

## Nouveautés dans le syndrome de Marfan<sup>☆</sup>

### Recent progress in Marfan Syndrome

C. Stheneur<sup>a,\*</sup>, C. Laffond<sup>a,b,c,d</sup>, S. Rioux<sup>a,b,d</sup>, G. Benoist<sup>a,c</sup>,  
B. Chevallier<sup>a,b,c,d</sup>, G. Jondeau<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne, France

<sup>b</sup> Consultation multidisciplinaire du Syndrome de Marfan et syndromes apparentés, hôpital Bichat, AP-HP, 75018 Paris, France

<sup>c</sup> Université Versailles SQ, 78000 Versailles, France

<sup>d</sup> Inserm U698, université Paris 7, 75018 Paris, France

Disponible sur Internet le 21 mars 2012

#### Résumé

Depuis 20 ans, les connaissances cliniques, génétiques et thérapeutiques du syndrome de Marfan ont fait d'énormes progrès. La nouvelle classification, permettant le diagnostic et publiée en 2010, est plus simple d'utilisation. Le diagnostic reste parfois difficile particulièrement en pédiatrie, en raison de la grande variabilité d'expression de la maladie, allant d'une forme très sévère, le Marfan néonatal, à une forme avec une expression clinique peu intense et surtout du fait de l'évolutivité des signes avec l'âge dont aucune classification ne tient compte. La recherche d'une mutation dans le gène *FBN1* est longue et coûteuse et ne doit être réservée qu'à des patients ayant une très forte suspicion diagnostique. La thérapeutique est préventive et repose sur l'éducation du patient, la limitation du sport, les bêtabloquants, la surveillance échocardiographique régulière ainsi que la chirurgie de remplacement de l'aorte. De nouveaux traitements sont actuellement à l'essai, mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. La prise en charge globale du patient, en tenant compte des difficultés liées à l'origine génétique de la maladie, aux conséquences esthétiques et psychologiques permet une amélioration de la qualité de vie.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

For 20 years, the clinical, genetic and therapeutic knowledge of Marfan syndrome made great progress. The new classification, allowing the diagnosis and published in 2010, is easier to use. The diagnosis remains sometimes difficult particularly during childhood, because of the great variability of expression of the disease, from neonatal Marfan syndrome, to a weak clinical expression and especially because of the evolution of the signs with the age, which no classification takes into account. The search for a mutation in the *FBN1* gene is long and expensive and must be reserved only for patients having a very strong diagnostic suspicion. The therapeutics is preventive and based on patient education, limitation of the sport, beta blockade therapy, regular echocardiography as well as aorta replacement. New treatments are at present on approval but did not make the proof of their efficiency. The global care of the patient, by taking into account difficulties about genetic origin of the disease, aesthetic and psychological consequences, allows an improvement of the quality of life.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## I. INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan (SM) est une maladie rare (1/5000–1/10 000), autosomique **dominante**, secondaire le plus souvent à une mutation du gène de la **fibrilline** de type I [1]. L'histoire familiale n'est pas toujours contributive étant donné qu'une **néomutation est en cause dans près de 25 % des cas**. Il

<sup>☆</sup> Communication orale lors des JPP 2011.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : chantal.stheneur@apr.aphp.fr (C. Stheneur).

