

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2018

N° : 213

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S de MEDECINE GENERALE

PRESENTEE ET SOUTENUE

LE 31 OCTOBRE 2018

PAR

HEITZ Marie

Née le 04 Mai 1990 à Schiltigheim

Atteinte Vasculaire Périphérique chez les Patients Porteurs d'un

Syndrome de Marfan ou Apparenté :

Étude Prospective au CHRU de Strasbourg

Président de thèse : Monsieur le Professeur Dominique STEPHAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien GAERTNER



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital HautePierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de HautePierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de HautePierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de HautePierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital HautePierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CdP	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatogastro-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

M0112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARCEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire	M0089	Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BIENZT Michel (Hygiène) / 01.09.2004
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu le Président de mon jury de thèse, M. Dominique Stephan, Professeur des Universités et Chef du Service de Médecine Vasculaire du CHRU de Strasbourg, pour votre attention de tout instant, vos conseils avisés et votre écoute tout au long de mon cursus d'interne. J'ai beaucoup appris lors de ces 6 derniers mois, et c'est un réel honneur de continuer à travailler à vos côtés.

Je voudrais remercier M. Emmanuel Andres, Professeur des Universités et Chef du Service de Médecine Interne du CHRU de Strasbourg, pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour l'intérêt que vous porterez à mon travail.

Je remercie également M. Jean-Philippe Mazzucotelli, Professeur des Universités et Chef du Service de Chirurgie Cardiaque du CHRU de Strasbourg, d'avoir accepté de siéger à mon jury, et d'apporter votre expérience à la critique de ce travail.

Je désire grandement remercier mon directeur de thèse, Sébastien Gaertner, coordinateur du Centre de Compétence des syndromes de Marfan et Apparentés et Praticien Hospitalier du Service de Médecine Vasculaire au CHRU de Strasbourg. J'ai beaucoup apprécié ta compétence, ton dévouement et ta gentillesse. Ton enthousiasme pour la médecine vasculaire et en particulier ta passion pour les maladies vasculaires rares sont contagieux et inspirants. Je suis honorée et heureuse de pouvoir bénéficier de tes précieux conseils et de pouvoir continuer à travailler à tes côtés.

Je remercie chaleureusement Mihaela Cordeanu, Praticien Hospitalier Contractuel du Service de Médecine Vasculaire au CHRU de Strasbourg, pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience. Merci de m'avoir accompagnée pendant ce premier semestre de Médecine Vasculaire, je suis également très heureuse de pouvoir continuer à travailler à tes côtés.

Je tiens également à remercier Julie Di Cesare, Assistante en Médecine Vasculaire au CHRU de Strasbourg de m'avoir accompagnée pendant ces 6 mois en Médecine Vasculaire. Je suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as apporté.

J'adresse également mes remerciements aux autres médecins du service de Médecine Vasculaire, notamment Corina Mirea et Gabrielle Salier avec qui j'ai hâte de travailler. Je remercie également tout le personnel du service de Médecine Vasculaire du NHC pour leur bonne humeur et leur sympathie. J'aurai beaucoup de plaisir à continuer de travailler avec vous. Un grand merci également à Nathalie Palaticky pour son aide pour le recueil des données.

Je tiens à remercier également mes maîtres tout au long de mon cursus de Médecine Générale : Docteur Jacquemin, Didier Bresson, Mihaela Calcaianu (Micha), Nico Bourrelly, Tarek El Nazer (Mister T), Lucien Diene (Lulu), Elena Rugina, Jean-Yves Wiedemann, Lucian et Crina Muresan, Docteur Roth, Docteur Kenizou et Docteur Le Bouar du service de Cardiologie de Mulhouse où j'ai passé 6 mois très formateurs ; ainsi que mes maîtres de Médecine Interne à Mulhouse où j'ai énormément appris : Docteur Kieffer, Docteur Jaeger, Olivier Hirschberger et les autres médecins du service.

Je remercie évidemment très chaleureusement tous mes co-internes et collègues de Strasbourg, Mulhouse et Saverne avec qui j'ai partagé beaucoup de moments mémorables ces dernières années :

- Blandine, merci d'avoir été mon mentor depuis le début de mon internat, de m'avoir coachée, aiguillée et motivée à chaque instant. Je garde un excellent souvenir de ces années de DESC passées à tes côtés.
- Antonin, Camille, François et Joé : vous êtes des collègues en or. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre bienveillance tout au long de ce semestre et tout particulièrement ces 3 dernières semaines intenses. Les m&m's et les bonbons ne suffiront pas à vous remercier ;)
- Bastien, John et Mohamed, la team cardio du 20 de Mulhouse avec qui j'ai passé un semestre exceptionnel. Votre bonne humeur permanente et vos blagues ont égayé ces journées passées à Mulhouse et ont fait passer le semestre beaucoup trop vite.
- Leslie et Carole, mes collègues adorées internistes avec qui j'ai également passé un semestre mémorable. Leslie, merci pour ton humour légendaire et Carole, les tonus passés en ta compagnie sont inégalables.
- Maevane, Benjamin, Blandine et Anaïs, dont la bienveillance et la bonne humeur ont largement contribué à ma survie au cours du semestre aux urgences
- Hélène et Anne-Cécile, j'ai hâte de pouvoir travailler à vos côtés.
- Un grand merci aussi à mes autres collègues avec qui j'aurai grand plaisir à travailler : Jonathan, Marion et Lucas pour le côté vasculaire ; Albane, Nicolas, Mathilde, Stéphanie, Amine, Simon et Romain pour le côté cardio.

Je tiens également à remercier mes amis :

Majid, Pierre et Paulo, mes meilleurs amis depuis maintenant bien longtemps. La première année de médecine passée à vos côtés restera mémorable, sans compter les innombrables soirées depuis. Je suis chanceuse de pouvoir vous compter parmi mes amis et j'ai hâte de continuer à organiser des voyages avec vous. Olivier, notre GO d'activités originales toujours géniales. Rohé, avec qui j'ai passé presque l'intégralité de ma scolarité, et qui est l'élément clé d'un nouvel an réussi. Mayran, que j'ai hâte de voir revenir enfin en Europe. Camomille dont les histoires improbables ne me laisseront jamais, Marie chez qui on a presque risqué notre vie en mangeant des Coulemelles, Anastasie qui m'a permis de découvrir la fourrière de Barcelone, et Salomé organisatrice renommée de soirées PVF.

Je remercie également ma belle-famille, Claire et Pierrot.

Je souhaite bien sûr remercier ma famille que j'aime, et en particulier mon frère, ma sœur, mes neveux et nièces, et mes parents : Emmanuelle ma grande sœur que j'admire, Antoine mon grand frère qui est toujours présent, Camille Oscar Lucie et Emma qui sont absolument adorables, même quand ils sont tous réunis. Je ne remercierai jamais assez mes deux parents à qui je dois tout, qui m'apportent un soutien infaillible au quotidien et qui sont les meilleurs grands-parents que l'on puisse imaginer.

Et enfin, je souhaite remercier tout spécialement Émilie, ma fille adorée absolument parfaite en tout point que j'aime plus que tout. Chaque jour qui passe je te vois grandir et devenir la plus admirable des (plus si) petites filles. Merci pour ta patience et ton soutien tout au long de mes études et de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	21
II - RECUEIL BIBLIOGRAPHIQUE	23
1) ÉPIDEMIOLOGIE ET HISTORIQUE	23
2) CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	24
A. CLASSIFICATION DE BERLIN	25
B. CRITERES DE GHENT-1	25
C. CRITERES DE GHENT-2	25
3) SIGNES CLINIQUES	28
A. ATTEINTE SQUELETTIQUE.....	28
B. ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE	33
C. ATTEINTE PULMONAIRE	36
D. ATTEINTE ADIPEUSE	38
E. ATTEINTE DES TEGUMENTS	38
F. ATTEINTE DIGESTIVE	39
G. ATTEINTE DENTAIRE ET BUCCALE	39
H. ATTEINTE CARDIAQUE	40
I. ATTEINTE VASCULAIRE.....	41
4) GENOTYPE.....	51
A. TRANSMISSION	51
B. TYPES DE MUTATION.....	51
C. INDICATIONS	54
D. PHYSIOPATHOLOGIE.....	54
5) SUIVI MEDICAL.....	56
A. CLINIQUE.....	56
B. PARACLINIQUE.....	56
6) APPARENTES MARFAN ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	57
A. APPARENTES MARFAN	57
B. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	59
III - MATERIELS ET METHODES	63
1) DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	63
2) PARAMETRES CLINIQUES RECUEILLIS	63
3) PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES RECUEILLIS.....	65
4) ANALYSE STATISTIQUE.....	66
IV - RESULTATS	68
1) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	68
A. DEMOGRAPHIE	68

