

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

Texte du PNDS

Centre de Référence National Marfan et Apparentés

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



Mars 2018

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse destinée au médecin	5
1) Le diagnostic et l'évaluation initiale	5
2) Prise en charge thérapeutique	5
3) Signes d'alerte et PEC des événements évolutifs de la maladie	6
Texte du PNDS	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
2.1 Objectifs	7
2.2 Méthode de travail	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Diagnostic	9
• Arguments cliniques	9
• Arguments paracliniques	9
• Diagnostic différentiel	10
3.4 Etude Génétique	11
3.5 Annonce du diagnostic et conseil génétique	11
4 Prise en charge thérapeutique.....	12
4.1 Objectifs	12
4.2 Professionnels impliqués	12
4.3 Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres	12
• À visée cardiovasculaire	13
• À visée rhumatologique	14
• À visée antalgique	15
• Autres	15
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	15
4.5 Rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience	16
• Kinésithérapie	16
• Psychomotricité chez les enfants	16
• Ergothérapie chez les adultes et les enfants	16
• Dispositifs médicaux	17
4.6 Chirurgie	17
• Chirurgie cardio-vasculaire	17
• Chirurgie orthopédique	18
• Chirurgie ophtalmologique	19
• Autres chirurgies	20
4.7 Grossesse	20
5 Suivi.....	23
5.1 Objectifs	23
5.2 Professionnels impliqués	23
5.3 Suivi clinique	23
5.4 Suivi paraclinique	24
5.5 Hospitalisations	25

6. Environnement scolaire.....	25
Annexe 1 - Liste des participants	26
Annexe 2 - Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients	27
Annexe 3 - Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	30
Annexe 4.A - Critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan.....	31
Annexe 4.B - Critères diagnostique pour le syndrome de Loeys Dietz.....	33
Annexe 5 - Syndrome de Marfan et pratique du sport.....	34
Annexe 6 - Recommandations pour les mesures en échographie cardiaque	36
Annexe 7 - Liens et outils utiles.....	37
Références bibliographiques	38

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DPI	Diagnostic Préimplantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
EOS	Système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de deux images radiographiques
FBN1	Code une protéine appelée fibrilline 1
HAS	Haute Autorité de Santé
INR	International Normalized Ratio : indicateurs de la coagulation sanguine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MFS	Marfan Syndrome
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NGS	Next-Generation Sequencing
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TENS	Appareils de neurostimulation électrique transcutanée

Synthèse destinée au médecin

Les syndromes de Marfan regroupent le syndrome de Marfan classique et les syndromes apparentés. Tous ces syndromes sont des maladies systémiques rares, de transmission autosomique dominante. Ils se caractérisent par une combinaison variable d'atteintes cardiovasculaires, musculo-squelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires et témoignent d'une fragilité du tissu de soutien. Le syndrome de Marfan classique affecte aujourd'hui une population d'environ 1/5 000 individus, soit 12 000 patients en France. Le pronostic vital est dominé par l'atteinte aortique (risque de dissection et de rupture) (23). Le pronostic fonctionnel dépend principalement des atteintes ophtalmologiques et musculo-squelettiques.

1) Le diagnostic et l'évaluation initiale

Le diagnostic de syndrome de Marfan se construit sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques et ne peut être posé ou éliminé qu'après une consultation multidisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence (voir annexe 2). L'annonce du diagnostic fait partie intégrante du processus de prise en charge. Une fois le diagnostic posé, l'établissement du protocole de soins par le médecin référent, qui peut être le médecin traitant, permet l'ouverture du droit à l'ALD.

Les principaux signes cliniques pouvant faire évoquer un syndrome de Marfan ou apparentés sont les suivants : un morphotype évocateur (grande taille avec morphotype longiligne, pectus carinatum ou excavatum, arachnodactylie), une ectopie du cristallin, une dilatation aortique, des pneumothorax récidivants, un antécédent familial de dissection aortique ou une chirurgie d'anévrisme avant l'âge de 45 ans. Une enquête familiale est nécessaire en cas de syndrome de Marfan avéré, comme en cas de dilatation ou dissection aortique isolée.

2) Prise en charge thérapeutique

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

a) Prise en charge cardio-vasculaire

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

b) Prise en charge musculo-squelettique

Chez l'enfant, une supplémentation systématique en vitamine D est recommandée. La croissance sera surveillée pour dépister notamment une scoliose évolutive grave ou encore des troubles des appuis plantaires. A tout âge, les règles hygiéno-diététiques et l'activité physique limitent le risque de déminéralisation osseuse.

Les douleurs symptomatiques de troubles posturaux sont prises en charge par la prescription d'antalgiques et surtout par une rééducation (kinésithérapie et psychomotricité, ergothérapie) permettant également de limiter les conséquences fonctionnelles.

c) Prise en charge médico-sociale

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

d) La prise en charge psychologique

Le patient et sa famille doivent pouvoir bénéficier d'un accès à un suivi psychologique, de l'annonce de la maladie à la fin de vie et ce, en complémentarité avec la relation médecin-patient.

3) Signes d'alerte et PEC des événements évolutifs de la maladie

Une douleur thoracique doit faire évoquer en première intention le diagnostic de dissection aortique puis celui de pneumothorax.

L'apparition brutale de troubles visuels, telle que la perception d'un voile dans le champ visuel, ou encore des douleurs oculaires, imposent une consultation ophtalmologique en urgence. La baisse de l'acuité visuelle ou une gêne oculaire chez l'enfant doivent faire rechercher une ectopie du cristallin.

Contacts utiles : Annexe 7

Texte du PNDS

1 Introduction

Les syndromes de Marfan regroupent le syndrome de Marfan classique et les syndromes apparentés, de découverte plus récente et en perpétuelle évolution. Dans un souci de simplicité et praticité, nous regroupons l'ensemble des pathologies proches dans un même PNDS, même si l'on peut reconnaître dans ce groupe des dizaines de pathologies différentes en fonction du gène en cause et de la sévérité de l'atteinte clinique associée.

Tous ces syndromes sont des maladies rares, de transmission dominante autosomique, dont le pronostic vital est dominé par l'atteinte aortique (risque de dissection et de rupture). Ils peuvent ou non comporter des signes extra-aortiques qui sont parfois au premier plan. La variabilité de la sévérité de l'atteinte des différents systèmes est très frappante. Les signes témoignent d'une fragilité du tissu de soutien (tissu conjonctif) qui affecte différents appareils. Les formes frontières sont fréquentes et posent parfois de difficiles problèmes nosologiques. Les signes cliniques apparaissent tout au long de la vie à un âge variable et peuvent être particulièrement frustes chez l'enfant.

Le syndrome de Marfan classique affecte aujourd'hui une population d'environ 1/5 000 individus soit 12 000 patients en France. Le pronostic fonctionnel dépend des atteintes ophtalmologiques et musculosquelettiques (orthopédiques/ rhumatologiques). Le syndrome de Marfan résulte en règle générale d'une mutation du gène codant pour la fibrilline de type 1, plus rarement d'un gène codant pour une autre protéine (cf infra). L'ectopie du cristallin nécessitant une ablation du cristallin oriente vers une mutation du gène *FBN1*.

Il peut plus rarement s'agir d'une mutation d'un gène codant pour une autre protéine de la matrice extracellulaire (*MFAP5* (4), *FOXE3* (16)), une molécule de la voie de signalisation du TGF bêta (*TGFB2* (5), *TGFB3*, *TGFBR1*, *TGFBR2* (14), *SMAD3* (2)), de gènes codant pour l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse (*MYH11*, *ACTA2* (22), *MYLK*, *PRKG1* (11)) ou enfin des mutations qui perturbent le transit des cellules embryonnaires musculaires lisses de la paroi aortique. Ces mutations peuvent être responsables de formes syndromiques (avec des signes extra-aortiques) ou des formes non syndromiques (dilatation de l'aorte sans autre signes) (15,17).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs

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

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

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

2.2 Méthode de travail

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

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du centre de référence national labellisé, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de compétences. L'association MARFANS a également participé à la réalisation du document.