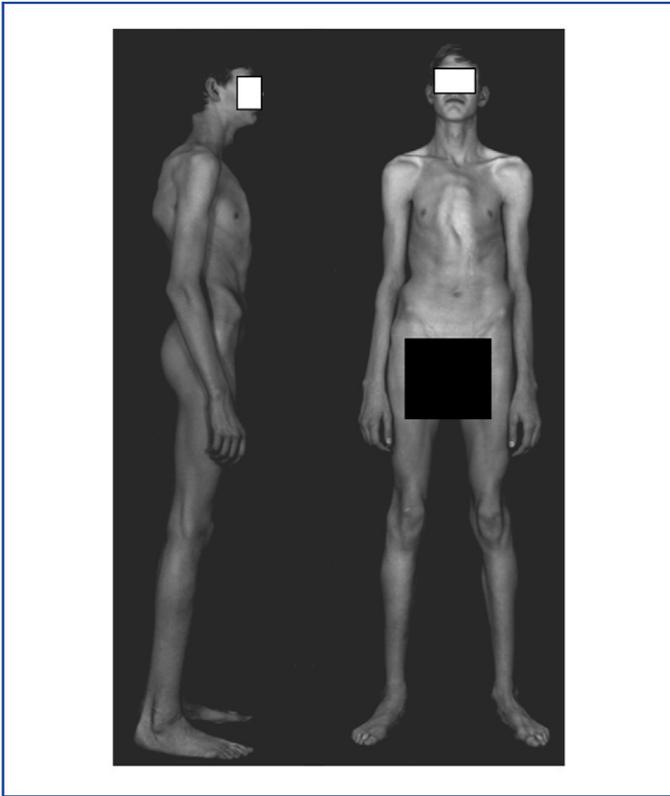


Fig. 1. Les signes squelettiques du syndrome de Marfan à l'adolescence.

est généralement admis que sa pénétrance est complète, mais son expressivité variable. L'expression peut aller d'une forme gravissime, le SM néonatal, qui en l'absence de chirurgie cardiaque entraîne le décès par insuffisance cardiaque dans les deux premières années de vie, à une forme minimale, passant inaperçue sans un screening systématique. L'extrême **variabilité d'expression** du SM, même au sein d'une famille, rend le diagnostic parfois difficile. Cela est majoré, à l'âge pédiatrique, par le fait que les différents signes cliniques apparaissent ou s'aggravent avec l'âge. Parmi eux, **les signes squelettiques ne sont souvent évidents qu'à partir de l'âge pubertaire** (Fig. 1). Depuis 30 ans, les connaissances cliniques, génétiques et thérapeutiques du SM ont fait d'énormes progrès, et ainsi les 30 dernières années se sont accompagnées d'un gain de 30 ans de l'espérance de vie. En France, la mise en place du centre de référence national a permis d'améliorer la prise en charge des patients et de dynamiser la recherche.

## 2. AVANCÉES DIAGNOSTIQUES

### 2.1. Clinique

Depuis sa description en 1896, le diagnostic du SM reposait sur l'association d'une histoire familiale et de signes squelettiques. Avec l'apparition de nouvelles technologies telles que l'échographie cardiaque, les critères diagnostiques du SM ont été révisés à Berlin en 1986 puis à Ghent en 1996. Pour poser le diagnostic, en l'absence de critère familial ou génétique, il fallait une atteinte de trois systèmes parmi le cœur, l'œil, le squelette,

la peau, les poumons et le système nerveux central, dont au moins deux avec des signes majeurs. Le sujet avec un parent atteint ou porteur lui-même d'une mutation dans le gène *FBN1* devait avoir un signe majeur et un signe mineur dans deux systèmes différents. Certaines limites des critères de Ghent sont vite apparues : complexité d'utilisation pour le praticien et inadaptation aux situations pédiatriques.

Aussi, de nouveaux critères ont été établis en 2010 [2] (Tableau 1). Dans cette nouvelle classification, un poids plus important est donné à deux signes : la dilatation ou la dissection aortique (Fig. 2) et l'ectopie du cristallin (Fig. 3) ; la dilatation aortique en raison de sa gravité potentielle et l'ectopie du cristallin en raison de sa grande spécificité. Dans ces nouveaux critères, la recherche d'une mutation dans le gène *FBN1*, mais aussi dans d'autres gènes comme *TGFBR1* et *TGFBR2* revêt également une importance accrue. Chez les patients âgés de moins de 20 ans et ne remplissant pas les critères, le terme de « Marfan potentiel » est proposé. Cette nouvelle classification est plus simple d'utilisation pour les praticiens qui ne seraient pas spécialistes du SM et permettra donc probablement un meilleur dépistage [3].