B.	SYNDROME DE MARFAN.....	68
C.	FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES	69
D.	COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	69
E.	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	70
2)	ATTEINTE VASCULAIRE.....	72
A.	ATTEINTE AORTIQUE	72
B.	POPULATION AVEC ATTEINTE VASCULAIRE PERIPHERIQUE	74
C.	PROPORTION D'ATTEINTE VASCULAIRE PERIPHERIQUE	75
D.	TYPE D'ATTEINTE VASCULAIRE PERIPHERIQUE	76
E.	LOCALISATION DES ATTEINTES.....	80
3)	COMPLICATIONS VASCULAIRES PERIPHERIQUES	84
A.	ANEVRYSME MENAÇANT.....	84
B.	CLAUDICATION DIGESTIVE	85
C.	ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL.....	85
D.	RUPTURE ET ANEVRYSMES PRE-FISSURAIRES.....	87
E.	FISTULISATION	90
F.	COMPLICATIONS VASCULAIRES PERIPHERIQUES D'UNE DISSECTION AORTIQUE	91
V -	DISCUSSION.....	93
VI -	CONCLUSION	100
VII -	BIBLIOGRAPHIE.....	102

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Critères de Ghent-2	p.27
Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus	p.71
Tableau 3 : Mesures de l’aorte ascendante dans les différentes populations adultes	p.73
Tableau 4 : Type d’atteinte vasculaire périphérique dans le MFS.....	p.77
Tableau 5 : Localisation des atteintes périphériques selon les sous-types de population..	p.83
Figure 1 : Signes du pouce (a) et du poignet (b) caractérisant l’arachnodactylie.....	p. 29
Figure 2 : Pectus Carinatum.....	p.30
Figure 3 : Pectus Excavatum	p.30
Figure 4 : valgus(a), déformation de l’arrière-pied (b)	p.31
Figure 5 : Scoliose, striae, et limitation de l’extension des coudes.....	p. 32
Figures 6 : Luxation du cristallin.....	p.34
Figures 7 : Luxation du cristallin.....	p.35
Figure 8 : valeurs normales aorte ascendante	p.42
Figure 9 : mesures échographiques de la racine aortique.....	p.43
Figure 10 : Nomogramme de Gautier et al. afin de définir le Z-Score	p.43
Figure 11 : Risque de dissection aortique en fonction de l’âge du patient et du diamètre aortique	p.44
Figure 12 : Intervention de Bentall.....	p.47
Figure 13 : Intervention de Yacoub	p.47
Figure 14 : Intervention de David.....	p.47
Figure 15 : Classification de Stanford et de De Bakey pour la dissection aortique.....	p.48
Figure 16 : Cascade de signalisation du TGF- β	p.55
Figure 17 : Résumé des gènes identifiés dans le MFS et apparentés.....	p.59
Figure 18 : Proportion de l’atteinte vasculaire périphérique	p.76
Figure 19 : Tortuosités vertébrales et carotidiennes.....	p.79
Figure 20 : boucles des carotides internes.....	p.79
Figure 21 : DFM de l’artère rénale droite	p.80
Figure 22 : Anévrisme rénal droit, échographie-doppler et scanner injecté	p. 84
Figure 23 : (A) Sténose de l’artère rénale gauche, (B) sténose de l’artère mésentérique supérieure, (C) sténose du tronc coéliquaie.....	p.85
Figure 24 : Anévrisme vertébral gauche en V1 en angioIRM.....	p.86
Figure 25 : Anévrisme de l’artère carotide interne droite en échographie-doppler.....	p.87
Figures 26 -27 :Angioscanner de l’aorte thoracique anévrismes axillaires droit et gauche.p.88	
Figure 28 : anévrisme pré-fissuraire iliaque commun gauche de 50mm au scanner et en échographie-doppler	p.89
Figure 29 : Anévrisme vertébral droit	p.90

Figure 30 : Extension d'une dissection aortique au TABC avec compression du vrai chenal par le faux chenal..... p.91

Figure 31 : Extension d'une dissection de la crosse aortique au TABC avec le faux chenal comprimant sévèrement le vrai chenal. Amortissement des flux carotidiens d'aval avec vol compensatoire de la carotide externe. p.92

I - INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie génétique rare dont la prévalence varie selon les études, allant de 1 individu sur 5000 à 1 sur 15 000. Il s'agit d'une atteinte autosomique dominante avec un risque de 50% de transmission à la descendance. Les néo-mutations existent, avec une prévalence estimée à 25%. Dans la majorité des cas, le syndrome de Marfan est secondaire à des mutations touchant le gène FBN1 qui code pour la fibrilline-1, constituant majeur du tissu conjonctif. Néanmoins d'autres mutations ont également été rapportées.

Le diagnostic du MFS se fait selon les critères de Ghent modifiés établis en 2010, reposant sur les signes cliniques, les antécédents familiaux et éventuellement la présence d'une mutation génétique. Les manifestations cliniques touchent principalement l'œil, le squelette et l'aorte. Le suivi repose majoritairement sur la surveillance de la dilatation de l'aorte ascendante par échocardiographie cardiaque.

L'espérance de vie est conditionnée par l'atteinte cardiovasculaire, avec notamment la dissection de l'aorte ascendante, largement étudiée et traquée tout au long du suivi du patient. Sur le plan physiopathologique, en dehors de l'atteinte de l'aorte ascendante, les lésions vasculaires périphériques touchant les artères de plus faible calibre sont méconnues. Le dépistage d'anévrismes périphériques ne figure dans les recommandations que depuis Mars 2018, et uniquement en France, sans information sur la prévalence de ces atteintes, ni sur leur morbidité.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des manifestations vasculaires

périphériques au décours d'un dépistage prospectif chez des patients présentant un syndrome de Marfan, de préciser leur type et leur localisation, et d'évaluer la morbidité éventuelle associée. Nous essayerons également de déterminer s'il existe un profil type du patient porteur d'une lésion périphérique et d'évaluer l'intérêt d'un dépistage vasculaire systématique dans une population de patients atteints d'un syndrome de Marfan.

II - RECUEIL BIBLIOGRAPHIQUE

1) Épidémiologie et Historique

Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie génétique du tissu conjonctif secondaire à des mutations touchant le gène FBN1 sur le chromosome 15 codant pour la Fibrilline-1, une protéine du tissu conjonctif, à transmission autosomique dominante. Si 25% des patients atteints sont le résultat d'une néo-mutation, 75% ont hérité l'anomalie génétique par un de leur parent. Il s'agit d'une maladie sévère, chronique, dont la principale complication, la dissection aortique, peut engager le pronostic vital.

Ce syndrome est décrit comme rare, avec une prévalence estimée dans une étude danoise récente à 1 pour 15 000 individus(1). Cependant, l'expression de la maladie varie selon l'atteinte génétique associée, expliquant la grande variabilité phénotypique entre les individus, cela même entre les membres d'une même famille, conduisant probablement à une sous-estimation de la prévalence réelle du syndrome de Marfan(2).

Il ne semble pas exister de prédisposition ethnique ou de sexe.

La première description de la maladie date de 1896 par le Professeur Antoine-Bernard Marfan, un pédiatre parisien qui donna son nom au syndrome(3). Il rapporte le cas d'une jeune fille de 5 ans présentant des membres et des doigts longs et disproportionnés, particulièrement allongés, nommant initialement l'atteinte « dolichosténomélie ». Associés à ces signes, il décrit également une grande taille, une dolichocéphalie, une cyphoscoliose, une déformation thoracique antérieure, sans toutefois mettre en évidence une atteinte cardiaque ou oculaire. Au fil des années, il décrit plus de 150 cas similaires, mettant cette fois-ci en évidence d'autres atteintes adjointes, notamment une ectopie du cristallin et une dysfonction de la valve

mitrale. Il remarque que l'atteinte semble toucher de façon séquentielle certaines familles, ce qui le fait suspecter une atteinte mendélienne dominante.

Par la suite, d'autres atteintes intégrant le syndrome de Marfan ont été objectivées, avec notamment la dissection aortique en 1943 et la dilatation de l'aorte ascendante la même année, le prolapsus de la valve mitrale et l'ectasie durale(4–7).

Sur le plan génétique, le caractère autosomique dominant a été objectivé en 1931, et la mutation du gène FBN-1 codant pour la Fibrilline de type 1 en 1991(8,9).

Les patients avec un syndrome de Marfan ont une espérance de vie diminuée, la morbidité étant dominée par l'atteinte aortique. Avant l'avènement de la chirurgie de l'aorte ascendante, les patients MFS avec dilatation de l'aorte ascendante avaient une espérance de vie réduite en moyenne à 32 ans (10). L'amélioration de la prise en charge médicale et le développement des techniques chirurgicales ont permis d'augmenter significativement l'espérance de vie des patients MFS, estimée à 53 ans pour les hommes et 72 ans chez les femmes dans une étude au Royaume-Uni publiée en 1995(11,12).

