

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1509

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Rémi VINCENT

Le 24 Janvier 2020

Impact du génotype sur la progression de la pathologie aortique
dans les syndromes de Marfan et Loeys-Dietz

Directeur de thèse : Docteur Yves DULAC

JURY

Monsieur le Professeur Philippe ACAR
Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ
Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD
Monsieur le Docteur Yves DULAC
Monsieur le Docteur Olivier PATAT

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
		Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
		Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
		Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
		Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
		Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
		Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
		Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
		Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
		Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
		Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque		
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	P.U. Médecine générale	
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	Professeur Associé Médecine générale	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. ABITTEBOUL Yves	
M. GAME Xavier	Urologie	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Professeur Associé en Neurologie	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	Mme MALAUDAUD Sandra	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOUA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Remerciements

Monsieur le Professeur Philippe ACAR,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Cardiologie pédiatrique, Toulouse

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et d'en présider le jury.

Je vous remercie pour la formation que vous m'avez offerte.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Cardiologie, Toulouse

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie pour la formation que vous m'avez apporté en m'accueillant au sein de votre équipe.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD

*Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Endocrinologie, Génétique,
Maladies Osseuses Constitutionnelles, Obésité et Gynécologie médicale de l'enfant, Toulouse*

Tu me fais l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je te remercie pour ta gentillesse et ton implication dans la formation des internes.

Je te prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Yves DULAC,

Praticien Hospitalier, Cardiologie pédiatrique, Toulouse

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir guidé et corrigé durant la rédaction de cette thèse.

Merci pour ton implication dans ma formation et mon projet.

Je te prie de trouver dans ces lignes ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Olivier PATAT,

Praticien Hospitalier, Génétique, Toulouse

Tu me fais l'honneur de juger ce travail en participant au jury de cette thèse

Merci pour ta gentillesse et ta pédagogie.

Je te prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Merci à ma famille,

À mes parents, qui m'ont soutenu et accompagné au cours de ces années. Je vous suis éternellement reconnaissant de m'avoir porté jusqu'à ce point. Votre amour sans faille et votre confiance me sont précieux.

À mes sœurs, Claire et Camille, toujours à mes côtés depuis le premier jour. Je suis très fier de vous. Que la distance qui nous sépare ne m'éloigne pas de votre sourire et votre bonne humeur.

À Mamie pour ton amour inconditionnel, ton enthousiasme et ton partage de chaque instant.

À mes grands-parents partis trop tôt et qui auraient aimé être à nos côtés pour ce moment. J'espère me montrer digne de votre estime. Vous nous manquez.

À mes parrain et marraine, présents à mes côtés à chaque étape de la vie.

À Louis, mon filleul pour ton humour, ta joie de vivre et ton sourire. Je serai toujours là pour toi.

À Adèle, pour ta présence, ta sérénité et ton soutien à mes côtés. Merci pour tous ces moments de bonheur, il nous en reste tellement à partager.

Merci à mes amis,

Aux plus vieux, Alexandre, Flavien, Guillaume, Quentin, Thibault, Tristan, Vincent pour tous ces moments partagés aux quatre coins du monde. Les retrouvailles sont plus rares avec la distance mais le plaisir ne faiblit pas. Merci d'avoir été présents à chaque instant dans les bons comme les mauvais moments.

Aux Toulousains, rencontrés à l'internat ou au gré des rencontres, Arthur, Claire, Fanny, Marc Antoine, Ophélie, Clémence, Pierre, Lucyle, Manu, Delphine pour ces belles soirées de partage.

Aux grosses têtes, l'humour et le second degré qui m'accompagnent chaque jour.

Merci à mes co internes, qui ont partagé mon quotidien durant ces quatre années,

À cette promo d'enfer, Adéla, Bastien, Cécile, Clémentine, Julie, Justine, Lucie, Manon, Marine et Thibault. Je n'ai pas eu la chance de partager un semestre avec chacun d'entre vous mais les souvenirs sont bien présents. Merci pour tous ces moments dans cet hôpital des enfants. Merci pour ces bières du vendredi soir et vos conseils.

Aux collègues parisiens, Alexandra, Clémence, Emilie, Gaspard, Marie-Amélie et Marion grâce à qui ce semestre intense loin des bases m'a permis de découvrir la cardiologie pédiatrique de Necker avec le sourire.

À Lilian, Aurélie, Anne Sophie, Pierre, Mathieu, Marie, Charlène, Adrien, Alice, Camille, Clémence, Lucyle, Pierre pour avoir réussi à allier travail et bonne humeur à Toulouse, Auch et Montauban.

À mes maitres et formateurs,

À l'équipe de cardiologie pédiatrique de Toulouse, Philippe Acar, Yves Dulac, Khaled Hadeed pour m'avoir transmis votre passion de la cardiologie pédiatrique et me permettre de poursuivre ce chemin à vos côtés.

À l'équipe de gastro entérologie, hépatologie, maladies métaboliques et diabétologie, Jean Pierre Olives, Emmanuel Mas, Pierre Broué, Anne Breton, Claire Le Tallec, Carole Morin, Guy Touati, Maëva Talvard pour votre enseignement et votre confiance.

Aux pédiatres d'Auch, Valérie Asensio, Jean Pierre Duquesne, Abdelatif Allia, Houda Kamali - Anxionnaz, Barbara Lesourd pour votre accueil, votre formation et votre enthousiasme. Le Gers garde une place spéciale pour moi.

Aux pédiatres de Montauban, Sabine Charpentier, Françoise Cascarigny, Aurélie Bridier, Ariane Meunier, Pierre Moulin pour ce stage très riche et formateur tant sur le plan humain que professionnel.

À l'équipe de néonatalogie de Toulouse, Nathalie Montjoux, Isabelle Glorieux, Mélinda Benard, Corinne Assouline, Sandra Lescure, Sabine Alcayde, Julie Abbal, Margot Nau, Odile Dicky, Emilie Jourdes pour m'avoir fait découvrir cet univers si particulier et important de la pédiatrie.

À l'équipe de cardiologie pédiatrique de l'Hôpital Necker, Damien Bonnet, Fanny Bajolle, Marilyne Lévy, Dialla Khraiche, Lucile Houyel, Franck Iserin, Antoine Legendre, Alice Maltret, Cristina Raimondo de m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Je vous remercie pour la formation et l'expérience que vous m'avez apportées.

À l'équipe de réanimation pédiatrique, Marie Odile Marcoux, Sonia Pelluau, Martine Roques Gineste, Sophie Breinig, Lionel Berthomieu, Romain Amadieu, pour ce dernier semestre d'internat. J'ai énormément appris à vos côtés dans la joie et la bonne humeur.

À tous ces chefs de cliniques et assistants qui m'ont accompagné au cours de ces quatre ans. Zahra, Mathilde, Aitor, Clément, Nabil, Olivier, Sophie, Delphine, Marine, Marie, Virginie, Cathou, Sandy, merci. Je ne serai pas le même sans votre formation et vos conseils.

Merci à Fernanda, Carole et Caroline pour votre aide précieuse dans ce travail.

À toutes les équipes paramédicales qui m'ont accueilli et fait grandir. Les internes comme les patients vous doivent beaucoup. Gardez le sourire.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Table des matières

Liste des abréviations	16
I. Introduction.....	17
A. Syndrome de Marfan.....	17
1. Historique.....	17
2. Epidémiologie	17
3. Présentation clinique	18
4. Spécificité pédiatrique	28
5. Critères diagnostiques	29
B. Syndrome de Loeys-Dietz	34
C. Diagnostics différentiels	37
1. Syndromes apparentés	37
2. Diagnostics différentiels	38
3. Anévrismes familiaux de l'aorte thoracique	39
D. Génétique.....	41
1. Syndrome de Marfan	41
2. Syndrome de Loeys-Dietz	44
E. Physiopathologie	45
1. Fibrilline 1.....	45
2. Transforming growth factor β	46
3. Corrélation Génotype phénotype.....	48
F. Prise en charge.....	50
1. Prise en charge cardiovasculaire	50
2. Prise en charge des autres atteintes.....	53
3. Prise en charge spécifique pédiatrique	54
4. Suivi	55
5. Prévention.....	55
6. Grossesse	56
7. Prénatal.....	57
II. Matériel et Méthode.....	58
Critères d'inclusion	58
Données recueillies.....	59
Statistiques	60
Ethique.....	60

III. Résultats.....	61
1. Caractéristiques de la population.....	61
Caractéristiques génétiques	61
Caractéristiques cardiovasculaires	61
Suivi.....	62
2. Comparaison des syndromes de Marfan et Loeys-Dietz	64
3. Comparaison des différents génotypes des syndromes de Marfan et Loeys-Dietz.....	66
4. Comparaison des sexes.....	68
5. Autres résultats.....	69
IV. Discussion.....	70
V. Conclusion	74
VI. Bibliographie	76

Liste des abréviations

AA: Aorte Ascendante

ALK: Activin receptor Like Kinase

BSA: Body Surface Area

cb-EGF: calcium binding Epidermal Growth Factor

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

DN: Dominant Négatif

DS: Déviation Standard

EGF: Epidermal Growth Factor

FBN1: Fibrilline de type 1

FBN2: Fibrilline de type 2

HI: Haplo Insuffisance

LDS: Syndrome de Loey-Dietz

LLC: Long Latent Complex

LTBP1: Latent Transforming Growth Factor β binding protein 1

MFS: Syndrome de Marfan

SLC: Small Latent Complex

SMAD 3: Similar Mothers Against Decapentaplegic 3

SoV: Sinus of Valsalva

TAA: Thoracic Aortic Aneurysm

TGF β : Transforming Growth Factor β

TGF β R (1 et 2): Transforming Growth Factor β Receptor (1 et 2)

I. Introduction

A. Syndrome de Marfan

1. Historique

Gabrielle, jeune fille de cinq ans fut la première description de ce qui deviendra avec le temps la maladie de Marfan. Antonin Bernard Jean Marfan décrivit en effet pour la première fois en 1896, lors d'une réunion de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le cas de Gabrielle, 5 ans, qui présentait « une déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement »¹. Cette première publication de dolichosténomélie préfigurait la maladie à laquelle il allait donner son nom. Il semblerait que paradoxalement la jeune Gabrielle souffrait d'une arachnodactylie contracturante (syndrome de Beals), maladie proche du tableau clinique du syndrome de Marfan affiné par la suite.

Antonin Bernard Jean Marfan est né en 1858 à Castelnaudary. Il débute ses études de Médecine à Toulouse en 1877 puis part pour Paris au moment de l'externat. Il sera nommé médecin des Hôpitaux de Paris en 1892 et travaillera dans différents hôpitaux parisiens. Considéré comme l'un des pères de la pédiatrie en France, il contribua à de nombreuses avancées et travaux sur l'allaitement, les maladies infantiles, la tuberculose et créa l'assistance sociale et la protection maternelle infantile. Il poursuivit ses recherches sur la dolichosténomélie dont les observations se multiplièrent et publia un mémoire en 1938, dix ans après sa retraite, dans lequel il décrivait la pénétrance complète et son caractère familial suspectant déjà une mutation génétique.

Il mourut à Paris en 1942 à l'âge de 84 ans.

2. Epidémiologie

La prévalence du syndrome de Marfan est estimée entre 1/3000 et 1/5000 mais probablement sous-estimée. Cela représente approximativement 12 000 patients en France. Il est retrouvé à travers l'ensemble du monde sans préférence ethnique ou de genre. L'espérance de vie des patients atteints a longtemps été réduite en raison de l'atteinte cardiovasculaire mais les progrès faits quant à sa définition nosologique, son dépistage notamment génétique et l'amélioration des prises en charge ont permis de rétablir une espérance de vie proche de celle de la population générale².

3. Présentation clinique

Depuis les premières descriptions par le Professeur Marfan, la sémiologie s'est enrichie. Il s'agit d'une pathologie affectant de multiples organes avec une grande variabilité clinique.

A. Atteinte ophtalmologique

La maladie de Marfan est responsable de plusieurs types d'atteintes au niveau du globe oculaire. La principale est la subluxation, ou ectopie du cristallin, signe majeur en faveur de la maladie au niveau de l'œil, qui est présente dans environ 60% des cas. A un stade plus avancé, il peut apparaître une luxation. En effet, dans la maladie de Marfan, la zonule se relâche du fait des modifications de la fibrilline et provoque généralement une luxation supérieure du cristallin. Au stade débutant de subluxation, la vision peut être tout à fait normale, sans aucun signe fonctionnel et le dépistage régulier est crucial dans le suivi de ces patients. L'évolution de cette ectopie est généralement assez lente.

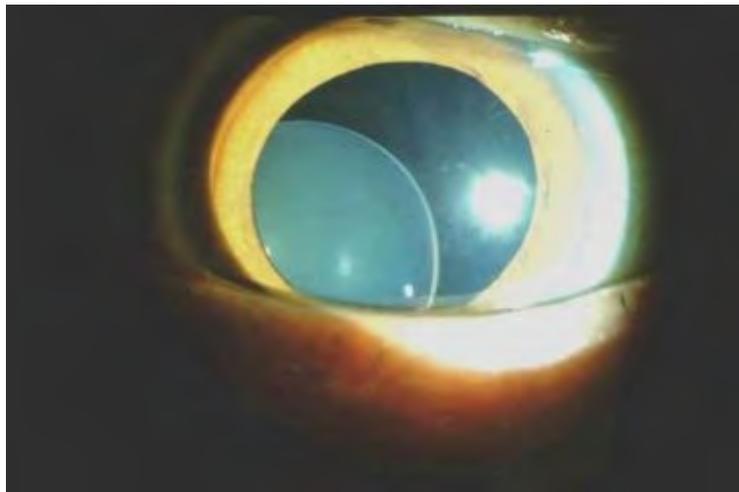


Figure 1 : Ectopie du cristallin²³

La myopie, par augmentation de la longueur du globe oculaire, lorsqu'elle est forte, peut être à l'origine de complications à type de décollements de rétine. Elle se caractérise par un jeune âge d'apparition et une progression rapide. Une myopie supérieure à 3 dioptries est prise en compte dans le calcul du score systémique. D'autres signes mineurs sont décrits comme l'aplatissement de la cornée, qui n'a pas de traduction pathologique et l'hypoplasie de l'iris. Par ailleurs, les patients porteurs d'un syndrome de Marfan présentent un risque majoré de glaucome et de cataracte précoce.

B. Atteinte cardiovasculaire

L'atteinte cardio-vasculaire conditionne le pronostic et fait la gravité du syndrome de Marfan. Avant que les prises en charge actuelles ne soient mises en place, 90% des patients présentant un syndrome de Marfan mourraient de complications cardio-vasculaires (dissection et rupture aortiques, insuffisance aortique ou mitrale aboutissant à l'insuffisance cardiaque) à un jeune âge³.

1. La dilatation aortique

L'aorte initiale se dilate, typiquement en « bulbe d'oignon », ce qui aboutit progressivement à la formation d'un anévrisme. La dilatation aortique est définie par un diamètre supérieur à + 1,96 déviation standard au-dessus des diamètres prédits pour l'âge et la surface corporelle. Sa prévalence est estimée entre 70 et 80% chez l'adulte⁴ comme chez le grand enfant⁵. Dans le syndrome de Marfan, la dilatation maximale est le plus souvent au niveau du sinus de Valsalva.

La valeur du diamètre aortique et sa croissance dépendent du sexe, du poids, de la taille et de l'âge. La croissance du diamètre du sinus de Valsalva est d'environ 1,1 mm par décennie dans la population générale adulte⁶, et les études ont montré que chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan elle était en moyenne de 0,5 à 1 mm/an chez l'adulte⁷. Cependant, l'apparition et l'évolution de cette dilatation sont extrêmement variables d'un patient à l'autre.

Naturellement, un anévrisme connaît une croissance asymptomatique, progressive et variable jusqu'à ce que la paroi soit fragilisée et que l'intima se rompe généralement entre le sinus et l'aorte ascendante aboutissant à la dissection aortique. En dehors de fragiliser la paroi, la dilatation peut entraîner une fuite au niveau de la valve aortique en modifiant la géométrie des feuillets valvulaires. Cette fuite augmente avec la dilatation de l'aorte initiale.

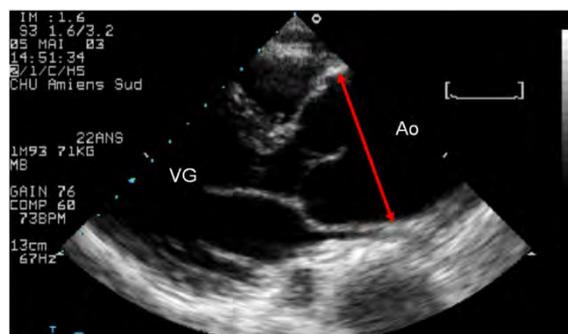
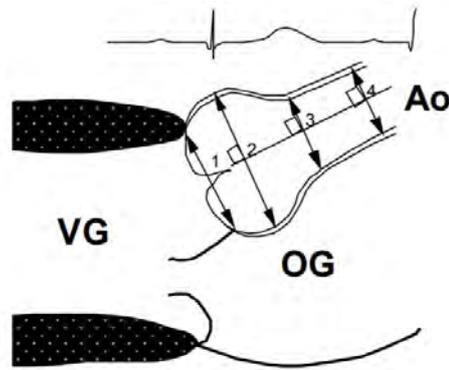


Figure 2 : Echographie cardiaque bidimensionnelle chez un patient atteint d'une maladie de Marfan avec insuffisance aortique modérée et franche dilatation de l'aorte ascendante prédominant au niveau du sinus de Valsalva (flèche rouge)

Les recommandations^{8,9} de prises en charge de ces syndromes nécessitent des mesures standardisées des diamètres aortiques dont les préconisations sont résumées dans la figure 3. Les mesures doivent être prises en coupe parasternale grand axe, en fin de diastole, parallèlement au plan valvulaire aortique.



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)

Figure 3 : Recommandations pour les mesures aortiques en échographie cardiaque⁸

De plus, il a été nécessaire d'établir des tables de références pour les valeurs des diamètres aortiques ainsi que des Z scores, qui expriment l'écart en déviation standard par rapport à la valeur moyenne de la population générale. Compte tenu de la variation des diamètres aortiques en fonction de l'âge, de la surface corporelle et du sexe, différentes études ont proposé des courbes de référence¹⁰, chez l'enfant¹¹, comme chez l'adulte¹². L'étude la plus récente¹³ a été menée par l'équipe de l'hôpital universitaire de Gand et a permis l'obtention d'équations estimant les valeurs normales supérieures et les Z scores aortiques en fonction du sexe à partir d'une cohorte de patients caucasiens entre 1 et 85 ans (figure 4). L'étude de cette population a mis en évidence plusieurs éléments :

- La croissance des diamètres aortiques est plus importante avant l'âge de 15 ans en raison de la croissance globale des enfants.
- Au-delà de 15 ans la croissance au niveau du sinus de Valsalva est de 0,11 +/-0,5 mm/an pour les hommes et 0,09 +/-0,4 mm/an pour les femmes. Ces valeurs sont semblables à celles retrouvées dans d'autres études¹⁴.
- Les diamètres aortiques sont en moyenne plus élevés de 2,4 mm chez les hommes que les femmes indépendamment de l'âge et de la surface corporelle.

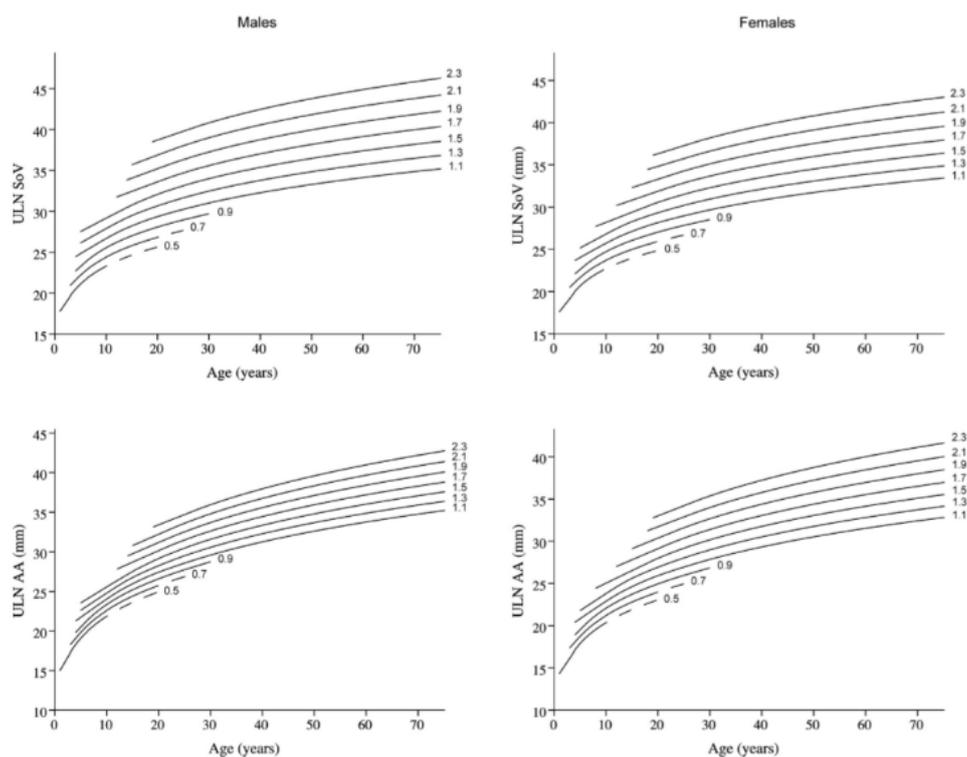


Figure 4 : Nomogrammes des valeurs normales supérieures des diamètres aortiques au niveau du sinus de Valsalva et de l'aorte ascendante en fonction de la surface corporelle selon Dubois et de l'âge pour les hommes et les femmes¹⁴

Aortic Level	Gender	Upper Limit of Normal Equation	Z-score Equation
SoV	Male	$10^{(1.108 + 0.136 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.099 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0381)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.108 + 0.136 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.099 \times \text{BSA}_{DB}))/0.0381$
	Female	$10^{(1.115 + 0.137 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.094 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0388)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.115 + 0.137 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.094 \times \text{BSA}_H))/0.0388$
AA	Male	$10^{(1.100 + 0.129 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.091 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0421)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.100 + 0.129 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.091 \times \text{BSA}_{DB}))/0.0421$
		$10^{(1.112 + 0.132 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.080 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0427)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.112 + 0.132 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.080 \times \text{BSA}_H))/0.0427$
	Female	$10^{(1.033 + 0.188 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.070 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0431)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.033 + 0.188 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.070 \times \text{BSA}_{DB}))/0.0431$
		$10^{(1.038 + 0.187 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.068 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0433)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.038 + 0.187 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.068 \times \text{BSA}_H))/0.0433$
		$10^{(1.001 + 0.177 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.086 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0453)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.001 + 0.177 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.086 \times \text{BSA}_{DB}))/0.0453$
		$10^{(1.006 + 0.172 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.087 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0450)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.006 + 0.172 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.087 \times \text{BSA}_H))/0.0450$

AA = ascending aorta; BSA_{DB} = BSA calculated with the Dubois and Dubois formula; BSA_H = BSA calculated with the Haycock formula; SoV = sinuses of Valsalva.

