

# Le syndrome de Marfan

**Auteur : Professeur Jean-Marie Le Parc<sup>1</sup>**

**Date de création : juin 2002**

**Mises à jour : juin 2003**

**: Février 2005**

**Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin**

<sup>1</sup>Consultation multidisciplinaire du syndrome de Marfan, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne Cedex, France. [jean-marie.leparc@apr.ap-hop-paris.fr](mailto:jean-marie.leparc@apr.ap-hop-paris.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Prévalence](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Descriptions cliniques](#)

[Spécificités du MFS de l'enfant](#)

[Le syndrome MASS](#)

[La prise en charge](#)

[Etiologie](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic anténatal](#)

[Références](#)

## Résumé

*Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie autosomique dominante de diagnostic difficile, sa fréquence estimée est autour de 1/5000 individus. Des groupes d'experts ont établi des critères diagnostiques basés sur des signes cliniques majeurs et/ou mineurs. Actuellement deux systèmes de critères peuvent être utilisés, leur valeur discriminante est en cours d'évaluation. L'atteinte dans le MFS est principalement musculosquelettique (dolichosténomélie, arachnodactylie, hypermobilité articulaire, déformation scoliothique, protrusion acétabulaire, déformation du thorax en pectus carinatum ou en pectus excavatum, dolichocéphalie en axe antéropostérieur, micrognathisme et hypoplasie malaire), oculaire (avec un déplacement du cristallin potentiellement responsable d'anomalie oculaire grave et/ou une myopie axiale), cardiaque ; celle-ci conditionne le pronostic vital et se traduit par une insuffisance mitrale, une dilatation de l'aorte ascendante et une fuite aortique. La prise en charge se doit d'être multidisciplinaire avec consultation de différents spécialistes (cardiologues, généticiens, ophtalmologues, pédiatres et radiologues). Des possibilités thérapeutiques cardiovasculaires peuvent être proposées. Le MFS est une fibrillinopathie due à un défaut de synthèse de la fibrilline-1. Celle-ci est codée par un grand gène le FBN1 localisé en 15q21. L'hétérogénéité génétique du MFS peut être expliquée par la présence d'un deuxième gène impliqué, il s'agit de MFS2 localisé en 3p25 qui rend compte d'environ 8 à 15% des MFS. Actuellement, aucune corrélation entre la localisation d'une mutation dans le gène FBN1 et un (ou des) signe(s) clinique(s) particulier(s) n'a pu être mise en évidence, de même que la variabilité intra-familiale de l'expression d'une même mutation reste inexpliquée.*

## Mots-clés

Atteinte musculosquelettique, anomalies oculaires, insuffisance cardiaque, fibrillinopathie, fibrilline 1, gène FBN1, gène MFS2, locus 12q21, locus 3p25

---

## Nom de la maladie

Le syndrome de Marfan (MFS)

## Nom des maladies exclues

[Homocystinurie](#) (MIM 236200)

[Syndrome de Stickler](#)

Arachnodactylie congénitale contracturante (MIM 121050)

Syndrome de [Shprintzen-Goldberg](#) (MIM 182212)

[Syndrome de Weill- Marchesani](#) (MIM 277600)

[Syndrome d'Ehler-Danlos](#) (MIM 130000-1130000-1130020)

### Prévalence

Elle est estimée à 1/5000 individus

### Critères diagnostiques

#### **Critères de Berlin de 1986 ( Beighton et al. 1988)**

Le diagnostic de la maladie de Marfan est parfois difficile à affirmer : il repose sur la présence de plusieurs signes dans divers systèmes, il nécessite donc souvent la confrontation de l'avis de différents spécialistes.

En 1986, lors du Workshop du 7th International Congress of Human Genetics à Berlin, les critères diagnostiques pour ce syndrome ont été définis. Tous les systèmes susceptibles d'être atteints dans le MFS ont été recensés puis, des signes cliniques majeurs et d'autres mineurs selon le type d'atteinte ont été définis, enfin la présence d'un certain nombre de signes cliniques dans un système a permis de définir si celui-ci est atteint ou pas.

Pour poser le diagnostic du MFS selon les critères de Berlin, il faut retrouver chez le patient les signes suivants:

*en l'absence d'un parent direct porteur du MFS*  
une atteinte du squelette et d'au moins 2 autres systèmes, avec la présence d'au moins un signe majeur .

*si un parent direct est porteur du MFS*  
une atteinte d'au moins 2 systèmes doit être retrouvée. La présence d'une manifestation majeure est souhaitée, mais ce dernier point est à moduler en fonction du morphotype de la famille.

#### **Critères diagnostiques révisés du syndrome de Marfan (De Paepe A et al. 1996)**

Avec le temps, des faiblesses ont émergé dans les critères décrits à Berlin, accentués surtout par l'arrivée de tests moléculaires ; c'est ce qui a conduit De Paepe *et al* en 1996 à réviser les critères diagnostique du MFS (Cf Tableau 2).

Pour poser le diagnostic de MFS le sujet examiné doit avoir un parent au premier degré atteint avec en plus deux systèmes impliqués avec un signe majeur. Sinon, en l'absence de critères génétiques, il faut une atteinte de 3 systèmes dont au moins 2 avec des signes majeurs.

Actuellement les deux systèmes de critères peuvent être utilisés, leur valeur discriminante est en cours d'évaluation.

### Descriptions cliniques

(les signes de la maladie)

#### **L'atteinte musculosquelettique**

##### *La dolichosténomélie*

Au cours du MFS, l'anomalie phénotypique la plus fondamentale se manifeste par un excès de croissance squelettique des membres (dolichosténomélie), elle est de plus accentuée par une absence d'évolution parallèle du tissu musculaire et adipeux. L'aspect extérieur des sujets atteints est ainsi caractéristique : grande taille, grande envergure, maigreur excessive, déformation du tronc, doigts excessivement longs et fins.

La taille des sujets atteints du MFS est élevée dépassant dans les deux sexes 180 cm (185 +/- 10 dans notre série de patients adultes), chez l'enfant, elle se situe au-dessus du 97ème percentile pour l'âge. La dolichosténomélie est une caractéristique clinique fondamentale du MFS. Différentes méthodes de calcul sont possibles : la plus simple, la plus reproductible, est le calcul du rapport de l'envergure des membres supérieurs sur la taille. Normalement proche de 1 dans la population normale, il atteint 1.03 chez plus de 80% de sujets atteints du MFS et devient critère majeur lorsqu'il atteint 1.05. Chez l'enfant et l'adolescent ce rapport va évoluer avec la croissance. La dolichosténomélie et la grande taille concerne 90% des sujets porteurs du MFS qui peuvent donc parfois apparaître de taille et d'apparence normales.

##### *L'arachnodactylie*

L'arachnodactylie (doigts en pattes d'araignée) est une expression clinique du MFS facilement reconnaissable. Elle est mise en évidence par une manœuvre simple : le signe du pouce de Walker-Murdoch, les phalanges distales du pouce et l'index du sujet enserrant son poignet controlatéral se chevauchent nettement. L'arachnodactylie présente aux mains et aux pieds de façon symétrique peut parfois être masquée par une discrète contracture fibreuse des phalanges distales et proximales constatées au cours du MFS. L'hypermobilité articulaire et l'arachnodactylie confèrent ainsi à la main du patient un aspect et une sémiologie très évocateurs.

##### *L'hypermobilité articulaire*

L'hypermobilité articulaire est un trait habituel du MFS. Les scores mesurés selon les critères de

Beighton *et al.* sont en moyenne très élevés (6/9 dans 80% des cas). L'hypermobilité est souvent caricaturale au niveau des membres supérieurs ; la conséquence la plus fréquente au niveau des pieds est un pied plat valgus, souvent précoce, évolutif, retentissant sur les articulations tibiotarsienne et sous-astragalienne.

#### *L'atteinte rachidienne*

Elle est importante et ne se réduit pas à la déformation scoliotique classique du MFS, qui est en général une scoliose à double rayon, très supérieure à 20°. Son évolutivité est réputée plus sévère chez l'enfant et l'adolescent, en comparaison avec les scolioses idiopathiques.