2) Critères diagnostiques

L'hétérogénéité et la variété des atteintes cliniques compliquent le diagnostic. Plusieurs classifications ont été développées : la première a été publiée en 1955 par Victor McKusick dans son traité sur les anomalies héréditaires du tissu conjonctif, la « Berlin Nosology » a été établie en 1988 par Beighton et al., remplacée par les « critères de Ghent » en 1996 de De Paepe et al., enfin les « critères de Ghent modifiés » définis en 2010 par Loeys et al.(13–16).

a. Classification de Berlin

Elle reposait uniquement sur des arguments cliniques et mettait déjà en avant la notion de critère majeur, citant la dilatation de l'aorte ascendante, la dissection aortique, la luxation du cristallin, ainsi que l'ectasie durale.

b. Critères de Ghent-1

Suite à l'identification de FBN1 codant pour la Fibrilline-1 comme agent causal du MFS, la classification de Ghent est établie, plus stricte que les « critères de Berlin », permettant de mieux différencier le MFS(9). Cependant, cette classification a été critiquée car peu aisée pour le diagnostic notamment chez l'enfant, et insuffisante pour distinguer les diagnostics différentiels.

c. Critères de Ghent-2

La classification de Ghent révisée permet un diagnostic plus aisé :

- Définition des **2 traits cardinaux du MFS : l'anévrisme/dissection de la racine aortique et l'ectopie du cristallin**. La présence combinée de ces 2 traits suffit au diagnostic clinique de MFS. Toutes les autres manifestations telles que cardiaques, oculaires, squelettiques, cutanées ou pulmonaires du MFS contribuent à la constitution d'un score systémique qui guide le diagnostic en cas de maladie aortique sans ectopie du cristallin ;
- La recherche moléculaire génétique de FBN1 et des autres gènes pouvant être associés au MFS (tels que TGFBR1 et 2) est mise en avant, sans pour autant avoir d'indication systématique ;

- Les atteintes moins spécifiques du MFS ont un impact mineur dans le diagnostic ;
- Les diagnostics différentiels doivent être évoqués en cas de trait atypique, citant notamment le Syndrome de Sphrintzen-Goldberg (SGS), le syndrome de Loeys-Dietz (LDS) et le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv).

Le **tableau 1** recense les critères diagnostic du MFS dans la classification de Ghent-2.

Tableau 1 : Critères de Ghent-2

En l'absence d'historique familial :	
- Diamètre racine aortique (Z-Score ≥ 2) ou dissection ET ectopie cristallin *	
- Diamètre racine aortique (Z-Score ≥ 2) ou dissection ET mutation FBN1	
- Diamètre racine aortique (Z-Score ≥ 2) ou dissection ET score systémique ≥ 7 points *	
- Ectopie cristallin ET mutation FBN1 associée à la dilatation de l'aorte ascendante	
En présence d'historique familial de MFS :	
- ET Ectopie cristallin	
- ET Score systémique ≥ 7 points *	
- ET Diamètre racine aortique (Z-Score ≥ 2 au-delà de 20 ans, ≥ 3 en-dessous de 20 ans) *	
* Absence de facteur évoquant SGS, LDS ou SEDv, ET après recherche TGFBR1/2, collagène, COL3A1 si indiqué	
Score atteinte systémique MFS :	
- Signe du poignet ET du pouce	3 pts
- Déformation de l'arrière pied	2 pts
- Protrusion de l'acétabulum	2 pts
- ° Ectasie durale	2 pts
- Pectus carinatum	2 pts
- Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	1 pt
- Signe du poignet OU du pouce	1 pt
- Pied plat	1 pt
- Segment supérieur/segment inférieur $< 0,85$ ET Envergure/taille $> 1,05$ ET absence de scoliose sévère	1 pt
- Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1 pt
- Extension coudes $< 170^\circ$	1 pt
- Dysmorphie faciale 3/5 (dolichocéphalie, énoptalmie, obliquité des fentes palpébrales, hypoplasie malaire, rétrognatisme)	1 pt
- ° Pneumothorax	1 pt
- ° Vergetures	1 pt
- ° Myopie > 3 dioptries	1 pt
- ° Prolapsus de la valve mitrale	1 pt
° atteinte non squelettique	

3) Signes cliniques

Selon les critères de Ghent-2, au moins 2 des 3 principaux organes habituellement associés au Marfan (les yeux, le squelette, et le système cardiovasculaire) doivent être atteints pour le diagnostic de MFS.

a. Atteinte squelettique

L'atteinte squelettique est la plus parlante cliniquement, et celle historiquement décrite. Elle est secondaire à une croissance exagérée touchant les os tubulaires, sans que la pathogénicité de cette atteinte ne soit clairement établie. Elle est prépondérante dans le MFS. Parmi les critères systémiques de la nosologie de Ghent-2, sur 16 critères, 11 concernent l'atteinte squelettique.

- *Taille*

Chez les enfants comme chez les adultes, elle dépasse le 97^e percentile pour le sexe et l'âge. De très grandes tailles ont été décrites, cependant la taille est généralement inférieure à 1,95m chez l'homme et 1,85m chez la femme(17).

- *Envergure et rapport membres supérieur/membre inférieur (MS/MI)*

Le rapport envergure/taille est typiquement $>1,05$. Les membres supérieurs et inférieurs sont longs, avec un déséquilibre en faveur des membres supérieurs traduisant la présence d'une « dolichosténomie ». Le rapport MS/MI est particulièrement augmenté chez les sujets MFS mais la valeur normale dépend de l'âge, du sexe, et de l'ethnie.

- *Arachnodactylie*

L'aspect de la main évoque une araignée, ce qui a été décrit initialement par le Pr Antoine Marfan.

- Le signe du pouce, ou signe de Steinberg

Il est caractéristique du MFS (**Figure 1a**). On le considère positif quand la totalité de la phalange distale du pouce en adduction dépasse le bord ulnaire de la paume de la main, avec ou sans l'assistance du patient ou de l'examineur pour atteindre une adduction maximale.

- Le signe du poignet

Il est positif quand le bout du pouce recouvre entièrement l'ongle du 5^e doigt alors qu'il est enroulé autour du poignet controlatéral (**Figure 1b**).

Figure 1 : Signes du pouce (a) et du poignet (b) caractérisant l'arachnodactylie(18)



(a)



(b)

- *Déformation thoracique*

La déformation thoracique est la conséquence d'une croissance excessive des côtes, ce qui peut entraîner un *pectus carinatum* ou *excavatum*. Le ***pectus carinatum*** (Figure 2) semble plus spécifique du MFS que le *pectus excavatum*. Le *pectus excavatum* (Figure 3) peut être pris en charge chirurgicalement, notamment avec la technique de barre de Nuss, réalisée à Strasbourg par le Professeur Wilhm, chirurgien thoracique, préférentiellement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune(19,20). L'intervention est considérée en cas de complication respiratoire d'origine mécanique. La chirurgie du *pectus carinatum* est quant à elle réalisée pour raison esthétique.

Figure 2 : Pectus Carinatum (21)



Figure 3 : Pectus Excavatum(18)



- *Déformation de l'arrière pied*

Il s'agit d'un valgus de l'arrière pied combiné avec l'abduction de l'avant pied et abaissement du médio-pied (**Figure 4**). Il est à différencier du pied plat, moins spécifique du MFS.

Figure 4 (18): valgus(a), déformation de l'arrière-pied (b)



(a)

(b)

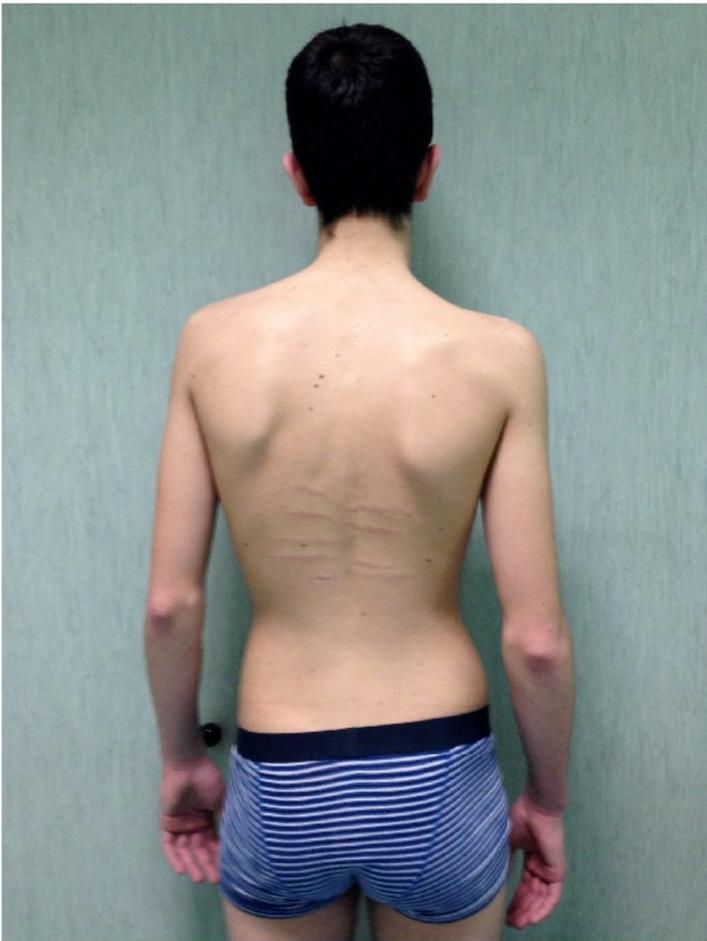
- *Scoliose*

Le squelette axial est la partie la plus fréquemment touchée dans l'atteinte squelettique, la scoliose étant présente chez **60%** des patients MFS, touchant particulièrement la partie thoracique (**Figure 5**)(17). Elle peut être diagnostiquée cliniquement, avec une différence verticale de minimum 1,5cm entre les côtes gauches et droite, ou radiologiquement si présence d'un angle de Cobb de minimum 20°. La scoliose du MFS diffère de la scoliose idiopathique puisqu'elle présente une progression rapide, les corps vertébraux sont étroits, les processus transverses sont élargis, la *laminae* est amincie, et la densité osseuse abaissée(22).