Figure 5 : Equations déterminant les valeurs supérieures de la normale et les Z scores de l'aorte thoracique en échocardiographie 2 dimensions pour les hommes et les femmes¹⁴

Sur le plan histologique, l'analyse des pièces anatomiques des patients atteints de syndromes de Marfan ou apparentés ne diffère pas de celle d'autres causes d'anévrismes aortiques et retrouve une nécrose média-kystique aussi appelée dégénération de la média. Cette lésion histopathologique associe une fragmentation des fibres élastiques, une perte de cellules musculaires lisses et l'accumulation d'une substance amorphe basophile (protéoglycanes) donnant l'aspect pseudo kystique.

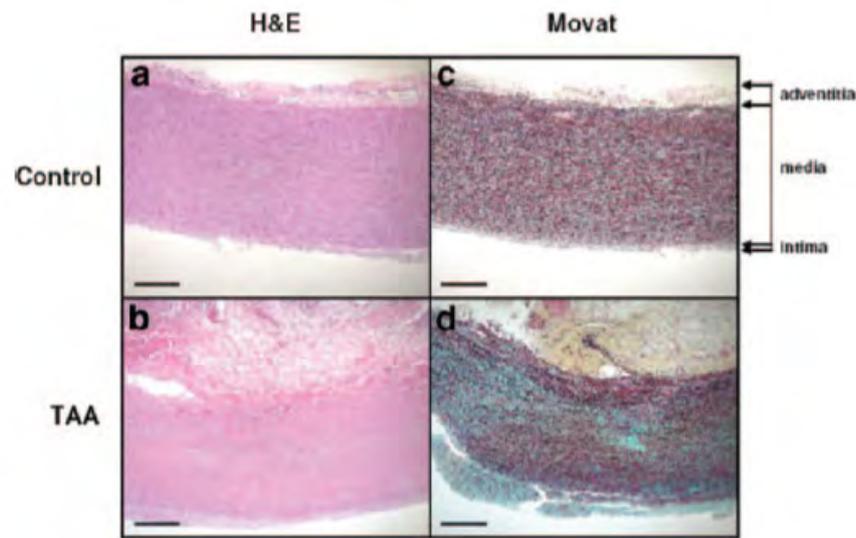


Figure 6 : Coupe histologique de paroi aortique d'un sujet normal (control) et d'un sujet présentant un anévrisme de l'aorte ascendante (TAA). Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) et au pentagone de Movat (Movat)⁹¹.
Grossissement x40

2. La dissection aortique

La dissection aortique est le risque majeur du syndrome de Marfan. Elle correspond à une rupture de l'intima qui provoque un flux de sang intramural, séparant les différentes portions de la paroi aortique. Un double chenal se crée ainsi avec un vrai chenal correspondant à la lumière physiologique de l'aorte et un faux chenal, situé dans la paroi. Ce faux chenal peut communiquer avec le vrai chenal à différents niveaux ou être borgne. Il entraîne une compression du vrai chenal et peut provoquer une ischémie en aval. Plusieurs classifications ont été proposées afin d'évaluer le pronostic et d'adapter la prise en charge thérapeutique. La plus utilisée est la classification de Stanford (figure 7) qui évalue l'extension de la dissection aortique. Le type A correspond à une atteinte de l'aorte ascendante. Dans le type B, l'aorte ascendante est indemne et la dissection survient après la naissance de l'artère sous clavière gauche. Il existe également la classification de De Bakey, plus anatomique, en fonction de la porte d'entrée. Dans le type I, la porte d'entrée est dans l'aorte ascendante et la dissection s'étend au-delà de l'aorte ascendante. Le type II correspond à une porte d'entrée dans l'aorte ascendante mais la dissection reste limitée à l'aorte ascendante. Dans le type III l'aorte

ascendante est indemne, la porte d'entrée se trouve en aval de l'artère sous-clavière gauche, la dissection atteint l'aorte thoracique descendante et abdominale. Cette dissection peut ensuite s'étendre à la fois de manière antérograde et rétrograde.

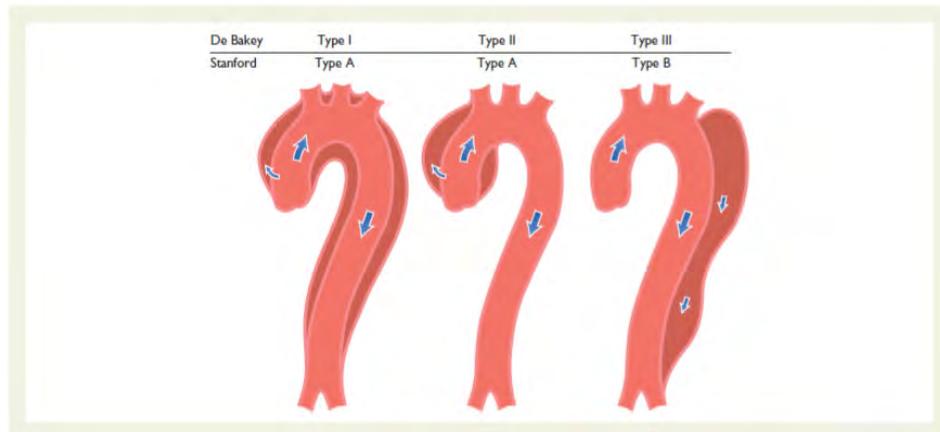


Figure 7 : Classification des dissections aortiques⁹

Les deux facteurs de risque principaux de dissection aortique chez un patient atteint d'un syndrome de Marfan sont le diamètre de la racine de l'aorte et les antécédents familiaux de dissection aortique.

Le symptôme le plus fréquemment rencontré lors de dissection est la douleur thoracique ou dorsale, qui peut être décrite comme migrante. L'extension rétrograde de la dissection peut entraîner une insuffisance aortique, une ischémie myocardique, des signes d'insuffisance cardiaque aiguë ou une tamponnade. Un épanchement pleural ou un hémithorax peuvent également être retrouvés. Enfin des symptômes neurologiques à type de syncope, coma ou manifestations ischémiques peuvent rendre difficile le diagnostic. Une ischémie des organes sous diaphragmatiques peut également être présente (rein, mésentère, membres inférieurs...). La prise en charge sera chirurgicale ou endovasculaire en fonction du type de dissection, de la stabilité du malade et des possibilités locales⁹.

Elle peut survenir si la paroi aortique est fragilisée, notamment si l'aorte est dilatée. Elle est classiquement décrite comme rare si le diamètre aortique est inférieur à 50 mm. Néanmoins des dissections aortiques sont survenues alors que le diamètre aortique n'atteignait pas cette valeur seuil. Il semble que l'existence d'un apparenté victime d'une dissection aortique sans dilatation aortique importante prédispose à un accident similaire. Selon un registre international le syndrome de Marfan serait responsable de près de 50% des dissections aortiques survenant avant l'âge de 40 ans contre quasiment aucune après 70 ans¹⁵.

Les recommandations de prise en charge se sont inspirées de ces observations^{8,9}.

3. L'insuffisance aortique

La fuite aortique résulte la plupart du temps de la dilatation de l'aorte, qui modifie l'anatomie et la géométrie des valves. La majoration progressive de cette fuite entraîne une augmentation du travail cardiaque qui peut aboutir dans de rares cas à un tableau d'insuffisance cardiaque. Selon une étude récente¹⁶, elle semble être associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires sévères (dissection aortique et chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante).

4. Le prolapsus et l'insuffisance mitrale

La valve mitrale peut également être le siège d'anomalie dans le syndrome de Marfan. Elle présente fréquemment un aspect ballonisé ou un prolapsus, défini comme une protrusion d'un ou des deux feuillets de la valve mitrale dans l'oreillette gauche en systole sur une coupe longitudinale parasternale grand axe¹⁶. Il peut en résulter une insuffisance mitrale majorant elle aussi le travail cardiaque et pouvant aboutir à une dilatation ventriculaire gauche voire une insuffisance cardiaque gauche. Chez la majorité des patients ces anomalies restent modérées mais il peut arriver qu'une chirurgie soit nécessaire y compris en âge pédiatrique.

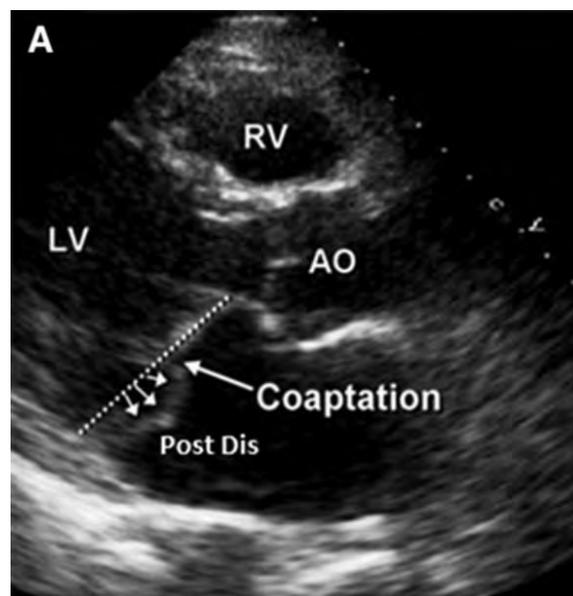


Figure 8 : Prolapsus valvulaire mitral¹⁶

5. Autres anomalies cardiaques

De plus, des cas de dilatation ventriculaire gauche sans fuite valvulaire ont été rapportés plaçant pour une atteinte primitive du myocarde^{17,18}. Les palpitations seraient plus fréquentes que dans la population générale. Des arythmies ventriculaires potentiellement à risque de mort subite ont été décrites, favorisées par cette cardiomyopathie ainsi que par les anomalies mitrales. Enfin, le cœur droit peut également être atteint. Plusieurs études ont montré une dilatation de la racine de l'artère pulmonaire dont l'importance serait corrélée à l'atteinte aortique. Néanmoins il existe peu de cas d'anévrisme ou de dissection^{19,20} au niveau pulmonaire comparativement aux atteintes aortiques. Des prolapsus de la valve tricuspide ont également été rapportés sans retentissement clinique majeur.

C. Atteinte squelettique

La description du phénotype squelettique est la plus ancienne et correspond à celle rapportée par l'observation du Professeur Marfan. Les principales caractéristiques morphologiques sont la traduction d'une croissance excessive des os longs et comprennent²¹ :

- Une grande taille²² avec une dolichosténomie (rapport envergure/taille > 1,05),
- Une arachnodactylie²³ mise en évidence par les signes du poignet et du pouce (ou signe de Steinberg),
- Une hyperlaxité ligamentaire
- Une platypodie associée à une déformation de l'arrière pied.



Figure 10 : Morphotype typique d'un syndrome de Marfan²¹



Figure 9 : Arachnodactylie²³

La taille moyenne des adultes atteints par un syndrome de Marfan est approximativement +2 déviations standards selon les courbes de Sempé et al. éditées en 1979 (175 cm chez les femmes et 186 cm chez les hommes), mais la taille atteinte par les patients porteurs d'un syndrome de Marfan est plus importante que la taille cible prédite³⁶.

La dysmorphie faciale peut être plus ou moins marquée et comprend une dolichocéphalie, une hypoplasie malaire éventuellement associée à un microrétrognathisme, une enophtalmie modérée avec des fentes palpébrales orientées vers le bas. Un palais ogival et des chevauchements dentaires sont fréquemment retrouvés.

Des anomalies thoraciques, pectus excavatum ou carinatum peuvent également faire partie du tableau clinique. Elles sont secondaires à la croissance excessive des côtes repoussant le sternum respectivement vers l'arrière ou l'avant. Le pectus carinatum apparaît plus spécifique que le pectus excavatum comme signifié dans la classification révisée de Ghent.

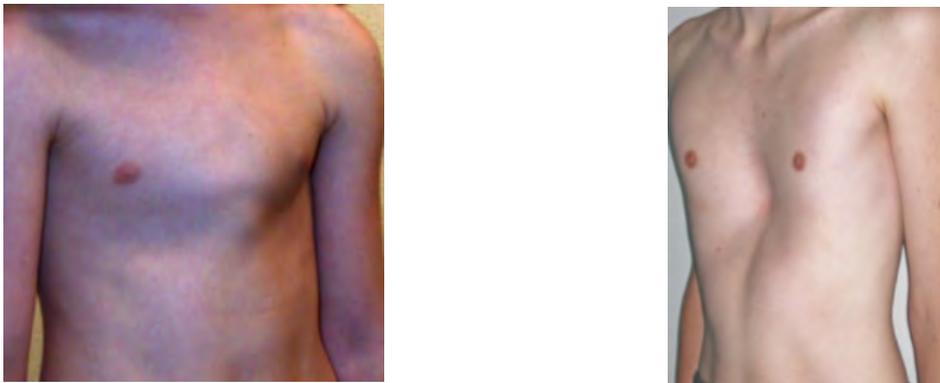


Figure 11 : Pectus excavatum et carinatum²³

L'extension du coude peut être limitée si l'angle d'ouverture est inférieur à 170°.

Sur le plan vertébral, une scoliose ou une cyphose thoracique notamment au cours de la puberté ainsi que des spondylolisthésis peuvent se rencontrer. Cette déformation peut parfois comporter plusieurs courbures.

Enfin une protrusion acétabulaire peut être mise en évidence sur la radiographie de bassin.

L'ensemble de ces signes peuvent apparaître dans l'enfance et ont tendance à progresser durant les périodes de croissance importante notamment à l'adolescence.

D. Atteinte neurologique

Le syndrome de Marfan entraîne également chez certains patients une ectasie de la dure mère qui peut entraîner une érosion du mur vertébral postérieur et des compressions nerveuses. Elle est diagnostiquée par imagerie et se traduit par une image de « scalloping vertébral » correspondant à une empreinte concave vers l'arrière du corps vertébral. Elle touche en général les premières vertèbres sacrées et parfois les dernières lombaires. L'ectasie durale est le plus souvent asymptomatique mais peut être accompagnée de symptômes non spécifiques (céphalées²⁴, dorsalgies, douleurs des membres inférieurs...). Plus rarement elle réalise un méningocèle lombo sacré pouvant comprimer les structures de voisinage.



*Figure 12 : Coupe sagittale d'une ectasie durale en IRM séquence T2
Case courtesy of Dr Franco Ruales, Radiopaedia.org, rID: 16114*

E. Atteinte cutanée

La peau des patients touchés par le syndrome de Marfan est en général plus fine que celle de la population générale. On note souvent la présence de vergetures qui touchent des endroits habituellement peu exposés à la distension cutanée. En particulier des vergetures horizontales dans le bas du dos ou au niveau des épaules et des aisselles sont évocatrices d'une pathologie du tissu conjonctif. Elles sont la conséquence de la dissociation des fibres élastiques. Enfin, les hernies sont plus fréquentes chez les patients atteints de syndrome de Marfan avec un risque élevé de récurrence comparativement à la population générale.

F. Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire du syndrome de Marfan est constituée principalement par la survenue de pneumothorax²⁵. Selon les études sa prévalence est estimée entre 4 et 11%^{26,27}. Les pneumothorax semblent survenir préférentiellement en cas d'anomalie sternale (pectus carinatum ou excavatum). La présence de bulles apicales et d'emphysème est un facteur favorisant et les anomalies du tissu conjonctif pulmonaire ainsi que l'augmentation du stress mécanique au niveau des sommets en raison de la grande taille sont également suspectées de jouer un rôle dans la genèse de cette complication²⁵. Des déformations de la cage thoracique notamment pectus excavatum peuvent entrer dans le cadre du syndrome de Marfan. Ces anomalies n'entraînent un retentissement pulmonaire que lorsqu'elles sont sévères²⁸ (trouble ventilatoire restrictif lors des épreuves fonctionnelles respiratoires). Enfin, il a été mis en évidence une prévalence plus élevée de syndrome d'apnées obstructives du sommeil²⁹ dans la population des syndromes de Marfan qui pourrait aggraver les complications cardiovasculaires³⁰.



Figure 13 : déformations thoraciques et pulmonaires²⁵

4. Spécificité pédiatrique

Le Syndrome de Marfan présente quelques spécificités durant la période de l'enfance. Tout d'abord, le diagnostic peut être posé lors d'un dépistage réalisé suite à un diagnostic posé chez un apparenté, ou en cas de symptômes évocateurs. A l'âge pédiatrique, il s'agit principalement de symptômes squelettiques (dolichosténomélie, arachnodactylie, scoliose, déformation sternale) ou oculaires. Les manifestations cardiaques sont rarement au premier plan durant cette période même si une dilatation de l'aorte ascendante ou un prolapsus valvulaire mitral peuvent déjà être présents. Certains signes apparaissent plus tardivement dans l'histoire de la maladie, la protrusion acétabulaire est par exemple exceptionnelle avant 12 ans et les conséquences osseuses de l'ectasie durale ne semblent pas apparaître avant l'âge de 6 ans. Ce tableau initial incomplet rend le diagnostic parfois difficile dans l'enfance. Il se complètera progressivement avec la croissance de l'enfant, se rapprochant de la description clinique faite chez l'adulte. Ceci explique les difficultés à porter le diagnostic dans la petite enfance.

Une forme particulière du syndrome de Marfan est individualisée. Initialement décrite comme le syndrome de Marfan néonatal, elle est actuellement considérée comme la forme extrême du spectre du syndrome de Marfan. Elle se caractérise par une expression clinique singulière apparaissant dès les premiers mois de vie. Ces enfants présentent une dysmorphie faciale importante avec des oreilles plissées, une peau fine conduisant au faciès sénile rapporté lors des premières descriptions cliniques, une arachnodactylie ainsi que des contractures des membres. L'atteinte oculaire peut être rapidement évolutive. Enfin, l'atteinte cardiovasculaire diffère de la forme classique. Si la dilatation aortique peut être déjà présente, l'atteinte poly valvulaire, en particulier mitrale et tricuspide, en fait toute sa gravité. Ces nouveaux nés présentent souvent un tableau d'insuffisance cardiaque globale dont le pronostic reste sombre avec une mortalité pouvant aller jusqu'à 80% dans la première année de vie. L'étude génétique de cette forme extrême du syndrome de Marfan a montré que la majorité des mutations avait lieu au niveau des exons 24 à 32 du gène FBN1 et qu'il s'agit dans la majorité des cas de néomutation sans aucune histoire familiale évocatrice de syndrome de Marfan. De plus ces mutations touchent principalement des domaines calcium binding Epithelial Growth Factor (cb-EGF) qui jouent un rôle majeur dans la création de pont disulfure et la fixation du calcium.

5. Critères diagnostiques

Compte tenu des difficultés de diagnostic du syndrome de Marfan liées à l'absence de spécificité des atteintes, des critères diagnostics ont été édités afin de faciliter l'identification des patients. En 1986 à Berlin, lors du 7th International Congress of Human Genetics, les premiers critères diagnostiques ont été publiés³¹. Une liste d'atteintes des différents systèmes a été dressée et les signes cliniques étaient définis comme majeurs ou mineurs. Selon les critères de Berlin, pour poser le diagnostic de syndrome de Marfan il fallait retrouver chez le patient :

- En l'absence d'un parent porteur d'un syndrome de Marfan :
 - o Une atteinte squelettique
 - o Au moins deux autres atteintes dont au moins un signe majeur
- En cas d'atteinte d'un parent : une atteinte d'au moins deux systèmes. Un critère majeur était souhaitable mais pouvait être absent en fonction du morphotype et de la famille.

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

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Marfan édités à Berlin en 1986

Ces critères, donnant beaucoup d'importance à l'histoire familiale, ont conduit à un surdiagnostic de patients ayant des antécédents familiaux de syndrome de Marfan mais qui n'étaient pas porteurs de la mutation.

En 1996, De Paepe et al. ont intégré les avancées diagnostiques en matière de génétique et proposé les critères de Gand³². Pour poser le diagnostic, le sujet devait présenter :

- En cas d'atteinte d'un parent au premier degré : au moins deux systèmes atteints avec un signe majeur
- En l'absence de critères génétiques : trois systèmes atteints dont au moins deux avec des signes majeurs

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

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome de Marfan selon De Paepe et al. 1996

La spécificité de cette nosologie était excellente mais la sensibilité moins bonne. Ces critères de Gand furent donc révisés en 2010³³ par un panel d'experts avec plusieurs grands changements. Tout d'abord une place plus importante est donnée à deux critères cardinaux du syndrome de Marfan : l'ectopie du cristallin et la dilatation de la racine aortique ou la dissection aortique qui lorsqu'ils sont associés peuvent être suffisants pour poser le diagnostic de syndrome de Marfan. De plus, la génétique moléculaire prend une place majeure dans cette nosologie bien que l'étude du gène FBN1 ne soit pas indispensable compte tenu de la volonté des auteurs que ces critères diagnostiques soient applicables sur l'ensemble de la planète y compris dans des pays où l'accès à la génétique est restreint. Certains caractères

décrits dans les classifications antérieures furent retirés. Enfin une place plus importante est donnée aux diagnostics différentiels, en particulier les syndromes de Shprintzen-Goldberg, Loeys-Dietz et Ehlers-Danlos vasculaire qui présentent des similitudes avec le syndrome de Marfan. En effet, en cas de signes cliniques inhabituels dans le syndrome de Marfan, même si les critères diagnostics sont réunis il convient de porter une attention particulière aux diagnostics alternatifs notamment en recherchant des mutations dans les gènes TGFBR1, TGFBR2, SMAD3 et COL3A1.