### 2.2. Diagnostic à l'âge pédiatrique

Les symptômes faisant évoquer le diagnostic de SM à l'âge pédiatrique sont le plus souvent squelettiques (**grande taille associée à une scoliose et/ou une déformation thoracique**) ou **oculaires**. Le diagnostic de dilatation de l'aorte chez l'enfant n'est pas toujours facile car les normes établies chez les enfants normaux sont sujettes à discussion [4,5], de plus pour interpréter une dilatation de l'aorte au cours du temps, il est essentiel de prendre en compte la croissance. La difficulté du diagnostic est renforcée par le fait que le tableau clinique se constitue de façon progressive avec l'âge. Or les critères internationaux ne tiennent pas compte de cette possible évolutivité et sont ainsi souvent pris en défaut. La grande taille semble être un critère important même s'il n'est pas actuellement pris en compte dans la classification.

L'intérêt de dépister précocement les cas pédiatriques de SM est de pouvoir mettre en place une série de mesures préventives permettant d'allonger significativement l'espérance de vie de ces patients et de prévenir la survenue de handicaps et de déficits.

### 2.3. Le Marfan néonatal

Le SM néonatal est rare et considéré comme la forme la plus sévère des fibrillinopathies de type I. Un SM est dit néonatal pour un enfant dont le diagnostic est fait avant le troisième ou quatrième mois de vie et présentant en plus des signes habituels, une **insuffisance valvulaire mitrale et/ou tricuspide**.

La mutation est le plus souvent située dans les exons 24 à 32 du gène *FBN1*. Dans une série internationale de 62 patients [6], plus de 80 % des enfants étaient morts avant l'âge d'un an. Les critères de mauvais pronostic étaient la présence d'une insuffisance valvulaire, une hernie diaphragmatique et une mutation dans les exons 25 ou 26 du gène *FBN1*.

**Tableau 1**

Critères de Ghent révisés en 2010 [2].

**Critères de Ghent révisés<sup>a</sup>**

En l'absence d'histoire familiale

Dissection/dilatation aortique au niveau des sinus de valsalva ( $Z > 2$ ) + ectopie du cristallin = Syndrome de MarfanDissection/dilatation aortique au niveau des sinus de valsalva ( $Z > 2$ ) + FBNI = Syndrome de MarfanDissection/dilatation aortique ( $Z > 2$ ) + Atteinte systémique (score  $> 7$ ) = Syndrome de Marfan

Ectopie du cristallin + FBNI avec dilatation aortique connue = Syndrome de Marfan

Diagnostiques différentiels

Ectopie du cristallin avec ou sans atteinte systémique + FBNI inconnu avec Dilatation aortique ou sans FBNI = syndrome d'ectopie du cristallin

Dilatation aortique ( $Z < 2$ ) + atteinte systémique ( $> 5$  avec au moins un signe squelettique) sans ectopie du cristallin = MASS (myopie, prolapsus de la valve mitrale, dilatation aortique ( $Z < 2$ ), signes cutanés et squelettiques)Prolapsus de la valve mitrale + dilatation aortique ( $Z < 2$ ) + atteinte ( $< 5$ ) sans ectopie du cristallin = syndrome du prolapsus de la valve mitral

En présence d'histoire familiale

Ectopie du cristallin + histoire familiale de syndrome de Marfan = Syndrome de Marfan

Atteinte Systémique ( $> 7$  pts) + histoire familiale de syndrome de Marfan = Syndrome de MarfanDilatation aortique ( $Z > 2$  chez les plus de 20 ans,  $Z > 3$  chez les moins de 20 ans) + histoire familiale de syndrome de Marfan = Syndrome de Marfan**Score de l'atteinte systémique**

