

Collection Espoirs
Maladies Rares



Les syndromes de Marfan et apparentés



DÉJÀ PARUS DANS CETTE COLLECTION

- Maladies systémiques et auto-immunes rares
- La fièvre Méditerranéenne Familiale
- Les syndromes de Marfan et apparentés (septembre 2009)
- Éducation thérapeutique
- Les fièvres récurrentes héréditaires
- Les maladies neurologiques rares
- Le syndrome de Costello
- Sensibilisation sur l'ataxie
- Vivre avec une microdélétion 22q11.2
- Vivre avec une paraplégie spastique héréditaire (PSH) ou maladie de Strümpell-Lorrain
- La maladie de Rendu-Osler

Collection **Espoirs**
Maladies Rares

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama

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

Sommaire

La Fondation Groupama	2
L'association MARFANS	3
La parole est donnée au Professeur Jondeau	6
1 Le syndrome de Marfan	7
2 Les consultations spécialisées	59
3 Recherche et avancées scientifiques	61
4 Le quotidien	67
5 Les réseaux maladies rares	97

La

Fondation

Groupama



À propos de la Fondation Groupama

En 2000, à l'occasion de son centenaire, Groupama choisit d'incarner ses valeurs mutualistes de solidarité et de proximité en créant une Fondation dont l'ambition est de « vaincre les maladies rares ». Une ambition renforcée au fil des ans.

À cette époque, 4 ans avant le 1^{er} Plan national maladies rares, la lutte contre ces pathologies n'est encore quasiment pas prise en compte. Et pourtant, quelques 3 millions de personnes sont concernées. Au-delà d'une question de santé publique, les maladies rares sont aussi une question de société. Ainsi, les actions de la **Fondation Groupama** se concentrent-elles autour de deux axes stratégiques :

- l'innovation et la recherche avec les Prix de la recherche Maladies rares et de l'innovation sociale, ainsi que le soutien de projets d'envergure en région ou au plan national ;
- la proximité et la solidarité au plus près des patients, de leurs familles, des associations et institutions maladies rares.

C'est dans ce cadre que la Fondation a choisi de soutenir l'édition de livrets « Maladies rares », conçus par les associations et médecins experts. Cette collection « Espoirs » s'adresse bien sûr aux personnes concernées par les maladies rares, les patients et leur famille. Mais elle a également pour vocation d'être largement diffusée pour que sortent de l'ombre ces maladies trop méconnues et ignorées y compris du corps médical ■

Depuis 2000, la Fondation Groupama compte déjà plus de **160 associations soutenues**, plus de **600 projets financés** et plus de **6,7 millions d'euros reversés**.

Cet engagement durable, est un pilier de l'action du groupe dans la société civile.

Plus d'informations sur : www.fondation-groupama.com



marfans

L'association

Depuis plus de 20 ans, l'une des principales missions de l'**association MARFANS** est d'aider chacun à renforcer ses capacités et à faire face aux difficultés générées par le syndrome de Marfan.

Développer ses capacités passe par la mise en place de stratégies complémentaires : lecture et partage d'informations vérifiées ; soutien psycho-social ; échanges avec d'autres patients et/ou des soignants ; engagement, pour certain(e)s, au service de la communauté Marfan.

Ce livre a pour objectif de vous présenter une synthèse des moyens, informations, connaissances, acteurs, réseaux, documents, état de la recherche, témoignages, permettant cette «encapacitation».

L'ouvrage existe depuis 2004, réédité en 2009 puis en 2018 ; il a été rédigé par les membres de l'association, les médecins du centre de référence et des centres de compétence, et publié par la Fondation Groupama.

L'association MARFANS réunit des bénévoles atteints ou concernés par les syndromes de Marfan et apparentés. Autour d'un conseil d'administration composé de dix-sept personnes gravitent de nombreux adhérents et sympathisants motivés à l'idée d'agir pour une meilleure qualité de vie.

L'engagement de chacun au service de la communauté Marfan revêt donc de nombreux visages, et implique de nombreuses personnes.

C'est notamment pour permettre aux générations futures de bénéficier de nos actions d'aujourd'hui, que l'association MARFANS a décidé de soutenir des projets scientifiques de chercheurs œuvrant dans le Marfan, intégralement financés par les dons ■

Nous profitons de la réédition de cet ouvrage pour renouveler un appel aux dons réguliers, chaque année, chaque mois, pour soutenir ces projets synonymes d'espoir pour nos enfants. Les présentations des projets de recherche soutenus par des dons sont accessibles depuis le site de l'association ■

www.assomarfans.fr

- > Pour en savoir plus
- > Pour connaître les documents existants
- > Pour adhérer
- > Pour faire un don pour soutenir l'association et la recherche

Témoignages

Ensemble, c'est tout !

Durant notre première réunion annuelle, nous avons écouté des experts répondre à nombre de nos questions, pas toutes certes mais bien plus que lors des premiers contacts médicaux que nous avions eus. Nous avons pu échanger avec d'autres parents et partager nos inquiétudes. Et puis aussi et peut-être même surtout, nous avons découvert l'association et toutes ces personnes motivées, médecins et bénévoles, consacrant beaucoup de leur temps et de leur énergie pour essayer de baliser ce monde inconnu et d'y faire des routes pour les nouveaux arrivés. Et cela nous a donné du courage.

Par la suite, nous avons continué à y aller régulièrement et chaque fois nous y avons obtenu des informations intéressantes, pu suivre les progrès de la médecine, trouver un forum de discussions et d'échanges. Car ce n'est pas toujours facile de trouver le bon interlocuteur qui sera à la fois attentif, empathique, concerné et informé.

*Après réflexion, au-delà de toutes les informations très utiles que l'on peut y recueillir, l'important dans ces réunions annuelles, c'est que nous sommes « Ensemble, c'est tout... » **Vincent***

Marfantastique

*Plus qu'un mot ou un adjectif, « Marfantastique » est pour bon nombre d'entre nous le synonyme d'une énergie positive. L'énergie que nous déployons pour faire face à notre condition, nos handicaps, nos « petits » challenges quotidiens. Une énergie que nous partageons avec nos proches, parfois nos employeurs, les équipes médicales et sociales, les chercheurs... Cette énergie Marfantastique ne fait pas de notre syndrome une fatalité, mais plutôt une opportunité... Celle de nous ouvrir de nouvelles perspectives de vie, de nouvelles orientations, de nouveaux échanges, de nouvelles rencontres, de belles énergies. **Patrice***

Le phare

*À mes yeux, l'association est un « phare », qui est toujours là pour nous éclairer, nous guider, nous informer, fidèle au poste depuis tant d'années, et qu'on retrouve toujours. Je compte bien donner de mon temps et de mon énergie pour contribuer à fortifier toujours un peu plus notre « phare » dans un engagement durable et concret. Finalement notre maladie rare reste rare mais nous, les « hébergeurs » nous nous sentons moins rares, de jour en jour ! **Thomas***

La parole est donnée au...



Professeur Guillaume Jondeau

Coordinateur du Centre National de Référence des syndromes de Marfan et apparentés Hôpital Bichat à Paris

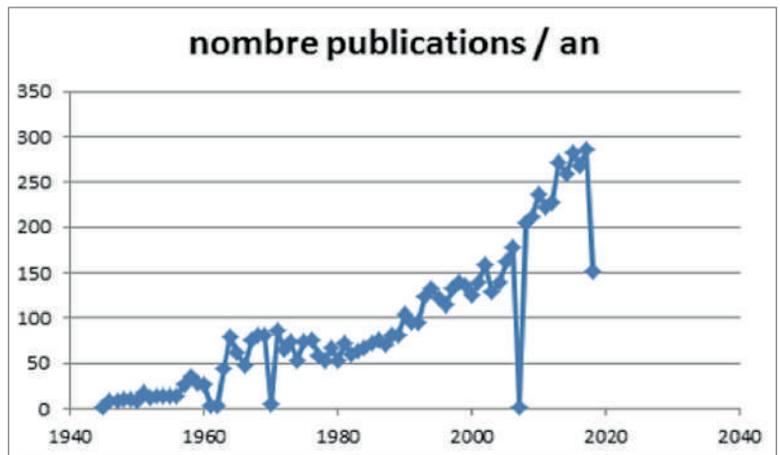
Vascern
Réseau européen
de référence
des maladies
vasculaires rares

En dix ans, les progrès sur les syndromes de Marfan et apparentés se sont encore accélérés :

- dans la diffusion des connaissances et la reconnaissance de ces syndromes, et depuis peu au niveau européen avec la création de Vascern,
- dans la prise en charge des patients grâce au progrès de la chirurgie et de la médecine, et grâce au 2^e puis 3^e Plan Maladies Rares,
- dans la recherche fondamentale et clinique et donc dans la compréhension de la pathologie. Parallèlement, le nombre de mutations trouvées, y compris pour les maladies apparentées, a été exponentiel.

Les 30 ans de gain d'espérance de vie évoqués lors de la première édition de ce livret, ont été largement consolidés, voire même dépassés. Le nombre important et croissant de publications originales (cf. schéma) illustre que les progrès sont loin d'être finis !

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



Histoire de la découverte par le Professeur Marfan	8
Pathogenèse : origine et mécanismes	10
La génétique	10
Diagnostics, signes et traitements	16
Les évolutions des critères cliniques de Gand	16
Les différentes atteintes et leur prise en charge médicale	20
La carte d'urgence	41
Les particularités du diagnostic et du suivi chez les enfants	41
Le diagnostic moléculaire et le dépistage génétique	43
Les syndromes apparentés et associés	50
Grossesse : accompagnement et suivi	55

Histoire de la découverte par le Professeur Marfan

Quelques célèbres Marfan «présumés»



Abraham Lincoln



Charles-Maurice de Talleyrand



Sergueï Rachmaninov



Dr B.-J. Marfan

Biographie du Dr Marfan¹

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

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



Gabrielle

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

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

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

Il travaille dans plusieurs hôpitaux parisiens (La Pitié, Cochin, Saint-Louis, Hôtel-Dieu, hôpital des Enfants-Assistés) et, en 1898, il exerce à l'hôpital des Enfants-Malades. En 1910, il devient professeur.

En 1914, on lui confie la chaire d'hygiène et clinique de la première enfance, et il devient membre de l'Académie de Médecine. Cette année-là, seulement 5 autres cas de dolichosténomélie sont décrits et publiés. Pendant la guerre, il continue à enseigner ayant parallèlement une activité de médecin militaire.

Il travaillera à l'Hôpital des Enfants-Malades (actuellement Hôpital Necker-Enfants Malades) jusqu'à sa retraite en 1928.

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

On parle désormais de «syndrome de Marfan». Il a eu le mérite de percevoir déjà la pénétrance variable de la maladie, son caractère familial et probablement héréditaire laissant suspecter une mutation, la présence de signes inconstants et différents d'un sujet à l'autre (ectopie ou subluxation du cristallin et lésions cardiaques accompagnant souvent cette affection).

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

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

Bien que nous ne disposions pas de données épidémiologiques précises, on estime que le syndrome de Marfan touche 1 individu sur 5 000 environ, ce qui représente environ 12 000 sujets atteints en France.

¹ (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1896, 13 : 220 - 228*)



Amenophis IV



Marie Stuart



Nicolo Paganini

Prévalence

Nombre de malades dans une population.

Pathogénèse : origine et mécanismes

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

La génétique

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique, transmissible.

Pour comprendre le mode de transmission du syndrome de Marfan, il faut se rappeler que les quelques 30 000 gènes humains sont répartis sur 23 paires de chromosomes, dont 22 sont communes à tous (autosomes) et une détermine le sexe (les hétérosomes : X et Y). On parle de « paires » car chacun de nous possède deux jeux de 23 chromosomes, dont l'un provient de la mère et l'autre du père. Chaque gène est donc lui-même présent en deux exemplaires (sauf ceux des chromosomes X et Y), qui ont souvent des versions légèrement différentes.

Le syndrome de Marfan se transmet selon un mode appelé « autosomique dominant ». Le gène responsable est, en effet, porté par un chromosome non sexuel ou « autosome », ce qui explique que la maladie concerne indifféremment les garçons et les filles.

« Dominant » signifie qu'un individu est atteint du syndrome - c'est-à-dire qu'il montre des signes cliniques de la maladie - dès lors qu'une seule des deux versions du gène qu'il possède porte une mutation délétère. C'est la version mutée qui s'impose à l'autre, en quelque sorte (il existe des maladies génétiques dites « récessives », comme la mucoviscidose, qui ne s'expriment que lorsque les deux versions du gène sont mutées chez un individu).

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

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

Autosome
Tout chromosome non sexuel est autosome. Il y a 22 paires de chromosomes autosomes numérotées de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels numérotée 23.

Mutation spontanée
Modification spontanée de l'ADN.

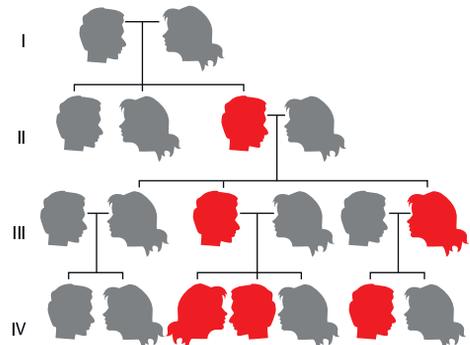
Maladie autosomique dominante
Maladie génétique issue de chromosomes autosomes qui peut être transmise par un seul parent.

Exemple de famille où est apparu le syndrome de Marfan

Une silhouette grise nous indique que la personne ne présente aucun signe de syndrome de Marfan; une silhouette orange indique au contraire la présence du syndrome.

Dans la première génération, aucun des deux parents n'est touché : le syndrome de Marfan présent chez l'homme de la génération II résulte donc d'une « mutation spontanée ».

En moyenne, chacun des descendants de cet homme présente une chance sur 2 de ne pas être lui-même porteur du syndrome. Celui qui est épargné ne présente alors plus de risque de transmettre le gène à sa descendance.



Syndrome
Ensemble des
symptômes et des
signes qui définit un
état déterminé.

Ce n'est cependant pas systématique : en fait, chaque enfant d'un parent « Marfan » présente un risque évalué à 50 % d'être lui-même affecté par le syndrome (voir schéma page 10). En effet, au moment de leur formation dans les ovaires ou les testicules, les cellules sexuelles (ou gamètes) ne reçoivent qu'un chromosome de chaque paire, « pris » au hasard. Chaque gamète d'un sujet « Marfan » a donc un risque sur deux de posséder la version mutée du gène.

Il est important de ramener ces chiffres à ce qu'ils sont : des résultats statistiques. Pour chaque famille prise individuellement, les couples ayant à notre époque un nombre limité d'enfants, toutes les situations peuvent se produire : tous les enfants d'une fratrie sont affectés, ou aucun, ou certains d'entre eux seulement. Cela ne remet pas en cause le caractère dominant de la maladie de Marfan, comme certains l'affirment. Au contraire, cela en découle.

Par ailleurs, le syndrome ne saute pas une génération : tous les individus porteurs du gène muté sont affectés et les enfants non affectés de parent(s) « Marfan » ne sont pas porteurs. Ils n'ont donc aucun risque de transmettre le syndrome à leur propre descendance, tout au moins pas plus que n'importe qui venant d'une famille non touchée.

Mais parfois la transmission peut être masquée, surtout si l'expression de la maladie est si différente en intensité, que certaines personnes, pourtant porteuses de la mutation, ne semblent pas atteintes.

Cette variabilité dans les symptômes de nombreuses maladies génétiques dominantes est essentielle et explique qu'il est impossible de prédire le sort d'un enfant héritant de la mutation familiale.

Il arrive parfois qu'un enfant soit atteint du syndrome de Marfan alors que ses parents sont indemnes. Dans ce cas, une mutation s'est produite spontanément dans l'ovule ou le spermatozoïde, après sa formation. Ce phénomène, qui concerne environ une naissance sur 10 000, représente tout de même un tiers à un quart des personnes atteintes du syndrome de Marfan.

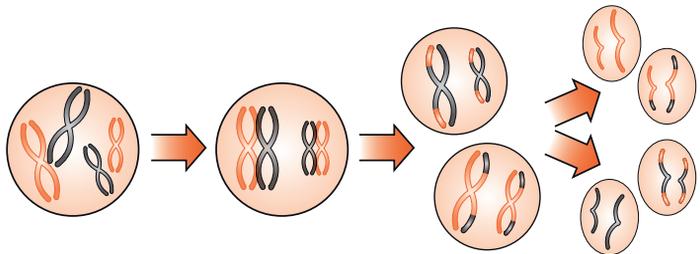
Il semble que les pères âgés aient plus de risques que les autres de voir un de leurs spermatozoïdes muter. Lorsqu'un enfant de deux parents indemnes est atteint du syndrome, il y a un risque sur 10 000 que son petit frère ou sa petite sœur soit également atteint(e), comme pour n'importe quelle naissance dans une famille indemne. Mais ce risque peut être plus important comme l'explique le Professeur Ségolène Aymé dans son livre « Les injustices de la naissance » , dont voici un extrait.

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

La plupart du temps la mutation était déjà présente soit dans le spermatozoïde, soit dans l'ovule qui a été à l'origine de la personne malade.

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

La méiose



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

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

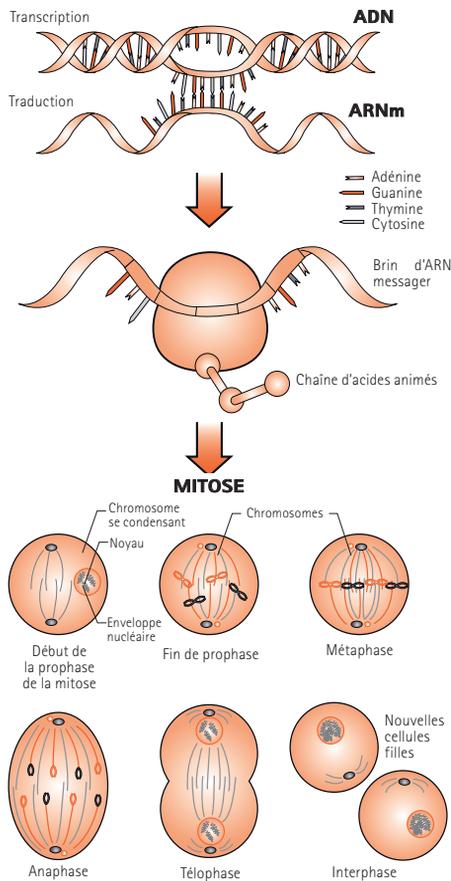
Gène
Gène en grec veut dire donner naissance. C'est en 1956 que le nombre de chromosomes est défini.

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

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

Mode de division de la cellule vivante

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



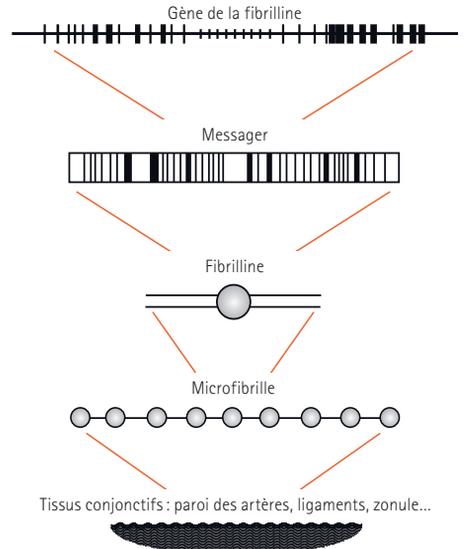
La cellule peut alors produire une protéine modifiée qui ne remplit pas correctement, voire pas du tout, sa fonction biologique. Il arrive aussi que la mutation empêche tout simplement la synthèse de la protéine.

En 1990, des chercheurs ont comparé l'ADN d'individus atteints et non atteints au sein de quelques familles touchées par la maladie de Marfan et ont montré que le syndrome est lié à une portion précise du chromosome 15. Cette découverte repose sur l'existence de « marqueurs » génétiques, des variations ponctuelles de l'ADN dont certaines, bien répertoriées et localisées, servent de balises le long des chromosomes. Elles sont en général différentes d'un individu à l'autre. Or, dans les familles observées, certains marqueurs présents sur une petite portion du chromosome 15 semblent communs aux individus porteurs du syndrome et absents chez les autres. Cela suggère que le gène responsable est probablement situé ici.

Le chromosome

Découvert en 1991 sur le chromosome 15, le gène *FBN1* code une protéine appelée fibrilline 1, le principal composant des microfibrilles.

Ces structures elles-mêmes s'assemblent en fibres - élastiques ou non - caractéristiques du tissu conjonctif. Le syndrome de Marfan est dû à des mutations ponctuelles du gène *FBN1* qui, selon les cas, entraînent la synthèse d'une fibrilline 1 anormale ou empêchent toute synthèse.



Fibrilline

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

L'année suivante, par une toute autre technique, des biologistes ont identifié le gène codant la fibrilline 1 (appelé *FBN1*), protéine essentielle du tissu conjonctif.

Or, il est précisément situé dans la région du chromosome 15 incriminée dans le syndrome de Marfan. Enfin, une première mutation du gène *FBN1* a été identifiée chez un sujet «Marfan». Ces résultats, confirmés depuis chez d'autres patients, ont apporté la preuve que la maladie de Marfan est due à une mutation du gène de la fibrilline 1.

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

Au sein d'une même famille, c'est évidemment la même mutation qui se transmet mais, pour l'instant, chaque famille étudiée - et chaque cas spontané - semble avoir «sa» propre mutation (à quelques exceptions près). On en a déjà recensé près de 4000.

Cette multiplicité empêche la mise au point d'un test génétique universel de la maladie de Marfan.

En 1994, une nouvelle découverte venait encore compliquer le tableau : des chercheurs français affirmaient que chez une famille «Marfan», le syndrome semblait lié à un gène – encore inconnu – situé sur le chromosome 3 et immédiatement appelé MFS2 (pour Marfan Syndrome 2). Il semble en effet que chez environ 15 % des personnes atteintes, la maladie de Marfan soit due à une mutation de MFS2 ou d'un autre gène. On sait maintenant que ce gène code pour un récepteur d'une «cytokine», molécule qui permet la régulation de certaines voies métaboliques dans la cellule et dans la matrice extracellulaire, le TGF bêta.

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

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

Avoir identifié (ou localisé) le(s) gène(s) responsable(s) constitue un premier pas, mais on ne sait toujours pas par quel mécanisme certaines mutations de FBN1 (et encore moins de MFS2) déclenchent les troubles cliniques ; la pathogenèse de la maladie de Marfan est encore en grande partie à découvrir (voir Recherche et avancées scientifiques, page 61).

Diagnostics, signes et traitements

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

Les évolutions des critères cliniques de Gand

Le syndrome de Marfan représente un ensemble de signes cliniques. Cependant, et c'est là toute la difficulté, ces symptômes ne se manifestent pas tous, ni avec la même intensité, chez tous les porteurs. Certaines formes néonatales restent très graves et handicapantes, d'autres sont plus modérées et ne se manifestent par des signes cliniques que plus tardivement dans la vie de la personne. Chaque sujet Marfan présente donc un tableau clinique qui lui est propre, et qui peut être différent au sein d'une même famille.

Enfin, de nombreuses maladies du tissu conjonctif se traduisent par des symptômes comparables à certains signes du syndrome de Marfan (voir Les syndromes apparentés et associés). Autant dire qu'éliminer le diagnostic durant l'enfance est exclu (des signes cliniques peuvent apparaître jusqu'à la fin de l'adolescence) et qu'il reste parfois délicat à tout âge.

Il existe cependant des symptômes fréquents qui, combinés, évoquent presque à coup sûr la présence de la maladie. Ils concernent le squelette (taille, longueur des membres, sternum), les yeux (déplacement du cristallin) et le système cardio-vasculaire (dilatation aortique), même si un grand nombre d'autres organes et systèmes anatomiques peuvent être affectés.