A la suite de cette révision, le diagnostic de syndrome de Marfan peut être porté si :

- En l'absence d'histoire familiale on retrouve :
 - o Une dilatation aortique > +2 Z score ou dissection aortique associée à l'un des signes suivants :
 - Mutation du gène FBN1
 - Ectopie du cristallin
 - Score systémique $\geq 7/20$
- } En l'absence de critères évoquant un syndrome de Shprintzen-Goldberg, un syndrome de Loeys-Dietz ou un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire
- o Ou une ectopie du cristallin associée à une mutation du gène FBN1 responsable d'une dilatation de l'aorte
- En présence d'une histoire familiale de syndrome de Marfan, l'un des critères suivants :
 - o Ectopie du cristallin
 - o Dissection aortique ou dilatation de la racine aortique $\geq +2$ Z score après 20 ans ou $\geq +3$ Z score avant 20 ans
 - o Score systémique $\geq 7/20$ (en l'absence de critères évoquant un syndrome de Shprintzen-Goldberg, un syndrome de Loeys-Dietz ou un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire)

Score systémique

Signes cliniques	points
Signe du poignet ET du pouce	3
Signe du poignet OU du pouce	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	1
Déformation de l'arrière-pied	2
Pieds plats	1
Pneumothorax	2
Ectasie durale	2
Protusion acétabulaire	2
Segment supérieur/inférieur < 0.86 ET envergure/taille > 1.05	1
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1
Extension des coudes < 170°	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

Tableau 3 : Score systémique selon la nosologie de Ghent révisée en 2010

Une attention particulière est portée à la difficulté du diagnostic durant l'âge pédiatrique et l'importance du suivi au cours de la croissance pour porter un diagnostic. En effet, les critères diagnostiques définis ci-dessus ne sont pas toujours atteints sans pour autant que le diagnostic de syndrome de Marfan puisse être exclu. Devant un cas sporadique évocateur de syndrome de Marfan mais pour lequel il n'est pas retrouvé de mutation du gène FBN1, que le score systémique est inférieur à 7 ou que la dilatation aortique est inférieure à +3 Z score, il est recommandé d'utiliser la dénomination « troubles aspécifiques du tissu conjonctif » jusqu'à ce que la dilatation aortique atteigne le seuil diagnostic. De même, en cas de mutation identifiée dans le gène FBN1 mais si la dilatation aortique n'atteint pas encore +3 Z score, le terme de « potentiel syndrome de Marfan » est suggéré.

Ces critères diagnostiques sont actuellement toujours utilisés et figurent dans le protocole national de diagnostic et de soins édité par la Haute Autorité de Santé en 2018⁸.

B. Syndrome de Loeys-Dietz

A côté du syndrome de Marfan, d'autres syndromes présentant des similitudes cliniques ont été décrits au fil du temps.

Le syndrome de Loeys-Dietz présente comme le syndrome de Marfan une grande variabilité phénotypique allant de formes sévères se révélant dans l'enfance avec de nombreux signes extra vasculaires jusqu'à des formes uniquement vasculaires apparaissant à l'âge adulte.

La principale source de morbi mortalité est comme dans le syndrome de Marfan d'origine cardiovasculaire. Les patients ayant un syndrome de Loeys Dietz présentent un risque important de dilatation aortique et de dissection mais également d'anévrismes artériels extra aortiques (artères sous clavières, rénales, mésentériques, coronaires...). Par comparaison au syndrome de Marfan, le syndrome de Loeys-Dietz semble avoir une évolutivité vasculaire plus agressive. Les études ont retrouvé un âge de décès plus précoce³⁴ et des dissections précoces dès les premières décades de vie qui ne sont pas habituelles dans le syndrome de Marfan. La tortuosité artérielle³⁵ retrouvée dans le syndrome de Loeys-Dietz le différencie du syndrome de Marfan. Elle peut toucher l'ensemble des vaisseaux mais prédomine généralement au niveau de l'aorte et des vaisseaux à destination céphalique. Un prolapsus valvulaire mitral éventuellement associé à une insuffisance peut être retrouvé avec une prévalence moindre que dans le syndrome de Marfan. Enfin, d'autres anomalies cardiovasculaires telles qu'un canal artériel persistant, une communication inter atriale ou une bicuspidie aortique sont décrites plus fréquemment que dans la population générale.

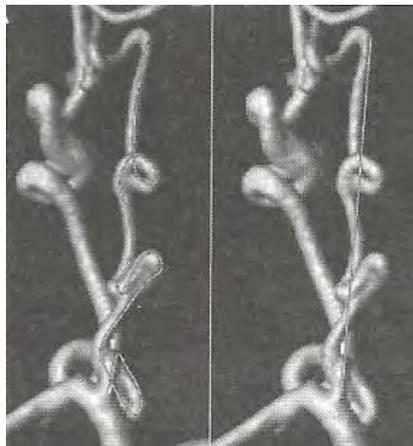


Figure 14 : Tortuosité artérielle³⁵

Sur le plan squelettique, les caractéristiques décrites pour le syndrome de Marfan sont souvent plus frustes dans le syndrome de Loeys-Dietz³⁶. Il semble exister une prévalence importante de malformations congénitales des vertèbres cervicales entraînant une instabilité.

La dysmorphie faciale se singularise du syndrome de Marfan par un hypertélorisme marqué, une craniosténose (impliquant le plus souvent la suture sagittale entraînant une dolichocéphalie), une luvette bifide, une fente palatine ou un palais ogival. Une hypoplasie malaire et un rétrognathisme sont également retrouvés.



Figure 15 : Luvette bifide³⁵

La peau est fine, translucide avec une circulation veineuse visible sur le thorax. On retrouve également des cicatrices dystrophiques.

Sur le plan oculaire, le syndrome de Loeys Dietz se différencie par l'absence d'ectopie du cristallin. La myopie semble moins fréquente et sévère que dans le syndrome de Marfan. Un strabisme ou une sclère bleutée sont également retrouvés.

Par ailleurs les individus avec un syndrome de Loeys-Dietz présentent une prédisposition allergique avec des manifestations asthmatiques, d'eczéma, de rhinite allergique ou d'œsophagite et gastrite à éosinophiles.

Enfin sur le plan neurologique, une minorité des patients présente un retard neuro développemental et il peut être retrouvé une ectasie durale ou une malformation d'Arnold-Chiari de type I.

Comme dans le syndrome de Marfan, la grossesse est une période critique pour la femme atteinte d'un syndrome de Loeys-Dietz avec un risque accru de dissection aortique mais également de rupture utérine.

La prévalence du syndrome de Loeys-Dietz n'est pas connue et il ne semble pas exister de prédominance ethnique ou de genre. La pénétrance apparaît être proche de 100%.

Le diagnostic est établi chez un sujet présentant un variant pathogène dans l'un des gènes recensé (TGF β 1, TGF β 2, SMAD3, TGFB2, TGFB3 ou SMAD2) associé à l'une des caractéristiques suivantes³⁷ :

- Dissection aortique de type A ou dilatation de la racine aortique (Z Score ≥ 2)
- Caractéristiques systémiques compatibles avec un syndrome de Loeys-Dietz.

Les principales différences phénotypiques entre le syndrome de Marfan et le syndrome de Loeys-Dietz sont résumées dans le tableau 4.

Manifestations cliniques	Syndrome de Marfan	Syndrome de Loeys-Dietz				
	FBN1	TGFβR1/ TGFβR2	SMAD3	TGFβ2	TGFβ3	SMAD2
Ectopie du cristallin	+++	-	-	-	-	-
Fente palatine lucette bifide	-	++	+	+	+	+
Hypertélorisme	-	++	+	+	+	+
Craniosténose	-	++	+	-	-	-
Grande taille	+++	+	+	++	+	+
Arachnodactylie	+++	++	+	+	+	+
Pectus	++	++	++	++	+	+
Pied bots	-	++	+	++	+	-
Ostéoarthrite	+	+	+++	+	+	+
Anévrisme de la racine aortique	+++	++	++	++	+	+
Anévrismes artériels	-	++	+	+	+	+
Tortuosité artérielle	-	++	++	+	+	+
Dissection précoce	+	+++	++	+	+	-
Bicuspidie aortique	-	++	+	+	+	+
Insuffisance mitrale	++	+	+	++	+	+
Ectasie durale	+	+	+	+	-	-
Vergetures	++	+	+	+	+	+

Tableau 4 : Comparaison des principales caractéristiques phénotypiques des syndromes de Marfan et Loeys-Dietz¹¹²

C. Diagnostics différentiels :

Le syndrome de Loeys-Dietz fait donc parti des diagnostics différentiels à évoquer chez un patient présentant des caractéristiques phénotypiques évocatrices d'une pathologie du tissu conjonctif. Cependant, d'autres pathologies syndromiques ou non, sont également à étudier.

1. Syndromes apparentés

- Le syndrome de Loeys-Dietz décrit précédemment.
- Le syndrome de Shprintzen-Goldberg se caractérise par un retard de développement avec déficit intellectuel souvent modéré, une craniosténose et un morphotype marfanoïde (arachnodactylie, pectus, scoliose, pied plat). La dysmorphie faciale fait partie intégrante du tableau clinique avec un hypertélorisme associé à une exophtalmie et un strabisme possible, une hypoplasie malaire et des anomalies du palais et de la dentition. L'atteinte cardiovasculaire apparaît moins fréquente et sévère que dans les syndromes de Marfan ou Loeys-Dietz mais peut comporter une dilatation de la racine aortique avec risque de dissection ainsi qu'un prolapsus de la valve mitrale. Il est dû à une mutation sur le gène *SKI*³⁸ qui code pour une protéine également nommée *SKI*, répresseur de la voie du $TGF\beta$ et se transmet sur un mode autosomique dominant.
- Le syndrome « MASS », est caractérisé par un prolapsus valvulaire mitral, une dilatation modérée de l'aorte ascendante (inférieure à +2 Z score) et un phénotype squelettique et cutané proche de celui du syndrome de Marfan évalué par le score systémique. En revanche on ne retrouve pas d'ectopie du cristallin³⁹. Il est également causé par des mutations dans le gène *FBN1* et de transmission autosomique dominant. Durant l'enfance il peut être difficile de le distinguer d'un syndrome de Marfan émergeant pour lequel tous les critères diagnostiques ne seraient pas encore atteints.
- L'ectopie du cristallin familiale correspond aux patients présentant une ectopie du cristallin sans dilatation de la racine aortique. Des mutations non connues pour entraîner des anévrismes de l'aorte ascendante ont été décrites dans le gène *FBN1* et se transmettent sur un mode autosomique dominant³³. D'autres mutations récessives ont été identifiées sur le gène *ADAMTSL4* et semblent se manifester par une maladie plus sévère et précoce.
- Le syndrome de Weill-Marchenasi se différencie par une microsphérophakie avec petite taille, bradydactylie et raideur articulaire. L'atteinte ophtalmologique comprend ectopie du cristallin, myopie sévère, glaucome et cataracte. En revanche il ne présente pas de manifestations vasculaires contrairement au syndrome de Marfan. Des

mutations dans les gènes ADAMTS 10, LTPBP2 ou FBN1 ont été retrouvées avec des modes de transmissions à la fois autosomique dominant et récessif.

- L'arachnodactylie congénitale contracturante ou syndrome de Beals, à laquelle la description de la jeune Gabrielle faite par le Professeur Marfan en 1896 semble correspondre, est une pathologie caractérisée par une apparence semblable au phénotype du syndrome de Marfan avec dolichosténomélie, arachnodactylie et grande taille⁴⁰. Des anomalies du rachis et du sternum peuvent également être retrouvées. Une dilatation progressive au niveau du sinus de Valsalva a été décrite mais il n'existe pas de preuve d'évolution vers la dissection ou la rupture. Des formes sévères voire léthales dans l'enfance ont été décrites avec des manifestations gastro intestinales et cardiovasculaires surajoutées. Elle est dû à une mutation du gène FBN2 codant pour la fibrilline 2 et sa transmission se fait comme pour le syndrome de Marfan sur un mode autosomique dominant.

2. Diagnostics différentiels

- Le syndrome d'Ehlers Danlos est un groupe hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif caractérisé par une hypermobilité articulaire, une hyper extensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. Il existe 13 sous types présentant des critères diagnostics spécifiques⁴¹. On retiendra en particulier :
 - Le syndrome d'Ehlers-Danlos classique se caractérise par une hyper extensibilité cutanée avec cicatrices atrophiques, une hypermobilité généralisée et une peau douce et fragile. Il est de transmission autosomique dominante et secondaire à des mutations des gènes codant pour le collagène de type V (COL5A1 et COL5A2).
 - Le syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique qui se présente sous la forme d'une hypotonie musculaire congénitale avec cyphoscoliose d'apparition précoce et une hypermobilité articulaire généralisée. Des troubles de la réfraction ainsi qu'une fragilité de la sclère peuvent être présents. Il est secondaire à des mutations bialléliques dans PLOD1, le gène codant la procollagène-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygénase 1 et est de transmission autosomique récessive.
 - Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, de transmission autosomique dominant se distingue par des ruptures artérielles à un jeune âge ainsi que des ruptures d'organes (rate, utérus gravide) ou des perforations du colon sigmoïde. Contrairement au syndrome de Marfan, il ne présente pas d'atteinte préférentielle de l'aorte ascendante bien qu'elle puisse être touchée également. Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire est secondaire à une mutation sur le gène COL3A1 codant le collagène de type 3.

- Le syndrome d'Ehlers-Danlos cardiovasculaire, qui présente comme caractéristique supplémentaire la présence de valvulopathies mitrale et aortique sévères, est dû à des mutations du gène COL1A2.
- L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine bêta synthase se caractérise par une atteinte progressive oculaire (ectopie du cristallin et myopie sévère), squelettique (genu valgum, pieds creux, dolichosténomélie, déformations sternales et cyphoscoliose). L'atteinte vasculaire par prédisposition aux thromboses veineuses et artérielles en fait sa gravité. Elle est secondaire à une mutation du gène CBS et peut parfois être traitée par supplémentation en pyridoxine⁴².
- La Cutis Laxa est une maladie héréditaire caractérisée par une perte de l'élasticité de la peau donnant un aspect ridée associé à des anomalies squelettiques. La forme de transmission autosomique dominante se limite à une atteinte cutanée. Les formes autosomiques récessives, ARCL1 et ARCL2, semblent plus fréquentes et présentent une atteinte généralisée avec en particulier un emphysème pulmonaire et des anomalies vasculaires notamment des anévrysmes aortiques. L'étiologie sous-jacente n'est pas connue à ce jour mais plusieurs gènes ont été impliqués notamment FBLN5, EFEMP2, ELN⁴³.
- Le syndrome de Stickler comprend une atteinte oculaire (cataracte juvénile, myopie, strabisme, dégénérescence vitréo-rétinienne), une séquence de Pierre Robin et une surdité neuro sensorielle. Des anomalies osseuses incluent une dysplasie spondylo-épiphysaire et une arthrose précoce. La forme autosomique dominante est secondaire à des mutations pathogènes dans les gènes COL2A1, COL11A1, COL11A2. Une forme autosomique récessive touchant COL9A1, COL9A2 ou COL9A3 est également décrite⁴⁴.
- Le syndrome X fragile est une pathologie liée à l'X qui associe un déficit intellectuel variable à un faciès pouvant rappeler celui du syndrome de Marfan avec une dolichocéphalie, un front proéminent, une hyperlaxité ligamentaire et des pieds plats. Des troubles du comportement sont souvent présents pouvant aller jusqu'à des pathologies du spectre autistique. Il est dû à l'inhibition de la transcription du gène FMR1 causée par la répétition de triplets CGG dans sa région 5'⁴⁵.

3. Anévrysmes familiaux de l'aorte thoracique

D'autres pathologies familiales peuvent entraîner une dilatation de l'aorte ascendante ainsi que des dissections aortiques. En effet, environ 20% des patients présentant une dissection aortique sans critères de syndrome de Marfan, Loey-Dietz ou Ehlers Danlos ont une histoire familiale de pathologie de l'aorte ascendante. De nombreux gènes ont été incriminés dans la genèse de ces anévrysmes ces dernières années. Les principaux sont présentés ci-dessous :

- La bicuspidie aortique est présente chez 1 à 2% de la population générale et associée à de nombreux cas de dilatation de l'aorte ascendante. Cependant des études post mortem après dissection aortique ont montré une prévalence de la bicuspidie aortique aux alentours de 8% évoquant un rôle de la bicuspidie dans la survenue d'une dissection aortique. Il a longtemps été évoqué l'origine « post sténotique » de la dilatation dans le cadre de la bicuspidie aortique cependant différents travaux ont montré qu'une dilatation était déjà présente chez des jeunes patients porteur d'une valve aortique bicuspide de fonction normale, sans sténose⁴⁶. Enfin, une bicuspidie est retrouvée chez environ 9% des apparentés au 1^{er} degré d'un patient présentant une bicuspidie mais on retrouve également des anévrysmes sans bicuspidie aortique chez ces apparentés. Ces observations suggèrent que les gènes sous-jacents jouent un rôle à la fois dans la bicuspidie aortique mais également dans la genèse des anévrysmes de l'aorte ascendante même en présence d'une valve aortique tricuspide⁴⁷. L'étiologie semble polygénique avec une pénétrance incomplète. Une anomalie du gène NOTCH 1 a été décrit dans plusieurs cas⁴⁸.
- Une forme particulière d'anévrysme de l'aorte thoracique associé à une persistance du canal artériel a été décrite⁴⁹. Une mutation du gène MYH11 codant pour la myosine 11, une protéine de l'appareil contractile des cellules musculaires lisses a été mise en évidence. Cependant la physiopathologie de cette forme particulière n'a pas été élucidée à ce jour.
- Le syndrome de tortuosité artérielle est une pathologie rare du tissu conjonctif caractérisée par une tortuosité artérielle sévère associée à des sténoses et anévrysmes de l'aorte et des vaisseaux de moyens calibres⁵⁰. Des atteintes squelettiques (scoliose, pectus) et cutanées sont fréquentes. Une atteinte ophthalmique avec myopie et kératocônes est également rapportée. Sur le plan génétique, il est secondaire à une mutation sur le gène SLC2A10 entraînant une perte de fonction. Ce gène code pour un transporteur du glucose et des études ont montré une suractivation de la voie du TGFβ⁵¹ comme dans les syndromes de Marfan et apparentés.
- Les anévrysmes aortiques associés au gène codant pour le biglycane⁵². Il s'agit d'une pathologie liée à l'X pour lequel la mutation entraîne une perte de fonction. Les sujets présentent alors des signes cliniques proches des syndromes de Marfan et de Loeys-Dietz en particulier un développement précoce de dilatation de l'aorte ascendante avec risque de dissection, hypertélorisme, hyperlaxité, contractures et lèvre bifide. Des cas de femmes présentant une mutation hétérozygote ont également été rapportés.
- Le syndrome de Turner par absence partielle ou totale d'un chromosome X présente lui aussi un risque de dilatation aortique en particulier compte tenu de la prévalence de bicuspidie aortique⁵³. Cependant, la description clinique du

syndrome de Turner diffère totalement de celles des syndromes de Marfan ou apparentés. En effet, les caractéristiques phénotypiques sont un retard statural, une dysgénésie gonadique, un cou court et sur le plan cardio vasculaire, un risque majoré de coarctation de l'aorte.

- La dysplasie fibromusculaire est une pathologie vasculaire non inflammatoire et sans atteinte d'athérosclérose pouvant présenter des anévrysmes et se compliquer de dissection. L'ensemble du réseau artériel peut être touché mais elle touche plus fréquemment les artères rénales ou carotides. L'origine génétique de cette pathologie n'est pas connue mais des travaux ont rapporté le rôle possible du gène PHACTR1 (phosphatase and actin regulator 1)⁵⁴.
- D'autres pathologies héréditaires de l'aorte thoracique ont également été découvertes au fil des années⁵⁵. En effet, 30% des patients ayant des antécédents familiaux de dissection aortique sans critères pour un syndrome de Marfan, Loeys-Dietz ou Ehlers Danlos présentent un variant pathogène de l'un des gènes identifiés comme responsable d'anévrysme de l'aorte ascendante. Plus d'une quinzaine de gènes ont été rapportés en plus des formes syndromiques tels que ACTA2, FOXE3, LOX, MAT2A, MFAP5, MYLK, PRKG1.

D. Génétique

1. Syndrome de Marfan

Initialement décrit comme un morphotype particulier, la découverte de la physiopathologie de la description réalisée par Marfan viendra pratiquement un siècle plus tard avec la découverte d'une mutation dans le gène de la fibrilline, FBN1.

Le syndrome de Marfan est une maladie de transmission autosomique dominant. Dans 25 à 30 % des cas il s'agit d'une néomutation ou mutation sporadique. Le reste du temps, la mutation est héritée de l'un des parents qui présente soit un syndrome de Marfan soit, plus rarement, un mosaïsme germinale. Sa pénétrance est de 100%.

Les premières mutations retrouvées dans le syndrome de Marfan concernaient le gène FBN1 localisé sur le bras long du chromosome 15(15q15-q21.1) et composé de 65 exons. Il code pour une volumineuse protéine, la Fibrilline 1, principal composant des micro fibrilles.

Compte tenu de la taille importante du gène FBN1, un grand nombre de mutations ont été décrites. A ce jour il en existe plus de 3000 sur toute la longueur du gène. Ces mutations sont rarement récurrentes et souvent propres à une famille de patients. Les mutations peuvent être de différents types et leur répartition a été étudiée par Faivre et al.⁴ :

- 56% de mutations faux sens
- 17% de mutations entraînant un décalage du cadre de lecture
- 14% de mutations non-sens
- 11% de mutations d'épissage
- 2% de mutations en phase (insertion ou délétion sans décalage du cadre de lecture)

Les mutations du gène FBN1 peuvent⁵⁶ diminuer la quantité de fibrilline 1 produite ce qui aboutit à moins de microfibrilles et une augmentation du TGF β activé par défaut de séquestration, modifier la structure et la stabilité de la protéine fibrilline ou altérer la capacité de la fibrilline à être exportée dans la matrice extra cellulaire.

Ces mutations entraînent deux grands types d'altération de la protéine :

- Dans 30 % des cas environ la mutation aboutit à l'apparition d'un codon stop prématuré (mutation non-sens, mutation sur les sites d'épissages ou insertion/délétion induisant un décalage du cadre de lecture) conduisant à l'apparition précoce d'un signal de fin de synthèse de la nouvelle protéine synthétisée qui sera tronquée voire absente comparativement à la fibrilline 1 normale. Le taux de fibrilline 1 dans la matrice extra cellulaire est plus faible. Ce mécanisme conduisant à un défaut quantitatif est appelé haplo insuffisance⁵⁷.
- Dans les deux tiers des cas on observe une mutation faux-sens ou insertion/délétion sans décalage du cadre de lecture conduisant au remplacement d'un ou plusieurs acides aminés par d'autres acides aminés dans la protéine. Le généticien va alors déterminer s'il s'agit véritablement d'une mutation pathogène ou si cette mutation correspond à un variant sans signification pathologique (polymorphisme). La fibrilline 1 issue du gène FBN1 muté a une structure stable mais différente de la protéine normale et interfère avec la protéine issue de l'allèle non muté ce qui aboutit à défaut qualitatif. C'est ce qu'on appelle l'effet dominant négatif. Le rôle des résidus cystéines impliqués dans la formation de ponts disulfures est prépondérant.