Le port d'un corset est recommandé chez les enfants dès un angle de 15°, et la prise en charge chirurgicale est à considérer si l'angle dépasse 40°(23). Chez l'adulte, l'intervention

chirurgicale est indiquée en cas d'angle $>45^\circ$ avec trouble neurologique, douleur ou syndrome restrictif.

Figure 5 : Scoliose, striae, et limitation de l'extension des coudes(18)



- *Extension du coude*

Elle est réduite si l'angle en extension complète est inférieur à 170° (**Figure 5**).

- *Dysmorphie faciale*

On peut retrouver une dolichocéphalie, une énoptalmie, une obliquité des fentes palpébrales, une hypoplasie malaire, et un rétrognatisme.

b. Atteinte ophtalmologique

Les manifestations oculaires du MFS sont variées et incluent la myopie, un aplatissement de cornée, l'ectopie du cristallin, et le décollement de rétine. La prévalence de ces atteintes dans le MFS n'est pas clairement définie. Une étude anglaise rapporte dans une population de Marfan 30% d'ectopie du cristallin, et 15% de décollement de rétine, tandis que Maumenee décrit une incidence d'ectopie du cristallin s'élevant à 60% dans le MFS(24,25).

- *Myopie*

La myopie est fréquemment associée au MFS, elle est cependant considérée comme un facteur mineur dans les critères de Ghent-2, la myopie étant commune de manière générale. Dans les critères de Ghent-2, la myopie est comptabilisée parmi les critères systémiques si elle est supérieure ou égale à -3 dioptries.

- *Ectopie du cristallin*

C'est l'anomalie ophtalmologique la plus diagnostiquée dans le MFS, elle n'est cependant pas spécifique(16). Elle est la conséquence d'une faiblesse des fibres zonulaires, secondaire à la présence d'une fibrilline anormale, entraînant une faiblesse des ligaments oculaires, la Fibrilline-1 étant une structure cruciale dans ces zonules. La subluxation du cristallin est habituellement bilatérale et symétrique, et typiquement dans la direction supra-temporale. Elle survient au cours des 30 premières années, et reste stable par la suite.

Cliniquement le patient note une altération de la vision, avec éventuellement la présence d'un reflet.

Cependant, cette subluxation favorise la survenue d'une cataracte précoce et peut également se compliquer d'une luxation complète du cristallin dans le vitré ou la chambre antérieure

(Figures 6 et 7). Elle peut gêner le drainage de l'angle interne de l'œil, entraînant une augmentation de la pression et secondairement un glaucome.

La prise en charge actuelle relève dans un premier temps d'un traitement conservateur avec correction optique afin de maintenir une vision adéquate, puis éventuellement chirurgicale en cas d'altération importante de la vision. Concernant la chirurgie, une équipe anglaise recommande la réalisation d'une vitrectomie couplée à une phacoémulsification avec mise en place de l'implant dans la chambre postérieure(26). Cette intervention couplée permettrait de minimiser le risque de décollement de rétine, une complication retrouvée dans la prise en charge des subluxations du cristallin.

Figures 6(27) : Ectopie du cristallin

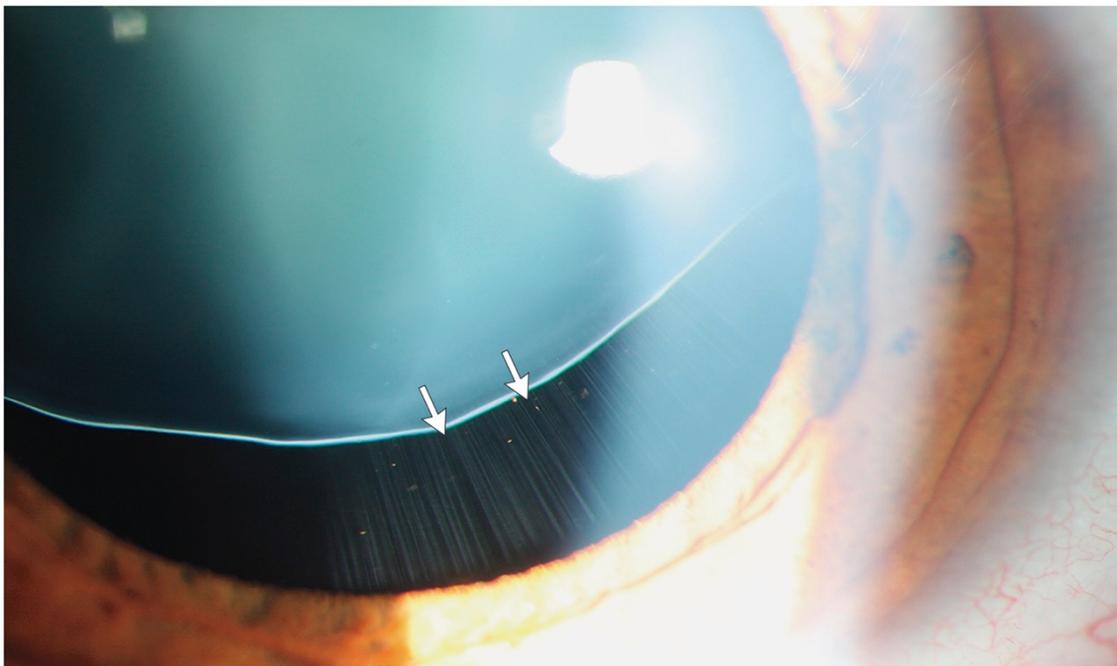
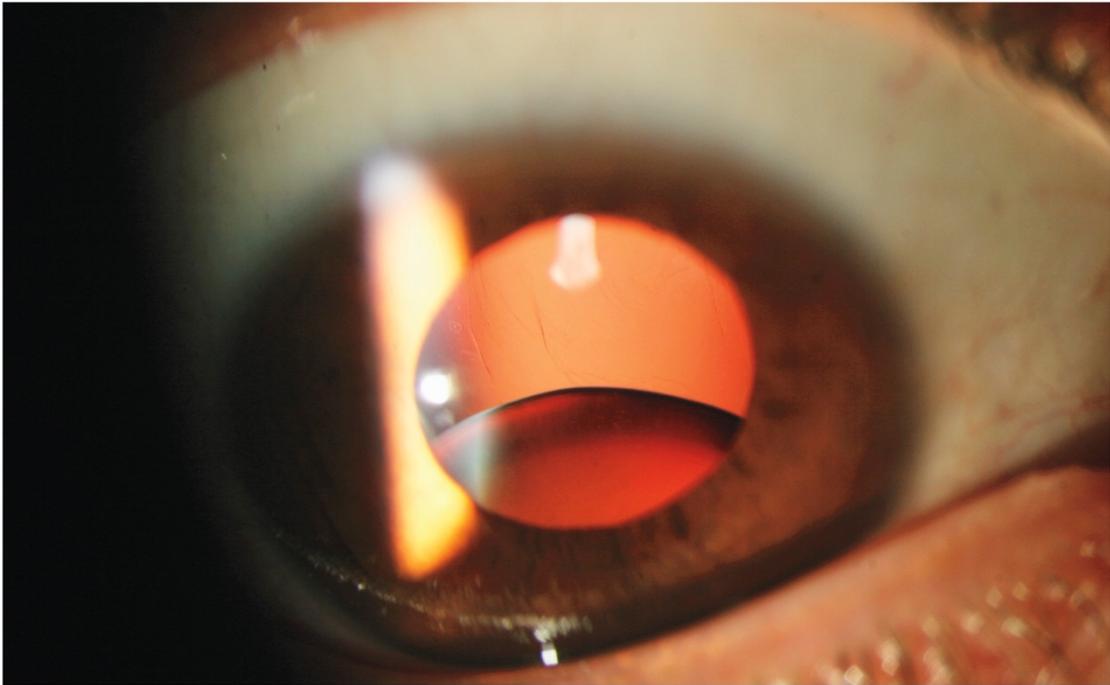


Figure 7(28) : Luxation du cristallin



- *Décollement de rétine*

Une étude réalisée à l'hôpital de Chicago retrouve une atteinte du segment postérieur dans 18% des yeux de MFS examinés(29). Cette incidence s'élève à 70% chez les patients avec subluxation du cristallin.

Le décollement de rétine peut être une complication post opératoire de la prise en charge d'une subluxation du cristallin comme décrit précédemment, mais peut aussi survenir en dehors de toute iatrogénie. En effet, les MFS présentent une myopie importante, pouvant se compliquer d'un décollement de rétine.

- *Strabisme*

La prévalence du strabisme, parfois compliqué d'amblyopie, s'élève à 20% chez les patients MFS, soit plus élevée que dans la population générale(30). L'hypothèse avancée serait l'association des anomalies cranio-faciales et de l'ectopie du cristallin avec d'autres facteurs

mécaniques, qui provoqueraient l'entrée d'une afférence visuelle anormale dans les centres corticaux.

- *Cornée plate*

Le degré de réduction de courbure est positivement associé à la présence d'une ectopie du cristallin, mais n'est que peu lié à la sévérité de l'astigmatisme. Cette anomalie contre indique cependant toute chirurgie réfractive.