Depuis quelques années, les médecins ont adopté des critères diagnostiques dont la présence permet, lorsqu'ils sont associés, de porter le diagnostic. La dernière réunion de consensus, centrée sur le syndrome de Marfan classique, est présentée ci-après. Il s'agit des critères dits de Gand 2.

- **En l'absence d'histoire familiale :**
 - une dilatation aortique associée à une ectopie du cristallin ou à une mutation dans le gène FBN1 ou à une atteinte squelettique marquée permettent de porter le diagnostic ;
 - en l'absence de dilatation aortique, une ectopie du cristallin ou une atteinte squelettique marquée associée à une mutation déjà connue dans le gène FBN1 permettent de porter le diagnostic.
- **En cas d'histoire familiale,** la présence d'une dilatation aortique ou de la mutation ou de l'ectopie ou de l'atteinte squelettique marquée suffisent.

Syndromes apparentés

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

Ectopie du cristallin

Déplacement du cristallin qui n'est pas à sa place.

Critères diagnostiques (révision 2010, Loey et al)

Absence d'histoire familiale de syndrome de Marfan	Dissection/Dilatation de l'aorte ascendante (Z-score ≥ 2 associée à un des critères suivants : Ectopie du cristallin* Mutation FBN1 Score systémique $\geq 7^*$
	Ectopie du cristallin ET Présence d'une mutation FBN1 précédemment associée à une dilatation aortique

4 scénarii possibles pour faire le diagnostic de syndrome de Marfan en l'absence d'histoire familiale.

Histoire familiale de syndrome de Marfan (apparentés au 1^{er} degré) Associée à un des critères suivants	Dissection/Dilatation de l'aorte ascendante (Z-score ≥ 2 chez les sujets ≥ 20 ans ou ≥ 3 chez les sujets < 20 ans) * Ectopie du cristallin* Score systémique $\geq 7^*$
---	---

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

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

Score systémique	
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 $< 170^\circ$	1
Au moins 3 des 5 signes cranio-faciaux ¹	1
Vergetures	1
Myopie	1
Prolapsus de la valve mitrale	1
Total	

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

Z-score

Mesure de l'aorte ascendante qui tient compte de l'âge, du sexe, de la taille et du poids afin de se référer aux moyennes habituelles de dilatation.

Auparavant ces critères de Gand faisaient état de signe majeur ou mineur. Ainsi dans une situation purement clinique, c'est-à-dire lorsqu'aucun parent direct – père, mère, frère, sœur, fils ou fille – de la personne examinée n'était lui-même formellement identifié comme porteur, le diagnostic de la maladie exigeait la présence d'un signe majeur dans deux systèmes anatomiques distincts (par exemple les yeux et le système cardio-vasculaire) et l'implication d'un troisième système ou organe.

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

Les critères diagnostiques de Gand (1996) <i>(évolution des critères retenus par la conférence de consensus de Berlin, en 1986)</i>		
Squelette	<p>Critère majeur : réunir 4 des signes suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pectus carinatum, • Pectus excavatum nécessitant une chirurgie • Rapport segment supérieur / segment inférieur bas, ou envergure / taille > 1,05 • Signe du poignet ou du pouce • Scoliose > 20° ou spondylolisthesis • Ouverture des coudes limitée < 170° • Pied plat • Protrusion acétabulaire (à la radiographie) <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pectus excavatum modéré • Hyperlaxité ligamentaire • Palais ogival avec chevauchement des dents • Faciès 	Présence d'au moins deux des signes composant le critère majeur, ou d'un de ces signes + deux signes mineurs
Yeux	<p>Signe majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ectopie cristalline <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cornée plate (par kératinométrie) • Globe oculaire allongé (ultrasons) • Iris hypoplasique 	Présence d'au moins deux des signes mineurs
Système cardio-vasculaires	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva • Dissection aortique <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance aortique • Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite • Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans • Calcification de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans • Anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans 	Présence d'au moins un signe mineur

Les critères diagnostiques de Gand (1996)

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

Poumon	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumothorax spontané • Bulle apicale 	Présence d'au moins un signe mineur
Peau et téguments	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergetures (sauf si grossesse, perte de poids) • Hernie 	Présence d'au moins un signe mineur
Dure mère	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ectasie de la dure mère lombo-sacrée <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	
Génétique	<p>Signes majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un parent direct remplissant les critères diagnostiques • Présence d'une mutation du gène FBN1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan • Présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type 1, se transmettant avec la maladie dans la famille. <p>Signes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun 	

Signes majeurs

Signes évoquant fortement le diagnostic de syndrome de Marfan car ils sont très rares chez les personnes non atteintes, par apposition aux signes « mineurs », moins spécifiques.

Les critères du diagnostic

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

Le diagnostic de syndrome de Marfan ne peut se faire qu'en rassemblant les compétences, au minimum, d'un orthopédiste ou rhumatologue (ou d'un pédiatre), un cardiologue, un ophtalmologiste et un généticien, coordonnés par un « chef d'orchestre » (généralement interniste ou connaissant le syndrome) qui recueille tous les renseignements et suit le patient. C'est pourquoi des consultations multidisciplinaires spécialisées dans la maladie de Marfan et les syndromes associés ont été créées depuis les années 2000 dans certains CHU.

Les différentes atteintes et leur prise en charge médicale

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

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

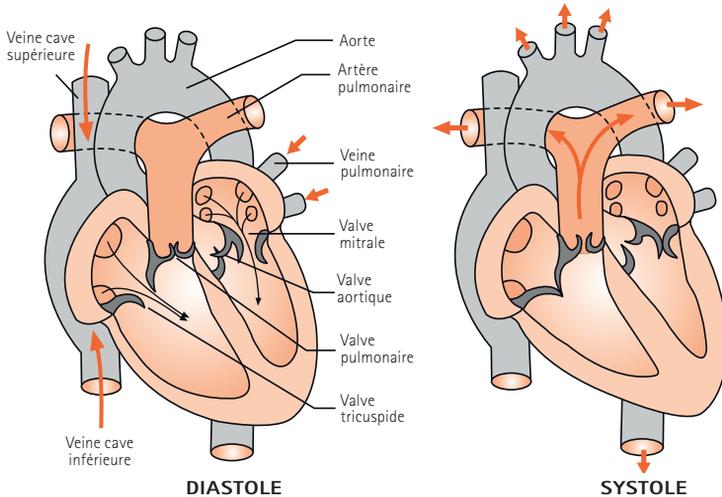
L'examen clinique doit s'accompagner :

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

Les atteintes cardio-vasculaires

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

Système cardiaque



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

Que se passe-t-il ? L'aorte reçoit le sang éjecté par le ventricule, de façon discontinue. À chaque contraction cardiaque, le sang projeté brusquement dans l'aorte la distend. Entre deux contractions, le sang se déplace en périphérie et l'aorte proximale reprend son diamètre initial. Mais, avec le temps, les à-coups répétés sont responsables d'une dilatation progressive de l'aorte chez tout individu. Or lorsque la paroi aortique est fragilisée, cette dilatation est plus rapide, ce qui peut entraîner de graves conséquences.

La paroi aortique est constituée de trois tuniques. La déchirure survient généralement dans le sens de l'épaisseur, une des parois aortiques se divisant en deux demi-parois séparées par du sang. Elle présente un risque de rupture d'autant plus élevé si elle intervient sur la partie ascendante de l'aorte (dissection de type A), alors que les conséquences sont moindres quand elle apparaît sur la partie descendante de l'aorte (dissection de type B). La paroi aortique reste fragilisée sur toute son étendue, même si en pratique c'est surtout au niveau de l'aorte initiale que les conséquences de cette fragilité se font sentir.

L'anévrisme de la paroi aortique peut conduire à sa dissection. C'est pourquoi, le meilleur traitement de la dissection aortique doit être **préventif**.

Bêtabloquants

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

Il repose :

- sur l'interdiction des sports et des efforts violents lors desquels la pression artérielle s'élève, ce qui augmente la dilatation aortique ;
- sur un traitement bêtabloquant, qui limite la fréquence cardiaque et donc, le nombre de distensions aortiques (ce qui économise l'aorte, en quelque sorte). De plus, ce traitement limite l'augmentation de la fréquence cardiaque et l'élévation de la pression artérielle au cours de l'effort. Son bénéfice a été démontré par une étude menée en collaboration avec le conseil médical et scientifique et l'association MARFANS (cf. Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes cardiovasculaires du Syndrome de Marfan ; document disponible sur le site de l'association).

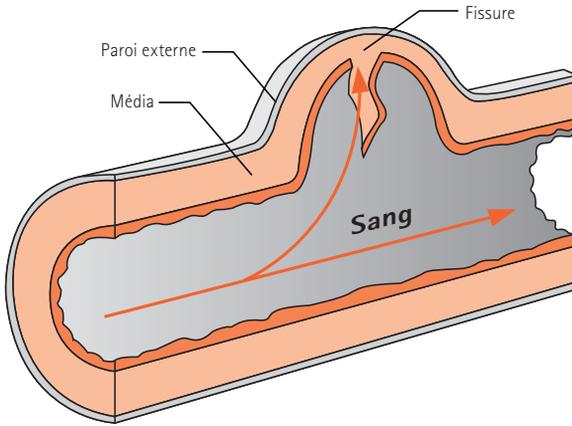
Pour les enfants, l'évolution de l'aorte a été comparée (enfants mis sous bêtabloquants ou non). La dilatation aortique est très limitée chez les patients qui reçoivent le traitement bêtabloquant (et le prennent). Cet effet bénéfique est observé quelle que soit la dilatation aortique. Il faut donc débiter le traitement dès que le diagnostic est porté, que l'aorte soit dilatée ou non et ceci dès l'enfance.

Il convient également de le poursuivre après une chirurgie aortique, dans la mesure où persiste une partie de l'aorte native dont la paroi est fragilisée dans son ensemble.

Les bêtabloquants peuvent être remplacés en cas d'intolérance ou de contre-indication par des inhibiteurs calciques ou des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC).

Il est de toute façon indispensable de surveiller l'aorte ascendante, en règle générale par échographie ou par une autre technique comme l'IRM ou le scanner, si l'échographie est techniquement difficile ou s'il existe une dissection de l'aorte descendante. Cette surveillance, généralement annuelle, a pour but de pouvoir proposer un remplacement de l'aorte ascendante lorsque la dilatation est assez importante ou lorsque l'augmentation du diamètre aortique évolue rapidement, avant qu'une dissection ne survienne, et dans des conditions optimales (chirurgie programmée en dehors d'un contexte d'urgence).

Anévrisme aortique



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

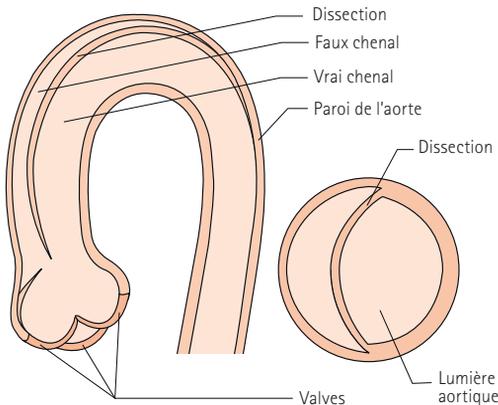
Signes d'alerte

Signes qui doivent alerter sur la possibilité de la survenue d'une complication ; douleur thoracique intense en cas de dissection.

Anévrisme ou anévrisme

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

Dissection de l'aorte



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

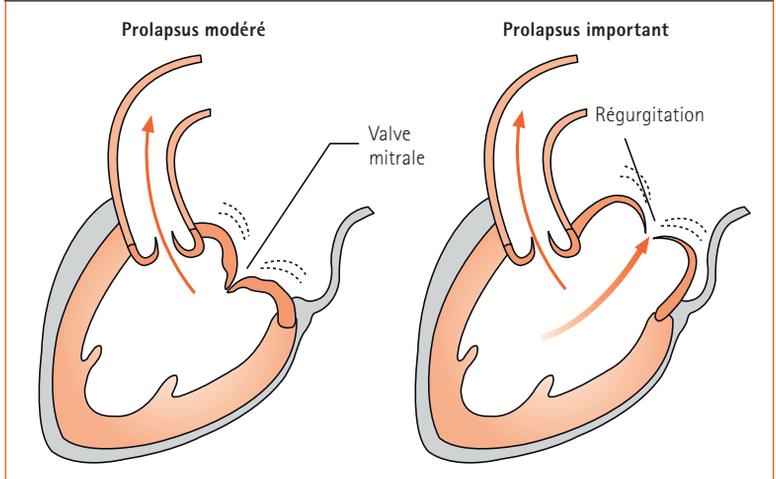
Dissection aortique

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

Prolapsus valvulaire mitral

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

Valves cardiaques



La deuxième atteinte cardio-vasculaire du syndrome de Marfan concerne les **valves** situées à l'intérieur du cœur. Deux valves sont principalement atteintes chez les patients atteints du syndrome de Marfan : la **valve aortique** et la **valve mitrale**. La dilatation de l'aorte ascendante peut entraîner une fuite de la valve aortique, qui devra donc être changée. La valve mitrale quant à elle présente, chez 75 % des patients atteints du syndrome de Marfan, une forme myxoïde par excès de tissus mitral.

Les deux feuillets qui la composent se chevauchent, et se laissent repousser vers les oreillettes lorsque les ventricules se contractent.

Ce « prolapsus » peut provoquer une fuite, ou régurgitation mitrale, qui engendre un bruit caractéristique détectable à l'auscultation (souffle). En règle générale, cela n'entraîne aucun signe clinique car la fuite est minime et le cœur compense. Il arrive cependant que la fuite s'aggrave, ce qui peut engendrer une arythmie, voire une insuffisance cardiaque qui se manifeste par une grande « fatigabilité », un essoufflement.

La chirurgie aortique

L'aorte ascendante

La chirurgie aortique aura pour but de remplacer la paroi aortique dilatée et fragilisée. Du fait de la dilatation de l'aorte, les feuillets de la valve aortique qui s'appuient sur la paroi dilatée de l'aorte peuvent être désaxés ou distendus, provoquant une perte d'étanchéité (fuite aortique ou insuffisance aortique). La fuite aortique témoigne rarement d'une anomalie de la valve aortique elle-même.

Cette constatation a conduit au développement de techniques opératoires qui consistent à remplacer la paroi dilatée de l'aorte par un tube en Dacron® tout en conservant la valve aortique native du patient, si c'est possible. L'une d'entre elle est dite de « Tirone David ». Les trois feuillets de la valve sont alors repositionnés de façon à assurer l'étanchéité de l'orifice aortique. On parle de plastie aortique.

Les techniques opératoires supposent un certain entraînement de la part du chirurgien mais sont de plus en plus souvent pratiquées. Le risque est que la valve se mette à fuir, soit du fait d'une désaxation des valvules, soit du fait de l'apparition d'une anomalie de la valve elle-même. Ce risque semble faible mais existe.

Une deuxième technique opératoire consiste à remplacer le conduit aortique fragilisé ainsi que la valve aortique : c'est l'opération dite de Bentall. Dans ce cas, on opte pour un tube en Dacron® pour l'aorte et pour une prothèse de valve, soit mécanique, soit biologique pour remplacer la valve native du patient. L'implantation d'une valve mécanique nécessite de suivre un traitement anticoagulant à vie pour éviter la formation de caillots sanguins mais offre l'avantage d'une longue durée de vie. La valve biologique ne nécessite pas de traitement anticoagulant mais a une durée de vie limitée. Le chirurgien présente plus en détails les options qui sont le mieux adaptées à chaque cas personnel.

L'aorte descendante

Dans le cas d'un anévrisme de l'aorte descendante, dans la continuité de l'aorte ascendante ou dans la partie abdominale, la chirurgie reste également le traitement de référence. Cependant, on optera en première instance, pour un traitement médicamenteux (hypotenseurs, bêtabloquants) et selon l'évolution, il s'agira de remplacer la zone disséquée par une prothèse.

L'intervention au niveau abdominal est plus complexe du fait des nombreuses branches artérielles qui naissent à ce niveau et de la localisation postérieure de l'aorte thoracique descendante.

Dans les deux cas, de nouvelles techniques très récentes – depuis les années 2015 – à base de stents (à ballonnet pour l'aorte abdominale), ont commencé à être utilisées, pour des cas très précis et limités. Comme pour toute intervention, le choix de la meilleure solution est décidé à l'issue d'un dialogue patient/chirurgien.

La chirurgie mitrale

Le prolapsus de la valve mitrale provoque une fuite mitrale (insuffisance mitrale) en général minime et sans conséquence pour le cœur. Si cette fuite augmente, la chirurgie peut devenir incontournable et offre deux options. Le chirurgien privilégiera la valvuloplastie quand celle-ci est possible. Cela consiste à conserver la valve native en réparant les deux feuillets valvulaires. Si cette option s'avère impossible, le chirurgien procèdera à la pose d'une prothèse valvulaire mitrale, comme pour la valve aortique (mécanique ou biologique).

Des valves opérées ont d'avantage de risques d'infection. Lors de soins dentaires ou de tout autre acte invasif, il est nécessaire de prendre un traitement antibiotique pour détruire les germes avant qu'ils n'infectent les tissus valvulaires fragilisés et/ou l'endocarde, le tissu qui tapisse l'intérieur du cœur. Il est également recommandé d'avoir une hygiène dentaire irréprochable. C'est ce qu'on appelle la prévention de l'endocardite, pour laquelle une carte spécifique vous sera remise par votre cardiologue.

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

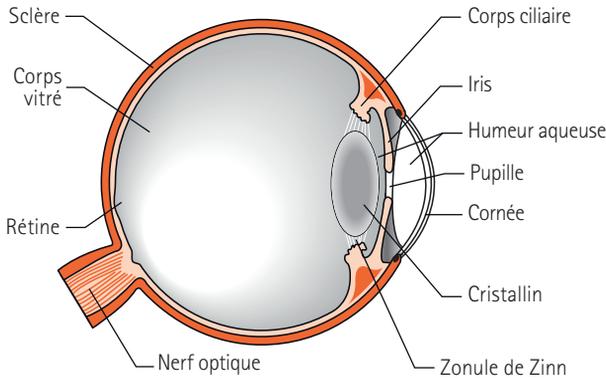
Traitements médicamenteux et chirurgie	
Manifestations	Traitements
Anévrisme (dilatation) Progressif de l'aorte	Bêta-bloquants, en cas d'intolérance ou de contre-indication, ils peuvent être remplacés par des inhibiteurs calciques ou des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC)
Anévrisme atteignant le seuil d'intervention	Opération programmée Remplacement de l'aorte par une prothèse
Dissection aortique : Partie ascendante	Opération en urgence
Partie descendante	Traitement médicamenteux en première intention, éventuellement intervention
Prolapsus valvulaire avec fuite modérée	Traitement médicamenteux <ul style="list-style-type: none"> • vasodilatateurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) • Traitement chirurgical • Plastie (chirurgie réparatrice) ou remplacement valvulaire (avec anticoagulants si valve mécanique)
Risque accru d' endocardites (fuite valvulaire, prothèse valvulaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement antibiotique avant toute intervention invasive (orthodontie, acupuncture...)

Les atteintes ophtalmologiques

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

La distension des ligaments (la zonule) qui maintiennent en place le cristallin peut provoquer son décentrement (subluxation), appelé aussi ectopie, voire son détachement (luxation). Généralement bilatérale, cette affection touche de façon plus ou moins importante la majorité des personnes atteintes du syndrome de Marfan, mais pratiquement jamais les autres, ce qui en fait un signe majeur pour l'établissement du diagnostic. D'ailleurs, si au cours d'un examen de routine, un ophtalmologiste détecte une ectopie du cristallin, il doit penser au syndrome de Marfan (ou, beaucoup plus rarement à l'homocystinurie) et en prévenir le patient ou les parents, et leur conseiller de consulter dans une des consultations spécialisées pour les syndromes de Marfan et apparentés. Des examens cliniques complémentaires confirmeront ou non le diagnostic.

Coupe de l'œil



Le déplacement du cristallin se traduit en général par un astigmatisme plus ou moins prononcé selon l'importance de l'ectopie.

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

Il existe souvent chez les sujets «Marfan» une myopie secondaire à l'allongement du globe oculaire. La myopie ne représente pas seulement une altération de l'acuité visuelle, mais aussi un facteur de risque majeur du **décollement rétinien**. La rétine est la couche de cellules photosensibles qui tapisse le fond de l'œil ; elle transforme les rayons reçus en influx nerveux transmis au cerveau par le nerf optique.

La quasi-totalité des décollements surviennent parce que des trous ou des déchirures de cet écran, souvent localisés à la périphérie, permettent à un liquide intraoculaire de passer « derrière » la rétine, en fait entre deux couches de cette dernière.

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

Si un voile noir ou gris stable, appelé scotome, apparaît dans le champ visuel, c'est probablement qu'un décollement de la rétine est survenu. Lorsqu'il affecte la macula - partie centrale de la rétine, responsable de la vision fine des détails et de la couleur - le décollement se traduit d'abord par une déformation de l'image, qui paraît onduler, puis par une perte globale d'acuité visuelle.

Signes d'alerte

Signes qui doivent alerter sur la possibilité de la survenue d'une complication : troubles de la vue pouvant faire craindre à un décollement de rétine.

Ectopie du cristallin

Déplacement du cristallin qui n'est pas à sa place.

Myopie

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

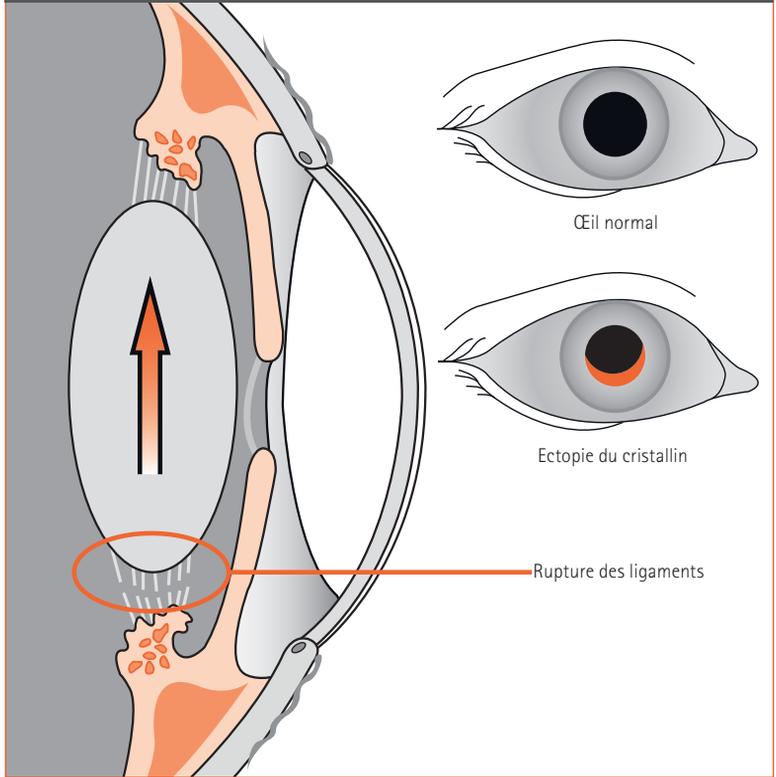
Rétine

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

Décollement rétinien

La rétine est normalement appliquée sans espace libre sur les couches plus externes. Le décollement de rétine est une urgence.

Ectopie du cristallin



Les porteurs du syndrome sont aussi touchés plus souvent, et plus tôt, que la moyenne par deux affections oculaires de l'âge mûr : le glaucome et la cataracte.

Glaucome

Ensemble des maladies oculaires dans lesquelles la pression intraoculaire est trop élevée ce qui abîme le nerf optique.