La dysmorphie rachidienne du MFS est souvent complexe, elle consiste en la disparition de la cyphose dorsale, donnant en règle un dos plat, devenant encore plus caractéristique par la constitution d'une inversion de courbure avec lordose dorsale. Les anomalies du rachis cervical ont été récemment réévaluées chez 104 patients atteints du MFS ; plusieurs anomalies significatives ont été retrouvées en comparaison avec un groupe témoin : nette augmentation des cyphoses cervicales focales, des impressions basilaires asymptomatiques (30%), des subluxations atloïdo-axoïdiennes (56%). L'élargissement du canal cervical, conséquence d'une ectasie durale et d'un "scalopping" vertébral (concavité acquise exagérée du bord vertébral postérieur) semble exceptionnelle. Le spondylolisthésis lombaire, en général peu prononcé est un peu plus fréquent que dans la population générale (18%).

#### *La protrusion acétabulaire*

La protrusion acétabulaire est retrouvée avec une prévalence de 40% au cours du MFS, en ne retenant que les grades II et III, présents chez seulement 7% des sujets sains (les protrusions de grade I sont fréquentes dans la population générale). La protrusion acétabulaire ne donne que rarement une coxarthrose radiologique ou symptomatique (3% dans notre série).

#### *L'atteinte du squelette thoracique*

L'atteinte du squelette thoracique est facilement reconnaissable, donnant une déformation en carène (pectus carinatum) ou en excavation (pectus excavatum) évidentes. Ces déformations peuvent être plus discrètes et méritent d'être interprétées avec précaution, le pectus excavatum élémentaire est assez fréquent dans la population générale, par contre les déformations en carène sont exceptionnelles chez le sujet sain en l'absence de scoliose ou de traumatisme ancien.

#### *La morphologie de la tête et du visage*

La morphologie de la tête et du visage prend classiquement l'aspect d'une dolichocéphalie en axe antéro-postérieur, micrognathisme, hypoplasie malaire conférant des traits particuliers dès l'adolescence. L'examen de la bouche est important puisqu'il révèle deux déformations propres au MFS : le palais ogival donnant au maximum une absence de voûte palatine et un chevauchement de la dentition avec trouble net de l'articulé dentaire.

#### *L'atteinte neuroméningée*

Elle ne fait pas partie *-stricto sensu-* de l'atteinte squelettique mais sa traduction se fait pour l'essentiel au niveau rachidien par un scalopping lombaire souvent caricatural et une dilatation du sac dural parfois massive sur le plan anatomique sans réelle traduction clinique (voir plus loin). L'ectasie durale *-critère majeur-* est détectée par la seule radiographie chez 40% des MFS (contre 5 à 7% chez les sujets non-atteints). Les investigations systématiques par IRM ont montré que l'ectasie durale est observée chez 92% des MFS renforçant sa valeur diagnostique dans l'élucidation des formes incomplètes.

#### *L'ostéopénie dans le MFS*

La description d'une fréquence élevée de fractures chez les enfants et les adultes atteints du MFS a conduit à rechercher s'il existait une ostéoporose ou une ostéopénie précoce chez ces patients.

Nos données rejoignent les observations des centres nord-américains.

L'ostéopénie ( $-1 > \text{score} > 2.5$ ) est significative chez les sujets atteints de MFS, elle est précoce, égale chez les femmes et les hommes, mais dans notre cohorte ne s'accompagne pas d'une prévalence élevée de fractures (10%), chiffres différents de ceux rapportés chez les patients anglais de même âge (30%). Les résultats préliminaires obtenus chez les adolescents confirment un déficit très précoce d'acquisition de la masse osseuse au cours du MFS dont le mécanisme reste à élucider. La mesure densitométrique chez ces patients doit tenir compte du morphotype très particulier (grande taille, maigreur, index de masse corporelle faible) nécessitant la comparaison des données avec une population témoin appariée au moins pour la taille.

#### *Symptômes décrits par les patients atteints de MFS*

L'atteinte musculo-squelettique au cours du MFS est trop souvent limitée à la seule description des anomalies physiques sans précision sur la morbidité induite, susceptible d'amener à consulter. Les douleurs rachidiennes sont les symptômes les plus souvent rapportés par les

patients adultes (et adolescents) et les premiers motivant une consultation. Les douleurs rachidiennes sont réparties pour part égale sur le segment cervical, dorsal et lombaire. Il s'agit pour l'essentiel de douleurs positionnelles et de surmenage élémentaire, les douleurs secondaires aux interventions pour scoliose sont observées dans les segments mobiles résiduels, lombaire et cervical. Le retentissement clinique des ectasies du sac dural chez les sujets atteints du MFS apparaît très faible voire nul, dans une population relativement jeune (âge moyen 39 ans). Aucune augmentation des douleurs lombaires ou sciatiques n'est observée. Chez les quelques sujets ayant dépassé 50 ans, le vieillissement de la colonne lombaire associé à une ectasie durale ne paraît pas avoir de conséquences cliniques sensibles.

Le deuxième motif de plaintes est lié aux conséquences de l'hypermobilité articulaire commune observée chez plus de la moitié des patients qui présentent des entorses à répétition et des arthralgies "faciles". Les douleurs des chevilles et des pieds, en rapport avec un conflit tibio-astragalien, douleur de valgisation excessive de l'arrière-pied, affaissement précoce de la voûte plantaire, sont le troisième motif de plainte chez les adultes atteints du MFS.

Les sujets adolescents et adultes atteints du MFS se plaignent avec une fréquence assez élevée (> 50%) d'un syndrome de fatigue chronique –indépendant d'un trouble dépressif– ce phénomène non signalé auparavant peut provenir de diverses sources : inadaptation à l'effort par absence de réserve adipocytaire, défaut d'adaptation métabolique aux effets de contraction-relaxation.

### **L'atteinte pulmonaire**

La scoliose et les déformations de la cage thoracique en carène ou en entonnoir peuvent entraîner un syndrome restrictif invalidant.

La fréquence des bulles apicales et du pneumothorax spontané est accrue.

### **L'atteinte oculaire**

L'atteinte oculaire conditionne le pronostic fonctionnel visuel de ces patients en raison de la gravité potentielle de l'atteinte cristallinienne ou rétinienne. Le signe majeur de l'atteinte oculaire est représenté par le déplacement du cristallin présent dans 60 à 80% des cas.

#### *Le déplacement du cristallin*

Le cristallin est une lentille intra-oculaire dont la puissance, chez le sujet normal, est d'environ 19 dioptries, il est situé entre l'iris en avant et la hyaloïde antérieure délimitant le corps vitré en arrière. Cette lentille est constituée d'un noyau et d'un cortex contenu dans un sac, la capsule du

cristallin, maintenu de façon parfaitement centrée par rapport à l'aire pupillaire par un système de ligament suspenseur : la zonule qui est ancrée au niveau de l'équateur du sac cristallinien et reliée au corps ciliaire et au muscle ciliaire. Ce système zonulaire présente un intérêt majeur en physiologie oculaire, puisque c'est par son intermédiaire que le cristallin va pouvoir se déformer afin de réaliser la mise au point en vision de près, c'est-à-dire l'accommodation. Les fibres constitutives de la zonule sont composées de fibrilline et sont donc directement mises en cause dans le MFS. Ainsi, une distention progressive de ces fibres entraînera une ectopie cristallinienne, pouvant aller jusqu'à la rupture partielle par endroit (subluxation cristallinienne) ou totale (luxation cristallinienne) ce qui entraîne la bascule du cristallin soit dans le vitré, soit en chambre antérieure.

