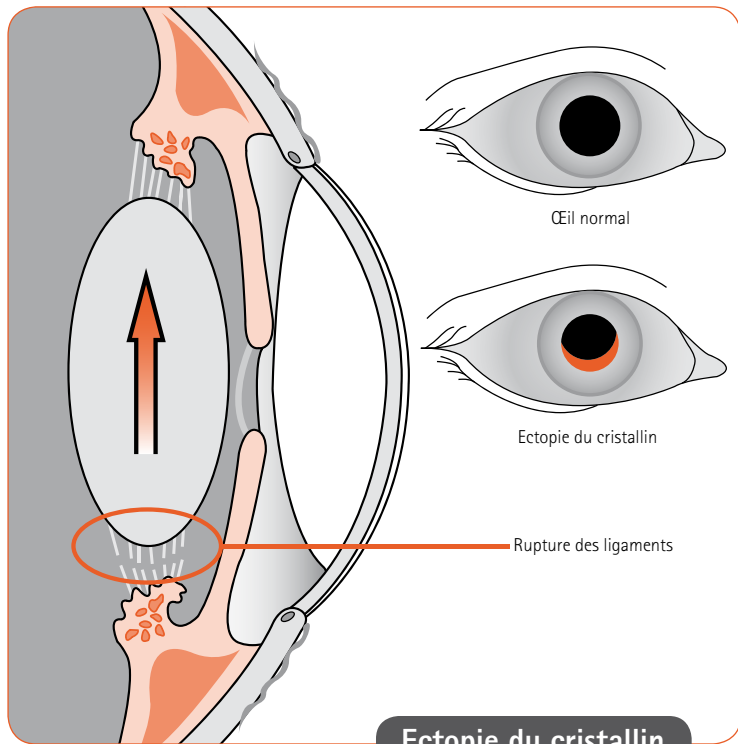
Si un voile noir ou gris stable, appelé scotome, apparaît dans le champ visuel, c'est probablement qu'un décollement de la rétine est survenu. Lorsqu'il affecte la macula – partie centrale de la rétine, responsable de la vision fine des détails et de la couleur –, le décollement se traduit d'abord par une

Ectopie du cristallin :
déplacement du cristallin qui n'est pas à sa place.

Myopie :
trouble de la vision lors duquel la personne voit les objets plus flous quand ils sont loin.

Rétine :
mince surface d'environ 0,5 mm d'épaisseur située au fond de chaque œil qui est la zone sensible aux faisceaux lumineux.

Décollement rétinien :
la rétine est normalement appliquée sans espace libre sur les couches plus externes. Le décollement de rétine est une urgence.



Glaucome:
ensemble des maladies oculaires dans lesquelles la pression intra-oculaire est trop élevée ce qui abîme le nerf optique.

Cataracte:
opacification du cristallin.

déformation de l'image, qui paraît onduler, puis par une perte globale d'acuité visuelle.

Les porteurs du syndrome sont aussi touchés plus souvent, et plus tôt, que la moyenne par deux affections oculaires de l'âge mûr: le glaucome et la cataracte. Le premier est dû à une augmentation chronique de la pression intra-oculaire, consécutive à un obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Indolore au début, le glaucome dégrade progressivement – et silencieusement – le nerf optique et le champ visuel du patient, d'où un risque de cécité. La surveillance ophtalmologique des sujets « Marfan » doit donc comporter une mesure régulière de la

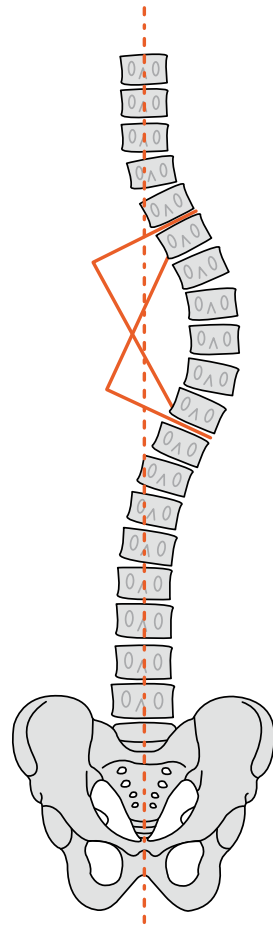
pression intra-oculaire. La cataracte est une opacification du cristallin.

Du fait des atteintes oculaires dues au syndrome, en particulier de la myopie, les enfants « Marfan » développent plus souvent que les autres une amblyopie. Cette « maladie de l'œil paresseux » survient lorsqu'un œil ne voit pas aussi bien que l'autre. Le cerveau s'habitue alors à ne prendre en compte que l'image fournie par le meilleur œil : il ne voit « que d'un œil ». Le traitement consiste à corriger les défauts de vision et à occulter l'œil qui a la meilleure vision pour réhabituer le cerveau à « utiliser » l'œil oublié. Ce traitement est d'autant plus efficace que l'on intervient très tôt, dès les premières années de vie. L'amblyopie est souvent difficile à détecter car le jeune enfant se débrouille très bien avec un seul œil. Il faut donc une surveillance attentive, à la recherche d'une petite déviation de l'œil le moins bien voyant (strabisme) et savoir faire de l'occlusion préventivement.

> Les signes orthopédiques

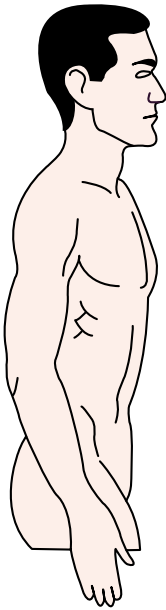
Le syndrome de Marfan implique souvent une faiblesse des ligaments et une croissance exagérée des os longs, en particulier au niveau des membres et des doigts. Les mains sont longues et fines en forme de pattes d'araignées (aracnodactylie). Il se traduit donc par une grande variété de signes squelettiques, qui ne nécessitent pas tous une intervention mais constituent des signes diagnostiques. Une personne atteinte sur trois, environ, devra recourir à un orthopédiste ou un rhumatologue.

Scoliose

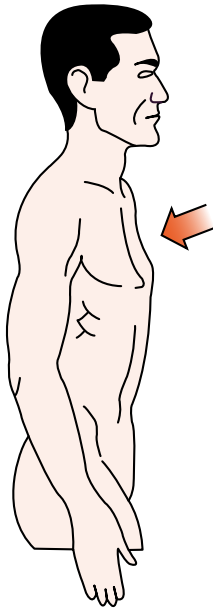


La scoliose ou rotation-torsion latérale de la colonne vertébrale, se mesure par l'angle que font entre elles les deux vertèbres les plus inclinées. Selon sa gravité, elle se traite par l'exercice, le maintien (corsets) ou la chirurgie orthopédique.

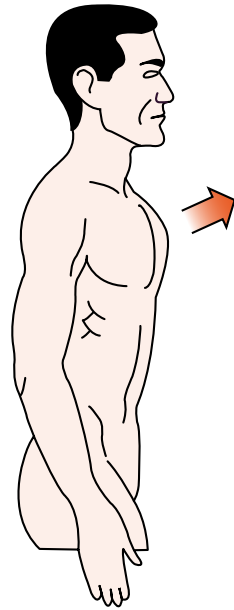
Déformations thoraciques



Thorax normal



Pectus excavatum



Pectus carinatum

Chez certains sujets Marfan, les côtes, plus longues que la normale, exercent une poussée trop forte sur le sternum. Celui-ci fait alors saillie, provoquant un pectus carinatum (thorax « en bréchet » ou en « carène de bateau »), ou au contraire s'enfonce (pectus excavatum, ou « thorax en entonnoir »).

Une grande taille n'est pas en soi un handicap... sauf lorsqu'elle devient tellement exceptionnelle qu'elle affecte les rapports sociaux ou affectifs, en particulier chez les femmes. C'est pourquoi il arrive, mais rarement, que l'on stoppe la croissance d'une jeune fille porteuse du syndrome en réduisant la sécrétion d'hormone de croissance, méthode actuellement préférée à l'induction d'une puberté plus précoce.

Les déformations de la colonne vertébrales sont, elles, fréquentes. La scoliose, ou rotation et torsion du rachis,

commence en général assez tôt et évolue au cours de la croissance, d'où la nécessité d'examiner régulièrement les enfants.

On détermine sa gravité en mesurant l'angle que forment entre elles les deux vertèbres les plus inclinées.

La cyphose est la déformation antéro-postérieure par exagération de la courbure naturelle du rachis dorsal.

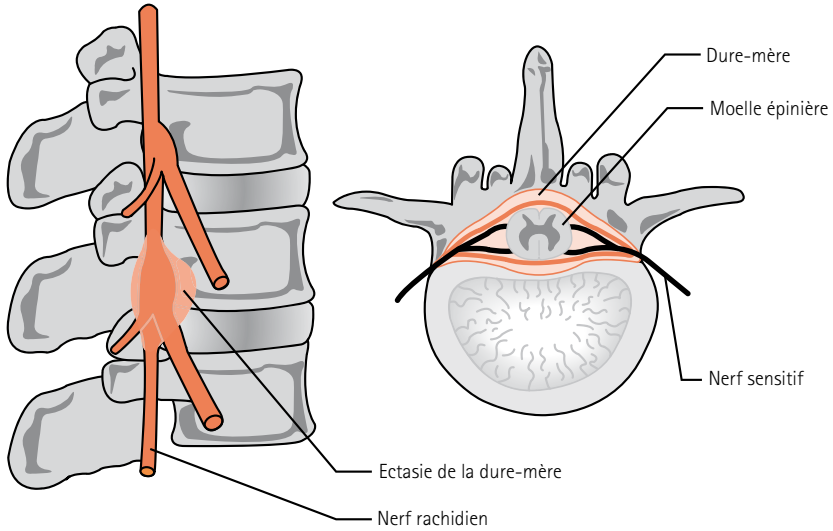
Sous la poussée des côtes, le sternum peut rentrer dans la poitrine (pectus excavatum) ou au contraire devenir saillant (pectus carinatum). Ce n'est en général pas grave. Le pectus excavatum, ou « poitrine creuse », pose des problèmes respiratoires s'il est très prononcé. La poitrine « en carène », ou pectus carinatum, ne pose aucun problème respiratoire, et on n'intervient que pour des raisons esthétiques.

Les sujets « Marfan » ont en général des pieds très longs et souvent plats. Un signe précoce est l'affaissement de la voûte plantaire dans sa partie interne, donnant un aspect de « pieds valgus ». Lorsque cet affaissement est prononcé, on peut proposer des semelles orthopédiques qui corrigent cette déformation, semelles que l'enfant gardera tout au long de sa croissance. Chez le jeune enfant, il est souhaitable de privilégier les chaussures montantes, qui tiennent bien l'arrière pied.

L'ectasie durale est propre au syndrome de Marfan. La dure-mère qui entoure la moelle épinière, moins résistante que la normale, ne peut contenir la pression du liquide céphalo-rachidien et fait saillie en passant entre deux vertèbres ou en agrandissant le canal rachidien, généralement dans le bas du dos. Ceci se détecte à l'IRM ou la tomographie.

Cette anomalie ne s'accompagne d'aucun symptôme dans la plus grande majorité des cas. Seuls les cas extrêmes se traduisent par des douleurs – sensation de brûlure – du périnée.

L'ectasie durale



Sous la pression du liquide céphalo-rachidien, la dure-mère – membrane protégeant le système nerveux central – affaiblie peut faire saillie entre deux vertèbres et élargir le canal rachidien, surtout dans sa partie terminale sacrée. L'ectasie durale, affection bénigne, est caractéristique du syndrome de Marfan.

> Les autres signes

De par leur fréquence et leur gravité potentielle, les atteintes cardio-vasculaires, squelettiques et oculaires sont systématiquement contrôlées chez les sujets « Marfan » ou les enfants en observation. Le syndrome est cependant plus complexe que cela : il se manifeste aussi par des problèmes dentaires, pneumologiques et dermatologiques. Ces troubles

sont suffisamment fréquents et spécifiques pour constituer des critères de diagnostic du syndrome, bien qu'il s'agisse de signes « mineurs » selon la classification de Gand.

Odontologie/orthodontie

Bien souvent, les porteurs du syndrome se reconnaissent à une forme du visage assez étroite (dolichocéphalie), avec parfois un palais étroit et creusé, dit « en ogive », une étroitesse – relative – de la mâchoire inférieure et une position en recul du maxillaire inférieur (rétrognathisme). Les dents n'ont donc pas assez de place pour se disposer correctement et finissent par se chevaucher. Une mauvaise implantation des dents est possible, ce qui justifie un premier avis orthodontique autour de l'âge de 9-10 ans. De manière générale, les personnes atteintes du syndrome présentent un risque plus élevé que la moyenne de contracter une endocardite. Or, les germes provoquant ces infections des valves cardiaques proviennent bien souvent de la cavité buccale. Une hygiène buccale rigoureuse est donc essentielle. Mais il convient en même temps de ne pas faire saigner les gencives, ce qui constituerait une porte d'entrée pour les bactéries. Pour les mêmes raisons, il est indispensable de consulter régulièrement un dentiste, ne serait-ce que pour l'entretien des dents.

Dermatologie

Les porteurs du syndrome ont une peau plus fine et moins de graisse sous-cutanée que le reste de la population. C'est pourquoi certains d'entre eux multiplient les contusions. La plupart d'entre eux cicatrisent normalement, mais un certain nombre fait des cicatrices chéloïdes. Il faut en tenir compte lors des actes opératoires.

Une majorité des sujets « Marfan » a tendance à développer des vergetures aux endroits où l'élasticité

Endocardite :

infection de la partie interne du cœur qui comprend notamment les valves cardiaques.

de la peau est particulièrement mise à contribution : épaules, hanches, bas du dos, seins... Cela se produit dès l'adolescence et sans variation d'embonpoint. Les vergetures résultent de la dissociation des fibres élastiques de la peau, et il n'existe actuellement aucun traitement connu. Heureusement, elles ne posent aucun autre problème qu'esthétique.

Les porteurs du syndrome sont aussi plus facilement sujets aux **hernies**, dans la région de l'aîne ou sur l'abdomen, en particulier au niveau des cicatrices d'incisions après interventions chirurgicales. Les chirurgiens fixent parfois des « plaques » pour éviter ces accidents.

Pneumologie

Le tissu conjonctif entre pour une part importante dans la paroi des alvéoles pulmonaires. Chez les porteurs du syndrome de Marfan, ces dernières perdent donc une partie de leur élasticité. Ceci ne pose en général aucun problème clinique majeur, mais les personnes « Marfan » sont un peu plus sujettes que la moyenne aux **emphysèmes** (dilatation des alvéoles qui ne peuvent plus complètement se vider). Raison de plus pour ne pas fumer, le tabac étant un facteur de risque majeur de l'emphysème...

Pneumothorax :
*air dans la cavité
pleurale qui sépare le
poumon de la paroi
thoracique.*

Si les emphysèmes restent rares, le risque de **pneumothorax** est environ cinquante fois plus élevé chez les sujets « Marfan » que dans le reste de la population. Un pneumothorax correspond au passage d'une certaine quantité d'air entre le poumon et la cavité thoracique. Cette dernière est tapissée d'une membrane, la plèvre, qui en situation normale adhère aux poumons. C'est quand elle se décolle – ou plus précisément que ses deux feuillets se séparent – que survient d'abord une « bulle », située le plus souvent dans la partie supérieure de la poitrine, puis éventuellement un pneumothorax. La victime

a l'impression de ne plus pouvoir respirer et ressent souvent une douleur dans la poitrine.

Ces accidents, heureusement en règle générale plus spectaculaires que vraiment dangereux, peuvent se produire spontanément ou à la suite de traumatismes. Les personnes atteintes du syndrome de Marfan éviteront, pour cette raison également, les sports et activités de contact. Elles devront aussi renoncer aux activités les exposant à des pressions extrêmes ou des variations brusques de pression, telles que la plongée, le parachutisme ou l'aviation légère (sans pressurisation).

Enfin, certains cliniciens ont signalé une fréquence plus élevée de troubles respiratoires du sommeil (apnées du sommeil) – difficultés à respirer, sommeil interrompu, ronflements – chez les sujets « Marfan ». Il existe cependant encore très peu d'études sur ce sujet.

Gynécologie/obstétrique

La grossesse, est-il besoin de le préciser, n'est pas une maladie ! Elle représente cependant une épreuve physique pour la future mère, aussi les femmes atteintes du syndrome de Marfan doivent-elles prendre certaines précautions et se faire suivre médicalement. Chez toutes les femmes, la grossesse est un facteur – modéré – de risque cardio-vasculaire. Chez les femmes « Marfan », elle peut aggraver un éventuel anévrisme, voire entraîner une dissection. En effet, le débit cardiaque, et donc les efforts mécaniques sur l'aorte, augmente au cours de la grossesse.

Ceci est particulièrement marqué au troisième trimestre, et bien entendu au moment de l'accouchement. Certaines modifications hormonales propres à la femme enceinte pourraient également favoriser une dilatation aortique.

Pédiatrie

Chez les enfants, les signes cliniques du syndrome

de Marfan sont identiques à ceux de l'adulte et demandent peu ou prou les mêmes traitements.

La première responsabilité du pédiatre reste, bien entendu de détecter la maladie, ce qui peut sauver des vies. Il a alors un rôle d'information – les parents d'un enfant diagnostiqué « Marfan » ont tout intérêt à se faire eux-mêmes examiner – et de dédramatisation, tant pour les parents que pour l'enfant lorsqu'il est en âge de poser des questions.