Ce PNDS s'appuie sur les recommandations émises par la Société Européenne de Cardiologie, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

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

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

De nombreux signes peuvent révéler un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté. Le caractère familial de la pathologie est un argument fort en faveur du diagnostic.

La suspicion d'un syndrome de Marfan chez un patient peut être du domaine du médecin généraliste, devant l'association de signes squelettiques, d'une grande taille, et d'un des signes d'appel de la liste présentée en annexe 4 (critères de Ghent).

Elle est également du domaine du cardiologue ou du cardiopédiatre et du chirurgien cardiaque/vasculaire devant une dilatation ou une dissection aortique (souvent de l'aorte ascendante) survenant chez un sujet jeune et/ou un prolapsus valvulaire mitral dans l'enfance.

Selon les cas, elle peut aussi être du domaine des professionnels suivants :

- Ophtalmologiste devant une ectopie du cristallin souvent dans l'enfance.
- Rhumatologue et/ou orthopédiste et/ou chirurgien thoracique et/ou pédiatre et/ou médecin de médecine physique et réadaptation devant une scoliose ou une grande taille associée à des signes squelettiques.
- Orthodontiste devant un palais ogival, un visage étroit et une rétrognathie.
- Dermatologue devant des vergetures de localisation atypique.
- Pneumologue devant un pneumothorax récidivant (associé ou non à des signes squelettiques).
- Généticien/conseiller en génétique devant une histoire familiale.
- Médecin vasculaire/angiologue devant un anévrisme vasculaire périphérique à un âge jeune

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

3.3 Diagnostic

C'est un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et parfois évolutifs qui permet d'aboutir au diagnostic. La dernière réunion de consensus, centrée sur le syndrome de Marfan classique, est présentée en Annexe 4A.

- **Arguments cliniques**

Les arguments cliniques sont la présence de signes présents dans le cadre du Syndrome de Marfan classique (cf tableau des critères diagnostiques en Annexe 4/A) ou Syndrome de Loeys Dietz (21) (cf tableau Annexe 4B) ou parfois des signes plus rares (arthrose précoce, moya moya, livedo, iris floculi...).

Une fois sur deux, il existe une histoire familiale. Le jeune âge du patient est également un argument en faveur d'une pathologie génétique.

Il est important de savoir évoquer le diagnostic devant des signes squelettiques (scoliose, pectus excavatum ou carinatum, grande taille avec morphotype longiligne et arachnodactylie...), une dilatation aortique ou une dissection aortique à un jeune âge, une ectopie du cristallin, une histoire familiale de dissection aortique voire de mort subite, et de rechercher alors les autres signes de la maladie.

Les signes ophtalmiques sont luxation ou sub-luxation cristallinienne, cataracte, myopie forte et/ou astigmatisme, iridodonésis, stries angioïde rétinienne.

- **Arguments paracliniques**

Systématiques :

- L'échocardiographie doit être réalisée à la recherche d'une dilatation aortique en mesurant les diamètres à des zones standards (sinus de valsalva, jonction sino-tubulaire, aorte ascendante, crosse aortique, aorte thoracique descendante, et aorte abdominale). Le

schéma qui reprend les recommandations pour les mesures en échographie cardiaque est en Annexe 6. L'interprétation des diamètres doit se faire en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et du poids. Les nomogrammes sont disponibles sur le site du centre de référence www.marfan.fr (la plus récente est celle de Campens, il existe également un nomogramme ne prenant que la taille). Ils permettent d'exprimer le diamètre en déviation standard par rapport à la moyenne qui doit figurer dans le compte rendu (z-score).

- La recherche d'une bicuspidie aortique (qui peut être associée à une dilatation aortique) et d'un prolapsus valvulaire mitral doit être systématique, ainsi que la recherche de la persistance du canal artériel, d'une CIA.

- Scanner ou IRM de l'ensemble de l'aorte en cas d'anévrisme de l'aorte découvert à l'âge adulte, quelque soit le niveau de l'anévrisme, pour une évaluation anatomique complète et recherche d'autres localisations d'anévrisme (3,8).
- ECG : un électrocardiogramme doit être réalisé pour la recherche d'anomalies de la repolarisation qui peuvent être associées à un risque d'événement rythmique (anomalies associées au prolapsus valvulaire mitral, QT long).
- L'examen ophtalmologique doit être complet (lampe à fente et fond d'œil). La recherche systématique d'une ectopie du cristallin peut être accompagnée d'une échographie oculaire avec mesure de la longueur axiale (augmentée).
- Des radiographies du rachis en entier de face et de profil avec visualisation des têtes fémorales (de préférence avec le système EOS) à la recherche d'une scoliose (mesure de l'angle de Cobb), d'une anomalie du profil rachidien et d'une protrusion acétabulaire.
- Le dosage de l'homocystéinémie, en l'absence d'une forme familiale.
- Etablissement d'un arbre généalogique par un généticien et/ou un conseiller en génétique.

Optionnels :

- Des radiographies du poignet pour évaluer l'âge osseux en cas de grande taille afin de tenter de prévoir la taille adulte et la nécessité d'un traitement freinateur de la croissance.
- Dans les formes familiales d'anévrismes aortiques et dans les syndromes apparentés Marfan en dehors du syndrome de Marfan classique, une imagerie des vaisseaux cérébraux sera réalisée à l'âge adulte. Elle peut retrouver une tortuosité artérielle (valeur pronostique) ou un anévrisme cérébral.
- Dans le syndrome de Marfan classique un OCT (tomographie en cohérence optique) du segment antérieur et des photographies du segment antérieur en cas de subluxation du cristallin pour surveiller son évolution.

• Diagnostic différentiel

En fonction de la présentation de la maladie, d'autres maladies doivent être différenciées d'un syndrome de Marfan classique, notamment une dilatation aortique familiale ou non, une dilatation aortique en rapport avec une bicuspidie aortique (laquelle peut s'associer à un syndrome de Marfan ou apparenté), un anévrisme dégénératif, d'autres causes de scoliose ou d'ectopie du cristallin (dont l'homocystinurie) et les syndromes apparentés¹. Les frontières entre syndrome de Marfan et syndromes apparentés sont parfois difficiles à préciser d'où l'importance de réaliser une enquête complète et d'envoyer le patient dans un centre de référence/compétences (Annexe 2).

¹ Notamment Syndrome de Beals, de Shprintzen-Goldberg, de Lujan-Fryns, de Loeys-Dietz, homocystinurie.

3.4 Etude Génétique

L'étude génétique en biologie moléculaire est proposée :

- Hors cas particuliers, l'étude moléculaire peut être entreprise en présence d'une suspicion clinique basée au moins sur l'atteinte aortique ou ophtalmologique et d'un autre système. Dans cette situation, l'étude de biologie moléculaire est réalisée pour confirmer le mécanisme moléculaire chez le cas index (première personne reconnue dans une famille) afin de préciser le pronostic, favoriser l'enquête familiale. La recherche de mutation se fait par étude d'un panel de gènes par NGS. Le gène en cause est en générale *FBN1* en cas d'ectopie du cristallin franche.
- Pour déterminer le statut des apparentés du 1^{er} degré (parents, fratrie, enfants), symptomatiques ou non, en recherchant l'anomalie génétique précédemment identifiée chez le cas index (démarche moins lourde sur le plan technique et donc plus rapide). Cette recherche n'est habituellement pas réalisée avant l'âge de 4 ans en l'absence de symptômes car cela ne change pas la prise en charge avant cet âge.
- Aider les patients dans le choix d'un projet parental, permettre le DPN ou le DPI dans le respect des lois de bioéthique.