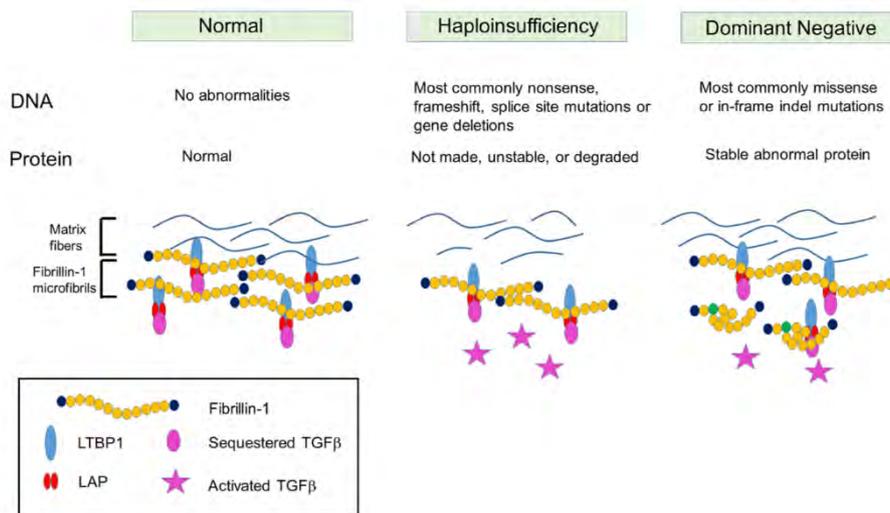


Figure 16 : Génétique et physiopathologie du syndrome de Marfan.
Représentation schématique des effets d'haplo insuffisance ou dominant négatif⁵⁴

Néanmoins cette classification relativement simple ne permet pas de rendre compte de la complexité de cette pathologie. Plusieurs études ont montré qu'il n'était pas toujours possible de prédire l'effet d'une mutation avec cette vision dichotomique. Des mutations aboutissant à un codon stop prématuré peuvent avoir un effet dominant négatif⁵⁸. Certaines mutations faux sens aboutissant à une protéine stable peuvent causer la dégradation de cette protéine menant à un mécanisme d'haplo insuffisance⁵⁹. De même certaines mutations faux sens notamment celles remplaçant des cystéines peuvent conduire à des protéines qui resteront bloquées dans le réticulum endoplasmique aboutissant à une diminution des taux de fibrilline 1 comme constatée en cas d'haplo insuffisance.

Par ailleurs, plusieurs études^{60,61} ont tenté d'expliquer la variabilité phénotypique chez des individus issus d'une même famille et présentant la même mutation. Le rôle de l'allèle FBN1 non muté est évoqué. Chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan avec mutation du gène FBN1 on retrouve environ 50% de moins d'ARN messager issu de FBN1 comparativement aux témoins. De plus, 90% de cet ARNm est issu de l'allèle dit sauvage et seulement 10% de l'allèle muté alors que dans la population contrôle la répartition est de 50% pour chacun des deux allèles. Il est donc supposé que le phénotype chez un patient ayant un syndrome de Marfan est modulé par l'allèle non muté.⁶¹

2. Syndrome de Loeys-Dietz

Plusieurs gènes peuvent être affectés dans le syndrome de Loeys Dietz réalisant un spectre large de sévérité de la pathologie. Une classification phénotypique a initialement été utilisée pour corréler le gène muté et la présentation clinique :

- Les syndromes de Loeys-Dietz de type 1 et 2 causés respectivement par une mutation sur les gènes $TGF\beta R1$, $TGF\beta R2$ ^{34,62} présentent des phénotypes crânio-faciaux marqués. Aucune différence phénotypique n'a été mise en évidence entre ces deux types de mutations. Ces deux gènes représentent 75 à 85% des mutations retrouvées dans le syndrome de Loeys-Dietz⁶³.

$TGF\beta R1$ est un gène situé sur le bras long du chromosome 9 (9q22.33) et contient 9 exons. Il code pour la protéine du même nom, également appelée Activin receptor Like Kinase 5 (ALK-5), composée de 503 acides aminés. Son poids moléculaire est de 53 kDa. Il partage un domaine extracellulaire commun avec le récepteur $TGF\beta R$ de type 2.

$TGF\beta R2$ est un gène situé sur le bras court du chromosome 3 (3p.22) et contient 7 exons. Il code pour la protéine du même nom composée de 567 acides aminés.

- Le syndrome de Loeys-Dietz de type 3 ou syndrome anévrisme ostéoarthrite causé par une mutation sur le gène $SMAD3$ ⁶⁴ se caractérise par une prédisposition à une atteinte articulaire à type d'ostéoarthrite précoce, d'atteinte des ménisques ou d'ostéochondrite disséquante. L'atteinte cardiovasculaire est, comme pour les autres sous types de syndrome de Loeys-Dietz, au premier plan avec la présence d'une tortuosité artérielle ainsi que d'anévrismes. La sévérité de l'atteinte aortique ne semble pas différente des patients présentant une mutation des gènes $TGF\beta R1$ ou $TGF\beta R2$ et des dissections ont été rapportées dès trente ans⁶⁵. Les études de cohortes ont également montré une prévalence plus élevée de fibrillation atriale et d'hypertrophie ventriculaire chez les patients présentant une mutation de $SMAD3$ que dans les autres formes de syndrome de Loeys-Dietz ou de Marfan. L'atteinte de $SMAD3$ représente 5 à 10% des mutations retrouvées dans le syndrome de Loeys-Dietz⁶³.

$SMAD3$ est un gène dont le locus est 15q22.33 et composé de 9 exons codant pour la protéine $SMAD3$ (mothers against decapentaplegic homolog 3) composée de 425 acides aminés. Les protéines $SMAD$ agissent comme des modulateurs transcriptionnels activées par le $TGF\beta$.

- Le syndrome de Loeys-Dietz de type 4 causé par une mutation sur le gène $TGFB2$ ^{66,67} qui présente un phénotype moins sévère se rapprochant du syndrome de Marfan. L'atteinte de $TGFB2$ représente 5 à 10% des mutations retrouvées dans le syndrome de Loeys Dietz⁶³.
- Le syndrome de Loeys-Dietz de type 5 causé par une mutation sur le gène $TGFB3$ ^{68,69}. L'atteinte de $TGFB3$ représente moins de 5% des mutations retrouvées dans le syndrome de Loeys-Dietz⁶³.

- Enfin des mutations pathogènes ont également été rapportées sur le gène SMAD 2 et représente moins de 5% des mutations retrouvées dans le syndrome de Loey-Dietz⁶³.

E. Physiopathologie

1. Fibrilline 1

Le gène FBN1 code pour la protéine Fibrilline 1, une glyco protéine ubiquitaire appartenant à un groupe comprenant également les fibrilline 2 et 3. Ces monomères de Fibrilline 1 s'associent en complexes extracellulaires appelés microfibrilles d'un diamètre de 10 à 12 nm⁷⁰ jouant un rôle dans l'intégrité et l'équilibre du tissu élastique ou non ainsi que dans la biodisponibilité de facteurs de croissance⁷¹. Elle a un poids moléculaire de 320kDa et est composée de 2871 acides aminés formant différents domaines⁷² :

- 47 sont de type Epidermal Growth Factor-like (EGF like car ils présentent une homologie avec un module présent dans le précurseur de l'EGF) et comportent 6 résidus cystéine qui forment 3 ponts disulfures intra moléculaires. Dans 43 de ces 47 domaines EGF like, une séquence de liaison au calcium a été identifiée et sont appelés calcium binding (cb-EGF),
- 8 de type TBG β binding qui participent aux interactions entre protéines notamment avec le latent TGF β binding protein 1,
- 2 domaines hybrides combinant des similitudes avec à la fois un module EGF-like et un module TGF β binding
- Un domaine riche en proline
- 2 domaines terminaux (N et C).

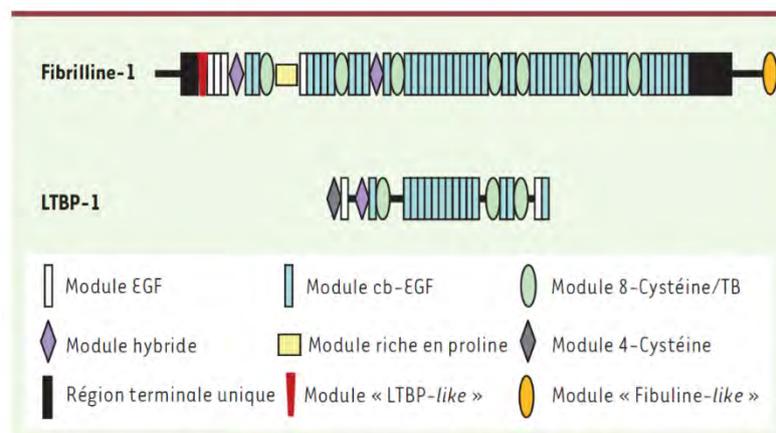


Figure 17: Structure de la fibrilline 1 et du Latent TGF β binding protein 1⁷⁰

La fibrilline 1 a également, à côté de son rôle structural au sein des microfibrilles, un rôle fonctionnel par son interaction avec la voie du TGF β que nous allons développer dans le paragraphe suivant.

2. Transforming growth factor β :

Le TGF β est une cytokine synthétisée par les cellules musculaires lisses. Il appartient à une superfamille comprenant de nombreux ligands répartis en 3 groupes (Les TGF β , les Bone morphogenic protein et les activines) ainsi que leurs récepteurs respectifs (TGF β R, BMPR et ActR). Chaque classe de récepteur est subdivisée en deux sous-groupes :

- Récepteurs de type I (Activin receptor like kinase ALK1 à 7)
- Récepteurs de type II (TGF β RII, BMPRII, ActRII)

Le TGF β est une protéine comprenant 390 acides aminés et existe sous deux formes :

- SLC : Small Latent Complex, une forme dimérique inactive comprenant une partie inactive appelée LAP, Latency Associated Propeptide, et une partie active, TGF β
- LLC : Long Latent Complex composé de SLC et de Latent TGF β binding protein 1 (LTBP-1)

Normalement, le TGF β est donc stocké dans les microfibrilles notamment dans la fibrilline 1. La libération de la forme active de TGF β est permise par un processus protéolytique. La transduction du signal se fait par l'hétérodimérisation du récepteur de type I au récepteur de type II permettant ainsi l'acquisition du pouvoir phosphorylant. Par la suite, la phosphorylation intracellulaire des R-SMAD (1,2,3,5 ou 8) permet leur dimérisation et la formation d'un

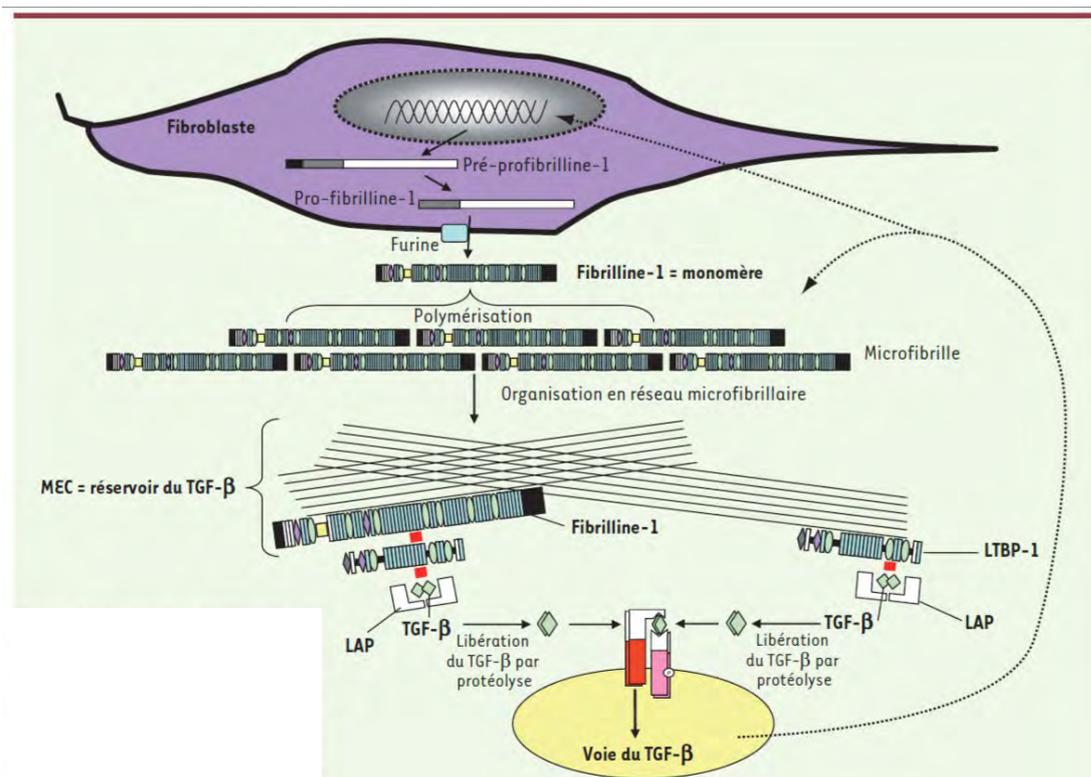


Figure 18 : Interaction Fibrilline 1 et TGF β ⁷⁰

complexe avec SMAD 4 qui migre dans le noyau de la cellule. Il intervient ensuite dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'activation de la synthèse de la matrice extra cellulaire, permettant ainsi la réparation de la paroi aortique soumis aux à-coups de pressions transmis par les battements cardiaques.

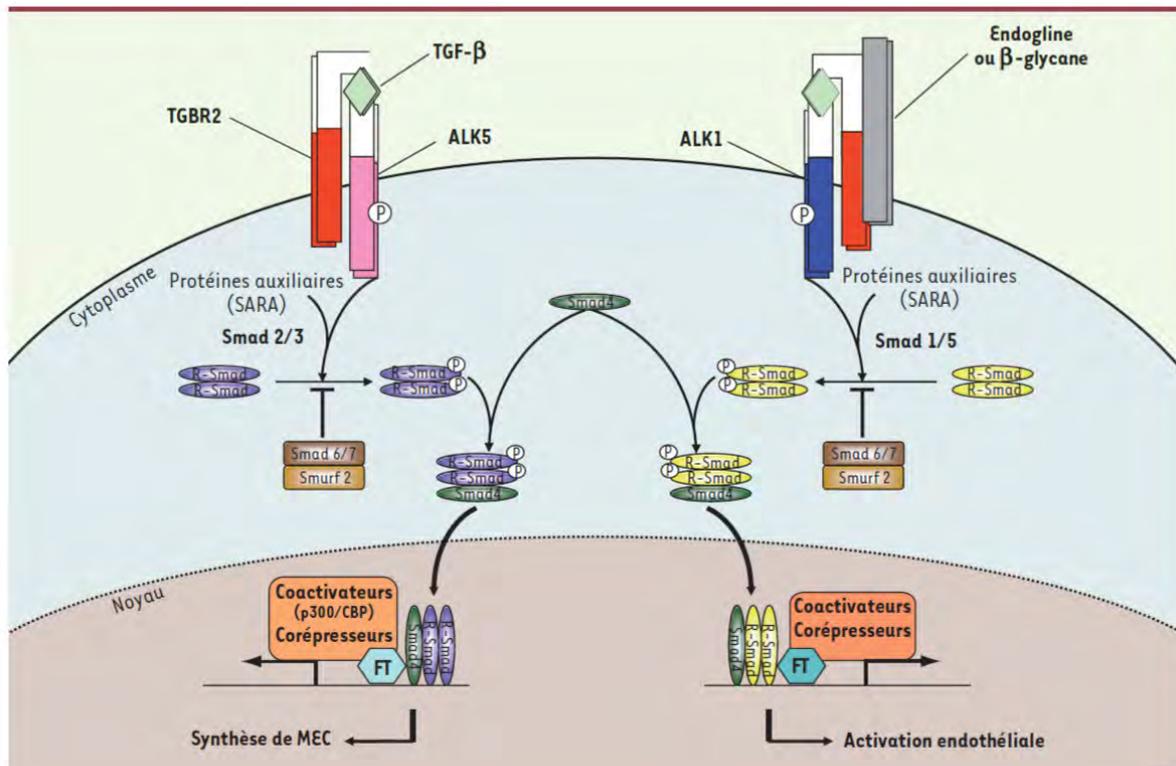


Figure 19 : Représentation schématique de la voie des SMAD⁷⁰

Le TGFβ joue donc un rôle crucial dans les mécanismes de réparation de la dilatation aortique. Les études sur des modèles animaux de syndrome de Marfan ont démontré que les microfibrilles régulaient la libération et l'activation du TGF β. Dans le syndrome de Loeys-Dietz, les mutations identifiées entraînent une perte de fonction du gène incriminé aboutissant théoriquement à un défaut de transmission du signal par cette voie de signalisation. Cependant, un excès d'activation de TGF β a été observé au niveau de la valve mitrale⁷³, de l'aorte ascendante, de la dure mère sous la forme d'une augmentation de la quantité de SMAD2⁷⁴ phosphorylé qui est un intermédiaire intracellulaire de la voie du TGFβ. Il apparaît donc que des mécanismes d'activation de la voie du TGFβ se mettent en place par des voies alternes afin qu'une réparation incomplète de l'aorte ait lieu. Ceci aboutit à une activation paradoxale de la voie du TGFβ dans les cellules musculaires lisses alors que la mutation initiale entraînait une perte de fonction. L'augmentation de la biodisponibilité du TGFβ active des métalloprotéinases spécifiques (en particulier MMP2 et MMP9) qui aboutissent à la nécrose média-kystique. Elle associe, au niveau de la média, une perte de cellules musculaires lisses, une fragmentation et une diminution des fibres élastiques et enfin l'accumulation d'une substance amorphe basophile donnant l'aspect pseudokystique.⁷⁵

Fibrilline 1 et voie du TGF β sont donc en interaction permanente pour palier à la dilatation naturelle de l'aorte. Les mutations observées dans les syndromes de Marfan et Loeys-Dietz perturbent cette réparation expliquant la croissance plus rapide d'anévrisme de l'aorte ascendante dans ces pathologies.

La physiopathologie des anévrysmes et dilatations aortiques peut donc être regroupée en trois grandes familles de gènes selon les protéines touchées :

- Les gènes codant pour des protéines de la matrice extra cellulaire dont le principal est FBN1 codant pour la fibrilline. Ces anomalies structurelles entraînent une fragilité de la paroi aortique mais modifie également la matrice extracellulaire en modifiant la quantité de TGF β disponible.
- Les gènes codant pour des protéines de la voie du TGF β dont la perte de fonction secondaires aux mutations entraine des mécanismes compensateurs aboutissant à une suractivation paradoxale de la voie du TGF β .
- Les mutations qui altèrent le système contractile de la cellule musculaire lisse⁷⁶. Normalement, la cellule musculaire lisse doit percevoir la tension appliquée à la paroi aortique, afin qu'elle adapte la synthèse de molécules impliquées dans la réparation de la paroi aortique. Lorsque le signal est perturbé (du fait de la modification de motricité de la cellule musculaire lisse par la mutation, mais également lorsque la matrice extracellulaire est anormale), la cellule musculaire lisse modifie son comportement et devient sécrétoire, libérant des métallo-protéases qui détruisent la matrice perçue comme imparfaite pour permettre la régénération d'une matrice de meilleure qualité.

3. Corrélation Génotype-Phénotype

La compréhension de plus en plus fine de la physiopathologie du syndrome de Marfan laisse présager une médecine personnalisée basée sur la prédiction d'un phénotype à partir de l'analyse du gène muté.

Les premières études de corrélation ont montré un lien entre les mutations situées dans les exons 24 à 32 du gène FBN1 et une présentation clinique précoce et sévère. Cette région anciennement appelée syndrome de Marfan néonatal est maintenant considérée comme la forme extrême du spectre du syndrome de Marfan⁷⁷. La majorité de ces mutations sont de novo et décrites comme ayant un effet dominant négatif.

D'autres travaux ont montré un lien entre ectopie du cristallin et la présence de substitution dans des groupes cystéine^{58,78,79,81}.

La plus grande étude⁴ réalisée à ce jour ne retrouve aucune manifestation pathognomonique d'un type de mutation. Les auteurs notent une plus grande probabilité d'ectopie du cristallin en cas de mutation faux sens créant ou substituant une cystéine, un phénotype squelettique et cutané plus sévère si la mutation entraîne un codon stop prématuré. Ils confirment

également l'existence d'un phénotype plus complet et sévère avec une probabilité plus importante d'ectopie du cristallin, une dilatation de l'aorte ascendante précoce et sévère nécessitant plus souvent une chirurgie, des anomalies mitrales sévères et une espérance de vie moindre, correspondant à des mutations dans les exons 24 à 32. Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les différents types de mutation sur la probabilité cumulée de dilatation de l'aorte ascendante avant 40 ans.

Une étude⁸⁰ menée en 2015 suggère un lien entre mutation aboutissant à un codon stop prématuré et la survenue d'événements aortiques à un jeune âge. Cette observation sera appuyée par l'étude de Bercerra-Munoz et al.⁸¹ qui retrouve une proportion plus importante d'événements aortiques chez les patients présentant une mutation aboutissant à un codon stop prématuré. En revanche les mutations affectant une cystéine ne sont pas associées à un risque plus élevé de dissection aortique⁸². De plus, il apparaît un risque plus élevé d'événements aortiques et une croissance aortique plus rapide dans le groupe haplo insuffisance comparativement au groupe dominant négatif^{83,84}.

Takeda et al.⁸⁵ ont observé que les patients avec un variant FBN1 haplo insuffisant présentaient plus de pneumothorax et moins d'ectopie du cristallin. Ils retrouvent un risque plus élevé d'événements aortiques sévères (dissection aortique, remplacement de l'aorte ascendante ou décès lié à un événement aortique) dans le groupe haplo insuffisance comparativement au groupe dominant négatif (HR = 2,1) ainsi que chez les hommes comparativement aux femmes (HR 2,4). Par ailleurs ils identifient un sous-groupe plus à risque d'événements aortiques sévères dans le groupe dominant négatif à savoir des variants affectant les résidus cystéine localisés dans les domaines « calcium binding epidermal growth factor » situés au milieu du gène FBN1 (exon 25-36 et 43-49). Le risque d'événements aortiques dans ce groupe est comparable à celui décrit dans le groupe haplo insuffisant. Ils ont également évalué la relation entre Z score de la racine aortique et génotype en comparant les génotypes décrits comme plus délétères (haplo insuffisant et dominant négatif affectant des résidus cystéines) et ceux dominants négatifs n'affectant pas de résidus cystéine. Les premiers ayant un Z score significativement plus élevé dans les deux classes d'âge évaluées (< 20 ans et 20-40 ans). Enfin ils évaluent la croissance aortique chez les patients ayant plus de 3 ans de suivi avant l'âge de 20 ans et retrouvent une croissance plus importante chez les garçons que les filles de moins de 20 ans avec un Z score qui augmente chez les individus de sexe masculin alors qu'il ne diffère pas chez les individus de sexe féminin lors des 3 ans de suivi.