- Le glaucome est dû à une augmentation chronique de la pression intraoculaire, consécutive à un obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Indolore au début, le glaucome dégrade progressivement – et silencieusement – le nerf optique et le champ visuel du patient, d'où un risque de cécité. La surveillance ophtalmologique des sujets atteints du syndrome Marfan doit donc comporter une mesure régulière de la pression intraoculaire.
- La cataracte quant à elle est une opacification du cristallin.

Cataracte

Opacification du cristallin.

Du fait des atteintes oculaires dues au syndrome, en particulier de la myopie, les enfants atteints du syndrome de Marfan développent plus souvent que les autres une amblyopie. Cette «maladie de l'œil paresseux» survient lorsqu'un œil ne voit pas aussi bien que l'autre. Le cerveau s'habitue alors à ne prendre en compte que l'image fournie par le meilleur œil : il ne voit «que d'un œil» Il convient d'intervenir dès la découverte de l'atteinte,

et avant l'âge de 6 ans, car l'essentiel de l'apprentissage de la vue est acquis avant la sixième année, le cerveau ayant terminé sa maturation autour de cet âge.

Le traitement consiste à corriger les défauts de vision et à occulter l'œil qui a la meilleure vision pour réhabituer le cerveau à « utiliser » l'œil oublié. Ce traitement est d'autant plus efficace que l'on intervient très tôt, dès les premières années de vie. L'amblyopie est souvent difficile à détecter car le jeune enfant se débrouille très bien avec un seul œil. Il faut donc une surveillance attentive, à la recherche d'une petite déviation de l'œil, le moins bien voyant (strabisme), et savoir-faire de l'occlusion préventivement.

Dans la plupart des cas, **le traitement de l'ectopie du cristallin** se résume à une correction optique restaurant une acuité visuelle correcte. Dans le cas contraire, il justifie une intervention chirurgicale qui consiste à retirer le cristallin déplacé. L'absence de cristallin est alors compensée par des lentilles ou des lunettes. On peut secondairement remplacer le cristallin par un implant.

La correction de la myopie peut être effectuée par les verres de lunettes ou par les lentilles de contact.

Actuellement, certaines techniques de la chirurgie réfractive peuvent être discutées chez les patients porteurs de syndrome de Marfan, après une consultation spécialisée. Mais ils ont un risque accru de faire un kératocône.

Dès qu'ils sont détectés, **les trous et déchirures de la rétine** doivent être traités par photo coagulation au laser argon. En « brûlant » la rétine autour d'eux, on crée des cicatrices locales qui font adhérer les deux couches cellulaires qui risqueraient de se séparer, sans intervention. L'intervention est courte et peu douloureuse.

Quelle que soit leur localisation, **les décollements de rétine** justifient une intervention chirurgicale rapide (dans les deux jours), sous anesthésie générale ou locorégionale, qui stoppe le processus mécanique mais ne restaure pas systématiquement la vision. On conçoit donc l'importance d'un suivi régulier – tous les ans minimum – de l'état de la rétine, en particulier de la région périphérique, par l'examen du fond d'œil. Bien entendu, il est essentiel de consulter dès l'apparition des premiers signes fonctionnels (phosphènes ou myodésopsies).

Le **glaucome** déclaré se traite par une association de médicaments propre à chaque patient, une intervention au laser et/ou une opération chirurgicale.

Si la **cataracte** devient handicapante, le chirurgien ophtalmologiste retire le cristallin et le remplace éventuellement par un implant transparent, sous anesthésie locale ou topique (réalisée grâce à des collyres anesthésiants). L'opération, indolore, se fait de plus en plus souvent par aspiration après fragmentation du cristallin par ultrasons, ce qui limite la taille de l'incision nécessaire. De manière générale, toutes les interventions chirurgicales chez des sujets atteints du syndrome de Marfan doivent être effectuées par des ophtalmologistes qui connaissent cette pathologie, car elle demande certaines précautions particulières.

Témoignage

Le décollement de rétine

C'était le réveillon de la Saint Sylvestre, je descendais l'escalier en béton du garage, les bras chargés de cadeaux pour aller fêter la nouvelle année en famille.

C'est là que mes chevilles «Marfan», peu stables, ont tourné ! Je suis brutalement tombée en arrière (assise sur les marches) si violemment que mes dents ont claqué ! Ouf ! Rien de cassé ! Je n'avais même pas lâché les cadeaux ...

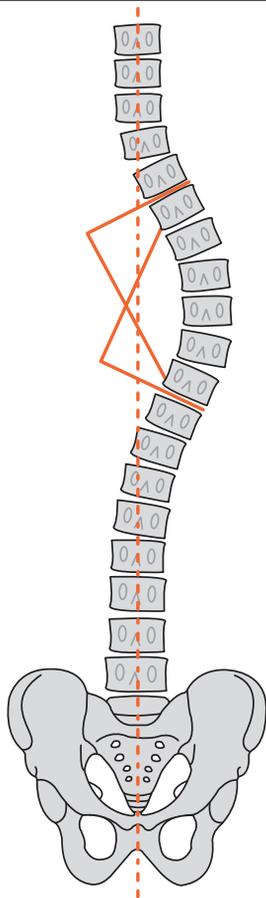
Moins d'une semaine après ce choc, sans autre signe, je me réveille le matin avec un voile gris qui obscurcissait les deux tiers de ma vision de l'œil droit. Etant déjà bien documentée sur les atteintes possibles du syndrome de Marfan, j'ai tout de suite pensé à un décollement de rétine.

Je suis née avec une luxation du cristallin, comme ma grand-mère et mon père. Avant d'être opérée (ablation du cristallin) j'avais moins d'un dixième. Depuis l'opération j'ai six dixièmes avec correction. J'ai eu de la chance, grâce à mon médecin, de pouvoir consulter un ophtalmo m'ayant immédiatement dirigée vers l'hôpital de l'Hôtel-Dieu à Paris. Un chirurgien spécialiste de la rétine est intervenu sans perdre de temps sur cette déchirure et ce décollement. Il a employé la technique dite de «l'éponge».

Il m'a parlé d'une bulle d'air qui repassait ma rétine, d'où la sensation de pression désagréable que je ressentais en permanence.

*J'ai retrouvé la même vision qu'avant cet incident. **Josiane***

Scoliose



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

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

Les personnes atteintes sont le plus souvent grandes, voire très grandes.

Mais une grande taille n'est pas en soi un handicap... sauf lorsqu'elle devient tellement exceptionnelle qu'elle affecte les rapports sociaux ou affectifs.

Les déformations de la colonne vertébrale sont, elles, fréquentes.

- La scoliose, ou rotation et torsion du rachis, commence en général assez tôt et évolue au cours de la croissance, d'où la nécessité d'examiner régulièrement les enfants. On détermine sa gravité en mesurant l'angle que forment entre elles les deux vertèbres les plus inclinées.
- La cyphose est la déformation antéro-postérieure par exagération de la courbure naturelle du rachis dorsal.

Témoignage

L'arthrodèse vertébrale postérieure

Je voyais bien que le dos de ma fille se déformait petit à petit, mais lorsque j'ai appris que sa capacité respiratoire avait beaucoup diminué et qu'il fallait absolument l'opérer, cela a été difficile à accepter.

Estelle a d'abord été hospitalisée pendant deux mois à Garches. Son corps était alors en «extension». Au cours d'une petite intervention, les médecins lui ont placé un halo sur le crâne. Ce halo est un anneau métallique qui encercle la tête et qui permet une traction du rachis à l'aide de poids que l'on augmente progressivement pendant plusieurs semaines. C'était très impressionnant de la voir avec ces pointeaux qui lui rentraient dans la tête. La contrainte de ne plus pouvoir bouger a été pour elle difficile à supporter ! Puis le jour de l'opération arrive, de longues heures au bloc opératoire, une bonne dose de morphine pendant plusieurs jours (bien tolérée heureusement) et un beau dos tout droit comme on ne l'aurait jamais imaginé !

Ce résultat a été obtenu par un alignement des vertèbres sur des tiges métalliques fixées à l'aide d'implants.

*Cela fait maintenant plus de dix ans, le dos d'Estelle est toujours parfaitement droit ! Je ne remercierai jamais assez le chirurgien qui l'a opérée. **Catherine***

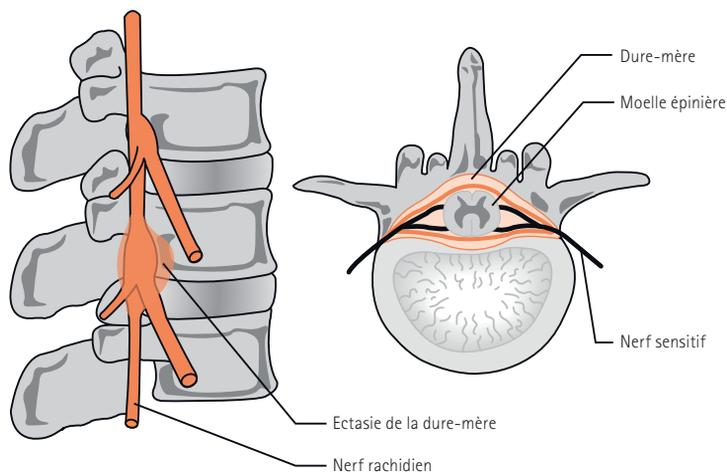
Si la scoliose reste modérée (moins de 15° chez l'enfant), des exercices de musculation du dos permettent en général de la stabiliser. Au-delà, il arrive que l'on doive faire porter un corset à l'enfant pour stopper l'évolution de la déviation, inéluctable tout au long de la croissance pubertaire. Cela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

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

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

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

L'ectasie durale



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

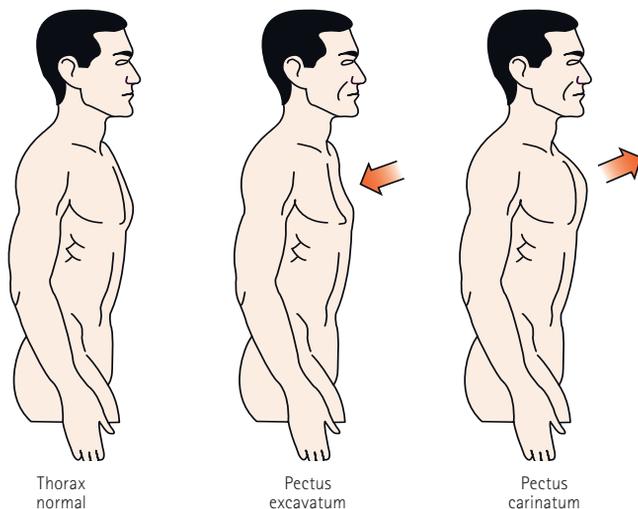
Les sujets atteints du syndrome de Marfan ont en général des pieds très longs et souvent plats. Un signe précoce est l'affaissement de la voûte plantaire dans sa partie interne, donnant un aspect de «pieds valgus». Lorsque cet affaissement est prononcé, on peut proposer des semelles orthopédiques qui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

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

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

Il arrive que, pour des raisons esthétiques, l'on intervienne sur les déformations du sternum soit en corsetant, soit chirurgicalement. Une opération chirurgicale du pectus excavatum peut être programmée à la fin de la croissance. Elle consiste à fixer le sternum à une barre métallique, que l'on retirera deux à trois ans plus tard. Il faut toujours considérer qu'une intervention chirurgicale cardiaque peut être nécessaire ultérieurement. Cette opération ne réparera pas la capacité respiratoire. Elle sera surtout faite dans un but esthétique.

Déformations thoraciques



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

Témoignage

La barre de Nuss

Notre fils a été diagnostiqué Marfan à l'âge de 5 ans. Il en a tous les signes, dilatation aortique, cristallins luxés, squelette si particulier et notamment thorax en entonnoir. Cette déformation du thorax ne faisait que se creuser avec le temps et à l'âge de 14 ans, elle était extrêmement prononcée. J'avais essayé de me renseigner sur cette opération, la fameuse « barre de Nuss ». J'avais lu et entendu beaucoup de choses. Ce qui m'inquiétait principalement c'était la douleur post opératoire.

Avec son Papa, nous avons donc tenu à ce que Bastien soit partie prenante de ce choix de se faire opérer et comprenne bien que les suites opératoires seraient difficiles.

Une fois la décision prise, les dés étaient jetés ...

Le jour J en salle de réveil les premiers mots de mon fils ont été : « mais pourquoi on a fait cela... », sa douleur était extrêmement forte, il ne supportait pas la morphine et a eu des nausées terribles pendant plusieurs jours. J'ai eu besoin à l'époque, d'écrire sa douleur et la nôtre. Les mots sont encore pénibles quand je les lis. Le professeur qui l'avait opéré nous avait dit : « il sortira au bout de 8 jours » et il est sorti au bout de 8 jours, les douleurs étaient très atténuées et il remangeait presque normalement... J'ai rarement rencontré praticien si dévoué. L'équipe de l'hôpital Necker a été formidable.

La cicatrisation s'est bien passée. Le résultat était spectaculaire !
UN THORAX TOUT BEAU !

Quelques années après, c'est tout juste si Bastien se souvient de sa douleur. Sa mémoire sélective est le signe qu'on a bien fait. L'opération de retrait de la barre a été indolore, un peu plus de deux ans après. Tous ses efforts ont été récompensés. Il ne craint plus de se mettre torse nu... même si, avec le temps, le thorax s'est un peu enfoncé à nouveau, mais sans commune mesure avec ce qu'il était avant l'opération.

Chaque enfant est évidemment différent, chaque vécu est différent et personne ne peut présager des suites d'une telle opération. Mais une chose est sûre, la vie nous rend plus forts. **Laurence**

Traitements médicamenteux et chirurgie	
Manifestations	Traitements
Scoliose (souvent à multiples courbures)	Maintien (corset pendant la croissance)
Cyphoses Dos plat	Chirurgie correctrice
Pectus carinatum ou excavatum	Chirurgie si la capacité respiratoire est sérieusement réduite
Protusion acétabulaire (coccites chez l'adulte)	Rarement : pose de prothèses de hanches
Douleurs	Exercice, application de glace (ou chaleur), antalgiques légers
Traitement pectus	Aussi pour raisons esthétiques

Il arrive, que chez les jeunes gens « Marfan » dont l'évolution de la courbe de croissance permet de supposer qu'elle atteindra une taille excessive à l'âge adulte, l'on essaye de limiter leur croissance.

Actuellement les études sur ce sujet sont contradictoires, quant au ratio bénéfique/risque. Par ailleurs, il n'existe pas en 2018 de traitement avec Autorisation de Mise sur le Marché.

L'utilisation des solutions (traitement par œstrogène, traitement par somatostatine retard ou solution orthopédique) doit donc être discutée uniquement avec des équipes spécialisées, en concertation avec le patient et sa famille.

On retiendra que la tolérance de grande taille chez des garçons et chez les filles a évolué dans notre société et que la tendance est plutôt de ne pas intervenir.

Endocardite
*Infection de la
partie interne du
cœur qui comprend
notamment les
valves cardiaques.*

Les atteintes odontologiques et orthodontiques

Bien souvent, les porteurs du syndrome se reconnaissent à une forme du visage assez étroite (dolichocéphalie), avec parfois un palais étroit et creusé, dit « en ogive », une étroitesse - relative - de la mâchoire inférieure et une position en recul du maxillaire inférieur (rétrognathisme). Les dents n'ont donc pas assez de place pour se disposer correctement et finissent par se chevaucher. Une mauvaise implantation des dents est possible, ce qui justifie un premier avis orthodontique autour de l'âge de 9-10 ans. De manière générale, les personnes atteintes du syndrome présentent un risque plus élevé que la moyenne de contracter une **endocardite**.

Or, les germes provoquant ces infections des valves cardiaques proviennent bien souvent de la cavité buccale. Une hygiène buccale rigoureuse est donc essentielle. Mais il convient en même temps de ne pas faire saigner les gencives, ce qui constituerait une porte d'entrée pour les bactéries. Pour les mêmes raisons, il est indispensable de consulter régulièrement un dentiste, ne serait-ce que pour l'entretien des dents. Il faut systématiquement suivre un traitement antibiotique préventif avant et après toute intervention, même pour le plus banal détartrage.

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

Les atteintes dermatologiques

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

Une majorité des sujets atteints du syndrome de Marfan a tendance à développer des vergetures aux endroits où l'élasticité de la peau est particulièrement mise à contribution : épaules, hanches, bas du dos, seins... Cela se produit dès l'adolescence et sans variation d'embonpoint. Les vergetures résultent de la dissociation des fibres élastiques de la peau, et il n'existe actuellement aucun traitement connu. Elles ne posent aucun autre problème qu'esthétique.

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

Les atteintes pneumologiques

Le **pneumothorax** spontané constitue une atteinte pulmonaire classique du syndrome de Marfan. Il apparaît dans les critères diagnostiques, s'intégrant dans le calcul du score d'atteinte systémique. Son diagnostic est fait sur une simple radiographie du thorax.

Il se définit par la présence anormale d'air dans la cavité pleurale, c'est-à-dire entre la paroi thoracique et le poumon, décollant ainsi les deux feuillets de la plèvre, l'enveloppe entourant les poumons. Un pneumothorax est complet, lorsque l'ensemble du poumon est décollé de la paroi ; il est incomplet si le décollement est localisé à une partie du poumon.

Sa fréquence dans le syndrome de Marfan est selon les études de 4 % à 11%. Il est plus fréquent que dans la population générale, avec un risque environ cinquante fois plus important.

Une hypothèse expliquant l'augmentation du risque de pneumothorax dans le syndrome de Marfan est la présence de bulles à la surface des poumons au niveau des sommets, appelées blebs. Les anomalies du tissu conjonctif (comme celles qui touchent les autres tissus dans le Marfan) en sont aussi une explication possible, de même qu'une augmentation du stress mécanique dans les sommets pulmonaires, liée à la grande taille des patients.

La fréquence du pneumothorax dans le syndrome de Marfan serait plus importante en présence d'une déformation thoracique telle que le pectus carinatum ou excavatum.

Lors d'un pneumothorax, les symptômes rapportés par le patient sont un essoufflement, en règle générale brutal, et souvent une douleur dans la poitrine, latéralisée du côté du décollement. Cette douleur est majorée par l'inspiration. A noter que l'un ou l'autre de ces symptômes peut être absent. Parfois, une sensation inhabituelle d'essoufflement à l'effort peut survenir.

Si le **pneumothorax** est incomplet, une surveillance radiologique simple pourra être instaurée, éventuellement à domicile, avec une guérison spontanée observée après quelques jours.

Si le pneumothorax est complet, la prise en charge doit se faire à l'hôpital car il devient nécessaire d'évacuer l'air de la cavité pleurale. Pour cela, il existe deux modalités :

- l'exsufflation à l'aiguille : une aiguille est insérée entre deux côtes, afin d'évacuer l'air de la cavité à l'aide d'une seringue ;
- le drainage thoracique : on met en place un tuyau entre deux côtes, reliant ainsi la cavité pleurale à un bocal relié à un système d'aspiration permettant l'évacuation de l'air. En cas de bullage persistant, pendant plus de 5 à 7 jours, on est amené à proposer une intervention chirurgicale, sous anesthésie générale, afin de « coller » les deux feuillets de la plèvre de manière pérenne (avec du talc ou par frottement) pour prévenir les récurrences.

Pneumothorax

Air dans la cavité pleurale qui sépare le poumon de la paroi thoracique.

Signes d'alerte

Signes qui doivent alerter sur la possibilité de la survenue d'une complication: douleur intense pouvant faire penser à un pneumothorax.

Le traitement chirurgical sera proposé d'emblée s'il s'agit d'une récurrence du même côté ou d'un pneumothorax qui survient de l'autre côté.

Il n'y a pas de séquelles pulmonaires après une chirurgie du pneumothorax, à l'exception de douleurs sur la cicatrice pendant plusieurs semaines.

Après un épisode de pneumothorax, il existe un certain nombre de recommandations (pas de port de charge lourde et pas de voyage en avion pendant 1 mois). La pratique de la plongée sous-marine avec bouteille est formellement contre indiquée de façon définitive.

Le syndrome d'Apnées du sommeil

Des études récentes suggèrent par ailleurs que le syndrome de Marfan serait associé à une fréquence plus élevée de syndromes d'apnée du sommeil (SAS). Cela se manifeste par un ronflement et des apnées (arrêt du flux d'air pendant quelques secondes) nocturnes, une fatigue avec un sentiment de sommeil non récupérateur et une somnolence au cours de la journée, des maux de tête au réveil.

Dans le syndrome de Marfan, cela pourrait être favorisé par une plus grande facilité des voies aériennes supérieures à se fermer et par certaines particularités cranio-faciales. Il est suggéré que le SAS pourrait majorer les complications cardio-vasculaires et accélérer la progression de la dilatation aortique.

S'il est suspecté sur le plan clinique avec des symptômes évocateurs, le SAS devra être dépisté par la réalisation d'un enregistrement du sommeil à la recherche d'apnées (test fait à domicile ou pendant une nuit à l'hôpital, par des capteurs enregistrant la respiration). Si le SAS est confirmé, le traitement repose sur la mise en place d'un appareillage nocturne par une pression positive continue.

L'ensemble de ce chapitre a démontré la multitude des atteintes dans le syndrome de Marfan.

Nous espérons qu'il y aura désormais moins de «**je ne sais pas**» et de «**il devrait savoir**».

Témoignage

« Je ne sais pas »

Cette courte phrase, certes négative, peut en fait être très positive !

Surtout quand on l'entend de la bouche d'un médecin. Oui, aujourd'hui, j'ai envie de m'adresser aux médecins, spécialistes ou non. À ceux qui se trouvent subitement face à quelque chose de peu connu, en l'occurrence, une maladie génétique rare.

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

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

C'est vrai qu'en 2018, nous – les patients et l'association – ne comprenons pas cette attitude. À une époque où – depuis peu, il est vrai – les maladies rares ne sont plus taboues et où internet permet, en un clic, d'avoir une abondance de renseignements sur à peu près tout ce que l'on cherche... pourquoi hésiter à dire « je ne sais pas » puis « mais je vais me renseigner » ?

Il n'y a aucun déshonneur à ne pas connaître les 7 000 maladies génétiques existantes, d'autant plus que l'honneur d'un médecin est justement de faire un diagnostic correct.

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

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

Témoignage

« Il devrait savoir »

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

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

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

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

*Celui du médecin car, même s'il le souhaite vraiment, il ne peut combler cette impatience que bien partiellement, limite humaine parfois difficile à assumer, notamment pour des maladies génétiques... Cette limite peut se cacher derrière une apparente indifférence, voire une certitude d'autant plus affirmée qu'elle est fragile. Notre impatience, elle, peut se cacher derrière une exigeante agressivité, d'autant plus exigeante qu'elle concerne un de nos enfants. Alors, me direz-vous, on fait quoi ? On essaie de prendre une voie difficile, celle d'un dialogue entre adultes..., en prenant la vie à bras-le-corps, comme elle est, avec ses risques et ses incertitudes. Ça, évidemment, c'est très personnel et très impliquant pour chacun. Mais cela ne coûte rien à tenter. Pour ma part, je ne l'ai jamais regretté : l'échange avec le médecin y a le plus souvent gagné. Pour peu, bien sûr, qu'il accepte, lui aussi, de changer sa relation. **Jean-Michel***

La carte d'urgence

Spécifique au « syndrome de Marfan et apparentés », cette carte est confidentielle et soumise au secret médical, elle est la propriété du patient. Elle comporte l'essentiel de ce que les professionnels de santé doivent savoir. Elle doit être portée sur soi en permanence, car elle est indispensable en cas d'urgence ou tout simplement lors d'une consultation « banale ».

Les cartes sont distribuées par les médecins des consultations des Centres spécialisés ou par l'association.

En pratique, le patient présentera sa carte au professionnel de santé lors de toute consultation afin d'assurer une coordination optimale de ses soins.