3.5 Annonce du diagnostic et conseil génétique

Elle doit être organisée par un centre spécialisé ou des structures ou des professionnels en lien avec les centres spécialisés existants. L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu précisant l'information délivrée apparaît essentiel.

Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient. L'annonce du diagnostic, ou la confirmation du diagnostic de syndrome de Marfan ou d'un syndrome apparenté nécessite l'intervention d'un psychologue clinicien.

Si une cause génétique est identifiée, le conseil génétique est réalisé lors d'une consultation de génétique clinique qui permettra d'établir l'arbre généalogique de la famille et de les informer sur le risque de transmission à la descendance et de l'information à transmettre à la parentèle (ou aux apparentés).

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

Dans le cadre d'une grossesse un DPN ou DPI peut être proposé (voir partie 4.7 Grossesse).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Proposer une prise en charge pour prévenir les complications et traiter les symptômes existants.
- Soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique et une prise en charge médicosociale au patient et à son entourage.

4.2 Professionnels impliqués

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

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

La prise en charge est multidisciplinaire, faisant intervenir :

- Des médecins :
 - Recours systématique : cardiologue, ophtalmologiste, rhumatologue et/ou orthopédiste, pédiatre, généticien.
 - Recours optionnel, selon le besoin : les médecins spécialistes appropriés, notamment : pneumologue (19), chirurgien cardiaque, chirurgien vasculaire, médecin vasculaire, angiologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien viscéral, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), endocrinologue, neurologue, dermatologue, gynécologue, obstétricien, radiologue, médecin de centre antidouleur, dentiste, orthodontiste.
- Les professionnels paramédicaux :
 - Kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, podologue et/ou podorthésiste, orthoprothésiste, orthophoniste, conseiller en génétique, infirmier, diététicien, psychologue.
 - Les professionnels du secteur médico-social, notamment assistant socio-éducatif, selon les besoins.
- Pour la prise en charge psychologique à visée de soutien, non systématisée, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien.

4.3 Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres

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

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible², en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a fait l'objet d'une recommandation

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée³.

Voir avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L.162.-17-2-1.

- **À visée cardiovasculaire**

Le traitement limite la dilatation aortique et le risque de dissection

Recommandé dès la confirmation du diagnostic de syndrome de Marfan ou de syndrome apparenté :

- en cas de dilatation aortique,
- sans dilatation aortique dès l'âge de 4 ans en présence d'une mutation.

Le traitement médical est à poursuivre après une chirurgie cardiaque et au cours de la grossesse. Il ne doit pas être arrêté après l'accouchement (20).

Les molécules

Bêta-bloquants (hors AMM):

- Seul médicament dont le bénéfice sur l'évolution de la dilatation aortique est démontré (pas de bénéfice avec les sartans ou les IEC).
- L'étude initiale randomisée a été réalisée avec le propranolol : la fréquence cardiaque était limitée à 110 au pic de l'effort ce qui indique un bêta-blocage complet. La molécule utilisée le plus souvent actuellement est le bisoprolol, sans étude spécifique avec cette molécule. La dose recommandée est la dose pleine (10 mg à 20 mg de bisoprolol par exemple chez un adulte). Chez l'enfant la dose dépend du poids et de la tolérance, qui peut être dès que possible du bisoprolol (Cardensiel®) en débutant à 1.25 mg/jour.

³ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Inhibiteurs calciques bradycardisants :

- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêta-bloquants (asthme sévère) (hors AMM) l'alternative est le VERAPAMIL LP ou chlorydrate de Verapamil, 240 mg/j LP chez l'adulte ou de 1 à 3 mg/kg/dose, en 2 à 3 prise/j chez l'enfant asthmatique sévère à partir de 5 ans.

Autres traitements préventifs

Aucun autre traitement n'a montré son bénéfice, notamment les inhibiteurs du système rénine angiotensine, IEC. Les sartans n'ont pas non plus démontré leur efficacité malgré un engouement initial basé sur des résultats d'études sur l'animal.

Traitement anticoagulant chez les porteurs de valve mécanique

Traitement par antivitamine AVK. Les anticoagulants oraux directs ne peuvent être utilisés chez les porteurs de valve mécanique.

Prévention de l'endocardite

Antibiotiques à titre prophylactique pour la prévention d'endocardite en cas de prothèse valvulaire, d'antécédent de chirurgie valvulaire ou d'endocardite selon les recommandations de la société européenne de cardiologie. Le prolapsus valvulaire mitral isolé n'est pas une indication à une antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse.

• À visée rhumatologique

- **Chez l'enfant et l'adolescent** : une supplémentation systématique en vitamine D est conseillée pendant la croissance. Des apports optimaux en calcium doivent être assurés, par l'alimentation de préférence, en raison d'un risque d'ostéopénie. La pratique d'une activité physique régulière est bénéfique pour l'acquisition du capital osseux.
- **Chez l'adulte** : l'entretien de la masse osseuse passe par des règles hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée, limitation des toxiques, pratique d'activités physiques).
- **A la ménopause**, une évaluation du statut osseux peut être faite par la réalisation d'une ostéodensitométrie. Selon le résultat et l'évaluation des facteurs de risque de fracture, un traitement à visée osseuse, notamment un traitement hormonal de la ménopause (THM) pourra être discuté au cas par cas.
- **A tout âge, en cas de survenue de fractures**, un bilan osseux est nécessaire avec réalisation d'une ostéodensitométrie et d'un bilan biologique. Après correction d'une éventuelle carence vitamino-calcique, un traitement à visée osseuse (bisphosphonates ou autre traitement de l'ostéoporose) pourra être indiqué selon l'évaluation des facteurs de risque.

Appareillage

- **Pendant la croissance** : en cas de scoliose évolutive, ou de pathologie du plan sagittal (cyphose), ou de déformation du thorax (pectus), un traitement par corset peut être indiqué.
- Les douleurs rachidiennes ou localisées en lombaire doivent faire rechercher de façon systématique une dystrophie rachidienne de croissance, une spondylolyse pour lesquelles un corset peut être proposé, le plus souvent associé à une prise en charge en kinésithérapie (cf

infra). L'adaptation du mobilier scolaire ou utilisé quotidiennement au domicile est indispensable afin d'accompagner la croissance de la colonne vertébrale et de limiter les contraintes en position assise.

Ce traitement par corset sera associé à une prise en charge en kinésithérapie.

- **Chez l'adulte** : un appareillage (collier cervical, ceinture ou corset rigide ...) peut être prescrit en cas de douleur du dos avec un retentissement fonctionnel.

Reconditionnement à l'effort

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'évaluation des capacités musculaires est réalisée dans les services spécialisés de MPR (médecine physique et de réadaptation) à la recherche d'un déconditionnement musculaire, source de fatigue et de douleurs qui perturbent la qualité de vie. En cas de déconditionnement avéré, une prise en charge à titre de renforcement musculaire (en interdisant tous les efforts isométriques) pourra être proposée en libérale ou dans les services de MPR ou de cardiologie.

- **À visée antalgique**

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

- **Autres**

Du fait d'une ostéopénie fréquente chez l'enfant et l'adulte, des apports optimaux de calcium et de vitamine D doivent être assurés.

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

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Divers professionnels de santé (médecin, infirmier(e), conseiller(e) en génétique, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue clinicien(e), assistant(e) social(e)) interviennent dans l'éducation thérapeutique, avec le concours de l'assistant(e) socio-éducatif pour ce qui relève de son champ de compétences.

