

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Marfan et apparentés

Texte du PNDS

Centre de Référence National Marfan et Apparentés

**Filière FAVA-Multi
Maladies Vasculaires Rares avec atteinte multisystémique**



Octobre 2025

Sommaire

Table des matières

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)	Syndrome de Marfan et apparentés	1
Maladies Vasculaires Rares avec atteinte multisystémique	1	
Sommaire	2	
Liste des abréviations	5	
Synthèse destinée au médecin	6	
1) Le diagnostic et l'évaluation initiale	6	
2) Prise en charge thérapeutique	6	
a) Prise en charge cardio-vasculaire.....	6	
b) Prise en charge musculo-squelettique	6	
c) Prise en charge médico-sociale.....	7	
d) La prise en charge psychologique	7	
3) Signes d'alerte et prise en charge des événements évolutifs de la maladie	7	
Texte du PNDS	8	
1 Introduction.....	8	
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8	
3 Diagnostic et évaluation initiale	9	
3.1 Objectifs	9	
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9	
3.3 Diagnostic clinique et paraclinique en dehors de la biologie moléculaire.....	10	
3.4 Etude Génétique moléculaire	12	
3.5 Annonce du diagnostic moléculaire et conseil génétique	13	
4 Prise en charge thérapeutique	13	
4.1 Objectifs	13	
4.2 Professionnels impliqués	13	
4.3 Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres	14	
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	16	
4.5 Rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments decompensation de déficience	16	
4.6 Chirurgie	17	
4.7 Grossesse	20	
5 Suivi	23	
5.1 Objectifs	23	
5.2 Professionnels impliqués	23	
5.3 Suivi clinique.....	23	
5.4 Suivi paraclinique.....	23	
5.5 Hospitalisations	25	

6 Environnement scolaire	25
7 Spécificité de la prise en charge des syndromes apparentés	27
7.1 Gène <i>FBN1</i> : syndrome de Marfan classique.....	27
7.2 Variation pathogène dans un gène de la voie du TGF-béta	27
7.3 Variation pathogène dans un gène des protéines de l'appareil contractile (<i>ACTA2</i> , <i>MYLK</i> , <i>PRKG1</i> , <i>MYH11</i> ...)	27
Annexe 1 - Liste des participants	28
Rédacteurs.....	28
Groupe de travail multidisciplinaire.....	28
Déclarations d'intérêt.....	28
Annexe 2 - Coordonnées des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients	29
Centre de Référence Coordonnateur	29
Centres de Référence Constitutifs	29
Marseille – Dr Laurence Bal -Theoleyre	29
Toulouse - Dr Yves Dulac.....	29
Lyon - Dr Alexandre Guilhem	29
Centres de compétences	30
Bordeaux - Dr Sophie Skopinski.....	30
Caen - Dr Laurent Chaussavoine	30
Dijon - Pr Laurence Olivier-FaivreHôpital d'Enfants – Pédiatrie 1 Centre de Génétique.....	30
La réunion -Dr Marta Spodenkiewicz.....	30
Lille - Dr Pascal Delsart.....	30
Nancy - Pr Stéphane Zuily	30
Nantes- Dr Laurianne Le Gloan.....	30
Rennes - Pr Sylvie Odent.....	31
Strasbourg – Pr Dominique STEPHAN.....	31
Association de patients	31
Annexes 3 - Diagnostics en fonction des signes d'appel.....	32
3A. Dilatation aortique, ectopie du cristallin	32
3B. Signes d'appels cliniques moins fréquents.....	34
3C. Algorithme d'orientation d'un patient présentant une dilatation ou une dissection aortique	35
3D. Algorithme d'orientation d'un patient présentant des signes squelettiques.....	36
Annexe 4 - critères diagnostiques.....	37
• 4A - Critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan	37
• 4B - Signes diagnostiques pour le syndrome deLoeys Dietz	39
Annexe 5 - Syndrome de Marfan et pratique du sport	40
Annexe 6 - Techniques de mesures aortiques	42
• Annexe 6A- Mesures en échographie cardiaque en parasternal grand axe	42

• Annexe 6B- Mesures sur une image de scanner cardiaque après reconstruction	43
Annexe 7 - Liens et outils utiles	44
Annexe 8 - Liste obstétriciens référents	44
Annexe 9 - Education des patients à haut risque pour prévenir l'endocardite (valve prothétique ou antécédant d'endocardite)	45
Annexe 10 - Classification ectopie du cristallin	46
Références bibliographiques sélectionnées	47

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AVK	Antivitamine K
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité physique adaptée
CAP	Canal artériel persistant
CIA	Communication interauriculaire
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CPDPN	Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic Préimplantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPNI	Diagnostic Prénatal Non Invasif
ECG	Électrocardiogramme
EFR	Épreuves fonctionnelles respiratoires
EOS	Système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de deux images radiographiques
ETP	Éducation thérapeutique
FBN1	Gène qui code une protéine appelée fibrilline-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HTAAD	Hereditary Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INR	International normalized ratio : indicateurs de la coagulation sanguine
	IRM Imagerie par Résonance Magnétique
LBMR	Laboratoire de Biologie Médicale de Référence Marfan Syndrome
MFS	Syndrome de Marfan
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NGS	Next-Generation Sequencing
OCT	Tomographie en cohérence optique
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCA	Persistance du canal artériel
PEARS	Personalized External Aortic Root Support
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PKR	Polykystose rénale
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA	Semaines d'aménorrhée
SED	Syndrome d'Ehlers-Danlos
TENS	Appareils de neurostimulation électrique transcutanée
VG	Ventricule Gauche

Synthèse destinée au médecin

Les syndromes de Marfan et apparentés regroupent le syndrome de Marfan classique et les syndromes apparentés (Loeys Dietz, formes familiales d'anévrismes). Presque tous ces syndromes sont des maladies rares, de transmission autosomique dominante, qui comportent un risque aortique. Ils peuvent associer une atteinte cardiovasculaire, musculo-squelettique, ophtalmologique, pulmonaire, immunologique, cutanée, neurologique et témoignent d'une fragilité du tissu de soutien. Le syndrome de Marfan en rapport avec un variant pathogène du gène *FBN1* affecte 1/5 000 individus, soit environ 12 000 patients en France. Le pronostic vital est dominé par l'atteinte aortique (risque de dissection et de rupture). Le pronostic fonctionnel dépend principalement des atteintes ophtalmologiques et musculo-squelettiques. Les syndromes apparentés sont plus rares.

1) Le diagnostic et l'évaluation initiale

Le diagnostic de syndrome de Marfan et des syndromes apparentés repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques et ne peut être posé ou éliminé qu'après un examen clinique dans un centre de référence ou de compétence avec au besoin étude génétique (voir annexe 2). Les principaux signes cliniques pouvant faire évoquer un syndrome de Marfan ou apparentés sont les suivants : un morphotype évocateur (grande taille avec morphotype longiligne, pectus carinatum ou excavatum, arachnodactylie), une ectopie du cristallin, une dilatation aortique, une dissection aortique, des pneumothorax récidivants, un antécédent familial de dissection aortique ou de chirurgie d'anévrisme avant l'âge de 60 ans. Une enquête familiale est nécessaire en cas de syndrome de Marfan avéré, comme en cas de dilatation ou dissection aortique isolée.

2) Prise en charge thérapeutique

La prise en charge, multidisciplinaire et continue, est organisée par le médecin coordinateur du centre spécialisé (contacts en annexe 2), en lien avec le médecin traitant. Elle fait appel à différents spécialistes (généralistes, cardiologues, rhumatologues, ophtalmologues, généticiens, pédiatres...), à des professionnels paramédicaux (kinésithérapeutes, ergothérapeutes...), à des psychologues ou encore à des professionnels du secteur médico-social. Un bilan régulier, au minimum annuel, est nécessaire. Une éducation thérapeutique est mise en place, notamment sur les types d'efforts physiques et activités sportives qui sont autorisés ou déconseillés (liste en Annexe 5) et sur le risque aortique associé à la grossesse.

a) Prise en charge cardio-vasculaire

Elle a pour principal objectif de limiter la dilatation aortique et le risque de dissection par la prescription d'un bêta-bloquant voir d'un sartan. Un suivi échographique est mis en place. Une chirurgie cardio-thoracique préventive pourra être proposée en fonction du degré de dilatation de l'aorte.

b) Prise en charge musculo-squelettique

Chez l'enfant, une supplémentation systématique en vitamine D est recommandée comme dans la population générale. La croissance sera surveillée pour dépister notamment une scoliose évolutive grave ou encore des troubles des appuis plantaires. A tout âge, des apports en calcium suffisants et

l'activité physique limitent le risque de déminéralisation osseuse. Les douleurs symptomatiques de troubles posturaux sont prises en charge par la prescription d'antalgiques et surtout par une rééducation (kinésithérapie et psychomotricité, ergothérapie) permettant également de limiter les conséquences fonctionnelles. Parfois la chirurgie est nécessaire pour la scoliose ou le pectus.

c) Prise en charge médico-sociale

Elle fait partie intégrante du traitement. Elle peut consister en la mise en place d'un PAI, d'un aménagement de poste de travail ou encore d'un reclassement professionnel en cas de poste nécessitant le port de charges lourdes par exemple.

Une fois le diagnostic posé, l'établissement du protocole de soins par le médecin référent, qui peut être le médecin traitant, permet l'ouverture du droit à l'ALD31 (hors liste).

d) La prise en charge psychologique

Le patient et sa famille doivent pouvoir bénéficier d'un accès à un suivi psychologique, de l'annonce de la maladie à la fin de vie et ce, en complémentarité avec la relation médecin-patient ; 12 séances peuvent être remboursées par l'assurance maladie.

3) Signes d'alerte et prise en charge des événements évolutifs de la maladie

Une douleur thoracique chez un patient porteur d'un syndrome de Marfan et apparenté doit faire évoquer en première intention le diagnostic de dissection aortique puis celui de pneumothorax. L'apparition brutale de troubles visuels, telle que la perception d'un voile dans le champ visuel, ou encore des douleurs oculaires, imposent une consultation ophtalmologique en urgence. La baisse de l'acuité visuelle ou une gêne oculaire chez l'enfant doivent faire recherche une ectopie du cristallin ou/et une myopie forte.

Texte du PNDS

1 Introduction

Les syndromes de Marfan et apparentés regroupent le syndrome de Marfan classique et les syndromes apparentés, de découverte plus récente et encore imparfaitement connus. Dans un souci de simplicité et praticité, nous regroupons l'ensemble des pathologies proches dans un même PNDS, avec des annexes pour expliquer les spécificités des différentes pathologies apparentées.

Tous ces syndromes sont des maladies rares, de transmission dominante autosomique (très rares cas de transmission liée à l'X et récessive), dont le pronostic vital est dominé par l'atteinte aortique qu'ils ont en commun (dilatation de la racine aortique avec risque de dissection et de rupture). Les formes syndromiques comportent des signes extra-aortiques qui peuvent être au premier plan. Les signes cliniques apparaissent à différentes périodes de la vie et peuvent être particulièrement frustes chez l'enfant. La variabilité de l'atteinte des différents systèmes est très frappante, parfois dans une même famille. Les formes frontières sont fréquentes et peuvent poser des problèmes nosologiques.

Le syndrome de Marfan classique affecte environ 1/5 000 individus soit environ 12 000 patients en France. Le pronostic vital dépend de l'atteinte cardiovasculaire notamment aortique, le pronostic fonctionnel dépend des atteintes ophtalmologiques et musculosquelettiques (orthopédiques/rhumatologiques). Le syndrome de Marfan résulte d'un variant pathogène du gène codant pour la fibrilline de type 1. L'ectopie du cristallin nécessitant une ablation du cristallin oriente vers un variant pathogène du gène *FBN1*.

Les mutations dans d'autres gènes sont plus rares, et touchent les gènes qui codent pour une autre protéine de la matrice extracellulaire *LOX* une molécule de la voie de signalisation du TGF bêta (*TGFB2* (5), *TGFB3*, *TGFBR1*, *TGFBR2* (14), *SMAD3* (2)), une molécule de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse (*MYH11*, *ACTA2* (22), *MYLK*, *PRKG1* (11)). La liste des gènes est forcément incomplète, car de nouveaux gènes sont régulièrement découverts.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins souhaitable d'un patient atteint d'un syndrome de Marfan ou d'un syndrome apparenté. Intégrant le patient comme acteur de son parcours de soin, il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) et au médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient en cas de demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome de Marfan ou d'un syndrome apparenté. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint des représentants des centres de référence national labellisés, de l'ensemble des centres de compétences, des laboratoires diagnostiques et de l'association des patients MARFANS.

Ce PNDS s'appuie sur les recommandations émises par la Société Européenne de Cardiologie, la société américaine de cardiologie, le réseau maladies vasculaires rares VASCERN, l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante.
- Annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient et son entourage.
- Proposer au patient une prise en charge médicale, sociale et psychologique adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre) suspecte souvent le syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté devant l'association d'une grande taille et de signes squelettiques surtout en cas d'histoire familiale d'évènement aortique.

