

## Pathogenèse : 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**

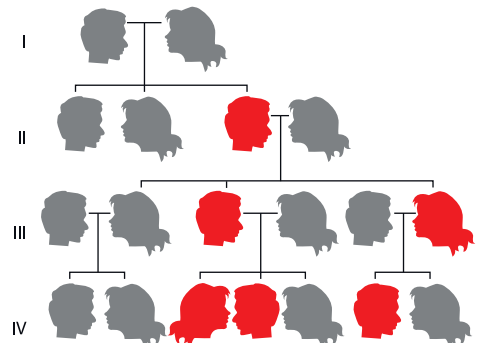
Maladie génétique issue de chromosomes autosomes qui peut être transmise par un seul parent.

### 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.



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.

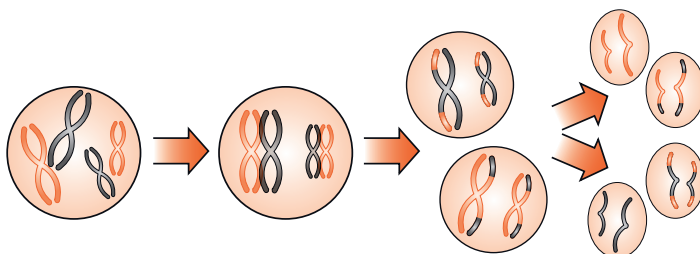
Il semble que les pères âgés aient plus de risques que les autres de voir un de leurs spermatozoïdes muter. Lorsqu'un enfant de deux parents indemnes est atteint du syndrome, il y a un risque sur 10 000 que son petit frère ou sa petite sœur soit également atteint(e), comme pour n'importe quelle naissance 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

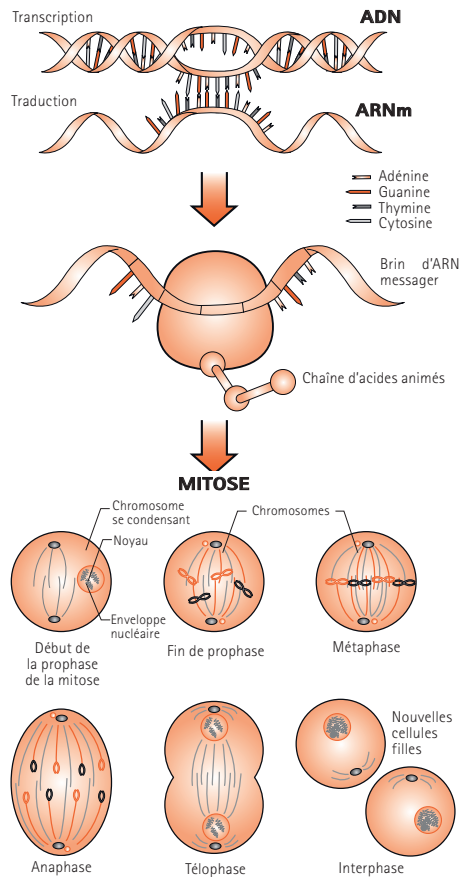
Gène en grec veut dire donner naissance. C'est en 1956 que le nombre de chromosomes est défini.

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.



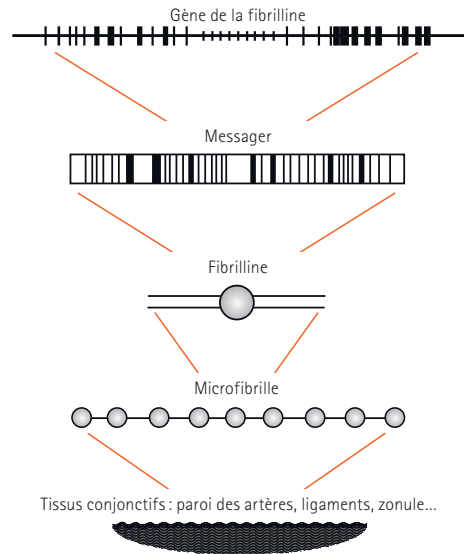
La cellule peut alors produire une protéine modifiée qui ne remplit pas correctement, voire pas du tout, sa fonction biologique. Il arrive aussi que la mutation empêche tout simplement la synthèse de la protéine.

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).