Cette éducation thérapeutique doit contribuer à l'implication active du patient et de son entourage. Elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement du patient.

Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient, à l'égard duquel accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

L'éducation porte sur la pathologie et ses complications, les traitements disponibles ou potentiels, les effets indésirables éventuels des traitements, la planification des bilans de routine ou le dépistage de complications éventuelles (dissection, pneumothorax, décollement de la rétine...). Elle comprendra aussi les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et l'orientation vers les organismes (dont les associations) pouvant aider le malade et son entourage à faire valoir leurs droits.

Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion 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 et à éviter.

L'éducation thérapeutique comporte une éducation sur les types d'efforts physiques qui sont autorisés et conseillés, les sports permis et interdits notamment chez l'enfant pour les activités sportives qui peuvent être réalisées ou non dans le cadre scolaire (cf. Annexe 5).

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

Les patients peuvent utilement bénéficier de l'aide, de l'accompagnement et du soutien proposés par une association de patients dédiée et agréée.

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

La médecine physique et de réadaptation par son approche globale et pluridisciplinaire (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, professeur d'activités physiques adaptées...) permet de lutter activement contre les douleurs articulaires, musculaires, neuropathiques (Cf Infra).

- **Kinésithérapie**

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

- **Psychomotricité chez les enfants**

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

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

L'ergothérapie se justifie :

- Dès qu'une gêne apparaît dans la vie quotidienne, de loisir ou professionnelle ou à l'école.
- Pour les essais de matériels, de mobiliers (scolaires, professionnels ou du domicile) et d'aides techniques.
- Pour aider les équipes de proximité à la mise en place de matériels : aide au choix et formation à l'utilisation.

- **Dispositifs médicaux**

- Dispositif de neurostimulation électrique transcutanée (TENS) en cas de douleurs chroniques rebelles.
- Semelles orthopédiques sur mesure en cas de pied plat, chaussures thérapeutiques sur mesure.
- Orthèses pour les articulations douloureuses et/ou déformées.
- Corset pendant la croissance en cas de scoliose évolutive ou de pathologie du plan sagittal, Collier cervical, ceinture ou corset en cas de rachialgies.
- Appareils d'orthodontie.
- Appareillage spécifique si apnée du sommeil : pression positive continue (durant le sommeil).
- Équipement optique (lunettes, lentilles de contact) si aphakie, anisométrie, myopie forte, astigmatisme prononcé, kératocône.

4.6 Chirurgie

- **Chirurgie cardio-vasculaire**

Préventive

De l'aorte ascendante : (adaptée des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2014 (7))

- Le diamètre à partir duquel la chirurgie est pratiquée dépend de sa valeur absolue (50 mm en règle), mais aussi de son évolution (une augmentation rapide de plus de 3 mm en un an, vérifiée par 2 techniques en l'absence d'augmentation de la taille corporelle (enfant ou adolescent), de l'histoire familiale (antécédent de dissection avec une aorte peu dilatée), du gène muté et du phénotype. Le but de la chirurgie est de remplacer la partie initiale de l'aorte, la plus fragile.
- Ceci se fait, en règle générale, en conservant la valve aortique du patient (plastie de l'aorte ascendante) ou en y associant un remplacement valvulaire aortique, généralement par une valve mécanique, mais possiblement par une bioprothèse (intervention de Bentall). Quelle que soit la technique chirurgicale, la prévention de l'endocardite d'Osler devient nécessaire après la chirurgie (13).
- La préservation de la valve doit être la règle dans le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés quand elle est possible. La technique chirurgicale est plus délicate techniquement et doit donc être réalisée par un chirurgien qui en a l'expérience. Le risque est l'apparition d'une fuite aortique qui peut nécessiter une nouvelle intervention.
- La présence d'une valve mécanique nécessite la prise à vie d'un traitement anticoagulant par AVK et sa surveillance régulière par INR qui doit être maintenu en règle entre 2 et 3 pour la valve aortique (cf ALD 5).
- Après la chirurgie cardio-vasculaire, le traitement par bêtabloquant doit être maintenu et la prévention de l'endocardite doit suivre les recommandations européennes (13).

- Pour prévenir l'endocardite infectieuse en cas de prothèse valvulaire et d'antécédent d'endocardite, un état dentaire satisfaisant doit être maintenu, ainsi que cutanée en évitant les piercings.

De l'aorte descendante

La chirurgie de l'aorte thoracique descendante n'est nécessaire que lorsque l'aorte se dilate au-delà d'une valeur qui n'est généralement atteinte qu'après qu'une dissection soit survenue. Ainsi après dissection de l'aorte descendante le diamètre aortique doit être mesuré au moins une fois par an par, de préférence, un scanner injecté ou par IRM.

Cette chirurgie, qui est associée classiquement à un risque important de paraplégie et de mortalité, bénéficie des nouvelles techniques endovasculaires. Une prise en charge hybride chirurgicale et endovasculaire doit être discutée au cas par cas dans des centres experts et entraînés au sein de réunions multidisciplinaires associant cardiologues, radiologues, anesthésistes, chirurgiens thoraciques et vasculaires et chirurgiens cardiaques. Les recommandations récentes sont en faveur d'une intervention pour un diamètre de 60 mm mais les indications sont moins claires chez les patients Marfan.

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

De la valve mitrale

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

Chirurgie en urgence

En cas de dissection de l'aorte ascendante, une chirurgie en urgence est nécessaire dans tous les cas. La chirurgie est envisagée éventuellement dans un second temps en cas de dissection de l'aorte descendante avec dilatation de celle-ci.

• Chirurgie orthopédique

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

L'évolution des déformations rachidiennes dans le syndrome de Marfan est plus fréquente que dans la population générale. La scoliose évoluée définie, par un angle de Cobb dépassant 45° en thoracique ou lombaire ou 35° en thoraco lombaire, constitue une indication chirurgicale d'arthrodèse vertébrale.

Elle s'adresse à des patients qui sont arrivés en période de croissance pubertaire mais peut être décidée également à l'âge adulte.

L'objectif est de corriger et stabiliser définitivement le segment rachidien atteint par la déformation rachidienne.

Elle associe une correction instrumentale par tiges et une arthrodèse par greffe.

Une scoliose sévère résistante au traitement par corset en période de croissance infantile peut nécessiter un traitement chirurgical précoce par une technique de stabilisation sans fusion.

S'agissant de déformations rachidiennes particulières, avec un risque de complications mécaniques plus élevées, sa prise en charge relève d'équipes spécialisées et nécessite un bilan pré opératoire spécifique, en particulier en raison de la fréquence des ectasies dures.

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

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

Thorax

Deux anomalies sont principalement rencontrées : le thorax en entonnoir et le thorax en carène.

La gêne n'est qu'esthétique sauf exception.

Le thorax en carène déforme le thorax vers l'avant : dans l'enfance il peut être traité par un corset.

A la fin de la croissance et à l'âge adulte, la chirurgie donne de bons résultats. Il est évidemment possible de ne pas traiter, rappelons que le préjudice n'est qu'esthétique.

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

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

Hanche

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

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

• Chirurgie ophtalmologique

- On envisage une opération du cristallin lorsque la vision diminue à cause d'une (sub)luxation du cristallin, ou qu'il existe une mobilité trop importante du cristallin. La chirurgie est réalisée en urgence si le cristallin est totalement luxé dans le vitré ou en chambre antérieure.
- Une mise en place d'un implant cristallinien est envisagée au cas par cas chez l'adulte, mais est controversée chez l'enfant.
- L'ablation du cristallin et la myopie peuvent entraîner des décollements de la rétine qui seront traités par chirurgie.

- **Autres chirurgies**

Chirurgie viscérale pour hernie, chirurgie pulmonaire pour pneumothorax récidivant.