Le déplacement du cristallin peut survenir dès la naissance ou apparaître à l'âge adulte, il peut être rapidement progressif ou stable pendant plusieurs années. Cette modification anatomique du cristallin va naturellement retentir sur l'acuité visuelle, soit de façon modérée, entraînant l'apparition d'une myopie d'indice ou d'un astigmatisme facilement corrigé par lunettes, soit de façon importante dès que le déplacement dépasse l'axe visuel central de l'oeil. Enfin, la bascule cristallinienne, le plus souvent dans le vitré, est responsable de complications oculaires graves, notamment rétinienne, pouvant conduire au décollement de rétine. La surveillance du cristallin chez les sujets atteints de MFS est donc particulièrement importante. Afin de prévenir de telles complications, il est possible au moment opportun, de faire l'exérèse chirurgicale du cristallin et de mettre en place un implant intraoculaire, compensant la perte de pouvoir dioptrique. Il faut noter que ce cristallin artificiel corrige parfaitement la puissance du cristallin mais ne permet plus l'accommodation rendant un sujet jeune prématurément presbyte.

#### *La myopie axiale*

L'autre anomalie oculaire fréquente, dans ce syndrome, est représentée par l'existence d'une myopie axiale, c'est-à-dire, en rapport avec l'allongement de la longueur antéro-postérieure du globe oculaire. Cette myopie présente souvent des valeurs élevées puisque environ 40% des patients présentent une myopie supérieure à - 15 dioptries et 10 à 20% une myopie supérieure à -7 dioptries. Cette anomalie de réfraction, corrigible par lunettes ou lentilles de contact, expose également aux complications rétinienne classiques, parfois grave, de la myopie forte. En effet, l'allongement du globe

oculaire se fait aux dépens des tuniques constitutives de l'oeil, en particulier la sclère et la rétine, entraînant un amincissement important de ces tissus avec une fragilisation majeure. Le risque de déchirure et de décollement de rétine est donc accru, parfois aggravé par une traction zonulaire en cas de subluxation cristallinienne.

D'autres anomalies oculaires peuvent exister, en particulier, un aplatissement cornéen central, sans grand retentissement visuel, mais dont le dépistage est intéressant sur le plan diagnostique, dans les formes frustes sans ectopie cristallinienne.

Chez l'enfant, la totalité des signes oculaires peuvent exister, et il faut noter l'importance de la surveillance du cristallin afin d'intervenir sans retard sur une luxation du cristallin, surtout unilatérale, afin d'éviter l'apparition d'une amblyopie définitive.

### **L'atteinte cardiaque**

Elle conditionne le pronostic vital. Avant que la chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante ne se soit développée, 90% des patients atteints d'un MFS décédaient de l'une des complications cardio-vasculaires du syndrome : dissection et rupture aortiques, insuffisance aortique ou mitrale aboutissant à l'insuffisance cardiaque.

#### *Valve mitrale*

La valve mitrale est souvent redondante, avec allongement des cordages et dilatation de l'anneau mitral. Il peut en résulter une insuffisance mitrale qui lorsqu'elle est importante représente la principale complication cardiaque chez les patients jeunes. Mais la fuite valvulaire peut aussi se développer avec le temps et 1/4 des patients qui ont un prolapsus valvulaire mitral développeront une fuite au cours de l'évolution.

#### *Valve aortique*

la fuite valvulaire aortique est presque toujours la conséquence de la dilatation de l'aorte ascendante, au niveau des sinus de Valsalva.

#### *Anomalies de l'aorte*

L'aorte initiale se dilate, typiquement en "bulbe d'oignon". Cette dilatation peut débuter *in utero* avec une progression difficile à prévoir. Deux complications sont à craindre: tout d'abord la fuite aortique qui peut résulter de la modification de la position des feuillets valvulaires (du fait de la dilatation), elle dépend donc directement du degré de dilatation de l'aorte initiale. Ensuite et surtout, le risque de dissection ou de rupture aortique qui doit être constamment pris en considération. Il est d'autant plus important que l'aorte est plus dilatée, ce risque est faible lorsque le diamètre de l'aorte est inférieur à 55

mm. Néanmoins, l'histoire familiale a son importance: des dissections ou des ruptures aortiques sont survenues alors que le diamètre aortique n'atteignait pas 50 mm; il semble que l'existence d'un parent victime d'une dissection aortique sans dilatation aortique importante prédispose à un accident similaire

#### *Autres anomalies cardiaques*

Il semble que la fréquence des arythmies ventriculaire et supra-ventriculaire soit plus grande chez les patients atteints de MFS que dans la population générale et ce, même en l'absence de fuite valvulaire. De rares cas de dilatation cardiaque non secondaires à une fuite valvulaire ont été rapportés; ils pourraient témoigner d'une anomalie primitive du muscle cardiaque ; quelques cas de troubles de la conduction cardiaque ont également été rapportés.

### **Spécificités du MFS de l'enfant**

Le MFS est évoqué chez l'enfant dans deux circonstances: existence d'un symptôme révélateur (squelettique, oculaire ou cardiaque) ou dépistage systématique des membres d'une famille d'un sujet atteint. Les symptômes qui font évoquer le diagnostic de MFS à l'âge pédiatrique sont le plus souvent squelettiques (grande taille associée à une scoliose et/ou une déformation thoracique), ou oculaires (découverte d'une ectopie du cristallin); les manifestations cardiaques sont rarement révélatrices à cet âge.

Le MFS de l'enfant se distingue par :

- 1) la constitution progressive d'un tableau clinique qui se complète au cours de l'évolution de l'enfant;
- 2) la difficulté de pouvoir affirmer ou infirmer le diagnostic, en particulier chez l'enfant de moins de 5-6 ans;
- 3) la prise en charge cardiaque (traitement préventif de la dilatation aortique) et squelettique (rachis, grande taille, orthodontie), étroitement liée au déroulement de la croissance et de la puberté.

### **Spécificités du tableau clinique**

Les signes cliniques du MFS de l'enfant sont identiques à ceux de l'adulte. Le tableau est parfois pauvre lors des premières années de la vie, limité à l'existence d'une simple hyperlaxité ligamentaire et d'une arachnodactylie. Au cours des années, une déformation thoracique (pectus excavatum ou carinatum) et rachidienne peuvent se constituer. Les vergetures sont exceptionnelles avant 7-8 ans. Le déplacement du cristallin peut être présent dès les premières années mais aussi n'apparaître que lors de la deuxième décennie. L'atteinte cardiaque est variable, possible et complète dès la première

année (prolapsus valvulaire mitral et dilatation aortique) elles peuvent aussi se constituer progressivement au cours du temps.

A côté de cette forme classique du MFS, il existe une forme néonatale particulière par son expression clinique : dysmorphie faciale, arachnodactylie, contractures des membres supérieurs, possibilité d'une évolution rapide de l'atteinte oculaire (déplacement du cristallin) et de l'atteinte cardiaque (insuffisance mitrale précoce et dilatation aortique éventuelle dès les premiers mois de la vie).

### **Difficultés diagnostiques**

L'apparition progressive des symptômes rend compte des difficultés diagnostiques. Les critères de Berlin et plus récemment ceux proposés par de Paepe *et al.* ne tiennent pas compte de cette possible évolutivité et sont ainsi souvent pris en défaut. Il en est de même pour certains signes radiologiques tels la protrusion acétabulaire, exceptionnelle avant 12 ans ou l'ectasie durale (signe majeur) dont la traduction osseuse ne semble se manifester qu'au-delà de 7-8 ans. Ainsi, l'application stricte et rigoureuse des critères internationaux peut ne pas permettre d'infirmier (cas familial) ou d'affirmer (symptôme évocateur) le diagnostic évoqué de MFS chez l'enfant. Une surveillance annuelle et la mise en évidence de nouveaux signes cliniques ou radiologiques permettent dans certains cas d'affirmer secondairement le diagnostic de MFS.