Poignet + pouce : 3 (poignet ou pouce : 1)

Pectus carinatum : 2 (pectus excavatum ou asymétrie thoracique : 1)

Déformation de l'arrière pied : 2 (pieds plats : 1)

Pneumothorax : 2

Ectasie de la dure mère : 2

Protrusion acétabulaire : 2

Diminution du rapport Segment sup/inf et augmentation E/T sans scoliose sévère : 1

Atteinte faciale (3/5) : 1 (dolichocéphalie, énoptalmie, fentes palpébrales obliques vers le bas, hypoplasie malaire, rétrognathisme)

Vergetures : 1

Myopie  $> 3$  dioptries : 1

Prolapsus de la valve mitrale : 1

Score maximum : 20 ; un score supérieur ou égal à 7 indique une atteinte systémique

Ref. Bart L Loey, Harry C Dietz, Alan C Braverman, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, J Med Genet 2010;47:476–85.

<sup>a</sup> Critères de diagnostic du syndrome de Marfan et syndromes associés.**3. AVANCÉES GÉNÉTIQUES**

La fibrilline-1 est codée par un ARNm provenant d'un grand gène de 235 kb, appelé *FNBI*, localisé en 15q21. Sa séquence codante comporte 65 exons codants et trois exons non codants. La protéine fibrilline-1 (2871 acides aminés) est constituée d'une succession de domaines et de « modules hybrides » car présentant des similitudes avec les modules *EGF-like* et avec les modules *TGFbbp-like* [7]. Les monomères de fibrilline s'associent pour former des macroaggrégats complexes extracellulaires : les microfibrilles, qui sont importantes pour l'intégrité et l'homéostasie des tissus élastiques et non élastiques.

À ce jour, plus de 2000 mutations ont été identifiées sur le gène *FNBI*. Elles sont réparties sur l'ensemble du gène sans présence de point chaud. Les mutations sont essentiellement privées, c'est-à-dire spécifiques d'une famille. Une même mutation peut être associée à des phénotypes très différents allant d'une atteinte oculaire ou squelettique isolée à une forme complète du syndrome.

Après le clonage du gène *FNBI*, de nombreux travaux ont montré que des altérations de ce gène pouvaient donner d'autres symptômes qu'un SM complet. Ces maladies constituent le groupe des fibrillinopathies. Il s'agit d'un ensemble de pathologies présentant soit de façon isolée certains symptômes du SM (ectopie du cristallin, signes squelettiques ou anévrisme de l'aorte ascendante) soit des

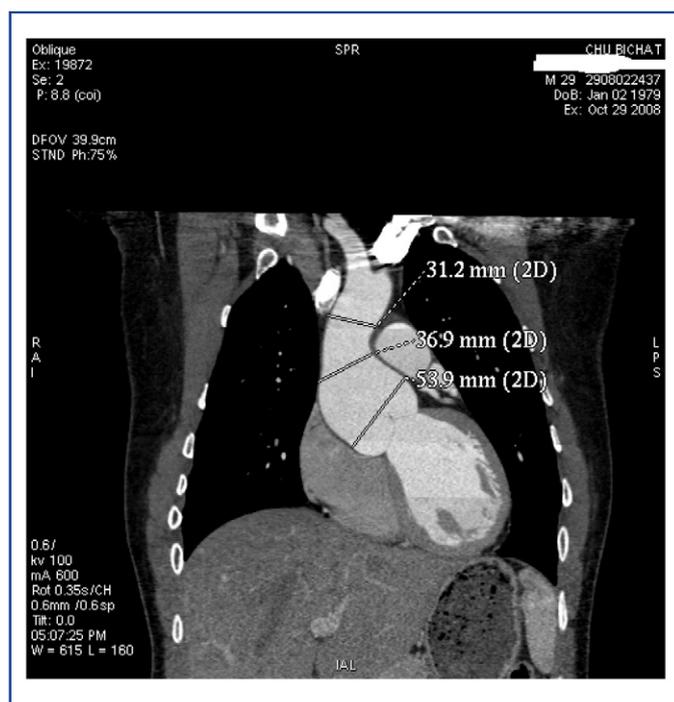


Fig. 2. Dilatation de la racine de l'aorte.