L'association MARFANS et le Centre National de Référence ont mis au point une nouvelle carte d'urgence en 2018, éditée par le ministère de la Santé.



Astuce

Pour s'assurer d'avoir toujours sur soi la carte d'urgence, même en cas d'urgence, on peut aussi la prendre en photo avec son téléphone portable.

Les particularités du diagnostic et du suivi pédiatrique

Chez les enfants, les signes cliniques du syndrome de Marfan sont identiques à ceux de l'adulte et demandent à peu près les mêmes traitements.

Le pédiatre est un acteur important dans la détection de la maladie, notamment dans le cas d'une **néo-mutation**. Son rôle est, notamment, d'informer sur l'origine génétique du syndrome, en incitant les parents à se faire eux-mêmes examiner.

Le diagnostic du syndrome de Marfan est plus difficile à établir chez les enfants, car beaucoup d'atteintes propres à la maladie évoluent lentement et ne se manifestent que progressivement au cours de la croissance. De plus, il existe des formes incomplètes, ou « frustes », de la maladie.

Quoiqu'il en soit, tant que le diagnostic n'est pas formellement écarté, tout enfant de parent porteur doit être suivi comme s'il était lui-même atteint, car beaucoup d'affections évoluent plus favorablement lorsqu'elles sont prises en charge dès le début. Il en va bien sûr de même si un enfant présente un ou des signe(s) évocateur(s) du syndrome.

Le suivi pédiatrique du syndrome de Marfan n'est pas strictement défini. Un pédiatre confronté à une telle situation oriente le plus souvent les parents vers les équipes médicales des Centres spécialisés dans les syndromes de Marfan et apparentés.

Dans tous les cas, l'enfant doit être systématiquement et régulièrement examiné pour les trois grands systèmes affectés par la maladie :

z-score

Mesure de l'aorte ascendante qui tient compte de l'âge, du sexe, de la taille et du poids afin de se référer aux moyennes habituelles de dilatation.

amblyopie

«maladie de l'œil paresseux» survient lorsqu'un œil ne voit pas aussi bien que l'autre. Le cerveau s'habitue alors à ne prendre en compte que l'image fournie par le meilleur œil : il ne voit « que d'un œil ».

- le suivi **cardio-vasculaire**, qui comprend la prise de tension artérielle, l'auscultation (problèmes valvulaires) et la surveillance échographique de l'aorte. Dans ce cadre, le calcul du Z-score est très utile pour apprécier la dilatation chez un enfant. Dès que le diagnostic est porté, un traitement préventif à base de bêtabloquants doit être proposé ;
- le suivi **ophtalmologique** doit comprendre, outre la mesure de la réfraction pour prescrire d'éventuelles corrections optiques, l'examen à la lampe à fente après dilatation, l'examen du fond d'œil et la prise de pression intraoculaire. Il convient également, dès le plus jeune âge, de rechercher et corriger une éventuelle amblyopie ;
- d'un point de vue **orthopédique**, la principale caractéristique des enfants est la croissance, qui peut être très rapide à certaines périodes, comme l'adolescence, et peut s'accompagner d'une accentuation de la scoliose. Plus les problèmes sont détectés tôt, plus il sera aisé de les corriger, au besoin grâce à des corsets. La surveillance est clinique et radiologique : radiographies du squelette sur une seule plaque, de la main et du poignet gauche (évaluation de la maturation osseuse). C'est aussi pendant l'enfance et au début de la puberté que les interventions orthodontiques ont le plus de chance d'être couronnées de succès.

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

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

Enfin, pour les enfants, ces traitements constituent les signes d'une différence difficile à accepter. Le pédiatre, comme les parents, ont donc un rôle important à jouer, d'explications et d'informations.

Le diagnostic moléculaire et le dépistage génétique

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

Ainsi, on estime qu'il y a actuellement près de 4 000 mutations qui ont été identifiées dans le gène FBN1. Dans un petit nombre de cas, la mutation est localisée dans un autre gène. Une dizaine de gènes ont été identifiés mais chacun ne contient que peu de mutations responsables d'un syndrome de Marfan. Il s'agit surtout des gènes TGFBR1, TGFBR2 et SMAD3.

Il reste donc des cas pour lesquels aucune mutation n'est retrouvée dans un de ces gènes. Ceci peut s'expliquer par deux mécanismes :

- Il existe bien une mutation dans le gène FBN1 mais elle reste encore inconnue dans l'état actuel des connaissances ;
- la mutation est localisée dans un autre gène encore inconnu. Il ne sera donc probablement jamais possible de détecter tous les cas de maladie de Marfan grâce aux seuls tests génétiques.

Sur le plan pratique, la première étape dans une famille est de rechercher la mutation responsable dans le gène FBN1, concrètement : on séquence (étudie) par la technique « NGS » (Next Generation Sequencing pour séquençage de nouvelle génération) une vingtaine de gènes du patient : tous ces gènes sont connus pour contenir des mutations responsables du syndrome de marfan ou apparenté.

On commence par analyser le gène FBN1 du patient en le comparant à la référence. Si c'est négatif, on compare ensuite d'autres gènes du patient.

Ceci demande plusieurs mois. Par contre, une fois la mutation familiale identifiée, il est facile et rapide de la rechercher chez les autres membres de la famille. Ainsi en environ deux mois, et après une simple prise de sang, la réponse peut être obtenue.

Il existe des situations dans lesquelles une fois tous les gènes connus analysés, aucune mutation n'a pu être mise en évidence. Il existe alors une possibilité d'analyse si la famille est assez grande. En effet, il est possible, au sein d'une famille affectée par le syndrome, de déterminer si un enfant, par exemple, a ou non hérité du gène muté « familial ».

Pour cela, on a recours à une analyse dite de liaison, utilisant des marqueurs génétiques situés à l'intérieur même et de part et d'autre du gène FBN1. En effet, comme la plupart des gènes humains, FBN1 est formé de plusieurs séquences codantes (les exons), séparées par des parties non codantes (les introns) qui peuvent varier d'un individu à l'autre.

Ces variations servent de « balises » ou de « marqueurs ». Le but est d'identifier au sein de la famille, des marqueurs de FBN1 présents chez toutes les personnes affectées, et absents chez les individus indemnes. Ces marqueurs « liés » à la maladie signalent la copie mutée du gène qui se transmet dans la famille. S'ils sont présents chez la personne examinée, cela signifie qu'elle a hérité du gène anormal.

Cette analyse requiert la collaboration de plusieurs individus sains et affectés de la famille – le généticien en détermine le nombre en fonction des données familiales – qui doivent donner un échantillon de sang.

Elle exige quelques mois de laboratoire, et est proposée, lorsque la composition de la famille le permet.

Mais il faut savoir également que les méthodes de laboratoire ne sont jamais efficaces à 100%.

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

Dans le cas d'une néo-mutation, le dépistage ne sera réalisé qu'en présence de signes cliniques avérés.

En France, des tests génétiques ne peuvent être entrepris qu'à l'issue d'un « conseil génétique », au cours duquel un spécialiste explique les bases scientifiques de la démarche, ses limites techniques et éthiques, et l'incertitude sur les résultats. Cette information est indispensable et préalable au recueil d'un consentement écrit sans lequel aucune étude de laboratoire ne pourra être réalisée.

Différents types de prélèvements	
Trois types de prélèvements peuvent être réalisés en vue d'un diagnostic	
Un prélèvement sanguin	qui a pour objectif d'obtenir de l'ADN pour faire une recherche de mutation.
Une biopsie cutanée	mise en culture pour obtenir des fibroblastes, cellules qui synthétisent les différentes protéines de la matrice extracellulaire. À partir de la culture de fibroblastes, différentes études pourront être entreprises : <ul style="list-style-type: none"> • étude de la production de fibrilline 1 par les fibroblastes ; • extraction d'ADN pour une recherche de mutation ; • extraction d'ARN et/ou de protéines pour étudier l'effet de la mutation.
Une pièce anatomique	prélevée au cours d'une intervention chirurgicale. Le plus souvent il s'agit d'un fragment d'aorte récupéré lors d'un acte chirurgical pratiqué pour prévenir ou traiter une dissection de l'aorte. Ce fragment est utilisable pour différents traitements et types d'examen : <ul style="list-style-type: none"> • un examen histologique classique pour évaluer la qualité de l'aorte (étude au microscope après coupe et coloration) ; • la congélation immédiate et l'étude ultérieure de structures et de composants particuliers du tissu ; • le traitement immédiat pour mise en culture des cellules musculaires lisses et fibroblastes de la paroi de l'aorte, qui assurent la synthèse des composants de la matrice extracellulaire.

■ Transfert des prélèvements au laboratoire exécutant

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

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

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

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

■ Contexte réglementaire

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

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

Enfin, le médecin signera une attestation d'information et de recueil de consentement qui devra être avec le prélèvement au laboratoire qui réalisera l'analyse.

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

Prise en charge

La nomenclature des actes de génétique moléculaire n'est précise que pour un nombre limité de maladies héréditaires. Dans le cas d'un diagnostic prénatal, il existe un tarif forfaitaire de base codifié à B500 (soit 500 x 0,27 euro =135 euros, valeur 2018) pour les parents et B700 (soit 700 x 0,27 euro =189 euros, valeur 2018) pour le prélèvement embryonnaire (villosités choriales ou cellules amniotiques). Depuis 2016, les actes de génétique moléculaire entrent dans les RIHN, référentiel des actes biologiques innovants. Ces actes sont pris en charge selon un mécanisme complexe : facturation par un prescripteur autorisé en année « n » qui est remboursé sur déclaration auprès de la DGOS l'année suivante (année « n+1 »). Ce mode de financement remplace les anciens crédits ministériels spécifiques. Il doit garantir le maintien de la gratuité des actes sur tout le territoire national et leur accès à tous les assurés.

Quels laboratoires ?

L'étude de gènes dans un contexte diagnostique est réservée à des laboratoires et des biologistes agréés par les autorités sanitaires. L'objectif de cet agrément est d'encadrer ces activités nouvelles et coûteuses, de s'assurer de la compétence des biologistes qui réalisent les actes et de garantir la qualité des examens réalisés grâce au respect des exigences réglementaires (locaux, matériel, personnel, procédures de qualité et accréditation COFRAC, ...)

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

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

Ainsi l'étude du gène FBN1 a d'abord été réalisée, en France, uniquement à l'hôpital Ambroise-Paré (Boulogne-Billancourt), sous la direction du Professeur Catherine Boileau, après transfert des activités diagnostiques développées dans le laboratoire de recherche de l'Inserm à Necker. Depuis 2010 ces activités sont réalisées à l'hôpital Bichat où ont été réunies les activités cliniques et biologiques de référence. Avec l'avènement de nouvelles méthodes de séquençage (« le séquençage de nouvelle génération » ou NGS pour Next Generation Sequencing), d'autres laboratoires réalisent l'étude des gènes du spectre clinique « Marfan » et maladies vasculaires et leur nombre devrait augmenter.

Quel est l'intérêt de rechercher une mutation ?

Il est important de souligner à nouveau que le diagnostic de Marfan reste d'abord une **démarche clinique**. Par ailleurs, une fois le diagnostic posé chez un sujet, la caractérisation de la mutation de cette personne ne fournit aucun élément prédictif quant à l'évolution et la gravité de la maladie. En revanche, les travaux de recherche actuels cherchent à déterminer s'il existe des différences de pronostic et donc de suivi selon le gène dans lequel est localisée la mutation (FBN1, ou TGFBR1, ou TGFBR2 ou SMAD3). la recherche d'une mutation aura toute son importance dans deux cas :

- **Pour un premier diagnostic de syndrome de Marfan dans une famille** : lorsque le diagnostic clinique reste incertain après un examen multidisciplinaire, la mise en évidence d'une mutation permettra d'affirmer le diagnostic. Mais attention : ne trouver aucune mutation n'élimine pas le diagnostic de « Marfan ». En effet, l'analyse moléculaire ne peut explorer qu'une partie du gène.
- **Pour le diagnostic chez des apparentés d'un sujet chez lequel le diagnostic clinique a été établi.**

Il s'agit alors de confirmer ou d'infirmer le diagnostic chez des sujets ayant peu ou pas de symptômes (dont les enfants puisque la maladie peut ne se manifester qu'au cours de l'adolescence).

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

Combien de temps faut-il pour avoir le résultat ?

Il n'y a pas de réponse simple à cette question. En 2018, la plage de temps est variable, de 8 à 15 jours à plusieurs années avec des « moyennes cibles » de 18 mois pour une première recherche de mutation dans une famille et de 2 à 3 mois pour une recherche de mutation déjà connue chez un sujet apparenté. Comment expliquer une telle variation ? En prenant en compte les éléments suivants : le temps minimal nécessaire à la réalisation des différentes étapes actuelles du diagnostic génétique exposées plus haut, le nombre de techniciens qui réalisent ces étapes, le nombre de biologistes qui analysent les résultats et rédigent les comptes rendus, le nombre de secrétaires qui gèrent le travail, et le nombre de demandes reçues par un laboratoire.

Un diagnostic réalisé en urgence par un technicien et analysé par un biologiste, demande au minimum 8 à 15 jours si la mutation familiale est connue, mais au moins 15 jours s'il s'agit de rechercher une nouvelle mutation. Le temps le plus court représente une situation idéale qui, en pratique, ne sera adoptée qu'en extrême urgence, dans de très rares circonstances, comme pour le diagnostic prénatal.

Gène

Gène en grec veut dire donner naissance. C'est en 1956 que le nombre exact de chromosomes chez l'homme est défini.

Témoignage

Avant le diagnostic, le temps de l'incertitude

Florence Mathoret, ancienne psychologue à la consultation du Centre National de Référence de Bichat (désormais psychologue libérale à Asnières, 92) nous livre quelques réflexions sur ce laps de temps assez particulier...

Avant le diagnostic s'installe généralement une période de doute, d'attente par rapport à une douleur ou une anomalie que l'on suspecte. C'est le temps de la peur de la maladie, période difficile, dans la mesure où elle est significative d'anxiété pour la personne qui attend. C'est le temps des analyses, pendant lequel le médecin a plus ou moins rassuré le patient selon les cas, lui disant la plupart du temps qu'il n'a pas de raison de s'inquiéter pour l'instant. Cette période d'incertitude peut avoir une fonction très importante, dans la mesure où elle prépare le patient à l'éventualité d'un risque : celui de ne plus être tout à fait en bonne santé.

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

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

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

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

« Puzzle »

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

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

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

Des années de repli sur soi et de solitude, intériorisation refuge. La souffrance psychologique de cette différence, attisée par les remarques stupides des uns et des autres. Et la volonté, malgré tout.

Pas à pas. Et... tout le reste. Donc un jour, tout s'est mis en place. Marfan, socle de ma vie ? Un comble tout de même ! Mais oui, tout, vraiment tout, s'expliquait. Rien n'avait été inutile.

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

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

Les syndromes apparentés et associés : un domaine en pleine évolution

Génotype

Ensemble des caractéristiques génétiques d'un individu.

Génome

Ensemble des chromosomes et des gènes.

Phénotype

Ensemble des caractères apparents d'un individu.

Exons

Segments d'un précurseur ARN. L'exon désigne la partie de l'ADN d'un gène, qui porte l'information du code génétique pour la synthèse des protéines.

Exome

Partie du génome constituée par les exons qui donnent les protéines. C'est la partie du génome la plus directement liée au phénotype de l'organisme, à ses caractéristiques (taille, organes, peau etc.), objets de l'examen clinique.

Contexte et historique

Le syndrome de Marfan est le chef de file d'un cortège d'autres diagnostics, longtemps restés en second plan en raison de leur fréquence plus faible. Pendant de nombreuses années, seul le gène FBN2, responsable du très exceptionnel syndrome de Beals (ou Congenital Contracture Arachnodactyly, CCA), pouvait être testé. L'homocystinurie est également une maladie métabolique autosomique récessive évoquée depuis longtemps devant l'association d'une luxation du cristallin et d'autres signes marfanoïdes.

C'est en 2004 et 2005 que l'existence d'autres gènes responsables du syndrome de Marfan a été mise en exergue, avec la découverte des gènes TGFB1 et 2. Ils sont responsables de tableaux chevauchants, c'est-à-dire ayant certains des signes du syndrome de Marfan. C'est la raison pour laquelle on parle de « syndromes apparentés » ; par exemple sans luxation du cristallin et avec des formes de pronostic vasculaire plus sévère comme le syndrome de Loeys-Dietz.

Le séquençage haut débit : un bouleversement technologique

Le nombre de nouveaux gènes a finalement significativement augmenté ces dernières années avec l'arrivée de nouvelles technologies de séquençage haut débit de l'exome.

En effet, cette nouvelle technologie vise à étudier en une seule analyse l'ensemble des gènes codants de notre génome, et permet d'identifier de nouveaux gènes à partir d'un nombre beaucoup plus limité de patients, y compris dans les pathologies à grande hétérogénéité génétique.

Ces avancées seront divisées en deux catégories suivant qu'il existe ou non une déficience intellectuelle (DI).

Les modes de transmission – dominant ou récessif, autosomal ou sexuel – est très variable. Leur diagnostic n'est pas toujours aisé, mais amélioré par le séquençage à haut débit, et le traitement des symptômes est en général le même que celui utilisé pour le syndrome de Marfan.

Les syndromes marfanoïdes sans déficience intellectuelle

Le séquençage de l'exome a permis d'identifier le gène TGFB2 comme responsable de l'association d'un type marfanoïde et d'une prédisposition génétique aux dilatations/dissections aortiques.

Plus récemment, le gène TGFB3 a été associé à un type marfanoïde isolé chez un nombre encore limité de patients, avec des signes cutanés parfois chevauchant avec le syndrome d'Ehlers-Danlos, nommé syndrome de Riehnoff. Il sera important d'en assurer le suivi afin de savoir s'il existe un risque aortique associé.

Enfin, de nombreux gènes ont été identifiés en association avec une dilatation aortique, en général sans signes squelettiques, mais ceux-ci peuvent parfois être présents, comme en association avec le gène SMAD3, où les signes squelettiques comprenant en général une ostéo-arthropathie précoce.

Anévrismes de l'aorte et la dissection aortique

L'inexorable progression des anévrismes de l'aorte et la dissection aortique représentent les complications les plus redoutables du syndrome de Marfan. Des dilatations analogues peuvent toutefois survenir en dehors de ce syndrome. Une prédisposition familiale est mise en évidence dans certains cas, indiquant de ce fait une origine génétique et donc une possibilité de transmission héréditaire.

Médianécrose kystique (maladie d'Erdheim)

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

Le prolapsus de la valve mitrale, ou syndrome de Barlow

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

Anomalies marfanoïdes du système ostéo-articulaire

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

Anévrisme ou anévrisme

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

Dissection aortique

Irruption de sang à l'intérieur de la paroi de l'aorte, qui se divise en 2 couches séparées par le «faux chenal», (voir schéma page 23).

Prolapsus valvulaire mitral

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

Luxation isolée du cristallin

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

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

Les syndromes d'Ehlers-Danlos

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont dûs au défaut d'une protéine qui est le collagène. Ils sont nombreux avec des manifestations, des formes très variables et des transmissions différentes (dominantes, récessives ou liées à l'X selon les types de syndrome).

Ceux qui s'apparentent le plus au Syndrome de Marfan sont :

- le Syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile ;
- le Syndrome d'Ehlers-Danlos mixte ;
- le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.

Le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire fait partie de la Filière FAVA-Multi comme le Syndrome de Marfan.

Le syndrome de Loey-Dietz

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

Le syndrome de Stickler, ou arthro-optalmopathie héréditaire progressive

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

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

Les syndromes marfano ides avec d ficiency intellectuelle

En cas de d ficiency intellectuelle, associée à un type marfano ide, il existe très rarement de dilatation aortique et de luxation du cristallin, même s'il ne faut pas méconnaître ce risque puisqu'à partir d'une large étude française sur plus de 150 patients associant type marfano ide et DI, 5% avaient une mutation FBN1, qui expliquait le type marfano ide mais pas la d ficiency intellectuelle, qui pouvait être due à une autre cause et en particulier à une anomalie chromosomique (15% des cas).

Une analyse de l'exome réalisée à partir d'un sous-groupe reconnaissable de patients avec un syndrome de Shprintzen-Goldberg, associant type marfano ide sévère, DI, craniosténose et prédisposition génétique aux dilatations aortiques, a permis d'identifier le gène SKI comme étant responsable de cette symptomatologie clinique.

Une analyse de l'exome sur 50 autres patients qui n'avaient pu être classés selon un diagnostic précis, a révélé une mutation dans un gène précédemment impliqué dans un syndrome d'hypercroissance (syndrome de Sotos et de Marshall-Smith) ou dans une forme de DI dans 50% des cas. Pour certains gènes, la présence d'un type marfano ide peut être récurrente ou non.

Le syndrome de Beals

Bien qu'apparent e au syndrome de Marfan, la CCA (Arachnodactylie Congénitale avec Contractures) - ou syndrome de Beals - s'en distingue par ses aspects cliniques et pathologiques et tout particulièrement par l'existence caractéristique de contractures des membres. Ces sujets présentent plusieurs particularités morphologiques évocatrices de la maladie de Marfan mais ils ne sont affectés ni de problèmes oculaires, ni de problèmes cardiaques et aortiques identiques. Cette affection est liée à des mutations du gène FBN2 (chromosome 5). C'est de cette maladie dont souffrait Gabrielle, l'enfant décrite initialement par le docteur Marfan.

Maladie autosomique dominante

Maladie génétique issue de chromosomes autosomes qui peut être transmise par un seul parent.

Maladie dite autosomique récessive

Qui ne s'exprime que lorsque les deux versions du gène sont mutées chez un individu, chacun hérité d'un des parents.

Le syndrome de type marfanoïde avec retard mental se transmet selon un mode autosomique récessif. À un certain retard mental et psychomoteur, il associe des signes plus proches de ceux du Marfan, comme l'hypotonie, les pieds plats, le pectus excavatum, un palais ogival et une grande taille, entre autres.

Les atteintes cardiaques sont rares. Actuellement un programme de recherche clinique est à l'étude pour mieux définir cette pathologie.

Le pseudo-syndrome de Marfan, ou syndrome de Dinno Shearer Weisskopf

Il doit son nom à certains traits évoquant la maladie de Marfan, comme un palais ogival, des dents mal implantées, une arachnodactylie et une ectopie du cristallin. S'y ajoutent des signes plus spécifiques, comme la macrocéphalie, parfois une fente du palais ou une voûte crânienne épaisse. Comme le syndrome de Marfan, cette maladie se transmet selon un mode autosomique dominant.

Le syndrome de Shprintzen-Goldberg

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

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

Les conséquences pour les patients et leurs familles

Les progrès technologiques nous montrent qu'il peut être difficile d'orienter vers l'implication d'un gène précis sur les données simples de l'examen clinique et de l'évaluation cardiologique et ophtalmologique. Ces nouvelles technologies de séquençage haut débit et les découvertes de nouveaux gènes impliqués vont permettre à l'avenir d'étudier chez les patients, et en un **temps réduit** l'ensemble des gènes responsables d'un phénotype marfanoïde, afin de réduire l'errance diagnostique.

On parle de séquençage haut débit par panel de gènes lorsqu'un nombre limité de gènes en rapport avec le phénotype est identifié, et de l'exome lorsque tous les gènes sont séquencés. La première approche est en cours de développement au sein de l'unité de génétique moléculaire de l'hôpital Bichat, et la deuxième approche reste encore peu disponible sur l'ensemble du territoire en dehors de contextes de recherche.