La suspicion peut aussi être du domaine de différents spécialistes :

- Cardiologue ou chirurgien cardiaque devant une dilatation aortique, une dissection aortique ou un prolapsus valvulaire mitral.
- Ophtalmologue devant une ectopie du cristallin ou une myopie à progression rapide constatée souvent dans l'enfance.
- Rhumatologue et/ou orthopédiste et/ou chirurgien thoracique et/ou pédiatre et/ou médecin de physique et réadaptation devant une scoliose ou une grande taille associée à des signes squelettiques.
- Dermatologue devant des vergetures de localisation atypique (épaules).
- Pneumologue devant un pneumothorax récidivant (associé des signes squelettiques).
- Généticien/conseiller en génétique devant des signes cliniques évocateurs et/ou une histoire familiale.
- Médecin vasculaire devant un anévrysme, une dissection ou une tortuosité artérielle.
- Radiologue devant un anévrysme aortique ou vasculaire périphérique ou des signes squelettiques.

L'évaluation initiale est à réaliser en centre de référence ou de compétence (consultation multidisciplinaire) (Voir Coordonnées en Annexe 2).

3.3 Diagnostic clinique et paraclinique en dehors de la biologie moléculaire

C'est un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et parfois évolutifs qui permet d'aboutir au diagnostic. Les signes du syndrome de Marfan classique sont présentés en Annexe 4.A, les signes du syndrome de Loeys Dietz sont présentés en annexe 4.B.

- **3.3.1 Arguments cliniques**

Un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté est évoqué principalement dans 3 situations cliniques :

- Chez l'enfant devant une ectopie du cristallin, surtout à partir d'un grade 2 (cf annexe 10) ou myopie forte progressive, qui fait surtout penser à une variation pathogène dans le gène *FBN1* (Marfan classique).
- Chez le grand enfant, l'adolescent, devant un morphotype évocateur qui comprend une grande taille, une arachnodactylie (doigts longs et fins), une déformation du thorax (pectus carinatum/excavatum), une scoliose importante rapidement évolutive, des pieds plats ou creux, une envergure augmentée, une dysmorphie faciale. Ces signes ne sont pas spécifiques et se voient dans la population générale, c'est leur association qui est évocatrice : un score systémique est proposé pour le syndrome de Marfan qui inclut d'autres signes de fragilité du tissu conjonctif (vergetures importantes, pneumothorax spontané, myopie sévère, prolapsus de la valve mitrale). Un score systémique ≥ 7 est généralement considéré comme assez évocateur d'une variation pathogène dans le gène *FBN1* (syndrome de Marfan classique, annexe 4.A), mais se voit également en cas de variation pathogène dans un gène de la voie du TGF-beta (syndrome de Loeys Dietz).
- Devant une dilatation ou une dissection aortique, d'autant plus s'il existe un contexte familial (maladie aortique ou mort subite jeune), si le patient est jeune (< 60 ans) et s'il n'y a pas d'autre étiologie (HTA, bicuspidie aortique), généralement chez l'adulte.

Devant une de ces 3 situations cliniques, il est recommandé de rechercher les signes des 2 autres situations avant d'envisager des tests génétiques. Un arbre généalogique doit être établi à la recherche de ces signes chez les apparentés.

D'autres signes cliniques plus rares peuvent évoquer d'emblée une anomalie génétique spécifique, par exemple sur un gène de la voie de signalisation du TGF-béta (luette bifide, hypertélorisme, tortuosité des troncs supra-aortiques, arthrose précoce), sur le gène *ACTA2* (livedo reticularis, iris floculis), etc. L'annexe 3 reprend ces principaux éléments.

- **3.3.2 Examens complémentaires**

Systématiques :

- L'échocardiographie est systématique
 - Recherche une dilatation aortique
 - En mesurant les diamètres à des zones standards (sinus de Valsalva, jonction sino-tubulaire, aorte ascendante, crosse aortique, aorte thoracique descendante, et aorte abdominale) selon le schéma en Annexe 6A. Une coupe petit axe est souhaitable.
 - L'interprétation des diamètres doit se faire en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et du poids. Les nomogrammes sont disponibles sur le site du centre de référence www.marfan.fr. Le nomogramme de Campens fait référence, mais on utilise le nomogramme basé sur la taille seule (Devereux) en cas d'obésité ou de morphotype très longiligne. Ils permettent d'exprimer le diamètre en déviation standard par rapport à la moyenne qui doit figurer dans le compte rendu (z-score qui témoigne d'une dilatation aortique s'il est supérieur à 2,5 chez les adultes ou 3 chez les enfants). Pour les enfants (< 18 ans) le nomogramme de Gautier est utilisé pour une mesure en diastole. Le résultat est d'autant plus fiable qu'il est concordant entre les différents nomogrammes.
 - Recherche une bicuspidie aortique, (qui peut être associée à une dilatation aortique)
 - Recherche un prolapsus valvulaire mitral
 - Recherche la persistance du canal artériel (PCA), une CIA,
 - Évalue la fonction VG.
- Une imagerie (scanner ou IRM) thoraco-abdominale avec synchronisation à l'ECG est réalisé lors du bilan initial chez les adultes. Il est étendu de la tête au pelvis si les signes ne sont pas liés à un variant dans le gène *FBN1*. Il permet de valider les diamètres échographiques, sert d'examen de référence, et permet de rechercher des localisations anévrysmales extra-aortiques.
- L'ECG recherche les anomalies de la repolarisation (QT long).
- L'examen ophtalmologique doit comprendre une réfraction, un examen à la lampe à fente à la recherche d'une ectropie du cristallin et une étude du fond d'œil pour examiner la rétine notamment périphérique en cas de syndrome de Marfan en rapport avec un variant dans le gène *FBN1*. L'échographie oculaire avec mesure de la longueur axiale, objectivation de l'ectropie et une quantification d'une myopie peuvent être complémentaires.
- Des radiographies du rachis en entier de face et de profil avec visualisation des têtes fémorales (de préférence avec le système EOS) à la recherche d'une scoliose (mesure de l'angle de Cobb), d'une anomalie du profil rachidien et d'une protrusion acétabulaire.

Optionnels :

- Le dosage de l'homocystéinémie devant des signes squelettiques ou retard d'acquisition ou

devant une ectopie pour exclure une autre pathologie du segment antérieur. Des radiographies du poignet pour évaluer l'âge osseux en cas de grande taille afin de tenter de prévoir la taille adulte et la nécessité d'un éventuel traitement freinateur de la croissance.

- L'imagerie des vaisseaux cérébraux sera réalisée à l'âge adulte dans les formes familiales d'anévrismes aortiques ou de formes syndromiques en dehors du syndrome de Marfan classique. Elle recherche une tortuosité artérielle (valeur pronostique) et un anévrisme artériel.

- **3.3.3 Diagnostic différentiel : annexe 3**

En fonction de la présentation des signes cliniques d'appel et de l'âge du patient, d'autres maladies doivent être différenciées d'un syndrome de Marfan classique. Elles sont résumées dans l'annexe 3. Annexe 3 A : les diagnostics à évoquer en cas de dilatation aortique ou ectopie du cristallin (signes les plus évocateurs)

Annexe 3 B : les diagnostics à évoquer en cas de pneumothorax récidivants, scoliose chez l'enfant, ou habitus marfanoïde (signes moins spécifiques).

Le diagnostic requiert souvent le passage par un centre de référence ou de compétence. L'algorithme décisionnel dépend du point d'appel :

- L'aorte thoracique en Annexe 3C
- Signes squelettiques en Annexe 3D.

3.4 Etude Génétique moléculaire

Elle permet de confirmer et de préciser le diagnostic chez le cas index (première personne malade reconnue dans une famille) afin de déterminer la prise en charge adaptée, le pronostic et le conseil génétique. Elle se fait actuellement par l'analyse d'un panel d'une quarantaine de gènes par séquençage haut débit (panel NGS) dans un laboratoire expert.

Sa prescription est régie par l'article L. 1131-2 du code de la santé publique : le prescripteur d'un examen de génétique peut être un médecin généticien (ou un(e) conseiller (ère) en génétique sous la responsabilité d'un généticien). Il peut être prescrit par un médecin non-généticien si ce médecin connaît la situation clinique (la maladie, la prise en charge thérapeutique), ses conséquences familiales et s'il est capable d'interpréter le résultat du test. Le médecin non-généticien doit également travailler en relation avec une équipe de génétique clinique.

L'analyse génétique est généralement proposée dans les indications suivantes :

- Anévrisme de l'aorte indiscutable isolé en l'absence d'hypertension artérielle chez un patient jeune (< 60 ans) ou anévrisme syndromique (voir Tableau "diagnostics différentiels génétiques du Syndrome de Marfan") ou pathologie aortique familiale (antécédent d'anévrisme ou de mort subite avant l'âge de 60 ans chez un apparenté au 1er ou 2ème degré).
- Dissection aortique chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en l'absence d'hypertension artérielle.
- Ectopie du cristallin en l'absence de traumatisme, myopie forte progressive.

Les indications douteuses sont à discuter en amont avec un généticien ou les biologistes du laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) expert dans la pathologie, par exemple dissection vasculaire ou signes squelettiques isolés.

L'analyse génétique est réalisée par séquençage haut débit (NGS) d'un panel de gènes, et peut parfois être complétée par une étude de génome dans le cadre du Plan France MédecineGénomique (PFMG) si elle est négative (formes familiales ou formes sporadiques syndromiques). La probabilité d'identifier une anomalie génétique est plus élevée si le sujet est jeune et si les signes ne s'expliquent pas par une

autre pathologie, et en cas de forme syndromique complète.

Lorsqu'une anomalie génétique responsable de la pathologie (variation (probablement) pathogène) est identifiée chez le cas index, on propose une analyse génétique aux apparentés du premier degré pour rechercher cette variation chez eux (dépistage ciblé).

Si l'analyse génétique est réalisée chez un apparenté asymptomatique, on parle alors de diagnostic présymptomatique. Le diagnostic présymptomatique n'est habituellement pas réalisé avant l'âge de 4 ans car cela ne change pas la prise en charge avant cet âge.

L'identification d'une anomalie génétique permet aussi d'envisager le recours au diagnostic pré-implantatoire (DPI) et au diagnostic prénatal (DPN) invasif ou non invasif (DPNI) (voir paragraphe correspondant).

3.5 Annonce du diagnostic moléculaire et conseil génétique

Le rendu au patient des résultats de l'analyse génétique et l'annonce du diagnostic moléculaire et clinique qui en découlent sont réalisées par le prescripteur au cours d'une consultation dédiée.

Lors de cette consultation, les patients sont informés sur l'histoire naturelle de la pathologie, la prise en charge, le mode de transmission (généralement autosomique dominant), et la possibilité d'accéder au DPN/DPNI/DPI. Le médecin doit être à l'écoute et répondre au mieux aux questions des patients.

Les patients diagnostiqués doivent être référés dans un Centre de Compétence ou Référence Maladies Rares (CCMR/CRMR). Un accompagnement par un psychologue clinicien est proposé systématiquement.

Une fois les patients informés du diagnostic, l'information de la parentèle à risque est, depuis le décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, une obligation légale. Ce sont les patients atteints, ou les parents si le patient est mineur, qui sont tenus de diffuser l'information à leur famille, néanmoins, à la demande d'un patient, le médecin ou le conseiller en génétique peut informer directement les sujets à risque en respectant le secret médical.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Proposer une prise en charge pour prévenir les complications et traiter les symptômes existants.
- Offrir une prise en charge globale, coordonnée et adaptée au patient et à son entourage, comprenant une éducation thérapeutique efficace et une prise en charge médico-sociale.

4.2 Professionnels impliqués

La prescription initiale du traitement bêta-bloquant ou des sartans (hors AMM) limitant la dilatation aortique doit être initiée par un cardiologue ou un cardio-pédiatre.

En lien avec le médecin coordinateur des centres spécialisés, le médecin traitant assure le suivi, le dépistage et le traitement des affections intercurrentes.

La prise en charge est multidisciplinaire, faisant intervenir :

- Des médecins :
 - Recours systématique : médecin traitant ou pédiatre, cardiologue, ophtalmologue (en cas de variation pathogène du gène *FBN1*), rhumatologue et/ou orthopédiste, pédiatre, généticien.
 - Recours optionnel aux médecins spécialistes appropriés, selon le besoin, notamment : pneumologue, chirurgien cardiaque, chirurgien vasculaire, médecin vasculaire, angiologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien viscéral, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), endocrinologue, neurologue, dermatologue, gynécologue, obstétricien, radiologue, médecin de centre antidouleur, dentiste, orthodontiste.
- Les professionnels paramédicaux et auxiliaires de santé :
 - Kinésithérapeute, Activité Physique Adaptée (APA), psychomotricien, ergothérapeute, podologue et/ou podorthésiste, orthoprothésiste, orthophoniste, conseiller en génétique, infirmier, diététicien
 - Les professionnels du secteur médico-social, notamment assistant socio-éducatif, selon les besoins.
- Pour la prise en charge psychologique à visée de soutien, non systématisée, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien. On peut faire appel à « Mon soutien psy ».