Par ailleurs, les études^{84,86,87} de corrélations entre le sexe et les événements aortiques ont retrouvé un nombre significativement plus élevé de dissection aortique ou de chirurgie prophylactique de l'aorte chez les hommes comparativement aux femmes.

Ces corrélations entre les différentes mutations et les manifestations cliniques pourraient résulter de différents mécanismes physiopathologiques, tant génétiques (haplo insuffisance ou effet dominant négatif) que fonctionnels (altération de la structure des microfibrilles ou perturbation dans la voie de signalisation du TGFβ). A ce jour, ces observations ne peuvent cependant pas être utilisées comme des éléments pronostics et nécessitent une prise en charge globale indépendamment de la mutation retrouvée chez un patient.

F. Prise en charge :

La prise en charge de ces patients est pluri disciplinaire, personnalisée et doit se faire en lien avec les médecins référents des centres spécialisés. Elle fait intervenir de nombreuses professions médicales (cardiologue, généticien, ophtalmologue, orthopédiste, pédiatre et d'autres spécialités en fonction des atteintes spécifiques) et paramédicales (kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, podologue, orthophoniste, conseiller en génétique, infirmière, psychologue, diététicien)

1. Prise en charge cardiovasculaire

Initialement le seul traitement efficace de l'atteinte aortique était la chirurgie. Les premiers arguments pour une efficacité pharmacologique des β bloquants vinrent d'un modèle animal en 1970⁸⁸. Leur mécanisme d'action dans le cadre de ces pathologies reste incertain. Leur effet bénéfique est attribué à l'action inotrope et chronotrope négative qui entraîne une diminution du stress hémodynamique imposé à l'aorte ascendante⁸⁹, ainsi qu'à une amélioration des propriétés élastiques de la paroi aortique. Depuis, de nombreuses études ont exploré le bénéfice thérapeutique des β bloquants sur la dilatation de la racine aortique. Bien qu'il s'agisse pour beaucoup de petits échantillons, parfois non randomisés et rétrospectifs, la plupart des études retrouvent un effet protecteur des β bloquants par rapport au placebo⁹⁰. Ce résultat a été confirmé par une méta analyse qui note une diminution chez les enfants de 1,3mm/an de la vitesse de croissance du diamètre aortique contrairement à ceux sans traitement⁹¹ ainsi que sur des expérimentations animales. Il est à noter que le β bloquant le plus utilisé lors des études est l'aténolol. L'ensemble de ces essais cliniques aboutirent à l'intégration des β bloquants aux recommandations françaises⁸, européennes⁹² et américaines⁹³. La posologie est ajustée à la clinique mais l'objectif est d'obtenir chez l'adulte une fréquence cardiaque inférieure à 120 battements par minute à l'effort³³.

Le traitement par bétabloquants est actuellement recommandé dès la confirmation diagnostique de syndrome de Marfan ou syndromes apparentés en cas de dilatation de l'aorte ou dès l'âge de quatre ans si une mutation a été détectée même en l'absence de dilatation aortique⁸.

Chez l'enfant, il n'existe pas d'essais randomisés ayant comparé l'utilisation de bétabloquants versus placebo dans la croissance de la dilatation aortique. Quelques études incluant adultes et enfants ont retrouvé un bénéfice des béta bloquants^{94,95}. Une étude rétrospective française⁹⁶ a retrouvé un effet bénéfique des bétabloquants en permettant une réduction de la dilatation aortique de 0,16 mm/an comparativement aux enfants non traités. Enfin, une méta analyse conclut à l'existence de preuves en faveur de l'effet des béta bloquants dans le ralentissement de la croissance de la dilatation de l'aorte chez les enfants et adolescents atteints d'un syndrome de Marfan⁹¹.

Secondairement la découverte du rôle joué par l'augmentation de la biodisponibilité du TGF β dans les manifestations cliniques du syndrome de Marfan a conduit à l'exploration de cette voie thérapeutique. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, en particulier le losartan, dont l'effet sur la voie du TGF β était connu dans des pathologies rénales ou les cardiomyopathies ont naturellement étaient étudiés dans cette indication. Si les expérimentations animales ont montré une normalisation des vitesses de croissance de la racine aortique et de son architecture ainsi qu'une amélioration significative comparativement aux groupes traités par placebo ou β bloquants, les résultats des essais cliniques se sont avérés mitigés. Les premiers essais ont montré un effet positif sur la croissance de la racine aortique^{97,98}. Cependant, des études plus récentes, randomisées en aveugle sur de grands effectifs ne montrèrent pas de différence significative concernant la croissance de la racine aortique ou le taux d'évènements aortiques entre le groupe traité par losartan et celui traité par atenolol⁹⁹. Ces résultats, bien que n'atteignant pas la significativité statistique étaient en faveur du groupe traité par β bloquants. L'essai « Marfan Sartan¹⁰⁰ » puis l'étude de Teixido-Tura et al¹⁰¹ ne retrouvèrent pas plus de différence significative entre le groupe β bloquants et placebo comparativement au groupe β bloquants et losartan. Une méta analyse¹⁰² récente des essais randomisés contrôlés sur ce sujet ne retrouvent pas de différence significative entre bêta bloquants et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine concernant la vitesse de croissance de la racine aortique. En revanche l'association de ces deux thérapies permettrait une diminution statistiquement significative de la vitesse de croissance de l'aorte ascendante (-0,75mm/an).

Les conclusions de ces différents essais ont été interprétés différemment entre Europe et Amérique du Nord. En effet selon les recommandations américaines, il apparaît que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine est une alternative aux β bloquants. Cependant, les dernières recommandations françaises⁸, ne préconisent pas l'utilisation de ces molécules dans cette indication mais plutôt le vérapamil en cas de contre-indication aux bêta bloquants.

La prise en charge chirurgicale des anévrismes de l'aorte ascendante dans le cadre du syndrome de Marfan fait l'objet de recommandations. L'objectif de ces directives est de proposer une chirurgie préventive de remplacement de la racine de l'aorte avant que les complications ne surviennent sans pour autant la faire trop précocement afin d'éviter un risque chirurgical non justifié. En effet, certains patients atteints d'un syndrome de Marfan ne sont jamais opérés et ne présentent pas de complications cardiovasculaires.

Les recommandations européennes⁹² pour l'adulte préconisent le seuil de 50 mm comme indication de chirurgie des anévrismes de la racine aortique. Une chirurgie plus précoce dès 45 mm peut être envisagée en cas de facteurs de risque surajouté en particulier des antécédents familiaux de dissection aortique, une croissance supérieure à 3 mm par an sur plusieurs examens, une insuffisance aortique sévère ou un désir de grossesse.

Aux Etats-Unis, chez l'adulte ou l'adolescent, l'indication est posée lorsqu'un des critères est atteint

- Une dilatation >50 mm
- Une vitesse de croissance supérieure à 5 mm/an
- La progression d'une insuffisance aortique sévère

Néanmoins, une attitude plus agressive avec chirurgie précoce peut être envisagée en cas d'antécédent familial de dissection aortique précoce. Les recommandations américaines chez l'enfant reposent sur une expérience moindre et doivent être discutées en centre de référence au cas par cas. Il n'existe pas de dilatation seuil dans l'enfance indiquant une cure chirurgicale néanmoins, la plupart des équipes utilisent la même valeur seuil de 50 mm comme indication chirurgicale compte tenu du caractère exceptionnel des dissections aortiques durant l'enfance. L'objectif est d'attendre que l'anneau aortique atteigne une taille d'au moins 20 mm pour permettre la mise en place d'une prothèse de taille suffisante pour la croissance. En cas de dilatation rapide (5 à 10 mm/an) ou de progression d'une fuite aortique sévère, une chirurgie de la racine aortique doit être discutée.

Concernant le syndrome de Loeys-Dietz, deux éléments principaux différencient sa prise en charge sur le plan cardiovasculaire. Tout d'abord, des dissections aortiques peuvent avoir lieu à des diamètres aortiques inférieurs à ceux observés dans le syndrome de Marfan. Par ailleurs, l'atteinte vasculaire n'est pas limitée à la seule racine aortique mais nécessite un suivi de l'ensemble du réseau artériel³⁷.

Comme dans le syndrome de Marfan, les bêtabloquants ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont utilisés en prévention primaire afin de réduire le stress hémodynamique, avec des mécanismes d'action différents sur la fonction vasculaire. Néanmoins à notre connaissance, il n'existe pas à ce jour d'essai comparatif solide entre ces deux thérapies dans le syndrome de Loeys-Dietz¹⁰³.

Compte tenu du risque de dissection et de rupture aortique et de la mortalité qui y est associée, des recommandations agressives de chirurgie prophylactique des anévrysmes de l'aorte ou d'autres artères ont été éditées. Ceci s'est accentué avec le développement de procédures chirurgicales permettant de conserver la valve aortique épargnant ainsi un traitement anticoagulant et la morbidité qui lui est imputable.

Ainsi, les recommandations d'experts ont proposé pour les enfants présentant un phénotype sévère du syndrome de Loeys-Dietz une chirurgie prophylactique quand le diamètre aortique dépasse le 99^e percentile pour l'âge et la surface corporelle et d'attendre que l'anneau aortique mesure entre 20 et 22mm (voir 18mm pour certains auteurs) afin de pouvoir placer une prothèse de taille suffisante pour la fin de la croissance. Néanmoins, ce seuil n'est pas absolu et peut être modulé en fonction de l'histoire familiale, la vitesse de croissance et la fonction de la valve native. Pour les enfants présentant un phénotype moins sévère comme pour l'adulte, le seuil de 40 mm est recommandé. En revanche, les recommandations européennes⁹² de la prise en charge des anévrysmes de l'aorte ne préconisent pas d'attitude chirurgicale différente de celle concernant le syndrome de Marfan à savoir, un seuil de 50 mm qui peut être discuté dès 45 mm en cas de facteurs de risque surajoutés.

Il existe différentes alternatives chirurgicales pour la prise en charge de ces patients. En cas de valve aortique native non pathologique, lorsque la fuite est due à la dilatation de la racine aortique ou à une dissection, une procédure préservant la valve native est préconisée avec remplacement de la racine aortique par une prothèse en Dacron et réimplantation des artères coronaires dans le tube prothétique (procédures de David ou de Yacoub)¹⁰⁴. Si la valve aortique ne peut être conservée, un remplacement valvulaire le plus souvent mécanique sera proposé (procédure de Bentall).

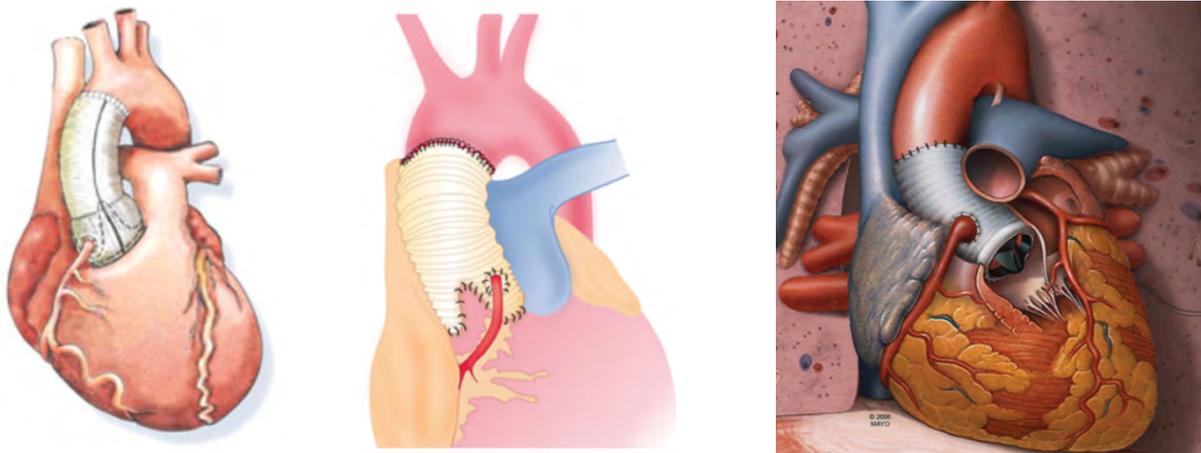


Figure 20 : Chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante. Procédures de David, Yacoub et Bentall

Après la chirurgie prophylactique, le traitement par bêta bloquants sera poursuivi.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la prophylaxie de l'endocardite bactérienne dans le cadre de ces pathologies du tissu conjonctif. Elles suivent donc celles de la population générale à savoir, en plus des recommandations d'hygiène bucco-dentaire, une prophylaxie antibiotique en cas de prothèse valvulaire ou de matériel prothétique utilisé pour une chirurgie cardiaque ou d'antécédent d'endocardite infectieuse¹⁰⁵.

2. Prise en charge des autres atteintes

Concernant la prise en charge des atteintes extra vasculaires, le suivi doit être réalisé par des praticiens habitués à suivre ces patients. Le suivi ophtalmologique comprend une correction prothétique des anomalies de la réfraction. Cette prise en charge oculaire est cruciale dans l'enfance compte tenu du risque d'amblyopie. Une chirurgie de remplacement du cristallin est parfois nécessaire.

Sur le plan squelettique, une stabilisation de la colonne vertébrale peut être nécessaire compte tenu de la croissance osseuse et de l'hyperlaxité ligamentaire. Les pectus excavatum, protrusions acétabulaires et pieds plats ne relèvent d'une prise en charge chirurgicale que dans leurs formes sévères. Il n'existe pas à ce jour de traitement efficace concernant l'ectasie durale.

Le syndrome de Loeys-Dietz ne présente pas de spécificité de prise en charge concernant les atteintes extra vasculaires et cardiologiques. En particulier, l'attitude vis à vis de la craniosténose et des fentes palatines ne présente pas de spécificités dues au syndrome. Un suivi allergologique et éventuellement gastro-entérologique est nécessaire.

3. Prise en charge pédiatrique spécifique

Compte tenu du polymorphisme clinique la prise en charge du syndrome de Marfan est, chez l'enfant comme chez l'adulte, individuelle et pluridisciplinaire. Chez l'enfant elle porte principalement sur les atteintes squelettiques, cardiaques, orthodontique et la rééducation. Elle est par ailleurs étroitement en lien avec la croissance et la puberté. Sur le plan squelettique, en cas de taille cible très élevée, un traitement freinateur de la croissance peut être discuté dans un centre de référence. Le traitement orthopédique par corsets ou plâtres peut permettre une limitation de la progression de la scoliose durant la phase de croissance staturale. Cependant une chirurgie correctrice est fréquemment nécessaire à la fin de la puberté. La platypodie est traitée par le port de semelles orthopédiques afin de limiter les lésions cutanées. Enfin durant l'enfance et l'adolescence, une supplémentation systématique en vitamine D est recommandée.

Les manifestations orthodontiques sont fréquentes et de sévérité plus ou moins importante. Le traitement a pour but de corriger les anomalies dentaires et osseuses par des extractions dentaires et des corrections mécaniques de denture permanente, ainsi qu'une rééducation musculaire pour les problèmes de déglutition et de la phonation.

Il est rapporté une fréquence plus importante de dépression et troubles psychologiques¹⁰⁶ chez les patients et enfants atteints d'un syndrome de Marfan. Plusieurs facteurs expliquent cette observation : la grande taille, la dysmorphie faciale fréquente chez l'enfant, l'interdiction de certaines activités sportives et la succession d'appareillages et d'interventions. Enfin l'origine génétique de cette pathologie donne parfois lieu à des diagnostics dans des contextes familiaux complexes et douloureux. Une attention particulière doit être portée à ces patients et une prise en charge psychologique proposée¹⁰⁷. Par ailleurs, des difficultés psychomotrices sont fréquentes en particulier chez les jeunes enfants en raison de la taille, de l'arachnodactylie et de l'hyperlaxité. Bien que le quotient intellectuel soit normal, des difficultés scolaires, notamment en termes de motricité fine, de capacités graphiques ou de coordination, sont parfois rapportées, majorées par l'atteinte visuelle. Une prise en charge en psychomotricité et ergothérapie permet un accompagnement de ces patients.

Enfin une éducation du patient à sa pathologie est nécessaire, tant sur l'évolution de la pathologie et de la symptomatologie, les complications notamment cardiovasculaires et les risques de transmission.

4. Suivi

Le suivi de ces patients doit se faire dans des centres de références par des médecins spécialistes des pathologies du tissu conjonctif. Le suivi est adapté individuellement mais doit comprendre au minimum :

- Pour le syndrome de Marfan
 - Une échographie cardiaque annuelle. Un suivi plus rapproché est recommandé en cas de diamètre aortique > 45 mm, de croissance de la dilatation aortique supérieure à 0,5 mm/an, de fuite valvulaire sévère ou en progression, de dysfonction ventriculaire ou en cas d'arythmie.
 - Un examen ophtalmologique annuel avec en particulier dépistage du glaucome et de la cataracte.
 - Un suivi orthopédique en cas de scoliose sévère ou en phase de progression.
 - Enfin une imagerie de l'ensemble de l'aorte est préconisée lors du passage à l'âge adulte.
- Pour le syndrome de Loeys-Dietz :
 - Une échographie cardiaque annuelle ou plus rapprochée en cas de diamètre > 45mm ou de croissance > 0,5 mm/an.
 - Une imagerie de l'ensemble du réseau artériel par tomodensitométrie ou imagerie à résonnance magnétique au diagnostic puis tous les deux ans.
 - Enfin un suivi orthopédique concernant l'instabilité cervicale et la progression de la scoliose est nécessaire.

5. Prévention

Compte tenu du risque de dissection aortique, des recommandations concernant la pratique sportive ont été émises et préconisent une activité physique d'endurance en dehors de toute compétition. En revanche, les efforts isométriques, les sports à risque de chocs ou de contacts et la compétition sont contre indiqués compte tenu du risque de dissection aortique et de lésions oculaires (en particulier des décollements de rétine). Les efforts de respiration contre résistance ou en pression positive sont à proscrire en cas de risque de pneumothorax récidivant.

De même, l'utilisation de certains traitements ayant des effets vasoconstricteurs sont déconseillés comme les triptans dans la migraine.

6. Grossesse

La grossesse est une période à risque chez les femmes atteintes d'un syndrome de Marfan et a fait l'objet de recommandations nationales¹⁰⁸. Elle présente plusieurs difficultés. La principale est le sur-risque cardio vasculaire durant cette période lié en premier lieu à la fragilité de la paroi aortique avec un risque de dissection plus élevé indépendamment du diamètre. En effet, durant la grossesse le débit cardiaque augmente ce qui accentue le travail aortique et les modifications hormonales pourraient également jouer un rôle dans la dilatation aortique. Si les données de la littérature sont rares, elles font l'objet d'un consensus conseillant de réaliser un bilan pré conceptionnel au sein d'un centre de compétence avec une maternité de niveau 3 et un centre de chirurgie cardiaque. Concernant le risque de dissection, il est estimé modéré en cas de diamètre aortique inférieur à 40 mm et une grossesse peut être menée avec un risque raisonnable sous couvert d'un traitement médical par bêta-bloquants. Il n'est pas recommandé de modifier le bêtabloquant qui exposerait à une majoration du risque de dissection. Cependant seul le propranolol est compatible avec l'allaitement (données du centre de référence des agents tératogènes). Les traitements par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou inhibiteur de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués durant la grossesse. Un suivi régulier est préconisé, à la fois cardiologique avec échographie cardiaque trimestrielle puis mensuelle au dernier trimestre et obstétrical, compte tenu du risque de réduction des flux sanguins pouvant entraîner un retard de croissance notamment au troisième trimestre de la grossesse.

Si le diamètre aortique dépasse 45 mm, la grossesse est contre indiquée compte tenu du risque trop élevé de dissection et une intervention chirurgicale peut être proposée. La technique de choix est une conservation de la valve aortique native associée au remplacement de l'aorte ascendante. Si la valve native n'est pas conservable, une bioprothèse sera mise en place afin d'éviter un traitement anticoagulant durant la grossesse mais nécessitera un nouveau remplacement valvulaire dans les années suivantes.

Entre 40 et 45 mm de diamètre, la grossesse est déconseillée. L'évaluation du risque de la grossesse se fera en équipe pluridisciplinaire en fonction de l'histoire familiale, le type de mutation et la cinétique de croissance de l'aorte.

La voie d'accouchement reste une décision obstétricale mais il ne semble pas y avoir de contre-indication à un accouchement par voie basse si le diamètre aortique est inférieur à 40 mm. Il est parfois déclenché entre 37 et 38 SA afin de réduire le risque de dissection majoré en fin de grossesse.

Par ailleurs, le traitement maternel par bêtabloquant nécessite une surveillance chez le nouveau-né en particulier compte tenu des risques de bradycardies et d'hypoglycémies.

Concernant le syndrome de Loeys-Dietz, la grossesse est également une période critique compte tenu du risque majoré de dissection ou de rupture aortique ou de rupture utérine. Ce surrisque est présent à la fois durant la grossesse, l'accouchement et les semaines qui suivent. Cette période nécessite donc une surveillance rapprochée des diamètres aortiques. Néanmoins, la grossesse et l'accouchement restent possibles chez les femmes atteintes du syndrome de Loeys-Dietz¹⁰⁹.

7. Prénatal

Le diagnostic prénatal peut être réalisé si les parents ne souhaitent pas transmettre la pathologie à leur descendance et qu'une mutation pathogène a été identifiée chez l'un des parents. Après évaluation pluridisciplinaire et accord du centre de diagnostic prénatal une biopsie de trophoblaste pourra être proposée. En cas de fœtus porteur de la mutation, une interruption de grossesse pourra être proposée.

Le diagnostic préimplantatoire est également possible dans quelques centres en France mais nécessite des délais allongés de prise en charge.

II. Matériel et Méthode

L'objectif principal de cette étude est de comparer la croissance des diamètres aortiques chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan par un mécanisme d'haplo insuffisance ou par effet dominant négatif et chez ceux atteints d'un syndrome de Loeys-Dietz. Nous avons également étudié l'effet du génotype sur les événements aortiques graves (décès, dissection aortique ou chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante).