Grossesse : accompagnement et suivi

La grossesse, est-il besoin de le préciser, n'est pas une maladie ! Elle représente cependant une épreuve physique pour la future mère : aussi les femmes atteintes du syndrome de Marfan doivent-elles prendre certaines précautions et se faire suivre médicalement. Chez toutes les femmes, la grossesse est un facteur – modéré – de risque cardio-vasculaire. Chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan, elle peut aggraver un éventuel anévrisme, voire entraîner une dissection. En effet, le débit cardiaque, et donc les efforts mécaniques sur l'aorte, augmente au cours de la grossesse. Ceci est particulièrement marqué au troisième trimestre, et bien entendu au moment de l'accouchement. Certaines modifications hormonales propres à la femme enceinte pourraient également favoriser une dilatation aortique.

Ainsi le syndrome de Marfan et la grossesse ne sont pas incompatibles. La future mère devra néanmoins alerter son médecin pour recevoir une information complète, supporter un examen cardiaque et envisager un suivi adapté. Chaque cas est particulier mais, de manière générale, on estime que le risque cardio-vasculaire est faible si le diamètre de l'aorte reste inférieur à 40 millimètres. Au-delà, ou en cas d'insuffisance cardiaque, la grossesse est déconseillée.

L'opération préventive de l'aorte doit être discutée avec le chirurgien cardiaque, le gynécologue et le cardiologue. Enfin, on recommande en général aux femmes porteuses du syndrome d'avoir leurs enfants le plus tôt possible, là encore pour minimiser les risques cardio-vasculaires.

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

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

Les risques d'**endocardites** associés au syndrome de Marfan amènent à administrer un traitement antibiotique au moment de l'accouchement (après la délivrance pour ne pas affecter le bébé). Des précautions particulières sont prises pour éviter les hémorragies post-délivrance. Enfin, il ne faut

Hémianesthésie

Déficit de sensibilité d'une moitié du corps.

Endocardite

Inflammation de l'endocarde (structures et enveloppe interne du cœur, incluant les valves cardiaques).

pas, sous prétexte d'un souhait d'allaitement, suspendre ou changer un traitement bêtabloquant au moment ou au décours de l'accouchement (la plupart des bêtabloquants passent dans le lait). Il est fondamental que l'aorte soit protégée au cours de cette période critique.

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

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

Le diagnostic prénatal (DPN)

Le DPN se fait sur un prélèvement (biopsie) de trophoblaste (à partir duquel se forme le placenta), à la dixième semaine de grossesse. Il est possible de faire un prélèvement plus tardif de cellules amniotiques par amniocentèse à la 14^e semaine de grossesse. Bien évidemment, il n'est possible que lorsqu'on connaît déjà la mutation dont est atteint le parent, ou que l'on a identifié des marqueurs familiaux. Cela suppose donc que les parents aient entamé la démarche bien avant le début de la grossesse et aient envisagé la possibilité d'interrompre la grossesse.

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI)

Le DPI consiste à sélectionner les embryons non atteints d'une maladie génétique avant de les implanter, implique de subir une procédure de fécondation in vitro et transfert d'embryon (Fivete). Il est plus rarement réalisé que le précédent. Le DPI est une procédure longue comportant des étapes de stimulation ovarienne et de prélèvement ovocytaire chez la femme, recueil de sperme chez l'homme, puis fécondation in vitro et analyse génétique embryonnaire, enfin transfert embryonnaire.

Plusieurs centres sont agréés pour réaliser ces deux diagnostics. Nous vous conseillons de vous rendre sur le site de l'agence de la biomédecine : www.agence-biomedecine.fr.

L'objectif du DPN et du DPI est de déterminer l'atteinte ou non de l'embryon mais ils ne permettent cependant pas de prédire la gravité de la maladie chez l'enfant à naître (entre une forme fruste et une forme sévère).

Adoption ? Grossesse ? Pour un Marfan, le parcours du combattant...

Mon mari et moi nous sommes investis dans un projet d'adoption après avoir appris qu'une grossesse serait compromise. Ce projet a d'abord débuté par un mariage le 22 Mars 2008. Nous avons obtenu notre agrément après avoir rencontré à plusieurs reprises l'équipe de l'unité d'adoption du conseil général.

En 2010, lors d'une consultation Marfan estivale, le Pr. Jondeau a décidé de me faire passer une scintigraphie de contrôle. Au vu des bons résultats assez inattendus de l'examen, il m'a proposé de faire une nouvelle échographie et de présenter mon dossier en staff de cardiologie pour décider si oui ou non il me serait possible de mener à bien une grossesse. Quelques jours plus tard la bonne nouvelle tombait.

C'est finalement quelques mois après qu'une baisse de moral s'est faite sentir. Les mois passaient depuis l'arrêt de la pilule et rien ne se profilait... Une grossesse est enfin arrivée au printemps mais la seconde échographie réalisée montrait que le fœtus ne grossissait pas. Un curetage s'est alors avéré nécessaire. Cette expérience douloureuse m'avait, cela dit, permis de rencontrer un nouveau gynécologue, très à l'écoute et n'attendant pas les bras croisés que grossesse se fasse... Il a alors découvert que mes ovaires étaient micropolykystiques, ce qui pouvait freiner un peu ma fertilité mais ne m'avait pas empêchée de tomber enceinte pour autant. Après un petit traitement par Duphaston et une prise de température quotidienne au réveil pendant quelques semaines, je suis retombée enceinte un peu plus d'un mois après mon curetage et cette fois pour de bon !

Lorsque l'on est atteint par le syndrome de Marfan, nous avons un risque sur deux de transmettre la maladie. La génétique ayant fait beaucoup de progrès, il est possible d'avoir recours à un diagnostic préimplantatoire ou prénatal pour être certain de ne pas transmettre la maladie et lorsque l'on connaît sa mutation génétique. Lors de notre parcours d'adoption, nous avons été amenés à réfléchir sur le fait de se sentir en capacité d'accueillir un enfant dit « à particularité » cela sous-entendait un enfant malade ou ayant un bec de lièvre par exemple. À condition que la pathologie ne soit pas trop invalidante, nous avons imaginé que nous pourrions accompagner un enfant de ce type. Aussi, je ne me voyais pas interrompre une grossesse vers 3 mois alors que celle-ci était très attendue. Le diagnostic préimplantatoire quant à lui est un parcours compliqué et long dans sa mise en œuvre, le côté un peu naturel de la grossesse disparaît puisqu'il s'agit d'un « bébé éprouvette ».

Nous avons donc décidé d'accueillir cet enfant avec ou sans syndrome de Marfan, sans passer aucunement par la génétique. Cette maladie-là, nous commençons à bien la connaître et un diagnostic précoce permettrait de vivre avec cette pathologie sans trop en souffrir.

Le suivi de ma grossesse s'est effectué à Bichat comme convenu avec le cardiologue et tout s'est bien déroulé hormis une sciatique carabinée. Le protocole «Maman Marfan» prévoyait une césarienne à 7 mois avec une anesthésie générale. C'est ce que j'appréhendais le plus, cette anesthésie ainsi que le fait que je ne verrai pas notre fille tout de suite car elle serait conduite avant mon réveil en néonatalogie, alors que je resterais sous surveillance dans un autre bâtiment en cardiologie pendant 24 heures. Ces heures ont été en effet difficiles car passé le bonheur d'apprendre qu'elle allait bien, il me tardait de faire connaissance avec elle et les photos ramenées par mon mari ne me suffisaient pas ! Ce n'est que le lendemain après-midi que j'ai fait la connaissance de notre merveille ! Par ailleurs, les conditions de naissance et le fait que je ne pouvais pas allaiter ont permis à ce nouveau Papa de prendre une place importante dès les premières heures de la vie de sa petite fille ! En effet c'est mon époux qui a pu prendre soin d'elle juste après sa naissance et ce jusqu'au lendemain.

Lou a fait de nous des parents, merci à toi d'être arrivée dans nos vies !

Nina

Centre National de Référence

PARIS

Centre National de Référence Marfan - Hôpital Bichat

Pr. Guillaume Jondeau

Consultation Marfan - 6^e étage Nord

46, rue Henri Huchard - 75018 PARIS

Tél. : 01 40 25 68 11 - marfan.secretariat.bch@aphp.fr

Centres de compétence en région

BORDEAUX

C.H.U. Groupe Hospitalier Pellegrin - Service de Génétique Médicale

Dr Sophie Naudion

Bâtiment École de Sages-Femmes - 3^e étage

Place Amélie Raba Léon - 33073 BORDEAUX Cedex

Tél. : 05 56 79 59 52

CAEN

C.H.U. de la côte de Nacre

Dr Damien Lanéelle/ Dr Fabien Labombarda

Avenue de la côte de Nacre - 14033 CAEN

Tél. : 02 31 06 53 27

DIJON

C.H.U. Hôpital d'Enfants - Pédiatrie 1 - Centre de Génétique

Pr Laurence Olivier-Faivre

10, Bd du Maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908 - 21079 DIJON Cedex

Tél. : 03 80 29 53 13

LA RÉUNION

C.H.U. La Réunion site GHSR

Génétique Médicale - Pôle femme-mère-enfant

Dr Marie-Line Jacquemont

BP 350-97448 SAINT PIERRE Cedex

Secrétariat : Tél : 02 62 35 91 49

LILLE

C.H.R. Lille

Dr Pascal Delsart

2, avenue Oscar Lambret - 59000 LILLE

Tél : 03 20 44 43 65

LYON

Hôpital Femme-mère-enfant - Service de Génétique

Dr Sophie Dupuis-Girod

Groupe hospitalier Est - 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON

Tél. : 04 27 85 65 25

MARSEILLE

C.H.U. Hôpital de la Timone - Centre Aorte Timone

Dr Laurence Bal / Dr Tiffany Busa

264, rue Saint-Pierre - 13385 MARSEILLE Cedex 5

Tél. : 04 91 38 80 92

NANCY

Institut Lorrain du cœur et des Vaisseaux

Service de médecine vasculaire

Pr. Stéphane Zuily

rue du Morvan - 54511 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

Tél. : 03 83 15 36 14

NANTES

C.H.U. de Nantes Institut du thorax

Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Dr Laurianne Le Gloan

boulevard du Professeur Jacques Monod - 44093 NANTES Cedex 1

Tél. : 02 40 16 50 23

RENNES

C.H.U. Hôpital Sud - Génétique Clinique

Pr. Sylvie Odent

16, boulevard de Bulgarie - BP 90347 - 35203 RENNES Cedex 02

Tél. : 02 99 26 67 44

STRASBOURG

C.H.U. Nouvel hôpital civil - Maladies vasculaires

Dr Sébastien Gaertner

1, place de l'Hôpital - 67000 STRASBOURG

Tél. : 03 69 55 06 36

TOULOUSE

C.H.U. Hôpital des Enfants de Purpan - Service d'Endocrinologie

Dr Yves Dulac et Dr Thomas Edouard

330, avenue de Grande-Bretagne - 31300 TOULOUSE

Tél. : 05 34 55 85 49

3

Recherche et avancées scientifiques

La physiopathologie 62

Les mécanismes biologiques 64

La thérapie génique 65

Les animaux modèles 65

Les projets de recherche en cours 66

Le soutien à la recherche 66

Les meilleurs spécialistes mondiaux se sont rassemblés en avril 2018 à Amsterdam, à l'initiative de l'association américaine (National Marfan Foundation) et de l'association internationale (Marfan World) dont l'association MARFANS est membre. Les médecins et chercheurs internationaux, dont de nombreux spécialistes français, ont fait le point sur l'état des connaissances et de la recherche, comme ils le font environ tous les quatre ans.

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

La physiopathologie

A) Pendant longtemps, l'on a pensé que les symptômes de la maladie étaient engendrés uniquement par le fait que la fibrilline 1, en partie défectueuse, n'assurait pas son rôle normal d'armature, fragilisant ainsi la structure de l'aorte, des ligaments, de l'attache du cristallin, et de nombreux organes. Or, grâce à la création, il y a quelques années, d'une souche de souris « Marfan », les chercheurs ont compris que le rôle de la fibrilline 1 est loin de se limiter à celui d'un soutien mécanique. Elle intervient aussi dans la régulation biochimique locale : elle permet en particulier de contrôler l'action, au contact du « muscle lisse » (ou cellules musculaires lisses contenues dans la paroi de l'aorte), de substances « inflammatoires » présentes dans l'organisme que l'on appelle les cytokines. Ces cytokines, et en particulier le TGF- β , altèrent le muscle lisse et les tissus environnants (la matrice extra-cellulaire).

Ainsi, une anomalie de fibrilline peut entraîner des anomalies de structure directement, mais aussi en modifiant la constitution des tissus extra-cellulaires du fait d'une activité accrue du TGF- β . Enfin, grâce à des études chez des malades ne présentant que les anomalies de l'aorte, il a aussi été possible de comprendre que des anomalies du muscle lisse étaient aussi présentes : anomalies de la contraction/dilatation du muscle lisse en réponse aux variations du flux de sang passant dans l'aorte.

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

Grâce à la création,

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

Des évaluations ont été faites chez l'homme.

Ainsi, un programme hospitalier de recherche clinique sur les bénéfices du Losartan chez les personnes atteintes du syndrome de Marfan a été réalisé par le Centre de Référence Marfan en partenariat avec les différentes consultations spécialisées et l'association MARFANS. Ce programme et ceux réalisés dans d'autres pays ont montré que la prise de Losartan ne représentait pas une nouvelle thérapeutique.

- B) Techniquement, pour entrer davantage dans la physiopathologie **des anévrismes de l'aorte ascendante**, on peut dire que la compréhension des mécanismes a beaucoup évolué, grâce à la découverte de nouvelles mutations dans des gènes responsables de formes familiales d'anévrismes/dissection de l'aorte ascendante.

On peut actuellement regrouper les gènes dont les mutations sont responsables d'anévrismes en trois grandes familles :

- 1) **Les gènes codant pour une protéine de la matrice extracellulaire ;**
la matrice extra-cellulaire est le tissu dans lequel se trouvent les cellules, et le tissu qui constitue la paroi aortique. Elle est constituée de molécules solides attachées ensemble. Le gène emblématique de ce groupe est le gène de la fibrilline dont une mutation est responsable du syndrome de Marfan. Cette protéine joue un rôle structural dans la constitution de la matrice extracellulaire, et dans l'organisation des fibres d'élastine. En plus de la fibrilline, ont été rapportées des mutations dans le gène MFAP5, et d'autres gènes peuvent être en cause. On comprend facilement qu'une anomalie de l'organisation de la paroi soit responsable d'une fragilité, avec dilatation progressive et risque de dissection.
- 2) **Les gènes codant pour des protéines de la voie du TGF- β** : la voie du TGF- β est une voie de signalisation entre cellules, qui comprend plusieurs protéines : une protéine est libérée (TGFB) qui va se fixer sur un récepteur de la membrane en dehors de la cellule et constituer la matrice extracellulaire. La première mutation rapportée portait sur une famille étiquetée syndrome de Marfan depuis des années, avec la particularité d'avoir une atteinte ophtalmologique plus modérée, n'ayant jamais justifié d'intervention chirurgicale pour retirer le cristallin. Il s'agissait d'une mutation dans le récepteur 2 du TGF- β . Depuis, ont été retrouvées des mutations du récepteur 1 du TGFB, des mutations de TGFB2 (la molécule qui va être libérée et se fixer sur le récepteur), TGFB3, et de SMAD3 (l'intermédiaire intracellulaire qui va transmettre l'information dans le noyau pour modifier les protéines produites par la cellule). Toutes ces mutations sont responsables d'une perte de fonction, c'est-à-dire d'un défaut de transmission du signal.

Ceci est intéressant dans la mesure où sont retrouvés dans les parois aortiques anévrysmales les marqueurs d'une activation de la voie du TGFB, sous la forme d'une augmentation de la quantité de SMAD2 phosphorylé (le SMAD2 est une intermédiaire intracellulaire de la voie du TGF- β).

L'interprétation que l'on peut en proposer est la suivante : chez tous, l'aorte est soumise à des à-coups de pressions correspondant au volume de sang éjecté par le ventricule gauche. Ces à-coups abîment un peu la paroi qui doit se réparer en permanence, et ce phénomène est responsable d'une dilatation modérée mais progressive de l'aorte au cours de la vie dans la population générale. La vitesse de dilatation moyenne de l'aorte est de 0.1 mm/an dans cette population, et témoigne d'un équilibre entre destruction (les à-coups) et réparation (pour laquelle le TGF- β est crucial).

En l'absence de TGF- β , la dilatation est plus rapide et se met en place un cercle vicieux : dilatation favorisant la dilatation. Cette dilatation réussit à produire une stimulation de la voie du TGF- β par des voies alternes (autres voies ?), afin qu'une réparation même incomplète puisse avoir lieu.

Les mutations qui altèrent le système contractile de la cellule musculaire lisse. La perception de la pression artérielle appliquée à la paroi aortique est nécessaire à la cellule musculaire lisse (l'usine à construire les molécules de la matrice) pour réguler au mieux le niveau de synthèse des molécules, et l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse est nécessaire pour que l'information passe bien. Lorsque la transmission de la force est perturbée (du fait de la modification de force de contraction de la cellule musculaire lisse en raison de l'anomalie d'une protéine du système contractile, ou lorsque la matrice extracellulaire est anormale), la cellule musculaire lisse modifie son comportement et devient sécrétoire, libérant des métalloprotéases qui détruisent la matrice. La finalité en est probablement de permettre une destruction de la matrice perçue comme imparfaite pour permettre la régénération des tissus.

Les mécanismes biologiques

Plusieurs milliers de mutations différentes du gène FBN 1 ont déjà été repérées dans des familles atteintes du syndrome de Marfan, et ce nombre devrait augmenter. Cela ne va pas sans poser des questions sur l'étiologie du syndrome. Comment une mutation ponctuelle du gène, c'est-à-dire une modification limitée de la structure de la fibrilline 1, influe-t-elle sur la formation des microfibrilles ? Comment peut-elle déclencher les différentes atteintes physiques constatées ? Y a-t-il une liaison directe entre la mutation portée par un patient et son tableau clinique ? Quels sont alors les facteurs de variabilité du syndrome au sein d'une même famille ? Plusieurs équipes de recherche travaillent sur ces questions, qui supposent la connaissance préalable des mécanismes moléculaires de formation des microfibrilles (ou des fibres élastiques), de leur assemblage et interactions dans le tissu conjonctif « sain », de leur interaction avec les cellules musculaires

lisses contenues dans la paroi de l'aorte. Ceci peut sembler quelque peu éloigné des préoccupations cliniques, mais c'est de la compréhension de ces mécanismes et de la manière dont ils sont affectés par les mutations que proviendront les futures méthodes thérapeutiques.

La thérapie génique

Puisque chaque famille semble avoir «sa» propre mutation et que de nouveaux cas – et donc de nouvelles mutations – surgissent spontanément, il est difficile, voire impensable, de mettre au point un test génétique rapide et standardisé. Ce d'autant qu'aucune anomalie de ce gène n'est retrouvée chez certaines familles présentant un syndrome de Marfan. Parfois une mutation est retrouvée dans un autre gène (TGFBR2) mais, parfois, on ne sait pas dépister l'anomalie génétique responsable. Il est probable que de nouveaux gènes soient découverts dans les années à venir.

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

Les animaux modèles

Pour la recherche fondamentale, il est bien évidemment exclu de faire appel à des participants humains. C'est pourquoi les biologistes essayent de trouver – voire de créer par manipulation génétique – des lignées animales qui présentent des symptômes proches des maladies qu'ils étudient, et si possible les mêmes anomalies génétiques.

Pour le syndrome de Marfan, il existe une souris chez laquelle une mutation du gène de la fibrilline a été introduite. Elle a déjà permis notamment de suggérer que la fibrilline 1, celle qui est affectée dans le syndrome de Marfan, aurait non seulement un rôle dans la structure des fibres élastiques, mais aussi dans la régulation locale des cytokines.

Il existe également une vache «Marfan», mais la difficulté et le coût de manipulation de tels animaux, ainsi que des problèmes de gestation, en limitent l'intérêt.

Par ailleurs, le recours à l'utilisation de modèles animaliers fait l'objet d'une réglementation stricte, et les chercheurs sont de plus en plus contraints d'intégrer la question de la protection animale dans leurs méthodes de recherche.

Les projets de recherche en cours

De nombreux projets sont en cours, au niveau international :

- **fondamentaux**, permettant de découvrir des mutations dans de nouveaux gènes et permettant d'expliquer de nouveaux cas de syndromes apparentés Marfan, dans des familles atteintes sans cause génétique connue (environ 1 gène / an ces dernières années et il reste du travail !). Fondamentaux toujours, pour savoir pourquoi l'atteinte est plus ou moins sévère alors que l'anomalie moléculaire est la même à l'intérieur d'une même famille, avec l'espoir de trouver des moyens de limiter la sévérité chez tout le monde ;
- **cliniques**, pour identifier l'importance éventuelle de certains signes cliniques dans le choix du meilleur moment pour une intervention chirurgicale. Par exemple, savoir mieux évaluer le risque aortique en fonction du diamètre aortique selon les groupes d'appartenance de patients, reconnaître la possibilité que des signes, jusque-là méconnus, soient présents chez certains patients (anomalies ECG par exemple), etc.

Le soutien à la recherche

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

L'association MARFANS est également partie prenante, et joue un rôle, à son échelle, dans le soutien financier de projets. La liste de ces projets de recherche financés par l'association est disponible sur le site de l'association (www.assomarfans.fr).

Vivre avec le syndrome de Marfan, c'est d'abord vivre	68
Les conséquences psychologiques	70
L'information et l'adaptation du mode de vie	74
La prise en charge médico-sociale et la vie professionnelle	75
Le quotidien des enfants	81
L'activité physique et le sport	87
Les assurances	92
Vieillir avec le syndrome de Marfan	94

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

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

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

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

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

Être porteur du syndrome, c'est présenter un risque sur deux de le transmettre à son fils ou sa fille. Dans ces conditions, la décision de concevoir des enfants peut devenir une suite de choix douloureux et une source d'angoisse. Si cette décision est prise, recourra-t-on au diagnostic prénatal ? Est-on prêt à accueillir un enfant peut-être fragile, voire en situation de handicap ? Dans l'autre sens, il faut parfois affronter l'« interdiction » d'avoir des enfants, lorsque la grossesse représente un danger cardio-vasculaire trop important pour la mère. Admettre cette impossibilité et l'accepter est aussi une épreuve pour le couple.

Ce que les patients attendent de leur conjoint non atteint.

- *En premier, et de loin, arrive l'écoute ! On nous demande une oreille attentive, sans être «une éponge» ! Il faut que cette écoute soit active.*
- *Du soutien, de la présence et du recul, dans les grands moments comme les opérations, mais aussi au quotidien, dans la prise en charge, et dans l'aide des tâches diverses pour diminuer la fatigue qu'elles provoquent. Organiser le quotidien sans que tout soit centré sur la maladie. Il nous est demandé de vivre aussi notre vie !*
- *De la compréhension pour tout ce que peut entraîner la maladie : fatigue, lassitude... mais surtout pas de surprotection. Pas question de vous couvrir ! Et pas question de pitié !*
- *Un dialogue naturel, et que l'on s'intéresse à la maladie, que l'on se renseigne.*
- *Il nous est demandé d'accepter : accepter la maladie, car elle fait partie de vous-mêmes, et que c'est pour la vie ; accepter la détermination qu'elle entraîne...*
- *D'oser dire, ou savoir reconnaître que pour nous aussi c'est difficile à vivre.*
- *Que nous en parlions à d'autres, devant vous, ce qui vous permet de mieux comprendre, de façon indirecte, comment nous «le vivons».*
- *Du temps, de la disponibilité : «il m'a fallu du temps pour dire, il lui a fallu du temps pour savoir.»*

Pour résumer, on attend de nous reconnaissance et présence, mais en reprenant les termes d'un conjoint : «que nous n'en fassions pas une maladie !»

S'il y a un point commun entre nous, c'est bien cette recherche d'équilibre !

Dominique, conjointe d'un mari atteint (75).