- *Stries angéioïdes rétiniennes*

Ce sont des craquelures de la membrane de Bruch, située sous la rétine. Ces stries ne sont pas spécifiques du syndrome de Marfan mais évoquent plus une autre pathologie du tissu élastique : le pseudoxanthome élastique.

c. Atteinte pulmonaire

Bien que les symptômes pulmonaires ne soient pas considérés comme un critère systémique majeur du MFS, les complications pulmonaires existent(16). Le tissu conjonctif est prédominant au niveau pulmonaire et des voies respiratoires, cependant les poumons ne sont touchés que de façon sporadique, les complications pulmonaires atteignant seulement 10% des patients(31). Plusieurs atteintes pulmonaires ont été décrites, notamment l'emphysème, les bulles, les blebs apicaux, ainsi qu'un risque accru de pneumothorax spontané(32). Un syndrome restrictif secondaire à un pectus excavatum ou une scoliose peut également être retrouvé. D'après une étude italienne de Corsico et al., sur une cohorte de 64 patients MFS, seulement 37% avaient une fonction pulmonaire normale, 44% avaient une atteinte obstructive, et 19% une atteinte restrictive(33).

- *Pneumothorax spontané*

L'incidence du pneumothorax (PNO) dans le MFS s'élève à 14%, supérieure à celle de la population générale(33). Il est habituellement secondaire à la rupture d'une bulle apicale. Le risque accru de PNO est attribué à la présence de ces bulles et d'une force de tension majorée à l'apex pulmonaire(34).

Le risque de récurrence augmente chez les MFS après une simple exsufflation. Les recommandations sont donc en faveur d'une prise en charge chirurgicale définitive précoce(35). Dans le cadre du risque de PNO, la plongée sous-marine leur est contre-indiquée afin d'éviter les situations de décompression rapide.

- *Emphysème et bulles*

L'analyse histologique de biopsies pulmonaires de MFS retrouve des fibres élastiques présentant des altérations dégénératives plutôt que des remaniements kystiques. L'analyse radiologique et autopsique retrouve une prédominance apicale des bulles.

Concernant la prise en charge, il n'y a pas de spécificité dans le syndrome de Marfan, le tabac reste fortement contre-indiqué.

- *Syndrome obstructif d'apnée du sommeil (SAOS)*

La laxité exagérée du tissu souple entourant les voies aériennes majeures peut favoriser la survenue d'un syndrome obstructif. La prévalence du SAOS semble majorée dans le syndrome de Marfan(36). Le diamètre de la racine aortique semble significativement plus important chez les MFS présentant un SAOS associé que ceux sans SAOS faisant suspecter une corrélation(37).

d. Atteinte adipeuse

La majorité des enfants et adolescents MFS sont en dessous du 15^e percentile de poids pour leur âge, avec pour conséquence un ratio poids/taille extrêmement bas, accentuant le phénotype fin et long des MFS.

Une diminution de la masse musculaire squelettique est rapportée, alors que les mutations de FBN1 peuvent être associées à une production de tissu adipeux restreinte ou anormale. En effet, le rôle de la fibrilline-1 a été étudié dans l'adipogenèse sur certains modèles murins où une variation significative du niveau d'expression du FBN1 a été corrélée à la variation de graisse corporelle, suggérant que la fibrilline-1 de souris est associée à la genèse du tissu adipeux(38).

La carence de tissu adipeux n'est pas corrélée à une majoration de morbidité ou de mortalité, entraînant généralement sa sous-estimation, il constitue cependant un problème psychosocial, en particulier chez les patients jeunes.

e. Atteinte des téguments

Le tissu conjonctif est le constituant principal du système tégumentaire, on retrouve donc naturellement dans le MFS des manifestations au niveau de la peau, de la dure-mère et des fascias.

- *Striae atrophicae*

Les vergetures sont évocatrices de MFS lorsqu'elles sont présentes sur les zones de flexion mises sous tension, telles que la région lombaire, les fesses et les épaules, et apparaissent habituellement à la puberté (**Figure 5**).

- *Hernies*

Les hernies sont habituellement retrouvées au niveau inguinal et abdominal. Des sites atypiques ont été décrits mais sans notion de prévalence.

- *Ectasie durale*

Habituellement asymptomatique quand elle est modeste, elle associe une douleur radiculaire si elle entraîne une compression nerveuse au niveau du foramen lombo-sacré(7).

f. Atteinte digestive

L'Université St. George de Londres possède une base de données de 3500 patients avec un MFS à partir de laquelle une étude menée par Scoones et Child a mis en évidence une prévalence pour le syndrome de l'intestin irritable plus importante chez les patients MFS que dans la population générale(39).

g. Atteinte dentaire et buccale

Les manifestations de la région orale sont aussi variées que celles touchant le reste du corps. Les patients MFS peuvent présenter une dolichocéphalie avec un visage et crâne longs et fins, souvent associée à un prognathisme mandibulaire. L'apparence marfanoïde classique du visage et de la bouche peut être repérée par un dentiste, qui peut donc être un maillon important dans la détection du MFS. Le signe dentaire le plus couramment décrit est la présence d'un palais ogival, souvent associé à un chevauchement des dents de l'arcade dentaire supérieure, parfois avec une malocclusion dentaire pouvant être sévère(40). Des cas de dislocation ou subluxation de l'articulation temporo-mandibulaire ont été décrits, en rapport avec des ligaments capsulaires défailants et une hyper-extensibilité des muscles(41).

La prise en charge relève de l'orthodontie ou de la chirurgie orale selon la sévérité de l'atteinte. Une attention particulière doit être portée à l'hygiène dentaire en prévention de l'endocardite bactérienne notamment en présence de valve mécanique.

h. Atteinte cardiaque

Les complications cardiovasculaires sont majoritairement responsables de la morbidité du syndrome de Marfan.

- *Prolapsus valvulaire mitral*

La valve mitrale présente une dégénération myxomateuse, responsable d'un prolapsus de la valve mitrale (MVP), dont la prévalence rapportée dans le syndrome de Marfan s'élève à 40%(42). Cette dégénérescence semble secondaire à une augmentation du signal TGF- β (43). La sévérité du prolapsus semble variable avec une évolution vers la régurgitation, habituellement à l'âge adulte, chez plus de 25% des patients et une prévalence plus importante chez la femme(44).

- *Insuffisance aortique*

Elle est secondaire à la dilatation de l'anneau aortique, avec également la participation d'une dégénérescence myxomateuse de la valve aortique.

- *Dilatation et dysfonction ventriculaire gauche*

Elle peut être secondaire à une insuffisance mitrale ou aortique. Cependant, De Backer et al. rapportent la possibilité d'une dysfonction systolique et diastolique sans atteinte valvulaire(45). L'hypothèse avancée serait une augmentation de la post-charge secondaire à

la rigidité de la racine aortique et un remodelage de la matrice extracellulaire avec une activation anormale du TGF-B qui semble également contribuer à l'atteinte de la fonction cardiaque.

- *Arythmies*

La prévalence des arythmies semble supérieure chez les sujets Marfan par rapport à la population générale avec allongement de la conduction atrio-ventriculaire, sous décalage du segment ST et troubles de la repolarisation ventriculaire(46). L'hypothèse avancée est l'atteinte du tissu de conduction secondaire au déficit en fibrilline-1, entraînant une production déficiente des microfibrilles dans le muscle cardiaque, parallèlement à une dysfonction de la fonction ventriculaire gauche. Yetman et al. rapportent la présence d'arythmie ventriculaire chez 21% des MFS, ayant entraîné 4% de décès(47).

i. **Atteinte vasculaire**

Les manifestations cardiovasculaires conditionnent le pronostic et sont présentes dans 90% des cas(48). Les complications aortiques étaient responsables de 80% de la mortalité du MFS avant que la chirurgie de remplacement aortique ne se développe.

- *Dilatation de l'aorte ascendante*

C'est un des critères principaux de la classification de Ghent-2(16). La dilatation de l'aorte ascendante initiale intéresse classiquement la partie proximale avec les sinus de Valsalva. Il s'agit de l'anomalie la plus fréquente dans le MFS, présente chez 50 à 60% des adultes et 50% des enfants(49).

Sur le plan histologique, la partie ascendante de l'aorte est la région la plus riche en fibrilline-1 qui est un constituant majeur des microfibrilles composant la fibre élastique de la matrice extracellulaire(50). La mutation FBN1 entraîne une production anormale de microfibrilles, réalisant des fibres élastiques fragiles. La paroi aortique résultante est donc défailante et présente une structure plus sensible aux contraintes mécaniques locales, ce qui explique la prédisposition à la formation d'anévrismes à ce niveau(51).

Parallèlement à ce mécanisme, la voie du TGF- β est activée en réponse à ce stress local, entraînant une inflammation locale et une apoptose, ce qui favorise également la survenue d'un anévrisme. Un rétrocontrôle est habituellement fait par la fibrilline-1, mais celle du MFS étant anormale, elle ne peut pas inhiber l'activation de la voie TGF- β (52).

Les diamètres de l'aorte ascendante et descendante chez des patients sains sont rapportés sur la **Figure 8** et la **Figure 9**. La taille aortique étant variable selon la surface corporelle, le poids, l'âge et le sexe, le Z-score (**Figure 10**) est utilisé afin de prendre en compte ces variations(53).