### **Comment affirmer le diagnostic ?**

Le diagnostic est souvent évident quand le patient a des antécédents familiaux, un morphotype évocateur, des anomalies oculaires, cardiaques et/ou cutanées. Il est beaucoup plus difficile lorsque les signes sont moins nets, et ne peut être fait, en pratique, que grâce à la confrontation des données recueillies par différents spécialistes qui seuls sont à même de déceler des anomalies mineures. Pour répondre à cette difficulté, Beighton *et al.* ont proposé en 1986 des critères de diagnostic (Tableau 1). Bien qu'ayant permis une uniformisation globale, ces critères ne permettent pas d'établir un diagnostic pour beaucoup de formes incomplètes du syndrome. Un nouveau groupe de critères a été proposé par un groupe plus restreint de praticiens réunis à Gand en 1996 (Tableau 2). Ces nouveaux critères n'ont pas encore été validés et sont controversés car trop restrictifs.

### **Le syndrome MASS**

Le phénotype MASS (Mitral, Aortic, Skin and Skeletal disorders), combine un prolapsus de la valve Mitrale, un diamètre Aortique atteignant la

limite supérieure de la normale, des signes cutanés tels des vergetures et des signes squelettiques (scoliose, pectus, hyperlaxité ligamentaire). Cependant, le diamètre de l'aorte ne progresse pas avec l'âge, et les patients ne souffrent pas d'ectopie du cristallin.

Cette maladie est également due à des mutations du gène FBN1 et se transmet sous un mode autosomique dominant.

### **La prise en charge**

#### **Les consultations multidisciplinaires**

La diversité des anomalies associées au MFS et aux maladies apparentées permet de comprendre que les malades devraient être suivis par des praticiens appartenant à des spécialités différentes mais travaillant de façon concertée au sein de consultations multidisciplinaires. De telles consultations fonctionnent avec succès dans de nombreux pays européens depuis longtemps. Tel n'était pas le cas en France, bien qu'il existe une véritable demande émanant tant des praticiens que des associations de malades. Pour répondre à cette demande, nous avons organisé et mis en place [la première consultation multidisciplinaire](#) pour le MFS à l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne) en 1995. La faisabilité et la crédibilité de ce projet à l'hôpital Ambroise Paré étaient garanties par la représentation dans l'établissement des différentes disciplines dont relèvent les malades et la présence de praticiens spécialistes du MFS.

La consultation, ouverte depuis janvier 1995, fonctionne de 12 heures à 19 heures tous les mardis. Les patients sont pris en charge par une secrétaire et une infirmière qui les accueillent, les aident à régler les différentes formalités administratives. Elles coordonnent les consultations avec les différentes spécialités (Cardiologie, Génétique, Ophtalmologie, Pédiatrie et Rhumatologie) et les examens complémentaires (électrocardiogramme, échocardiographie, radiographies, ostéodensitométrie, prélèvements pour étude génétique). Le parcours global par consultant dure entre 4 et 5 heures. Pour assurer une bonne prise en charge du patient, 10 sujets au maximum peuvent être programmés par jour de consultation. Au cours d'une réunion dite de "synthèse" ayant lieu le vendredi suivant la consultation, les dossiers cliniques sont analysés en commun par l'ensemble des spécialistes précédemment cités associés au radiologue et au biologiste. Le diagnostic est posé et l'attitude thérapeutique déterminée. Une consultation de conclusion et de conseil quant aux mesures à prendre vis-à-vis de la maladie

ainsi qu'une surveillance (annuelle ou plus espacée) sont ensuite proposées.

Depuis son ouverture, la consultation a accueilli 8500 nouveaux patients (68% d'adultes et 32% d'enfants) dont environ 41% viennent de province. L'analyse des diagnostics montre que 38% des patients présentaient une forme complète ou incomplète du MFS, 12% en étaient probablement atteints (des examens complémentaires sont en cours) et 50% ne l'étaient pas. Dans cette dernière catégorie figurent des apparentés à risque pour lesquels le diagnostic a été écarté ainsi que des sujets présentant de façon isolée les signes squelettiques caractéristiques du MFS ou des formes familiales d'anévrisme ou d'ectopie du cristallin. L'étude de l'évolution des consultations montre une très forte fidélisation puisque pour l'année 2000 au cours de laquelle 366 patients (soit 1225 consultations spécialisées) ont été vus, 182 revenaient pour un bilan annuel de surveillance. Cette fidélisation pose actuellement un problème de fonctionnement car le délai de prise de rendez-vous pour des nouveaux consultants est maintenant de plus de 12 mois. Depuis 1996, deux autres consultations multidisciplinaires ont été mises en place : l'une à l'hôpital Robert Debré à Paris (qui ne prend en charge que les enfants), l'autre à l'Hôtel Dieu à Lyon.

### **Possibilités thérapeutiques cardiovasculaires**

#### *La limitation de l'activité physique*

Il faut bien sûr éviter les sports de combats, les sports en compétition surtout s'ils comportent des efforts en apnée ou des risques de collision. La restriction de l'activité physique pourrait limiter la rapidité de la dilatation aortique.

#### *Le traitement pharmacologique*

Il repose sur la prise au long cours de bêta-bloquants: en diminuant la pression artérielle et sa vitesse d'ascension (dP/dt), ils ralentissent la progression de la dilatation aortique, et ce indépendamment du diamètre aortique au moment de l'institution du traitement. Enfin, ils diminuent le taux de complications aortiques.

#### *La chirurgie cardiaque préventive*

Elle peut être indiquée pour corriger une fuite valvulaire (mitrale ou aortique), en cas de dilatation aortique importante ou de dissection aortique chronique. Au niveau de la valve mitrale, la redondance des feuillets mitraux et la dilatation de l'anneau mitral souvent observées, permettent comme dans le prolapsus mitral, de faire une chirurgie réparatrice. La chirurgie préventive de la valve est plus souvent proposée

aux patients dans le but d'éviter une anticoagulation chronique. La chirurgie aortique repose essentiellement sur la réparation de l'aorte ascendante avec remplacement valvulaire aortique (opération de Bentall). Le risque d'une telle opération lorsqu'elle est effectuée à froid est très faible et son développement a permis d'augmenter l'espérance de vie des patients. Lorsque le diamètre de l'aorte ascendante dépasse 55 mm la chirurgie est indiquée. En fait, il importe de prendre en compte non seulement la valeur absolue du diamètre aortique mesuré mais aussi son évolution au cours du temps, paramètre qui est actuellement facile à obtenir grâce à la surveillance régulière des patients par échocardiographie. Ainsi, lorsque les échocardiogrammes itératifs montrent une dilatation aortique anormalement rapide, le risque de complication grave peut conduire à poser une indication chirurgicale avant que le diamètre de l'aorte n'atteigne le seuil classique. Enfin, les indications chirurgicales en cas de dissection aortique sont identiques à celles qui sont préconisées dans les dissections classiques, mais un remplacement valvulaire aortique est associé de façon quasi-constante en cas d'atteinte de l'aorte ascendante.

#### **La grossesse**

Elle pose un problème délicat : le risque de dissection augmente au cours de la grossesse, comme dans la population générale, surtout dans la période du peripartum, mais la littérature est probablement trop alarmiste sur ce sujet car faite essentiellement de cas cliniques. L'expérience du John Hopkin's Hospital est plus rassurante puisque 18 femmes ayant un diamètre aortique inférieur à 40 mm et un MFS ont pu mener à bien leur grossesse. La prescription d'un traitement bêta-bloquant au cours du dernier trimestre de la grossesse est recommandée, surtout si l'aorte est dilatée.

L'atteinte musculosquelettique nécessite la prévention par orthèse et le traitement chirurgical des scolioses sévères. La fréquence des rachialgies posturales est importante et nécessite une rééducation régulière. Les adolescents et les adultes sont informés des conséquences de l'hyperlaxité articulaire. La déformation en pied plat valgus est fréquente et peut être prévenue par des orthèses adaptées et les modifications du chaussage.