Le diagnostic de « Marfan » est plus difficile à établir chez les enfants, car beaucoup d'atteintes propres à la maladie évoluent lentement et ne se manifestent que progressivement au cours de la croissance. De plus, il existe des formes incomplètes, ou « frustes », de la maladie. Quoi qu'il en soit, tant que le diagnostic n'est pas formellement écarté, tout enfant de parent porteur doit être suivi comme s'il était lui-même atteint, ne serait-ce parce que beaucoup d'affections évoluent plus favorablement lorsqu'elles sont prises en charge dès le début. Il en va de même si un enfant présente un ou des signe(s) évocateur(s) du syndrome.

Le suivi pédiatrique du syndrome de Marfan n'est pas strictement défini. Qui plus est, la surveillance et les traitements sont évidemment adaptés à chaque âge : on ne prend pas en charge un nouveau-né comme un adolescent. Un pédiatre confronté à une telle situation a donc tout intérêt à se mettre en relation avec les équipes ou des praticiens expérimentés dans le suivi du syndrome. Quelques lignes générales se détachent tout de même. L'enfant doit être systématiquement et régulièrement examiné pour les trois grands systèmes affectés par la maladie. Le suivi cardio-vasculaire comprend la prise de tension artérielle, l'auscultation (problèmes valvulaires) et la surveillance échographique de l'aorte. Dès que le diagnostic est porté, un traite-

ment préventif à base de bêtabloquants est proposé (cf. recommandations) - (les médecins ont également parfois des positions différentes chez les adultes, mais ce n'est pas une justification !). Le suivi ophtalmologique doit comprendre, outre la mesure de la réfraction pour prescrire d'éventuelles corrections optiques, l'examen à la lampe à fente après dilatation, l'examen du fond d'œil et la prise de pression intra-oculaire. Il faut également, dès le plus jeune âge, rechercher et corriger l'éventuelle amblyopie. D'un point de vue orthopédique, la principale caractéristique des enfants est la croissance, qui peut être très rapide à certaines périodes, comme l'adolescence, et peut s'accompagner d'une accentuation de la scoliose. Plus les problèmes sont détectés tôt, plus il sera aisé de les corriger, au besoin grâce à des corsets. La surveillance est clinique et radiologique [radiographies du squelette sur une seule plaque et de la main et du poignet gauche (évaluation de la maturation osseuse)]. C'est aussi pendant l'enfance et au début de la puberté que les interventions orthodontiques ont le plus de chance d'être couronnées de succès.

La grande taille de l'enfant, la longueur et la souplesse exagérées de ses doigts les rendent souvent malhabiles dans les gestes quotidiens, le graphisme et l'écriture, d'autant que les problèmes visuels ne sont pas maîtrisés. La prise en compte précoce de ces problèmes de psychomotricité fine permet de meilleurs apprentissages, notamment en classe de CP.

Reste un problème qui n'est pas propre aux enfants « Marfan » : la réticence à observer rigoureusement les traitements. Et ce d'autant plus qu'il s'agit ici de traitements « à vie » (prise quotidienne de bêtabloquants) ou de mesures très contraignantes comme le port de corsets ou de lunettes occlusives.

Anévrisme ou anévrisme:
dilatation d'un vaisseau dont les parois perdent leur parallélisme. Dans le cas de la partie initiale de l'aorte qui est normalement un peu bombée (sinus de Valsalva) un anévrisme est une dilatation.

Dissection aortique:
irruption de sang à l'intérieur de la paroi de l'aorte, qui se divise en 2 couches séparées par le « faux chenal ».

Enfin, pour les enfants, ces traitements constituent les signes d'une différence difficile à accepter. Le pédiatre, comme les parents, a donc un rôle important à jouer, qui passe par l'explication.

> Les syndromes apparentés et associés

Il existe environ deux cents maladies génétiques – c'est-à-dire héréditaires – du tissu conjonctif, dont certaines présentent des signes cliniques proches de ceux du syndrome de Marfan. Il n'est pas question ici de les énumérer toutes, mais de signaler quelques-unes des plus fréquemment associées au syndrome de Marfan, en raison de la similarité des signes cliniques. On peut les classer en deux catégories. Tout d'abord les formes incomplètes, ou « frustes », du syndrome de Marfan, dans lesquelles les patients présentent un ou plusieurs critères du syndrome, mais pas assez pour pouvoir poser strictement ce diagnostic. Puis, plus spécifiques, les « syndromes associés », dont les symptômes ne recouvrent qu'en partie ceux de la maladie de Marfan.

La plupart de ces maladies sont dues à des mutations situées sur le même gène que celui impliqué dans le syndrome de Marfan (FBN1), ou sur un gène proche contribuant à la formation de la fibrilline 1 (FBN2), ou sur le gène de l'élastine, une protéine complémentaire de la fibrilline 1 dans les fibres conjonctives élastiques, ou encore d'autres protéines. Leur mode de transmission – dominant ou récessif, autosomal ou sexuel – est très variable. Leur diagnostic n'est pas toujours aisé, et le traitement des symptômes est en général le même que celui utilisé pour le syndrome de Marfan.

Formes dites « frustes » ou apparentées *Anévrismes de l'aorte et la dissection aortique*

L'inexorable progression des anévrismes de l'aorte et la dissection aortique représentent les complications

les plus redoutables du syndrome de Marfan. Des dilatations analogues peuvent toutefois survenir en dehors de ce syndrome. Une prédisposition familiale est mise en évidence dans certains cas, indiquant de ce fait une origine génétique et donc une possibilité de transmission héréditaire. Les mutations peuvent siéger dans le même gène que celui impliqué dans le syndrome de Marfan ainsi qu'au niveau d'un autre gène qui reste à identifier.

Médianécrose kystique (maladie d'Erdheim)

Ce syndrome se caractérise par une altération de la couche moyenne (média) de la paroi des artères. La perte des fibres élastiques est responsable d'une dilatation des segments artériels soumis aux plus fortes sollicitations mécaniques tels que l'aorte ascendante et est associée à un risque de dissection (clivage de la paroi). La dissection peut cependant gagner une grande partie de l'aorte et s'étendre aux grosses artères du cou.

Le prolapsus de la valve mitrale, ou syndrome de Barlow

La prévalence du prolapsus (protrusion) valvulaire mitral est relativement élevée dans la population générale. La valve mitrale est composée de deux feuillets conjonctifs qui empêchent le reflux du sang du ventricule gauche vers l'oreillette. En cas de prolapsus, ces feuillets font protrusion dans l'oreillette lors de la fermeture de la valve pendant l'éjection du sang vers l'aorte. Ce phénomène, bien que souvent asymptomatique, est parfois associé à un pouls rapide ou irrégulier. Le prolapsus valvulaire mitral peut être un phénomène familial isolé ou survenir dans le cadre du syndrome de Marfan. On parle de syndrome de Barlow lorsque l'épaisseur de la valve est augmentée.

Prolapsus valvulaire mitral :

recul vers l'oreillette d'un ou des deux feuillets de la valve mitrale laquelle empêche normalement le reflux de sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche.

Anomalies marfanoïdes du système ostéoarticulaire

Les atteintes ostéoarticulaires du syndrome de Marfan, parfois familiales, bien que ne faisant pas courir de risque vital, peuvent être la source d'inconfort, de douleurs et de handicaps importants. On observe parfois chez certaines personnes des signes similaires mais en l'absence de toute atteinte aortique ou oculaire. Il ne s'agit pas alors d'un syndrome en tant que tel, mais plutôt d'un mode d'expression particulier, généralement familial et héréditaire, pouvant être parfois aussi lié à des mutations du gène de la fibrilline 1 impliqué dans la plupart des cas de syndrome de Marfan (ou des mutations de la fibrilline 2).

Luxation isolée du cristallin

Certains sujets ou familles, porteurs des mêmes mutations du gène de la fibrilline 1 associées au syndrome de Marfan, présentent – pour des raisons encore non élucidées – une luxation isolée du cristallin à l'exclusion de toute autre manifestation typique du Marfan. La luxation du cristallin se rencontre par ailleurs également dans le syndrome de Weill-Marchesani (également en rapport parfois avec une mutation de FBN1) et dans l'homocystinurie.

L'homocystinurie résulte d'un trouble du métabolisme qu'une analyse de laboratoire (dosage de l'homocystéine) permet facilement de différencier du syndrome de Marfan. Ce test devrait toujours être effectué en cas de suspicion de maladie de Marfan. L'homocystinurie peut en effet s'exprimer par des anomalies morphologiques évoquant le syndrome de Marfan, une luxation du cristallin et un retard mental. Cette maladie du métabolisme répond partiellement au traitement. Elle se transmet selon le mode récessif.

Syndrome de Loeys-Dietz

Les équipes de Boileau, en France, et de Dietz, à Baltimore, ont respectivement décrit en 2004 et 2005 l'implication de mutations des gènes codant pour les récepteurs au TGF-Bêta. Les manifestations cliniques squelettiques sont proches de celles du syndrome de Marfan mais on relève en outre une lèvre bifide, une fente palatine, un écart interpupillaire anormalement marqué et une tortuosité artérielle généralisée dans le syndrome de Loeys-Dietz. Des mutations identiques ont été rapportées dans des formes familiales d'anévrismes de l'aorte ascendante. L'atteinte artérielle semble parfois plus agressive dans ces formes que dans le syndrome de Marfan classique en rapport avec une mutation de la fibrilline 1.

Le syndrome de Stickler, ou arthro-ophtalmopathie héréditaire progressive

Le syndrome de Stickler désigne une autre affection génétique du tissu conjonctif qui touche essentiellement les yeux (myopie, cataracte, décollement de la rétine) et le système ostéoarticulaire (fente palatine, scoliose, problèmes articulaires). Il peut également s'accompagner d'une surdité. L'aspect physique fait souvent penser au syndrome de Marfan. Le syndrome de Stickler ne résulte pas d'une anomalie du gène de la fibrilline 1 mais d'autres mutations dans des gènes codant pour la synthèse des collagènes.

Syndrome de Beals

Bien qu'apparent e au syndrome de Marfan, la CCA – ou **syndrome de Beals** – s'en distingue par ses aspects cliniques et pathologiques et tout particulièrement par l'existence caractéristique de contractures des membres. Ces sujets présentent plusieurs particularités morphologiques évocatrices de la maladie de Marfan mais ils ne sont affectés ni de problèmes

Il en existe une forme strictement limitée aux signes oculaires, appelée **syndrome de Wagner**.

oculaires ni de problèmes cardiaques et aortiques identiques. Cette affection est liée à des mutations du gène FBN2 (chromosome 5). C'est de cette maladie que souffrait Gabrielle, l'enfant décrite initialement par le docteur Marfan.

Le syndrome de type marfanoïde avec retard mental se transmet selon un mode autosomique récessif. À un certain retard mental et psychomoteur, il associe des signes plus proches de ceux du Marfan, comme l'hypotonie, les pieds plats, le pectus excavatum, un palais ogival et une grande taille, entre autres. Les atteintes cardiaques sont rares. Actuellement un programme de recherche clinique est à l'étude pour mieux définir cette pathologie.

Les syndromes d'Ehlers-Danlos

Cet autre syndrome génétiquement déterminé évoque la maladie de Marfan (en particulier la forme vasculaire) par plusieurs caractéristiques : atteinte cutanée (structure, fragilité), hyperlaxité articulaire, anomalies du squelette, dilatation aortique ou prolapsus valvulaire mitral (parfois). Le gène de la fibrilline 1 n'est pas concerné mais différentes mutations génétiques affectent les collagènes et les enzymes assurant leur maturation. Une bonne évaluation clinique permet en général de faire clairement la distinction avec le syndrome de Marfan. Des mutations des gènes codant pour les récepteurs du TGF bêta ont également été récemment rapportées.

Le pseudo-syndrome de Marfan,

ou syndrome de Dinno Shearer Weisskopf, doit son nom à certains traits évoquant la maladie de Marfan, comme un palais ogival, des dents mal implantées, une arachnodactylie et une ectopie du cristallin. S'y ajoutent des signes plus spécifiques,

comme la macrocéphalie, parfois une fente du palais ou une voûte crânienne épaisse. Comme le syndrome de Marfan, cette maladie se transmet selon un mode autosomique dominant.

Le syndrome de Shprintzen-Goldberg

Il s'agit d'un syndrome extrêmement rare associant des signes marfanoïdes à une craniosynostose (fusion prématurée d'une ou de plusieurs sutures crâniennes). Une mutation du gène FBN1 a été décrite dans quelques-uns de ces cas. Le tableau clinique comprend des signes morphologiques de type Marfan, un handicap mental ainsi que des anomalies des os de la face (malformations crâniofaciales), du reste du squelette et du système cardiovasculaire.

Le syndrome d'Hajdu-Cheney est une maladie rare du tissu conjonctif. Elle se caractérise par des ulcérations de la paume des mains et des plantes de pieds, accompagnées d'une destruction progressive des os. Les autres atteintes squelettiques rassemblent, entre autres, des scoliose et cyphoses, des anomalies de la dentition, une hyperlaxité ligamentaire et des anomalies des vertèbres. Cette maladie mal connue se transmettrait, elle aussi, selon un mode autosomique dominant.

Syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler désigne une autre affection génétique du tissu conjonctif qui touche essentiellement les yeux (myopie, cataracte, décollement de la rétine) et le système ostéoarticulaire (fente palatine, scoliose, problèmes articulaires). Il peut également s'accompagner d'une surdité. L'aspect physique fait souvent penser au syndrome de Marfan. Le syndrome de Stickler ne résulte pas d'une anomalie du gène de la fibrilline 1 mais d'autres mutations dans des gènes codant pour la synthèse des collagènes.

La liste des syndromes plus ou moins « ressemblants » à celui de Marfan est nettement plus longue que présentée ici. Elle n'est d'ailleurs pas définitivement arrêtée. En effet, la plupart de ces syndromes sont définis selon des critères cliniques et la découverte des bases moléculaires et génétiques de ces maladies risque de bousculer quelque peu ce classement.

Le diagnostic de syndrome de Marfan ne peut se faire qu'en rassemblant les compétences, au minimum, d'un orthopédiste ou rhumatologue (ou d'un pédiatre), un cardiologue, un ophtalmologiste et un généticien, coordonnés par un « chef d'orchestre » (généralement interniste ou connaissant le syndrome) qui recueille tous les renseignements et suit le patient. C'est pourquoi des consultations multidisciplinaires spécialisées dans la maladie de Marfan et les syndromes associés ont été créées ces dernières années dans certains hôpitaux.

Remarque importante : les critères du diagnostic sont assez restrictifs, pour éviter les « faux positifs ». Qui plus est, il est souvent difficile d'établir un diagnostic définitif dès l'enfance. Ceci ne signifie en aucun cas que des patients risquent de ne pas être pris en charge. En effet, chaque manifestation clinique peut être traitée pour elle-même, fût-ce en l'absence de diagnostic de Marfan.

■ Le diagnostic para-clinique

> Les examens complémentaires

L'examen clinique doit s'accompagner :

- d'une échocardiographie et d'un électrocardiogramme (ECG)
- d'un examen ophtalmologique
- d'explorations radiologiques

> Le diagnostic moléculaire et le dépistage génétique

Bien que le gène responsable du syndrome (FBN1) ait été identifié, toutes les mutations susceptibles d'induire un syndrome de Marfan n'ont pas été répertoriées, la mutation étant différente pour chaque famille. Enfin, il faut rappeler que dans 15 % des

cas, la maladie est due à la mutation d'un autre gène (MFS2), et que d'autres gènes sont probablement en cause dans d'autres cas. Il ne sera donc probablement jamais possible de détecter tous les cas de maladie de Marfan grâce aux seuls tests génétiques.

Cependant, au sein d'une famille affectée par le syndrome, on peut déterminer si un enfant, par exemple, a ou non hérité du gène muté « familial ». Pour cela, on a recours à une analyse dite de liaison, utilisant des marqueurs génétiques situés à l'intérieur même de FBN 1. En effet, comme la plupart des gènes humains, FBN 1 est formé de plusieurs séquences codantes (les exons), séparées par des parties non codantes (les introns) qui peuvent varier d'un individu à l'autre et comportent donc des marqueurs. Le but est bien entendu d'identifier au sein de la famille des marqueurs de FBN1 présents chez toutes les personnes affectées et absents chez les individus indemnes. Ces marqueurs « liés » à la maladie signalent la copie mutée du gène qui se transmet dans la famille. S'ils sont présents chez la personne examinée, cela signifie qu'elle a hérité du gène anormal.

Cette analyse requiert la collaboration de plusieurs individus sains et affectés de la famille – le généticien en détermine le nombre en fonction des données familiales – qui doivent donner un échantillon de sang. Elle exige quelques mois de laboratoire, et est de plus en plus souvent proposée, lorsque la composition de la famille le permet.

Plus récemment, des équipes se sont mises à rechercher la mutation responsable elle-même, en comparant la séquence du gène prélevé sur le patient avec celle du gène « sain ». Ceci demande plusieurs mois lorsqu'il s'agit de la première étude dans une famille, c'est-à-dire lorsqu'on ne connaît pas la

Gène :

*gène en grec veut dire
donner naissance.
C'est en 1956
que le nombre de
chromosomes est
défini.*

mutation impliquée, quelques semaines pour les autres membres de la famille porteurs de la même mutation. Quoi qu'il en soit, cette méthode n'est encore proposée que lorsqu'un diagnostic clinique a d'abord été porté chez un sujet dans une famille. Elle n'est d'ailleurs pas efficace à 100 %...

De manière générale, une analyse génétique positive ne suffit pas à poser un diagnostic : elle constitue un signe majeur, qui doit être confirmé à l'examen clinique par la présence d'autres signes. Une analyse négative permet en revanche d'éliminer le diagnostic dans une famille pour laquelle la mutation en cause est connue (par exemple chez des enfants non porteurs de la mutation que présentent leurs parents, que l'on suit classiquement jusqu'à la fin de leur croissance).

En France, des tests génétiques ne peuvent être entrepris qu'à l'issue d'un « conseil génétique », au cours duquel un spécialiste explique les bases scientifi-

Témoignage

Avant le diagnostic, le temps de l'incertitude.