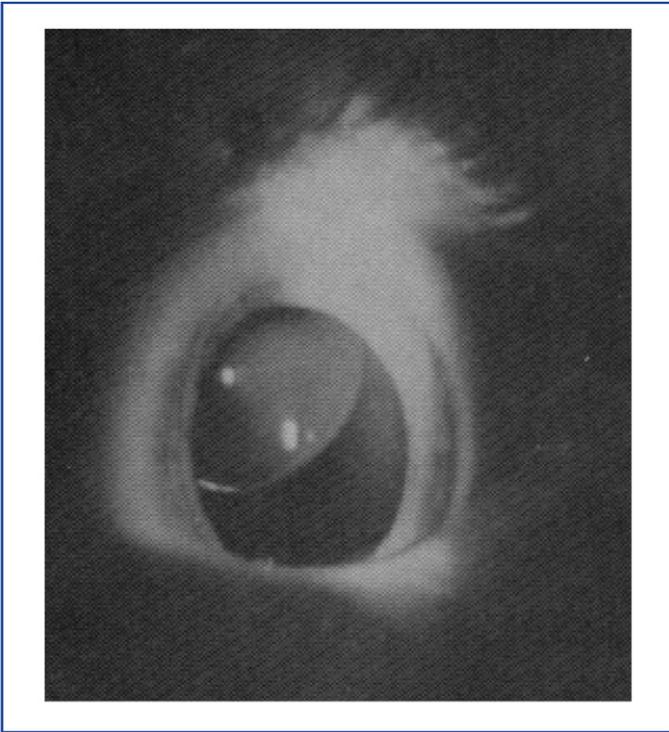


Fig. 3. Ectopie du cristallin.

symptômes n'appartenant pas au spectre du SM (syndrome de Shprintzen-Goldberg, syndrome de Weill-Marchesani). À l'inverse, des mutations sur les gènes *TGFBR1* (sur le chromosome 3) et *TGFBR2* (sur le chromosome 9) ont été retrouvées dans des familles présentant des signes de SM [8].

La recherche de la mutation ne peut se faire chez tous les patients car la longueur du gène rend la recherche longue et coûteuse malgré les progrès des techniques de laboratoire. Aussi, nous recommandons de ne pratiquer un test de biologie moléculaire que pour les patients qui ont des signes présents dans deux systèmes dont au moins un de façon majeure [9].

## 4. AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

### 4.1. Médicales

L'essentiel du traitement est préventif et concerne l'atteinte cardiovasculaire dont dépend le pronostic de la maladie. Le traitement préventif de la dilatation de l'aorte repose sur l'éducation du patient, les bêtabloquants et la surveillance échocardiographique régulière.

La réduction des activités sportives est essentielle. Le patient doit éviter les efforts au cours desquels la pression artérielle systolique et donc la contrainte appliquée sur la racine de l'aorte s'élève brutalement et de façon importante. Chez l'enfant, le sport scolaire n'est pas contre-indiqué en dehors des sports de combat qui pourraient avoir un impact sur le cristallin.

Les bêtabloquants diminuent la fréquence cardiaque et donc le nombre de « distensions » aortiques par minute. Ils

diminuent la force de contraction du ventricule gauche et la pression artérielle moyenne appliquée sur la paroi aortique notamment au cours des efforts. En 2006, la Société française de cardiologie a émis la recommandation suivante : « Le traitement préventif de la dilatation aortique par les bêtabloquants est fortement recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant pour lequel un diagnostic de SM a été porté et doit être commencé le plus tôt possible car la dilatation aortique n'est qu'un témoin tardif de l'altération de la paroi aortique ».