Nous avons réalisé une étude observationnelle analytique, rétrospective et monocentrique à partir d'une cohorte de patients suivis pour un syndrome de Marfan ou syndromes apparentés au sein du centre de référence du syndrome de Marfan et maladies apparentées du centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse.

Critères d'inclusion :

L'ensemble des patients âgés de moins de 40 ans suivis au sein du centre de référence du syndrome de Marfan, ayant bénéficié d'une analyse génétique retrouvant une mutation pathogène sur l'un des gènes FBN1, TGF β 1, TGF β 2 ou SMAD 3 et ayant eu au minimum deux échographies cardiaques au cours du suivi, ont été inclus.

Critères de non inclusion :

- Absence de données génétiques (étude non réalisée ou effectuée dans des laboratoires auprès desquels il n'a pas été possible de récupérer les résultats)
- Absence ou une seule échographie cardiaque réalisée au sein du centre de référence du syndrome de Marfan du CHU de Toulouse

Mode de recueil des données :

Les données ont été collectées de façon rétrospective par analyse des comptes rendus d'examen (échographie cardiaque, analyse génétique, comptes rendus opératoires) ainsi que des courriers de consultation ou d'hospitalisation.

Données recueillies

Pour chaque patient nous avons recueilli les caractéristiques :

- Cliniques :
 - o Le sexe
 - o La date de naissance
- Génétique :
 - o Le gène présentant une mutation pathogène : FBN1, TGFβR1, TGFβR2, SMAD3
 - o Le type de transmission : néomutation, mutation familiale
 - o Le type de mutation : non-sens, faux sens, frameshift (entraînant un décalage du cadre de lecture), d'épissage ou en cadre.
 - Les mutations entraînant un codon stop prématuré (mutations non-sens, décalantes ou d'épissage entraînant un décalage du cadre de lecture) étaient classées dans le groupe haplo insuffisance.
 - Les mutations entraînant une protéine mutée mais stable (mutations faux sens, insertions/délétions ou mutations en cadre) étaient classées dans le groupe dominant négatif.
 - o En cas de mutation faux sens du gène FBN1 il était recherché si elle substituait ou créait un résidu cystéine.
- Échocardiographique :
 - o Pour chaque examen, l'âge, le poids et la taille étaient collectés. La surface corporelle était calculée selon la formule de Dubois¹¹⁰.
 - o Le diamètre mesuré au niveau du sinus de Valsalva.
 - o Le Z score était calculé à partir des formules éditées par Campens en 2014¹³
 - o La durée de suivi, correspondant à la durée en années séparant le premier et le dernier examen
 - o L'évolution du diamètre du sinus de Valsalva exprimée en mm, correspondant à la différence de mesure du sinus de Valsalva entre le premier et le dernier examen.
 - o La vitesse de croissance aortique en mm/an provenait du rapport de l'évolution du diamètre du sinus de Valsalva sur la durée de suivi.
 - o La variation du Z score entre le premier et le dernier examen pour chaque patient.
 - o La variation du Z score annuelle correspondant à la variation du Z score entre les premiers et derniers examens divisée par la durée de suivi
 - o La présence d'une fuite aortique significative (grade 2 ou plus)
 - o La présence d'une fuite mitrale significative (grade 2 ou plus)
- Thérapeutique :
 - o Prise de bêtabloquant et son nom
 - o Prise d'un ou plusieurs autres traitements et leurs dénominations
 - o Chirurgie de la valve aortique et son type : mise en place d'une valve mécanique ou conservation de la valve native
 - o Chirurgie de la valve mitrale

- Suivi
 - o Dissection aortique
 - o Décès
 - o La survenue du premier évènement cardiovasculaire grave défini par la survenue d'une chirurgie préventive de l'aorte, d'une dissection aortique ou du décès.

Les patients pour lesquels un évènement cardiovasculaire grave est survenu avant la réalisation d'échographies cardiaques (décès précoce chez une forme sévère néonatale ou dissection aortique inaugurale) ont été inclus pour l'analyse de la survenue d'évènements cardiovasculaires graves mais pas pour l'étude de la croissance du diamètre aortique compte tenu de l'absence de données échographiques.

Statistiques

Pour les variables qualitatives nous avons effectué un test du Chi² de Pearson lorsque les conditions d'application étaient respectées (lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs ou égaux à 5). Si ces conditions n'étaient pas respectées nous avons réalisé un test exact de Fisher.

Pour les variables quantitatives, nous avons réalisé un test t de Student lorsque les conditions d'applications étaient respectées (homogénéité des variances et normalité de distribution de chaque variable étudiée). Lorsque ces conditions n'étaient pas respectées, nous avons réalisé un test non paramétrique de Mann-Whitney. Pour la comparaison de plus de deux variables quantitatives ne respectant une distribution normale, nous avons utilisé un test de Kruskal-Wallis.

La comparaison des courbes de survie a été réalisée grâce à un test du log-rank.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT version 2019.4.2.12345. Les différences observées avec une p-value inférieure à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives.

Ethique :

L'ensemble des données a été anonymisé. L'étude étant rétrospective, hors loi Jardé, l'avis d'un comité de protection des personnes n'a pas été nécessaire.

III. Résultats

1. Caractéristiques de la population

135 patients de moins de 40 ans, entre janvier 2002 et août 2019 ont bénéficié d'un diagnostic de syndrome de Marfan ou syndrome de Loeys-Dietz au sein du centre de référence du CHU de Toulouse.

33 de ces patients n'ont pas pu être inclus en raison de données insuffisantes :

- 1 reclassé en raison d'une mutation SMAD 4
- 11 patients pour lesquels les données concernant la mutation génétique n'ont pas pu être récupérées
- 19 patients ayant moins de deux échographies cardiaques (déménagements, suivi extra CHU de Toulouse et coordonnées du cardiologue référent non disponibles)
- 1 dissection aortique d'emblée sans suivi cardiologique préalable

Au total, 102 patients ont été inclus dans la cohorte.

L'âge moyen lors de la première visite était de 13,8 ans. La population est composée de 52 hommes et 50 femmes soit un sex-ratio de 1,04.

Caractéristiques génétiques

86 patients présentaient un syndrome de Marfan et 16 un syndrome de Loeys-Dietz. Concernant les patients présentant un syndrome de Marfan, 43% (37 patients) présentaient une mutation entraînant une haplo insuffisance et 55 % (48 patients) un effet dominant négatif. Les patients atteints d'un syndrome de Loeys-Dietz présentaient pour la moitié (8 patients) une mutation dans les gènes TGF β 1 et TGF β 2 et ont été regroupés dans le groupe TGF β et pour l'autre moitié présentaient une mutation dans le gène SMAD3. Concernant l'origine, un tiers des patients présentaient une néomutation et deux tiers une forme familiale.

Caractéristiques cardiovasculaires

A la première visite, l'âge moyen était de 13,8 ans, le Z score moyen du sinus de Valsalva + 1,85. 47 patients soit 46% présentaient une dilatation de l'aorte ascendante définie par un Z score > 2.

Lors de la dernière évaluation, l'âge moyen était de 18,7 ans et le Z score moyen du sinus de Valsalva + 2,3. 60 patients présentaient une dilatation aortique (59%). Une fuite aortique significative était présente chez 15,7% de notre population. Environ la moitié des patients présentaient une valve mitrale ballonnée ou avec un prolapsus associé à une fuite mitrale significative dans 47% des cas.

Suivi

Le suivi moyen de notre cohorte était de 5 ans avec un âge moyen de 13,8 ans lors de la première visite.

La médiane de la vitesse de croissance de la racine aortique est de 1,11 mm/an (1^{er} quartile 0,45 - 3^e quartile 1,54). L'évolution du Z score moyenne est de + 0,43 soit + 0,1/an.

4 patients (3,9%) sont décédés durant le suivi à un âge moyen de 23,3 ans (0,1-37,4 ans). Une patiente présentant une forme néonatale est décédée d'une défaillance cardiaque dans les premiers jours de vie, un patient présentant également une forme à révélation précoce est décédé à l'âge de 20 ans de complications secondaires à une dissection aortique. Les deux autres patients sont décédés suite à une dissection aortique après 35 ans.

6 patients (5,9%) ont présenté une dissection aortique à un âge moyen de 26,4 ans (18-34,5 ans). Enfin, 11 patients (10,9%) ont subi au cours du suivi une chirurgie de l'aorte ascendante, 7 de ces interventions ont permis une conservation de la valve native (procédure de David) et 4 ont nécessité la mise en place d'une prothèse valvulaire mécanique. La chirurgie était pratiquée en moyenne à l'âge de 19,1 ans (0,8-28,5 ans).

Concernant la prise de traitement 85,3% des patients reçoivent un traitement à visée cardiovasculaire. En particulier 77 sujets (75,5%) prennent un traitement β bloquants, 11 (10,8%) un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et 3 (2,9%) un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Enfin 4 patients reçoivent une bithérapie par β bloquants et losartan. La répartition du type de β bloquant est résumée dans la figure 21.

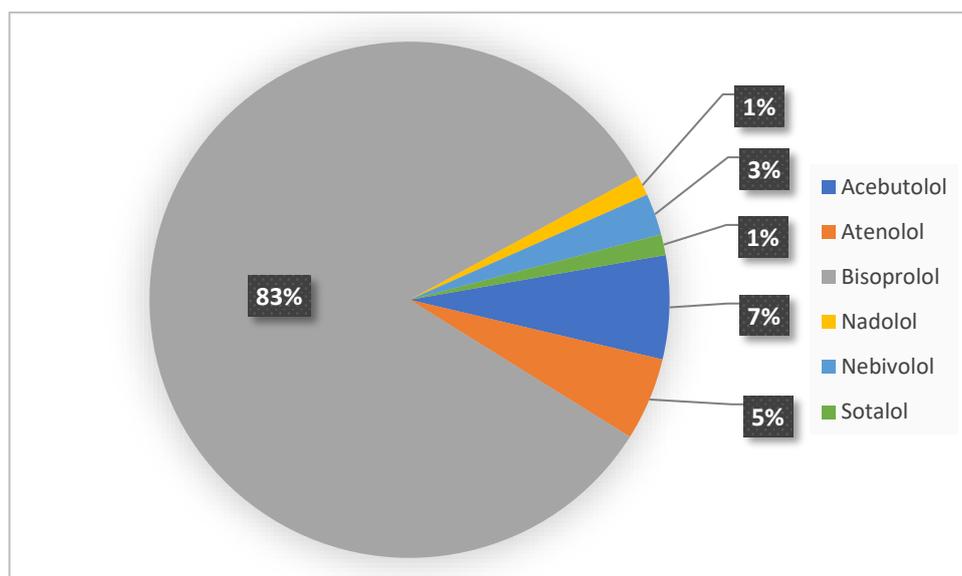


Figure 21 : Répartition des β Bloquants au sein de la population

		Syndrome de Marfan	Syndrome de Loeys-Dietz	Total
Nombre de sujet		86	16	102
Sexe masculin*		43 (50%)	9 (56,3%)	52 (51%)
Génétique				
Néomutation*		30 (34,9%)	4 (25%)	34 (33,3%)
Forme Familiale*		52 (60,5%)	10 (62,5%)	62 (60,8%)
Type de mutation				
	Haplo insuffisance*	37 (43%)		
	Dominant négatif*	48 (55%)		
	TGFβ		8 (50%)	
	SMAD3		8 (50%)	
Cardiovasculaire à la dernière évaluation				
Anatomie Valve mitrale				
	Normale*	42 (48,8%)	12 (75%)	54 (52,9%)
	Ballonisation*	29 (33,7%)	4 (25%)	33 (32,4%)
	Prolapsus*	15 (17,4%)	0	15 (14,7%)
Fuite Mitrale*		44 (51,2%)	4 (25%)	48 (47,1%)
Fuite aortique*		14 (16,3%)	2 (12,5%)	16 (15,7%)
Z score à la dernière évaluation ^μ		2,3 (1,3)	2,1 (1,2)	2,27 (1,29)
Age à la dernière évaluation ^μ		18,6 (8,4)	19,2 (9,2)	18,7 (8,5)
Suivi				
Durée de suivi (années) ^μ		5,27 (2,82)	3,32 (2,34)	5 (2,84)
Age à la 1ere visite ^μ		13,4 (8,76)	16,1 (9,96)	13,8 (8,97)
Z score à la 1ere visite ^μ		1,86 (1,18)	1,77 (1,24)	1,85 (1,18)
Décès*		4 (4,7%)	0	4 (3,9%)
Dissection aortique*		5 (5,8%)	1 (6,3%)	6 (5,9%)
Vitesse de croissance (mm/an) [†]		1,14 (0,43-1,57)	1,11 (0,61-1,53)	1,11 (0,45-1,54)
Evolution Z score brut ^μ		0,44 (0,81)	0,36 (0,51)	0,43 (0,77)
Evolution du Z score (/an) ^μ		0,09 (0,2)	0,13 (0,15)	0,10 (0,2)
Prise en charge				
Traitement cardio vasculaire*		75 (87,2%)	12 (75%)	87 (85,3%)
Traitement par β bloquants*		66 (76,7%)	11 (68,8%)	77 (75,5%)
Traitement par Losartan*		9 (10,5%)	2 (12,5%)	11 (10,8%)
	Dont association β bloquants + losartan	3	1	4
Traitement par IEC*		3 (3,5%)	0	3 (2,9%)
Chirurgie aortique*		10 (11,6%)	1 (6,3%)	11 (10,8%)
	Préservation de la valve native*	6 (60%)	1 (100%)	7 (63,6%)
	Valve mécanique*	4 (40%)	0	4 (36,4%)
Chirurgie mitrale*		4 (4,7%)	0	4 (3,9%)
Evènements cardiovasculaires graves*		12 (13,9%)	2 (12,5%)	14 (13,7%)

Tableau 5 : Caractéristiques générales de la population

* : fréquence absolue (proportion), μ : moyenne (écart type), † : médiane (1^e -3^e quartile)

2. Comparaison des syndromes de Marfan et Loey-Dietz

Nous avons retrouvé un nombre moins important de patients atteints d'un syndrome de Loey-Dietz que de Marfan. Les caractéristiques à la première évaluation ne différaient pas entre les deux groupes mais le suivi moyen était significativement plus court dans le groupe syndrome de Loey-Dietz (3,3 ans contre 5,3 ans pour les patients atteints d'un syndrome de Marfan).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant le sexe (sex ratio 1 pour le syndrome de Marfan et 1,3 pour le syndrome de Loey-Dietz, $p = 0,65$) ou le mode de transmission, (forme familiale 60,5% et 62,5%, $p = 0,77$).

La vitesse de croissance de la racine aortique au niveau du sinus de Valsalva entre les deux syndromes n'était pas différente au sein de notre cohorte (médianes respectives 1,14 et 1,11 mm/an, $p = 0,74$). De plus nous n'avons pas mis en évidence de différence significative d'évolution annuelle du Z score (0,09 vs 0,13 /an, $p = 0,53$) ou de survenue d'événements cardiovasculaires graves (12 vs 2, $p = 1$).

D'autre part, il apparait une prévalence plus importante d'anomalie mitrale dans le groupe syndrome de Marfan (ballonisation, prolapsus ou fuite) que chez les patients porteurs d'un syndrome de Loey-Dietz sans que ce résultat atteigne la significativité statistique.

Enfin, la prise en charge médicamenteuse était la même dans les deux groupes avec respectivement 87,2% et 75% des patients qui recevaient un traitement à visée cardiovasculaire ($p = 0,25$).

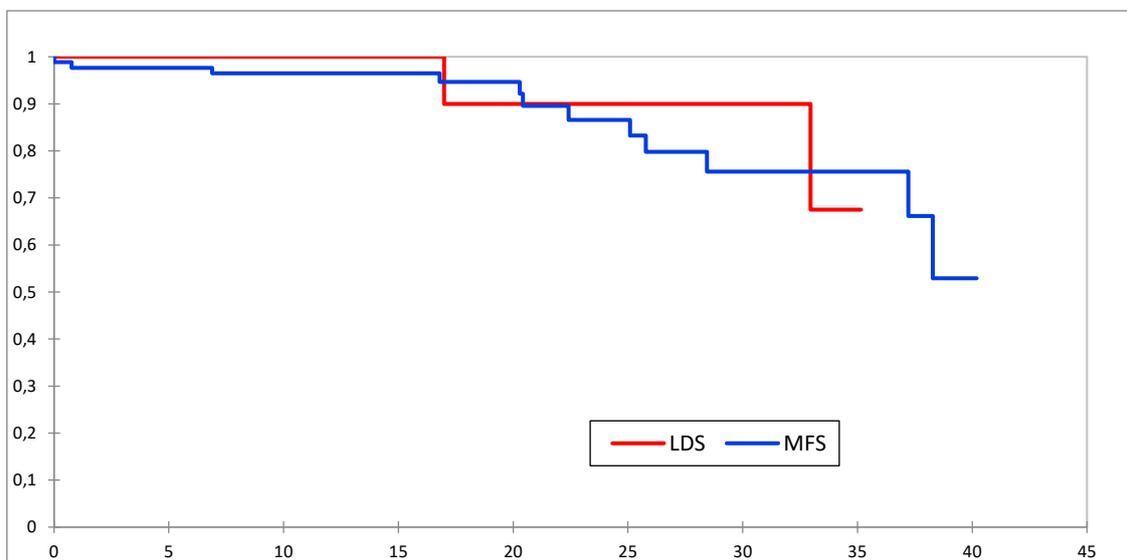


Figure 21 : Survie cumulée sans événements cardiovasculaires graves dans les syndromes de Marfan et Loey-Dietz

		Syndrome de Marfan	Syndrome de Loeys-Dietz	Total	p
Nombre de sujet		86	16	102	
Sexe masculin*		43 (50%)	9 (56,3%)	52 (51%)	0,65
Génétique					
Néomutation*		30 (34,9%)	4 (25%)	34 (33,3%)	0,77
Forme Familiale*		52 (60,5%)	10 (62,5%)	62 (60,8%)	0,77
Cardiovasculaire à la dernière évaluation					
Anatomie Valve mitrale					
	Normale*	42 (48,8%)	12 (75%)	54 (52,9%)	0,08
	Ballonisation*	29 (33,7%)	4 (25%)	33 (32,4%)	0,08
	Prolapsus*	15 (17,4%)	0	15 (14,7%)	0,08
Fuite Mitrale*		44 (51,2%)	4 (25%)	48 (47,1%)	0,054
Fuite aortique*		14 (16,3%)	2 (12,5%)	16 (15,7%)	0,73
Age à la dernière évaluation ^μ		18,6 (8,4)	19,2 (9,2)	18,7 (8,5)	0,87
Z score à la dernière évaluation ^μ		2,3 (1,3)	2,1 (1,2)	2,27 (1,29)	0,58
Suivi					
Durée de suivi (années) ^μ		5,27 (2,74)	3,32 (2,26)	5 (2,84)	0,005
Age à la 1ere visite ^μ		13,4 (8,55)	16,1 (9,96)	13,8 (8,97)	0,39
Z score à la 1ere visite ^μ		1,86 (1,15)	1,77 (1,24)	1,85 (1,18)	0,76
Décès*		4 (4,7%)	0	4 (3,9%)	1
Dissection aortique*		5 (5,8%)	1 (6,3%)	6 (5,9%)	1
Vitesse de croissance (mm/an) [†]		1,14 (0,43-1,57)	1,11(0,61-1,53)	1,11 (0-2,17)	0,74
Evolution Z score brut ^μ		0,44 (0,78)	0,36 (0,51)	0,43 (0,49)	0,02
Evolution du Z score (/an) ^μ		0,09 (0,2)	0,13 (0,15)	0,10 (0,2)	0,53
Evènements cardiovasculaires graves*		12 (13,9%)	2 (12,5%)	14 (13,7%)	1
Prise en charge					
Traitement cardio vasculaire*		75 (87,2%)	12 (75%)	87 (85,3%)	0,25
Traitement par β bloquants*		66 (76,7%)	11 (68,8%)	77 (75,5%)	0,53
Traitement par Losartan*		9 (10,5%)	2 (12,5%)	11 (10,8%)	0,68
	Dont association β bloquants + losartan	3	1	4	
Traitement par IEC*		3 (3,5%)	0	3 (2,9%)	1
Chirurgie aortique*		10 (11,6%)	1 (6,3%)	11 (10,8%)	1
	Préservation de la valve native*	6 (60%)	1 (100%)	7 (63,6%)	
	Valve mécanique*	4 (40%)	0	4 (36,4%)	
Chirurgie mitrale*		4 (4,7%)	0	4 (3,9%)	1

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des syndromes de Marfan et Loeys-Dietz

* : fréquence absolue (proportion), μ : moyenne (écart type), \dagger : médiane (1^e -3^e quartile)

L'analyse multivariée en ajustant sur le sexe et la prise de traitement cardiovasculaire ne met pas en évidence de relation statistique entre le type de syndrome et la vitesse de croissance de l'aorte ascendante. En revanche, le sexe et la vitesse de croissance sont liés, la croissance du sinus de Valsalva étant inférieure de 0,32 mm/an chez les femmes par rapport aux sujets de sexe masculin.

		Coefficients	p
Sexe	F vs M	-0.320 [-0.606; -0.0704]	0.014
Génotype	LDS vs MFS	0.107 [-0.272; 0.486]	0.58
Traitement	1 vs 0	0.280 [-0.109; 0.670]	0.16

Concernant l'évolution annuelle du Z score, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents génotypes (+ 0,08 +/- 0,18/an pour le groupe dominant négatif, + 0,1 +/- 0,21/an pour le groupe haplo insuffisance, 0,12 +/- 0,17/an pour le groupe TGFβ, + 0,14 +/- 0,13/an pour le groupe SMAD3, p = 0,84).