Florence Mathoret, psychologue à la consultation du Centre National de Référence de Bichat nous livre quelques réflexions sur ce laps de temps assez particulier...

Avant le diagnostic s'installe généralement une période de doute, d'attente par rapport à une douleur ou une anomalie que l'on suspecte. C'est le temps de la peur de la maladie, période difficile, dans la mesure où elle est significative d'anxiété pour la personne qui attend. C'est le temps des analyses, pendant lequel le médecin a plus ou moins rassuré le patient selon les cas, lui disant la plupart du temps qu'il n'a pas de raison de s'inquiéter pour l'instant. Cette

période d'incertitude peut avoir une fonction très importante, dans la mesure où elle prépare le patient à l'éventualité d'un risque : celui de ne plus être tout à fait en bonne santé.

Pour Martine Ruszniewski, ce temps de l'incertitude et de dénégation représente, pour nombre de malades potentiels, « un temps nécessaire pour surseoir à l'évidence et amadouer la douleur, domestiquer l'angoisse et apprivoiser l'idée de mort ». Elle dit que « cette anxieuse attente générera après coup un certain bénéfice psychique et une économie de souffrances ultérieures » : l'annonce sera moins sidérante. En effet, pour certains patients, l'attente du diagnostic est vécue comme une période « sursitaire » pendant laquelle il leur est encore possible de faire « comme si » : comme si tout allait bien, comme si le ou les symptômes qui les avaient amenés à consulter étaient parfaitement anodins.

Pour d'autres, le diagnostic viendra mettre un nom sur un malaise qu'ils ressentaient et suspectaient, alors que les médecins semblaient ne pas prendre leurs inquiétudes en considération. Le diagnostic sera alors vécu presque comme « soulagement » d'être reconnu dans la souffrance qu'ils indiquaient. Pour d'autres encore, cette période d'incertitude par rapport à un diagnostic à venir n'existe pas. Aucun signe alarmant, aucun indice précurseur n'est venu les alerter. Pour ces patients dont l'état de santé n'inspire aucune inquiétude, ce temps d'incertitude se trouvera aboli, n'autorisant par là même aucune adaptation à la situation d'angoisse.

Au moment de l'annonce du diagnostic, cette souffrance à porter, non pas dans la peur fantasmée, mais dans l'irréversible certitude, n'est plus vécue dans l'isolement de l'appréhension mais dans le partage d'une réalité que l'on peut qualifier d'« épreuve ».

Ruszniewski, M. (1995). Face à la maladie grave. Paris : Dunod, p.9-10-11

ques de la démarche, ses limites techniques et éthiques, et l'incertitude sur les résultats. Le candidat dispose ensuite d'un délai de réflexion avant d'entamer la procédure.

Le diagnostic anténatal

Un couple dont l'un des partenaires – ou les deux – est atteint du syndrome peut souhaiter savoir, avant la naissance, si un enfant à venir le sera lui aussi, pour interrompre la grossesse.

Le diagnostic génétique anténatal se fait sur un prélèvement (biopsie) de trophoblaste (à partir duquel se forme le placenta), à la dixième semaine de grossesse. Bien évidemment, il n'est possible que lorsqu'on connaît déjà la mutation dont est atteint le parent, ou que l'on a identifié des marqueurs familiaux. Cela suppose donc que les parents aient entamé la démarche bien avant le début de la grossesse.

Dans les faits, le diagnostic anténatal reste très rare pour le syndrome de Marfan car il ne permet pas de prédire la gravité de la maladie chez l'enfant à naître (depuis une forme fruste jusqu'à une forme sévère)...

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI)

qui consiste à sélectionner les embryons non atteints d'une maladie génétique avant de les implanter, implique de subir une procédure de fécondation in vitro et transfert d'embryon (Fivete). Il est donc encore plus rarement réalisé que le précédent. Quatre centres sont agréés en France pour le réaliser: l'hôpital Necker Enfants-Malades à Paris, La Timone à Marseille, l'hôpital Schiltigheim à Strasbourg et le CHU de Montpellier. Pour le Syndrome de Marfan, c'est le service du Professeur Viville à Schiltigheim qui peut l'effectuer.

Différents types de prélèvements

Trois types de prélèvements peuvent être réalisés en vue d'un diagnostic :

un prélèvement sanguin

qui a pour objectif d'obtenir de l'ADN pour faire une recherche de mutation.

une biopsie cutanée

mise en culture pour obtenir des fibroblastes, cellules qui synthétisent les différentes protéines de la matrice extracellulaire.

À partir de la culture de fibroblastes, différentes études pourront être entreprises :

- étude de la production de fibrilline 1 par les fibroblastes;
- extraction d'ADN pour une recherche de mutation;
- extraction d'ARN et/ou de protéines pour étudier l'effet de la mutation.

une pièce anatomique

prélevée au cours d'une intervention chirurgicale. Le plus souvent il s'agit d'un fragment d'aorte récupéré lors d'un acte chirurgical pratiqué pour prévenir ou traiter une dissection de l'aorte. Ce fragment est utilisable pour différents traitements et types d'examens :

- un examen histologique classique pour évaluer la qualité de l'aorte (étude au microscope après coupe et coloration);
- la congélation immédiate et l'étude ultérieure de structures et de composants particuliers du tissu;
- le traitement immédiat pour mise en culture des cellules musculaires lisses de la paroi de l'aorte, qui assurent la synthèse des composants de la matrice extracellulaire.

Transfert des prélèvements au laboratoire exécutant

Le transfert du prélèvement devra être réalisé dans un temps plus ou moins court, qui dépend du type d'examen réalisé.

En pratique courante, pour une analyse d'ADN, le prélèvement sanguin devra être transmis dans les 24 à 48 heures suivant la prise de sang.

Le transport sera réalisé à température ambiante, par transporteur soit interne (navette entre hôpitaux publics d'une même ville) soit externe (services postaux, transporteurs privés...).

Les autres prélèvements devront parvenir dans les plus brefs délais au service qui va les étudier.

Contexte réglementaire

Parmi tous ces examens, certains sont utilisés pour le diagnostic, d'autres uniquement dans le cadre d'activités de recherche. Les prélèvements pour réaliser ces examens sont soumis à des réglementations différentes.

- **Quel que soit le type de prélèvement, s'il a pour objectif une analyse d'ADN, il ne pourra être prescrit qu'au cours d'une consultation et que par un médecin généticien ou par un médecin d'une autre spécialité mais appartenant à une consultation multidisciplinaire déclarée auprès des autorités sanitaires régionales et nationales. Le médecin devra informer son patient du type de prélèvement, du ou des examens qui seront réalisés et dans quel but. Une fois cette information donnée, un formulaire de consentement, dont le patient conservera une copie, doit être signé et fourni au laboratoire avec le prélèvement. Dans quelques cas, le médecin pourra être amené à proposer un formulaire d'un autre type appelé formulaire de non-opposition. Ce type de formulaire permet de recueillir le consentement pour la réalisation d'examens divers qui pourraient éven-**

tuellement être réalisés, mais dont la nature précise n'est pas déterminée au moment où le prélèvement est réalisé. En pratique, ce type de consentement a priori est recherché pour des pièces anatomiques voire des biopsies.

- Pour les prélèvements réalisés dans le contexte d'un protocole de recherche, les formalités sont comparables : information du patient par l'un des médecins participant au protocole de recherche, signature d'un consentement. Le résultat d'un examen à visée diagnostique ne sera rendu qu'au médecin prescripteur qui est chargé de le rendre au patient au cours d'une nouvelle consultation. En revanche, s'il s'agit d'un prélèvement utilisé pour la recherche, il n'y aura pas lieu de rendre un résultat.

Prise en charge

La nomenclature des actes de génétique moléculaire n'est précise que pour un nombre limité de maladies héréditaires. Pour toutes les autres maladies, il existe un tarif forfaitaire de base codifié à B500 (soit 500 x 0,27 euro = 135 euros, valeur 2008). Les actes sont totalement remboursés et donc sont accessibles à tous les assurés. En revanche, ce tarif forfaitaire est très en dessous du coût réel d'une étude moléculaire lorsqu'il faut explorer de très grands gènes et/ou plusieurs gènes. De ce fait, les laboratoires référents reçoivent des crédits ministériels spécifiques (crédits D.H.O.S), qui permettent de couvrir la différence de coût.

Quels laboratoires ?

L'étude de gènes dans un contexte diagnostique est réservée à des laboratoires et des biologistes agréés par les autorités sanitaires.

L'objectif de cet agrément est d'encadrer ces activités nouvelles et coûteuses, de s'assurer de la compétence des biologistes qui réalisent les actes et de garantir la qualité des examens réalisés grâce au respect des exi-

gences réglementaires (locaux, matériel, personnel, procédures de qualité...). L'agrément est obtenu pour l'étude de tous les gènes. La majorité des centres et biologistes agréés sont publics, hospitaliers. En pratique, la plupart des laboratoires n'analysent qu'un nombre limité de gènes dont le choix est le reflet de plusieurs éléments :

- **le rapport coût/bénéfice**, dans le sens d'avantages pour la prise en charge du malade,
- **les compétences propres** développées par les biologistes dans un groupe de pathologies,
- **les besoins locaux ou régionaux**.

Ainsi l'étude du gène FBN1 a d'abord été réalisée, en France, uniquement à l'hôpital Ambroise-Paré (Boulogne-Billancourt), sous la direction du Professeur Catherine Boileau, après transfert des activités diagnostiques développées dans le laboratoire de recherche de l'Inserm à Necker. Depuis 2005, l'étude est aussi réalisée par le Dr Khau Van Kien dans le laboratoire du Pr. M. Claustres à Montpellier.

Quel est l'intérêt de rechercher une mutation ?

En dehors d'un contexte de recherche, l'identification d'une mutation n'est reconnue comme utile au diagnostic que dans des situations particulières. Il est important de re-souligner que le diagnostic de Marfan reste essentiellement une démarche clinique.

Par ailleurs, une fois le diagnostic posé chez un sujet, la caractérisation de la mutation n'a pas d'intérêt pour la prise en charge et le suivi et ne fournit aucun élément prédictif quant à l'évolution et la gravité de la maladie. En revanche, la recherche d'une mutation aura toute son importance dans deux cas :

- **Pour un premier diagnostic de syndrome de Marfan dans une famille** : lorsque le diagnostic clinique reste incertain après un examen multidisciplinaire, la mise en évidence d'une mutation permettra

d'affirmer le diagnostic. Mais attention : ne trouver aucune mutation n'élimine pas le diagnostic de « Marfan ». En effet, l'analyse moléculaire ne peut explorer qu'une partie du gène.

- **Pour le diagnostic chez des apparentés d'un sujet chez lequel le diagnostic clinique a été établi.** Il s'agit alors de confirmer ou d'infirmier le diagnostic chez des sujets ayant peu ou pas de symptômes (dont les enfants puisque la maladie peut n'apparaître qu'au cours de l'adolescence).

En pratique, il ressort donc que la recherche de mutation sera réalisée dans des circonstances variables et sera toujours précédée d'un dialogue entre clinicien et biologiste pour en évaluer l'intérêt diagnostique.

Combien de temps faut-il pour avoir le résultat ?

Il n'y a pas de réponse simple à cette question. La plage de temps est variable, de 15 jours à plusieurs années avec des « moyennes cibles » de 18 mois pour une première recherche de mutation dans une famille et de 1 à 2 mois pour une recherche de mutation déjà connue chez un sujet apparenté.

Comment expliquer une telle variation ? En prenant en compte les éléments suivants : le temps minimal nécessaire à la réalisation des différentes étapes actuelles du diagnostic génétique exposées plus haut, le nombre de techniciens qui réalisent ces étapes, le nombre de biologistes qui analysent les résultats, le nombre de secrétaires qui gèrent le travail et rédigent les comptes-rendus, le nombre de demandes reçues par un laboratoire.

Un diagnostic réalisé en urgence par un technicien et analysé par un biologiste demande au minimum 15 jours. Ceci représente une situation idéale qui, en pratique, ne sera adoptée qu'en extrême urgence, dans de très rares circonstances, comme pour le diagnostic prénatal.

En pratique courante, les demandes reçues par les deux laboratoires sont supérieures voire largement supérieures à leurs capacités de réponse.

Pour répondre au mieux des demandes avec les moyens dont ils disposent, les biologistes évoluent donc en permanence en équilibre fragile.

Des évolutions techniques ont déjà permis d'améliorer le diagnostic moléculaire, tant du Marfan que de toutes les autres maladies héréditaires : il y a 10 ans, 1 technicien du laboratoire d'Ambroise-Paré avait étudié en une année, par techniques manuelles, tout le gène FBN1 chez 15 sujets alors qu'en 2006, 4 techniciens ont étudié tout le gène FBN1 chez 120 sujets, tout le gène TGFBR2 chez 240 sujets et ont réalisé la recherche d'une mutation connue chez plus de 300 apparentés.

Seule l'évolution des techniques et leur automatisation permettront d'augmenter encore le nombre de sujets analysés chaque année et de diminuer de façon encore plus marquante le délai de rendu des résultats.

> **Le dépistage biochimique**

Il ne s'agit pas à proprement parler d'un test génétique, mais d'une analyse de la fibrilline 1 des patients. En effet, le syndrome de Marfan se caractérise par une anomalie, quantitative ou qualitative selon les cas, de cette protéine. Après avoir prélevé un échantillon de peau, on cultive certaines cellules riches en fibrilline 1, les fibroblastes. Elles sont ensuite soumises à des analyses immuno-histochimiques (utilisation d'anticorps marqués qui reconnaissent la fibrilline 1). L'ensemble exige un peu plus de deux mois. Ce type de test est abandonné actuellement car il ne permet pas d'apporter un diagnostic fiable du syndrome de Marfan.

Évolution et traitements

Le syndrome de Marfan est dû à une altération génétique qu'il est impossible, à l'heure actuelle, de corriger. Sa prise en charge médicale consiste donc à surveiller et traiter séparément chacun des symptômes cliniques, ce qui suppose l'intervention de praticiens de spécialités fort différentes : cardiologue, orthopédiste ou rhumatologue (ou pédiatre), ophtalmologiste, éventuellement dermatologue, gynécologue-obstétricien...

Chaque porteur du syndrome présentant un tableau clinique personnel, il doit bénéficier d'une prise en charge unique. De manière générale, cependant, tout patient doit surveiller l'apparition, ou suivre l'évolution, des symptômes les plus fréquemment associés à la maladie, ce qui implique de se soumettre à des examens réguliers, particulièrement importants pour les atteintes cardio-vasculaires.

■ Les atteintes cardio-vasculaires

> **La dissection aortique** présente un risque plus élevé si elle touche l'aorte ascendante : il faut alors réaliser une intervention en urgence, qui consiste à remplacer la paroi de l'aorte ascendante et, souvent, la valve aortique. Lorsque la dissection se produit sur l'aorte descendante, le traitement est généralement médical (hypotenseurs, bêta-bloquants) sous couvert d'une surveillance régulière de l'ensemble de l'aorte.

> **En fait, le meilleur traitement de la dissection est préventif** : il repose sur l'interdiction des sports et des efforts violents, lors desquels la pression artérielle

Bêtabloquants :
médicament qui va occuper des récepteurs cellulaires aux hormones sympathiques. Leurs effets sont notamment de ralentir le cœur, limiter son accélération lors des efforts.

s'élève, ce qui augmente la dilatation aortique ainsi que sur un traitement bêtabloquant, qui limite la fréquence cardiaque et, donc, le nombre de distensions aortiques (ce qui économise l'aorte, en quelque sorte). Par ailleurs, ce traitement limite l'augmentation de la fréquence cardiaque et l'élévation de la pression artérielle au cours de l'effort. Son bénéfice a été démontré par une étude menée en collaboration avec le conseil médical et scientifique et l'AFSMA (cf. « **Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes cardiovasculaires du Syndrome de Marfan** » document disponible à l'Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés). Pour les enfants, l'étude citée ci-dessus a comparé l'évolution des aortes des enfants mis sous bêtabloquants par rapport aux enfants non traités. La dilatation aortique est très limitée chez les patients qui reçoivent le traitement bêtabloquant (et le prennent). Cet effet bénéfique est observé quelle que soit la dilatation aortique. Il faut donc débuter le traitement dès que le diagnostic est porté, que l'aorte soit dilatée ou non et ceci dès l'enfance. Il faut également le poursuivre après chirurgie aortique, dans la mesure où persiste une partie de l'aorte native dont la paroi est fragilisée dans son ensemble. Les bêtabloquants peuvent être remplacés en cas d'intolérance ou de contre-indication par des inhibiteurs calciques ou des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC). Il est de toute façon indispensable de surveiller l'aorte ascendante, en règle générale par échographie ou par une autre technique comme l'IRM ou le scanner si l'échographie est techniquement difficile ou s'il existe une dissection de l'aorte descendante. Cette surveillance, généralement annuelle, a pour but de pouvoir proposer un remplacement de l'aorte ascendante lorsque la dilatation

est assez importante ou lorsque l'augmentation du diamètre aortique évolue rapidement, avant qu'une dissection ne survienne, et dans des conditions optimales (chirurgie programmée en dehors d'un contexte d'urgence).

> La chirurgie aortique

La chirurgie aortique a pour but de remplacer la paroi aortique fragilisée. Du fait de la dilatation de l'aorte, les valves qui s'appuient sur la paroi aortique sont désaxées, ce qui peut entraîner une incontinence. Il est plus rare que la fuite aortique témoigne d'une anomalie des valves elles-mêmes. Cette constatation a conduit à développer des interventions de remplacement de la paroi aortique qui conservent les valves. Les valvules sont repositionnées de façon à assurer la continence de l'orifice aortique. Ce sont les interventions de plastie de l'aorte ascendante. Ces interventions supposent un certain entraînement de la part du chirurgien mais sont de plus en plus souvent pratiquées. Le risque est que la valve se mette à fuir, soit du fait d'une désaxation des valvules, soit du fait de l'apparition d'une anomalie de la valve elle-même. Ce risque semble faible mais existe.