4.7 Grossesse ⁴

- **Suivi**

Chez les femmes atteintes d'un syndrome de Marfan la grossesse est associée à un sur-risque de dissection aortique dont il faut informer les femmes en âge de procréer.

Il est recommandé de réaliser une évaluation pré-conceptionnelle, et de s'assurer qu'un bilan a été réalisé dans un centre de référence / compétences avant la grossesse.

On conseille l'accouchement dans une maternité de niveau 3 (traitement bêta-bloquants et risque aortique) qui a l'habitude de prendre en charge des patientes atteintes d'un syndrome de Marfan (dans un centre hospitalier avec un service de chirurgie cardiaque).

En deçà de 40mm de diamètre aortique maximal une grossesse peut-être menée avec un risque raisonnable si :

- La patiente est sous bêta-bloquants (ou inhibiteurs calciques en cas d'intolérance aux bêta-bloquants). Ce traitement bêta-bloquants doit impérativement être poursuivi au cours de la grossesse et du post-partum. Les bêta-bloquants les plus efficaces contre-indiquent l'allaitement d'après les données du Centre de Référence sur les Agents Teratogènes. Seul le propranolol est compatible avec l'allaitement. Cependant un changement de bêta-bloquant au profit de propranolol exposerait les patientes à un sur-risque de dissection.
- Les pédiatres seront informés du traitement par bêta-bloquants (de la mère) afin de mettre en place la surveillance adaptée pour les nouveaux-nés durant les premiers jours suivant la naissance (fréquence cardiaque, glycémies...)
- La patiente est surveillée régulièrement :
 - Consultation cardiologique systématique en centre spécialisé et surveillance échographie trimestrielle, puis mensuelle au dernier trimestre, puis à 1 et 6 mois en post-partum.
 - La réduction des flux sanguins placentaires sous bêta-bloquants justifie de renforcer la surveillance fœtale, surveillance échographique fœtale tous les mois à partir du 6^{ème} mois de grossesse, afin de dépister les retards et insuffisances de croissance fœtale qui peuvent à eux seuls constituer une indication de naissance avant 37SA.
- L'accouchement peut en principe avoir lieu par voie basse (la décision est individualisée et est à discuter avec les gynécologues-obstétriciens) (1). Sa date peut être programmée et anticipée afin de limiter les risques qui sont surtout observés au cours du 3^{ème} trimestre.

⁴ Voir aussi « Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté » - Agence de la Biomédecine : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-pour-la-prise-en-charge-d-une-grossesse-chez-une-femme-presentant-un-syndrome-de-marfan-ou-apparente.pdf>

Au-delà de 45 mm de diamètre aortique, la grossesse est contre-indiquée en l'état et une intervention chirurgicale aortique préventive peut être proposée, en sachant que :

- 1) la nécessité d'une chirurgie précoce témoigne d'une atteinte aortique sévère qui peut également entraîner une dissection de l'aorte descendante
- 2) la chirurgie sera au mieux une plastie aortique, associée au remplacement de l'aorte ascendante. En cas de plastie impossible, on mettra une bioprothèse aortique qui nécessitera une nouvelle chirurgie de remplacement valvulaire après une dizaine d'année en moyenne.

Entre 40 et 45 mm, il est impossible de faire des recommandations générales, et il faut une discussion au cas par cas en fonction du gène muté, de l'histoire familiale, de l'évolution du diamètre aortique au cours des dernières années.

- **DPN (Diagnostic Pré Natal)**

Toute demande de DPN est présentée devant le CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) quelle que soit la forme de la pathologie quand la demande du couple est faite. Certains couples peuvent exprimer leur souhait de ne pas transmettre la maladie à leur descendance. Le caractère rare de ces demandes nécessite de bien entendre la demande parentale.

Un diagnostic prénatal peut être proposé :

- lorsqu'une mutation classée pathogène ou probablement pathogène a été identifiée chez le parent porteur d'un syndrome de Marfan,
- si la demande du couple a été évaluée en pluridisciplinaire (généticien, gyneco-obstetrien du CPDPN, psychologue), afin de leur expliquer la variabilité d'expression de la maladie, le risque psychologique secondaire à une interruption de grossesse, les modalités d'interruption de grossesse,
- si le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et le laboratoire acceptent la demande,
- après une période de réflexion pour le couple

Dans ce cas, une biopsie de trophoblaste peut être proposée à partir de 13 SA.

- **DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire)**

Lorsque la mutation est connue, que l'atteinte aortique permet la grossesse et que le couple ne souhaite pas prendre le risque de transmettre la pathologie à leur enfant, un DPI est possible à conditions que :

- en cas de forme sporadique, à conditions que les prélèvements des parents soient possibles, le DPI est théoriquement possible. En 2018 le centre de DPI de Strasbourg le propose.
- en cas de formes familiales, le DPI est possible. 2 centres le proposent en 2018 : Nantes et Strasbourg,
- la femme doit avoir moins de 38 ans et une réserve ovarienne suffisante,
- le spermogramme doit être également bon,

Si ces critères sont remplis le généticien/conseiller en génétique écrit une lettre au centre de DPI expliquant la demande en joignant les résultats génétiques du patient et de sa famille (parents) en cas de forme familiale (6).

Lorsque les demandes sont acceptées et que la technique se déroule parfaitement, le délai actuel est supérieur à un an entre l'ouverture du dossier et l'insémination.

- **Accouchement**

Si la situation cardiaque maternelle est stable, le terme idéal d'accouchement se situe vers 37SA afin de réduire le risque de dissection aortique plus important en fin de grossesse.

Entre 37 et 38SA, un déclenchement de l'accouchement, si besoin précédé d'une maturation cervicale, sera proposé. L'aide à l'expulsion (forceps, ventouse) n'est pas systématique et permet de réduire les efforts maternels.

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

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

- les possibilités d'analgésie péridurale ou de rachianesthésie en cas de matériel d'ostéosynthèse dans la région lombaire (scoliose opérée)
 - la présence d'une ectasie durale sur une IRM médullaire pendant la grossesse afin d'anticiper le risque de brèche dure-mérienne responsable d'intenses céphalées dans le post-partum.
- Dans tous les cas, le contrôle des variations tensionnelles est essentiel pour réduire le risque de dissection aortique.

5 Suivi

5.1 Objectifs

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

5.2 Professionnels impliqués

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

5.3 Suivi clinique

Le suivi annuel comprend :

- Chez tous les patients un examen clinique et une échocardiographie.
- Chez les enfants un examen clinique bi-annuel (pédiatre pour suivi de la croissance et des signes orthopédiques tels que scoliose, pectus excavatum ou carinatum, pieds plats, troubles de la motricité fine), un examen ophtalmologique.
- En fonction des signes présentés par le patient, le suivi sera adapté :
 - Rhumatologique,
 - Evaluation par un médecin MPR (Médecine Physique et Réadaptation) pour le suivi neuro-moteur, cognitif, scolaire et professionnel,
 - Orthopédique,
 - Orthodontique,
 - Ophtalmologique.

5.4 Suivi paraclinique

- **Examens biologiques**

Selon le traitement médical, notamment INR si antivitamine K (AVK), cf. ALD 5.

Une surveillance par Coagucheck® (appareil portatif pour mesure par ponction capillaire au bout du doigt de l'INR) est possible et prise en charge pour les patients porteurs d'une valve mécanique.

Ce dispositif est remboursé après éducation du patient ou de sa famille.

- **Autres examens**

Suivi cardio-vasculaire

- Échographie cardiaque et aortique au moins annuelle, plus souvent s'il existe une évolution rapide du diamètre aortique ou si une indication opératoire se discute.
- Électrocardiogramme (ECG) et éventuellement holter/ECG selon le besoin.
- Imagerie de l'aorte et/ou de l'ensemble des vaisseaux dont les indications et la périodicité sont détaillés ci-dessous. Au mieux, un scanner injecté synchronisé à l'ECG est recommandé mais une angio-IRM peut également être réalisée.