4.3 Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant ou de l'adulte sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

- **4.3.1 Cardiovasculaire**

Le traitement médical vise à limiter la dilatation aortique et le risque de dissection

Il est proposé dès la confirmation du diagnostic de syndrome de Marfan ou du syndrome apparenté :

- En cas de dilatation aortique.
- Sans dilatation aortique dès l'âge de 4 ans en présence d'un variant pathogène ou probablement pathogène.

Il est à poursuivre après une chirurgie cardiaque et au cours de la grossesse (sauf sartan). Il ne doit pas être arrêté après l'accouchement.

Il repose sur :

- **Bêta-bloquants (hors AMM)**

L'étude initiale randomisée a été réalisée avec le propranolol, avec beta blocage (la fréquence cardiaque était limitée à 110 au pic de l'effort). Le bisoprolol est plus utilisé en France aujourd'hui malgré l'absence d'étude spécifique à la dose pleine (10 mg à 20 mg de bisoprolol chez un adulte). Chez l'enfant la dose dépend du poids et de la tolérance, qui peut être dès que possible du bisoprolol (Cardensiel®) en débutant à 1.25 mg/jour.

Ils peuvent être responsables d'hypotension orthostatique ou de fatigue qui peuvent s'amender avec la diminution des doses. Ils doivent être utilisés avec prudence dans l'asthme sévère, en lien avec le pneumologue.

- **Sartans (hors AMM)**

Les sartans (sous la forme d'irbesartan 1-2 mg/kg par jour chez l'enfant ou 150 mg/ j à augmenter à 300 mg/j chez l'adulte) sont une alternative ou en complément aux bêtabloquants en dehors de la

grossesse. Leur efficacité sur la dilatation aortique a été suggérée par une méta-analyse.

Les inhibiteurs calciques et les IEC ne sont plus reconnus comme des traitements adaptés pour limiter la dilatation aortique.

Traitements anticoagulant chez les porteurs de valve mécanique (non spécifique au Marfan)

Traitements par antivitamine K (AVK). Les anticoagulants oraux directs ne peuvent pas être utilisés chez les porteurs de valve mécanique. Il pourra être proposé une surveillance du traitement AVK par le système CoaguChek®.

Prévention de l'endocardite

Antibiotiques à titre prophylactique pour la prévention d'endocardite en cas de prothèse valvulaire, d'antécédent de chirurgie valvulaire ou aortique (y compris plastie) ou d'endocardite selon les recommandations de la société européenne de cardiologie. Le prolapsus valvulaire mitral isolé n'est pas une indication à une antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse. L'annexe 9 peut être proposée au patient avec un risque d'endocardite.

• 4.3.2 Rhumatologique

Prévenir ou traiter une ostéopénie qui est favorisée par le syndrome de Marfan :

Les modalités sont les mêmes que celles appliquées dans la population générale.

- **Chez l'enfant et l'adolescent** : une supplémentation systématique en vitamine D est conseillée pendant la croissance comme dans la population générale. Des apports optimaux en calcium doivent être assurés, par l'alimentation de préférence, en raison d'un risque de diminution de la masse osseuse liée à la maladie. La pratique d'une activité physique régulière est bénéfique pour l'acquisition du capital osseux.
- **Chez l'adulte** : l'entretien de la masse osseuse repose sur une alimentation équilibrée avec des apports suffisants en calcium, limitation des toxiques osseux (alcool, tabac, corticoïdes), pratique d'activités physiques et maintien d'une concentration en vitamine D à 30 ng/ml si une diminution de la masse osseuse est mise en évidence ou a fortiori des fractures ostéoporotiques.
Plus d'informations pratiques sur le site du GRIO [Calcul des apports calciques quotidiens](#)
- **A la ménopause** : une évaluation du statut osseux est conseillée par la réalisation d'une ostéodensitométrie. Selon le résultat et l'évaluation des facteurs de risque de fracture, un traitement à visée osseuse pourra être discuté au cas par cas.
- **A tout âge, en cas de survenue de fractures**, comme la population générale, un bilan osseux est nécessaire avec réalisation d'une ostéodensitométrie et d'un bilan biologique à visée phosphocalcique et étiologique, d'autant que le patient est jeune car d'autres causes peuvent expliquer les fractures de fragilité. Après correction d'une éventuelle carence en vitamine D (concentration cible à 30 ng/ml) et mise à jour des apports alimentaires en calcium et/ou avec l'aide de la consommation d'eaux riches en calcium, un traitement à visée osseuse pourra être indiqué selon l'évaluation des facteurs de risque et un avis spécialisé rhumatologique.

Appareillage

• Pendant la croissance :

En cas de scoliose évolutive, ou de pathologie du plan sagittal (cyphose), ou de déformation du thorax (pectus carinatum), un traitement par corset peut être indiqué.

Les douleurs rachidiennes ou localisées en lombaire doivent faire rechercher de façon systématique une dystrophie rachidienne de croissance, une spondylolyse pour lesquelles un corset peut être

proposé, le plus souvent associé à une prise en charge en kinésithérapie (cf infra). L'adaptation du mobilier scolaire ou utilisé quotidiennement au domicile est indispensable afin d'accompagner la croissance de la colonne vertébrale et de limiter les contraintes en position assise. Ce traitement par corset sera associé à une prise en charge en kinésithérapie.

- **Chez l'adulte :**

Un appareillage (collier cervical, ceinture ou corset rigide ...) peut être prescrit en cas de douleur du dos avec un retentissement fonctionnel.

- **4.3.3 À visée antalgique**

La prise en charge antalgique répond aux recommandations habituelles. Le recours à un centre anti-douleur est parfois nécessaire.

L'ectasie dure peut être responsable de douleurs rachidiennes lombaires et de céphalées à l'orthostatisme qui justifient une prise en charge en centre spécialisé. Les céphalées peuvent justifier d'un blood patch (injection de sang autologue (du patient lui-même) dans l'espace péridural pour colmater la brèche méningée).

- **4.3.4 Autres**

Limitation de la croissance

Lorsqu'il existe un pronostic de taille finale très élevée, une consultation peut être réalisée dans un centre pédiatrique spécialisé afin d'évaluer le pronostic de taille de manière précise et de discuter un traitement freinateur de la croissance. Les indications de ce traitement (chirurgie préférentiellement) sont toutes hors AMM et restent exceptionnelles et discutées au cas par cas.

Pulmonaire

Particulièrement en cas de bulles parenchymateuses, le tabagisme doit être déconseillé et le sevrage encouragé.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Divers professionnels de santé (médicaux, paramédicaux, travailleurs sociaux), des patients partenaires et l'association des patients interviennent ou peuvent intervenir dans l'éducation thérapeutique. Elle est proposée aux patients dans les centres de référence ou de compétence, dans le cadre de programmes établis par des personnes spécifiquement formées. Elle vise à l'implication active du patient et de son entourage, et tient compte de l'état et de l'environnement du patient. Elle se fait souvent en groupe et permet de rompre l'isolement, et peut se proposer en téléconférence. La participation aux séances d'ETP pendant la période de transition adolescent jeune adulte est recommandée.

Une carte spécifique de soins et d'urgence a été élaborée par le ministère de la Santé en partenariat avec le centre de référence national labellisé, Orphanet et l'Association MARFANS. Elle est disponible dans les centres de référence et de compétence.

Les patients peuvent utilement bénéficier de l'aide, de l'accompagnement et du soutien proposés par une association de patients dédiée et agréée (Marfans, www.assomarfans.fr, contacts en annexes 7).

4.5 Rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience

Reconditionnement à l'effort : l'entretien musculaire est important pour limiter les douleurs associées à

la scoliose, aux spondylolisthésis, et les douleurs rachidiennes en général, qui sont fréquentes dans cette population. L'activité physique est recommandée avec des sports d'endurance. Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'évaluation des capacités musculaires est réalisée dans les services spécialisés de MPR (médecine physique et de réadaptation) à la recherche d'un déconditionnement musculaire, source de fatigue et de douleurs qui perturbent la qualité de vie. En cas de déconditionnement avéré, une prise en charge à titre de renforcement musculaire (en limitant tous les efforts isométriques) pourra être proposée.

- **4.5.1 Kinésithérapie**

La kinésithérapie peut être prescrite en cas de douleurs ou d'instabilités articulaires, à visée de reconditionnement à l'effort, de prévention des déformations rachidiennes comme en cas de déformation rachidienne avérée, en complément des autres approches. La prise en charge peut se faire à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé.

- **4.5.2 Psychomotricité chez les enfants**

Pour la recherche et la prise en charge de troubles de motricité globale et fine.

- **4.5.3 Ergothérapie chez les adultes et les enfants**

L'ergothérapie se justifie :

- Dès qu'une gêne apparaît dans la vie quotidienne, de loisir ou professionnelle ou à l'école.
- Pour les essais de matériels, de mobiliers (scolaires, professionnels ou du domicile) et d'aides techniques.

- **4.5.4 Dispositifs médicaux**

- Semelles orthopédiques sur mesure en cas de pied plat ou creux, pouvant être prescrit par tout médecin ou par les pédicures-podologues, chaussures thérapeutiques surmesure.
- Orthèses pour les articulations douloureuses et/ou déformées.
- Corset pendant la croissance en cas de scoliose évolutive ou de pathologie du plan sagittal, Collier cervical, ceinture ou corset en cas de rachialgies.
- Appareils d'orthodontie si troubles de l'articulé.
- Appareillage spécifique si apnée du sommeil.
- Équipement optique (lunettes, lentilles de contact) si aphakie, anisométrie, myopie forte, astigmatisme prononcé, kératocône.

4.6 Chirurgie

- **4.6.1 Chirurgie cardio-vasculaire**

- **De l'aorte ascendante : (adaptée des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2024)**

En ce qui concerne la chirurgie préventive : le but est de remplacer la partie initiale de l'aorte, la plus fragile. En pratique les indications opératoires doivent être discutées au cas par cas, dans des centres experts labellisés, avec intégration des données de biologie moléculaire (type de gène, type de variation pathogène dans le gène), de l'étude phénotypique du patient, et de l'étude familiale.

Les paramètres à prendre en compte sont :

- Le diamètre aortique maximal. La chirurgie de l'aorte ascendante est proposée pour un diamètre qui dépend principalement du gène muté et du diamètre en valeur absolue : dans le syndrome de Marfan en rapport avec une variation pathogène dans FBN1, le seuil d'intervention est à 50 mm de diamètre au niveau de la racine aortique. Les syndromes apparentés sont abordés plus bas.

Certains facteurs de risque peuvent conduire à proposer une chirurgie à un plus petit diamètre :

- Une augmentation du diamètre de plus de 3 mm en un an, confirmée par une deuxième technique d'imagerie, (car la première raison à évoquer en cas de modification de la valeur du diamètre est une erreur de mesure) et en l'absence d'augmentation de la taille corporelle (enfant ou adolescent).
- En cas d'antécédent familial de dissection aortique avec un diamètre connu avant dissection inférieur au seuil opératoire.

Type de chirurgie :

La préservation de la valve aortique est devenue la règle dans le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés. La durabilité de cette technique est maintenant établie à condition qu'il y ait une contention de l'anneau aortique pour éviter la dilatation progressive qui était parfois observée avec l'intervention de Yacoub (interventions de Tirone David ou de Lansac).

Si la valve aortique ne peut être conservée, un remplacement valvulaire aortique sera associé au remplacement de l'aorte ascendante (intervention de Bentall), généralement par une valve mécanique, mais possiblement par une bioprothèse en particulier chez les femmes ayant un désir de grossesse.

La présence d'une valve mécanique nécessite la prise à vie d'un traitement anticoagulant par AVK et sa surveillance régulière par INR avec INR cible à 2.5, au mieux avec le système CoaguChek®.

La technique de Personalized External Aortic Root Support (PEARS) est en cours d'évaluation

Après la chirurgie de l'aorte ascendante,

- Le traitement médical protecteur aortique (bétabloquant ou/et sartan) doit être maintenu car c'est l'ensemble de l'aorte qui est fragilisée et seule une partie a été remplacée
- La prévention de l'endocardite d'Osler devient nécessaire si un geste a été effectué sur la valve en cas de plastie et toujours en cas de remplacement valvulaire. Un état dentaire satisfaisant doit être maintenu, et les piercings et les tatouages évités pour limiter les foyers infectieux pouvant se compliquer d'endocardite.
- Les règles concernant les sports restent valides.

□ De l'aorte descendante :

La chirurgie à ciel ouvert est lourde avec une mortalité élevée (supérieure à 10%) et un risque important de paraplégie. Les progrès des techniques endovasculaires modifient les indications opératoires. Elles permettent de diminuer ce risque lorsqu'elles sont techniquement possibles. Une prise en charge hybride chirurgicale et endovasculaire doit être discutée au cas par cas dans des centres experts et entraînés au sein de réunions multidisciplinaires associant cardiologues, radiologues, anesthésistes, chirurgiens thoraciques et vasculaires et chirurgiens cardiaques. Les recommandations récentes sont en faveur d'une intervention pour un diamètre de 60 mm mais les indications sont moins claires chez les patients présentant un syndrome de Marfan ou une pathologie apparentée.

Un anévrysme de l'aorte abdominale peut justifier une intervention chirurgicale.