#### **Etiologie**

#### **Aspects physiopathologiques**

*Une maladie de la fibrilline et du réseau microfibrillaire*

Le défaut primitif responsable du MFS a longtemps été attribué à l'un des composants de la matrice extracellulaire et plus particulièrement les fibres de collagène ou d'élastine. Cette hypothèse reposait notamment sur l'examen histologique de la paroi de l'aorte qui montre classiquement une dégénérescence puis une fragmentation et une raréfaction des fibres élastiques de la média. De plus, la microscopie électronique montre aussi une désorganisation des fibres de collagène. Néanmoins, des études biochimiques classiques, complétées ensuite par des études génétiques, ont montré qu'il ne s'agissait que d'altérations secondaires à un défaut primitif inconnu. L'identification de ce défaut a été possible par la mise en oeuvre de deux approches (l'une structurale, l'autre génétique) qui ont convergé et abouti au début des années 1990. L'approche structurale a permis de mieux caractériser le réseau microfibrillaire, ensemble des fibres non striées de diamètre étroit souvent associées à l'élastine mais parfois réunies en faisceaux isolés. Le constituant majoritaire de ces microfibrilles est une grosse protéine très résistante appelée "fibrilline". Le gène codant pour cette protéine a été partiellement cloné et localisé chez l'homme sur le chromosome 15 en 1991. Quelques mois auparavant, l'approche génétique avait montré que le gène porteur de l'altération responsable du MFS (gène *MFS1*) était aussi localisé dans la même région du chromosome 15. L'identification des premières mutations de la fibrilline chez des patients atteints de MFS a démontré de façon définitive qu'il s'agissait non pas d'une collagénopathie mais d'une "fibrillinopathie".

#### *La fibrilline-1*

La fibrilline-1 est codée par un grand ARNm (10 kb environ) provenant d'un grand gène (plus de 200 kb), appelé *FBN1*, très morcelé (65 exons et 3 exons alternatifs en 5'). La fibrilline est une protéine complexe de 2 871 acides aminés comprenant de nombreux modules répétés. La protéine présente des domaines sans homologie avec d'autres protéines : il s'agit des extrémités N terminale et C terminale, et de la région riche en proline. Le domaine central de la protéine est formé par la répétition de plusieurs modules. L'analyse comparative a révélé de fortes homologies entre 47 de ces modules présentant 6 cystéines avec des modules du précurseur de l'épidermal growth factor (EGF). Quarante trois de ces 47 modules "EGF-like" contiennent, de plus, une séquence consensus conservée qui est nécessaire à la liaison du calcium. Ces modules ont été appelés "cb EGF-like" (cb pour calcium binding). Un deuxième module, composé de 8 cystéines et répété 7 fois dans la protéine, est fortement homologue à des

modules décrits dans la protéine liant le transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1 BP). Enfin, un troisième module est retrouvé 2 fois, intercalé entre les répétitions des modules EGF-like et TGF- $\beta$ 1 BP. Ces modules, dits "hybrides", présentent des caractéristiques des deux types de modules précédemment décrits.

#### *Assemblage des monomères de fibrilline*

Une fois synthétisés, les monomères de fibrilline vont très rapidement s'assembler pour former des microfibrilles présentant un aspect caractéristique dit "en collier de perles" observable en microscopie électronique. Les bases moléculaires de cet assemblage sont encore mal connues. Le calcium joue certainement un rôle majeur ainsi que le révèlent les nombreuses mutations qui ont été identifiées et qui portent sur les acides aminés des modules cb EGF-like qui lient les ions calcium. Par ailleurs, des expériences d'ajout et de chélation de calcium ont montré un impact majeur sur l'organisation des régions entre les perles. Différents modèles d'assemblage des monomères ont été proposés mais il n'existe toujours pas de certitude quant à cette association. De plus, les interactions de la fibrilline avec les autres constituants du réseau microfibrillaire restent à élucider.

#### *Les fibrillinopathies de type I*

A ce jour plus de 400 mutations du gène *FBN1* ont été décrites. Leur analyse révèle une absence totale de gros réarrangements dans le gène. Ces mutations sont réparties sur toute la longueur du gène et sont dans leur grande majorité privées (seulement 8 cas de mutations récurrentes ont été décrits). Il s'agit surtout de mutations "faux-sens" conduisant au remplacement d'un acide aminé par un autre et touchant préférentiellement des cystéines. Les décalages du cadre de lecture ne sont associés qu'à 22% des mutations avec une égalité de répartition entre les mutations de sites d'épissage et les délétions. Ces mutations ont pour conséquence soit l'absence de synthèse soit la synthèse d'une protéine tronquée et instable à partir de la copie m utée du gène. Dans environ 75% des cas, les mutations sont localisées dans un module cb EGF-like. Les autres mutations sont retrouvées dans tous les autres domaines sauf le domaine riche en proline (dans lequel aucune mutation n'a été rapportée à ce jour).

Très rapidement après le clonage du gène *FBN1* de nombreux travaux ont montré que des altérations de ce gène étaient associées non seulement au MFS mais aussi à différentes maladies du tissu conjonctif. Ces maladies, longtemps considérées comme des

collagénopathies, constituent le nouveau groupe des "fibrillinopathies". Il s'agit d'un ensemble de pathologies présentant soit de façon isolée certains symptômes du MFS (ectopie du cristallin, signes squelettiques ou anévrisme de l'aorte ascendante), soit des symptômes n'appartenant pas au spectre du MFS (formes néonatales de MFS, syndrome de Shprintzen-Goldberg, syndrome de Weill-Marchesani).

### **Hétérogénéité génétique et gène MFS2**

En 1994 dans une grande famille française touchée par le MFS, l'implication du gène *FBN1* a pu être exclue montrant ainsi qu'il existe une hétérogénéité génétique. Le deuxième gène impliqué dans la maladie (appelé gène *MFS2*) a été localisé sur le bras court du chromosome 3 en 3p25. Ce gène et la protéine pour laquelle il code sont encore inconnus. Actuellement l'on estime que des altérations de ce gène rendraient compte d'environ 8 à 15% des cas de MFS.

### **Les mécanismes pathogéniques**

D'un point de vue clinique, le MFS est caractérisé par un grand pleiotropisme des manifestations cliniques et une très grande variabilité d'expression tant inter- qu'intra-familiale. La répartition ubiquitaire de la fibrilline permet d'expliquer le pleiotropisme et de comprendre les mécanismes pathogéniques qui sous-tendent le syndrome. Ainsi, la richesse de la zonule en agrégats microfibrillaires ou de la média de l'aorte en fibres élastiques permet aisément de comprendre comment une altération de la fibrilline, composant quantitativement le plus important du réseau et probablement support essentiel de sa fonction, rend compte tant des signes cliniques que des altérations histologiques. En ce qui concerne la variabilité d'expression inter-familiale, elle est due à deux types d'anomalies moléculaires : d'une part l'hétérogénéité génétique (à savoir l'implication soit du gène *FBN1* soit du gène *MFS2*) et d'autre part l'hétérogénéité allélique (à savoir l'existence de mutations différentes du gène *FBN1* d'une famille à l'autre). Pour l'hétérogénéité allélique, deux types de mécanismes permettent d'expliquer l'existence de formes modérées (premier mécanisme) ou graves (deuxième mécanisme). Dans le premier mécanisme, la mutation conduit à la synthèse d'une protéine très tronquée, instable et rapidement dégradée. Les sujets porteurs de ce type de mutation présenteront une diminution de moitié de la quantité de fibrilline synthétisée et incorporée dans la matrice extracellulaire. Cette fibrilline sera qualitativement normale. Le deuxième mécanisme fait intervenir le phénomène de "dominance négative" et correspond à la majorité des mutations

identifiées dans le gène *FBN1*. Dans ce cas, la mutation, simple remplacement d'un acide aminé par un autre, conduit à la synthèse d'une protéine qui interfère avec les mécanismes de polymérisation. Les sujets porteurs de ce type de mutation présenteront une diminution beaucoup plus importante de fibrilline fonctionnelle du fait non seulement de l'altération de la polymérisation mais aussi de la présence d'une protéine dont la structure, et donc probablement la fonction sont altérées.