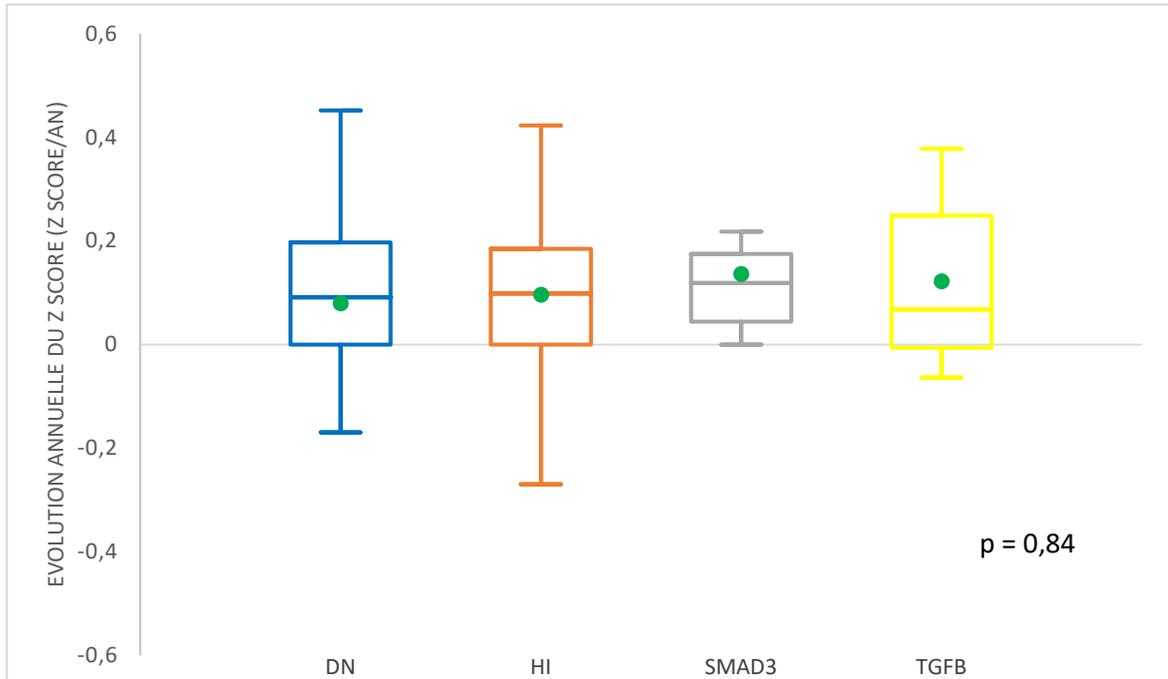


Figure 23 : Evolution annuelle du Z score en fonction du génotype
DN = dominant négatif, HI = haplo insuffisance

Enfin, l'analyse de la survenue d'évènements cardiovasculaires graves n'a pas montré de différences significatives entre les sous-groupes génétiques étudiés (p = 1).

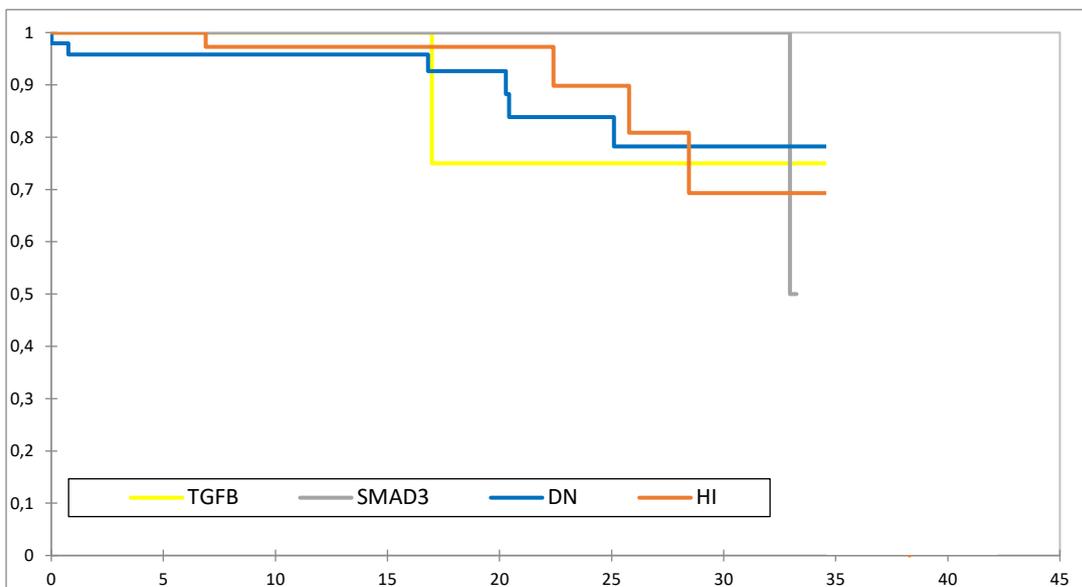


Figure 24 : Survie cumulée sans évènements cardiovasculaires graves selon les différents génotypes
DN = dominant négatif, HI = haplo insuffisance

4. Comparaison des sexes

Nous retrouvons une croissance de la racine aortique significativement plus importante chez les hommes que les femmes (1,232 mm/an pour les hommes, 0,912 mm/an chez les femmes, $p = 0,005$). En moyenne la croissance de l'aorte au niveau du sinus de Valsalva est plus importante de 0,32 mm/an chez les hommes comparativement aux femmes indépendamment du type de mutation.

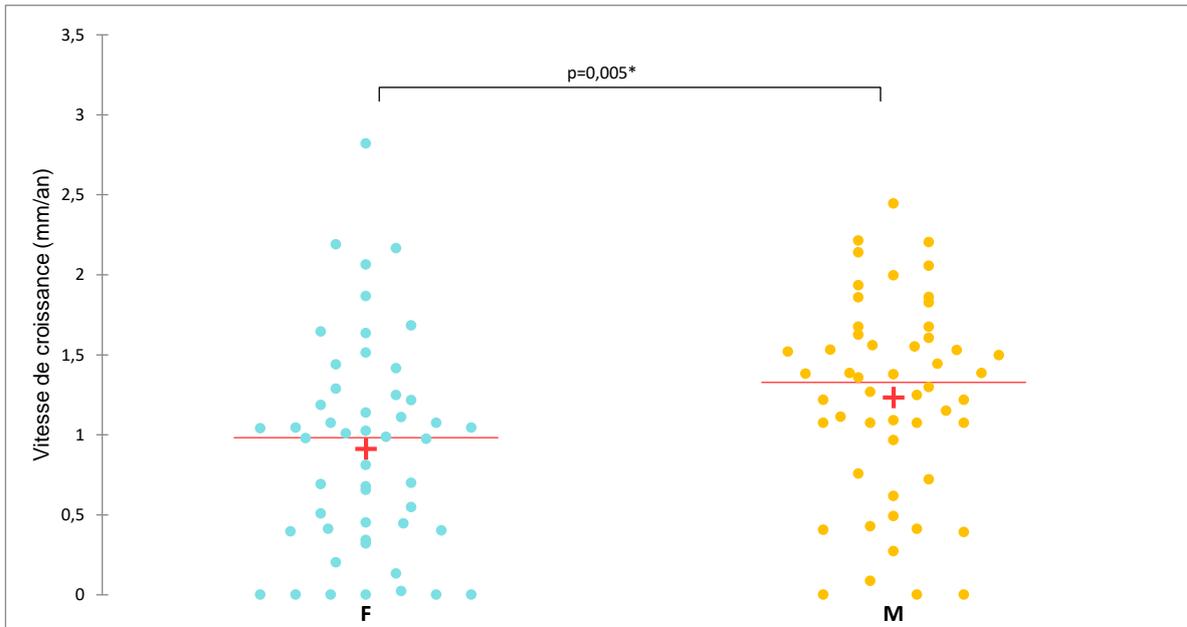


Figure 25 : Vitesse de croissance du sinus de Valsalva en fonction du sexe
F = féminin, M = masculin

En revanche l'évolution des Z scores ne diffère pas en fonction du sexe

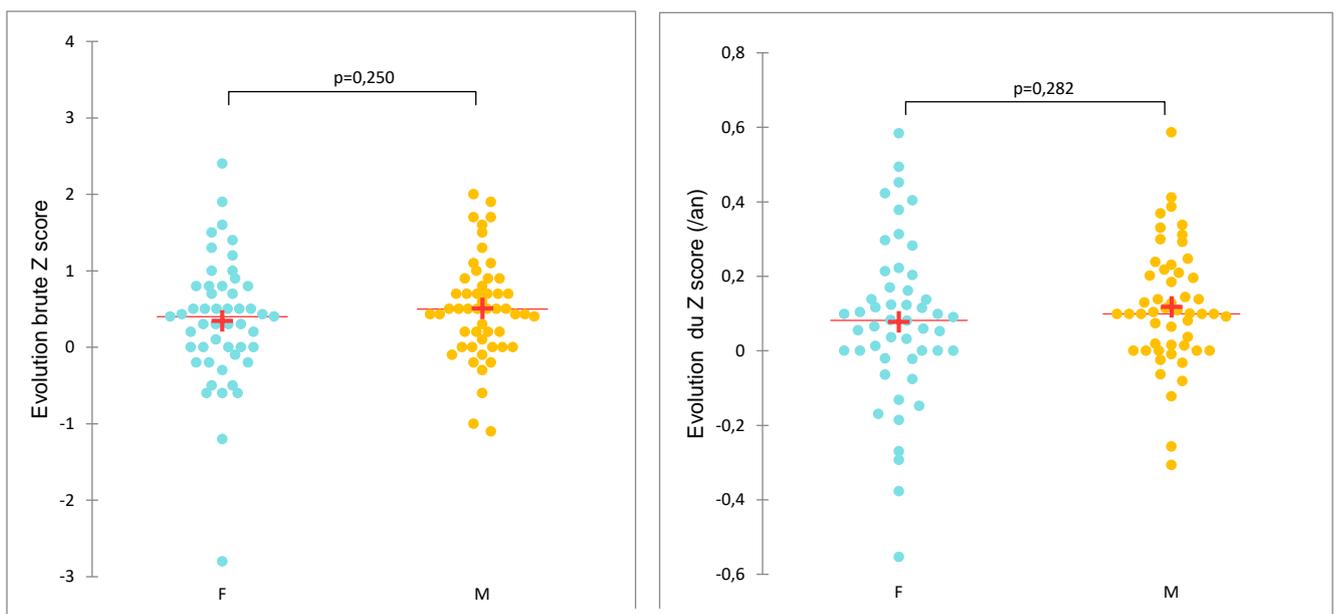


Figure 26 : Evolution brute et annuelle du Z score en fonction du sexe
F = féminin, M = masculin

5. Autres Résultats

Aucune différence significative de vitesse de croissance n'a été mise en évidence entre les patients présentant une mutation avec effet dominant négatif affectant un résidu cystéine et ceux touchant d'autres domaines (1,03 vs 0,95, $p = 0,576$).

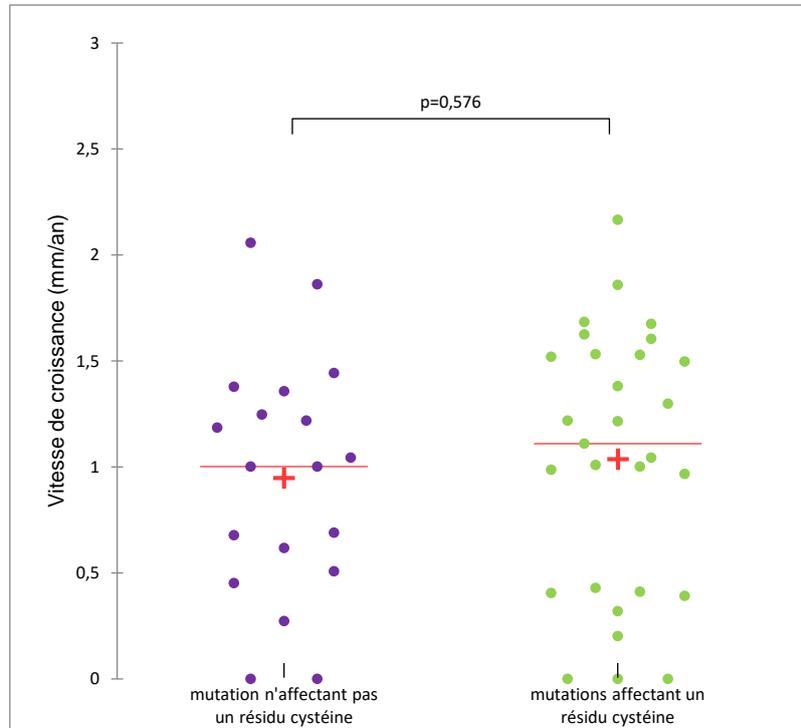


Figure 27 : Vitesse de croissance du sinus de Valsalva chez les patients présentant une mutation avec effet dominant négatif affectant ou non un résidu cystéine

Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence significative de vitesse de croissance entre les patients recevant un traitement cardiovasculaire et ceux n'en recevant pas (1,11 vs 0,88, $p = 0,11$). De même, aucun lien statistique n'a été mis en évidence entre la prise de traitement cardiovasculaire et la survenue d'évènements aortiques graves ($p = 0,88$). Il est cependant notable que plus de 85% des patients recevaient un traitement cardiovasculaire au sein de notre cohorte.

IV. Discussion

Nous décrivons une cohorte de 102 patients de moins de 40 ans présentant un syndrome de Marfan ou de Loeys-Dietz. Notre étude avait pour but d'évaluer la croissance aortique chez ces jeunes patients et de comparer différents types de mutation. Si ces syndromes sont décrits comme apparentés, ils relèvent néanmoins d'atteintes génétiques différentes et présentent des particularités propres. L'atteinte cardiovasculaire fait la gravité et la morbidité de ces pathologies. Elle est principalement liée au risque de dissection aortique dont les facteurs de risques principaux sont la dilatation aortique et les antécédents familiaux. Plusieurs études ont rapporté l'incidence de survenue d'évènements cardiovasculaires tout au long de la vie mais ils restent néanmoins rares dans l'enfance. L'objectif de cette étude était de rechercher une corrélation entre le génotype et la croissance aortique.

Notre population est semblable aux descriptions de cohortes internationales. L'égalité d'atteinte des sexes se retrouve dans notre étude. Nous retrouvons une répartition génétique proche de celle décrite dans la littérature à ce jour. En effet, l'étude de Faivre et al⁴ retrouve respectivement 58% de mutations faux sens ou en phase conduisant à un effet dominant négatif contre 55% au sein de notre cohorte.

De plus, nous retrouvons des données semblables à celles de la littérature historique concernant le mode de transmission à savoir environ un tiers de mutation de novo⁴. Certaines études récentes rapportent même une proportion plus importante de patients sans histoire familiale évocatrice de syndrome de Marfan ou apparentés¹¹¹ pouvant atteindre 45%.

Notre étude confirme la fréquence de la dilatation aortique au sein de cette population. Lors de la dernière évaluation près de 60% des patients présentaient une dilatation du sinus de Valsalva supérieure à + 2 Z score pour un âge moyen de 18,7 ans. La plus grande cohorte⁴ décrite à ce jour rapporte une probabilité d'environ 40% de dilatation aortique à l'âge de 25 ans. Par ailleurs, une étude française récente¹¹⁶ portant sur les patients avec un diagnostic de syndrome de Marfan dans l'enfance rapporte une dilatation chez 77% de leur population. La dilatation de l'aorte ascendante est donc bien l'une des manifestations cardinales du syndrome de Marfan.

Nous retrouvons une vitesse de croissance moyenne du sinus de Valsalva de 1,11 mm/an ce qui traduit une croissance nettement supérieure à la population générale¹³. La littérature retrouve des vitesses de croissance moyenne des diamètres la racine aortique entre 0,5 et 1,4⁸⁵ mm/an. Nous observons donc une croissance sensiblement similaire à celle d'autres études chez les patients atteints de syndrome de Marfan. Hascoët et al.¹¹⁶ dans une étude récente rapportent une croissance moyenne de 0,8 mm/an dans une cohorte de patients de moins de 25 ans et une croissance annuelle du Z score du sinus de Valsalva de 0,05. Cette variabilité de vitesse de croissance traduit la variabilité clinique des syndromes de Marfan et apparentés. Nous ne retrouvons pas de facteur explicatif à cette différence, en

particulier la prescription de β bloquants au sein de notre cohorte était supérieure à d'autres études. Cependant l'observance thérapeutique ne pouvait être évaluée dans notre cohorte.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans notre population entre les syndromes de Marfan et Loeys-Dietz concernant la vitesse de croissance, l'évolution des Z score ou la survenue d'évènements cardiovasculaires graves. Des données contradictoires existent dans la littérature. En effet, si Loeys et al.³⁴ retrouvent un âge de décès nettement plus précoce pour les patients atteints d'un syndrome de Loeys-Dietz de type 1 ou 2 comparativement à ceux présentant un syndrome de Marfan, Attias et al.¹¹² ne mettent pas en évidence de différence cardiovasculaire entre les patients présentant une mutation FBN1 et TGF β R2.

Dans notre cohorte, l'ensemble des décès sont survenus chez des patients présentant une mutation au sein du gène FBN1. Cependant la taille réduite des effectifs ne permet pas de tirer des conclusions de ces informations. De plus, deux des quatre patients décédés avaient une mutation au sein de la région dite néonatale (exon 24 à 32) connue pour présenter un phénotype particulier et plus sévère⁷⁷.

Nous retrouvons d'avantage d'anomalies mitrales au sein du groupe syndrome de Marfan bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. Cette observation est en accord avec la littérature retrouvant une prévalence moindre de prolapsus et de fuite mitrales chez les patients atteints d'un syndrome de Loeys-Dietz¹¹³.

De plus, l'analyse de sous-groupes des mutations (mutations entraînant un effet dominant négatif ou haplo insuffisant pour le gène FBN1 et celles des gènes TGF β et SMAD3 pour le syndrome de Loeys-Dietz) n'a pas mis en évidence de lien entre le type de mutation et la vitesse de croissance de l'aorte ascendante, l'évolution des Z scores ou la survenue d'évènements cardiovasculaires graves. Notre étude retrouve une tendance à une croissance plus rapide chez les patients ayant une mutation des gènes TGF β R1 ou TGF β R2 comparativement à ceux porteurs d'une mutation du gène SMAD3. Des dissections précoces ont été rapportées dans la littérature⁶⁵ pour les gènes TGF β R1 ou TGF β R2 mais une étude portant sur les variants pathogènes de SMAD3 ne retrouve aucun évènement aortique dans l'enfance¹¹⁴.

Des travaux sur la corrélation génotype-phénotype concernant le gène FBN1 ont été réalisés par plusieurs équipes. Baudhuin et al.⁸⁰ puis Bercerra-Munoz et al.⁸¹ retrouvent dans leurs cohortes de patients une proportion plus importante de mutations entraînant un codon stop prématuré chez les patients ayant présenté un évènement aortique sévère. De plus, l'âge d'apparition était plus faible dans le groupe de mutations tronquantes ou d'épissage.

Concernant les mutations du gène FBN1, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en matière de croissance aortique ou de survenue d'évènements aortiques sévères entre les deux sous types de mutations. Cette observation diffère de l'étude de Franken et al.⁸³ qui retrouvait un surrisque de décès, de dissection aortique et de toute complication aortique chez les patients présentant une mutation entraînant une haplo insuffisance comparativement à celle ayant un effet dominant négatif au sein d'une cohorte de plus de 500 patients de tout âge (âge moyen 36,5 ans). Cette différence entre notre population de

patients jeunes (âge moyen à la première visite 13,8 ans) et cette cohorte non sélective est probablement due à une survenue plus tardive des évènements aortiques. En effet l'âge moyen de survenue du premier évènement aortique grave était de 39,9 ans dans l'étude espagnole. Une étude multicentrique intégrant les centres de référence et de compétence permettrait d'augmenter les effectifs et d'étudier à plus grande échelle l'éventuel lien entre la conséquence du variant pathogène (effet dominant négatif ou haplo insuffisance) et le phénotype cardiovasculaire comme cela a été rapporté dans la littérature.

Nous mettons en évidence au sein de notre cohorte une croissance de la racine aortique significativement plus importante chez les hommes de 0,32 mm/an comparativement aux femmes indépendamment du type de mutation pathogène. Cette observation est connue dans la littérature^{85,115}. Cependant, lorsque l'on compare l'évolution des Z score qui prennent en compte l'âge et la surface corporelle on ne retrouve pas de différence significative entre les deux sexes ce qui traduit une croissance brute moins importante chez les femmes mais sensiblement identique lorsqu'elle est rapportée à la corpulence. D'ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'évènements cardiovasculaires graves entre homme et femme avant l'âge de 40 ans. Ceci pourrait être la traduction d'un risque aortique pour des diamètres du sinus de Valsalva plus faibles chez les femmes comparativement aux hommes. Cependant il est important de noter que la grossesse est une période critique pour les femmes avec une augmentation de la croissance des diamètres aortiques et une majoration du risque de dissection. Les valeurs seuils d'indications chirurgicales de remplacement de la racine aortique correspondent à des diamètres bruts, sans Z score, et ne dépendent pas du sexe. Il pourrait être intéressant d'étudier l'utilisation de Z score pour poser l'indication chirurgicale. Cela permettrait de s'affranchir de cette différence de croissance brute entre les sujets de sexe féminin et masculin ainsi que dans l'enfance.

Notre étude montre la survenue d'un évènement cardiovasculaire sévère chez 13,7% des patients avant l'âge de 40 ans. Une étude française récente¹¹⁶ recensant les évènements cardiovasculaires dans l'enfance retrouve une incidence de 7,6% dans la cohorte mais une incidence cumulée augmentant avec l'âge et passant de 5,3% avant 18 ans à 19,4% à 25 ans. Dans notre étude, les évènements cardiovasculaires sévères avaient lieu en majorité à l'âge adulte. Ces observations sont en accord avec une étude importante portant sur plus de 1000 sujets qui retrouve une probabilité d'évènement aortique de 16% à l'âge de 30 ans⁸⁶.

Un point important de cette étude est la bonne observance des recommandations de prise en charge puisque plus de 85% des patients de la cohorte reçoivent un traitement à visée cardiovasculaire (β -bloquants, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ou inhibiteur de l'enzyme de conversion), dont près de 90% prennent un traitement par β -bloquants comme préconisé par les recommandations françaises. L'ensemble des raisons de l'absence de traitement par β -bloquants n'ont pu être recueillies. Il apparaît que sur les 25 patients ne recevant pas de β bloquants, 2 présentent une contre-indication aux β bloquants (asthme sévère) et 3 refusent la prise de tout traitement. Les données concernant les autres patients n'étaient pas disponibles. Dans l'étude multicentrique de Hascoët et al, 75% des patients recevaient un traitement β bloquants. Cependant, l'observance thérapeutique n'a pas pu être étudiée dans notre travail.

Limites

Notre étude, par son caractère monocentrique et rétrospectif ainsi que ses effectifs modestes, présente plusieurs limites. Tout d'abord, le mode de recueil des données, rétrospectif par étude des dossiers médicaux, ne garantit pas une exhaustivité certaine des caractéristiques des patients atteints d'un syndrome de Marfan ou apparentés. Cependant la présence d'un centre de référence au sein du CHU de Toulouse permet de concentrer une grande partie du suivi des patients avec un registre spécifique tenu à jour. De plus, le syndrome de Loeys-Dietz étant une pathologie rare, les effectifs concernant cette pathologie au sein de notre cohorte étaient faibles. Ainsi, l'absence de différence significative entre les différents génotypes dans notre étude peut relever d'une absence de différence dans cette population mais aussi bien d'effectifs trop faibles pour permettre la mise en évidence d'un lien. Des études multicentriques et des registres nationaux et internationaux permettraient une analyse à plus grande échelle des facteurs génétiques. Enfin, l'immense majorité de notre population est d'origine caucasienne et ne pourrait probablement pas être généralisée à l'ensemble de la population mondiale.