□ De la valve mitrale

Les indications sont les mêmes que lors des fuites mitrales par prolapsus d'autres étiologies : la dilatation ventriculaire gauche peut être présente sans fuite importante. Les particularités sont 1) que la plastie est souvent difficile du fait du prolapsus commissural bivalvulaire 2) que la fuite reste longtemps modérée, si bien que les indications de correction chirurgicale sont rares.

• 4.6.2 Chirurgie orthopédique

Scoliose, pectus excavatum ou carinatum, pieds plats valgus, coxarthrose, arthrose des doigts, entorses, orteils en marteau...

L'évolution des déformations rachidiennes dans le syndrome de Marfan est plus fréquente et plus rapide que dans la population générale.

Scoliose

Une scoliose sévère résistante au traitement par corset en période de croissance infantile peut nécessiter un traitement chirurgical précoce par une technique de stabilisation sans fusion. S'agissant de déformations rachidiennes particulières, avec un risque de complications mécaniques plus élevées, sa prise en charge relève d'équipes spécialisées et nécessite un bilan pré opératoire spécifique, en particulier en raison de la fréquence des ectasies durales.

La scoliose évoluée définie par un angle de Cobb dépassant 45° en thoracique ou lombaire ou 35° en thoraco lombaire, constitue généralement une indication chirurgicale d'arthrodèse vertébrale. Elle s'adresse à des patients qui sont arrivés en période de croissance pubertaire mais peut être décidée également à l'âge adulte. L'objectif est de corriger et stabiliser définitivement le segment rachidien atteint par la déformation rachidienne. Elle associe une correction instrumentale par tiges et une arthrodèse par greffe.

Les hypercyphoses peuvent être éligibles à une indication chirurgicale lorsqu'elles atteignent le seuil de 70° (angle de cyphose selon la technique de Cobb) ou si elles sont mal tolérées malgré la prise en charge orthopédique. Son traitement relève d'une arthrodèse vertébrale postérieure.

Le spondylolisthésis relève des mêmes indications et techniques que dans la population générale.

Thorax

Deux anomalies sont principalement rencontrées : le thorax en entonnoir et le thorax en carène. La gêne n'est qu'esthétique sauf exception.

Le thorax en carène ou pectus carinatum déforme le thorax vers l'avant : dans l'enfance il peut être traité par un corset. A la fin de la croissance et à l'âge adulte, la chirurgie donne de bons résultats. Il est évidemment possible de ne pas traiter, si le préjudice n'est qu'esthétique.

Le thorax en entonnoir ou pectus excavatum est la déformation inverse, creusant le thorax. Ici aussi, la gêne n'est qu'esthétique sauf exception.

Il est possible d'opérer : la chirurgie du pectus excavatum par barre de Nuss (une ostéosynthèse par une plaque qui relève le sternum en s'appuyant latéralement sur les côtes) est une bonne alternative à la chirurgie à ciel ouvert. Les risques sont plus élevés que dans le cas de la chirurgie de thorax en

carène.

Hanche

L'atteinte coxo fémorale consécutive à une protrusion acétabulaire expose au risque d'arthrose de hanche. L'évolution arthrosique peut relever, à un stade précoce, de techniques chirurgicales conservatrices tels que l'acétabuloplastie, et à un stade évolué à une arthroplastie de hanche.

Pieds

Les déformations douloureuses ou évoluées des pieds peuvent relever d'une indication chirurgicale de correction eu/ou d'arthrodèse. L'objectif est fonctionnel et doit au mieux être décidé dès que la gêne est avérée pour limiter le recours aux arthrodèses.

- **4.6.3 Chirurgie ophtalmologique**

On envisage une opération du cristallin lorsque la vision diminue ou est mauvaise du fait d'une (sub)luxation du cristallin, ou qu'il existe une mobilité trop importante du cristallin.

La chirurgie est réalisée en urgence si le cristallin est totalement luxé dans le vitré ou en chambre antérieure.

Une mise en place d'un implant cristallinien est envisagée au cas par cas chez l'adulte, mais est controversée chez l'enfant, la croissance de l'œil n'étant pas terminée.

L'ablation du cristallin et la myopie axiale augmentent le risque de décollement de rétine qui sera traité par chirurgie en cas de survenue.

- **4.6.4 Autres chirurgies**

Chirurgie viscérale pour hernie, chirurgie pulmonaire pour pneumothorax récidivant.

4.7 Grossesse

- **4.7.1 Syndrome de Marfan et syndromes apparentés**

Avant la grossesse :

Les femmes atteintes d'un syndrome de Marfan ou apparentés doivent être informées du risque de dissection pendant la grossesse, x 8 par rapport à la population générale [Roman MJ, Pugh NL, Hendershot TP, et al, 2016].

La dissection peut survenir en l'absence de dilatation aortique et même si un remplacement de l'aorte ascendante a déjà eu lieu (dissection de l'aorte descendante). La majorité des dissections surviennent au 3eme trimestre et dans les 12 semaines en post partum [Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, et al, 2017]

Ce risque est déterminé principalement par le diamètre aortique, le risque est considéré comme faible en dessous de 40 mm. La chirurgie préventive (plastie aortique au mieux, Bentall biologique sinon) est généralement proposée au-dessus de 45 mm. Entre 40 et 45 mm, la décision se fait au cas par cas en centre de référence, en fonction du gène muté et de la vitesse de dilatation aortique,

Un bilan avant grossesse doit avoir eu lieu dans un centre de référence (liste en annexe 2). La femme doit avoir reçu les informations précises concernant le conseil génétique, la prise en charge au cours de la grossesse et la prise en charge de l'enfant à naître. Elle doit avoir réalisé une évaluation cardiaque

par l'échographie, une imagerie par scanner ou IRM de toute l'aorte avant la grossesse.

Pendant la grossesse :

Concernant le choix de la maternité : un suivi dans une maternité dont le personnel (obstétricienne et anesthésiste) a l'expérience de la prise en charge de patientes atteintes du syndrome de Marfan ou apparenté est à privilégier. La liste des centres qui ont une filière pour la prise en charge des grossesses chez les femmes qui ont un syndrome de Marfan ou apparenté est disponible sur le site www.marfan.fr, et en annexe 8.

Une maternité de niveau 2 est nécessaire et suffisante (une maternité de niveau 3 n'est pas nécessaire).

Un centre avec un service de chirurgie cardiaque doit être accessible pour toutes les femmes et de préférence sur place si le diamètre maximal aortique en début de grossesse dépasse 40mm.

Suivi cardiaque : Un suivi par échographie cardiaque tout au long de la grossesse soit une échographie cardiaque à la fin du deuxième trimestre et du troisième trimestre au minimum. Le traitement bétabloquant ne doit pas être modifié pendant la grossesse ni au décours.

Un suivi échographique mensuel fœtal à partir du 6^e mois de grossesse sera réalisé en raison d'un possible ralentissement de la croissance fœtale qui peut constituer une indication de naissance avant 37SA.

La consultation d'anesthésie réalisée précocement pendant la grossesse aura précisé :

- Les possibilités d'analgésie péridermique ou de rachianesthésie en cas de matériel d'ostéosynthèse dans la région lombaire (scoliose opérée).
- La présence d'une ectasie durale au besoin sur une IRM médullaire pendant la grossesse afin d'anticiper la possibilité d'une analgésie périmédulaire et son efficacité

Pour l'accouchement :

Terme d'accouchement : Si la situation cardiaque maternelle est stable, le terme idéal d'accouchement se situe vers 37SA afin de réduire le risque de dissection aortique qui est plus important en fin de grossesse. Entre 37 et 38 SA, un déclenchement de l'accouchement, si besoin précédé d'une maturation cervicale (pas de contre-indication aux prostaglandines), sera proposé.

Modalité d'accouchement : L'accouchement par voie basse est en général possible si le diamètre maximal aortique est inférieur à 40mm. L'aide à l'expulsion (forceps, ventouse) n'est pas systématique et permet de réduire la durée des efforts expulsifs. Dans tous les cas un contrôle de la douleur est essentiel pour limiter les variations tensionnelles et réduire le risque de dissection aortique. En cas d'antécédent de chirurgie aortique, la césarienne est recommandée.

En cas d'indication cardiaque, la césarienne sera réalisée soit en milieu obstétrical soit en milieu cardiologique en fonction des recommandations des cardiologues et réanimateurs.

Les pédiatres seront informés du traitement par bétabloquants (de la mère) afin de mettre en place la surveillance adaptée pour les nouveau-nés durant les premiers jours suivant la naissance (fréquence cardiaque, glycémies...)

Après l'accouchement :

Le traitement par bétabloquants doit être poursuivi, le risque de dissection associé à la grossesse semblant maximal dans la période du post-partum. L'allaitement est plutôt déconseillé, surtout si le traitement bétabloquant passe dans le lait. Le blocage de la lactation par Dostinex n'est pas contre indiqué.

Une échographie cardiaque doit être réalisée dans le premier mois après l'accouchement. Cet examen peut avoir lieu avant la sortie de maternité.

- **4.7.2 DPN (Diagnostic Pré Natal), DPNI (Diagnostic prénatal non invasif) et DPI (diagnostic pré-implantatoire)**

Un diagnostic prénatal (invasif ou non) ou pré-implantatoire peut être proposé :

- Lorsqu'une variation classée pathogène ou probablement pathogène a été identifiée chez le parent porteur d'un syndrome de Marfan,
- Si la demande du couple a été évaluée en pluridisciplinaire (généticien, gynéco-obstétricien du CPDPN, psychologue), afin de leur expliquer la variabilité d'expression de la maladie, le risque psychologique secondaire à une interruption de grossesse, les modalités d'interruption de grossesse. Le caractère rare de ces demandes nécessite de bien entendre la demande parentale.
- Si le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et le laboratoire acceptent la demande,
- Après une période de réflexion pour le couple

Dans ce cas,

- Une biopsie de trophoblaste peut être proposée à partir de 11 SA (DPN),
- Dans le cas d'une variation de transmission paternelle, une prise de sang peut être proposée à la mère à partir de 10 SA (DPNI)
- Un DPI peut être proposé (parcours type "FIV" avec sélection d'un embryon non porteur de la variation pathogène familiale)

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Améliorer le pronostic et la qualité de vie,
- Apprécier l'évolution, notamment cardiaque, ophtalmologique et rhumatologique, afin de proposer une intervention chirurgicale cardiaque, ophtalmologique, ou orthopédique au meilleur moment.
- Rechercher les complications de l'appareil musculo-squelettique pour limiter la douleur et le handicap,
- Répondre aux interrogations du patient et de son entourage, accompagner, soutenir et offrir une éducation thérapeutique,
- Permettre au patient de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, social et professionnel,
- Conseiller et accompagner les parents dans le parcours scolaire et la mise en place des aménagements et des aides en milieu scolaire,
- Surveiller le traitement médical si besoin (anticoagulants).

5.2 Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes que ceux indiqués dans la section 4.2 concernant la prise en charge thérapeutique.

5.3 Suivi clinique

Le suivi annuel comprend :

- Chez tous les patients :

- un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels cardio-vasculaire, musculo-squelettiques et ophtalmologiques,
- un examen clinique comprenant une mesure de la tension artérielle, l'évaluation des signes spécifiques de la pathologie.

- Chez les enfants :

- L'examen est bi-annuel par un pédiatre ou un médecin généraliste pour suivi de la croissance staturo-pondérale et les signes orthopédiques tels que la scoliose, pectus carinatum ou excavatum, pieds plats, troubles de la motricité fine,
- Une évaluation d'acuité visuelle ou une myopie.

En fonction des signes présentés par le patient, le suivi sera adapté :

- Evaluation par un médecin MPR (Médecine Physique et Réadaptation) pour le suivi des fonctions neuro-motrices, cognitives ainsi que de l'intégration scolaire et professionnelle,
- Orthopédique pour la prise en charge d'une scoliose ou d'un pectus,
- Orthodontique en cas de troubles de l'articulé dentaire (palais ogival) et en prévention de l'apparition de foyer infectieux,

5.4 Suivi paraclinique

- **5.4.1 Examens biologiques**

Il n'y a pas de suivi biologique propre au syndrome de Marfan cependant ces examens sont utiles pour :

- Surveillance du traitement médical.

En cas de valve mécanique : anticoagulation par anti-vitamine K (AVK) et surveillance régulière de l'INR. Une autosurveillance par CoaguChek® (appareil portatif permettant la mesure de l'INR par une ponction capillaire au bout du doigt) est possible et prise en charge dans ce contexte après éducation du patient ou de sa famille, conformément à la réglementation liée à l'ALD31 (hors liste).

- Dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire favorisent la survenue d'évènements aortiques et vasculaires. Un dépistage biologique notamment des anomalies lipidiques est nécessaire afin de débuter une prise en charge précoce.