L'alternative est de remplacer la paroi aortique et la valve aortique par une prothèse soit biologique (bioprothèse - qui ne nécessite pas de traitement anticoagulant mais a une durée de vie limitée, d'autant plus courte que le sujet est jeune), soit mécanique (valve mécanique - qui suppose un traitement anticoagulant à vie pour éviter qu'un caillot ne se forme sur la valve).

Enfin, il est possible de remplacer la paroi de l'aorte thoracique descendante ou abdominale par une

prothèse synthétique quand cela est nécessaire, mais l'intervention est plus complexe, du fait des nombreuses branches artérielles qui naissent à ce niveau et de la localisation postérieure de l'aorte thoracique descendante.

> La chirurgie mitrale

Même si le prolapsus valvulaire mitral s'accompagne souvent d'une fuite minime, sans conséquence pour le cœur, il arrive rarement que la fuite augmente et qu'il faille la corriger chirurgicalement. Comme pour la valve aortique, on peut réparer la valve mitrale ou la remplacer par une bioprothèse ou une valve mécanique (avec son traitement anti-coagulant) suivant les cas. Cette chirurgie est plus rarement nécessaire.

Enfin, lorsqu'il existe une fuite d'une valve (aortique ou mitrale), même modérée, le risque d'infection de la valve est augmenté ce qui justifie quelques précautions : lorsque des germes risquent de passer dans le sang (soins dentaires, actes invasifs), il faut prendre un traitement antibiotique pour détruire les germes avant qu'ils n'infectent la valve. Il faut également assurer des soins dentaires réguliers pour éviter les infections. C'est ce qu'on appelle la prévention de l'endocardite, pour laquelle des cartes doivent être remises par le cardiologue.

Traitements médicamenteux et chirurgie

Manifestations	Traitements
Anévrisme (dilatation) progressif de l'aorte	β -bloquants, en cas d'intolérance ou de contre-indication ils peuvent être remplacés par des inhibiteurs calciques ou des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC)
Anévrisme atteignant le seuil d'intervention	Opération programmée: remplacement de l'aorte par une prothèse
Dissection aortique : Partie ascendante	Opération en urgence
Partie descendante	Traitement médicamenteux en première intention, éventuellement intervention
Prolapsus valvulaire avec fuite modérée	Traitement médicamenteux : - vasodilatateurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) - Prévention de l'endocardite - Traitement chirurgical (quand fuite importante) - Plastie (chirurgie réparatrice) ou remplacement valvulaire (avec anticoagulants si valve mécanique)
Risque accru d' endocardites (fuite valvulaire, prothèse valvulaire)	- Traitement antibiotique avant toute intervention invasive (orthodontie, acupuncture...).

■ Les atteintes ophtalmologiques

- Dans la plupart des cas, le **traitement de l'ectopie du cristallin** se résume à une correction optique restaurant une acuité visuelle correcte. Dans le cas contraire, il justifie une intervention chirurgicale qui consiste à retirer le cristallin déplacé. L'absence de cristallin est alors compensée par des lentilles ou des lunettes. On peut secondairement remplacer le cristallin par un implant.
- **La correction de la myopie** peut être effectuée par les verres de lunettes ou par les lentilles de contact. Actuellement, certaines techniques de la chirurgie réfractive peuvent être discutées chez les patients porteurs de syndrome de Marfan, après une consultation spécialisée. Mais ils ont un risque accru de faire un kératocône.
- Dès qu'ils sont détectés, **les trous et déchirures de la rétine** doivent être traités par photocoagulation au laser argon. En « brûlant » la rétine autour d'eux, on crée des cicatrices locales qui font adhérer les deux couches cellulaires qui risquent de se séparer. L'intervention est courte et peu douloureuse.
- Quelle que soit leur localisation, **les décollements de rétine** justifient une intervention chirurgicale rapide (dans les deux jours), sous anesthésie générale ou locorégionale, qui stoppe le processus mécanique mais ne restaure pas systématiquement la vision. On conçoit donc l'importance d'un suivi régulier – tous les ans minimum – de l'état de la rétine, en particulier de la région périphérique, par l'examen du fond d'œil. Bien entendu, il est essentiel de consulter dès l'apparition des premiers signes fonctionnels (phosphènes ou myodésopsies).
- **Le glaucome déclaré** se traite par une association de médicaments propre à chaque patient, une intervention au laser et/ou une opération chirurgicale.

Une famille avertie en vaut deux

Arrive le jour, redouté depuis plusieurs années, où le médecin vous annonce que l'intervention chirurgicale est inévitable. Et l'échéance approche. Comment t'expliquer, petite fille de 6 ans et demi, que le chirurgien va t'ôter les deux cristallins? Comment te faire comprendre ce qu'est une anesthésie générale, une journée d'hospitalisation, ce que cela va changer? Bien sûr, en vivant dans le contexte d'un Marfan familial, tu baignes dedans depuis ta naissance. Tu t'es peu à peu familiarisée avec tout cela. Mais aujourd'hui, c'est ton tour... Le fait que j'aie subi la même opération nous aide à ne pas paniquer. Oui mais... Tu as confiance en tes parents et en les médecins. Il t'a suffi de voir des patients en fauteuil roulant pour avoir envie de revenir, en espérant que tu pourras en essayer un! Comment le personnel hospitalier va-t-il recevoir ta demande?

Lorsque cela touche son propre enfant, quels mots employer? Les plus simples, certainement, mais encore faut-il qu'ils recouvrent la même chose. Lorsque je t'ai parlé de ton passage en salle de réveil, après le bloc opératoire, tu m'as demandé où seraient les réveils... heureusement que nous ne sommes pas réveillés à coups de sonneries!

Cela me fait penser au tunnel de Saint-Cloud, où tu as longtemps cherché à apercevoir les loups... en vain, même s'ils étaient cinq. Alors te rassurer, soit, mais je ne veux pas te tromper, car tu as une profonde tendance à l'enthousiasme.

Or c'est bien d'une épreuve dont il s'agit. Comment te parler à toi, mon enfant? J'ai opté pour la sincérité: je t'ai dit l'ambivalence de ce que je ressens. Il y a d'une part la compétence du chirurgien pédiatrique, la nécessité absolue de ces interventions, le choix des deux dates afin de ne pas perturber ta scolarité, et enfin, la perspective d'une meilleure vision après l'opération. Il fallait aussi que je te dise que cela demeure un geste délicat, pas agréable, que

les deux hospitalisations pourraient te sembler longues. Mais nous serons près de toi pour t'accompagner et te soutenir. N'oublions pas tes poupées : elles t'accompagneront malgré tout ce que tu leur as fait subir : piqûres en tous genres, découpages, gouttes, pansements – tout cela sur les yeux – et lunettes en rondelles récupérées, bricolées et collées... !

Lorsque tu m'as demandé si j'avais peur, je t'ai répondu que nous avons mis tous les jokers dans notre jeu, mais que je préférerais être au lendemain, et que l'on nous assure que tout s'est bien passé. Nous avons réduit l'aléa au minimum. Nous n'allons pas vers l'inconnu les yeux bandés. C'est l'expérience d'autres parents qui nous a permis de dédramatiser, sans pour autant banaliser...

Véronique

- Si la cataracte devient handicapante, le chirurgien ophtalmologiste retire le cristallin et le remplace éventuellement par un implant transparent, sous anesthésie locale ou topique (réalisée grâce à des collyres anesthésiants). L'opération, indolore, se fait de plus en plus souvent par aspiration après fragmentation du cristallin par ultrasons, ce qui limite la taille de l'incision nécessaire. De manière générale, toutes les interventions chirurgicales chez des sujets « Marfan » doivent être effectuées par des ophtalmologistes qui connaissent cette pathologie, car elle demande certaines précautions particulières.
- Le traitement de l'amblyopie consiste à corriger les défauts de vision et à occulter l'œil qui a la meilleure vision pour réhabituer le cerveau à « utiliser » l'œil oublié. Ce traitement est d'autant plus efficace que l'on intervient très tôt, dès les premières années de vie.

■ Les atteintes orthopédiques

Il arrive, que chez une jeune fille « Marfan » dont l'évolution de la courbe de croissance permet de supposer qu'elle atteindra une taille supérieure à 1m 80 à l'âge adulte, que l'on stoppe sa croissance en induisant une puberté précoce par un traitement hormonal ou plus volontiers actuellement en réduisant la sécrétion d'hormone de croissance pendant la phase pubertaire.

Si la scoliose reste modérée (moins de 15° chez l'enfant), des exercices de musculation du dos permettent en général de la stabiliser. Au-delà, il arrive que l'on doive corseter l'enfant pour stopper l'évolution de la déviation, inéluctable tout au long de la croissance pubertaire. Cela représente une lourde contrainte, car il devra porter cet appareillage en permanence – presque 24 heures sur 24 – tout au long de sa croissance.

Enfin, dans les cas graves (plus de 40°), l'intervention chirurgicale s'impose en raison des douleurs et de possibles atteintes de la capacité respiratoire. Elle consiste à redresser la colonne et la fixer à des tiges métalliques placées au contact des vertèbres, qui resteront définitivement en place. Cette intervention est proposée lorsque la croissance est terminée. Elle implique un à deux mois de convalescence.

La cyphose se traite de la même manière que la scoliose – exercices, contention ou chirurgie –, mais on intervient moins souvent. À partir d'un certain âge, les personnes atteintes de cyphose doivent veiller à leur alimentation calcique et faire de l'exercice afin de prévenir l'ostéoporose, qui est un facteur aggravant, à cause de la survenue de tassements vertébraux.

Il arrive que, pour des raisons esthétiques, l'on intervienne sur les déformations du sternum soit en corsetant, soit chirurgicalement.

Une opération chirurgicale du pectus excavatum peut être programmée en fin d'enfance ou au début de l'adolescence. Elle consiste à fixer le sternum à une barre métallique, que l'on retirera quatre à six mois plus tard (sans opération). Il faut toujours considérer qu'une intervention chirurgicale cardiaque peut être nécessaire ultérieurement. Cette opération ne réparera pas la capacité respiratoire. Elle sera surtout faite dans un but esthétique.

L'indication du port de semelles ou de chaussures orthopédiques peut s'envisager et être efficace dans certains troubles statiques du pied.

Les cas extrêmes d'ectasie durale, qui se traduisent par des douleurs – sensation de brûlure – du périnée, peuvent justifier un traitement médicamenteux.

Traitements médicamenteux et chirurgie

Manifestations	Traitements
Scoliose (souvent à multiples courbures)	Maintien (corset pendant la croissance)
Cyphoses Dos plat	Chirurgie correctrice
Pectus carinatum ou excavatum	Chirurgie si la capacité respiratoire est sérieusement réduite
Grande taille	Arrêt de la croissance, chez les filles, par induction hormonale (somatostatine) de la puberté vers 9-10 ans
Protrusion acétabulaire (coccites chez l'adulte)	Rarement : pose de prothèses de hanches
Douleurs	Exercice, application de glace (ou chaleur), antalgiques légers

La différence

La différence, quel mot étrange... il évoque deux aspects, l'un positif et l'autre négatif. Positif parce que si tout le monde était pareil, ce serait d'un ennui mortel. Mais voilà, il y a des limites dans la différence à ne pas franchir. J'ai parfois l'impression d'avoir pris tout le côté négatif: exclusion, intolérance, bêtise...

Je suis en proie à des sentiments contradictoires. Souvent j'ai l'impression d'être le point de mire, que tout le monde chuchote derrière mon dos et que l'on se moque de moi. À l'inverse, face aux gens qui se sont lassés de me critiquer, je me sens transparente, inexistante, on m'ignore.

Tout cela à cause d'une différence physique. Ce n'est pas seulement ma taille, mais c'est aussi ma corpulence qui gêne. Si je pesais 15 kilos de plus, les choses seraient différentes. On me dit que je suis un peu paranoïaque, je me trouve plutôt lucide. Quoi qu'il en soit, je veux grossir, c'est un besoin presque vital. Pourtant je n'y parviens pas. Pour certaines choses j'ai beaucoup de volonté, mais cela, il semblerait que ce soit au-dessus de mes forces.

Pourquoi ai-je besoin de prouver quelque chose, aux autres et à moi-même? Je veux montrer que je suis quelqu'un. Il m'arrive de me dire: tu verras, plus tard, quand tu seras une styliste célèbre, tu créeras des vêtements merveilleux et les gens rêveront d'une simple étiquette portant ton nom. Et tous ceux qui te faisaient du mal, tu les écraseras!

En réalité, mon seul désir est d'être fière de moi, que mes parents mes amis et tous ceux que j'aime le soient aussi; et surtout je veux être heureuse et faire ce qui me plaît. J'espère ne pas paraître prétentieuse en disant que j'aimerais devenir célèbre, car ce n'est pas une vulgaire ambition mais un désir profond, un rêve et d'une certaine façon ma revanche.

Parfois je pense que c'est une chance pour moi d'être différente, car si j'en souffre, il en ressortira certainement quelque chose... « Les gens normaux n'ont rien d'exceptionnel ». Ce n'est sans doute pas toujours vrai mais cette phrase me rassure.

Myriam

■ Les autres atteintes

> Odontologie/orthodontie

Il est préférable de repérer les problèmes dès l'enfance afin de les corriger en cours de croissance. Les problèmes dentaires n'étant pas l'apanage des enfants « Marfan », ceux-ci ne seront d'ailleurs pas les seuls à porter des appareils. La correction s'effectue en effet grâce à un appareillage orthodontique classique, voire orthopédique s'il faut intervenir sur l'os de la mâchoire. Il arrive qu'il soit nécessaire d'extraire certaines dents, en particulier les prémolaires, pour laisser aux autres une place suffisante. Enfin, certains enfants ont également besoin d'une rééducation motrice et/ou orthophonique pour maîtriser des problèmes de déglutition et de prononciation. Il faut systématiquement suivre un traitement antibiotique préventif avant et après toute intervention, même le plus banal détartrage.

> Pneumologie

Un pneumothorax doit être systématiquement surveillé pour en suivre la guérison, en général spontanée. Sinon, il faut intervenir en exsufflant l'air qui est entré à l'aide d'une longue aiguille, voire en drainant toute la cavité pleurale. En cas de récurrence, on peut être amené à proposer une intervention chirurgicale qui vise à provoquer l'adhérence des 2 feuillets de la plèvre et ainsi empêcher la récurrence. Outre le risque de pneumothorax et d'emphysème pulmonaire, il peut y avoir des risques de dilatation des bronches (à suspecter devant une toux grasse chronique, en particulier matinale).

« Je ne sais pas »

Cette courte phrase, certes négative, peut en fait être très positive ! Surtout quand on l'entend de la bouche d'un médecin. Oui, aujourd'hui, j'ai envie de m'adresser aux médecins, spécialistes ou non. À ceux qui se trouvent subitement face à quelque chose de peu connu – en l'occurrence, une maladie génétique rare.

Vous savez, vous qui n'avez pas pu dire « je ne sais pas », les réflexions que je vais faire à haute voix, je ne les destine pas tant au médecin qu'à l'homme ou à la femme que vous êtes – sans aucune agressivité ni jugement.

Régulièrement, l'association reçoit des témoignages de patients qui ont perdu du temps dans la découverte du syndrome et de son diagnostic parce qu'un médecin n'a pas voulu vraiment écouter ce qui lui était dit tout en affirmant que les symboles décrits « ce n'était rien » ou « mais non, vous n'êtes pas Marfan. Cela se verrait. ». Ces familles entrent alors dans ce qu'on appelle l'errance diagnostique, qui peut avoir des conséquences graves si, par exemple, l'aorte est atteinte.

C'est vrai qu'en 2007, nous – les patients et l'association – ne comprenons pas cette attitude. À une époque où – depuis peu, il est vrai – les maladies rares ne sont plus taboues et où internet permet, en un clic, d'avoir une abondance de renseignements sur à peu près tout ce que l'on cherche... pourquoi hésiter à dire « je ne sais pas » puis « mais je vais me renseigner » ?

Il n'y a aucun déshonneur à ne pas connaître les 7000 maladies génétiques existantes, d'autant plus que l'honneur d'un médecin est justement de faire un diagnostic correct.

Mais, heureusement, nous sommes nombreux aussi à avoir rencontré des médecins qui nous ont accompagnés dans la découverte du syndrome, au fur et à mesure de la documentation que nous leur passions ou des recherches qu'ils menaient eux-mêmes. Sans le savoir, je pense, ils ont contribué à une acceptation positive de « notre » syndrome.

J'ai eu la chance de vivre cela avec mon cardiologue. Je l'en respecte d'autant plus.

Jean-Michel

les Perspectives

Recherche et avancées scientifiques

■ Découvertes récentes

Situation idéale pour faire le point sur les avancées scientifiques dans le syndrome de Marfan, les meilleurs spécialistes mondiaux se sont rassemblés en août 2005 à Gand, à l'initiative de l'association américaine (National Marfan Foundation) et de l'association internationale (IFMSO) dont l'AFSMA est membre. Les médecins et chercheurs internationaux, dont de nombreux spécialistes français, ont fait le point sur l'état des connaissances et de la recherche.

De manière générale, on retiendra que s'ouvrent à présent de nouvelles perspectives, alors qu'il y a quelques années les connaissances en la matière semblaient stagner. On avance dans la compréhension de la physiopathologie, c'est-à-dire du mécanisme de la maladie, dans les techniques chirurgicales, et, signe de progrès s'il en est, on s'intéresse au vieillissement des Marfan, qui ont maintenant de plus en plus de chances d'atteindre le 3^e, voire le 4^e âge. Voici donc un tour d'horizon des connaissances.