Figure 8 : valeurs normales aorte ascendante (54)

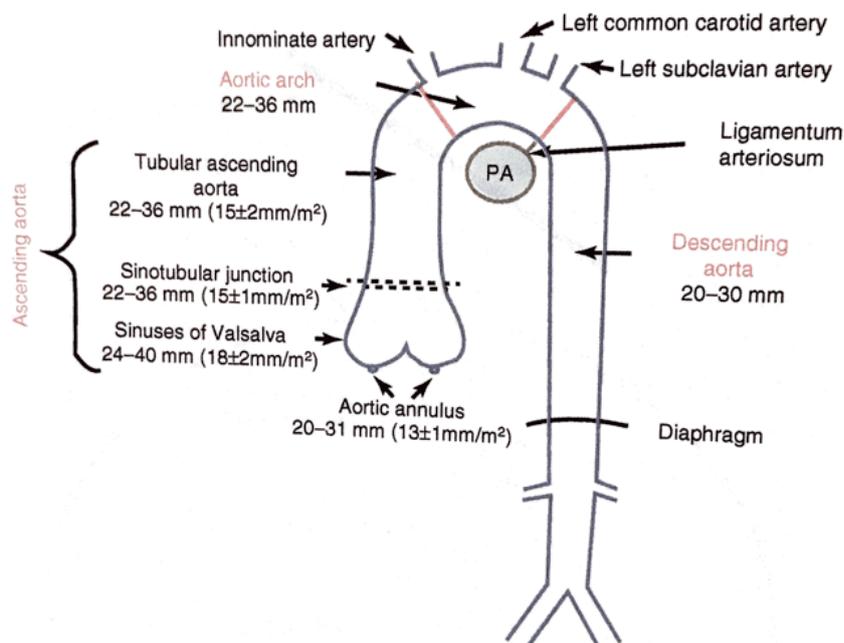


Figure 9 : mesures échographiques de la racine aortique

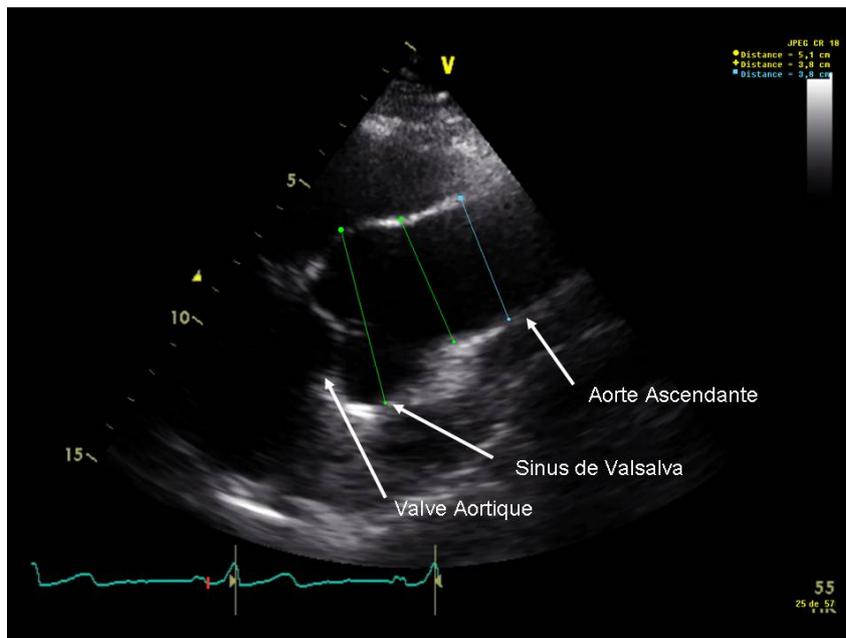
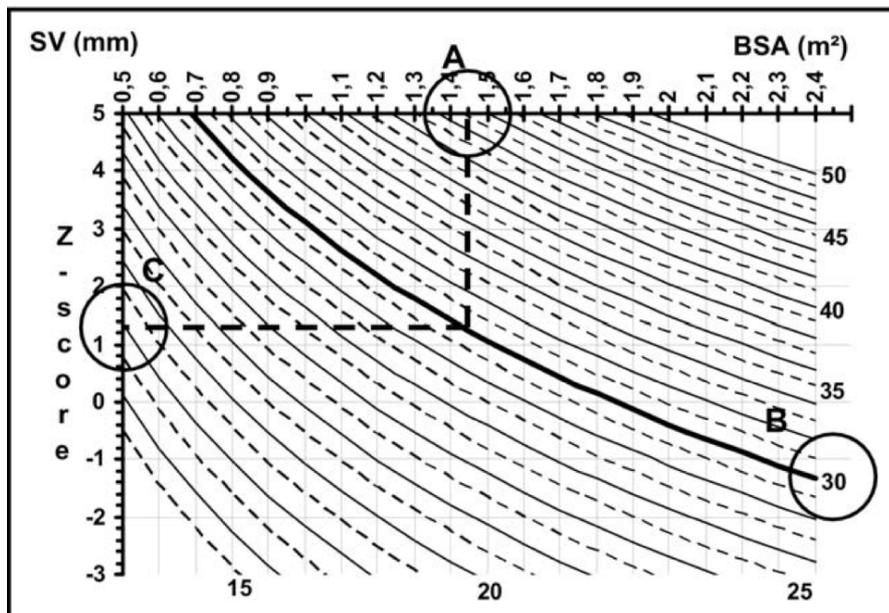


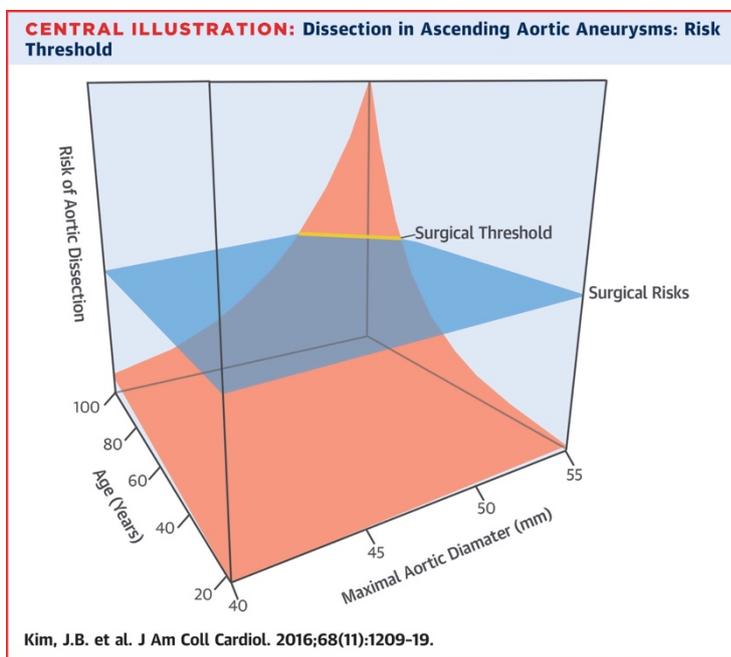
Figure 10 : Nomogramme de Gautier et al. afin de définir le Z-Score



L'European Society of Cardiology (ESC) rapporte une vitesse de croissance moyenne de 0,5 à 1mm/an pour un anévrisme de l'aorte ascendante associé à un MFS, recommandant une surveillance échographique annuelle(55).

Les complications de la dilatation de l'aorte sont la dissection et la rupture aortique. Une intervention prophylactique de remplacement de l'aorte chez un patient de moins de 65 ans avec un MFS présente un rapport bénéfice risque favorable à partir de 45mm de diamètre, avec un risque opératoire inférieur à 0,3% pour les équipes chirurgicales entraînées (**Figure 11**)(56).

Figure 11 (56) : Risque de dissection aortique en fonction de l'âge du patient et du diamètre aortique



Concernant **le traitement médical**, les bêtabloquants sont utilisés afin de ralentir la dilatation aortique, avec une cible de fréquence cardiaque (FC) inférieure à 70bpm au repos(57). Ce traitement inhibe l'activation β -adrénergique, avec pour effet une diminution de la FC, de la contractilité cardiaque et de la pression artérielle, permettant donc de réduire la vitesse de croissance de la dilatation aortique(58). Si aucune étude ne démontre que les bêtabloquants évitent la survenue d'une dissection aortique, ni de sursoir à chirurgie prophylactique aortique, ils permettent cependant d'en retarder l'échéance(57).

L'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone est en cours d'évaluation. En effet, la voie du TGF- β , activée via les récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, peut être réduite par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). L'étude de Groenink et al. retrouve une baisse de la vitesse de dilatation aortique sous LOSARTAN, Chiu et al. ont des résultats similaires sous LOSARTAN ajouté au bêtabloquant, mais l'équipe de Lacro et al. ne retrouve pas de différence significative entre LOSARTAN et ATENOLOL(59–61). A ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser les ARA2 comme traitement médical de la prévention de la dilatation aortique, qui reste soumise à l'emploi des bêtabloquants.

Sur le plan chirurgical, en dehors de l'urgence, le remplacement de l'aorte ascendante est recommandé quand son diamètre atteint **50mm** ou **45mm** en cas de facteur de risque de dissection (histoire familiale de dissection, croissance de plus de 3mm en 1 an, régurgitation aortique sévère) et en cas de désir de grossesse(55,58). Plusieurs types de chirurgie de l'aorte sont envisageables, avec ou sans remplacement de la valve aortique. Une valve aortique saine ne présentant pas de fenestration, de bicuspidie, de défaut de coaptation ni d'autre détérioration sera préférentiellement conservée(62).