- **5.4.2 Autres examens**

Imagerie cardio-vasculaire

- Échographie cardiaque et aortique (y compris aorte abdominale) au moins annuelle, plus souvent s'il existe une évolution rapide du diamètre aortique ou si une indication opératoire se discute.
- Électrocardiogramme (ECG) et éventuellement holter/ECG selon le besoin.
- Imagerie de l'aorte et/ou de l'ensemble des vaisseaux par scanner ou IRM.
 - Au moment du diagnostic chez les adultes ou au moins une fois à l'âge adulte pour disposer d'une imagerie de référence et valider les diamètres échocardiographiques (notamment l'aorte ascendante). Cet examen est à compléter par une imagerie des autres vaisseaux en cas de syndrome de Marfan apparenté non lié à une mutation *FBN1*. Avant grossesse si elle n'a pas été réalisée, si dilatation aortique de plus de 3 mm en un an, en cas de problème d'échogénicité, ou si le diamètre est proche du seuil opératoire. Pour conforter la mesure d'un diamètre aortique douteux sur l'échocardiographie ou en cas de doute sur l'évolution du diamètre.
 - 3 mois, 6 mois, un an puis tous les ans pendant les premières années après dissection de l'aorte descendante, pour surveiller l'évolution du diamètre aortique.
 - En cas de chirurgie aortique :
 - Avant l'intervention : Pour confirmer le diamètre échographique
 - Après l'intervention : Pour disposer d'un scanner de référence post opératoire (après 3-6 mois)
 - Un scanner tous les 5 ans pour juger de la qualité du montage et vérifier l'évolution du reste de l'aorte thoraco-abdominale au cours du temps en l'absence de dissection aortique résiduelle.
 - En urgence en cas de suspicion de dissection aortique.
 - La réalisation d'un scanner ou IRM systématique tous les 5 ans peuvent se justifier.

Suivi des vaisseaux périphériques : par échographie-doppler de préférence annuelle, en cas de découverte d'un anévrysme artériel.

Suivi ophtalmologique

- Examen ophtalmologique systématique annuel si le premier examen révèle une subluxation, sinon tous les 3 ans. L'examen OCT est recommandé en cas de myopie forte pour dépister glaucome ou néovascularisation rétinienne.
- Suivi semestriel à annuel à poursuivre après intervention chirurgicale (risque de décollement de rétine, de glaucome, et de déplacement de l'implant, surtout chez les enfants, si un implant a été mis en place).

Autres suivis

Pulmonaire :

- Radiographie pulmonaire en cas de suspicion de pneumothorax.
- Scanner thoracique après un pneumothorax, surtout si une chirurgie thoracique est discutée, pour rechercher des bulles ou des blebs.
- Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) en cas de dyspnée ou de scoliose sévère.
- Polygraphie ventilatoire en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil, hypersomnie diurne, fatigue.

Squelettique

- Chez l'enfant
 - Âge osseux pour l'évaluation de la croissance chez l'enfant.
 - Radiographie du rachis en entier (avec visualisation des têtes fémorales), de face et de profil, si possible dans le système EOS, au moindre doute clinique sur un trouble de la statique rachidienne, à renouveler régulièrement chez l'enfant pendant la croissance en cas d'anomalie visible même minime.
 - Ostéodensitométrie en cas de fragilité osseuse clinique (survenue de plusieurs fractures sans traumatisme important) à la recherche d'une ostéoporose.
 - Evaluation des apports vitamino-calciques et bilan biologique phosphocalcique en cas de fragilité osseuse.

5.5 Hospitalisations

De jour pour la réalisation d'un bilan standardisé complet, qui regroupe les différents intervenants. Classique au cours des complications : cardiaque, ophtalmologique, orthopédique...

6 Environnement scolaire

Dans le cas où un enfant ou un étudiant est porteur d'un syndrome de Marfan ou d'un apparenté, un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place avec la médecine scolaire si sa condition médicale le nécessite, soit en raison d'une grande fatigabilité soit en raison de ses limitations fonctionnelles.

Il peut également se discuter d'aménagements pédagogiques (accès prioritaires en salle d'examen, tiers-temps, dispense de sport...).

Des adaptations peuvent être mises en place sans passer par un PAI : casier pour les livres (soulager l'enfant de ports de charges lourdes), adaptation du mobilier en cas de grande taille, dérogations pour

certaines pratiques sportives, etc.

L'enfant doit être avant tout intégré normalement dans son milieu scolaire.

7 Spécificité de la prise en charge des syndromes apparentés

La description clinique de ces syndromes est détaillée dans les tables en annexe 3. Il n'y a pas de spécificité de prise en charge pour la grossesse.

7.1 Gène *FBN1* : syndrome de Marfan classique

Ce syndrome a été pris comme exemple dans le PNDS

7.2 Variation pathogène dans un gène de la voie du TGF-béta

Ces formes sont particulières pour une grande variabilité, allant du syndrome de Loeys Dietz pour les formes syndromiques, à des formes limitées à des anévrismes/dissections familiales, à des porteurs asymptomatiques.

La prise en charge médicale est la même que pour le syndrome de MFS classique.

L'imagerie doit être plus complète et comprendre l'ensemble des vaisseaux y compris cérébraux.

Le traitement chirurgical est souvent réalisé pour un diamètre plus faible (45 mm pour *TGFB1* et 2, *TGFB2*), mais ceci est sujet à discussion et à ré-évaluer au cas par cas avec les centres experts. La technique opératoire est la même que pour le syndrome de Marfan classique pris en exemple.

7.3 Variation pathogène dans un gène des protéines de l'appareil contractile (*ACTA2*, *MYLK*, *PRKG1*, *MYH11*...)

La prise en charge médicale cardiaque et vasculaire est la même que pour le syndrome de MFS classique. Il n'y a pas d'atteinte squelettique, pulmonaire, ophtalmologique sauf quelques formes très particulières (voir annexe 3).

Les indications opératoires sont portées au cas par cas en fonction de l'histoire familiale, du type de variant, et sont à discuter en centre de référence. Ces gènes peuvent donner des dissections aortiques sans dilatation préalable, avec une pénétrance variable, ce qui complique la prise en charge.

• Annexe 1 - Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Guillaume Jondeau, Centre de référence Syndrome de Marfanet apparentés, Hôpital Bichat, Service de Cardiologie, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris,
Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Pauline Arnaud, Biologiste moléculaire, Paris
Dr Stéphane Bouxom, Médecin généraliste, Vaulx-en-Velin
Dr Georges Caputo, Ophtalmologue, Paris
Dr Fiammetta Cattania, Ophtalmologue, Paris
Dr Laurence Bal-Theoleyre, Cardiologue, Marseille
Dr Laurent Chaussavoine, Médecine vasculaire, Caen
Dr Yves Dulac, Cardiopédiatre, Toulouse
Dr Sophie Dupuis-Girod, Généticienne clinique, Lyon
Pr Pascal Guggenbuhl, Rhumatologue, Rennes
Dr Alexandre Guilhem, Médecin interniste, Lyon
Dr Nadine Hanna, Biologiste moléculaire, Paris
Pr Guillaume Jondeau, cardiologue, Paris
Dr Fabien Labombarda, Cardiologue, Caen
Madame Laurence Morin, Association Marfans, Paris
Dr Viviana Lupo, Généticienne clinique, Lyon
Dr Luisa Marsili, Généticienne clinique, Lille
Dr Olivier Milleron, Cardiologue, Paris
Pr Sylvie Odent, Généticienne clinique, Rennes
Madame Françoise Steinbach, Association Marfans, Paris
Pr Dominique Stephan, Cardiologue, Strasbourg
Dr Victoire Pauphilet, Gyneco Obstétricienne, Paris
Pr Camille Taille, Pneumologue, Paris
Mme Laura Tourvieilhe, Pharmacienne, Lyon

Le travail a été organisé grâce à un financement de FAVAMulti et avec la participation d'Arienne Mirmiran, cheffe de projet.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

- **Annexe 2 - Coordonnées des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients**

Centre de Référence Coordonnateur

Paris - Pr Guillaume JONDEAU

Centre national de référence Marfan

Hôpital Bichat

Consultation Marfan – 15e étage Nord

46, rue Henri Huchard - 75018 Paris

Tél. : **01 40 25 68 11**

marfan.secretariat.bch@aphp.fr

Centres de Référence Constitutifs

Marseille – Dr Laurence Bal –Theoleyre

Consultation multidisciplinaire pour le syndrome de Marfan et syndromes apparentés

Centre Aorte Timone

C.H.U. Hôpital de la Timone Adultes

264 rue Saint-Pierre

13385 Marseille Cedex 5

Tél. : 04 91 38 80 92/04 91 38 47 08

Laurence.BAL@ap-hm.fr

Toulouse - Dr Yves Dulac

Consultation multidisciplinaire pour le syndrome de Marfan et syndromes apparentés

Hôpital des Enfants de Purpan

330, av. De Grande-Bretagne

31300 Toulouse

Tél. : 05 34 55 86 38

Dulac.y@chu-toulouse.fr

Lyon – Dr Alexandre Guilhem

Service de Génétique

Centre de référence maladie de Marfan et apparentés Filière

FAVA-Multi

Hôpital Femme-Mère-Enfant - Bâtiment A1 - 1er étage

Groupe Hospitalier Est

59, boulevard Pinel

69677 BRON

Tél : 04 27 85 65 25

Alexandre.guilhem@chu-lyon.fr

Centres de compétences

Bordeaux - Dr Sophie Skopinski

C.H.U. Groupe Hospitalier Pellegrin

Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux Service de Génétique Médicale

Tél. : 05 56 79 59 52

sophie.naudion@chu-bordeaux.fr

Caen - Dr Laurent Chaussavoine

C.H.U côte de Nacre

Centre de Compétences maladie de Marfan et apparentés

Avenue de la Côte de Nacre

14033 Caen

Tél. : 02 31 06 53 27

chaussavoine-l@chu-caen.fr

Dijon - Pr Laurence Olivier-Faivre Hôpital d'Enfants – Pédiatrie 1 Centre de Génétique

10, Bd de MI de Lattre de Tassigny

BP 77908 21079 Dijon cedex

Tél. : 03 80 29 53 13

laurence.faivre@chu-dijon.fr

La réunion -Dr Marta Spodenkiewicz

CHU la Réunion site GHSR

Génétique Médicale - Pôle femme-mère-enfant BP 350-97448 SAINT PIERRE CEDEX

Tél. : 02 62 35 91 47

Secrétariat : Mme Reine-Guy TOURBE Tél. : 02.62.35.91.49

marta.spodenkiewicz@chu-reunion.fr

Lille - Dr Pascal Delsart

C.H.R. Lille

2 Avenue Oscar Lambret 59000 Lille

Tél. : 03 20 44 64 97

Fax : 03 20 44 40 78

centre.marfan@chu-lille.fr

Nancy - Pr Stéphane Zuily

Consultation multidisciplinaire pour le syndrome de Marfan et syndromes apparentés

Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux

Service de Médecine Vasculaire Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre les Nancy cedex

Tél. : 03 83 15 36 14

s.zuily@chru-nancy.fr

Nantes- Dr Laurianne Le Gloan

CHU de Nantes Institut du thorax

Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Boulevard du Professeur Jacques Monod 44093

Nantes cedex 1

Tél. : 02 40 16 50 23

laurianne.legloan@chu-nantes.fr

Rennes - Pr Sylvie Odent
C.H.U. Hôpital Sud
Service de Génétique
16 Bd de Bulgarie - B.P. 9034735203 Rennes cedex 2
Tél. : 02 99 26 67 44
Fax : 02 99 26 67 45
sylvie.odent@chu-rennes.fr

Strasbourg – Pr Dominique STEPHAN
C.H.U Nouvel hôpital civil
Maladies vasculaires 1 Place de L'Hôpital 67000 Strasbourg
Tél. : 03 69 55 06 36 ou 05 83
dominique.stephan@chru-strasbourg.fr

Association de patients

MARFANS
Tél. : 01 39 12 14 49
contact@assomarfans.fr
Site : <http://www.assomarfans.fr>