De l'aorte

- au moment du diagnostic chez les adultes ou au moins une fois à l'âge adulte pour disposer d'une imagerie de référence. Cet examen est à compléter par une imagerie des autres vaisseaux en cas de syndrome de Marfan apparenté non lié à une mutation FBN1
 - Pour conforter la mesure d'un diamètre aortique douteux sur l'échocardiographie ou en cas de doute sur l'évolution du diamètre.
 - Tous les ans après dissection de l'aorte descendante pour surveiller l'évolution du diamètre aortique.
 - En cas de chirurgie aortique :
 - pour confirmer le diamètre échographique avant l'intervention
 - un scanner de référence post opératoire (après 3-6 mois)
 - un scanner tous les 5 ans pour juger de la qualité du montage et vérifier l'évolution du reste de l'aorte thoraco-abdominale au cours du temps en l'absence de dissection aortique résiduelle.
 - En urgence en cas de suspicion de dissection aortique.
 - La réalisation d'un scanner ou IRM systématique tous les 5 ans peut se justifier.

Des vaisseaux périphériques :

- Par échographie-doppler de préférence, en cas de découverte d'un anévrisme artériel de façon annuelle.

Suivi ophtalmologique

- Examen ophtalmologique systématique annuel si le premier examen révèle une luxation, sinon tous les 3 ans.

- Suivi à poursuivre après intervention chirurgicale (risque de décollement de rétine, de glaucome, et de déplacement de l'implant, surtout chez les enfants, si un implant a été mis en place)

Autres suivis

- Radiographie pulmonaire voire un scanner thoracique en cas de doute sur un pneumothorax et pour rechercher un emphysème et des bulles apicales en cas de point d'appel clinique.
- Âge osseux pour l'évaluation de la croissance chez l'enfant.
- Radiographie du rachis en entier (avec visualisation des têtes fémorales), de face et de profil, si possible dans le système EOS, au moindre doute clinique sur un trouble de la statique rachidienne, à renouveler régulièrement chez l'enfant pendant la croissance en cas d'anomalie visible même minime.
- Ostéodensitométrie en cas de fragilité osseuse clinique (survenue de plusieurs fractures sans traumatisme important) à la recherche d'une ostéoporose.
- Evaluation des apports vitamino-calciques et bilan biologique phosphocalcique en cas de fragilité osseuse.
- Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) en cas de dyspnée ou de scoliose sévère.
- Polysomnographie en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil, hypersomnie diurne, fatigue.

5.5 Hospitalisations

De jour : pour la réalisation d'un bilan standard complet, un hôpital de jour qui regroupe les différents intervenants est une bonne solution.

Classique au cours des complications : cardiaque, ophtalmologique, orthopédique...

6. Environnement scolaire

Dans le cas où un enfant ou un étudiant est porteur d'un syndrome de Marfan, un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place avec la médecine scolaire si sa condition médicale le nécessite, soit en raison d'une grande fatigabilité soit en raison de ses limitations fonctionnelles. Il peut également se discuter d'aménagements pédagogiques (accès prioritaires en salle d'examen, tiers-temps, dispense de sport...).

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

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

Annexe 1 - Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Guillaume Jondeau, Centre de référence Syndrome de Marfan et apparentés, Hôpital Bichat, Service de Cardiologie, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris,

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteur

P^f Guillaume Jondeau, cardiologie, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

D^r Martine Barthelet, cardiologie, Lyon

D^r Laurence Bal-Theoleyre, cardiologie, Marseille

D^r Jean-Claude Bernard, médecine physique et réadaptation (MPR) à orientation pédiatrique, Lyon

D^r Claire Bouleti, cardiologie, Paris

D^r Agnès Bourgeois Moine, gynécologie, Paris

D^r Tiffany Busa, pédiatrie, Marseille

Dr Isabelle Courtois, rhumatologie, St Etienne,

Dr Céline Denis, médecin généraliste, Bondy

Dr Jean-Paul Depoix, anesthésie, Paris

D^r Antoine Desvergée, médecine physique et de réadaptation, Caen

Dr Serge Doan, ophtalmologiste, Paris

D^r Yves Dulac, cardiopédiatrie, Toulouse,

D^r Sophie Dupuis-Girod, génétique clinique, Lyon

D^r Thomas Edouard, pédiatrie, Toulouse

P^f Laurence Olivier- Faivre, génétique clinique, Dijon

D^r Sébastien Gaertner, médecine vasculaire, Strasbourg

D^r Marion Gérard, génétique clinique, Caen

P^f Pascal Guggenbuhl, rhumatologie, Rennes

D^r Eve Hadjadj, ophtalmologie, Marseille

D^r Fabien Labombarda, cardiologie, Caen

D^r Damien Lanéelle, médecine vasculaire, Caen

Mme Maud Langeois, conseillère en génétique, Paris

P^f Bruno Leheup, génétique, Nancy

D^r Olivier Milleron, cardiologie, Paris

Mme Paulette Morin, association MARFANS

D^r Caroline Ovaert, cardiologie pédiatrique, Marseille

P^f Stéphane Zuily, médecine vasculaire, Nancy

Déclarations d'intérêt

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

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

Centre de Référence

Paris - Pr Guillaume Jondeau

Centre national de référence Marfan

Hôpital Bichat

Consultation Marfan – 6e étage Nord

46, rue Henri Huchard - 75018 Paris

Tél. : 01 40 25 68 11

marfan.secretariat.bch@aphp.fr

Centres Constitutifs

Marseille – Dr Laurence Bal –Theoleyre/ Dr T. Busa

Consultation multidisciplinaire pour le syndrome de Marfan et syndromes apparentés

Centre Aorte Timone

C.H.U. Hôpital de la Timone Adultes

264 rue Saint-Pierre

13385 Marseille Cedex 5

Tél. : 04 91 38 80 92/04 91 38 47 08

Toulouse - Dr Yves Dulac/Dr Thomas Edouard

Consultation multidisciplinaire pour le syndrome de Marfan et syndromes apparentés

Hôpital des Enfants de Purpan

330, av. De Grande-Bretagne

31300 Toulouse

Tél. : 05 34 55 86 38

Centres de Compétences

Bordeaux - Dr Sophie Naudion

C.H.U. Groupe Hospitalier Pellegrin

Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux

Service de Génétique Médicale

Tél. : 05 56 79 59 52

Caen - Dr Damien Lanéelle / Dr Fabien Labombarda

C.H.U côte de Nacre

Centre de Compétences maladie de Marfan et apparentés

Avenue de la Côte de Nacre

14033 Caen

Tél. : 02 31 06 53 27

Dijon - Pr Laurence Olivier-Faivre
Hôpital d'Enfants – Pédiatrie 1
Centre de Génétique
10, Bd de Ml de Lattre de Tassigny
BP 77908 21079 Dijon cedex
Tél. : 03 80 29 53 13

La réunion - Dr Marie-Line Jacquemont
CHU la Réunion site GHSR
Génétique Médicale - Pôle femme-mère-enfant
BP 350-97448 SAINT PIERRE CEDEX
Tél. : 02 62 35 91 47
Secrétariat : Mme Reine-Guy TOURBE Tél. : 02.62.35.91.49
rea.neonat@chu-reunion.fr

Lille - Dr Pascal Delsart
C.H.R. Lille
2 Avenue Oscar Lambret
59000 Lille
Tél. : 03 20 44 43 65
Fax : 03 20 44 40 78