> La physiopathologie

On pensait jusqu'à présent que les symptômes de la maladie étaient engendrés uniquement par le fait que la fibrilline 1, en partie défectueuse, n'assurait pas son rôle normal d'armature, fragilisant ainsi la structure de l'aorte, des ligaments, de l'attache du cristallin, et de nombreux organes. Or, grâce à la création, il y a quelques années, d'une souche de souris « Marfan », les chercheurs ont compris que le rôle de la fibrilline 1 est loin de se limiter à celui d'un soutien mécanique. Elle intervient aussi dans

Grâce à la création, il y a quelques années, d'une souche de souris « Marfan », les chercheurs ont compris que le rôle de la fibrilline 1 est loin de se limiter à celui d'un soutien mécanique.

la régulation biochimique locale : elle permet en particulier de limiter l'action, au contact du muscle lisse, de substances « inflammatoires » présentes dans l'organisme que l'on appelle les cytokines. Ces cytokines, et en particulier le TGF- β , altèrent le muscle lisse et les tissus environnants (la matrice extra-cellulaire). Ainsi, une anomalie de fibrilline peut entraîner des anomalies de structure directement, mais aussi en modifiant la constitution des tissus extra-cellulaires du fait d'une activité accrue du TGF- β .

Ces observations permettent d'entrevoir une nouvelle voie de traitements médicamenteux de certains symptômes du syndrome de Marfan. Il ne s'agirait plus de modifier la fibrilline 1, mais de limiter les effets des cytokines activées en excès et responsables de l'altération de l'aorte et d'autres organes. Ainsi dans le modèle de souris Marfan, la dilatation aortique peut être limitée par des anticorps anti-TGF β , qui vont empêcher les conséquences de l'hyperactivité de cette voie. Un médicament anti-hypertenseur (le Losartan) est également efficace dans ce modèle et limite l'activité de la voie du TGF- β . Il est en cours d'évaluation chez l'homme.

Un programme hospitalier de recherche clinique sur les bénéfices du Losartan chez les personnes « Marfan » a été déposé en 2008 par le Centre de Référence Marfan et a débuté en partenariat avec les différentes consultations spécialisées et l'AFSMA.

> **La compréhension des mécanismes biologiques**

Plusieurs centaines de mutations différentes du gène FBN 1 ont déjà été repérées dans des familles atteintes du syndrome de Marfan, et ce nombre devrait augmenter. Cela ne va pas sans poser des questions

sur l'étiologie du syndrome. Comment une mutation ponctuelle du gène, c'est-à-dire une modification limitée de la structure de la fibrilline 1, influe-t-elle sur la formation des microfibrilles? Comment peut-elle déclencher les différentes atteintes physiques constatées? Y a-t-il une liaison directe entre la mutation portée par un patient et son tableau clinique? Quels sont alors les facteurs de variabilité du syndrome au sein d'une même famille? Plusieurs équipes de recherche travaillent sur ces questions, qui supposent la connaissance préalable des mécanismes moléculaires de formation des microfibrilles (ou des fibres élastiques), de leur assemblage et interactions dans le tissu conjonctif « sain ». Ceci peut sembler quelque peu éloigné des préoccupations cliniques, mais c'est de la compréhension de ces mécanismes et de la manière dont ils sont affectés par les mutations que proviendront les futures méthodes thérapeutiques.

> **Le diagnostic moléculaire et la thérapie génique**

Puisque chaque famille semble avoir « sa » propre mutation et que de nouveaux cas – et donc de nouvelles mutations – surgissent spontanément, il est difficile, voire impensable, de mettre au point un test génétique rapide et standardisé. Ce d'autant qu'aucune anomalie de ce gène n'est retrouvée chez certaines familles présentant un syndrome de Marfan. Parfois une mutation est retrouvée dans un autre gène (TGFB2) mais, parfois, on ne sait pas dépister l'anomalie génétique responsable. Il est probable que de nouveaux gènes soient découverts dans les années à venir.

La thérapie génique, qui a soulevé ces dernières années de grands espoirs, consiste à « remplacer » un gène défectueux directement dans les cellules où il

Il est difficile, voire impensable, de mettre au point un test génétique rapide et standardisé.

s'exprime. Pour cela, on l'intègre dans un « vecteur » injectable, généralement un virus ou une cellule modifiés de manière à aller vers les cellules cibles et d'y faire intégrer le « bon » gène. Cependant, il faudra probablement y renoncer pour le syndrome de Marfan. En effet, celui-ci est dû à la mutation d'un gène s'exprimant dans toutes les cellules de tissu conjonctif, lequel est présent dans pratiquement tous les organes. Pour le « réparer », il faudrait donc disposer d'un vecteur capable de distribuer le « bon » gène dans tout l'organisme, et en administrer des quantités énormes...

> **Les bêtabloquants**

L'utilité des bêtabloquants est établie dans le syndrome de Marfan, que l'aorte soit ou non dilatée, et on sait qu'il faut les poursuivre après chirurgie aortique. Ils sont généralement bien tolérés mais, si leurs effets secondaires – surtout la fatigue et le bronchospasme – sont trop prononcés, on peut essayer une autre classe thérapeutique, surtout les inhibiteurs calciques (ralentisseurs). Il faut cependant noter que l'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de ces alternatives dans la prévention de la dilatation aortique du syndrome de Marfan.

> **Quelle intervention pour les dilatations aortiques ?**

La conservation de la valve doit être envisagée si cette dernière est en bon état, ce qui évite le recours aux anticoagulants et limite les risques thromboemboliques et infectieux. Les techniques opératoires évoluent. On manque cependant encore de recul sur sa durabilité et sur celle, en général, de toutes les interventions épargnant la valve, bien que l'on sache déjà qu'il s'agit d'un progrès et qu'on les propose de plus en plus largement avec les progrès techniques réalisés par les chirurgiens.

> La perception et la qualité de vie des Marfan

Une étude assez nouvelle a été menée sur le sujet pour évaluer comment la maladie altère la qualité de vie et comment elle est ressentie.

En conclusion, les personnes atteintes connaissent globalement bien leur maladie ; ils la considèrent souvent comme sérieuse, mais cela est variable d'une personne à l'autre.

91 % des Marfan interrogés évoquent des douleurs de dos, 89 % souffrent de fatigue, 83 % de douleurs articulaires, 76 % de céphalées et 73 % de tension oculaire. Enfin, 44 % ont mentionné des symptômes dépressifs. Les douleurs articulaires sont celles jugées les plus difficiles à supporter.

Pendant la qualité de vie, sociale, quotidienne, professionnelle, est dans la plupart des cas décrite comme identique à celle des personnes non atteintes, à l'exception peut-être des signes dépressifs : 15 % seulement des personnes sont obligées de limiter leur activité professionnelle et 17 % évoquent des restrictions de leur activité sportive ou physique.

> Vieillir avec un syndrome de Marfan

Quelle joie que ce soit maintenant une préoccupation ! En dehors de la surveillance particulière de l'aorte et de la cataracte précoce liée au syndrome de Marfan, rien n'est bien différent de la population générale. La prescription consiste à se surveiller, vivre sainement, continuer les bêtabloquants, et être opéré à temps. Un traitement de fond de l'arthrose induite par les déformations squelettiques doit être entrepris si besoin, ainsi que la prévention d'une ostéoporose ou d'une ostéopénie.

> Les animaux modèles

Pour les études fondamentales, il est bien évidemment exclu d'utiliser des « cobayes » humains. C'est

La qualité de vie, sociale, quotidienne, professionnelle, est dans la plupart des cas décrite comme **identique à celle des personnes non atteintes**, à l'exception peut-être des signes dépressifs.

pourquoi les biologistes essayent de trouver – voire de créer par manipulation génétique – des lignées animales qui présentent des symptômes proches des maladies qu'ils étudient, et si possible les mêmes anomalies génétiques.

Pour le syndrome de Marfan, il existe une souris chez laquelle une mutation du gène de la fibrilline a été introduite. Elle a déjà permis de suggérer que la fibrilline 1, celle qui est affectée dans le syndrome de Marfan, aurait non seulement un rôle dans la structure des fibres élastiques, mais aussi dans la régulation locale des cytokines. Il existe également une vache « Marfan », mais la difficulté et le coût de manipulation de tels animaux, ainsi que des problèmes de gestation, en limitent l'intérêt.

■ Projets de recherche en cours

Ils concernent essentiellement :

- l'efficacité des techniques chirurgicales de remplacement aortique conservant la valve,
- l'existence d'une relation entre le syndrome de Marfan et les difficultés d'apprentissage, l'hyperactivité et les déficits d'attention. Les dernières études n'ont pas montré de relation claire et ces troubles pourraient aussi être tout simplement des conséquences compréhensibles des handicaps physiques ou visuels du syndrome. Une possible augmentation de la fréquence des kystes et hémangiomes hépatiques et des kystes rénaux dans le syndrome de Marfan, sans là encore que la relation soit prouvée.

L'étude de l'intérêt du blocage de la voie du TGF- β chez les patients qui présentent un syndrome de Marfan (étude Losartan et Croissartan).

- Étude de corrélation génotype-phénotype dans les fibrillinopathies de type I.

« Il devrait savoir »

Alors que je déplorais que les médecins n'emploient pas souvent « je ne sais pas », quelques-uns ont pris la peine de me dire que plus d'un patient n'accepte pas d'entendre cette phrase.

Ah! ? Cela se complique... Mais c'est vrai... et j'avais oublié ce versant de la question.

C'est vrai que certains considèrent qu'un médecin doit savoir, que c'est son métier. Ils ont du mal à admettre qu'à l'heure d'internet et dans un bain général d'informations (éclairés et rarement approfondies, mais toujours assénées avec certitude) il y ait des zones où on ne « sache pas » - enfin, où les professionnels ne savent pas.

Et finalement, on assiste à la rencontre de deux angoisses ou, en tout cas, de deux malaises.

Le malaise du patient, à travers son impatience (contradiction ?) de savoir le nom, la gravité, l'évolution et le traitement possible de sa maladie.

Celui du médecin car, même s'il le souhaite vraiment, il ne peut combler cette impatience que bien partiellement, limite humaine parfois difficile à assumer, notamment pour des maladies génétiques... Cette limite peut se cacher derrière une apparente indifférence, voire une certitude d'autant plus affirmée qu'elle est fragile. Notre impatience, elle, peut se cacher derrière une exigeante agressivité, d'autant plus exigeante qu'elle concerne un de nos enfants. Alors, me direz-vous, on fait quoi ? On essaie de prendre une voie difficile, celle d'un dialogue entre adultes..., en prenant la vie à bras-le-corps, comme elle est, avec ses risques et ses incertitudes. Ça, évidemment, c'est très personnel et très impliquant pour chacun. Mais cela ne coûte rien à tenter.

Pour ma part, je ne l'ai jamais regretté : l'échange avec le médecin y a le plus souvent gagné. Pour peu, bien sûr, qu'il accepte, lui aussi, de changer sa relation.

Jean-Michel

L'organisation des soins

■ Le Plan national maladies rares 2005-2008 (lancé en 2004)

Grâce à ce plan, la France est considérée comme pionnière en matière de maladies rares. Il a permis de réelles avancées pour les malades, même si les défis n'ont pas tous été relevés dans ce premier plan.

> Une organisation structurée de l'offre de soins

Une organisation graduée de l'offre de soins a été retenue associant :

- un niveau d'expertise national : les Centres de Référence, assurant le diagnostic et la prise en charge des cas complexes, la définition de référentiels et de protocole thérapeutiques, la surveillance épidémiologique et la coordination des activités de recherche,
- un niveau de prise en charge régional ou interrégional : les Centres de Compétences, permettant de poser le diagnostic sur les cas les plus « courants »

> Les dix axes stratégiques du Plan national maladies rares

- 1 Reconnaître la spécificité des maladies rares.
- 2 Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge.
- 3 Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares.
- 4 Promouvoir la recherche sur les maladies rares.
- 5 Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares.
- 6 Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares.
- 7 Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostics.
- 8 Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares.
- 9 Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins.
- 10 Développer des partenariats nationaux et internationaux.

et d'organiser la prise en charge des malades en étroite collaboration avec le ou les Centres de référence labellisés et les acteurs et structures sanitaires et médico-sociales de proximité. Pour les coordonnées des centres pour le syndrome de Marfan, se reporter à la rubrique Informations utiles.

> **Le soutien à la recherche**

Pendant de nombreuses années le soutien à la recherche a été essentiellement le fait d'associations. Il bénéficie maintenant d'impulsions significatives (Programmes hospitaliers de recherche clinique - PHRC), piloté par le Ministère de la Santé et soutien par le Ministère de la recherche de projets pluriannuels de recherche et financés par l'Agence Nationale de la Recherche et le GIS-Institut des maladies rares.

> **Le développement de l'information**

Mise à disposition massive de l'information sur les maladies rares, pour les malades, les familles et les professionnels de santé (deux actions phares : faire d'Orphanet le portail de référence sur Internet permettant l'accès à l'ensemble des informations sur les maladies rares et mieux faire connaître Maladies Rares Info Services, service d'écoute, d'information, de soutien et d'orientation). Dans un message adressé aux participants d'un colloque organisé le 10 octobre 2008 par l'Alliance Maladies Rares, le Président de la République, en saluant le travail et les efforts des associations de malades a confirmé la poursuite des actions engagées dans le cadre du Plan 2004-2008. Il annonce l'élaboration d'un nouveau Plan en 2009, pour une entrée en vigueur en 2010.

Par ailleurs, dans le cadre de la **Présidence française de l'Union Européenne**, il souhaite que « la prise en charge des 30 millions d'européens affectés par une maladie rare soit une priorité dans le domaine de la santé. »

le Quotidien

Pour peu qu'elle respecte certaines précautions physiques évidentes et ne néglige pas son suivi médical, une personne affectée pourra mener une vie sociale, familiale et professionnelle tout à fait comparable à celle des autres.

Bien évidemment, à l'intérieur de cette ligne de conduite générale, la gravité de l'atteinte personnelle déterminera les limites à ne pas franchir.

Ce qu'il y a de caractéristique à gérer au quotidien

■ L'information et l'adaptation du mode de vie

L'information porte sur les traitements disponibles ou potentiels, les effets indésirables éventuels des traitements, la planification des bilans de routine ou de dépistage de complications éventuelles.

Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue, du stress et de la vie au quotidien, de l'auto-rééducation et de l'entretien musculaire ainsi que de conseils et d'une information sur les gestes et techniques à réaliser ou à éviter.

Elle comporte une éducation sur les types d'efforts physiques qui sont autorisés, les signes annonciateurs d'une complication (dissection, pneumothorax, décollement de rétine).

Cette éducation doit s'assurer de l'implication active du malade ou de sa famille. Elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement de la personne Marfan. Elle va se poursuivre tout au long du parcours de vie de la personne vis-à-vis de laquelle accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

Accompagnement et soutien psychologique

jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

La vie quotidienne doit **également** être repensée.

Divers professionnels interviennent dans cette éducation et ce soutien, y compris un assistant socio-éducatif. Aide, conseils et accompagnement sont proposés aussi par l'AFSMA.

■ Les précautions

Les personnes atteintes souffrent d'une fragilité de l'aorte, mais aussi des ligaments, en particulier de ceux qui maintiennent le cristallin, et des articulations en général. De plus, beaucoup suivent des traitements médicamenteux qui entraînent parfois des effets secondaires. Les précautions à prendre découlent très logiquement de ces données médicales. Le sport, activité physique par excellence, est traité dans le chapitre suivant, mais la vie quotidienne doit également être repensée.

Il convient avant tout d'éviter les efforts intenses, car ils augmentent la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Leur répétition accélère donc la dilatation de l'aorte – et ils peuvent même dans certains cas provoquer sa rupture. Pas question, donc, de porter des charges lourdes : faites-vous aider, divisez les paquets et... prenez votre temps. En règle générale, ne forcez pas, ne serait-ce que pour dévisser un boulon vraiment récalcitrant ou pousser une voiture en panne dans une côte.

Il faut aussi éviter à tout prix les chocs : à cause de la fragilité du tissu conjonctif, ils peuvent endommager la paroi de l'aorte ou surtout se traduire par des accidents oculaires (déplacement ou détachement du cristallin).

De plus, chez les personnes sous traitement anticoagulant, ils entraînent des hématomes, voire des hémorragies internes. On portera donc un casque pour faire du vélo, et on se passera des auto-tamponneuses... Enfin, étant donné la susceptibilité accrue au pneu-

mothorax, il faut proscrire les activités entraînant des variations brusques de pression, comme la plongée sous-marine ou l'aviation légère.

Enfin, s'il appartient à chacun de déterminer quelle importance la maladie doit prendre dans sa vie, il est essentiel de ne jamais négliger le nécessaire suivi médical. Il faut se soumettre aux examens réguliers, rester vigilant quant aux signes d'alerte et ne pas oublier de prendre des antibiotiques avant toute intervention invasive, en particulier les soins dentaires.

Une prise en charge de la douleur doit être effectuée :

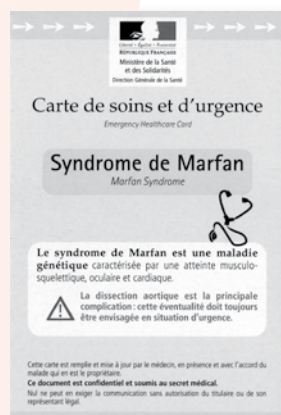
- Traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux, intérêt de la kinésithérapie et de la rééducation dans les douleurs rachidiennes,
- **Antalgiques** : paracétamol, morphiniques,
- AINS ou corticoïdes selon les cas,
- **Traitements antiépileptiques** à petites doses à visée antalgique en cas de douleurs chroniques rebelles notamment neuropathiques périphériques de type sciatique ou névralgie cervico-brachiale, infiltrations de dérivés cortisoniques en cas de douleurs rebelles.