Les conséquences psychologiques

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

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

L'annonce du diagnostic

Lorsqu'un patient est diagnostiqué «Marfan», il reçoit à la fois l'explication des problèmes de santé dont il souffre et l'annonce de dangers plus grands. Il apprend que sa maladie est définitive, qu'elle pourra se transmettre à ses enfants, qu'elle le condamne à vie à un suivi médical et lui interdit certaines activités.

La plupart des réactions combinent un état de choc, un déni initial, la peur – ou tout au moins la perte du sentiment de sécurité – la dépression et la frustration à l'idée de devoir renoncer à certaines activités. Tout cela dans un ordre et des proportions propres à chacun. Après l'annonce, les patients ont en général besoin de temps pour «s'ajuster» à la maladie d'un point de vue social, affectif, émotionnel et économique. Paradoxalement (en apparence), le diagnostic peut aussi apporter un certain soulagement à des personnes qui souffraient auparavant sans savoir pourquoi : enfin un nom est mis sur leurs troubles. Cette «reconnaissance» de leur différence peut être la bienvenue, en particulier chez les enfants ou les adolescents. Le revers de cette médaille est l'impression d'être «embrigadé» ou «étiqueté».

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

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

Un diagnostic... Et après ?

Psychologue clinicienne dans le centre de compétence syndrome de Marfan et apparentés de Lyon, je rencontre les patients tout au long de leur parcours dans le service de génétique, de la première consultation à l'annonce du diagnostic et au suivi.

Que leurs réactions immédiates soient bruyantes ou silencieuses, visibles ou plus discrètes, tous les patients sont touchés, différemment, selon leur singularité, mais ils sont tous touchés.

Pour l'un, ce sera une période de repli sur soi, de tristesse, un temps suspendu.

« C'est comme si on m'avait coupé les ailes, je n'ose plus bouger ! »

Pour un autre, une course effrénée commencera, une hyperactivité, faire pour ne pas penser à tout cela, ou alors le patient ne changera rien à ses habitudes, comme si les mots prononcés ne l'avaient pas atteint.

Pour tous, il faudra du temps pour faire sienne cette nouvelle donnée.

Ce processus d'appropriation est un véritable travail, il nécessite une réorganisation psychique qui ne peut se faire instantanément. Traverser des phases de déni, d'anxiété, de colère, de tristesse est tout à fait normal. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise manière de réagir à une annonce diagnostique. Mais une tristesse immobilisante, une colère débordante, une anxiété envahissante sont autant de signes non pas de gravité, mais d'une difficulté, d'une souffrance qui peuvent être écoutées, entendues. Un accompagnement psychologique est parfois nécessaire, selon l'intensité ou la durée des phases.

*Chaque personne est touchée par l'annonce du diagnostic différemment, selon son histoire, ses expériences de vie, sa singularité... Les vécus et les ressentis difficiles peuvent être travaillés, élaborés, retissés même longtemps après le moment de l'annonce. **Sylvie Fourdrinoy***

Témoignage

Le déni : le quotidien de ma vie...

C'était il y a presque 15 ans. Ma famille a dû intégrer un nouveau mot dans son vocabulaire: syndrome de Marfan. Bizarre ce mot; mais c'est quoi cette chose qui prend de plus en plus de place dans nos conversations ?

Il a fallu d'abord comprendre, ensuite assimiler, puis évacuer toute la colère : pourquoi nous ? Ma mère ? Ma sœur ? Moi ? Ma fille ? Qu'avons-nous fait pour mériter cela ?

C'est injuste, comme pour nous tous, mais c'est comme cela, il faut vivre avec ! Oui, mais les autres ? On en revient toujours à la même chose, il faut expliquer à l'entourage, il faut qu'ils comprennent et puis une fois opérée, je suis guérie non ? Pourquoi tu continues à en parler ? C'est rien du tout ! Tu marches ! Tu parles ! Et au fait pourquoi tu ne travailles pas ? Ta sœur a la même chose et elle, elle travaille ! Bizarre, non ?

Voilà l'histoire de ma famille, celle d'une famille quasi totalement dans le déni, avec :

- une maman, courageuse, battante, inquiète pour l'avenir de ses filles malades et qui est décédée des suites des complications aortiques du syndrome de Marfan ;*
- une sœur dans le déni que j'appellerais «partiel», qui, depuis son opération de l'aorte ne prend plus aucun traitement car elle est persuadée que l'opération lui a permis de guérir. Elle s'est convaincue également que son enfant en bas âge n'est pas atteint (ce que je souhaite de tout cœur bien entendu). Elle s'arrange pour édulcorer la réalité, et dès que j'aborde le sujet à son intention, elle refuse le dialogue et me dit qu'elle n'en a pas besoin, que ce n'est pas nécessaire, qu'elle va bien... Et pourtant, je lui rappelle qu'un suivi annuel cardiologique est indispensable.*

En revanche, quand on parle de mon cas ou de celui de ma fille, là le dialogue est ouvert. Elle me dit qu'il faut que je fasse les choses correctement, que je n'ai vraiment pas de chance, que j'ai raison de mettre en place tout ce qu'il faut pour notre bien-être... Cela est compliqué à gérer car j'ai envie de la mettre dans la voiture et de l'emmener moi-même faire «les choses correctement» afin de m'assurer qu'elle va vraiment bien, et j'irais jusqu'à dire que je suis rarement d'accord avec ses choix professionnels, car elle ne se préserve absolument pas.

Eh oui, je dois le dire: j'ai peur pour elle, mais, je me suis fait une raison récemment, je ne peux pas aller à son rencontre. J'ai fait et dit tout ce que je pouvais lui dire et continuerai autant de temps que nécessaire, mais je ne peux pas choisir à sa place.

Un frère non atteint, a priori, dans un déni total, qui refuse de voir la réalité car cela doit être insoutenable pour lui d'avoir perdu sa mère,

d'avoir deux sœurs malades et sa nièce si jeune, atteinte d'une maladie génétique rare. Alors «arrêtez d'y penser et continuez à vivre comme si de rien n'était, de toute façon ça ne se voit pas» voilà ce qu'il pense et nous fait comprendre.

Avec lui c'est simple aucun dialogue possible. Quand nous sommes hospitalisées il est très inquiet, nous appelle fréquemment, mais est dans l'incapacité totale de venir nous voir, sinon il perd connaissance. En revanche une fois remis d'une épreuve, on ne peut plus aborder le sujet, «c'est bon, c'est passé ! Et puis c'est peut-être pas si lié à la maladie que cela ! Ils en ont pas marre de vous faire passer des examens ?».

J'ai beau lui expliquer que je ne veux pas qu'il nous plaigne, juste qu'il tienne compte de notre état mais il n'y arrive pas. J'en suis à un stade d'incompréhension totale où je refuse qu'il garde ma fille, qui a des besoins particuliers. J'ai déjà fait l'expérience et cela s'est mal passé, car il n'a pas pris en compte mes recommandations. Je l'aime énormément et je ne lui en veux pas car la vie n'a pas été simple pour lui non plus.

La famille au sens plus large est totalement hétérogène sur le sujet, certains nous emballeraient dans du papier bulle et nous interdiraient de bouger malgré les protections.

Quant aux autres, leurs remarques, regards... sont parfois difficiles à accepter. Je vous fais une rapide liste où vous vous retrouverez très probablement si vous avez vécu une situation similaire : «au fait tu as trouvé du travail ?» alors que chacun sait au sein de notre famille, que dans mon cas c'est impossible depuis longtemps et c'est encore d'actualité, ou, «ah, tu t'es faite opérer du cœur ? Maintenant tu es guérie c'est chouette ça !».

Pour ma part j'ai décidé de faire le tri dans ma vie privée. Quand tu essaies d'expliquer, de réexpliquer sans cesse, à maintes et maintes reprises, à des personnes qui n'arrivent pas ou ne veulent pas comprendre, au bout d'un moment c'est fatigant. Je décide de ne plus rien dire sur le sujet, voire même de couper totalement les liens avec ces personnes, si cela est vraiment devenu nuisible à notre quotidien.

Et puis, enfin, il y a moi. La plus jeune de la fratrie, atteinte du syndrome, opérée, qui se bat contre des moulins à vent mais qui n'arrêtera pas car j'aime trop la vie malgré les épreuves. Mon mari et ma fille ont besoin de tout mon amour et de mon aide pour surmonter les difficultés de cette maladie invisible, incomprise par beaucoup et qui est au quotidien dans notre vie.

Je dirais que le déni est vraiment compréhensible tant la maladie est complexe, rare et sournoise, mais si je devais donner un conseil, il vaut mieux ouvrir les yeux et affronter la réalité plutôt que de se voiler la face car les conséquences seront sûrement moins graves si les choses sont prises à temps, que si l'on fait comme si de rien n'était.

D'écrire ce témoignage m'a fait beaucoup de bien, et j'espère qu'il vous aura aidés d'une quelconque manière. **Delphine**

L'information et l'adaptation du mode de vie

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

Bien évidemment, à l'intérieur de cette ligne de conduite générale, le niveau et l'importance des atteintes personnelles détermineront les différentes possibilités.

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

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

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

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

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

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

Divers professionnels interviennent dans cette éducation et ce soutien. La Direction de la Santé encourage les Centres spécialisés à mettre en place des sessions d'Education Thérapeutique. Aide, conseils et accompagnement sont également proposés par l'association MARFANS.

Les précautions

Les personnes atteintes souffrent d'une fragilité de l'aorte, mais aussi des ligaments, en particulier de ceux qui maintiennent le cristallin, et des articulations en général. De plus, beaucoup suivent des traitements médicamenteux qui entraînent parfois des effets secondaires.

Les précautions à prendre découlent très logiquement de ces données médicales. Le sport et les activités physiques sont traités dans le chapitre suivant, mais la vie quotidienne doit également être repensée, en tout cas adaptée.

- Il convient avant tout d'éviter les efforts **intenses**, car ils augmentent la pression artérielle et la fréquence cardiaque : leur répétition accélère la dilatation de l'aorte, et ils peuvent même dans certains cas provoquer sa rupture.

Des exemples ? Le port de charges lourdes (les packs de grandes eaux minérales, des meubles...), le dévissage d'un bouchon particulièrement récalcitrant, une aide pour pousser une voiture en panne, aider un(e) ami(e) à déménager, etc.

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

Et, chez les personnes sous traitement anticoagulant, ils entraînent des hématomes, voire des hémorragies internes.

- Enfin, étant donné la susceptibilité accrue au pneumothorax, il faut proscrire les activités entraînant des variations brusques de pression, comme la plongée sous-marine ou l'aviation légère.

Bien évidemment, on ne pense pas tout le temps à la maladie et à ses contraintes ! Acquérir des réflexes se réalise petit à petit. Et chacun se forge sa propre méthode.

Mais ce qui est certain c'est qu'il appartient à chacun de déterminer quelle importance la maladie doit prendre dans sa vie et qu'il est essentiel de ne jamais négliger le nécessaire suivi médical : examens réguliers, vigilance quant aux signes d'alerte, prise d'antibiotiques avant toute intervention invasive, en particulier de soins dentaires.

Et puis, il ne faut surtout pas hésiter à prendre en charge la douleur. Beaucoup de possibilités s'offrent aujourd'hui.

- Traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux, intérêt de la kinésithérapie et de la rééducation dans les douleurs rachidiennes.
- Traitements médicamenteux divers.

Nous vous conseillons vivement de consulter dans un centre anti-douleur, en concertation avec un des centres Marfan spécialisés.

La prise en charge médico-sociale et la vie professionnelle

Il est important de souligner que c'est un domaine qui fait régulièrement l'objet de mises à jour, notamment pour les montants financiers des prestations, voire de changements profonds. C'est la raison pour laquelle les différents sites internet sont indiqués pour permettre de s'y référer le moment venu mais peuvent avoir été modifiés.

Une partie de ces informations est également disponible sur le site de l'association: www.assomarfans.fr

Règle générale du 100 % Sécurité sociale (ALD 31)

Il est important de savoir que le 100 % ne concerne que l'affection listée et les soins en rapport. Il ne s'applique qu'au tarif de responsabilité fixé par la caisse de Sécurité sociale. Il peut être établi par le médecin traitant (parcours de soins coordonné) ou par l'une des consultations spécialisées «Marfan et apparentés». Il est important de détailler les atteintes dont

**Pour trouver
la MDPH
de son
département**
www.mdph.fr

Attention

Le taux d'invalidité déterminé par la CDAPH n'a pas de correspondance avec celui fixé par la Sécurité sociale.

Définition légale du handicap

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

souffre le patient et les traitements nécessaires, non seulement au niveau cardiaque mais aussi au niveau des autres atteintes si besoin. Les conditions de cette prise en charge à 100 % soulignent la nécessité d'avoir aussi une couverture complémentaire (mutuelle).

Le PNDS (Protocole national de diagnostic et de soins)

Le Centre National de Référence Marfan et l'association MARFANS ont permis la mise en place d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les Syndromes de Marfan et apparentés. Ce guide est opposable à tous les médecins assurant le suivi d'un patient Marfan ou apparenté ainsi qu'aux organismes sociaux. Son immense intérêt est de permettre une prise en charge globale des frais liés aux manifestations du syndrome, et non plus affection par affection. De plus, il indique au médecin traitant des recommandations de suivi et de traitements. Les patients sont incités à le montrer au corps médical et para-médical.

Ce PNDS, mis à jour en 2018, est téléchargeable sur le site de la HAS (Haute Autorité de la Santé) : www.has-sante.fr

La situation de handicap

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

Être en situation de handicap, ça veut dire quoi ?

L'organisme cité ci-dessus est chargé de déterminer un taux d'invalidité pour la personne demandeuse, c'est-à-dire d'évaluer ses difficultés d'accès à l'emploi et ses limites dans la réalisation des actes de la vie quotidienne, et ce en fonction de son handicap. Ce taux peut être réévalué, parce qu'on a affaire en général à des maladies évolutives.

La notion de handicap est difficile à cerner. L'Organisation Mondiale de la Santé a néanmoins élaboré une classification, une grille d'évaluation qui a été adoptée par la CDAPH. Suite à cette évaluation, le secret médical est préservé : ce qui signifie que si la personne ayant été reconnue à X % de taux d'invalidité ne souhaite pas faire valoir ce taux et ce statut dans le cadre de son travail, rien ne l'y oblige.

Une commission départementale

Au sein de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) prend les décisions relatives à l'ensemble des droits de la personne handicapée, sur la base de l'évaluation réalisée par l'équipe pluridisciplinaire et du plan de compensation proposé.

Elle comprend notamment, parmi ses membres, des représentants du département, des services et des établissements publics de l'État, des organismes de protection sociale (CPAM, CAF, etc.), des organisations syndicales, des associations de parents d'élèves et, pour au moins un tiers de ses membres, des représentants des personnes handicapées et de leurs familles désignés par les associations représentatives, et un membre du conseil départemental consultatif des personnes handicapées.

Ses missions

Au sein de la MDPH, la CDAPH prend toutes les décisions concernant les aides et les prestations à la lumière de l'évaluation menée par l'équipe pluridisciplinaire mise en place au sein des MDPH (besoins de compensation et élaboration du plan personnalisé de compensation du handicap). La CDAPH est compétente pour :

- Se prononcer sur l'orientation de la personne handicapée et les mesures propres à assurer son insertion scolaire ou professionnelle et sociale ;
- Désigner les établissements ou services répondant aux besoins de l'enfant / adolescent ou concourant à la rééducation, à l'éducation, au reclassement et à l'accueil de l'adulte handicapé ainsi que statuer sur l'accompagnement des personnes handicapées âgées de plus de soixante ans hébergées dans les structures d'accueil spécialisées ;
- Attribuer la carte d'invalidité (CIN) ou de priorité ou de stationnement ;
- Attribuer pour l'enfant ou l'adolescent, une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) et, éventuellement son complément ;
- Attribuer l'allocation aux adultes handicapés (AAH) ainsi que la prestation de compensation du handicap (PCH) ;
- Attribuer l'allocation pour tierce personne ;
- Attribuer une prestation de compensation du handicap sous forme d'aides humaines ou techniques, d'aménagement du logement ou du véhicule, d'aide financière pour des dépenses exceptionnelles, ou d'aide animalière ;
- Reconnaître la qualité de travailleur handicapé (RQTH).

Les aides attribuées par les CDAPH des MDPH sont de plusieurs types :

- Administratives pour la délivrance ou le renouvellement de cartes d'invalidité, carte de priorité de stationnement, et la reconnaissance de travailleur handicapé.
- Financières pour l'attribution des différentes allocations.
- Aides à l'orientation pour la scolarisation et la formation de l'enfant handicapé, à l'orientation professionnelle et la formation des adultes handicapés, à l'orientation en établissement médico-social.

Les décisions prises par la CDAPH peuvent faire l'objet d'un recours préalable auprès de la MDPH.

Plus d'informations
www.service-public.fr

Autre prestation **L'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP)**

La demande d'AJPP doit être adressée à la Caisse d'Allocations Familiales (CAF) du lieu de résidence. Cette allocation est versée par la CAF. Elle est délivrée aux salariés ayant la charge d'un enfant de moins de 20 ans, gravement malade, en situation de handicap ou gravement accidenté et qui doivent cesser leur activité professionnelle pour rester aux côtés de cet enfant.

310 allocations journalières au plus peuvent être versées sur une période maximale de 3 ans. L'AJPP peut se cumuler avec l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) et la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) (à l'exception de l'aide humaine).

Pour trouver la CAF
du lieu de résidence :
www.caf.fr

Parcours professionnel

La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé peut être intéressante dans la mesure où il donne accès à un réseau spécifique de recherche d'emploi.

Des cellules de maintien à l'emploi existent dans chaque département, au sein des MDPH. La démarche consiste à se rapprocher de ces cellules afin d'être à même de faire une proposition à votre employeur pour un maintien en poste malgré la survenue ou l'aggravation d'un handicap. Cette démarche peut être appuyée par la médecine du travail.

Le milieu ordinaire de travail

regroupe les employeurs publics et privés du marché du travail « classique » par distinction avec une entreprise dite « adaptée » ou un centre de distribution de travail à domicile (CDTD).

La vie professionnelle

D'un point de vue professionnel, le syndrome de Marfan ne pose pas forcément de problèmes particuliers. Il arrive cependant que l'atteinte cardio-vasculaire, l'atteinte oculaire ou les effets secondaires des traitements médicamenteux imposent des limites.

L'évolution de la maladie peut également entraîner des adaptations nécessaires dans la vie professionnelle qui font l'objet d'un accompagnement par des organismes spécifiques.

La reconnaissance de travailleur handicapé (RQTH)

À demander auprès de la MDPH, cette reconnaissance permet de bénéficier de conseils et d'aides pour favoriser l'accès et le maintien dans l'emploi :

Cap emploi : des organismes spécialisés assurent une mission de service public, inscrits dans le cadre de la loi Handicap de Février 2005 et dédiés à l'insertion professionnelle des personnes handicapées ;

- le **SAMETH**, Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés apporte un appui particulier pour le maintien dans l'emploi (plus d'informations dans la rubrique « Les aides pour le maintien dans l'emploi » en page suivante ;
- l'**AGEFIPH** accompagne les personnes handicapées dans toutes leurs démarches pour trouver ou conserver un emploi ;
- les **différentes mesures d'aide à l'emploi** : contrat d'apprentissage, Contrat Unique d'insertion (CUI), emploi d'avenir, garanties jeunes, contrat de génération, CIVIS (contrat d'insertion dans la vie sociale), contrat jeune en entreprise et du contrat de rééducation professionnelle en entreprise (pour ce dernier une nouvelle demande est à faire auprès de la MDPH) ;

Précisons qu'en cas de licenciement, la durée du préavis légal est doublée (sans pouvoir dépasser trois mois).

Plusieurs cas peuvent se présenter.

La personne en situation de handicap travaille en milieu ordinaire

Pour les personnes dont la maladie est à l'origine d'une situation de handicap, en complément ou non d'une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, une orientation professionnelle peut être demandée au niveau de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) de son département.

Le dispositif d'emploi accompagné

Ce dispositif permet à une personne en situation de handicap d'obtenir ou de garder son emploi dans le milieu ordinaire, tout en bénéficiant d'un accompagnement médico-social et un soutien à l'insertion professionnelle.

La personne handicapée est orientée vers ce dispositif par la commission des droits et de l'autonomie (CDAPH).

Les aides dans la recherche d'emploi

Les personnes ayant une reconnaissance de travailleurs handicapés peuvent être accompagnées dans leur recherche d'emploi, par :

- **Pôle emploi**, qui propose des soutiens spécialisés. Les demandeurs d'emploi âgés de 16 à 25 ans peuvent bénéficier d'un accompagnement personnalisé par un conseiller d'une mission locale ;
- **Cap Emploi**, qui accompagne et place les travailleurs en situation de handicap (orientés en milieu ordinaire avec la reconnaissance de travailleur handicapé). Ce dispositif accompagne également les employeurs souhaitant recruter.

Le médecin du travail

Il est important de prendre contact avec le médecin du travail. Ses coordonnées sont disponibles auprès de votre employeur et doivent être affichées.

Le médecin du travail émet un avis indispensable suite aux demandes pour :

- aménager le poste de travail ;
- adapter les horaires de travail ;
- prétendre à un des dispositifs comme reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé.

Prévention de la désinsertion professionnelle

Un accompagnement au titre de la prévention de la désinsertion professionnelle par la Sécurité sociale peut être assuré. Il s'agit d'une entité pluridisciplinaire qui peut étudier un dossier et épauler le médecin du travail dans les recherches d'aménagement, de reclassement.

Autres organismes de soutien pour le maintien dans l'emploi :

L'AGEFIPH : Association nationale de gestion des fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées.

Le SAMETH : Service d'appui au maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés.

Pour trouver le SAMETH proche de son domicile : www.agefiph.fr/Annuaire

Les aides pour le maintien dans l'emploi, en milieu ordinaire

La personne en situation de handicap ne peut pas travailler à plein temps

C'est le médecin traitant qui fait la demande d'un **temps partiel thérapeutique** auprès du médecin conseil de l'assurance maladie. Il est impératif que la demande soit précédée d'un arrêt de travail indemnisé à temps complet, sauf en cas d'Affection de Longue Durée (ALD - Elle permet une dispense d'avance des frais avec une prise en charge à 100 % du tarif remboursé par la Sécurité sociale).

Le temps partiel thérapeutique est mis en place lorsque le salarié ne peut pas reprendre son travail à temps plein alors que la reprise d'une activité pourrait contribuer au rétablissement de la personne. C'est un aménagement du temps de travail en terme de jours et en heures.

L'employeur est en droit de refuser le temps partiel si cet aménagement engendre des contraintes de fonctionnement. À l'inverse, si l'entreprise accepte, les modalités de mise en œuvre doivent être négociées entre l'employeur, le salarié et le médecin du travail.

En complément du salaire versé par l'employeur, la caisse de Sécurité sociale verse une indemnisation sous la forme d'indemnités journalières.

La personne en situation de handicap souhaite avoir recours à une formation ou à une orientation professionnelle

Les travailleurs qui ne peuvent plus exercer leurs anciens métiers ou qui n'ont pas pu accéder à une qualification professionnelle peuvent bénéficier d'une réorientation professionnelle et d'une formation.

Celle-ci a lieu dans un Centre de Rééducation Professionnelle (CRP) et dure de 10 à 30 mois. L'objectif est de retourner dans le monde professionnel avec de nouvelles compétences.

Pour bénéficier de ce dispositif, il est nécessaire de transmettre le formulaire MDPH complété, accompagné du certificat médical.

La personne malade est en situation de handicap et souhaite faire un contrat d'apprentissage

La personne, sans limite d'âge, doit être reconnue travailleur handicapé pour pouvoir prétendre à un contrat d'apprentissage aménagé.

La durée maximum de ce contrat est de 4 ans.