Actuellement, aucune corrélation entre la localisation d'une mutation dans le gène *FBN1* et un (ou des) signe(s) clinique(s) particulier(s) n'a pu être mise en évidence hormis la localisation préférentielle des mutations associées aux formes néonatales du MFS. Par ailleurs, la variabilité intra-familiale de l'expression d'une même mutation reste inexplicable. Elle est certainement le reflet de l'intervention de différents mécanismes compensateurs ou aggravants encore inconnus voire de phénomènes génétiques (qui n'ont jamais été explorés dans cette maladie). Ces éléments rendent difficile le pronostic de la maladie et compliquent considérablement le conseil génétique.

### **Apport de la biologie au diagnostic du MFS**

L'identification de la fibrilline et de son gène a permis d'envisager deux types de tests diagnostiques : test protéique et test moléculaire. Le test protéique est réalisable sur une simple biopsie cutanée à partir de laquelle une culture de fibroblastes est obtenue. Par immunofluorescence indirecte avec un anticorps monoclonal anti-fibrilline il sera possible de faire une étude quantitative et qualitative de la fibrilline produite et incorporée dans la matrice extracellulaire fabriquée par les cellules en culture. Il est aussi possible de procéder à une étude immunohistochimique et histologique du réseau élastique directement sur la biopsie cutanée. Ces analyses ne permettent cependant pas d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de Marfan. En effet, des altérations de la fibrilline sont observées tant dans le MFS que dans les autres fibrillinopathies. Ce test protéique représente néanmoins un apport substantiel au diagnostic dans deux types de circonstances : diagnostic présymptomatique ou de confirmation chez les apparentés à risque (dont les enfants) et diagnostic d'une fibrillinopathie héréditaire qui doit être surveillée.

Le test moléculaire le plus direct consisterait à identifier une mutation dans le gène *FBN1*. Ceci n'est pas réalisable en pratique. En effet, il n'existe pas actuellement une technique de biologie moléculaire de routine qui permette d'explorer de façon rapide, efficace et peu

coûteuse un très grand gène. L'exploration de l'ensemble du gène est indispensable puisque, grossièrement, chaque famille présente une mutation différente. De plus, avant d'entreprendre une telle étude, il est important de s'être assuré, par l'approche protéique ou l'approche génétique, que chez le proposant, il existe bien une altération de la fibrilline. L'approche génétique consiste en une analyse familiale réalisée avec des marqueurs polymorphes du gène *FBN1*. Son intérêt est double : d'une part confirmer l'implication de la fibrilline et d'autre part identifier de façon indirecte la copie mutée du gène chez un sujet à risque. En pratique, ce type d'étude ne peut être réalisée que dans des familles suffisamment grandes et présentant plusieurs sujets atteints. La plupart des familles ne répondent pas à ces critères. De plus, cette approche n'est pas envisageable pour les cas sporadiques. L'apport de la biologie au diagnostic du MFS reste donc limité actuellement. Sa meilleure indication est le diagnostic précoce chez les apparentés à risque. Le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire associées à une automatisation devrait permettre de faciliter l'identification rapide de mutations. Dans cette perspective, l'analyse du gène deviendra un examen complémentaire indispensable car il permettra d'identifier avec certitude les porteurs d'une mutation.

### Conseil génétique

Le MFS étant une maladie autosomique dominante, tous les sujets atteints doivent être reçus en consultation de génétique. A cette occasion, un arbre généalogique détaillé, à la recherche de signes évocateurs de Marfan chez les sujets apparentés, devra être réalisé.

Le premier objectif de la consultation est d'expliquer au patient qu'il peut être atteint soit par néomutation (dans ce cas ses parents sont sains) soit par transmission d'un gène délétère (dans ce cas un de ses deux parents est atteint). Le plus souvent la maladie est familiale mais dans environ 20% des cas elle résulte d'une néomutation. Pour pouvoir trancher entre ces deux situations, il faudra examiner de façon ciblée (examen clinique rhumatologique avec radiographies du squelette, examen clinique cardiologique avec échocardiographie et bilan ophtalmologique avec examen à la lampe à fente) le parent présentant éventuellement des signes évocateurs de la maladie et l'autre parent si le parent suspect n'a rien. Si aucun des deux parents ne présente *a priori* de signe évocateur de la maladie, il faudra systématiquement les examiner tous les deux dans une consultation multidisciplinaire pour éliminer une forme fruste de la maladie.

Tous les apparentés des sujets diagnostiqués devront profiter à leur tour du dépistage selon la même logique. Très rarement certaines familles échappent apparemment à cette logique...Telle cette famille dans laquelle les parents sains ont eu plusieurs enfants atteints. Des examens complémentaires ont permis de démontrer qu'il s'agissait d'un mosaïcisme germinale chez l'un des parents.

Le deuxième objectif de la consultation est d'expliquer au patient le mode de transmission de la maladie à sa descendance qui est de 1/2 puisqu'il s'agit d'une maladie dominante à pénétrance complète. Il faudra donc examiner ses enfants (même bilan que celui des parents) pour dépister ceux qui sont atteints et les prendre en charge le plus précocement possible. Les enfants ne présentant pas de signes de la maladie devront être examinés tous les 3 ans jusqu'à 18 ans car la pénétrance de la maladie n'est complète qu'à l'âge adulte.

Lors d'un conseil génétique préconceptuel, il faut informer les futurs parents que le degré de sévérité de la maladie n'est pas prévisible pour l'enfant présentant éventuellement la mutation, son expression pouvant varier d'une génération à l'autre avec une symptomatologie minorée ou aggravée.

Il est également important de préciser à ces couples que le dépistage anténatal est difficile à réaliser et qu'il n'est de toute façon possible que dans certaines situations bien définies ( cf. diagnostic anténatal).

Enfin, lorsque c'est la femme qui présente la maladie avec une atteinte cardio-vasculaire, il est nécessaire de rappeler le risque de dissection inhérent à la grossesse.

### Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal de maladie de Marfan n'est envisageable sur le plan pratique que dans deux situations :

- 1) Quand la mutation familiale est connue (c'est à dire qu'elle a été mise en évidence dans le gène *FBN1* de l'un des parents)
- 2) Quand l'analyse familiale de la ségrégation de marqueurs aux deux locus ( *FBN1* et *MFS2* ) a permis d'identifier le gène en cause et l'haplotype lié à la maladie.

N.B : L'analyse familiale n'est pas possible dans les formes sporadiques.

En pratique, le diagnostic prénatal consiste en une biopsie de trophoblaste réalisée entre 9 et 11 semaines d'aménorrhée. Le prélèvement est acheminé dans le laboratoire de biologie moléculaire où les études génétiques préalables (recherche de mutation ou étude de marqueurs) ont été réalisées. Le résultat est connu en une semaine environ.

Le diagnostic prénatal reste difficile à envisager face à l'extrême variabilité de l'expression clinique et notre incapacité actuelle à prédire la gravité de la maladie chez un individu. Cependant ce diagnostic peut être discuté au cas par cas avec les couples demandeurs dans le cadre d'une consultation de génétique. Ce diagnostic n'a concerné à ce jour qu'un très petit nombre de couples à risque.