Il appartient à chacun de déterminer quelle importance la maladie doit prendre dans sa vie.

La carte de soins et d'urgence

Ces cartes sont confidentielles et soumises au secret médical, elles sont la propriété du malade. Elles comportent un volet « soins » destiné aux professionnels de santé et un volet « informations et conseils » destiné aux patients et à leur entourage. Elles doivent être portées sur soi en permanence, car indispensables en cas d'urgence.

Les cartes sont distribuées par les médecins assurant le suivi spécialisé et par l'association. La personne malade est invitée à présenter sa carte au professionnel de santé lors de toute consultation afin d'assurer une coordination optimale de ses soins.



L'annonce du diagnostic a donc un fort retentissement psychologique.

Les conséquences psychologiques

De par sa gravité potentielle et son origine génétique, le syndrome de Marfan n'est pas une maladie ordinaire. Voilà une affection qui engage l'identité, qui durera toute la vie, qui met cette dernière en danger et qui pourra se transmettre aux enfants. Bref, elle bouleverse totalement les attentes et les espoirs du porteur et de ses proches. L'annonce du diagnostic a donc un fort retentissement psychologique, et la vie avec le syndrome procure de nombreuses occasions de s'interroger, de culpabiliser, de s'angoisser ou de déprimer.

La psychologie étant une affaire essentiellement individuelle, il n'est pas question ici d'indiquer des « grandes lignes » ou de suggérer des réponses. Nous allons simplement évoquer quelques questions, situations et réactions souvent rapportées par des porteurs du syndrome, leurs proches ou les professionnels de santé. Toutes sont légitimes. La seule indication de portée générale se dégageant de l'expérience des personnes concernées reste la nécessité de la parole. Parler au sein du couple, avec ses proches, dans des groupes de soutien et au besoin avec des psychologues.

■ L'annonce du diagnostic

Lorsqu'un patient est diagnostiqué « Marfan », il reçoit à la fois l'explication des problèmes de santé dont il souffre et l'annonce de dangers plus grands. Il apprend que sa maladie est définitive, qu'elle pourra se transmettre à ses enfants, qu'elle le condamne à vie à un suivi médical et lui interdit certaines activités. La plupart des réactions combinent un état de choc, un déni initial, la peur – ou tout au moins la

perte du sentiment de sécurité –, la dépression et la frustration à l'idée de devoir renoncer à certaines activités. Tout cela dans un ordre et des proportions propres à chacun. Après l'annonce, les patients ont en général besoin de temps pour « s'ajuster » à la maladie d'un point de vue social, affectif, émotionnel et économique.

Paradoxalement (en apparence), le diagnostic peut aussi apporter un certain soulagement à des personnes qui souffraient auparavant sans savoir pourquoi : enfin un nom est mis sur leurs troubles. Cette « reconnaissance » de leur différence peut être la bienvenue, en particulier chez les enfants ou les adolescents. Le revers de cette médaille est l'impression d'être « embrigadé » ou « étiqueté ».

Enfin, une fois l'annonce reçue, il va falloir à son tour prévenir les autres, avec toutes les incertitudes que cela comporte. Comment le (la) conjoint(e) réagira-t-il (elle) ? Plus généralement, le regard des proches changera-t-il ? S'éloigneront-ils ? Vis-à-vis de la famille, la charge est double : il faut à la fois se révéler « différent » et être le porteur d'une mauvaise nouvelle potentielle, puisque les différents membres de la parenté ont tout intérêt à se faire examiner eux-mêmes.

« Puzzle »

D'un seul coup, j'ai tout compris... tout s'éclairait. Cette remarque optimiste d'une femme de 50 ans, récemment opérée de l'aorte, je me l'étais faite aussi il y a quelques années. Mais elle m'était sortie de la tête. Et pourtant...

C'est vrai, un jour tout s'était éclairé, comme un flash rétrospectif. Comme la pièce qui donne tout son sens au puzzle, « mon » Marfan devenait le lien, la colonne vertébrale de ces milliers de jours où je ne savais pas.

Ces années d'adolescence, puis d'âge adulte, pendant lesquelles ma taille, mon poids, ma vue, posaient questions : « On est tous petits chez nous ; mais de qui tient-il ? ». La réponse blagueuse : « du facteur », ayant fait long feu, l'interrogation restait.

Des années de repli sur soi et de solitude, intériorisation refuge. La souffrance psychologique de cette différence, attisée par les remarques stupides des uns et des autres. Et la volonté, malgré tout. Pas à pas. Et... tout le reste. Donc un jour, tout s'est mis en place. Marfan, socle de ma vie ? Un comble tout de même ! Mais oui, tout, vraiment tout, s'expliquait. Rien n'avait été inutile.

Comme un formidable levier de vie, cette explication totalement objective, factuelle, avait libéré mon quotidien, passé et à venir. Une force insoupçonnée s'était amassée tout au long de ces années. Une force qui ne demandait qu'à s'exprimer. Non plus en repli, mais en ouverture, en projets. En un certain calme même.

Oui, je tenais la pièce maîtresse de mon puzzle... bien en place, comme cette femme.

Jean-Michel

■ Vivre avec le syndrome

Vivre avec le syndrome de Marfan, c'est d'abord vivre. On touche peut-être là la première grande question posée par la maladie : quelle place lui accorder ? La tentation – et le « danger » selon les intéressés – est de la laisser envahir tout le champ de la conscience, au point de cacher ou écraser toute autre préoccupation, aspiration ou problème. Ou de constituer une excuse pour ne pas entreprendre des projets...

Reste ensuite à partager la maladie. À qui l'annoncer, sachant que la nouvelle pourra modifier les rapports avec ces interlocuteurs ? Et comment réagir dans ce cas ? Questions d'autant plus préoccupantes que ces personnes sont proches ou importantes dans la vie du patient.

C'est au sein du couple que se posent les problèmes les plus aigus. Culpabilité d'engager l'autre dans sa « galère », menace permanente, interrogation au sujet des enfants présents ou à venir, contraintes diverses pèsent lourd. La parole est ici plus que jamais nécessaire, et bien souvent le recours à une écoute extérieure est souhaitable.

Moins souvent évoquée, mais tout aussi importante est la souffrance du conjoint. Outre qu'il partage la peur et les contraintes, il risque d'être enfermé dans la négation de ses propres problèmes, qu'il n'aurait « pas le droit » d'exprimer, n'étant pas malade. Il arrive aussi que naisse un sentiment de culpabilité. Culpabilité d'être en « bonne santé », d'être las de la situation, de parfois penser à partir, de ne pas « être à la hauteur », etc.

Vivre avec le syndrome de Marfan, c'est d'abord vivre.

« Un suivi médical indispensable »

De nombreux parents Marfan témoignent du refus de leurs enfants adolescents de se faire suivre sur le plan médical.

Notre famille est dans le même cas : j'ai appris à 52 ans que j'étais « Marfan », après une intervention cardiaque en urgence. Nos trois enfants (24 ans, et des jumeaux de 22 ans), ne veulent pas en entendre parler, alors que leur 1m 98 et de nombreux autres symptômes ne nous laissent pas beaucoup de doutes...

Il est vrai que pour le moment, ils vivent normalement, mais avec les risques que l'on connaît. Mais nous, parents, vivons avec cette angoisse, en plus d'une certaine culpabilité et de nombreux problèmes médicaux. Sans vouloir les angoisser outre mesure, nous aimerions tant qu'ils soient suivis ! Mais il est difficile à cet âge de prendre la décision pour eux, difficile de leur faire comprendre qu'il vaudrait mieux qu'ils sachent ce qu'il en est avant d'avoir des enfants. Mais le fait de nier semble les mettre à l'abri des risques et leur permet de vivre à l'abri des soucis...

Dominique

La maladie, l'enfant et le milieu scolaire

Être porteur du syndrome, c'est présenter un risque sur deux de le transmettre à son fils ou sa fille. Dans ces conditions, la décision de concevoir des enfants devient une suite de choix douloureux et une source d'angoisse. Si elle est prise, recourra-t-on au diagnostic prénatal ? Est-on prêt à accueillir un enfant peut-être handicapé, en tout cas fragile ? Dans l'autre sens, il faut parfois affronter l'« interdiction » d'avoir

des enfants, lorsque la grossesse représente un danger cardio-vasculaire trop important pour la mère. Admettre cette impossibilité et l'accepter est aussi une épreuve pour le couple.

Lorsque naît un enfant Marfan dans une famille atteinte, le parent porteur doit affronter un sentiment de culpabilité. Il aura peut-être besoin d'aide pour arriver à se convaincre qu'il n'est pas responsable de son ADN. Et, bien entendu, il n'est pas à l'abri du reproche que pourra éventuellement lui faire cet enfant lorsqu'il grandira...

Pour l'enfant lui-même, être atteint du syndrome signifie être différent de ses camarades, subir régulièrement des examens et des interventions, être restreint dans ses activités. Autant de sources de problèmes psychologiques. Lorsqu'en plus, il apprend ou comprend qu'il s'agit d'une maladie chronique, potentiellement dangereuse voire mortelle, et qu'il voit dans sa famille des cas plus ou moins dramatiques, il a toutes les raisons de s'angoisser.

À l'annonce du diagnostic, les parents doivent décider quand, comment et jusqu'à quel point ils expliqueront sa condition à l'enfant. Chaque situation est unique, mais la plupart des spécialistes estiment que l'enfant doit savoir tout ce qu'il est capable d'appréhender. Cela lui permet de comprendre sa différence, et de l'expliquer, au besoin, aux personnes de son choix (camarades, confident, adulte référent...).

Les enfants, et surtout les adolescents réagissent parfois à la maladie en la niant: refus des contraintes, refus du traitement et des limitations à l'activité sportive. Un problème d'autant plus délicat à régler que les parents ont eux-mêmes dû trouver un difficile équilibre entre la tendance à surprotéger cet enfant malade et la nécessité de lui faire confiance et lui laisser vivre sa vie.

Enfin, tous les enfants d'une fratrie ne sont pas systématiquement atteints. Ceci soulève en général d'énormes problèmes, qui bien souvent ne s'expriment pas spontanément. L'enfant malade peut ressentir un profond sentiment d'injustice – « pourquoi moi et pas lui ? » – ou de jalousie envers celui qui ne l'est pas. À l'inverse, ce dernier peut se sentir coupable – « pourquoi lui et pas moi ? » – ou vivre dans l'angoisse de voir la maladie se déclarer chez lui.

L'enfance, au sens large, est une période d'intense découverte et d'exploration physique et intellectuelle. C'est au cours de ces années que se forme l'image de soi et le jugement des autres est alors particulièrement important. Lorsqu'un enfant est diagnostiqué « Marfan », ou suivi en l'attente du diagnostic définitif, il se sait « différent » et se voit astreint à des traitements et interventions répétés. Il appartient aux parents – aidés du pédiatre – de lui expliquer le mieux possible ce qu'est ce syndrome, ce qu'il signifie, sans jamais le stigmatiser. Il doit en savoir assez pour pouvoir, au besoin, expliquer lui-même ce qu'il en est à ses camarades ou aux personnes qu'il aura choisies.

Pour les enfants de moins de 10 ans un très joli livre « **Bakoumba** » d'Agnès Patron aux éditions Jacob-Duverney, écrit en partenariat avec les pédiatres du Centre de Référence et l'AFSMA, permet d'entamer le dialogue entre enfants, parents et adultes. C'est un livre pour comprendre et accepter la différence, la maladie et le handicap.



Livre Jeunesse
36 pages
Prix public TTC : 13,90 €

« Sa maladie à l'école : le dire ou non ? »

Psychologue, Anne-Catherine Perret Gentil nous fait part de ce qu'elle a partagé avec les familles et les enfants lors des consultations Marfan à Bichat. Des questions et un miroir bien intéressants pour chaque parent, et qui font écho à l'article de Véronique sur le sport.

Une fois le diagnostic posé à l'hôpital, il faut repartir, il faut vivre, retourner à l'école, et y retrouver copains de classe et professeurs.

Alors, à qui le dire ? Que leur dire, et..., comment leur dire ?

À chaque âge il y a un vécu différent de la maladie, alors pas de précipitation ! Avant de se décider, et de choisir de dire ou ne pas dire, il est bon de réfléchir et de se poser les bonnes questions. C'est la meilleure façon pour trouver sa réponse. Chaque cas est particulier, chaque enfant est unique, chaque famille a son histoire, chaque école est différente, alors évidemment, il n'y a pas de recette unique de comportement à avoir vis-à-vis de l'école.

L'enfant : « je veux être comme les autres »

Avant de choisir de dire ou de ne pas dire, il faut discuter avec l'enfant. Quel est son souhait ? Qu'attend-il d'une telle démarche ? Quelles conséquences pense-t-il que celle-ci aura sur ses rapports avec ses copains, et avec ses professeurs ? En général, l'enfant souhaite rester dans le groupe, être comme les autres. Est-ce compatible avec l'information donnée concernant sa maladie ?

Ces questions sont l'occasion d'une discussion entre parents et enfant, il faut la vivre comme un moment riche d'échange et de partage.

Écouter l'enfant, le respecter, le comprendre, c'est une première étape avant de décider de dire ou ne pas dire sa maladie à l'école.

Les parents : le souci de toujours faire « le mieux »

C'est toujours dans un souci de faire « le mieux » pour leur enfant que les parents s'apprentent à rencontrer l'équipe enseignante de celui-ci. Mais ils doivent penser à eux-mêmes : seront-ils capables d'affronter les questions inévitables en retour des informations qu'ils auront communiquées sur l'état de santé de leur enfant ?

Quelles conséquences leur parole aura-t-elle sur le comportement des enseignants ou sur l'attitude des autres élèves ? Pensent-ils que la vie

à l'école de leur enfant en sera facilitée ou qu'au contraire leur enfant sera stigmatisé parce que l'entourage « saura » ?

Avant de décider de dire ou de ne pas dire, les parents doivent aussi prendre en compte leurs capacités d'assumer cette décision.

L'enseignant : l'interlocuteur privilégié

Une fois la décision prise de dire, c'est en général l'enseignant, le maître, le professeur principal, qui devient le premier interlocuteur. C'est à lui que l'on va dire, lui qui est au contact direct de l'enfant au quotidien. Il faut bien sûr réfléchir à ce que l'on va lui dire, mais laisser le naturel s'exprimer est aussi une bonne chose. Ce qui est sûr, c'est que l'enseignant, qui ne s'y attend pas, se trouve face à une information lourde de conséquences, qui le touche : il faut donc lui laisser du temps pour l'intégrer.

L'enseignant peut en effet naturellement surprotéger l'enfant, et/ou l'exclure involontairement ; son comportement peut devenir inadapté, souvent par excès d'attention. Ce sont surtout ces craintes de comportement maladroit de l'enseignant vis-à-vis de l'enfant que les parents doivent exprimer, car pour la maladie elle-même et les mesures pratiques qui en découlent, les choses sont prises en charge ailleurs.

Les copains : la richesse de l'enfance

Les enfants ne sont pas tendres entre eux, ils ne se font pas de cadeaux, ce n'est pas nouveau. Ce sont eux qui peuvent, volontairement ou non, blesser l'enfant atteint du syndrome, et renforcer son isolement. Mais ce sont aussi ces enfants qui vont pourtant lui donner sa chance, celle d'être comme tout le monde, de s'intégrer au groupe et de se faire une place.

Dire, une expérience qui fait grandir

Finalement, c'est tout ce qui se passe avant la décision de dire ou de ne pas dire qui représente une expérience enrichissante. Bien préparée, la décision de dire ou non à l'école que son enfant est atteint de la maladie de Marfan, ou que le diagnostic est évoqué et qu'il sera probablement confirmé dans quelques années, devient naturelle et prend sens. Toute la réflexion qui précède cette décision de dire à l'école ou non permet aux parents et à l'enfant d'en ressortir grandis, responsabilisés, et allégés d'un fardeau qu'ils peuvent désormais plus facilement partager.

Devons-nous restreindre l'activité de notre enfant diagnostiqué « Marfan » ? C'est souvent la première question que se posent les parents. Les chocs, les activités violentes ou physiquement intenses sont effectivement à éviter, mais il n'est pas recommandé de trop restreindre l'activité d'enfants qui ont besoin de jouer comme les autres. La discussion et, éventuellement, le soutien des médecins aideront les parents à déterminer une ligne de conduite adaptée au cas particulier de chaque enfant.

À l'adolescence, l'image du corps devient essentielle. On pourra alors envisager des interventions « cosmétiques » : lentilles de contact plutôt que lunettes, éventuellement chirurgie orthopédique (pectus)... Par ailleurs des traitements à visée symptomatique pour freiner la grande taille peuvent être envisagés : Sandostatine ou Somatuline de préférence ou stéroïdes sexuels.

Les enfants porteurs du syndrome de Marfan fréquentent la même école que les autres. En effet, les problèmes cliniques associés ne justifient pratiquement jamais l'inscription dans une institution particulière. Il faut cependant prévenir les enseignants et les personnels d'encadrement car le syndrome a des conséquences dont ils devront tenir compte. **Un dépliant « Enfants Marfan à l'école »** de l'AFSMA est à la disposition des parents et des enseignants.

Outre des difficultés visuelles, souvent négligées ou passées inaperçues dans la petite enfance, ces enfants ont souvent des problèmes de motricité fine et de coordination, qui s'améliorent en général après une prise en charge psychomotrice. Il faut également tenir compte des éventuels effets secondaires des médicaments. Les bêtabloquants, en particulier, peuvent provoquer une sensation de fatigue nuisant à la concentration, au point qu'il est parfois

nécessaire d'ajuster le traitement.