- **Annexes 3 - Diagnostics en fonction des signes d'appel**

3A. Dilatation aortique, ectopie du cristallin

Signe d'appel	Principaux éléments cliniques différentiels	Maladie	Gène/s	Transmission
Dilatation aortique et/ou Dissection aortique	Diagnostics fréquents à exclure			
	Dilatation aorte ascendante en présence de facteurs de risques cardio-vasculaires (FRCV) - dont HTA et z-score < 3.5 - sans HTA et z-score ≤ 2.5 (Proposer un dépistage cardiological familial en première intention)	Pathologie aortique dégénérative probable	Pas de test en dehors de forme familiale d'anévrysme de l'aorte ascendante, suivi cardiological	
	Bicuspidie aortique	• Forme familiale • Forme sporadique sans autre signe systémique ⁽¹⁾	• Pas de test en clinique	Autosomique dominante
	Polykystose rénale, insuffisance rénale et HTA	Aortopathie liée à la PKR familiale	<i>PKD1/PKD2</i>	Autosomique dominante
	Phénotypes syndromiques			
	Hypertéléorisme, craniosténose, luette bifide, tortuosité /anévrysme artériels , terrain immunoallergique, habitus marfanoïde	Syndrome de Loeys-Dietz	<i>TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD2, SMAD3</i>	Autosomique dominante
	Arthrose précoce, habitus marfanoïde ⁽²⁾	Syndrome arthropathie-aortopathie	<i>SMAD3</i>	Autosomique dominante
	Ruptures artérielles et /ou viscérales (sigmoïde, estomac, rate) et/ou utérines , visage de Madone, fragilité articulaire et cutanée, pneumothorax récidivants, acrogérie	Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	<i>COL3A1</i>	Autosomique dominante
	Épilepsie, hétérotopies nodulaires péri ventriculaires cérébrales , thrombopénies, hypertension artérielle pulmonaire	Hétérotopie nodulaire péri-ventriculaire	<i>FLNA</i>	Dominante liée à l'X
	Forme rare syndromique de l'enfant (fenêtre aorto pulmonaire ou large CAP ⁽³⁾ chirurgical, mydriase congénitale, Moya-Moya Like , anomalie de la substance blanche, HTAP, hypotonie digestive et urologique)	Syndrome de déficience systémique des cellules musculaires lisses (SMDS)	<i>ACTA2</i> (variant en position 179)	Autosomique dominant
	Dilatation/dissection aortique et sténose artérielle sans FRCV du sujet jeune (Moya-Moya Like, sténose coronaire)	SMDS-like	<i>ACTA2</i>	Autosomique dominant
	Anévrysme aortique souvent isolé, ou dissection aortique, grande taille, hernie inguinale,	Pathologie héréditaire de l'aorte ascendante (HTAAD)	<i>LOX</i>	Autosomique dominante

	hyperlaxité 'réf??)			
Phénotypes non syndromiques				
	Dissection aortique sans dilatation ou avec une dilatation peu importante	HTAAD	<i>MYLK</i>	Autosomique dominante
	Canal artériel persistant souvent associé	HTAAD	<i>MYH11</i>	Autosomique dominante
	Atteinte aortique isolée et dissection aortique inaugurelle fréquente, avec parfois livedo reticularis	HTAAD	<i>ACTA2</i>	Autosomique dominante
Ectopie du cristallin	Habitus marfanoïde, retard du développement Thromboses veineuses, ectasie aortique non évolutive	Homocystinurie (dosage homocystéinémie)	<i>CBS</i>	Autosomique récessif
	Atteinte oculaire isolée, parfois anomalies iriennes et cataracte	Ectopia lentis isolée	<i>ADAMTSL4</i>	Autosomique récessif
	Petite taille, brachydactylie et raideur articulaire, myopie/ microsphérophakie/ glaucome, sténose aortique/pulmonaire, légère déficience intellectuelle	Syndrome de Weil-Marchesani	<i>FBNI, ADAMTS10</i>	Autosomique dominante/ récessif

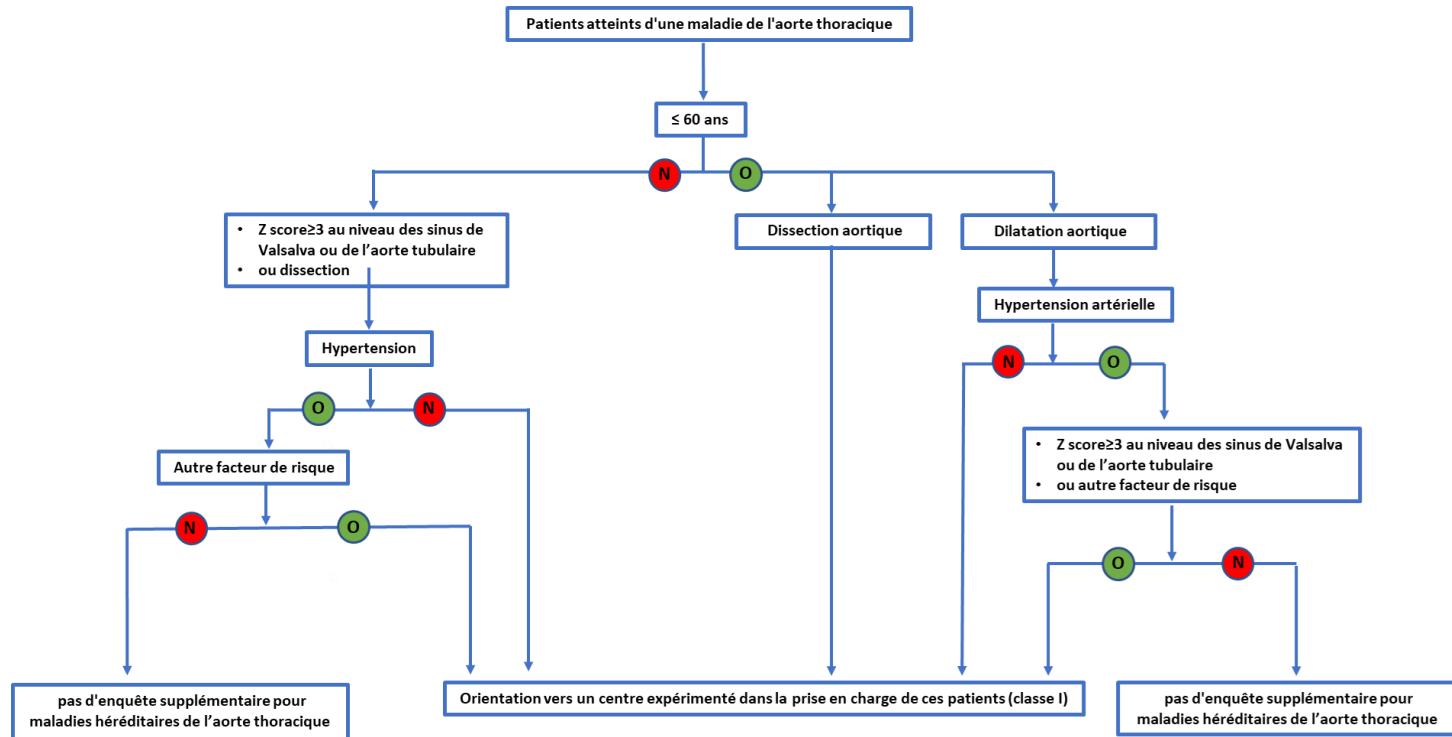
- (1) Chez l'enfant, on recommande une consultation de génétique médicale en présence d'une dilatation de l'aorte ascendante avec un z-score > 4 associée à une bicuspidie
- (2) Habitus marfanoïde : signes squelettiques, musculaires et cutanés isolés de type syndrome de Marfan (grande taille (>2DS), dolichosténomélie, pectus carinatum ou excavatum, signe du poignet et/ou du pouce, arachnodactylie, palais ogival, dolichocéphalie, scoliose +/- spondylolisthésis / protusion acétabulaire, hyperlaxité ligamentaire, pieds plats et/ou valgus, vergetures)
- (3) CAP : canal artériel persistent

3B. Signes d'appels cliniques moins fréquents

Signe d'appel	Principaux éléments cliniques différentiels	Maladie	Gène/s	Transmission
Pneumothorax récidivants	Pneumothorax spontané familial	Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i>	Autosomique dominant
	Pneumothorax spontané familial, Épilepsie, retard mental, lésions cutanées et unguérales, angiomyolipomes rénaux, rhabdomyomes cardiaques)	Sclérose tubéreuse de Bourneville	<i>TSC1, TSC2</i>	Autosomique dominant
	Ruptures artérielles et /ou viscérales (colon, rate) et/ou utérines, dysmorphie faciale fragilité articulaire et cutanée, pneumothorax récidivants	SED vasculaire	<i>COL3A1</i>	Autosomique dominant
	Emphysème pulmonaire, atteinte hépatique (cholestase, cirrhose)	Déficit en alpha1-antitrypsine	<i>SERPINA1 (variant PiZ)</i>	Autosomique récessif
Scoliose sévère de l'enfant	Cyphoscoliose sévère, hyperlaxité, fragilité cutanée, anévrysme /dissection artérielle	SED cyphoscoliotique	<i>PLOD1</i>	Autosomique récessif
Habitus marfanoïde	Ectopie du cristallin, retard des acquisitions, dilatation aorte ascendante non évolutive, thromboses artérielles et veineuses	Homocystinurie	<i>CBS</i>	Autosomique récessif
	Contractures en flexion, arachnodactylie, oreilles froissées, cyphoscoliose, dilatation aorte ascendante non évolutive, CAP	Syndrome de Beals	<i>FBN2</i>	Autosomique dominante
	Craniostéose, microcéphalie, retard du neurodéveloppement, prolapsus valvulaire mitral, rare dilatation aortique	Syndrome de Shprintzen-Goldberg	<i>SKI</i>	Autosomique dominante
	Déficit intellectuel et troubles psychiatriques à l'adolescence, hypotonie, épilepsie, dysmorphie faciale	Syndrome de Lujan-Fryns	<i>MED12</i>	Récessif lié à l'X

CAP : canal artériel persistant

3C. Algorithme d'orientation d'un patient présentant une dilatation ou une dissection aortique



3D. Algorithme d'orientation d'un patient présentant des signes squelettiques.

Une scoliose ($>20^\circ$) ou une déformation du pectus isolés ne justifient pas une consultation en centre de référence. La consultation se justifie si au moins 3 signes de la liste ci-dessous sont associés,

- Signe du poignet (recouvrement de la dernière phalange du petit doigt par le pouce en faisant le tour du poignet)
- Signe du pouce
- Déformation de l'arrière-pied
- Pied plat
- Segment supérieur/inférieur <0.86
- Envergure/taille > 1.05
- Extension des coudes $< 170^\circ$
- Scoliose ou cyphose
- *Pectus excavatum* ou *carinatum*

- **Annexe 4 - critères diagnostiques**
- **4A - Critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan**

Adapté de Révision 2010, Loeys et al

Quatre scénarios possibles pour faire le diagnostic de syndrome de Marfan en l'absence d'histoire familiale :

<p>Absence d'histoire familiale de Syndrome de Marfan</p>	<p>Dissection/Dilatation de l'aorte Ascendante : (Z-score ≥ 2.0 chez les sujets ≥ 20 ans ou ≥ 3.0 chez les sujets < 20 ans) associée à un des critères suivants :</p> <p>Ectopie du cristallin* Mutation <i>FBN1</i> Score systémique $\geq 7^*$</p>
	<p>Ectopie du cristallin ET Présence d'une mutation <i>FBN1</i> précédemment associée à une dilatation aortique</p>

Trois scénarios possibles pour faire le diagnostic de syndrome de Marfan en présence d'une histoire familiale :

<p>Histoire familiale de syndrome de Marfan (apparentés au 1^{er} degré)</p> <p>Associée à un des critères suivants :</p>	<p>Dissection/Dilatation de l'aorte ascendante (Z-score ≥ 2.0 chez les sujets ≥ 20 ans ou ≥ 3.0 chez les sujets < 20 ans *)</p> <p>Ectopie du cristallin</p> <p>Score systémique $\geq 7^*$</p>
--	---

*En l'absence de critères évoquant un syndrome de Shprintzen-Goldberg, un syndrome de Loeys-Dietz ou un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, sinon tester en première intention TGFBR1, TGFBR2, SMAD3 et COL3A1.

Score systémique de Ghent 2

Signes cliniques	Points
Signe du poignet ET du pouce	3
Signe du poignet OU du pouce	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	1
Déformation de l'arrière-pied	2
Pieds plats	1
Pneumothorax	2
Ectasie durale	2
Protusion acétabulaire	2
Segment supérieur/inférieur < 0.86 ET envergure/taille > 1.05	1
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1
Extension des coudes < 170°	1
Au moins 3 des 5 signes crano-faciaux ¹	1
Vergetures	1
Myopie	1
Prolapsus de la valve mitrale	1
Total	/ 20

¹Signes crano-faciaux : visage long et étroit avec enophtalmie, fentes palpébrales orientées vers le bas, hypoplasie malaire, microretrognathie, palais ogival et dents chevauchantes

- **4B - Signes diagnostiques pour le syndrome de Loeys Dietz**

D'après « Loeys-Dietz Syndrome », Bart L Loeys, MD, PhD and Harry C Dietz, MD; Gene reviews

Système	Signes
Craniofaciale	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertélorisme (1) - Luette bifide (2) - Fente palatine - Craniosynostose
Squelettique	<ul style="list-style-type: none"> - Pied bot - Malformation cervicale et / ou instabilité
Cutané	<ul style="list-style-type: none"> - Peau translucide (3) - Cicatrices dystrophiques (3)
Vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Tortuosité Aortique (5) Tortuosité des vaisseaux du cou (4)



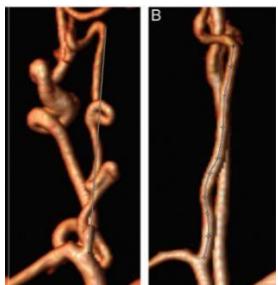
(1) Hypertélorisme



(2) Luette bifide



(3) Peau translucide, cicatrices dystrophiques



(4) Tortuosité des vaisseaux du cou



(5) Tortuosité Aortique

• Annexe 5 - Syndrome de Marfan et pratique du sport

La pratique d'une activité physique et sportive est recommandée comme dans la population générale chez les enfants et adultes avec syndrome de Marfan suivant les recommandations d'une heure d'activité au moins modérée avant 18 ans et 150 minutes par semaine entre 18 et 65 ans.