En 1967, Bentall et De Bono publient une technique de remplacement de l'aorte ascendante avec implantation d'une valve mécanique de Starr-Edwards, qui est directement cousue à la prothèse aortique, associée à une réimplantation des artères coronaires(63) (**Figure 12**). Cette intervention est considérée comme une contribution majeure à la chirurgie cardiaque ayant permis une nette amélioration de l'espérance de vie dans le syndrome de Marfan(64). Elle reste encore aujourd'hui la référence des procédures chirurgicales de l'aorte ascendante avec actuellement une préférence pour les prothèses en Dacron et une valve aortique pouvant être mécanique ou biologique(65). Cependant, la majorité des patients MFS qui bénéficient d'un

remplacement de l'aorte ont moins de 40 ans, une valve mécanique peut donc être préférée à une valve biologique dont la durée de vie est plus réduite. Mais la valve mécanique requiert un traitement anticoagulant à vie par anti-vitamine K, avec un risque de complication hémorragique inhérent au traitement augmentant graduellement de 1% par année de traitement(66). Les patients jeunes bénéficiant de la pose d'une valve biologique, suite à une contre-indication au traitement anticoagulant ou par choix, doivent savoir qu'ils sont susceptibles de subir une intervention ultérieure afin de changer cette valve, avec les risques associés aux interventions *redux*(67).

La chirurgie de l'aorte ascendante avec conservation de la valve aortique a été développée en 1990 afin de s'affranchir du remplacement d'une valve fonctionnelle. La première technique a été décrite par le Professeur Yacoub, chirurgien anglais, avec exérèse des sinus de l'anneau aortique en épargnant les feuillets valvulaires(68) (**Figure 13**). La partie anévrysmale de l'aorte et les sinus aortiques dilatés sont excisés jusqu'à l'anneau, laissant 4 à 6mm de paroi aortique. Les artères coronaires sont mobilisées comme dans l'intervention de Bentall. La complexité de l'intervention relève du choix de la prothèse et de la création de nouveaux sinus adaptés à la morphologie de la valve native.

Une autre intervention conservatrice de valve est celle décrite par le Docteur Tirone David en 1992. A la différence de l'intervention de Yacoub, la valve aortique native est entièrement incluse dans le tube prothétique dans le but de limiter le risque de dilatation secondaire(69) (**Figure 14**).

La mortalité associée à ces interventions est faible, la survie à 5 ans après un Bentall s'élevant à 88%. Elle monte à 96% après une intervention épargnant la valve aortique, avec cependant un risque de développer par la suite une insuffisance aortique sévère nécessitant une reprise chirurgicale s'élevant à 10% à 10 ans(49).

Figure 12 : Bentall(49)

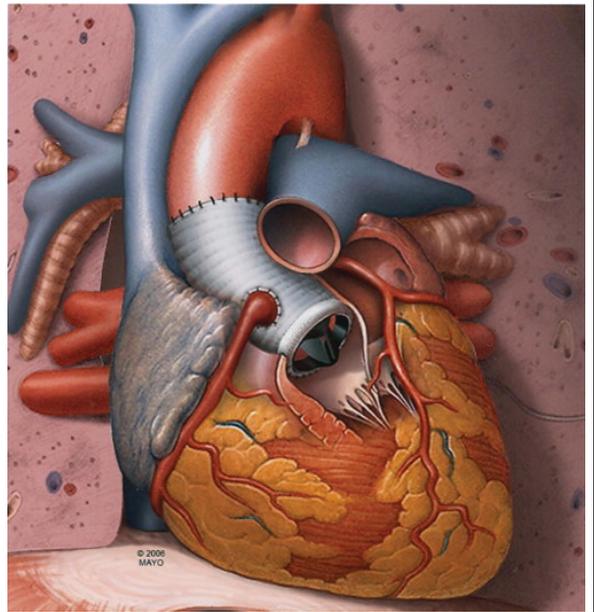


Figure 13 : Yacoub(49)

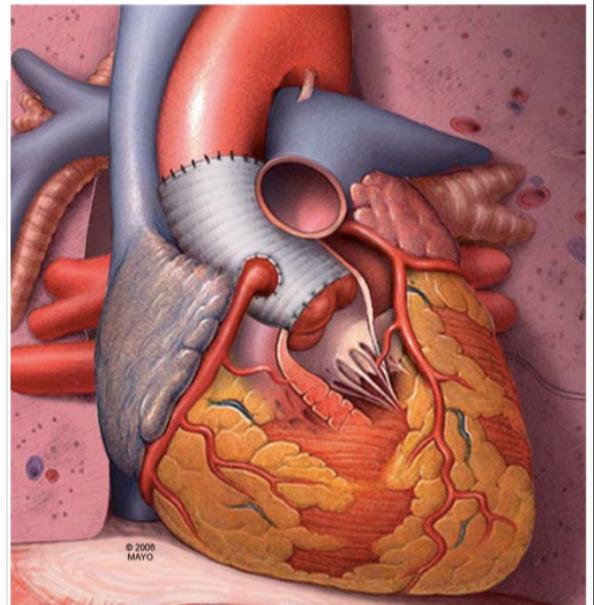
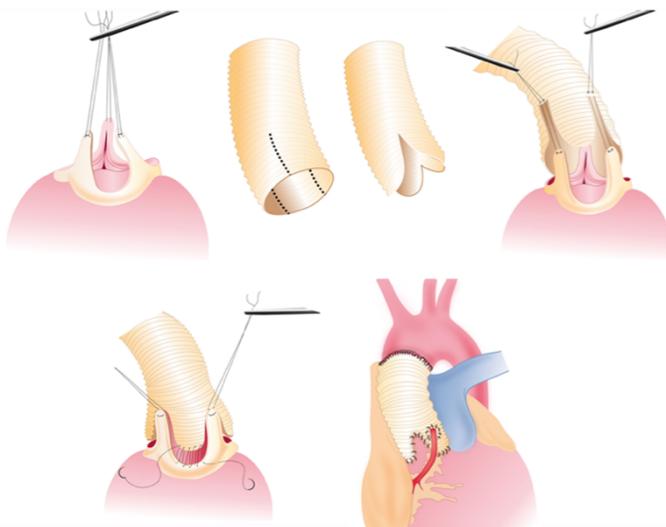
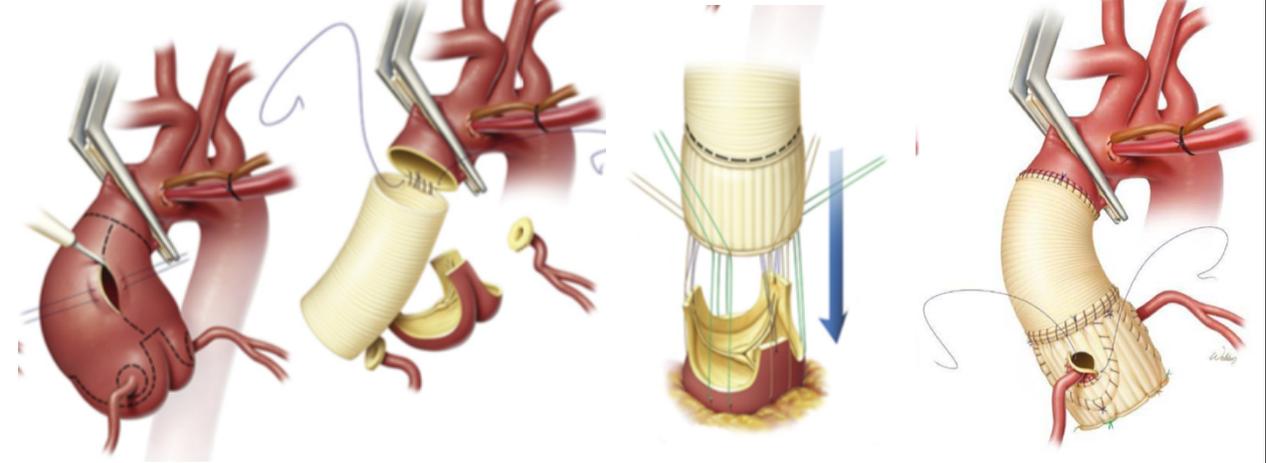


Figure 14 : Tirone David(70)