La personne peut être aidée dans sa démarche de recherche d'entreprise par :

- **L'AGEFIPH**
- **Cap Emploi**

La personne en situation de handicap ne peut pas ou plus travailler

Si la personne ne peut plus exercer son métier, ou ne peut plus être maintenue à son poste, un arrêt maladie sera établi puis une mise en invalidité de la personne pourra être décidée par la CPAM après visite auprès du médecin conseil. Elle sera classée en catégorie 1, 2 ou 3. Elle peut faire appel de cette décision.

Plus d'informations

<https://travail-emploi.gouv.fr>
www.favamulti.fr
www.agefiph.fr

La pension d'invalidité

La demande est à faire auprès de la caisse d'assurance maladie (CPAM) à laquelle la personne est affiliée (Caisse Primaire d'Assurance Maladies, Mutualité Sociale Agricole, Régime Social des Indépendants, progressivement intégré au régime général).

Elle est attribuée aux personnes dont les deux tiers des capacités de travail ou de revenus sont diminuées en raison d'une maladie ou d'un accident du travail, et qui n'ont pas atteint l'âge légal du départ à la retraite. La pension d'invalidité peut être proposée par la CPAM suite à un arrêt maladie prolongé par exemple, ou demandée par la personne qui peut en bénéficier. Le médecin traitant remplira alors la demande.

Le médecin conseil de cette caisse statue sur la capacité globale de travail que la personne est en mesure d'effectuer et non sur une aptitude spécifique à un poste. Trois catégories (ou niveaux) d'invalidité existent : Invalidité de 1^{er} catégorie (la personne peut exercer une activité professionnelle), de 2^e catégorie (la personne ne peut plus exercer une activité professionnelle) et de 3^e catégorie (la personne ne peut plus exercer une activité professionnelle et a besoin d'une tierce personne pour l'assister dans les actes de la vie quotidienne). Le montant de la pension dépend de cette catégorie. Elle est calculée sur la base d'une rémunération moyenne, obtenue à partir des dix meilleures années de salaires.

Si les ressources du bénéficiaire sont insuffisantes, une allocation supplémentaire du fonds spécial d'invalidité peut être versée. Si l'entreprise du salarié adhère via une assurance à un plan de prévoyance pour ses salariés, la personne recevra une rente d'invalidité complémentaire de cette assurance, selon les modalités du contrat.

Le quotidien des enfants

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

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

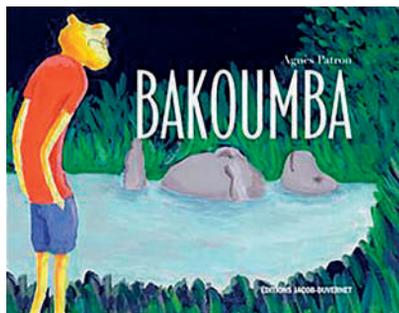
À l'annonce du diagnostic, les parents doivent décider quand, comment, et jusqu'à quel point ils expliqueront sa condition à l'enfant. Chaque situation est unique, mais la plupart des spécialistes estiment que l'enfant doit savoir tout ce qu'il est capable d'appréhender.

Cela lui permet de comprendre sa différence, et de l'expliquer, au besoin, aux personnes de son choix (camarades, confident, adulte référent...). Les enfants, et surtout les adolescents, réagissent parfois à la maladie en la niant : refus des contraintes, refus du traitement et des limitations à l'activité sportive. C'est un problème d'autant plus délicat à régler que les parents ont eux-mêmes dû trouver un difficile équilibre entre la tendance à surprotéger cet enfant malade et la nécessité de lui faire confiance et lui laisser vivre sa vie.

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

L'enfance, au sens large, est une période d'intenses découvertes et d'explorations physiques et intellectuelles.

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

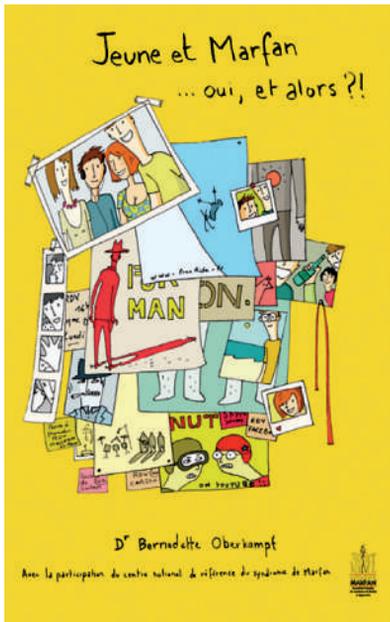


Pour les enfants de moins de 10 ans, il existe un très joli livre «**Bakoumba**» d'**Agnès Patron**, écrit en partenariat avec les pédiatres du Centre de Référence et l'association MARFANS, qui permet d'entamer le dialogue entre enfants, parents et adultes. C'est un livre pour comprendre et accepter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

À l'adolescence, l'image du corps devient essentielle. On pourra alors envisager des interventions « cosmétiques » : lentilles de contact plutôt que lunettes, éventuellement chirurgie orthopédique (pectus).

Le livre «**Jeune et Marfan... oui et alors ? !** » est à disposition auprès de l'association. Cet ouvrage recense les questions que se posent les adolescents et y répond avec précision mais dans un langage adapté.

Les enfants porteurs du syndrome de Marfan fréquentent la même école que les autres. En effet, les problèmes cliniques associés ne justifient pratiquement jamais l'inscription dans une institution particulière.



Il faut cependant prévenir les enseignants et les personnels d'encadrement car le syndrome a des conséquences dont ils devront tenir compte. **Un dépliant « Enfants Marfan à l'école »** de l'association MARFANS est à la disposition des parents et des enseignants.

Il est possible de prévenir le médecin scolaire et l'infirmière qui, tenus au secret professionnel, sauront aider à la mise en place de mesures adaptées à l'enfant.

Outre des difficultés visuelles, souvent négligées ou passées inaperçues dans la petite enfance, ces enfants ont souvent des problèmes de motricité fine et de coordination, qui s'améliorent en général après une prise en charge psychomotrice. Il faut

également tenir compte des éventuels effets secondaires des médicaments. Les bêtabloquants, en particulier, peuvent provoquer une sensation de fatigue nuisant à la concentration, au point qu'il est parfois nécessaire d'ajuster le traitement.

En revanche, le syndrome de Marfan n'est en aucun cas synonyme de retard mental ou intellectuel. Ces enfants ont un quotient intellectuel, des capacités d'intégration et de compréhension parfaitement « normaux ». Si l'enfant éprouve des difficultés en classe, il faut penser à évaluer sa vision, revoir les traitements médicamenteux et se poser la question de ses rapports avec ses camarades.

Devons-nous restreindre l'activité de notre enfant diagnostiqué « Marfan » ?

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

Bien évidemment, l'éducation physique devra être adaptée : l'élève sera dispensé des exercices intenses, des sports de contact, des tests de capacités. Il vaut cependant mieux ne pas l'exclure totalement de ces cours, ce qui renforcerait un sentiment de différence déjà difficile à vivre. Une participation active à l'arbitrage ou au chronométrage est, par exemple, une excellente solution.

Témoignage

La maladie à l'école : faut-il en parler ?

Quand le diagnostic est posé par les médecins, les parents pressentent que la vie de leur enfant sera différente de ce qu'ils avaient imaginé, ils se posent naturellement beaucoup de questions et celle de l'école en particulier. Comme tous les parents, ils veulent le meilleur pour leur enfant...

Pourra-t-il suivre toutes les activités comme les autres ? Comment faire au mieux pour qu'il ne souffre pas de sa différence ? Car c'est bien d'une «différence» dont il s'agit, même si elle est plus ou moins visible selon les individus, il faut en avoir conscience pour avancer... Ne souffrira-t-il pas du regard des autres ? Les professeurs sauront-ils s'adapter ? Ne sera-t-il pas stigmatisé ? Serons-nous capables d'expliquer correctement cette maladie si complexe ? Notre enfant nous le reprochera-t-il un jour ? Quelles seront les conséquences si nous ne disons rien ?

Toutes ces questions sont parfaitement légitimes. Les parents doivent prendre le temps d'y réfléchir calmement, d'en parler entre eux et avec leur enfant.

*Ayant été professeur des écoles pendant 32 ans et maman d'une enfant atteinte du syndrome de Marfan, je ne peux que répondre avec conviction : « **OUI, il faut en parler !** » et cela pour différentes raisons.*

L'école a beaucoup changé ces dernières années dans la prise en compte du handicap. Même s'il reste beaucoup de progrès à réaliser, les enseignants savent qu'ils ont à leur disposition, différentes solutions pour les accompagner dans cette prise en charge.

Mais comment peuvent-ils aider un enfant s'ils ne connaissent pas son histoire ? Comment vont-ils interpréter cette fatigue récurrente, ces difficultés de motricité globale ou fine, ce besoin fréquent de bouger, cet apparent désintérêt pour les apprentissages scolaires... s'ils n'ont pas été avertis sur les symptômes de sa maladie ? Comment vont-ils deviner qu'une activité d'EPS comme le rugby sera risquée pour le cœur, les yeux ou les articulations d'un élève s'il est dans l'ignorance de son état de santé ?

Bien sûr, un enseignant attentif et soucieux du bien-être de ses élèves, convoque rapidement les parents dès qu'il constate certaines difficultés chez l'un d'entre eux. Mais si le handicap n'est pas visible ou les symptômes peu nombreux, cela peut passer inaperçu... Il est donc préférable de se préparer à cet entretien, de faire le point sur tout ce qui paraît le plus important. Les parents peuvent s'adresser au médecin qui suit leur enfant afin de connaître son avis, notamment sur ce que les professeurs doivent savoir pour les activités sportives. C'est la santé de l'enfant qui est en jeu.

Expliquer le syndrome de Marfan n'est pas simple, mais les parents peuvent fournir des documents à l'équipe éducative, le dépliant «Enfants Marfan à l'école» par exemple ou l'adresse de notre site internet. Grâce au

dialogue et aux informations qu'ils vont apporter, ils avanceront ensemble pas à pas et essaieront de trouver des solutions à chaque problème.

Psychomotriciens et ergothérapeutes seront sollicités pour pallier les difficultés de motricité, trouver le matériel adapté : les aides à l'écriture, le mobilier qui convient le mieux en fonction de la taille de l'enfant, les coussins pour faciliter la station assise, l'utilisation d'un ordinateur, les agrandisseurs ou loupes pour les enfants malvoyants... Toutes ces aides lui faciliteront vraiment la vie mais l'enfant ne pourra y accéder que si son établissement possède les bonnes informations !

Le médecin scolaire peut également apporter son aide sur l'opportunité ou non de mettre en place un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) ou un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation). Le PAI permettra d'organiser des aménagements dans la scolarité de l'enfant si ses troubles de santé le nécessitent. Le PPS est un contrat signé entre les différents acteurs : parents, école, médecin scolaire et MDPH. Il définit toutes les actions à respecter pour faciliter la scolarité de l'enfant. Celui-ci pourra éventuellement bénéficier d'une AVS (Assistante de Vie Scolaire) ou de matériel adapté.

Les écoles organisent régulièrement des conseils de cycle au cours desquels les enseignants réfléchissent ensemble (à l'aide d'un «maître E», enseignant spécialisé) aux problèmes des élèves qui présentent des besoins particuliers. Des REE (Réunions d'Équipe Éducative) sont également prévues quand les difficultés des élèves le nécessitent. Les professeurs ont alors l'occasion d'échanger avec les différents partenaires : parents, psychologues, orthophonistes, ergothérapeutes, enseignants référents... À l'issue de ces réunions, toutes les adaptations nécessaires sont évoquées et les professeurs se sentent soutenus pour accompagner au mieux leurs élèves. Oui, l'école a bien changé, l'enseignant n'est plus seul face aux difficultés qu'il rencontre. Mais pour réussir, il doit travailler main dans la main avec les parents... Une équipe soudée se mettra en place autour de l'enfant, les échanges seront réguliers et structurés.

Si au début l'enfant n'est pas persuadé du bienfondé de cette démarche, il faut lui expliquer que tout sera fait dans son intérêt... La politique de l'autruche n'est pas une solution à l'école comme dans la vie en général. Ce n'est pas rendre service à son enfant que de faire comme si de rien n'était... Je pense au contraire qu'il faut l'aider à regarder les choses en face. Les parents doivent aider leur enfant à vivre avec la maladie. Oui, il y aura des activités qu'il ne pourra pas faire mais il y en aura aussi beaucoup d'autres passionnantes qu'il découvrira...

Le problème des «copains» se présentera forcément... Les copains se moquent quand ils ne savent pas... La différence les interpelle et les moqueries apparaissent comme un moyen de défense, l'expression d'une certaine gêne, d'un malaise... La plupart du temps, une explication simple et claire suffit à faire stopper les paroles vexantes et les regards moqueurs. Les élèves sont alors très désireux et fiers d'aider leur camarade en difficulté. Je l'ai souvent vérifié dans ma classe à travers différentes

situations. Les parents peuvent solliciter l'association afin qu'un bénévole intervienne dans l'école de leur enfant pour présenter la maladie à une ou plusieurs classes. En agissant ainsi, ils l'aideront à faire tomber les barrières sociales sur ce sujet, encore tabou, du handicap. Plus tard, l'enfant devenu adulte sera lui-même capable d'en parler librement en société. Pour les petits, vous pouvez proposer le livre «Bakoumba» à l'enseignant, c'est un bel outil pour aborder la différence.

*Ce n'est pas surprotéger son enfant que de parler de sa maladie à l'école mais c'est lui donner la possibilité de grandir en lui assurant un cadre sécurisant et propice à son épanouissement. C'est aussi faire confiance au corps enseignant qui, de plus en plus, met tout en œuvre pour que les enfants ayant une particularité soient reconnus et respectés dans leur vie à l'école. **Catherine***

La scolarité d'un enfant ou d'un jeune peut être facilitée par l'utilisation de matériel pédagogique adapté. L'ordinateur notamment, permet d'apporter une aide précieuse pour l'enfant qui a des difficultés de motricité fine ou de vision, pour le jeune qui se fatigue plus vite que ses camarades ou qui souffre de douleurs articulaires, dorsales, musculaires ou neurologiques. L'ordinateur doit être équipé de logiciels spécifiques capables de compenser les répercussions du syndrome sur les apprentissages. Une prise en charge par un ergothérapeute est vivement recommandée pour une utilisation optimale de l'outil informatique.

La demande de matériel pédagogique adapté s'inscrit nécessairement dans le cadre du **Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS)** validé par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées de la **MDPH**.

Pour cela, la famille doit rencontrer l'**enseignant référent** en vue de l'élaboration ou de la modification du PPS. Il appartient au chef d'établissement de mettre la famille en contact avec l'enseignant référent et d'organiser les réunions éducatives en convoquant tous les professionnels qui suivent l'élève. La MDPH étudie la demande en se fondant sur les **éléments d'évaluation** transmis par l'équipe éducative pluridisciplinaire (dont fait partie le médecin scolaire) qui suit l'enfant ou l'adolescent. Là encore, le rôle de l'ergothérapeute s'avère être un soutien efficace dans la procédure auprès de la MDPH. Les informations sur la situation de l'élève sont regroupées dans un document unique le **GEVA Sco** (guide d'évaluation des besoins de compensation en matière de scolarisation). Ce document officiel permet les échanges entre l'Education Nationale (équipe de suivi) et la MDPH. Celle-ci envoie sa décision sous la forme d'une notification. Une copie est transmise au représentant légal et à la **Direction des services départementaux de l'éducation nationale**. Elle précise la nature du matériel nécessaire et la durée du prêt. La mise à disposition donne lieu à la signature d'une convention entre le représentant légal et l'Éducation nationale. Ce prêt est valable dans le cadre de la durée d'un cycle de scolarité (3 ans). Le matériel prêté reste la propriété de l'État.

Cette mise en place paraît un peu lourde au début, elle est souvent longue également, mais une fois que la convention est signée, les démarches **ne sont pas à renouveler chaque année**. L'enseignant référent reste le même d'une année sur l'autre. Il est l'interlocuteur privilégié des parents, il fait le lien entre les familles et l'ensemble des professionnels qui accompagnent l'élève, tout au long de son parcours scolaire tant que celui-ci reste sur son secteur d'intervention (primaire, collège, lycée et parfois même études supérieures, BTS notamment).

D'autres matériels spécifiques peuvent être proposés en fonction du type de difficultés : mobilier (chaise, table, pupitre, plan incliné), dispositifs optiques (loupe, caméra, agrandisseur), etc. La liste n'est pas exhaustive et tout autre matériel peut être envisagé s'il répond au besoin de l'enfant.

Si les délais de traitement des dossiers sont trop longs, certains établissements font des exceptions et accordent aux élèves l'autorisation d'utiliser un ordinateur dans le cadre d'un **PAP** (Projet d'Accompagnement Personnalisé), **validé par le médecin scolaire**. Dans ce cas, l'enfant doit apporter son ordinateur personnel.

Avant d'avoir accès à l'ordinateur à l'école, les jeunes enfants porteurs du syndrome de Marfan rencontrent souvent des difficultés pour l'écriture. Il existe plusieurs solutions pour les aider :

- travailler la motricité fine de manière ludique avec la peinture, la pâte à modeler, le sable, l'argile, la farine, les jeux d'adresse, les balles en mousse, les jeux de doigts...
- utiliser des crayons et des stylos avec des diamètres larges, agrandir les modèles d'écriture ou de graphisme...
- se procurer des «manchons» qui s'adapteront à l'outil scripteur utilisé (de nombreux enseignants en possèdent maintenant). L'enfant aura ainsi les doigts bien positionnés, cela diminuera l'effort de préhension et donc certaines crispations souvent douloureuses.

L'activité physique et le sport

Vais-je pouvoir encore faire des activités physiques, notamment du sport ? Et quels sports pratiquer et comment, et jusqu'où ? Ce sont les questions que se posent tous les porteurs du syndrome, en particulier les jeunes. Pour eux comme pour tout le monde, la pratique régulière d'un exercice physique est un facteur de bien-être, physique et psychique. Ils devront cependant adapter leur pratique en privilégiant **le plaisir** plutôt que la compétition (par exemple **la marche** plutôt que le sprint), afin de créer un équilibre entre bénéfices et risques. La pratique du sport de manière **«douce»** est tout à fait envisageable sans beaucoup de restrictions.

Tous les efforts ne sont pas équivalents. On distingue ainsi :

- les activités statiques (dites isométriques), où le muscle se contracte sans mouvement contre une résistance (comme l'haltérophilie). Au cours de ces efforts très intenses de courte durée, la compression musculaire

Plus d'informations

Sur le site
<http://www.tousalecole.fr/content/marfan-syndrome-de>

Parcours de scolarisation

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

empêche la dilatation des vaisseaux qui sont dans le muscle. La pression artérielle augmente beaucoup, d'autant plus que la masse musculaire impliquée dans l'effort est importante, et que l'effort est intense. La pression appliquée sur la paroi aortique est donc très élevée, ce qui favorise la dilatation et la dissection aortiques ;

- les activités dynamiques (ou isocinétiques), où un grand nombre de muscles du corps sont en mouvement et n'ont pas à vaincre de résistance (comme la natation). Au cours de ces dernières activités, le diamètre des vaisseaux sanguins augmente, si bien que le débit cardiaque plus élevé n'entraîne pas d'augmentation importante de la pression artérielle, notamment sur l'aorte.

En fait, la plupart des sports comprennent une composante dynamique et une composante statique, non seulement lors de la participation aux compétitions, mais également lors de l'entraînement. La classification des sports est donc **un peu artificielle** : l'importance du retentissement de l'effort dépend du niveau d'effort fourni, auquel peut s'ajouter au cours d'une compétition l'émotion qui élève également la pression artérielle.

Selon le sport pratiqué et son intensité il y a parfois un 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 bêtabloquants (qui vont limiter l'augmentation de fréquence cardiaque et la pression artérielle au cours de l'effort) ;
- de favoriser une luxation du cristallin, par les chocs et les accélérations et décélérations brutales.

Il est donc recommandé :

- de faire des sports sans esprit de compétition ;
- de limiter les arrêts brutaux, les chocs avec les autres joueurs ;
- de se limiter à 50 % de la capacité maximale ;
- d'éviter les sports isométriques ;
- de porter plusieurs fois de petites charges plutôt que de porter une fois une grosse charge ;
- d'éviter de tester ses limites.

Avec les réserves faites ci-dessus, voici un tableau indicatif. **Mais le plus important est de comprendre la raison des limitations et interdictions, et de l'appliquer à soi-même.**

Classification des sports

Les sports autorisés sans restriction	Les sports autorisés en dilettantes (compétition exclue)	Les sports à pratiquer avec les enfants calmement
<ul style="list-style-type: none"> • Le billard • le bowling • le golf • le cricket • le tir à la carabine ou à l'arc • le yoga • le thaï chi 	<ul style="list-style-type: none"> • Le base-ball • le cyclisme • la danse • l'équitation • la course (footing) • la marche • la natation • le ping-pong • la voile • le ski de fond 	<ul style="list-style-type: none"> • Les jeux de volants • le football • le tennis en double • le volley-ball

Les sports à proscrire

De manière générale les sports de contacts ou les sports entraînant des chocs, des arrêts ou changements brusques de direction sont à proscrire.

Par exemple :

- | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--|------------------------|
| • Le rugby | • le bobsleigh | • le hockey | • le squash |
| • la boxe | • le canoë-kayak | • la luge | • le ski alpin |
| • le basket | • la course auto ou moto | • la musculation | • le ski nautique |
| • le tennis | • le décathlon | • la planche à voile | • le sprint |
| • le badminton | • l'escalade | • la plongée sous-marine avec bouteilles ou en apnée | • les sports de combat |
| • l'haltérophilie | • l'escrime | • les plongeurs | • le step |
| • l'athlétisme | • le football | | |
| • les arts martiaux (hors Tai-Chi) | • la gymnastique | | |
| • l'aviron | • le handball | | |



Recommandations

Sports, activités physiques et Marfan

 www.asso.marfans.fr

L'association MARFANS tient à disposition un dépliant «Recommandations activités physiques et sportives».

La pratique d'un sport adapté à la maladie est importante à plus d'un titre. Elle permet entre autres de développer amplitude et aisance du corps. Si le corps manque d'élasticité, de petites déchirures risquent de se former lors d'efforts dans la vie courante. Dans le quotidien cela permet de retrouver des mouvements naturels, d'éviter certains problèmes liés au vieillissement, de disposer davantage d'amplitude pour attraper un objet, d'être plus à l'aise sur une piste de danse ou encore simplement d'enfiler plus facilement son blouson.

Témoignages

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

Comme il semble loin le jour où nous avons appris que notre petit garçon alors âgé de cinq ans était atteint du syndrome de Marfan.

Comme il fut long le chemin pour arriver à en parler sans que la gorge ne se serre et que les yeux ne se mouillent (heu... ce n'est pas toujours le cas...). Comme il est bon ce temps où quelqu'un m'a dit « mieux vaut se préparer au meilleur, car même si on se croit préparé au pire, on ne l'est jamais vraiment ».

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

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

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

Malgré tout, il se « refroidit » tout de suite. Il était impossible pour lui de « tenir » une séance d'une demi-heure, sans être frigorifié. Un maître-nageur nous a alors suggéré d'acheter une combinaison en néoprène. Évidemment, porter une combinaison, alors que tous ses camarades

sont en maillot de bain, c'est s'afficher différent. Les moqueries ont été inévitables, mais elles sont venues de ceux qui s'étaient moqués déjà quand il était en maillot de bain. Que dire de son nouveau confort ! Il peut enfin aller à la piscine, sans être obligé de sortir, les lèvres bleues, au bout de dix minutes.

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

Trouver sa passion ailleurs que dans le sport

Avec un papa rugbyman, une maman marathonienne, un frère et une sœur mordus d'athlétisme et de gymnastique, cela n'a pas été facile pour notre «petit Marfan» de trouver sa place... Comme nous tous, il a pourtant envie et besoin de se passionner pour une activité...