Lyon – Dr Dupuis-Girod
Service de Génétique
Centre de Compétences maladie de Marfan et apparentés
Filière FAVA-Multi
Hôpital Femme-Mère-Enfant - Bâtiment A1 - 1er étage
Groupe Hospitalier Est
59, boulevard Pinel
69677 BRON
Tél : 04 27 85 65 25
sophie.dupuis-girod@chu-lyon.fr

Nancy - Pr Zuily
Consultation multidisciplinaire pour le syndrome de Marfan et syndromes apparentés
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux
Service de Médecine Vasculaire
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre les Nancy cedex
Tél. : 03 83 15 36 14
s.zuily@chru-nancy.fr

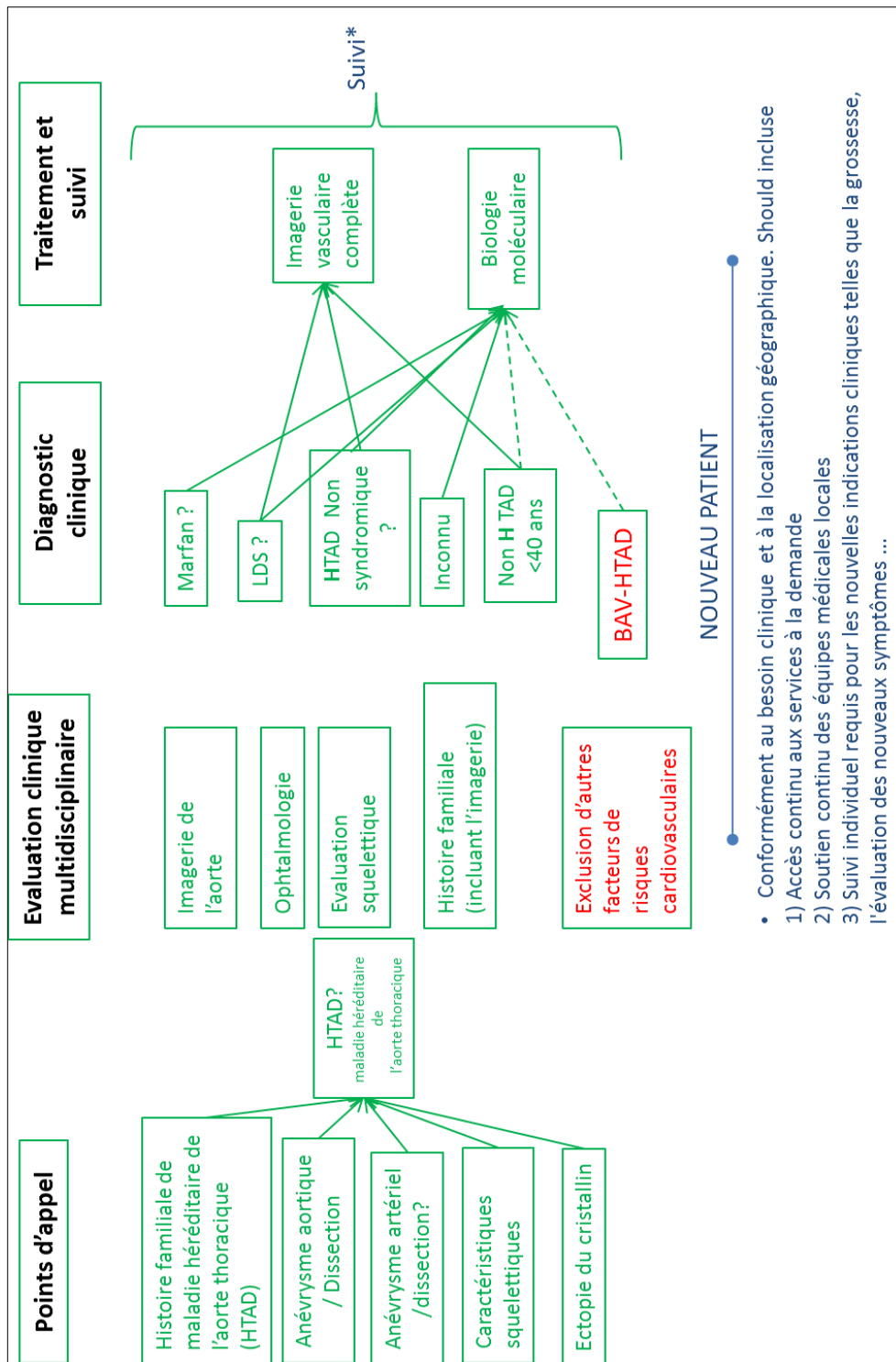
Nantes- Dr Laurianne Le Gloan
CHU de Nantes Institut du thorax
Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires.
Boulevard du Professeur Jacques Monod
44093 Nantes cedex 1
Tél. : 02 40 16 50 23

Rennes - Pr Sylvie Odent
C.H.U. Hôpital Sud
Service de Génétique
16 Bd de Bulgarie – B.P. 90347
35203 Rennes cedex 2
Tél. : 02 99 26 67 44
Fax : 02 99 26 67 45

Strasbourg - Dr Sébastien Gaertner
C.H.U. Nouvel hôpital civil
Maladies vasculaires
1 Place de L'Hôpital
67000 Strasbourg
Tél. : 03 69 55 06 36 ou 05 83

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

Annexe 3 - Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 4.A - Critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan

(Révision 2010, Loeys 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 <i>FBN1</i> Score systémique ≥ 7 [*]
	Ectopie du cristallin ET présence d'une mutation <i>FBN1</i> précédemment associée à une dilatation aortique

4 scénarios 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 ≥ 2.0 chez les sujets ≥ 20 ans ou ≥ 3.0 chez les sujets < 20 ans) [*] Ectopie du cristallin Score systémique ≥ 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 Loeys-Dietz ou un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, sinon tester en première intention *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* et *COL3A1*.

Score systématique

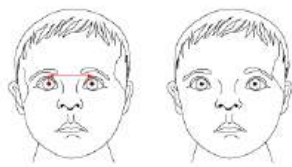
Signes cliniques	points
Signe du poignet ET du pouce	3
Signe du poignet OU du pouce	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	1
Déformation de l'arrière-pied	2
Pieds plats	1
Pneumothorax	2
Ectasie durale	2
Protusion acétabulaire	2
Segment supérieur/inférieur < 0.86 ET envergure/taille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

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

Annexe 4B - Critères diagnostiques pour le syndrome de Loeys Dietz

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

Système	Signes
Craniofaciale	- Hypertélorisme (1) - Luvette bifide (2) - Fente palatine - Craniosynostose
Squelettique	- Pied bot - Malformation cervicale et / ou instabilité
Cutané	- Peau translucide (3) - Cicatrices dystrophiques (3)
Vasculaire	- Tortuosité Aortique (5) - Tortuosité des vaisseaux du cou (4)



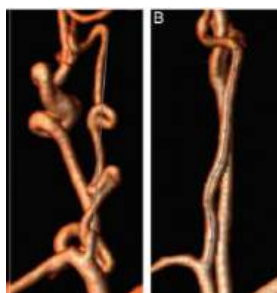
(1) Hypertélorisme



(2) Luvette bifide



(3) Peau translucide, cicatrices dystrophiques



(4) Tortuosité des vaisseaux du cou



(5) Tortuosité Aortique

Annexe 5 - Syndrome de Marfan et pratique du sport

Les deux grands types de sport :

- Les exercices dynamiques (isocinétiques) s'accompagnent d'une modification de la longueur des muscles et d'un mouvement des articulations, mais la force intramusculaire générée est peu importante. La marche, la natation en sont des exemples. Au cours de ces efforts, il faut que l'oxygène libéré au niveau du muscle squelettique qui participe à l'exercice soit maximal. Les vaisseaux périphériques se dilatent, si bien que la pression artérielle s'élève peu malgré l'augmentation du débit cardiaque. La pression appliquée sur la paroi aortique n'est donc que peu élevée.