En revanche, le syndrome de Marfan n'est en aucun cas synonyme de retard mental ou intellectuel. Ces enfants ont un quotient intellectuel, des capacités d'intégration et de compréhension parfaitement « normaux ». Si l'enfant éprouve des difficultés en classe, il faut penser à évaluer sa vision, revoir les traitements médicamenteux et se poser la question de ses rapports avec ses camarades. Bien évidemment, l'éducation physique sera adaptée: l'élève sera dispensé des exercices intenses, des sports de contact, des tests de capacités. Il vaut cependant mieux ne pas l'exclure totalement de ces cours, ce qui renforcerait un sentiment de différence déjà difficile à vivre. Une participation active à l'arbitrage ou au chronométrage est une excellente solution.

Témoignages

« Vive les manchons...! »

Une institutrice du Nord nous a envoyé une demande par mail concernant un de ses élèves de CP. Plusieurs personnes de l'association lui ont répondu pour lui donner des idées et conseils pratiques. Ces échanges intéresseront sûrement les parents.

Lisa, Institutrice

Mon souci majeur actuellement pour cet enfant (il est en CP) est l'écriture. Il met toute sa bonne volonté pour bien écrire et veut, pour tout, se débrouiller par lui-même. Cependant, je constate chez lui une très grande « fatigabilité » au niveau de ses mains. Existe-t-il du matériel adapté au niveau de l'écriture: crayons spéciaux, des guides écritures comme il en existe pour les mal voyants? Est-il préférable de travailler avec des lettres ou des mots aimantées par exemple, en parallèle de l'écriture proprement dite, ou au contraire

insister sur la prise en main du stylo ? Quel type d'écriture vaut-il mieux travailler avec lui (script ou cursive ?) Pour ma part, je trouve que mon élève est plus à l'aise avec l'écriture script que l'écriture cursive (où il retrouve beaucoup de courbes). J'aurais aimé avoir l'avis de personnes adultes ou d'enfants plus grands atteints de la maladie de Marfan pour me donner leur opinion : utilisent-ils maintenant plus l'écriture scripte que cursive dans la vie quotidienne ? Cela pourrait peut-être m'aider pour travailler davantage telle écriture plutôt qu'une autre.

Les réponses de membres de l'association

Dans un premier temps, le mieux serait de se rapprocher de l'Inspection Académique du Nord qui dispose d'un budget « handicap » en milieu scolaire, et sans doute de quelques personnes qui peuvent étudier cette question qui n'est pas propre aux Marfan et peut concerner des handicaps de motricité de type divers. Je sais que l'Éducation Nationale dispose de matériel spécialisé : micro-ordinateur. Ensuite l'élève peut aussi disposer de plus de temps pour les activités d'apprentissage, mais cela est à appréhender avec les institutions en passant par la ou le responsable de l'école.

Christiane

Je pensais que lorsqu'on se rend compte qu'un enfant a des difficultés en motricité fine, il ne faut pas attendre le CP pour agir. On peut faire plein de petits trucs. Des jeux de doigts, des comptines mimées, des jeux de sable, de la terre, de la pâte à modeler, qui est très intéressante car elle offre une certaine résistance : on peut la rouler, la piquer, faire des petites boules, la couper avec un couteau, y graver des dessins, etc. Ensuite, on peut passer aux graphismes qui sont des exercices de manipulation du crayon : il existe des cahiers chez les libraires pour tous les âges de la maternelle (et même après). On peut les faire avec un plus gros crayon au départ (en agrandissant aussi le dessin), puis le crayon avec l'osselet, etc. L'important est que l'enfant prenne confiance en lui, pour éviter l'échec auprès des copains.

Dominique

Mon petit garçon de 6 ans vient d'entrer en CP et il est atteint du syndrome de Marfan également. Sa maîtresse de grande section m'avait dit qu'il lui serait plus facile d'utiliser des stylos (ou crayons) assez larges de diamètre. J'évite donc les stylos trop fins. Par ailleurs, elle m'avait indiqué qu'il existait, probablement en papeterie, des sortes de « grips » dans lesquels on enfle le stylo et qui ont la position des doigts « moulés » d'avance, ce qui force l'enfant à bien positionner ses doigts, et cela diminuerait aussi l'effort de préhension. Je vous envoie le lien vers un site qui en vend (voir les « manchons tri-go », « manchons grippies », « manchons solo »...) : [http://www.hoptoys.fr/Apprentissage de l'écriture-c-2_17.html](http://www.hoptoys.fr/Apprentissage_de_l'ecriture-c-2_17.html). C'est un site de professionnels et ils vendent les « manchons » par 10, mais au moins vous pourrez voir à quoi cela ressemble... avant d'en chercher en papeterie.

Hélène

Nous avons une petite Victoire, qui a 6 ans, qui rentre en CP et qui est atteinte du syndrome de Marfan. Courant 2005, l'orthopédiste nous a conseillé de voir un ergothérapeute, ce que nous avons fait. Elle a effectué un bilan, quelques séances de rééducation ont suivi : renforcement du tonus musculaire digital, dissociation des doigts, préhension du crayon et coordination œil/main. Victoire a fait des progrès remarquables au long des 8 séances. Des manchons lui ont été prescrits : ce sont des caoutchoucs qui s'enfilent dans différents crayons. Victoire a utilisé ses manchons durant la grande section, et sa maîtresse les a même utilisés pour d'autres enfants qui pouvaient en avoir besoin.

René

J'ajouterai une piste. Il est peut-être intéressant de monter un programme d'accueil individualisé pour cet enfant (P.A.I) en demandant à l'assistante sociale scolaire d'aider pour monter le dossier.

Anne-Lise

La maladie et le sport

Quel sport pratiquer et comment? C'est la question que se posent tous les porteurs du syndrome, en particulier les jeunes. Pour eux comme pour tout le monde, la pratique régulière d'un exercice physique est un facteur de bien-être physique et psychique. Ils devront cependant adapter leur pratique – le plaisir plutôt que la compétition, la marche plutôt que le sprint – pour trouver un équilibre entre bénéfiques et risques.

Tous les efforts ne sont pas équivalents. On distingue ainsi les activités statiques (dites isométriques), où le muscle se contracte sans mouvement contre une résistance, comme l'haltérophilie, et les activités dynamiques (ou isocinétiques), où le corps – ou un grand nombre de muscles – est en mouvement et n'a pas à vaincre de résistance, comme la course ou la natation. Au cours de ces dernières, le diamètre des vaisseaux sanguins augmente, si bien que le débit cardiaque plus élevé n'entraîne pas d'augmentation importante de la pression artérielle.

Enfin, certains sports (rugby, boxe, tennis...) impliquent des contacts avec les autres joueurs, des chocs, des arrêts ou changements brusques de direction et sont, de ce fait, à proscrire.

Classification des sports pour les porteurs du syndrome de Marfan

Sports autorisés sans restriction

billard • bowling • cricket • golf • tir à la carabine ou à l'arc • thaï chi • yoga

Sports autorisés en dilettantes (compétition exclue)

base-ball • cyclisme • danse • équitation • course (footing) • marche • natation • ping-pong • voile • ski de fond

Sports interdits

haltérophilie • athlétisme • arts martiaux • aviron • badminton • basket • bobsleigh • boxe
canoë-kayak • course auto ou moto • décathlon • escalade • escrime • football • gymnastique
handball • hockey • luge • musculation • planche à voile • plongée sous-marine avec bouteilles ou apnée
plongeurs • rugby • squash • ski alpin • ski nautique • sprint • sports de combat • step • tennis

À pratiquer avec les enfants calmement

jeux de volants • football • tennis en double • volley-ball

Oui, mon fils va à la piscine, et il aime cela !

Comme il semble loin le jour nous nous avons appris que notre petit garçon alors âgé de cinq ans était atteint du syndrome de Marfan. Comme il fut long le chemin pour arriver à en parler sans que la gorge ne se serre et que les yeux ne se mouillent (heu... ce n'est pas toujours le cas...). Comme il est bon ce temps où quelqu'un m'a dit « mieux vaut se préparer au meilleur, car même si on se croit préparé au pire, on ne l'est jamais vraiment ».

Le temps passe, et j'ai assisté pour la troisième fois au rendez-vous annuel de l'Association. J'y ai pris un plaisir encore plus grand. Je croyais pourtant que c'était déjà si formidable et enrichissant les deux premières fois que cela ne pouvait être mieux. Mais si... la sensation que l'on n'est pas isolé, l'expérience de chacun racontée comme lors d'un repas entre amis où tout le monde parle en confiance ; ces choses-là apportent tant, elles m'ont rendu plus forte.

Merci à tous ceux qui partagent et j'encourage vraiment ceux qui n'osent pas, ceux qui ne veulent pas, à faire cette démarche.

Alors, quand Jean-Michel m'a proposé, à moi aussi, de partager mon expérience ; je me suis tout d'abord dit : « Allons, c'est juste une petite astuce, une chose simple, cela ne vaut pas le coup ». Mais si... tout ce qui peut rendre la vie plus facile, ou moins « cruelle » mérite d'être dit.

Mon petit garçon a la « morphologie Marfan ». La piscine avec l'école n'est absolument pas interdite d'un point de vue physique. Mais a-t-il vraiment envie de montrer son corps frêle ? Chacun accepte plus ou moins son corps. Il serait plutôt de ceux qui, en tous les cas, ne montrent pas trop qu'il se sent différent. Alors, oui, physiquement, cela pourrait effectivement ne poser aucun problème.

Malgré tout, il se « refroidit » tout de suite. Il était impossible pour lui de « tenir » une séance d'une demi-heure, sans être frigorifié. Un maître nageur nous a alors suggéré d'acheter une combinaison en néoprène. Évidemment, porter une combinaison, alors que tous ces camarades sont en maillot de bain, c'est s'afficher différent. Les moqueries ont été inévitables, mais elles sont venues de ceux qui s'étaient moqués déjà quand il était en maillot de bain. Que dire de

son nouveau confort! Il peut enfin aller à la piscine, sans être obligé de sortir, les lèvres bleues, au bout de dix minutes.

Je crois vraiment que sa combinaison le protège au sens propre mais aussi au sens figuré. Pour le bien-être qu'elle lui procure, je me suis dit que son expérience méritait effectivement qu'on en parle.

Laurence

La maladie et la grossesse

Le syndrome de Marfan et la grossesse ne sont pas incompatibles. Simplement, la future mère devra alerter son médecin pour recevoir une information complète, subir un examen cardiaque et envisager un suivi adapté. Chaque cas est particulier mais, de manière générale, on estime que le risque cardio-vasculaire est faible si le diamètre de l'aorte reste inférieur à 40 millimètres. Au-delà, ou en cas d'insuffisance cardiaque, la grossesse est déconseillée. L'opération préventive de l'aorte doit être discutée avec le chirurgien cardiaque, le gynécologue et le cardiologue. Enfin, on recommande en général aux femmes porteuses du syndrome d'avoir leurs enfants le plus tôt possible, là encore pour minimiser les risques cardio-vasculaires.

Le suivi de la grossesse comprend une surveillance échocardiographique rapprochée – environ toutes les 6 à 8 semaines au début puis tous les mois à partir du 6^e mois – qui devra se poursuivre quelques semaines après l'accouchement. Une augmentation brusque du diamètre aortique amènera la plupart du temps à interrompre la grossesse. S'il n'est pas déjà suivi, il faut également mettre en place un traitement aux bêtabloquants.

L'accouchement se déroule toujours dans des unités habituées aux grossesses « à risque ». Il doit être le moins pénible possible, mais le syndrome de Marfan ne nécessite pas le recours à la césarienne. Une exception : lorsque le diamètre de l'aorte atteint des valeurs importantes, on recommande un accouchement par césarienne vers la 38^e semaine de grossesse. Lors d'un accouchement par voie basse, sous péridurale, il faut prendre en compte les problèmes de déviation de la colonne vertébrale, qui peuvent rendre la péridurale, difficile voire impossible. Des hémi-anesthésies peuvent aussi exister. Des décollements de rétine peuvent aussi se manifester, suite aux efforts.

Les risques d'endocardites associés au syndrome de Marfan amènent à administrer un traitement antibiotique au moment de l'accouchement (après la délivrance pour ne pas affecter le bébé). Des précautions particulières sont prises pour éviter les hémorragies post-délivrance. Enfin, il ne faut pas, sous prétexte d'un souhait d'allaitement, suspendre ou changer un traitement bêtabloquant au moment ou au décours de l'accouchement (la plupart des bêtabloquants passent dans le lait). Il est fondamental que l'aorte soit protégée au cours de cette période critique.

Les porteuses de valves cardiaques mécaniques suivent à vie un traitement anticoagulant. Or, ces molécules sont dangereuses au cours de la grossesse car elles peuvent provoquer des malformations du fœtus et entraîner des hémorragies. Il convient alors de modifier ce traitement en concertation avec son cardiologue et gynécologue dès le début de la grossesse.

La maladie et le milieu professionnel

D'un point de vue professionnel, le syndrome de Marfan ne pose aucun problème particulier s'il

est correctement pris en charge. Seuls les métiers exigeant des efforts physiques intenses sont exclus : terrassier, déménageur, sportif de haut niveau, plongeur sous-marin... Il arrive cependant que l'atteinte oculaire ou les effets secondaires des traitements médicamenteux imposent des limites, ce qui n'est pas spécifique du syndrome.

Prise en charge médico-sociale

■ Faire reconnaître son handicap

Faire reconnaître « officiellement » son handicap par les instances compétentes est une démarche difficile à admettre pour l'intéressé ; elle est cependant incontournable pour pouvoir faire valoir ses droits, en termes de prestations et d'insertion professionnelle. Cette reconnaissance relève en France depuis la Loi du 11 février 2005 de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (M.D.P.H.) et de la Commission pour l'Autonomie des Personnes Handicapées (C.A.D.P.H.). Cette commission est présente dans chaque département.

> Être handicapé, ça veut dire quoi ?

L'organisme cité ci-dessus est chargé de déterminer un taux d'invalidité de la personne demandeuse, c'est-à-dire d'évaluer la difficulté d'accès à l'emploi et dans les actes de la vie quotidienne des personnes en fonction de leur handicap. Ce taux peut être réévalué, parce qu'on a affaire en général à des maladies évolutives. La notion de handicap est difficile à cerner ; l'Organisation mondiale de la Santé a néanmoins élaboré une classification, une grille d'évaluation qui a été adoptée par la C.A.D.P.H. Suite à cette évaluation, le secret médical est préservé : ce qui signifie que si la personne ayant été reconnue à X % de taux d'invalidité ne souhaite pas faire valoir ce taux et ce statut dans le cadre de son travail, rien ne l'y oblige.

Définition légale du handicap :

la loi du 11 février 2005 définit le handicap dans toute sa diversité. L'article 2 stipule que « constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou trouble de santé invalidant. »

Attention :

le taux d'invalidité déterminé par la C.A.D.P.H. n'a pas de correspondance avec celui fixé par la Sécurité sociale.

> Une commission départementale

Dans chaque département a été créée une Commission pour l'Autonomie des Personnes Handicapées. Cette commission est composée de représentants des associations de handicapés, des syndicats de salariés et d'employeurs, de représentants des structures s'occupant des handicapés, de représentants du département (dont un médecin désigné par la D.D.A.S.S), des services de l'état, des organismes de protection sociale, d'associations des parents d'élèves.

Ses missions

Apprécier si l'état de la personne handicapée, enfant, adolescent ou adulte en fonction de l'évaluation du taux d'incapacité, justifie l'attribution :

• d'une allocation

- *En ce qui concerne l'enfant* : l'A.E.E.H. - et éventuellement d'un complément, destinés à compenser, pour partie, les dépenses supplémentaires qu'occasionne l'éducation d'un enfant handicapé.
- *En ce qui concerne l'adulte* : l'A.A.H. (le taux d'incapacité reconnu doit être supérieur à 80 %) et éventuellement une majoration ou d'un complément de ressources de la prestation de compensation, attribuée en fonction du projet de vie de la personne.
- *En ce qui concerne les enfants et les adultes* : la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) est une allocation permettant de compenser financièrement les besoins particuliers, notamment les aides humaines, animalières et autres frais liés au handicap (comme par exemple l'aménagement du véhicule ou du domicile). Initialement destiné aux adultes, le droit à la PCH est désormais ouvert aux enfants de moins de 20 ans. L'AAEH et la PCH compensent le même type de dépenses en rapport avec le handicap, mais les conditions d'attribution

et modes de calcul sont différents.

Sont pris en compte les besoins en :

- aide humaine,
- aide animalière,
- aménagement du logement, du véhicule,
- les surcoûts liés au transport, aux dépenses non prises en charge par la Sécurité sociale ou les mutuelles,
- les dépenses spécifiques ou exceptionnelles (prise en charge psychologique, ergothérapie etc.).

L'attribution de ces prestations est aussi soumise à des conditions administratives d'ouverture de droit définies par la Loi (âge, ressources...).

- **d'une carte d'invalidité** (le taux d'incapacité reconnu doit être > à 80 %) ou de priorité ou de stationnement.

Se prononcer sur l'orientation de la personne handicapée enfant ou adulte.

Parcours de scolarisation : enseignement général avec aide d'un service ou établissement adapté en fonction des besoins de l'enfant. Cette décision s'impose aux établissements. Par ailleurs, les parents, de l'enfant ou de l'adolescent handicapé, ou son représentant légal peuvent faire connaître leur préférence pour un établissement ou un service, que celui-ci soit ou non localisé dans le département de la commission.

Parcours professionnel : reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, reclassement professionnel, formation, travail (milieu normal, milieu adapté en fonction des besoins de la personne). La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé peut être intéressante dans la mesure où il donne accès à un réseau spécifique de recherche d'emploi. Des cellules de maintien à l'emploi existent dans chaque département, au sein des M.D.P.H. La démarche consiste à se rapprocher de ces cellules

afin d'être à même de faire une proposition à votre employeur pour un maintien en poste malgré la survenue ou l'aggravation d'un handicap. Cette démarche peut être appuyée par la médecine du travail.