Lorsque nous avons appris que notre fils était atteint du syndrome de Marfan (il avait 3 ans à l'époque), nous n'avons pas voulu qu'il se sente différent des autres. Nous l'avons donc laissé faire ses expériences dans le sport, en gardant un œil très vigilant... Il a essayé la gymnastique et l'escrime mais s'est très rapidement rendu compte qu'il lui était compliqué de suivre le rythme de ses copains, de ne pas pouvoir faire de compétitions et d'être sans cesse sous la surveillance accrue d'un adulte...

Nous l'avons donc orienté vers un sport sans risque... les échecs !

Inscrit dans un club, il a très vite apprécié ce jeu car la patience et le calme sont des qualités indéniables pendant une partie d'échecs. Baptiste s'est épanoui, il a trouvé des copains «comme lui» avec lesquels il se sent bien car la différence physique n'est pas mise en exergue. Puis, grâce aux échecs, il part en compétition le samedi et il est très fier de nous ramener de beaux trophées !

Aussi, rien ne l'empêche de faire en parallèle du golf et de la natation mais de façon ludique. Que ce soit en club ou à l'école, nous expliquons la situation au professeur ce qui permet à Baptiste de se dépenser physiquement, ce qui est important pour sa santé, mais toujours à son rythme et dans les limites de ses capacités. Les professeurs sont en général très compréhensifs et jouent le jeu afin que Baptiste se sente intégré sans prendre de risque.

Le sport étant un sujet délicat pour les personnes atteintes du syndrome de Marfan, nous pouvons, en tant que parents, essayer de les orienter vers d'autres activités plus adaptées qui mettront nos enfants «un peu différents» en valeur. **Caroline**

Les assurances

Complémentaire santé

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

De nombreuses évolutions ont eu lieu dans les quinze dernières années. Aujourd'hui, en raison d'une politique d'incitation fiscale visant à une meilleure mutualisation des dépenses de santé, la quasi-totalité des contrats d'assurance complémentaire santé souscrits à titre individuel possèdent les 3 caractéristiques suivantes :

- **ils sont dits « solidaires »**, c'est-à-dire que, d'une part, on les souscrit sans questionnaire médical quels que soient son âge et son état de santé, et que d'autre part, une fois le contrat souscrit, le tarif appliqué ne dépend pas du niveau de dépenses de l'assuré ;
- **ils sont dits « viagers »**, c'est-à-dire que l'assuré ne peut en aucun cas être exclu du contrat pour cause de dépenses excessives ;
- **ils sont dits « responsables »**, c'est-à-dire qu'ils favorisent les remboursements des actes faits dans le cadre du parcours de soins (médecin traitant), mis en place par la réforme de la « sécu » d'août 2004.

Depuis le 1^{er} janvier 2016, toutes les entreprises du secteur privé ont l'obligation de proposer une assurance complémentaire santé à leurs salariés (loi du 14 juin 2013). Plusieurs contrats d'assurance complémentaire santé peuvent être proposés dans une même entreprise mais tous les salariés doivent être couverts. Le tarif et la participation de l'employeur sont identiques pour tous les salariés au sein d'un même contrat.

Emprunts immobiliers et assurances

Les contrats des banques : en même temps que le prêt, les banques proposent la souscription du contrat qu'elles ont négocié avec un assureur. Ce sont des contrats dits « de groupe » et spécifiques aux prêts. Lorsqu'il y a un « problème » de santé, elles sont tenues de proposer l'application de la Convention AREAS. Cette loi rend obligatoire – bien sûr si l'emprunteur le souhaite – la mise en œuvre d'une procédure qui permet d'aller le plus loin possible dans la recherche d'une solution d'assurance.

Cela ne veut pas dire qu'une solution effective, et supportable financièrement, sera forcément trouvée, mais cela donne une chance supplémentaire. Chacun est donc en droit d'en demander l'application.

Les contrats individuels : à défaut, ou en parallèle de la démarche auprès de la banque, il est également possible de chercher un contrat individuel. En effet, une banque ne peut absolument pas obliger un emprunteur à passer par elle pour l'assurance liée au prêt, mais attention : l'état de santé risque d'être un obstacle et l'application de la Convention AERAS se révélera donc souvent la meilleure solution.

Délégation d'un contrat d'assurance-vie. La délégation consiste à désigner quelqu'un comme bénéficiaire d'un contrat en cas de décès (puisqu'en cas d'invalidité, c'est l'assuré lui-même qui est bénéficiaire). Il est donc possible de désigner la banque. Une banque ne peut pas refuser de délégation. Bien sûr, l'emprunteur doit déjà être titulaire d'un contrat, soit à titre individuel, soit via son entreprise (nombre d'entreprises ont souscrit pour leurs salariés un contrat groupe qui garantit les frais de soins, le décès et l'invalidité).

Attention ! Ce type de contrats vise habituellement à protéger la famille en cas de décès, et l'assuré en cas d'invalidité. Ce type de décision doit donc intégrer le fait qu'en cas de décès ou d'invalidité, l'emprunteur ne sera pas - ou son conjoint ne sera pas - contraint de vendre le bien une fois la banque remboursée, pour avoir un complément de revenu pour vivre. Bien sûr, plus le temps passe, plus le capital dû à la banque diminue. C'est donc une autre possibilité, à utiliser avec une grande attention, en impliquant le conjoint dans la réflexion.

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

Hors assurances : le tiers garant. En dehors de l'assurance, la principale solution est celle du « tiers garant », souvent quelqu'un de la famille. Cela va donc de la caution pure et simple (le garant interviendra si l'emprunteur ou ses héritiers ne peuvent honorer les traites), au nantissement d'un des biens du garant.

Cette solution peut être mixée avec la solution « assurance une tête » pour la partie non assumée par le revenu du seul conjoint.

Fausse déclaration : vraiment à ne pas faire !

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

Vieillir avec le syndrome de Marfan

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

Témoignages

Une rééducation appropriée

Beaucoup de personnes porteuses de notre syndrome de Marfan traînent une fatigue, une sensation de lassitude et des douleurs un peu partout. Cet épuisement est bien réel et nous rend la vie pénible. Je n'ai pas la prétention de vous donner la solution miracle, mais je veux vous faire part d'une expérience qui m'a apporté une amélioration certaine. Il faut dire que je suis dans un état de «délabrement» assez avancé... De mon temps, il n'y avait pas de suivi Marfan, d'ailleurs je n'avais pas entendu parler de ce syndrome jusqu'à presque quarante ans tout en ayant subi pas mal de ses conséquences. Je me suis retrouvée voilà presque deux ans assez mal en point, bien endolorie et coincée de partout, respirant difficilement, bref pas brillant ! Je suis retournée en consultation à l'hôpital du Vésinet, là où l'on avait adapté mon corset voilà bientôt dix ans (eh oui, je porte un corset car ma colonne vertébrale est en très mauvais état, inopérable, et c'était la seule solution pour que je tienne debout !). Là, on m'a proposé une hospitalisation de trois semaines en rééducation fonctionnelle, ce que j'ai accepté, sans espérer de miracle. Et puis j'ai été prise en charge par un kiné qui m'a fait travailler à mon rythme, mais très sérieusement (presque deux heures le matin et autant l'après-midi), avec des techniques dont beaucoup étaient inspirées du yoga, et le résultat a été spectaculaire... Au bout de trois semaines, je me tenais beaucoup plus droite, dormais bien, marchais sans canne et respirais beaucoup mieux. Tout mon entourage était stupéfait du changement. Et puis, un peu à la même époque, j'ai eu l'occasion de rencontrer une professeure de yoga qui m'a montré quelques exercices adaptés à mon cas, que je peux faire toute seule chez moi.

Tout ceci fait que maintenant, malgré mon état, j'arrive à soutenir pas mal d'activités, je conduis facilement pour d'assez longs trajets, passe plusieurs heures par jour devant l'ordinateur, fait les courses...

Alors que voilà quelques années je ne pouvais plus rien faire de tout cela. Bien sûr, je m'impose de faire mes exercices quotidiennement mais cela ne prend guère plus d'un quart d'heure, et maintenant cela m'est devenu tout aussi naturel que de faire ma toilette ou de prendre mon petit déjeuner.

*Tout ceci pour vous dire que je crois qu'avec une rééducation appropriée, et un suivi apporté par certaines méthodes, on peut considérablement améliorer son état sans un recours permanent aux antalgiques et autres calmants, et si cela a marché pour une « vieille de plus de soixante ans » cela doit marcher aussi pour les plus jeunes... **Hélène***

Des « Marfans » centenaires... ? Même pas en rêve !

Ouh là là, mais quel est le péremptoire qui profère une telle certitude ? Sûrement un, ou une, totalement ignorant des actualités du syndrome : de quoi je me mêle ?

S'il s'était renseigné un minimum, l'information « trente ans d'espérance de vie gagnée » se serait imprimée dans sa mémoire ! Et ce gain n'est certainement pas fini tant la recherche, notamment en chirurgie cardiaque et vasculaire, progresse très vite.

Qu'il vienne donc écouter ma petite valve mécanique aortique, belle pièce de rechange, qui entre bientôt dans sa vingt-neuvième année. Comme on dit, « elle fait le job », d'accord en se prenant pour une comtoise, mais heureusement elle ne sonne pas les heures !

Pour ma part, plus que vingt-neuf ans pour être centenaire. Alors pourquoi pas, oiseau de mauvais augure ? Vous ne pouvez pas nous laisser tranquilles, espérant tout simplement vieillir, objectif inenvisageable pendant très longtemps ?

À l'association, nous écoutons évidemment beaucoup ce que nous disent ou écrivent les familles. Nous les informons - sur la maladie, les consultations - les mettons en relation avec d'autres personnes ayant un parcours similaire, ou des enfants du même âge, etc.

Leur montrer qu'elles ne sont pas seules est indispensable, et que vivre avec ce syndrome est certes difficile, mais possible. Le vécu personnel illustre alors des propos restés jusqu'ici plutôt généraux, et facilite des échanges encore plus directs.

Quand je parle de mes deux opérations de l'aorte, et que je donne mon âge, le silence est éloquent de soulagement. Ou alors, juste un tout petit... « aah... ? », la tonalité de la voix, positive et très discrète. Surtout avec des parents accompagnés de leur enfant ou adolescent, lequel d'ailleurs n'en perd pas une miette.

Certains interlocuteurs ne savent quoi me dire, n'osant exprimer leur réflexion intérieure immédiate que je devine : « alors, c'est vrai, on peut vivre vieux même marfan ! ».

*Il est vrai qu'habituellement on se réjouit rarement que quelqu'un soit vieux... Surtout devant lui ! **Jean-Michel***

Les Plans Maladies Rares 98

La Filière FAVA-Multi 99

Le réseau européen VASCERN 100

Écoute, soutien et information 100

Les Plans Maladies Rares

Le 4 Juillet 2018, le troisième plan national maladies rares français a été officiellement lancé. La France est actuellement le seul pays à être doté de plusieurs PNMR et est leader en Europe.

Le 1^{er} plan national maladies rares (PNMR1) a permis de mobiliser l'ensemble des acteurs du domaine des maladies rares grâce à la forte implication, entre autres, des associations de malades.

Lancé par le ministère de la Santé, le PNMR a structuré une offre de soins de très haut niveau en labellisant des Centres nationaux de Référence Maladies Rares (CRMR) sur tout le territoire national, complétés par des Centres de Compétence Régionaux.

De 2004 à 2007, 131 Centres nationaux de Référence labellisés, dotés d'un budget, ont été désignés par le ministère de la Santé, à la suite de 4 appels d'offre annuels. Le CRMR Marfan a été labellisé en 2004.

De 2008 à 2009, 500 Centres de Compétence Régionaux ont été nommés par les Agences Régionales de l'Hospitalisation sur propositions des CRMR, mais ils n'ont pas été dotés de budgets. 7 centres de compétence Marfan ont été nommés répartis sur le territoire.

Les principaux enjeux de ce PNMR visaient à améliorer et à promouvoir l'équité d'accès au diagnostic, aux soins, et à une prise en charge de qualité, développer l'information, accélérer la recherche et le développement de médicaments orphelins.

Les actions du PNMR1 ont été développées par les acteurs nationaux de la Plateforme maladies rares : Alliance Maladies Rares, AFM Téléthon, Eurordis, Orphanet, Maladies Rares Info Services puis la Fondation Maladies rares.

Obtenu en 2011, grâce à la ténacité et la persévérance des associations, le PNMR2 a amplifié les mesures du PNMR1.

Le PNMR2 a permis de développer et de mutualiser les compétences des différents acteurs en créant des Filières de santé maladies rares (FSMR).

Dans les axes stratégiques du PNMR2 était également inscrite la centralisation des données sur les maladies rares avec la mise en place de la banque nationale de données maladies rares (BNDMR).

En 2017, l'actualisation de la structuration des CRMR a permis la labellisation de 109 réseaux maladies rares identifiant 387 CRMR, 1757 centres de compétence et 83 centres de ressources et de compétences. En ce qui concerne nos pathologies, 4 centres de compétence, dont 1 à La Réunion, sont venus améliorer la prise en charge au plus près des malades et des familles.

Le PNMR3, annoncé lors de la journée internationale des maladies rares le 28 février 2018, a été lancé officiellement le 4 juillet 2018 par les ministères chargés de la Santé et de la Recherche, avec un budget de plus de 777 millions d'euros pour la période 2018-2022.

Ce plan compte 11 axes et a pour priorités :

- la réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques ;
- la mise en place de nouveaux dépistages néonataux et l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit ;
- le renforcement du rôle de coordination des filières ;
- une information renforcée sur des ressources parfois encore méconnues (Orphanet, Maladies Rares Info Services, ...) ;
- le partage des données pour renforcer la recherche avec la création d'entrepôts de données ;
- l'accompagnement des personnes atteintes de handicaps liés à une maladie rare et de leurs aidants ;
- une dynamique européenne soutenue par le rôle moteur de la France dans la recherche sur les maladies rares.

Les filières de santé maladies rares constituent le socle organisationnel du PNMR 3.

La Filière FAVA-Multi

Les filières de santé maladies rares ont été créées suite à l'appel à projet du ministère de la Santé lancé en 2013 dans le cadre du deuxième plan national maladies rares (PNMR) 2011-2016.

Constituée depuis le 1^{er} septembre 2014, **la filière FAVA-Multi a pour vocation** de favoriser les interactions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge des anomalies vasculaires avec atteinte multisystémique, et donc notamment les associations de patients.

Animée par le Pr Guillaume Jondeau, cardiologue, la filière associe les pathologies vasculaires, qu'elles touchent l'aorte, les artères de moyen calibre, les fistules capillaires et les maladies lymphatiques.

La filière a réalisé différents documents d'informations et d'amélioration de la prise en charge du syndrome de Marfan, et cela grâce à la participation active des membres du bureau de l'association MARFANS.

Au-delà des bénéfices concrets et matériaux que sont les documents visant à améliorer l'information sur la maladie, la filière permet de porter la voix des patients, que ce soit auprès des laboratoires de diagnostic et de recherche, des centres de référence/compétence, ou du ministère en charge de la santé.

Ensuite, la filière permet également de favoriser la recherche clinique et fondamentale en facilitant l'entrée des données dans les bases de données (BaMaRa), ou encore en organisant des journées de recherche sur les pathologies regroupées au sein de la filière.

La filière a également pour mission de faciliter l'accès aux soins des patients en diffusant les informations utiles sur l'organisation de la prise en charge des maladies rares.

Faire partie d'une filière de santé maladies rares, c'est faire partie d'un réseau dynamique qui regroupe les professionnels de santé, les acteurs médico-sociaux, les chercheurs, et bien sûr les patients !

Voici quelques actions mises en place par FAVA-Multi pour améliorer la prise en charge des patients :

- rédaction d'un guide de prise en charge pour les patients ;
- réalisation d'un annuaire des professionnels de la prise en charge des pathologies de la filière dans les territoires d'Outre-Mer ;
- coordination de la rédaction des Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Marfan ;
- développement d'un programme de e-learning pour les professionnels de santé sur les maladies rares cardio-vasculaires ;
- organisation de rencontres régionales médico-sociales autour des maladies rares.

Le réseau européen VASCERN

Les ERN : European Reference Networks (Réseaux Européens de Référence pour les maladies rares, complexes et à faible prévalence)

En Europe, 30 millions de personnes souffrent de plus de 6 000 maladies rares ou complexes. Trop souvent, les patients n'ont pas accès à un traitement spécialisé près de chez eux. C'est pourquoi, l'Union Européenne a créé, en 2017, les Réseaux Européens de Référence (ERN), plateformes virtuelles qui rassemblent l'expertise disponible dans l'UE et la met à la disposition de toute la communauté médicale. Grâce aux échanges d'expertise, le savoir-faire médical permettra rapidement aux patients atteints d'une maladie rare, et à leurs proches, dans toute la Communauté Européenne, d'accéder à un diagnostic plus rapide, à de meilleurs traitements et à une amélioration de leur qualité de vie.

Les ERN sont au nombre de 24. **VASCERN** est le réseau créé pour le **suivi des maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique, dont le syndrome de Marfan et syndromes apparentés**. Le Professeur G. Jondeau (cardiologue au Centre de Référence Bichat à Paris) en est le coordinateur et œuvre conjointement avec d'autres spécialistes européens à la réalisation des principaux objectifs au plan européen :

- réduire les délais de diagnostic de la maladie et éviter l'errance médicale ;
- améliorer la connaissance de la maladie auprès des praticiens en médecine générale, des professeurs en médecine et du grand public ;
- réduire les délais de prise en charge durant la période de transition « suivi pédiatrique/suivi adulte » ;
- améliorer la qualité du conseil familial ;

- réduire le nombre de tests redondants, augmenter l'utilisation de tests pertinents pour la maladie ;
- améliorer les connaissances médicales par le partage des expériences et des essais cliniques.

Au sein de chaque ERN, dont VASCERN, des représentants d'organisations de patients ont été invités à intégrer différents groupes de travail. Ils partagent une ambition commune avec les cliniciens et les chercheurs, celle de trouver des réponses pour améliorer les traitements et la qualité de vie des personnes atteintes. L'association MARFANS est présente ainsi que des représentants d'autres associations européennes du syndrome de Marfan et syndromes apparentés (Belgique, Espagne, Pays-Bas, Allemagne, Suède, ...). Ils collaborent avec les professionnels de santé sur différentes thématiques en lien avec les objectifs listés ci-dessus.

Nous vous conseillons la visite du site internet de VASCERN : www.vascern.eu ou de leur page **Facebook**.

Écoute, soutien et information

On constate désormais une mise à disposition massive de l'information sur les maladies rares, pour les malades, les familles et les professionnels de santé.

Orphanet - www.orpha.net

Orphanet est devenu un portail international de références sur Internet permettant l'accès à l'ensemble des informations sur les maladies rares.

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

Il est téléchargeable :

www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

Maladies Rares Info Services - www.maladiesraresinfo.org

Depuis le mois de novembre 2001, Maladies Rares Info Services **répond quotidiennement aux demandes** des personnes malades, de leurs proches et des professionnels de santé.

Une équipe de professionnels, composée de médecins et de scientifiques spécialisés dans les maladies rares, apportent une réponse claire, simple et fiable aux interrogations concernant :

- la compréhension d'une maladie rare ou orpheline ;
- les services médicaux spécialisés ;
- la recherche.

D'après la définition de l'Union Européenne, on appelle "maladie rare" une maladie qui touche moins d'1 personne sur 2000. Une maladie dite "orpheline" est une maladie pour laquelle aucun traitement n'est disponible.

On peut s'exprimer librement et être écouté(e) au cours d'une conversation respectant l'anonymat.

Pour les contacter :

- numéro Azur **0 810 63 19 20**

Le coût est celui d'un appel non surtaxé depuis un poste fixe quand vous ne disposez pas d'un abonnement avec forfait.

- numéro **01 56 53 81 36**

Il offre l'avantage d'être inclus dans les forfaits de portable et les forfaits illimités de téléphone fixe.

Il est possible de dialoguer par téléphone mais aussi par mail et par tchat :

<http://www.maladiesraresinfo.org/contact/par-telephone.html>

France Assos

L'expertise de juristes spécialisés est accessible à tous gratuitement par un simple appel **0 810 004 333** (n° Azur, tarif selon l'opérateur téléphonique)

Et **01 53 62 40 30** (prix d'une communication normale)

<http://www.france-assos-sante.org>

Le réseau associatif

Le réseau associatif est dense et la liste ci-dessous n'est pas exhaustive.

En France :

Association MARFANS : www.assomarfans.fr

En Europe :

Le réseau marfan européen a été créé en 1991, initialement nommé « **European Marfan Support Network** » (EMSN), il s'appelle depuis 2014 « **Marfan Europe Network** » (MEN).

Les pays représentés sont : l'Autriche, la Belgique, le Danemark, la Finlande, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Norvège, la Slovaquie, la Suisse, la Suède, l'Espagne et bien sûr la France.

www.marfan.eu

Dans le monde :

Le réseau marfan mondial « Marfan World » a d'abord été connu sous le nom de « The International Federation of Marfan Syndrome Organizations » (IFMSO).

www.marfanworld.org

Quelques associations dans les pays :

Belgique : www.marfan.be

Allemagne : www.marfan.de

États-Unis : www.marfan.org

Autres sources

Alliance Maladies Rares : www.alliance-maladies-rares.org

Eurordis : www.eurordis.org

Ministère de la Santé : www.sante.gouv.fr

Ministère de la Recherche : www.recherche.gouv.fr

Handicap : www.handicap.gouv.fr

Travail : www.travail-solidarite.gouv.fr

Assurance : www.aeras-infos.fr

Communauté européenne : <http://europa.eu>

Institut des maladies rares : www.institutmaladiestares.netmaladiesrares.net

Haute Autorité de Santé : www.has.fr

Centre National de Référence : www.marfan.fr

Fondation maladies rares : <https://fondation-maladiesrares.org/>

Cette mise à jour a été réalisée par l'**association MARFANS** avec l'aide de médecins spécialisés des centres de consultation qu'elle remercie vivement pour leurs contributions.

**Merci également à La FONDATION GROUPAMA
pour son soutien indéfectible**

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

Association MARFANS
121 rue de la convention 75015 PARIS
Tél. : 01 39 12 14 49 - contact@assomarfans.fr
www.assomarfans.fr

(siège social - Torcy 77200)

Collection **Espoirs** **Maladies Rares**

Donner de l'information sur le syndrome de Marfan est l'une des principales missions de l'association MARFANS. En effet, le syndrome est complexe et il n'est pas toujours aisé, pour les médecins comme pour les personnes atteintes, de le reconnaître puis d'en assurer le traitement.

Ce livret a pour objectif de répondre aux questions que toute personne concernée par le syndrome de Marfan, patient, famille de patient, médecin, se pose.

Nous avons l'immense joie d'en avoir distribué près de 17 000 exemplaires depuis sa première édition en 2004 ! La dernière actualisation du livret date de 2009.

Les progrès de la médecine sont nombreux, améliorant dans notre cas l'espérance de vie mais également la qualité de vie des patients, grâce à une meilleure connaissance de la maladie et à de nouvelles techniques de prise en charge des patients. Grâce au soutien sans faille de la Fondation Groupama, nous sommes fiers de pouvoir vous proposer cette version réactualisée.

J'espère que, comme beaucoup de personnes concernées, vous y trouverez les réponses à vos questions mais aussi de l'espoir, et tous les conseils utiles et nécessaires pour mieux vivre avec les syndromes de Marfan et apparentés.



Stéphanie Delaunay,
Présidente de l'association MARFANS

Association MARFANS

Siège social : 77200 Torcy

Adresse postale : 121 rue de la Convention - 75015 PARIS

Tél. : 01 39 12 14 49

www.assomarfans.fr

contact@assomarfans.fr