L'activité physique a aussi des bienfaits pour cette population avec une amélioration de leur qualité de vie, un impact favorable sur les facteurs de risque cardiovasculaire acquis et un effet bénéfique sur la fonction et la structure pariétale qui peuvent limiter la dilatation de la racine aortique.

Cependant au cours de la maladie de Marfan la pratique d'un sport risque :

- De favoriser la dilatation aortique et sa dissection si on ne respecte pas les règles ci-dessous, et ce d'autant plus qu'on ne prend pas de bêta-bloquants (qui vont limiter l'augmentation de fréquence cardiaque et de la pression artérielle au cours de l'effort).
- De favoriser une luxation du cristallin, par les chocs et les accélérations et décélérations brutales.

Des recommandations d'adaptation de ces activités existent donc chez les patients avec syndrome de Marfan et dépendent de l'âge, du niveau de dilatation aortique, du contrôle tensionnel, des antécédents familiaux et des atteintes extracardiaques. Une réévaluation régulière de ces paramètres est nécessaire.

Avant l'âge de 10 ans, il n'y a pas de restriction systématique. Il faut encourager la participation au sport à l'école et le jeu actif. Il convient d'éviter l'effort fractionné de haute intensité au-delà de 10 ans.

Pour les patients adultes, si le sport compétitif est contre-indiqué, une activité physique modérée (possibilité de discuter avec les autres participants) est conseillée avec un niveau d'intensité adapté selon le degré de dilatation aortique.

On préconise des activités aérobiques à 55-65% de la VO₂ maximale, sans esprit de compétition, sans tester ses limites. Il faut limiter les exercices de force à 70 % du 1RM avec séries courtes (10-12 répétitions) et récupérations longues (2 minutes). La participation à un sport d'équipe implique le choix d'un poste limitant le risque de contact et les arrêts brutaux.

Voici une liste des sports et leur degré de contre-indication à discuter avec l'équipe médicale et éventuellement un enseignant en activité physique adaptée (eAPA)

Autorisés sans restriction :

Golf - Marche, Billard, bicyclette en ville, Bowling, Tir à la carabine, Tir à l'arc- Yoga - Taï chi.

Autorisés en loisirs :

Ping-pong - Footing - Bicyclette - Natation - Plongée avec bouteille (sauf en cas de pneumothorax) - Équitation - Voile - Volleyball - Danse.

Autorisés avec les enfants :

Football - Tennis, tennis de table, cyclisme, natation, badminton.

Fortement déconseillés :

Lever de poids - Musculation - Bobsleigh - Luge - Lancer de marteau - Sports martiaux - Escalade - Ski nautique - Planche à voile - Escrime - Saut en hauteur - Rodéo - Rugby - Sprint - Ski de descente - Squash - Tennis - Basket - Hockey - Boxe - Décatlon - Canoë - Kayak - Course automobile - Course de moto - Gymnastique - Step - Athlétisme - Aviron - Plongée en apnée -

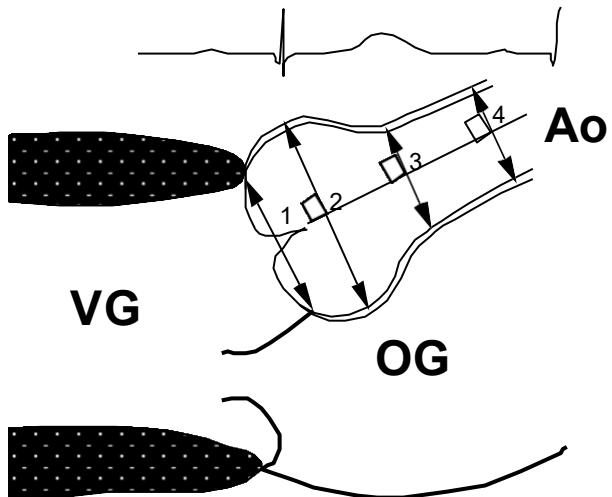
Saut en parachute - Sport aérien - Cross fit.

En résumé

L'activité physique et sportive est recommandée habituellement chez les patients avec maladie de Marfan. Néanmoins la maladie de Marfan s'accompagne d'une faiblesse de la paroi aortique qu'il faut éviter de soumettre à de trop fortes contraintes. Il est possible de pratiquer des sports d'endurance sans esprit de compétition. Les sauts et les chocs (thorax, ballons) peuvent favoriser des complications ophtalmologiques (luxation du cristallin, décollement de rétine). Les sports de force statiques sont contre-indiqués de même que les sports de combat.

Il est important d'expliquer les raisons de ces limitations notamment lors de l'éducation thérapeutique du patient.

- **Annexe 6 - Techniques de mesures aortiques**
- **Annexe 6A- Mesures en échographie cardiaque en parasternal grand axe**



1-Anneau aortique : bord de fuite au bord d'attaque (diamètre interne) (El Habbal and Somerville, 1989)

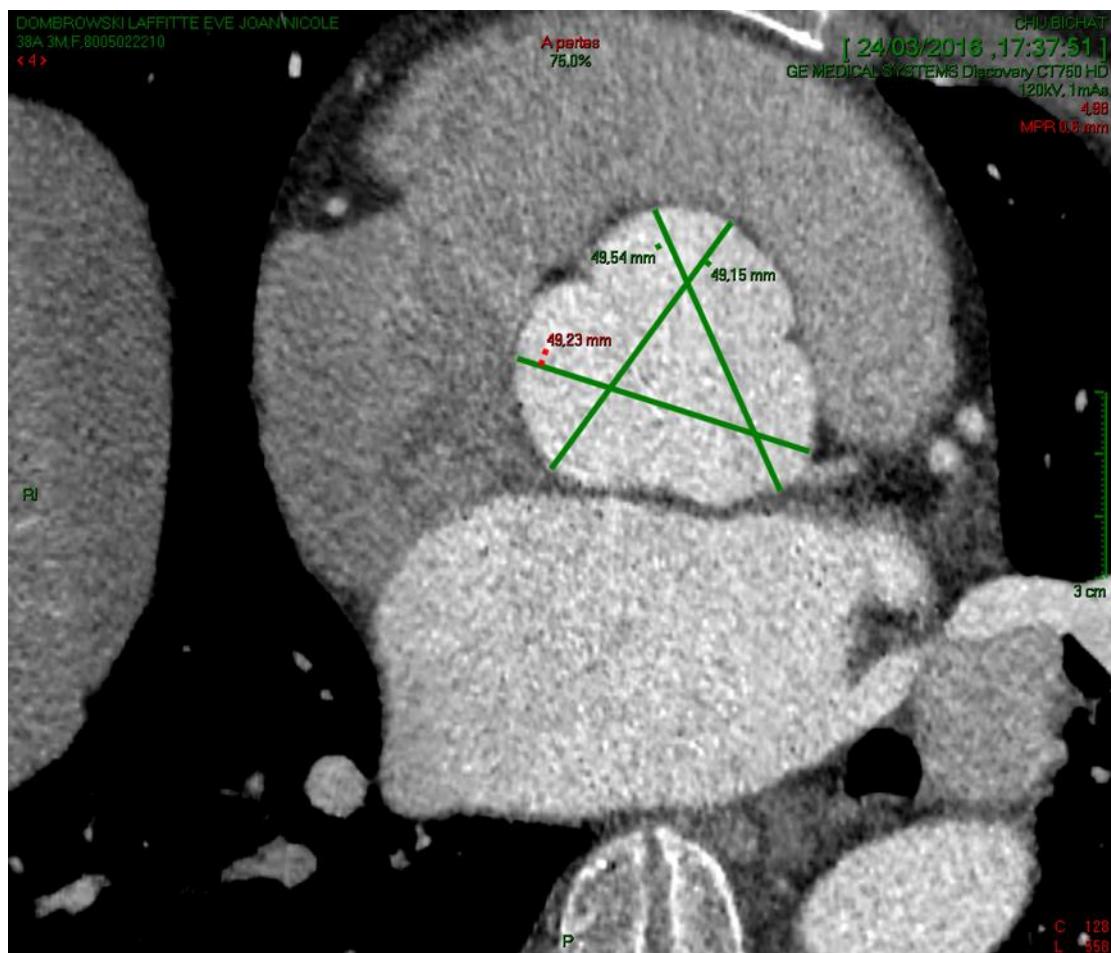
2- Sinus de Valsalva : bord d'attaque au bord d'attaque : la paroi antérieure fait partie du diamètre mesuré (Roman, et al.1989)

3- Juste au-dessus des sinus : bord d'attaque au bord d'attaque: la paroi antérieure fait partie du diamètre mesuré (Roman, et al. 1989)

4- Aorte ascendante: bord d'attaque au bord d'attaque: la paroi antérieure fait partie du diamètre mesuré (Roman, et al.1989)

www.marfan.fr

- **Annexe 6B- Mesures sur une image de scanner cardiaque après reconstruction**



• Annexe 7 - Liens et outils utiles

POUR TOUTES INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES :

- PNDS disponible sur www.has-sante.fr (rubrique ALD) ou https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds
- Informations et "contacts utiles**
- Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites suivants :
- Centre de référence national coordonnateur sur les syndromes de Marfan et apparentés : Hôpital Bichat-Claude Bernard, Tél : 01 40 25 68 11
- Site : <http://www.marfan.fr>
- Associations de patients : MARFANS
Tél. : 01 39 12 14 49
- Site : <http://www.assomarfans.fr>
- Informations générales Orphanet
- Site : <http://www.orphanet.net>; <http://www.marfan.fr>
- Fiche urgence Syndrome de Marfan et syndromes apparentés**
https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromedeMarfan_FR_fr_EMG_ORPHA558.pdf
- Filière de santé maladies rares vasculaires FAVA-Multi
Site : <http://www.favamulti.fr/>
- Fiches de prise en charge en urgence et en soin courant** <https://www.favamulti.fr/accueil-2/fiches-de-prise-en-charge-en-urgence-et-en-soin-courant/>
- Réseau européen de référence pour les maladies vasculaires rares VASCERN
Site : <https://vascern.eu/>

• Annexe 8 - Liste obstétriciens référents

Centre	Maternité	Obstétriciens référents
Bordeaux	Maternité du CHU Pellegrin	Dr Frédéric Coatleven
Caen	Maternité du CHU de Caen	Dr LAFITTE Anne Sophie / Pr Dreyfus Michel
Dijon	Maternité du CHU de Dijon	Dr Thierry Rousseau
Lille	Maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre – CHU Lille	Dr Louise GHESQUIERE / Dr Yasmine OULD HAMOUD
Lyon	Hôpital femme mère enfant	Dr Jérôme MASSARDIER
Marseille	Maternité de la Conception (AP-HM)	Dr HECKENROTH Helene/ Dr CAPELLE Marianne
Nancy	Maternité du CHU de Nancy	Dr Catherine Zuily-Lamy
Nantes	Hôpital de la Mère et de l'Enfant du CHU de Nantes	Pr Norbert Winer

Paris	Maternité du CHU Bichat	Dr Agnes Bourgeois-Moine/ Dr Victoire Pauphilet
Rennes	Maternité du CHU Hôpital Sud	Dr Linda Lassel/ Dr Hélène Isly
Réunion	CHU sud Saint Pierre	Dr Chloé SCHWEIZER
Réunion	CHU nord Saint Denis	Dr Fabrice CUILLIER
Toulouse	Maternité Paule de Viguier CHU de Toulouse	Dr GUYARD BOILEAU Béatrice Dr DUPUIS Harmonie

- **Annexe 9 - Education des patients à haut risque pour prévenir l'endocardite (valve prothétique ou antécédant d'endocardite)**

Education des patients à haut risque pour prévenir l'endocardite infectieuse



Maintenir une bonne hygiène dentaire

Utiliser le fil dentaire au moins une fois par jour

Brosser les dents matin et soir

Consulter le dentiste pour des contrôles réguliers



Maintenir une bonne hygiène cutanée

Réduire le risque de lésion cutanée

En cas de lésions, observer les signes d'infection (rougeur, gonflement, sensibilité, pus)

éviter les tatouages et les piercing



Faire attention aux infections

si vous avez de la fièvre sans raison apparente, contactez votre médecin et discutez avec lui des mesures à prendre en fonction de votre risque d'endocardite