En pratique, dans le centre de référence, nous débutons le traitement par bêtabloquants vers l'âge de quatre ans.

Les inhibiteurs calciques sont une alternative au traitement par bêtabloquants en cas de contre-indication à ceux-ci.

Une étude a montré que le losartan, un antagoniste des récepteurs ATI de l'angiotensine II, limitait la dilatation aortique dans un modèle murin, de façon beaucoup plus efficace que les bêta-bloquants (vitesse de dilatation divisée par cinq et non par deux), thérapeutique de référence. Depuis cette étude, plusieurs études randomisées sont en cours dans différents pays afin d'évaluer l'apport possible des Sartans dans la limitation du diamètre aortique chez l'homme. Les résultats ne seront pas connus avant plusieurs années. Une étude récente sur le même modèle suggère que les statines pourraient également être bénéfiques.

### 4.2. Chirurgicales

Le remplacement de l'aorte initiale a transformé le pronostic. Bien que l'ensemble de la paroi aortique soit anormale et fragilisée, on ne remplace habituellement que l'aorte ascendante du fait de la complexité et des risques d'une intervention sur l'aorte descendante. Le remplacement de l'aorte ascendante peut s'accompagner d'un remplacement valvulaire (intervention de Bentall) ou non (interventions de Yacoub ou surtout de Tirone David ou variantes). L'indication opératoire est rarement portée chez l'enfant.

### 4.3. Prise en charge psychologique

Enfin, le SM induit un grand nombre de problèmes psychologiques dont il faut tenir compte lors du suivi. Une histoire familiale parfois douloureuse, des particularités physiques (grande taille, voussure thoracique, facies particulier, lunettes épaisses), la restriction des activités sportives, la limitation de l'orientation professionnelle, la fatigabilité concourent à faire de l'enfant porteur d'un SM un enfant différent dans son aspect, son comportement, ses activités.

Longtemps considérés comme moins performants, les enfants Marfan ont un quotient intellectuel normal, des capacités d'intégration et de compréhension normales, un niveau d'expression satisfaisant. À l'inverse, les capacités graphiques, la coordination, la motricité fine sont souvent prises en défaut. Une prise en charge en psychomotricité améliore sensiblement les capacités scolaires et le ressenti quotidien de ces enfants et adolescents.

## 5. CONCLUSION

Les avancées thérapeutiques des dernières années sont largement dues à la mise en commun au niveau international des données cliniques et de recherche. Ainsi la base de données internationale de plus de 1000 patients provenant de 38 pays a permis une meilleure description clinique du syndrome et l'élaboration de nouveaux critères diagnostiques.

La reconnaissance précoce du diagnostic, la mise en place d'une surveillance échographique et les progrès de la chirurgie cardiaque permettent maintenant aux patients d'avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.

Il reste pourtant beaucoup de zones d'ombre dans la compréhension de la physiopathologie du syndrome et de sa grande variabilité clinique.

## DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## RÉFÉRENCES

- [1] Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, et al. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(3):194–200.
- [2] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):476–85.
- [3] Faivre L, Collod-Beroud G, Ades L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: What do they change? *Clin Genet* 2011 [Article first published online: 2 June 2011].
- [4] Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64(8):507–12.
- [5] Gautier M, Detaint D, Fermanian C, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;105(6):888–94.
- [6] Stheneur C, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Prognosis factors in probands with an FBN1 mutation diagnosed before the age of 1 year. *Pediatr Res* 2011;69(3):265–70.
- [7] Collod-Beroud G, Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. *Eur J Hum Genet* 2002;10(11):673–81.
- [8] Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004;36(8):855–60.
- [9] Stheneur C, Collod-Beroud G, Faivre L, et al. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene. *Eur J Hum Genet* 2009;17(9):1121–8.