La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé

La M.D.P.H. envisage divers paramètres, tels que la nature, l'importance du handicap, l'aptitude à occuper un emploi. Ceci a une incidence sur la manière dont est pris en compte le travailleur handicapé par l'entreprise dont il est salarié au vu de l'obligation d'emploi instaurée par la Loi de 1987. L'employeur peut bénéficier d'aide au maintien dans l'emploi de la personne handicapée.

L'orientation de la personne handicapée vers un reclassement

La M.D.P.H. se prononce en faveur d'une orientation vers : le milieu ordinaire du travail, il appartient alors à la personne de trouver un emploi ; l'accomplissement de stages professionnels ; ou une entreprise adaptée ; ou encore un établissement d'accueil ou d'hébergement. Elle désigne alors les établissements ou les services concourant à la rééducation, au reclassement et à l'accueil des adultes handicapés. La décision de la M.D.P.H. s'impose à ces établissements ou ces services dans la limite de la spécialité au titre de laquelle ils ont été autorisés. De même que pour les établissements d'éducation spécialisée, la personne handicapée peut faire connaître sa préférence pour un établissement ou un service dans la catégorie désignée.

> Où se renseigner ?

Un dossier de « demande d'une personne adulte handicapée » est à adresser à la M.D.P.H. accompagné des documents complémentaires nécessaires, notamment un certificat médical qui fait état d'un

Le Cahier d'Orphanet

« *Vivre avec une maladie rare en France : Aides et Prestations* »
peut vous être particulièrement utile.

Il est téléchargeable :

[www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/
Vivre_avec_une_maladie_rare_en_Fance.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_Fance.pdf)

**En cas de difficultés une aide peut être demandée
à Santé Info Droits 0 810 004 333**

diagnostic médical, d'un repérage des déficiences et d'une évaluation des incapacités, et le cas échéant, la déclaration de ressources. Les formulaires sont disponibles dans les M.D.P.H. (l'adresse peut en être demandée à la mairie ou à la préfecture). Il est intéressant de joindre au dossier de demande un exemplaire du Protocole de Diagnostic et de Soins (PNDS) Marfan édité par la Haute Autorité de Santé.

■ **Le 100 % Sécurité sociale** (ALD 31)

> **Règle générale**

Il est important de savoir que le 100 % ne concerne que l'affection listée et les soins en rapport. Il ne s'applique qu'au tarif de responsabilité fixé par la caisse de sécurité sociale. Il peut être établi par le médecin traitant (parcours de soins coordonné) ou le centre de référence. Il est important de détailler les atteintes dont souffre le patient et les traitements nécessaires, non seulement au niveau cardiaque mais aussi au niveau des autres atteintes si besoin. Les conditions de cette prise en charge à 100 % soulignent la nécessité d'avoir aussi une couverture complémentaire (mutuelle).

> **Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une Maladie Rare**

Un travail avec la Haute Autorité de Santé (HAS)

et le Centre National de Référence Marfan et de l'AFSMA a permis, fin 2008, la mise en place d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les Syndromes de Marfan et Apparentés. Ce guide est opposable à tous les médecins assurant le suivi d'un patient Marfan ou apparenté ainsi qu'aux organismes sociaux. Son immense intérêt est de permettre une prise en charge globale des frais liés aux manifestations du syndrome, et non plus affection par affection. De plus, il indique au médecin traitant des recommandations de suivi et de traitements.

Ce PNDS est téléchargeable sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_676981/ald-n-31-syndromes-de-marfan-et-apparentes.](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_676981/ald-n-31-syndromes-de-marfan-et-apparentes)

L'association le tient à disposition.

■ Les assurances

> Complémentaire santé

Outre les actes chirurgicaux, tous les actes, liés au syndrome peuvent faire l'objet de remboursement à 100 %. Certains frais restant à charge peuvent être assurés soit à titre individuel (auprès d'assureurs ou de mutuelles complémentaires, ou bien par la Cmu) soit dans le cadre de contrats souscrits par les entreprises pour leurs salariés.

Aujourd'hui, en raison d'une politique d'incitation fiscale visant à une meilleure mutualisation des dépenses de santé, la quasi-totalité des contrats d'assurance complémentaire santé souscrits à titre individuel possèdent les 3 caractéristiques suivantes :

- Ils sont dits « solidaires », c'est-à-dire que, d'une part, on les souscrit sans questionnaire médical quels que soient son âge et son état de santé, et que d'autre part, une fois le contrat souscrit, le tarif appliqué ne dépend pas du niveau de dépenses de l'assuré.

- Ils sont dits « viagers », c'est-à-dire que l'assuré ne peut en aucun cas être exclu du contrat pour cause de dépenses excessives.
- Ils sont dits « responsables », c'est-à-dire qu'ils favorisent les remboursements des actes faits dans le cadre du parcours de soins (médecin traitant), mis en place par la réforme de la « sécu » d'août 2004.

Dans les contrats collectifs, c'est-à-dire souscrits pour vous par votre entreprise, il n'y a pas non plus de sélection médicale à l'entrée, le tarif ne dépend pas non plus de l'état de santé, les contrats sont la plupart du temps « responsables », par contre, on ne peut parler de contrats viagers puisqu'on en est, en général, exclu en quittant l'entreprise.

> Emprunts immobiliers et assurances

Les contrats des banques. En même temps que le prêt, les banques proposent la souscription du contrat qu'elles ont négocié avec un assureur. Ce sont des contrats dits « de groupe » et spécifiques aux prêts. Lorsqu'il y a un « problème » de santé, elles sont tenues de proposer l'application de la Convention AREAS. Cette loi rend obligatoire – bien sûr si l'emprunteur le souhaite – la mise en œuvre d'une procédure qui permet d'aller le plus loin possible dans la recherche d'une solution d'assurance. Cela ne veut pas dire qu'une solution effective, et supportable financièrement, sera forcément trouvée, mais cela donne une chance supplémentaire. Chacun est donc en droit d'en demander l'application (site: www.aeras-info.fr).

Les contrats individuels. À défaut, ou en parallèle de la démarche auprès de la banque, il est également possible de chercher un contrat individuel. En effet, une banque ne peut absolument pas obliger un emprunteur de passer par elle pour l'assurance liée au prêt, mais attention : l'état de santé risque d'être un obstacle et l'ap-

Fausse déclaration
Vraiment à ne pas faire !
Toute occultation des manifestations de syndrome lors des réponses au questionnaire médical peut être très grave de conséquences. En cas de décès ou d'invalidité, il est probable que l'assureur apprendra la fausse déclaration.
Les conséquences ? La garantie ne jouera pas et il appartiendra à l'emprunteur – ou à son conjoint – de rembourser le capital restant dû à la banque, quitte à vendre d'urgence le bien pour faire face.

plication de la Convention AERAS se révélera donc la meilleure solution.

Délégation d'un contrat d'assurance-vie. La délégation consiste à désigner quelqu'un comme bénéficiaire d'un contrat en cas de décès (puisqu'en cas d'invalidité, c'est l'assuré lui-même qui est bénéficiaire). Il est donc possible de désigner la banque. Une banque ne peut pas refuser une délégation. Bien sûr, l'emprunteur doit déjà être titulaire d'un contrat, soit à titre individuel, soit via son entreprise (nombre d'entreprises ont souscrit pour leurs salariés un contrat groupe qui garantit les frais de soins, le décès et l'invalidité). Attention ! ce type de contrats vise habituellement à protéger la famille en cas de décès, et l'assuré en cas d'invalidité. Ce type de décision doit donc intégrer le fait qu'en cas de décès ou d'invalidité, l'emprunteur ne sera pas – ou son conjoint ne sera pas – contraint de vendre le bien une fois la banque remboursée, pour avoir un complément de revenu pour vivre. Bien sûr, plus le temps passe, plus le capital dû à la banque diminue. C'est donc une autre possibilité, à utiliser avec une grande attention, en impliquant le conjoint dans la réflexion.

L'assurance sur une seule tête. Il est possible également de n'assurer que le conjoint, par le contrat de la banque ou en contrat individuel. La seule contrainte est alors que le revenu du conjoint permet de faire face, seul, aux mensualités. Ce n'est pas fréquent, mais cela mérite quand même d'être signalé.

Hors assurances : le tiers garant. En dehors de l'assurance, la principale solution est celle du « tiers garant », souvent quelqu'un de la famille. Cela va donc de la caution pure et simple (le garant interviendra si l'emprunteur ou ses héritiers ne peuvent honorer les traites), au nantissement d'un des biens du garant. Cette solution peut être mixée avec la solution « assurance une tête » pour la partie non assumée par le revenu du seul conjoint.

Informations utiles

Les consultations spécialisées

■ Centre national de référence Marfan

Hôpital Bichat

Pr. G. Jondeau - 6^e étage Nord
46 rue Henri Huchard - 75018
Paris
Tél. : 01 40 25 68 11
www.marfan.fr

■ Centres de compétence en province

*Maladies de la Trame Conjonctive
Syndrome de Marfan*

BORDEAUX - C.H.U.

Groupe Hospitalier Pellegrin
Génétique Médicale
Dr Marie-Ange Delrue
Bâtiment École de Sages-Femmes,
3^{ème} étage - Place Amélie Raba
Léon
33073 Bordeaux cedex
Tél. : 05 56 79 61 31 ou 59 52

DIJON - C.H.U. Hôpital d'Enfants

Génétique Clinique
Pr. L. Olivier-Faivre
10, Bd du Ml de Lattre de Tassigny
BP 77908 - 21079 Dijon cedex
Tél. : 03 80 29 53 13

LYON - C.H.U. Hôpital de l'Hôtel

Dieu - *Génétique Clinique*
Pr. H. Plauchu
1 Place de l'Hôpital - 69288 Lyon
cedex 02 - Tél. : 04 72 41 32 93

MARSEILLE - C.H.U.

Hôpital de la Timone Enfants
Génétique Clinique
Dr Collignon
264 rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5
Tél. : 04 91 38 67 49 ou 46 04

NANCY

C.H.U. Hôpital d'Enfants de
Brabois
Médecine Infantile
Pr. B. Leheup
Rue du Morvan
54511 Vandœuvre les Nancy cedex
Tél. : 03 83 15 47 48

RENNES

C.H.U. Hôpital Sud
Génétique Clinique
Pr. Sylvie Odent
16 Bd de Bulgarie - BP 90347
35203 Rennes cedex 02
Tél. : 02 99 26 67 44
Fax : 02 99 26 67 45

TOULOUSE

C.H.U. Hôpital des Enfants
Service d'Endocrinologie
Pr. M. Tauber
330 av. de Grande-Bretagne
TSA 70034
31059 Toulouse cedex 9

■ Autres Consultations parisiennes

HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

*Consultation Génétique,
Bât. Pinel - Consultation des
maladies Anévrysmales*
Dr Philippe Charron
43/87 bld de l'Hôpital
75013 Paris
Tél. : 01 42 16 13 47

INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS

Département Vasculaire
Dr S. Anidjar
42 Bd Jourdan - 75014 Paris
Tél. : 01 56 61 67 03

L'association

L'Association Française du Syndrome de Marfan a été créée en 1995. Elle est devenue l'Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés en 2008.

Ses trois missions principales sont :

- *L'information et le soutien auprès des familles atteintes*, par des permanences téléphoniques, un site Internet, un bulletin trimestriel, des dépliants spécifiques, un fascicule pour l'usage des bêtabloquants, un Rendez-vous Annuel où personnes atteintes et médecins se rencontrent, des réunions en province pour permettre aux familles d'échanger et de s'informer, etc.
- *L'information vers le corps médical et les médias*, par les moyens ci-dessus, des communiqués de presse, etc. Ces actions lui ont permis peu à peu d'être reconnue comme un partenaire pertinent, en démontrant la valeur ajoutée d'un travail en commun, au bénéfice de tous et surtout des patients.
- *Le développement d'initiatives destinées à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes, par exemple :*
 - pour encourager la prévention des dilatations aortiques, et en collaboration avec le conseil médical et scientifique, élaboration, en 2005, de Recommandations sur l'utilisation des bêtabloquants, dont l'efficacité n'est plus à démontrer.
 - mise au point d'une carte de soins et d'urgence en partenariat avec le Ministère de la santé et Orphanet,
 - participation à l'écriture de la fiche urgence pour le syndrome de Marfan d'ORPHANET,
 - en étant partie prenante et très active à l'Alliance Maladies Rares, pour faire aboutir notamment le Plan Maladies Rares,
 - en ophtalmologie, initialisation, en 2008, d'un travail de consensus et de bonnes pratiques diagnostiques (degré de sub-luxation du cristallin) et thérapeutiques (techniques de remplacement).

Même si le Syndrome de Marfan reste sous-diagnostiqué, l'association délivre aujourd'hui un message d'espoir : lorsqu'elle est diagnostiquée tôt, bien suivie, bien traitée – notamment par les bêtabloquants, instaurés avant que les dégâts tissulaires soient installés – la maladie permet une vie de bonne qualité, presque aussi longue que celle de la population générale et ainsi mieux « VIVRE MARFAN ».

Pour en savoir plus ? Pour connaître les documents existants ?

www.vivremarfan.org

LE RÉSEAU

■ Centre National de Référence	www.info.uvsq.fr/hebergement/marfan/
■ Alliance Maladies Rares	www.alliance-maladies-rares.org
• Maladies Rares Info Services au	0 810 631 920
• Santé Info Droit au	0 810 004 333
ou au	01 53 62 40 30
■ Orphanet	www.orphanet.fr
■ Eurordis	www.eurordis.fr
■ International Federation Marfan Support Organizations (IFSMO)	www.marfanworld.org
■ European Marfan Network Support	www.marfan.de/emsn/
■ Etats-Unis	www.marfan.org
■ Royaume-Uni	www.hopkingschildrens.org

Les autres sources d'information

SITES INSTITUTIONNELS

■ Maladies Rares Info Services	www.maladiesraresinfo.org
■ Ministère de la santé	www.sante.gouv.fr
■ Ministère de la recherche	www.recherche.gouv.fr
■ Handicap	www.handicap.gouv.fr www.travail-solidarite.gouv.fr
■ Assurance	www.aeras-infos.fr
■ Communauté européenne	http://europa.eu
■ Institut des maladies rares	www.institutmaladiestares.netmaladiesrares.net
■ Haute Autorité de Santé	www.has.fr
■ Le CISS (collectif interassociatif sur la santé)	www.leciss.org

Ce livret a été réalisé par l'**AFSMA**, Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés, en étroite collaboration avec les médecins du **Conseil Médical et Scientifique** qu'elle remercie vivement.

Merci également à **Orphanet**, **service de l'INSERM**, portail européen des maladies rares et des médicaments orphelins, pour sa participation.

Texte d'origine : Patrick Philippon - Illustrations : Jacques Trocmé

AFSMA - siège social - Torcy 77200
adresse postale : 6 rue de la République - 78600 Maisons-Laffitte
Tél. : 01 39 12 14 49 - afsm@vivremarfan.org

La Fondation Groupama pour la santé participe à la protection de l'environnement en utilisant un site «imprim'vert» et des papiers issus de forêts gérées durablement et en finançant le recyclage des imprimés par la taxe Ecofolio - Photos : DR
Réf. : 218 628 - Impression : ?????????? - Dépot légal : Septembre 2009 - ISBN : en cours



Faire connaître le syndrome de Marfan est l'un des buts principaux de notre association. Dès sa création, une politique volontariste de communication a été menée, par la diffusion d'informations à travers dépliants, bulletins trimestriels *Vivre Marfan*, et

par la collaboration avec les médias. Puis l'idée d'une information très complète sur cette pathologie, à travers l'édition d'un fascicule, s'est imposée aux membres du Conseil d'administration. Un livret pour les familles et un autre pour le corps médical et paramédical ont d'abord mobilisé nos énergies. Mais au cours de l'écriture, il s'est révélé qu'un seul document lisible et utilisable par tous conviendrait.

Ce fascicule, résultat du travail et de la volonté des membres du Conseil d'administration et du Conseil médical et scientifique de l'AFSMA, a vu le jour en 2004.

Aujourd'hui, en continuité de notre partenariat avec la Fondation Groupama pour la santé, l'Association peut vous présenter un nouveau fascicule renouvelé et mis à jour. C'est avec une immense fierté que je le présente et vous en recommande la lecture.

Je sais que vous tous, malades, familles, professionnels, trouverez dans ces pages des réponses à vos questions et attentes. Ce document devrait être une référence pour toutes les personnes concernées par le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés. Il doit permettre, en apportant une meilleure connaissance de ces pathologies, des traitements et des précautions de vie, de mieux « vivre Marfan ».

Paulette Morin,
*présidente de l'AFSMA
et porte-parole d'Alliance Maladies Rares*

Professeur Guillaume Jondeau

Coordinateur du Centre National de Référence
des syndromes de Marfan et Apparentés

Hôpital Bichat à Paris



Les progrès sur les syndromes de Marfan et Apparentés ont été majeurs

ces dernières années :

- progrès dans la diffusion des connaissances,
- progrès dans la prise en charge des patients grâce au progrès de la chirurgie et de la médecine,
- progrès dans la compréhension de la pathologie.

Ceci a permis de gagner 30 ans d'espérance de vie au cours des 30 dernières années, et le nombre important des publications originales (plus de 200 en 2008, probablement autant sur les syndromes apparentés) illustre que le chemin n'est pas fini !

Cette monographie fait un point d'étape et favorisera, nous l'espérons, la (re)connaissance de ces syndromes par les médecins, comme par les patients.

Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés

Siège social : 77200 Torcy

Adresse postale : 6 rue de la République

78600 Maisons-Laffitte

Tél. : 01 39 12 14 49

afsm@vivremarfan.org