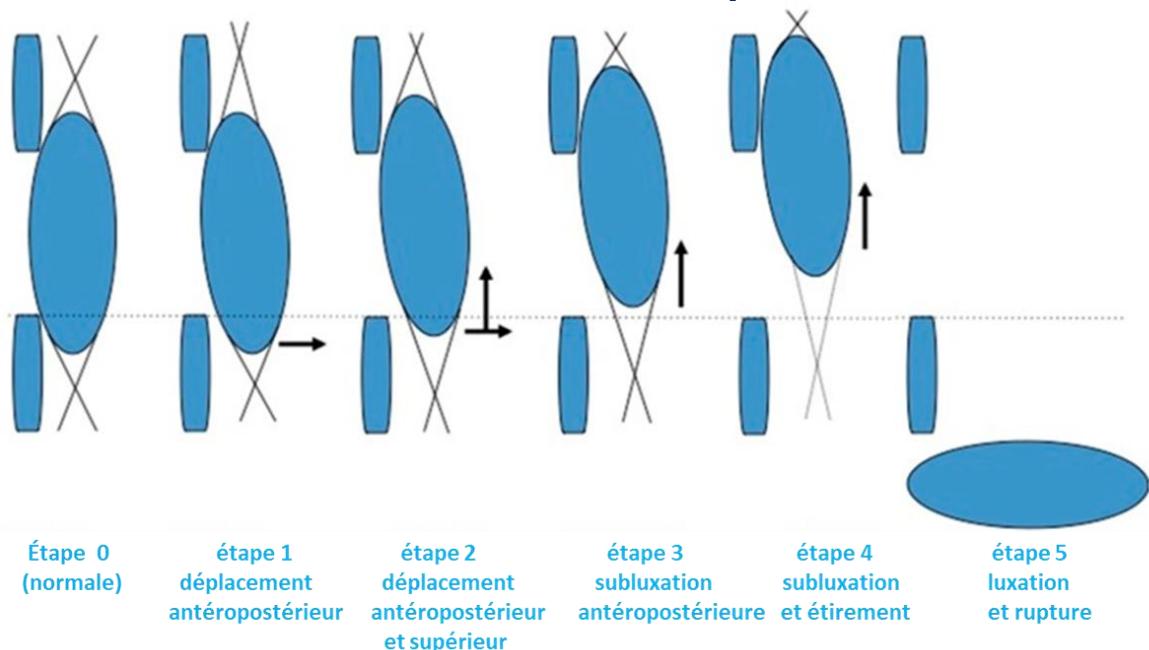


ne pas s'auto-prescrire d'antibiotiques



Montrez votre carte à votre médecin avant toute intervention

- **Annexe 10 - Classification ectopie du cristallin**



Références bibliographiques sélectionnées

- 1: Allyn J, Guglielminotti J, Omnes S, Guezouli L, Egan M, Jondeau G, Longrois D, Montravers P. Marfan's syndrome during pregnancy: anesthetic management of delivery in 16 consecutive patients. *Anesth Analg.* 2013 Feb;116 (2):392-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182768f78. Epub 2013 Jan 9. PubMed PMID: 23302979.
- 2: Aubart M, Gobert D, Aubart-Cohen F, Detaint D, Hanna N, d'Indy H, Lequintrec JS, Renard P, Vigneron AM, Dieudé P, Laissy JP, Koch P, Muti C, Roume J, Cusin V, Grandchamp B, Gouya L, LeGuern E, Papo T, Boileau C, Jondeau G. Early-onset osteoarthritis, Charcot-Marie-Tooth like neuropathy, autoimmune features, multiple arterial aneurysms and dissections: an unrecognized and life threatening condition. *PLoS One.* 2014 May 7; 9(5):e96387. doi: 10.1371/journal.pone.0096387. eCollection 2014. PubMed PMID: 24804794; PubMed Central PMCID: PMC4012990.
- 3: Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas MC, Detaint D, Arnoult F, Vahanian A, Jondeau G. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:22-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.086. Epub 2015 Jan 29. PubMed PMID: 25705006.
- 4: Barbier M, Gross MS, Aubart M, Hanna N, Kessler K, Guo DC, Tosolini L, Ho-Tin-Noe B, Regalado E, Varret M, Abifadel M, Milleron O, Odent S, Dupuis-Girod S, Faivre L, Edouard T, Dulac Y, Busa T, Gouya L, Milewicz DM, Jondeau G, Boileau C. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrixalteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am J Hum Genet.* 2014 Dec 4;95(6):736-43. doi:10.1016/j.ajhg.2014.10.018. Epub 2014 Nov 26. PubMed PMID: 25434006; PubMed Central PMCID: PMC4259978.
- 5: Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, Varret M, Prakash SK, Li AH, d'Indy H, Braverman AC, Grandchamp B, Kwartler CS, Gouya L, Santos-Cortez RL, Abifadel M, Leal SM, Muti C, Shendure J, Gross MS, Rieder MJ, Vahanian A, Nickerson DA, Michel JB; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Go Exome Sequencing Project., Jondeau G, Milewicz DM. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2012 Jul 8; 44(8):916-21. doi: 10.1038/ng.2348. PubMed PMID: 22772371; PubMed Central PMCID: PMC4033668.
- 6: Coron F, Rousseau T, Jondeau G, Gautier E, Binquet C, Gouya L, Cusin V, Odent S, Dulac Y, Plauchu H, Collignon P, Delrue MA, Leheup B, Joly L, Huet F, Thevenon J, Mace G, Cassini C, Thauvin-Robinet C, Wolf JE, Hanna N, Sagot P, Boileau C, Faivre L. What do French patients and geneticists think about prenatal and preimplantation diagnoses in Marfan syndrome? *Prenat Diagn.* 2012 Dec;32(13):1318-23. doi: 10.1002/pd.4008. Epub 2012 Nov 13. PubMed PMID: 23147988.

7: Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines.. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Nov 1; 35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Nov 1; 36(41):2779. PubMed PMID: 25173340.

8: Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuéllar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Isselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Feb; 28(2):119-82. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.015. Review. PubMed PMID: 25623219.

9: Guo DC, Regalado ES, Gong L, Duan X, Santos-Cortez RL, Arnaud P, Ren Z, Cai B, Hostetler EM, Moran R, Liang D, Estrera A, Safi HJ; University of Washington Center for Mendelian Genomics., Leal SM, Bamshad MJ, Shendure J, Nickerson DA, Jondeau G, Boileau C, Milewicz DM. LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circ Res.* 2016 Mar 18;118(6):928-34. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307130. Epub 2016 Jan 12. PubMed PMID: 26838787; PubMed Central PMCID: PMC4839295.

10: Guo DC, Gong L, Regalado ES, Santos-Cortez RL, Zhao R, Cai B, Veeraraghavan S, Prakash SK, Johnson RJ, Muilenburg A, Willing M, Jondeau G, Boileau C, Pannu H, Moran R, Debacker J; GenTAC Investigators, National Heart, Lung, and Blood Institute Go Exome Sequencing Project.; Montalcino Aortic Consortium., Bamshad MJ, Shendure J, Nickerson DA, Leal SM, Raman CS, Swindell EC, Milewicz DM. MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms. *Am J Hum Genet.* 2015 Jan 8;96(1):170-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.11.015. Epub 2014 Dec 31. PubMed PMID: 25557781; PubMed Central PMCID: PMC4289682

11: Guo DC, Regalado E, Casteel DE, Santos-Cortez RL, Gong L, Kim JJ, Dyack S, Horne SG, Chang G, Jondeau G, Boileau C, Coselli JS, Li Z, Leal SM, Shendure J, Rieder MJ, Bamshad MJ, Nickerson DA; GenTAC Registry Consortium.; National Heart,Lung, and Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project., Kim C, Milewicz DM. Recurrent gain-of-function mutation in PRKG1 causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):398-404. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.06.019. Epub 2013 Aug 1. PubMed PMID: 23910461; PubMed Central PMCID: PMC3738837.

- 12: Haine E, Salles JP, Khau Van Kien P, Conte-Auriol F, Gennero I, Plancke A, Julia S, Dulac Y, Tauber M, Edouard T. Muscle and Bone Impairment in Children With Marfan Syndrome: Correlation With Age and FBN1 Genotype. *J Bone Miner Res*. 2015 Aug;30(8):1369-76. doi: 10.1002/jbmr.2471. Epub 2015 May 14. PubMed PMID: 25656438.
- 13: Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; Document Reviewers, Erol Ç, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H, Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319. Epub 2015 Aug 29. PubMed PMID: 26320109.
- 14: Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, DeBacker J, Muiño-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Adès LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM; Montalcino Aortic Consortium.. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*. 2016 Dec;9 (6):548-558. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001485. Epub 2016 Nov 21. PubMed PMID: 27879313; PubMed Central PMCID: PMC5177493.
- 15: Jondeau G, Boileau C. Familial thoracic aortic aneurysms. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Nov; 29(6):492-8. doi: 10.1097/HCO.0000000000000114. Review. PubMed PMID: 25290696.
- 16: Kuang SQ, Medina-Martinez O, Guo DC, Gong L, Regalado ES, Reynolds CL, Boileau C, Jondeau G, Prakash SK, Kwartler CS, Zhu LY, Peters AM, Duan XY, Bamshad MJ, Shendure J, Nickerson DA, Santos-Cortez RL, Dong X, Leal SM, Majesky MW, Swindell EC, Jamrich M, Milewicz DM. FOXE3 mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1; 126(3):948-61. doi: 10.1172/JCI83778. Epub 2016 Feb 8. PubMed PMID: 26854927; PubMed Central PMCID: PMC4767350.
- 17: Michel JB, Jondeau G, Milewicz DM. From genetics to response to injury: vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta. *Cardiovasc Res*. 2018 Jan 17. doi: 10.1093/cvr/cvy006. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29360940.

- 18: Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegeerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2015 Aug 21; 36(32):2160-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv151. Epub 2015 May 2. PubMed PMID: 25935877.
- 19: Neuville M, Jondeau G, Crestani B, Taillé C. [Respiratory manifestations of Marfan's syndrome]. *Rev Mal Respir.* 2015 Feb; 32(2):173-81. doi: 10.1016/j.rmr.2014.06.030. Epub 2014 Nov 6. Review. French. PubMed PMID: 25765122.
- 20: Omnes S, Jondeau G, Detaint D, Dumont A, Yazbeck C, Guglielminotti J, Luton D, Azria E. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Sep; 122(3):219-23. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.04.013. Epub 2013 Jun 28. PubMed PMID: 23810486.
- 21: Pyeritz R, Jondeau G, Moran R, De Backer J, Arbustini E, De Paepe A, Milewicz D. Loeys-Dietz syndrome is a specific phenotype and not a concomitant of any mutation in a gene involved in TGF- β signaling. *Genet Med.* 2014 Aug; 16(8):641-2. doi: 10.1038/gim.2014.63. PubMed PMID: 25093568.
- 22: Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Bensend TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H; Montalcino Aortic Consortium., Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Jun; 8(3):457-64. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000943. Epub 2015 Mar 10. PubMed PMID: 25759435; PubMed Central PMCID: PMC4601641.
- 23: Samadi A, Detaint D, Roy C, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, Milleron O, Raoux F, Meuleman C, Hvass U, Hamroun D, Beroud C, Tubach F, Boileau C, Jondeau G. Surgical management of patients with Marfan syndrome: evolution throughout the years. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Feb;105(2):84-90. doi: 10.1016/j.acvd.2012.01.001. Epub 2012 Feb 22. PubMed PMID: 22424326.
- 24: Folkestad L, Stochholm K, Groth K, Hove H, Andersen NH, Gravholt CH. Fracture. Rates and Fracture Risk in Patients With Marfan Syndrome: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2021 May;36(5):901-909. doi: 10.1002/jbmr.4258. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567127.
- 25: Folkestad L, Groth KA, Shanbhogue V, Hove H, Kyhl K, Østergaard JR, Jørgensen NR, Andersen NH, Gravholt CH. Bone Geometry, Density, and Microarchitecture in the Distal Radius and Tibia in Adults With Marfan Syndrome Assessed by HR-pQCT. *J Bone Miner Res.* 2020 Dec;35(12):2335-2344. doi: 10.1002/jbmr.4138. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32706399.
- 26: Grover M, Brunetti-Pierri N, Belmont J, Phan K, Tran A, Shypailo RJ, Ellis KJ, Lee BH. Assessment of bone mineral status in children with Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Sep;158A(9):2221-4. doi: 10.1002/ajmg.a.35540. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22887731; PMCID: PMC3429634.

27: Dunning J, Burdett C, Child A, Davies C, Eastwood D, Goodacre T, Haecker FM, Kendall S, Kolvekar S, MacMahon L, Marven S, Murray S, Naidu B, Pandya B, Redmond K, Coonar A. Eur J Cardiothorac Surg. 2024 Jul 1;66(1):ezae166. doi: 10.1093/ejcts/ezae166. PMID: 38964837

28: Jouneau S, Ricard JD, Seguin-Givelet A, Bigé N, Contou D, Desmettre T, Hugenschmitt D, Kepka S, Le Gloan K, Maitre B, Mangiapan G, Marchand-Adam S, Mariolo A, Marx T, Messika J, Noël-Savina E, Oberlin M, Palmier L, Perruez M, Pichereau C, Roche N, Garnier M, Martinez M; Sous l'égide de la SPLF, avec la collaboration de la SFMU, SRLF, SFCTCV et SFAR. Recommandations pour la prise en charge des pneumothorax spontanés primaires (PSP). Recommandations formalisées d'experts - Prise en charge des patients atteints de pneumothorax spontané primaire [Guidelines for management of patients with primary spontaneous pneumothorax]. Rev Mal Respir. 2023 Mar;40(3):265-301. French. doi: 10.1016/j.rmr.2023.01.020. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870931.

Remerciements :

Arienne Mirmiran est remerciée pour l'organisation des réunions, l'intégration des suggestions des différents auteurs, et la participation à la réalisation de la bibliographie.

Anastasia Lanzi est remerciée pour sa participation au tableau du diagnostic en fonction des signes d'appel, qui se trouve dans les annexes 3.

La Filière FAVAMulti et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) sont remerciées pour avoir financé les réunions de travail.