### Références

- Abraham**, P. A.; Perejda, A. J.; Carnes, W. H.; Uitto, J. : Marfan syndrome: demonstration of abnormal elastin in aorta. *J. Clin. Invest.* 70: 1245-1252, 1982.
- Ahn**, N. U.; Sponseller, P. D.; Ahn, U. M.; Nallamshetty, L.; Rose, P. S.; Buchowski, J. M.; Garrett, E. S.; Kuszyk, B. S.; Fishman, E. K.; Zinreich, S.J. : Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet. Med.* 2: 173-179, 2000.
- Aoyama**, T.; Francke, U.; Gasner, C.; Furthmayr, H. : Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. *Am. J. Med. Genet.* 58: 169-176, 1995.
- Beighton**, P.; de Paepe, A.; Danks, D.; Finidori, G.; Gedde-Dahl, T.; Goodman, R.; Hall, J. G.; Hollister, D. W.; Horton, W.; McKusick, V. A.; Opitz, J. M.; Pope, F. M.; Pyeritz, R. E.; Rimoin, D. L.; Silience, D.; Spranger, J. W.; Thompson, E.; Tsipouras, P.; Viljoen, D.; Winship, I.; Young, I. : International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am. J. Med. Genet.* 29: 581-594, 1988.
- Blanton**, S. H.; Sarfarazi, M.; Eiberg, H.; de Groote, J.; Farndon, P. A.; Kilpatrick, M. W.; Child, A. H.; Pope, F. M.; Peltonen, L.; Francomano, C. A.; Boileau, C.; Keston, M.; Tsipouras, P. : An exclusion map of Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 27: 73-77, 1990.
- Boileau**, C.; Jondeau, G.; Babron, M.-C.; Coulon, M.; Alexandre, J.-A.; Sakai, L.; Melki, J.; Delorme, G.; Dubourg, O.; Bonaiti-Pellie, C.; Bourdarias, J.-P.; Junien, C. : Autosomal dominant Marfan-like connective-tissue disorder with aortic dilation and skeletal anomalies not linked to the fibrillin gene. *Am. J. Hum. Genet.* 53: 46-54, 1993.
- Brown**, O. R.; DeMots, H.; Kloster, F. E.; Roberts, A.; Menashe, V. D.; Beals, R. K. : Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. *Circulation* 53: 651-657, 1975.
- Buntinx**, I. M.; Willems, P. J.; Spitaels, S. E.; Van Reempst, P. J.; De Paepe, A. M.; Dumon, J. E. : Neonatal Marfan syndrome with congenital arachnodactyly, flexion contractures, and severe cardiac valve insufficiency. *J. Med. Genet.* 28: 267-273, 1991.
- Capotorti**, L.; Gaddini de Benedetti, R.; Rizzo, P. : Contribution to the study of the heredity of Marfan's syndrome: description of a family tree of 4 generations with marriage between consanguineous parents. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 8: 455-482, 1959.
- Chevallier** B, Albert M, Boileau C, Chagnon S, Goldschild M, Jondeau G, Le Parc JM. [Value of multidisciplinary consultation in diagnosis and survival of Marfan syndrome] *Presse Med.* 1998;27:1424-6.
- Collod**, G.; Babron, M.-C.; Jondeau, G.; Coulon, M.; Weissenbach, J.; Dubourg, O.; Bourdarias, J.-P.; Bonaiti-Pellie, C.; Junien, C.; Boileau, C. : A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nature Genet.* 8: 264-268, 1994.
- Collod-Beroud**, G.; Beroud, C.; Ades, L.; Black, C.; Boxer, M.; Brock, D. J. H.; Holman, K. J.; de Paepe, A.; Francke, U.; Grau, U.; Hayward, C.; Klein, H.-G.; Liu, W.; Nuytinck, L.; Peltonen, L.; Alvarez Perez, A. B.; Rantamaki, T.; Junien, C.; Boileau, C. : Marfan database (third edition): new mutations and new routines for the software. *Nucleic Acids Res.* 26: 229-233, 1998.
- De Paepe**, A.; Devereux, R. B.; Dietz, H. C.; Hennekam, R. C. M.; Pyeritz, R. E. : Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 62: 417-426, 1996.
- Dietz**, H.; Francke, U.; Furthmayr, H.; Francomano, C.; De Paepe, A.; Devereux, R.; Ramirez, F.; Pyeritz, R. : The question of heterogeneity in Marfan syndrome. (Letter) *Nature Genet.* 9: 228-229, 1995.
- Dietz**, H. C.; Cutting, G. R.; Pyeritz, R. E.; Maslen, C. L.; Sakai, L. Y.; Corson, G. M.; Puffenberger, E. G.; Hamosh, A.; Nanthakumar, E. J.; Curristin, S. M.; Stetten, G.; Meyers, D. A.; Francomano, C. A. : Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-339, 1991.
- Dietz**, H. C.; Pyeritz, R. E.; Hall, B. D.; Cadle, R. G.; Hamosh, A.; Schwartz, J.; Meyers, D. A.; Francomano, C. A. : The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 9: 355-361, 1991.
- Downing**, A. K.; Knott, V.; Werner, J. M.; Cardy, C. M.; Campbell, I. D.; Handford, P. A. : Solution structure of a pair of calcium-binding epidermal growth factor-like domains: implications for the Marfan syndrome and other genetic disorders. *Cell* 85: 597-605, 1996.
- Gallotti**, R.; Ross, D. N. : The Marfan syndrome: surgical technique and follow-up in 50 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 29: 428-433, 1980.
- Godfrey**, M.; Vandemark, N.; Wang, M.; Velinov, M.; Wargowski, D.; Tsipouras, P.; Han, J.;

- Becker, J.; Robertson, W.; Droste, S.; Rao, V. H.: Prenatal diagnosis and a donor splice site mutation in fibrillin in a family with Marfan syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 53: 472-480, 1993.
- Gott, V. L.**; Cameron, D. E.; Alejo, D. E.; Greene, P. S.; Shake, J. G.; Caparrelli, D. J.; Dietz, H. C. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 73: 438-443, 2002.
- Hanseus, K.**; Lundberg, L.-M.; Bjorkhem, G.; Dahlback, K.; Hagerstrand, I.; Kristofferson, U. : Clinical and immunohistochemical findings in a case of neonatal Marfan syndrome. *Acta Paediat.* 84: 1329-1332, 1995.
- Hayward, C.**; Keston, M.; Brock, D. J. H.; Dietz, H. C. : Fibrillin (FBN1) mutations in Marfan syndrome. (Letter) *Hum. Mutat.* 1: 79 only, 1992.
- Kainulainen, K.**; Pulkkinen, L.; Savolainen, A.; Kaitila, I.; Peltonen, L. : Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *New Eng. J. Med.* 323: 935-939, 1990.
- Koenig, S. B.**; Mieler, W. F. : Management of ectopia lentis in a family with Marfan syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 114: 1058-1061, 1996.
- Le Parc JM**, Molcard S, Tubach F, Boileau C, Jondeau G, Muti C, Chevallier B, Pisella PJ. Marfan syndrome and fibrillin disorders. *Joint Bone Spine.* 2000;67:401-7.
- Le Parc JM**, Molcard S, Tubach F. Bone mineral density in Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:358-9.
- Lee, B.**; Godfrey, M.; Vitale, E.; Hori, H.; Mattei, M. G.; Sarfarazi, M.; Tsipouras, P.; Ramirez, F.; Hollister, D. W.: Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352: 330-334, 1991.
- Liu, W.**; Qian, C.; Comeau, K.; Brenn, T.; Furthmayr, H.; Francke, U. : Mutant fibrillin-1 monomers lacking EGF-like domains disrupt microfibril assembly and cause severe Marfan syndrome. *Hum. Molec.Genet.* 5: 1581-1587, 1996.
- Magenis, R. E.**; Maslen, C. L.; Smith, L.; Allen, L.; Sakai, L. Y. : Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1. *Genomics* 11: 346-351, 1991.
- Marfan, M. A.-B.** : Un cas de deformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 13: 220-226, 1896.
- McDonald, G. R.**; Schaff, H. V.; Pyeritz, R. E.; McKusick, V. A.; Goh, V. L. : Surgical management of patients with the Marfan syndrome and dilatation of the ascending aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 180-186, 1981.
- McKusick, V. A.** : The defect in Marfan syndrome. *Nature* 352: 279-281, 1991.
- Milewicz, D. M.**; Pyeritz, R. E.; Crawford, E. S.; Byers, P. H. : Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J. Clin. Invest.* 89: 79-86, 1992.
- Morse, R. P.**; Rockenmacher, S.; Pyeritz, R. E.; Sanders, S. P.; Bieber, F. R.; Lin, A.; MacLeod, P.; Hall, B.; Graham, J. M., Jr. : Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 86: 888-895, 1990.
- Palz, M.**; Tiecke, F.; Booms, P.; Goldner, B.; Rosenberg, T.; Fuchs, J.; Skovby, F.; Schumacher, H.; Kaufmann, U. C.; von Kodolitsch, Y.; Nienaber, C. A.; Leitner, C.; Katzke, S.; Vetter B.; Hagemeyer, C.; Robinson, P. N. : Clustering of mutations associated with mild Marfan-like phenotypes in the 3-prime region of FBN1 suggests a potential genotype-phenotype correlation. *Am. J. Med. Genet.* 91: 212-221, 2000.
- Pereira, L.**; Levrán, O.; Ramirez, F.; Lynch, J. R.; Sykes, B.; Pyeritz, R. E.; Dietz, H. C. : A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome. *New Eng. J. Med.* 331: 148-153, 1994.
- Potter, K. A.**; Besser, T. E. : Cardiovascular lesions in bovine Marfan syndrome. *Vet. Path.* 31: 501-509, 1994.
- Pyeritz, R. E.** : Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am. J. Med.* 71: 784-790, 1981.
- Pyeritz, R. E.**; Fishman, E. K.; Bernhardt, B. A.; Siegelman, S. S. : Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 43: 726-732, 1988.
- Rantamaki, T.**; Raghunath, M.; Karttunen, L.; Lonnqvist, L.; Child, A.; Peltonen, L. : Prenatal diagnosis of Marfan syndrome: identification of a fibrillin-1 mutation in chorionic villus sample. *Prenatal Diag.* 15: 1176-1181, 1995.
- Rose, P. S.**; Levy, H. P.; Ahn, N. U.; Sponseller, P. D.; Magyari, T.; Davis, J.; Francomano, C. A. : A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome. *Genet. Med.* 2: 278-282, 2000.
- Sakai, L. Y.**; Keene, D. R.; Engvall, E. : Fibrillin, a new 350kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J. Cell Biol.* 103: 2499-2509, 1986.
- Sarfarazi, M.**; Tsipouras, P.; Del Mastro, R.; Kilpatrick, M.; Farndon, P.; Boxer, M.; Bridges, A.; Boileau, C.; Junien, C.; Hayward, C.; Brock, D.; Child, A. : A linkage map of 10 loci flanking