V. Conclusion

Les syndromes de Marfan et de Loeys-Dietz sont des pathologies génétiques du tissu conjonctif proches dont le pronostic est lié à l'atteinte cardiaque notamment aortique. Elles sont secondaires à des mutations de gènes codant pour la fibrilline de type 1 au niveau de la matrice extra cellulaire en relation étroite avec la voie de signalisation du TGF β et de gènes codant pour cette voie. Ces deux syndromes partagent la caractéristique de présenter une dilatation progressive de l'aorte ascendante pouvant se compliquer de dissection ou conduire au décès. Des recommandations concernant les indications de chirurgie prophylactique de remplacement de l'aorte ascendante ont été émises. Actuellement ces dernières reposent principalement sur le diamètre aortique. Les progrès de la génétique laissent entrevoir une prise en charge personnalisée, en modulant les indications chirurgicales, le pronostic et le conseil génétique en fonction du génotype.

Notre étude est à notre connaissance la première évaluant la vitesse de croissance de la racine aortique en fonction du génotype chez des jeunes patients présentant un syndrome de Marfan par haplo insuffisance (déficit quantitatif de fibrilline 1) et par effet dominant négatif (déficit qualitatif) ainsi que chez les patients présentant un syndrome de Loeys-Dietz par mutation des gènes TGF β R1/2 et SMAD3. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ces différents génotypes en termes d'évolution des diamètres au niveau du sinus de Valsalva ou de survenue d'évènements cardiovasculaires graves (décès, dissection aortique ou chirurgie prophylactique de remplacement de l'aorte ascendante). En revanche nous retrouvons une croissance aortique plus rapide chez les sujets de sexe masculin par rapport aux femmes.

Il apparait donc à la lumière de ce travail qu'une corrélation entre le génotype et la croissance aortique ne peut pas être utilisée à ce jour pour la prise en charge de ces patients jeunes. Ainsi, les recommandations générales de prise en charge pour le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés en particulier le syndrome de Loeys-Dietz apparaissent adaptées. Cependant la petite taille des effectifs de notre étude ne permet pas de conclure définitivement à l'absence de différence d'évolution entre ces deux syndromes comme le montre l'hétérogénéité de la littérature actuelle. Compte tenu de la rareté de ces pathologies, la tenue de bases de données nationales ou internationales permettraient une étude à plus large échelle. De plus notre étude ne comportait que des patients jeunes, de moins de 40 ans. L'étude de ces mêmes génotypes sans critère d'âge permettrait de confirmer ou infirmer l'absence de différence significative entre ces mutations.

Enfin, la compréhension de plus en plus précise des mécanismes physiopathologiques de ces deux syndromes laisse entrevoir l'espoir d'une prise en charge médicamenteuse personnalisée en fonction des mécanismes mis en jeu. En effet, si les β bloquants restent le traitement médical préventif de référence de ces pathologies, les thérapeutiques agissant sur la voie du TGF β paraissent prometteuses sur le plan théorique. Cependant, les derniers essais thérapeutiques non pas confirmé les effets escomptés.

Cette recherche de personnalisation du pronostic et des prises en charge permettrait de ne pas sous-estimer les risques cardiovasculaires engendrés par l'atteinte aortique de ces syndromes tout en évitant une chirurgie non justifiée à ces patients.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

14/01/2010



E. SERRANO

Pr Philippe ACAR
CARDIOLOGIE
HOPITAL DES ENFANTS
TSA 70034 - 31069 TOULOUSE Cedex 9
8100591726

VI. Bibliographie

- ¹ Marfan A. Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1896, 13 : 220 – 228
- ² Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009;95:173–5.
- ³ Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1972;286(15):804–808
- ⁴ Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Ades LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, DePaepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81:454–66.
- ⁵ Stheneur C, Tubach F, Jouneaux M, Roy C, Benoist G, Chevallier B, et al. Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med.* mars 2014;16(3):246-50.
- ⁶ Vríz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1224–1229.
- ⁷ Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart.* 2014;100(2):126–134.
- ⁸ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Marfan et apparentés Filière FAVA-Multi Maladies Vasculaires Rares avec atteinte multisystémique Haute Autorité de Santé - Mars 2018
- ⁹ The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 41, 1 November 2014, Pages 2873–2926
- ¹⁰ Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):507–512.
- ¹¹ Gautier M, Detaint D, Fermanian C, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010;105(6):888–894.

- ¹² Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥15 years of age. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1189–1194.
- ¹³ Campens L, Demulier L, De Groote K, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol.* 2014;114(6):914–920.
- ¹⁴ Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;122(9):884–890.
- ¹⁵ Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, Mehta RH, Nienaber CA, Pape LA., International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Feb 18;43(4):665-9.
- ¹⁶ Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights From the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2016;133(17):1688–1695.
- ¹⁷ Winther S, Williams LK, Keir M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Provides Evidence of Abnormal Myocardial Strain and Primary Cardiomyopathy in Marfan syndrome *Journal of Computer Assisted Tomography.* 2019;10.1097
- ¹⁸ Cook JR, Carta L, Bénard L, et al. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1329–1339.
- ¹⁹ Nollen GJ, Mulder BJ. What is new in the Marfan syndrome? *Int J Cardiol.* 2004;97 Suppl 1:103–108.
- ²⁰ Stark, V.C., Huemmer, M., Olfe, J. et al. The Pulmonary Artery in Pediatric Patients with Marfan Syndrome: An Underestimated Aspect of the Disease *Pediatr Cardiol* (2018) 39: 1194.
- ²¹ G. Jondeau, D. Detaint, F. Arnoult, G. Delorme, M. Gautier, C. Boileau. Syndrome de Marfan, 2010, Encyclopédie Médico chirurgicale Elsevier Masson
- ²² Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;109(2):100–115.
- ²³ <https://www.marfan.fr/> [le20/12/2019]
- ²⁴ Foran JR, Pyeritz RE, Dietz HC, Sponseller PD. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet A.* 2005;134A:58–65.

- ²⁵ Neuville M, Jondeau G, Crestani B, Taillé C. Manifestations respiratoires du syndrome de Marfan. *Rev Mal Respir.* 2015;32(2):173–181.
- ²⁶ Wood JR, Bellamy D, Child AH, et al. Pulmonary disease inpatients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984;39:780–4.
- ²⁷ Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, et al. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg* 1984;37:500–4.
- ²⁸ Karpman C, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration* 2011;82:219–24.
- ²⁹ Rybczynski M, Koschyk D, Karmeier A, et al. Frequency of sleep apnea in adults with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1836–41.
- ³⁰ Cistulli PA, Wilcox I, Jeremy R, et al. Aortic root dilatation in Marfan's syndrome: a contribution from obstructive sleep apnea? *Chest* 1997;111:1763–6.
- ³¹ Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29(3):581–594.
- ³² De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):417–426.
- ³³ Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476–485.
- ³⁴ Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006;355(8):788–798.
- ³⁵ Loughborough WW, Minhas KS, Rodrigues JCL, et al. Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics.* 2018;38(1):275–286.
- ³⁶ Erkula G, Sponseller PD, Paulsen LC, Oswald GL, Loeys BL, Dietz HC. Musculoskeletal findings of Loeys-Dietz syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(9):1876–1883.
- ³⁷ MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Sponseller PD, Loeys B, Dietz HC 3rd. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Available online. 2014. Accessed 2-23-18.

- ³⁸ Carmignac V, Thevenon J, Adès L, Callewaert B, Julia S, Thauvin-Robinet C, Gueneau L, Courcet JB, Lopez E, Holman K, Renard M, Plauchu H, Plessis G, De Backer J, Child A, Arno G, Duplomb L, Callier P, Aral B, Vabres P, Gigot N, Arbustini E, Grasso M, Robinson PN, Goizet C, Baumann C, Di Rocco M, Sanchez Del Pozo J, Huet F, Jondeau G, Collod-Beroud G, Beroud C, Amiel J, Cormier-Daire V, Rivière JB, Boileau C, De Paepe A, Faivre L. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91:950–7.
- ³⁹ Radonic T, de Witte P, Groenink M, et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet.* 2011;80(4):346–353.
- ⁴⁰ Gupta PA, Putnam EA, Carmical SG, Kaitila I, Steinmann B, Child A, Danesino C, Metcalfe K, Berry SA, Chen E, Delorme CV, Thong MK, Ades LC, Milewicz DM. Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. *Hum Mutat.* 2002;19:39–48.
- ⁴¹ Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26.
- ⁴² Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- ⁴³ Van Maldergem L, Loeys B. FBLN5-Related Cutis Laxa. 2009 Mar 19 [Updated 2018 Aug 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- ⁴⁴ Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. 2000 Jun 9 [Updated 2017 Mar 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- ⁴⁵ Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, et al. FMR1 Disorders. 1998 Jun 16 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- ⁴⁶ Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart.* 1999;82:19–22.
- ⁴⁷ Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1960–7.

- ⁴⁸ Rohan Bhandari, Yogendra Kanthi, The Genetics of Aortic Aneurysm, American College of Cardiology. (02/05/2018) Consulté sur : <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/02/12/52/the-genetics-of-aortic-aneurysms>
- ⁴⁹ Khau Van Kien P, Mathieu F, Zhu L, Lalande A, Betard C, Lathrop M, Brunotte F, Wolf JE, Jeunemaitre X. Mapping of familial thoracic aortic aneurysm/dissection with patent ductus arteriosus to 16p12.2-p13.13. *Circulation*. 2005;112:200–6.
- ⁵⁰ Wessels MW, Catsman-Berrevoets CE, Mancini GM, Breuning MH, Hoogeboom JJ, Stroink H, Frohn-Mulder I, Coucke PJ, Paepe AD, Niermeijer MF, Willems PJ. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;131:134–43.
- ⁵¹ Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, Callewaert B, Zoppi N, De Backer J, Fox JE, Mancini GM, Kambouris M, Gardella R, Facchetti F, Willems PJ, Forsyth R, Dietz HC, Barlati S, Colombi M, Loeys B, De Paepe A. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet*. 2006;38:452–7.
- ⁵² Meester JA, Vandeweyer G, Pintelon I, et al. Loss-of-function mutations in the X-linked biglycan gene cause a severe syndromic form of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Genet Med* 2017;19:386-95.
- ⁵³ Duijnhouwer AL, Bons LR, Timmers HJLM, et al. Aortic dilatation and outcome in women with Turner syndrome. *Heart*. 2019;105(9):693–700.
- ⁵⁴ Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, Katz A, D'Escamard V, Tréard C, Fraher D, Albuissou J, Kadian-Dodov D, Ye Z, Austin E, Yang ML, Hunker K, Barlassina C, Cusi D, Galan P, Empana JP, Jouven X, Gimenez-Roqueplo AP, Bruneval P, Hyun Kim ES, Olin JW, Gornik HL, Azizi M, Plouin PF, Ellinor PT, Kullo IJ, Milan DJ, Ganesh SK, Boutouyrie P, Kovacic JC, Jeunemaitre X, Bouatia-Naji N. PHACTR1 is a genetic susceptibility locus for fibromuscular dysplasia supporting its complex genetic pattern of inheritance. *PLoS Genet*. 2016;12:e100636.
- ⁵⁵ Milewicz DM, Regalado E. Heritable Thoracic Aortic Disease Overview. 2003 Feb 13 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- ⁵⁶ Landis BJ, Veldtman GR, Ware SM. Genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome. *Heart*. 2017;103(22):1750–1752.
- ⁵⁷ Matyas G, Alonso S, Patrignani A, Marti M, Arnold E, Magyar I, Henggeler C, Carrel T, Steinmann B, Berger W. Large genomic fibrillin-1 (FBN1) gene deletions provide evidence for true haploinsufficiency in Marfan syndrome. *Hum Genet* 2007; 122:23–32.

- ⁵⁸ Schrijver, I., Liu, W., Odom, R., Brenn, T., Oefner, P., Furthmayr, H., Francke, U. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *American journal of human genetics*. 2002;71(2), 223–237.
- ⁵⁹ Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(2):172–181
- ⁶⁰ Hutchinson S, Furger A, Halliday D, Judge DP, Jefferson A, Dietz HC, Firth H, Handford PA. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003; 12:2269–2276
- ⁶¹ Aubart M, Gross MS, Hanna N, Zobot MT, Sznajder M, Detaint D, Gouya L, Jondeau G, Boileau C, Stheneur C. The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type FBN1 allele. *Hum Mol Genet* 2015;24:2764–2770.
- ⁶² Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37(3):275–281.
- ⁶³ Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:582–94.
- ⁶⁴ Van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*. 2011;43(2):121–126.
- ⁶⁵ Van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet*. 2012;49(1):47–57.
- ⁶⁶ Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2012;44(8):922–927.
- ⁶⁷ Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(8):916–921.
- ⁶⁸ Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1324–1336.
- ⁶⁹ Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1324–1336.

- ⁷⁰ Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol.* 1986;103(6 Pt 1):2499–2509.
- ⁷¹ Pereira L, Andrikopoulos K, Tian J, et al. Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(2):218–222.
- ⁷² Wipff J, Allanore Y, Boileau C Interactions entre la Fibrilline-1 et le TGF- β *Médecine et sciences* 2009 ; 25 : 161-7
- ⁷³ Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF- β -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(11):1586–1592.
- ⁷⁴ GomezD, Al Haj Zen A, Borges LF, Philippe M, Gutierrez PS, JondeauG, et al. Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway. *J Pathol.* 2009;218(1):131-42.
- ⁷⁵ Collins MJ, Dev V, Strauss BH, Fedak PW, Butany J. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. *J. Clin. Pathol.* 2008 Apr;61(4):519-23.
- ⁷⁶ Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:283-302.
- ⁷⁷ Solé-Ribalta A, Rodríguez-Fanjul X, Carretero-Bellon JM, et al. Neonatal Marfan Syndrome: A Rare, Severe, and Life-Threatening Genetic Disease. *J Pediatr.* 2019;211:221–221.e2.
- ⁷⁸ Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettenck K, Pals G, Nuytinck L, Coucke P, De Paepe A. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 2004;24:140–146.
- ⁷⁹ Rommel K, Karck M, Haverich A, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Muller G, Singh KK, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype–phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome. *Hum Mutat* 2005;26:529–39.
- ⁸⁰ Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med* 2015;17:177–187.
- ⁸¹ Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porrás-Martín C, et al. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):16. Published 2018 Jan 22

⁸² Bakkers JR. Genotype predicts aortic dissection risk in marfan syndrome. European Society of Cardiology Congress 2016.16AD;1–1.

⁸³ Franken R, Groenink M, de Waard V, Feenstra HMA, Scholte AJ, van den Berg MP, et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2016;37:3285-3290.

⁸⁴ Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, et al. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart.* 2017;103:1795-1799.

⁸⁵ Norifumi Takeda, MD, PhD, Ryo Inuzuka, MD, PhD, Sonoko Maemura, MD, Hiroyuki Morita, MD, PhD, Kan Nawata, MD, PhD, Daishi Fujita, MD, PhD, Yuki Taniguchi, MD, PhD, Haruo Yamauchi, MD, PhD, Hiroki Yagi, MD, PhD, Masayoshi Kato, MD, PhD, Hiroshi Nishimura, MD, PhD, Yoichiro Hirata, MD, PhD, Yuichi Ikeda, MD, PhD, Hidetoshi Kumagai, MD, PhD, Eisuke Amiya, MD, PhD, Hironori Hara, MD, PhD, Takayuki Fujiwara, MD, Hiroshi Akazawa, MD, PhD, Jun-ichi Suzuki, MD, PhD, Yasushi Imai, MD, PhD, Ryozo Nagai, MD, PhD, Shinichi Takamoto, MD, PhD, Yasunobu Hirata, MD, PhD, Minoru Ono, MD, PhD, and Issei Komuro, MD, PhD. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome *Circ Genom Precis Med.* 2018;11:e002058.

⁸⁶ Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2223–2229

⁸⁷ Roman MJ, et al. Associations of age and sex with Marfan phenotype: the National Heart, Lung, and Blood Institute GenTAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) registry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10.

⁸⁸ C.F. Simpson, J.M. Kling, R.F. Palmer. β -aminopropionitrile-induced dissecting aneurysms of turkeys: treatment with propranolol. *Toxicol Appl Pharmacol*, 16 (1970), pp. 143-153

⁸⁹ Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews. Cardiology* 2010;7(5):266-76

⁹⁰ J. Shores, K.R. Berger, E.A. Murphy, R.E. Pyeritz. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 330 (1994), pp. 1335-1341

⁹¹ Gao L, Mao Q, Wen D, Zhang L, Zhou X, Hui R. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2011;100:e101–e105.

- ⁹² 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), *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 41, 1 November 2014, Pages 2873–2926,
- ⁹³ L.F. Hiratzka, G.L. Bakris, J.A. Beckman, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. e27-e129
- ⁹⁴ Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O’Loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:1364 –1368.
- ⁹⁵ Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994;74:629 – 633.
- ⁹⁶ Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):406–409.
- ⁹⁷ B.S. Brooke, J.P. Habashi, D.P. Judge, N. Patel, B. Loeys, H.C. Dietz III. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan’s syndrome *N Engl J Med*, 358 (2008), pp. 2787-2795
- ⁹⁸ M. Groenink, A.W. den Hartog, R. Franken, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 3491-3500
- ⁹⁹ Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061–2071.
- ¹⁰⁰ O. Milleron, F. Arnoult, J. Ropers, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 2160-2166
- ¹⁰¹ G. Teixido-Tura, A. Forteza, J. Rodríguez-Palomares, et al. Losartan versus atenolol for prevention of aortic dilation in patients with marfan syndrome *J Am Coll Cardiol*, 72 (2018), pp. 1613-1618
- ¹⁰² Malik AH, Yandrapalli S, Pemmasani G, Malik SS, Aronow WS. Pharmacotherapeutics for prevention of aortic root enlargement in Marfan Syndrome - A network meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2019 Sep 5]. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;2047487319874907
- ¹⁰³ Sandor GG, Alghamdi MH, Raffin LA, et al. A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Int J Cardiol*. 2015;179:470–475.

- ¹⁰⁴ Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915–2957.
- ¹⁰⁵ Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 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;36(44):3075–3128.
- ¹⁰⁶ Peters KF, Kong F, Horne R, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet*. 2001;60(4):273–282.
- ¹⁰⁷ Gritti A, Pisano S, Catone G, Iuliano R, Salvati T, Gritti P. Psychiatric and neuropsychological issues in Marfan syndrome: A critical review of the literature. *Int J Psychiatry Med*. 2015;50(4):347–360.
- ¹⁰⁸ 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 – Disponible sur : <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>
- ¹⁰⁹ Frise CJ, Pitcher A, Mackillop L. Loeys-Dietz syndrome and pregnancy: the first ten years. *Int J Cardiol*. 2017;226:21–5.
- ¹¹⁰ Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916; 17:863-871
- ¹¹¹ Manchola-Linero A, Gran Ipiña F, Teixidó-Tura G, López Grondona F, Rosés Noguier F, Sabaté-Rotés A. Marfan Syndrome and Loeys-Dietz Syndrome in Children: A Multidisciplinary Team Experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(7):585–587.
- ¹¹² Attias D, Stheneur C, Roy C, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*. 2009;120(25):2541–2549.
- ¹¹³ Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. 2008 Feb 28 [Updated 2018 Mar 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- ¹¹⁴ Hostetler EM, Regalado ES, Guo DC, et al. SMAD3 pathogenic variants: risk for thoracic aortic disease and associated complications from the Montalcino Aortic Consortium. *J Med Genet*. 2019;56(4):252–260.

¹¹⁵ Renard M, Muiño-Mosquera L, Manalo EC, et al. Sex, pregnancy and aortic disease in Marfan syndrome [published correction appears in PLoS One. 2018 May 14;13(5):e0197631]. PLoS One. 2017;12(7):e0181166. Published 2017 Jul 14.

¹¹⁶ Hascoet S, Edouard T, Plaisancie J, et al. Incidence of cardiovascular events and risk markers in a prospective study of children diagnosed with Marfan syndrome [published online ahead of print, 2019 Nov 14]. Arch Cardiovasc Dis. 2019;S1875-2136(19)30191-3.

IMPACT DU GENOTYPE SUR LA PROGRESSION DE LA PATHOLOGIE AORTIQUE DANS LES SYNDROMES DE MARFAN ET LOEYS-DIETZ

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Les syndromes de Marfan et Loeys-Dietz sont des pathologies apparentées du tissu conjonctif qui présentent un risque de dilatation aortique qui en font la gravité. Le syndrome de Marfan est secondaire à des mutations du gène codant pour la fibrilline 1 (FBN1), une protéine de la matrice extracellulaire et le syndrome de Loeys-Dietz est causé par des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du transforming growth factor β (TGF β).
Objectif : Evaluer la croissance du sinus de Valsalva et la survenue d'évènements aortiques chez de jeunes patients porteurs d'un syndrome de Marfan ou de Loeys-Dietz.

Matériel et Méthode : 86 patients âgés de moins de 40 ans présentant un syndrome de Marfan et 16 présentant un syndrome de Loeys-Dietz ont été inclus; 37 présentaient une mutation de FBN1 entraînant une haplo insuffisance et 48 une mutation ayant un effet dominant négatif, 8 patients avaient une mutation des gènes TGF β R1 et 2 et 8 une atteinte du gène SMAD3. Les caractéristiques génétiques, cardiovasculaires, la croissance du sinus de Valsalva et la survenue d'évènements cardiovasculaires graves ont été recensées.

Résultats : Une dilatation aortique est présente chez 60% de notre population et entraîne la survenue d'évènements cardiovasculaires graves chez de 13,7% des patients. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la vitesse de croissance du sinus de Valsalva ou la survenue d'évènements cardiovasculaires entre les différents génotypes. La croissance aortique apparaît plus rapide chez les hommes que les femmes indépendamment du génotype.

Conclusion : La dilatation aortique est donc fréquente chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan ou apparentés et nécessite une surveillance rapprochée. Une corrélation génotype phénotype ne permet pas à ce jour une évaluation individuelle.

TITRE EN ANGLAIS: Impact of genotype on the progression of aortic disease in patients with Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE Pédiatrie

MOTS-CLÉS : Syndrome de Marfan, syndrome de Loeys-Dietz, FBN1, TGF β , haplo-insuffisance, dominant négatif, SMAD3, dilatation aortique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Docteur Yves DULAC