- À l'opposé, les efforts statiques (isométriques) supposent une grande force avec peu de mouvement. L'haltérophilie en est l'archétype. Au cours de ces efforts très intenses de courte durée, la compression musculaire 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.

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.

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

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

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.
- Porter plusieurs fois de petites charges est préférable à porter une fois une grosse charge.
- D'éviter de tester ses limites

Voici une liste des sports et leur degré de contre-indication :

Autorisés sans restriction :

Golf – Billard – Bowling – Cricket – Tir à la carabine – Tir à l'arc- Yoga – Tai chi.

Autorisés en loisirs :

Ping-pong – Marche – Footing – Bicyclette – Natation – Plongée avec bouteille – Équitation – Voile – Baseball – Volleyball – Danse.

Autorisés avec les enfants :

Football – Tennis en double – Jeux de volants.

Interdits :

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

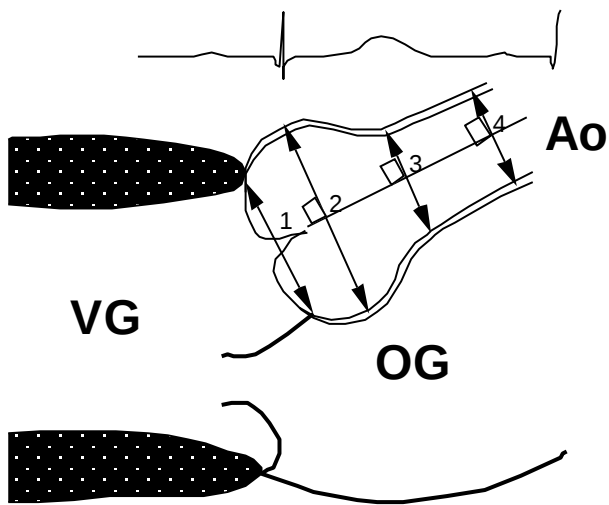
En résumé

La maladie de Marfan s'accompagne d'une faiblesse de la paroi aortique qu'il faut éviter de soumettre à de trop fortes contraintes. Il est possible de pratiquer les sports d'endurance sans esprit de compétition. Les sauts et les chocs de ballons sur la tête engendrent des risques de luxation du cristallin et de décollement de rétine.

En revanche, les sports de force pratiqués en apnée sont contre-indiqués (même en amateur) de même que les sports de combat.

Le plus important est de comprendre la raison de cette limitation et de l'appliquer à soi-même, quel que soit le sport que l'on pratique

Annexe 6 - Recommandations pour les mesures en échographie cardiaque



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

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

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

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

www.marfan.fr

Annexe 7 - Liens et outils utiles

POUR TOUTES INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES :

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

Références bibliographiques

- 1: Allyn J, Guglielminotti J, Omnes S, Guezouli L, Egan M, Jondeau G, Longrois D, Montravers P. Marfan's syndrome during pregnancy: anesthetic management of delivery in 16 consecutive patients. *Anesth Analg*. 2013 Feb;116 (2):392-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182768f78. Epub 2013 Jan 9. PubMed PMID: 23302979.

- 2: Aubart M, Gobert D, Aubart-Cohen F, Detaint D, Hanna N, d'Indya H, Lequintrec JS, Renard P, Vigneron AM, Dieudé P, Laissy JP, Koch P, Muti C, Roume J, Cusin V, Grandchamp B, Gouya L, LeGuern E, Papo T, Boileau C, Jondeau G. Early-onset osteoarthritis, Charcot-Marie-Tooth like neuropathy, autoimmune features, multiple arterial aneurysms and dissections: an unrecognized and life threatening condition. *PLoS One*. 2014 May 7; 9(5):e96387. doi: 10.1371/journal.pone.0096387. eCollection 2014. PubMed PMID: 24804794; PubMed Central PMCID: PMC4012990.

- 3: Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas MC, Detaint D, Arnoult F, Vahanian A, Jondeau G. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:22-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.086. Epub 2015 Jan 29. PubMed PMID: 25705006.

- 4: Barbier M, Gross MS, Aubart M, Hanna N, Kessler K, Guo DC, Tosolini L, Ho-Tin-Noe B, Regalado E, Varret M, Abifadel M, Milleron O, Odent S, Dupuis-Girod S, Faivre L, Edouard T, Dulac Y, Busa T, Gouya L, Milewicz DM, Jondeau G, Boileau C. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am J Hum Genet*. 2014 Dec 4;95(6):736-43. doi:10.1016/j.ajhg.2014.10.018. Epub 2014 Nov 26. PubMed PMID: 25434006; PubMed Central PMCID: PMC4259978.

- 5: Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, Varret M, Prakash SK, Li AH, d'Indy H, Braverman AC, Grandchamp B, Kwartler CS, Gouya L, Santos-Cortez RL, Abifadel M, Leal SM, Muti C, Shendure J, Gross MS, Rieder MJ, Vahanian A, Nickerson DA, Michel JB; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Go Exome Sequencing Project., Jondeau G, Milewicz DM. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2012 Jul 8; 44(8):916-21. doi: 10.1038/ng.2348. PubMed PMID: 22772371; PubMed Central PMCID: PMC4033668.

- 6: Coron F, Rousseau T, Jondeau G, Gautier E, Biquet C, Gouya L, Cusin V, Odent S, Dulac Y, Plauchu H, Collignon P, Delrue MA, Leheup B, Joly L, Huet F, Thevenon J, Mace G, Cassini C, Thauvin-Robinet C, Wolf JE, Hanna N, Sagot P, Boileau C, Faivre L. What do French patients and geneticists think about prenatal and preimplantation diagnoses in Marfan syndrome? *Prenat Diagn*. 2012 Dec;32(13):1318-23. doi: 10.1002/pd.4008. Epub 2012 Nov 13. PubMed PMID: 23147988.

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

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

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

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

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

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

- 18: Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015 Aug 21; 36(32):2160-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv151. Epub 2015 May 2. PubMed PMID: 25935877.
- 19: Neuville M, Jondeau G, Crestani B, Taillé C. [Respiratory manifestations of Marfan's syndrome]. *Rev Mal Respir*. 2015 Feb; 32(2):173-81. doi: 10.1016/j.rmr.2014.06.030. Epub 2014 Nov 6. Review. French. PubMed PMID: 25765122.
- 20: Omnes S, Jondeau G, Detaint D, Dumont A, Yazbeck C, Guglielminotti J, Luton D, Azria E. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Sep; 122(3):219-23. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.04.013. Epub 2013 Jun 28. PubMed PMID: 23810486.
- 21: Pyeritz R, Jondeau G, Moran R, De Backer J, Arbustini E, De Paepe A, Milewicz D. Loeys-Dietz syndrome is a specific phenotype and not a concomitant of any mutation in a gene involved in TGF- β signaling. *Genet Med*. 2014 Aug; 16(8):641-2. doi: 10.1038/gim.2014.63. PubMed PMID: 25093568.
- 22: Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H; Montalcino Aortic Consortium., Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Jun; 8(3):457-64. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000943. Epub 2015 Mar 10. PubMed PMID: 25759435; PubMed Central PMCID: PMC4601641.
- 23: Samadi A, Detaint D, Roy C, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, Milleron O, Raoux F, Meuleman C, Hvass U, Hamroun D, Beroud C, Tubach F, Boileau C, Jondeau G. Surgical management of patients with Marfan syndrome: evolution throughout the years. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Feb; 105(2):84-90. doi: 10.1016/j.acvd.2012.01.001. Epub 2012 Feb 22. PubMed PMID: 22424326.