the Marfan syndrome locus on 15q: results of an international consortium study. J. Med. Genet. 29: 75-80, 1992.

**Superti-Furga, A.;** Raghunath, M.; Willems, P. J. : Deficiencies of fibrillin and decorin in fibroblast cultures of a patient with neonatal Marfan syndrome. J. Med. Genet. 29: 875-878, 1992.

**Tiecke, F.;** Katzke, S.; Booms, P.; Robinson, P. N.; Neumann, L.; Godfrey, M.; Mathews, K. R.; Scheuner, M.; Hinkel, G. K.; Brenner, R. E.; Hovels-Gurich, H. H.; Hagemeier, C.; Fuchs, J.; Skovby, F.; Rosenberg, T. : Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations

in FBN1 exons 24-40. Europ. J. Hum. Genet. 9: 13-21, 2001.

**Tynan K, Comeau K, Pearson M, Wilgenbus P, Levitt D, Gasner C, Berg MA, Miller DC, Francke U** Mutation screening of complete fibrillin-1 coding sequence: report of five new mutations, including two in 8-cysteine domains. Hum Mol Genet 1993 2:1813-21

**Tsipouras, P.;** Sarfarazi, M.; Devi, A.; Weiffenbach, B.; Boxer, M. : Marfan syndrome is closely linked to a marker on chromosome 15q1.5-q2.1. Proc. Nat. Acad. Sci. 88: 4486-4488, 1991.

**Yellin, A.;** Shiner, R. J.; Lieberman, Y. : Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. Chest 100: 577-578, 1991.

**Tableau 1: Critères diagnostiques du syndrome de Marfan définis dans le Workshop du 7th International Congress of Human Genetics à Berlin en 1986**

Système	Signes cliniques majeurs	Signes cliniques mineurs
<b>Squelette</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déformation thoracique telle pectus excavatum ou carinatum</li> <li>• Dolichosténomélie qui n'est pas la conséquence d'une scoliose</li> <li>• Pied plat</li> <li>• Arachnodactylie</li> <li>• Anomalie de la colonne vertébrale               <ul style="list-style-type: none"> <li>Scoliose</li> <li>Lordose thoracique ou diminution de la cyphose thoracique</li> <li>Cyphose thoracique ou thoraco-lombaire</li> <li>Spondylolisthésis</li> </ul> </li> <li>• Grande taille, surtout en comparaison de parents non atteints</li> <li>• Palais ogival</li> <li>• Chevauchement des dents</li> <li>• Protusion acétabulaire</li> <li>• Hyperlaxité ligamentaire               <ul style="list-style-type: none"> <li>Contractures congénitales en flexion</li> <li>Hypermobilité</li> </ul> </li> </ul>
<b>Oculaire</b>	Ectopie du cristallin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cornée plate</li> <li>• Globe oculaire allongé</li> <li>• Décollement rétinien</li> <li>• Myopie</li> </ul>
<b>Cardio-vasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation de l'aorte ascendante</li> <li>• Dissection aortique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance aortique</li> <li>• Insuffisance mitrale due à un prolapsus valvulaire sur valves myxoïdes</li> <li>• Prolapsus valvulaire mitral sur valve myxoïdes</li> <li>• Calcifications de l'anneau mitral</li> <li>• Anévrisme de l'aorte abdominale</li> <li>• Troubles du rythme</li> <li>• Endocardite</li> <li>• Prolapsus valvulaire mitral sans évidence d'anomalie tissulaire mitrale</li> </ul>
<b>Poumons</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumothorax spontané</li> <li>• Bulle apicale</li> <li>• Syndrome restrictif dû à une déformation thoracique</li> <li>• Emphysème pulmonaire</li> </ul>
<b>Peau et téguments</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergetures sans causes évidentes (grossesse, perte de poids, exercice intense)</li> <li>• Hernies récidivantes, Hernie inguinale, Hernie sur cicatrice</li> </ul>

**Système nerveux central**

- Autres hernies (ombilicale ou hiatale)
- Ectasie de la dure mère
- Méningocèle lombo-sacrée
- Élargissement du canal lombaire et spina bifida
- Troubles de l'apprentissage
- Hyperactivité

**Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome de Marfan selon De Paepe A et al.**

Système	Signes cliniques majeurs	Signes cliniques mineurs	Définition de l'atteinte du système
<b>squelettique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus carinatum, ou excavatum nécessitant la chirurgie</li> <li>• Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas, ou envergure sur taille &gt; 1,05</li> <li>• Signe du poignet ou du pouce</li> <li>• Scoliose &gt; 20 ou spondylolisthésis</li> <li>• Extension maximale des coudes &lt; 170</li> <li>• Pied plat</li> <li>• Protrusion acétabulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus excavatum modéré</li> <li>• Hyperlaxité ligamentaire</li> <li>• Palais ogival avec chevauchement des dents</li> <li>• Faciès</li> </ul>	Majeure : si au moins 4 signes cliniques majeurs sont présents
<b>oculaire</b>	Ectopie cristalline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cornée plate</li> <li>• Globe oculaire allongé</li> <li>• Iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire</li> </ul>	Présence d'au moins deux signes mineurs
<b>cardio-vasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva</li> <li>• Dissection aortique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance aortique</li> <li>• Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite</li> <li>• Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans</li> <li>• Calcifications de l'anneau mitral avant l'âge de 40ans</li> <li>• Anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans</li> </ul>	Présence d'au moins 1 signe mineur
<b>pulmonaire</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumothorax spontané</li> <li>• Bulle apicale</li> </ul>	Présence d'au moins 1 signe mineur
<b>cutané</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergetures (à l'exclusion de: grossesse, perte de poids)</li> <li>• Hernies récidivantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'au moins 1 signe mineur</li> </ul>
<b>dure mère génétique</b>	Ectasie de la dure mère lombo-sacrée Un parent direct ayant les critères diagnostics Mutation de FBN1 déjà connue pour provoquer un MFS Présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type I, se transmettant avec la maladie dans la famille.		Présence du signe majeur