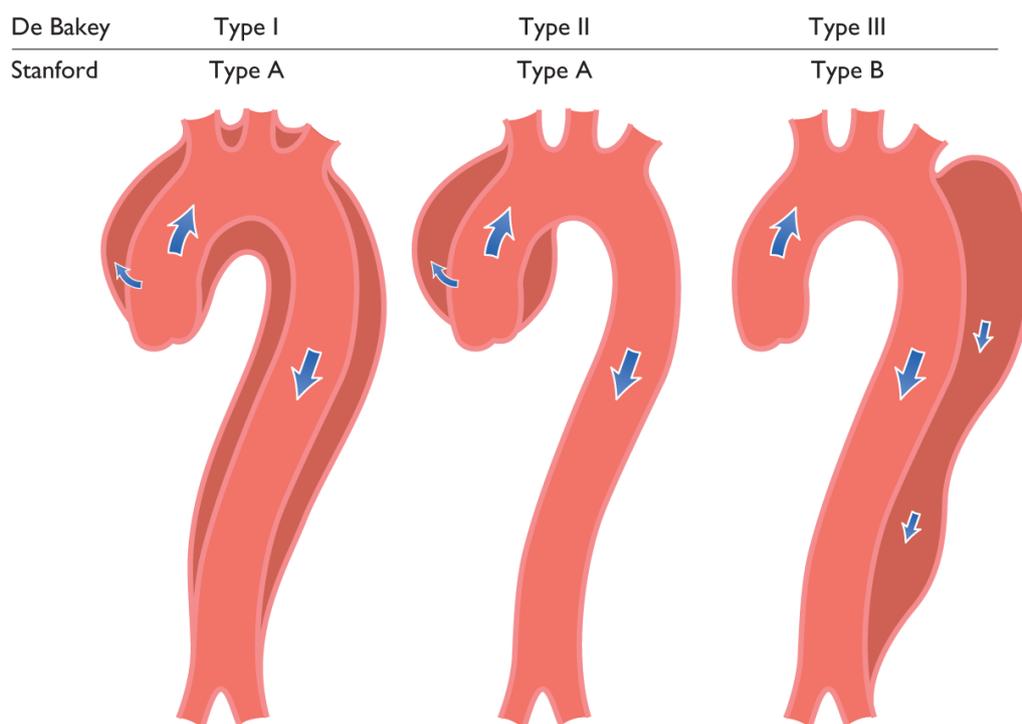


- *Dissection aortique*

La dissection aortique est définie par la rupture de la couche médiale provoquée par un saignement intramural entraînant la séparation des couches de la paroi aortique et la formation d'un vrai et d'un faux chenal. Dans la plupart des cas, le saignement intramural est secondaire à une déchirure de l'intima, qui dans le cas du MFS, est secondaire à la force de tension exercée par l'anévrisme.

Deux classifications des dissections aortiques existent : celle de De Bakey et celle décrite par Stanford. La classification de Stanford est celle couramment utilisée. Elle prend en compte l'ampleur de la dissection et permet de stratifier le risque. Elle est déterminée par le niveau de dissection, le type A touchant l'aorte ascendante, le type B touchant uniquement l'aorte descendante (Figure 15)(55). Le syndrome de Marfan est surtout associé à la dissection Stanford de type A, l'aorte ascendante étant le siège principal de la dilatation.

Figure 15 : Classification de Stanford et de De Bakey pour la dissection aortique(55)



Une étude taïwanaise rapporte que la dissection aortique de type A survient chez 9,7% des patients MFS(71). Selon Januzzi et al., 50% des dissections aortiques chez les moins de 40 ans survenaient chez des patients avec un MFS. Mais ces derniers représentent que 2% des dissections aortiques survenant chez les plus de 40 ans(72).

Les risques de dissection aortique associés au syndrome de Marfan sont : un diamètre aortique de plus de 50mm, une dilatation s'étendant au-delà du sinus de Valsalva, une croissance de plus de 5% ou 2mm par an du diamètre de l'aorte (chez l'adulte) et une histoire familiale de dissection aortique.

Concernant le traitement, en cas de dissection aortique de **type A**, l'indication chirurgicale urgente est formelle, la mortalité à 48h sans traitement s'élevant à 50%. Les complications immédiates sont la tamponnade ou la rupture aortique. Un patient MFS présentant ce type de dissection relève également d'un remplacement de la racine aortique, avec ou sans conservation de la valve native, selon la morphologie et la présence éventuelle d'une régurgitation associée.

En cas de dissection aortique de **type B**, qui représente 10% des dissections dans les MFS, le traitement médical est recommandé en première intention. En cas de complication, telle une ischémie des membres inférieurs, la chirurgie peut être considérée avec selon le cas une chirurgie ouverte de remplacement de l'aorte abdominale, un traitement endovasculaire avec mise en place d'endoprothèse, une fenestration ou un pontage. Cependant, le traitement endovasculaire n'est toujours pas recommandé chez les patients avec un syndrome de Marfan et doit être considéré uniquement en absence d'autre option thérapeutique possible(73).

- *Autres atteintes vasculaires*

En dehors de l'aorte, peu d'études ont recherché la présence d'anévrismes périphériques dans le MFS. L'atteinte du tissu conjonctif est cependant diffuse et des anévrismes touchant les artères de moyen et petit calibre ont été décrits.

Aucune étude de grande envergure n'a été réalisée, mais de nombreux rapports de cas ont été publiés :

- 17 cas rapportant un anévrisme de l'artère **sous-clavière**(74–89) ;
- 8 cas rapportant des anévrismes de l'artère **axillaire** (75–79,90–92) ;
- 10 cas décrivant un anévrisme ou une dissection **carotidienne** (74,93–101) ;
- 10 cas d'anévrisme ou dissection de l'artère **iliaque**(74,102–110) ;
- 7 anévrismes artériels **cérébraux** (101,111–116) ;
- 4 anévrismes ou dissection **coronariennes** (117–120) ;
- 4 cas d'anévrismes de l'artère **pulmonaire**(121–124) ;
- 2 cas d'anévrisme de **l'aorte abdominale** ont également été décrits(125,126) ;
- 1 cas d'anévrisme de l'artère **fémorale**(127) ;
- 2 cas d'anévrisme de l'artère **poplitée**(125,128).

Certains de ces anévrismes sont découverts simultanément ou de manière successive chez un même patient(76,129–131).

Yetman et al. ont décrit une atteinte vasculaire périphérique chez **31%** de leurs 140 patients MFS, décrivant des anévrismes touchant la carotide, l'artère sous-clavière, l'aorte abdominale et ses branches, ainsi que les artères iliaques et cérébrales(132). Ces atteintes se sont compliquées de dissection chez 68% des patients. Ces anévrismes distaux semblaient

être plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, tels que le tabac, l'HTA et la dyslipidémie.

Gaertner et al. ont retrouvé des anévrismes artériels périphériques chez **67%** de 15 patients MFS avec la mutation FBN1(133). Ces résultats laissent suspecter une sous-estimation de la prévalence des anévrismes artériels périphériques dans le syndrome de Marfan.

4) Génotype

La « Berlin Nosology » a largement contribué à la découverte de la cause du syndrome de Marfan. Il était en effet nécessaire de disposer de critères pour attribuer le statut de MFS dans les arbres généalogiques des personnes atteintes, afin de localiser le gène **FBN1** responsable du syndrome(9,134), puis sa localisation sur le **chromosome 15q21.1** en 1991(9,134).

a. Transmission

Le syndrome de Marfan se transmet de manière **autosomique dominante** mais des mécanismes de transmission récessive ou hétérozygote composée(135) ont été décrits, associées à un phénotype MFS semblant plus sévère que dans la forme autosomique dominante(13,135,136). Quelques cas de mosaïsmes ont également été décrits(137). La prévalence des mutations de novo s'élève à 25%.

b. Types de mutation

En 2007, Loeys et al. ont retrouvé la mutation du gène FBN1 chez 90% des patients MFS qui remplissaient les critères de Ghent (Ghent-1)(138). Cependant, certains patients présentant

un phénotype classique du syndrome de Marfan étaient porteurs de mutation TGFBR1 et TGFBR2.

- *FBN1*

Actuellement, plus de 1700 mutations touchant le gène FBN1 et entraînant un syndrome de Marfan sont connues(2).

Plusieurs mécanismes ont été rapportés, avec 56% de mutation faux-sens, 17% de mutation frame-shift, 14% de mutation non-sens, 11% de mutation splice et 2% de délétion indel(139).

La majorité des mutations surviennent entre les exons 2 et 66. Plusieurs régions codantes ont été identifiées. Entre les exons 24-32 se situe une région néonatale, les mutations à ce niveau ont tendance à entraîner un phénotype très sévère, entraînant un décès la première année de vie(140). Les mutations survenant dans les exons 23-29 n'entraînent habituellement pas d'atteinte oculaire(137).

- *Voie du TGF bêta*

Dans la dernière décennie, les recherches sur le génotype du syndrome de Marfan et apparentés et maladies anévrysmales non syndromiques semblent converger vers l'étude de la voie de signalisation du TGFβ.

- TGFBR1 et TGFBR2

Des mutations dans ces gènes, habituellement retrouvées dans le syndrome de Loeys-Dietz, ont été rapportées chez des patients avec un MFS ou suspects de MFS(141). Sakai et al. ont retrouvé une prévalence de 2% pour le TGFBR1 et 4% pour le TGFBR2(142). Matayas et al.

ont retrouvé 14% de mutation TGFBR1 ou TGFBR2 chez 70 individus suspects de MFS avec une recherche de mutation FBN1 négative(143).

- SMAD3, TGFB1 et TGFB2

La mutation de TGFB2 semble provoquer une haplo-insuffisance qui va prédisposer à la dilatation de l'aorte thoracique. Il en va de même pour certaines mutations frameshift de SMAD3. Cette haplo-insuffisance de TGFB2 entraîne une augmentation paroxystique de l'activité du TGFβ2 et une augmentation de pSmad2 qui est activé dans la maladie aortique(144).

- *Cellules musculaires lisses : FOX3E, MYH11, ACTA2, MYLK, PRKG1*

Leurs mutations conduit à la réduction du nombre de cellules musculaires lisses de l'aorte pendant le développement, ce qui entraîne une apoptose au niveau de l'aorte ascendante en réponse aux forces biomécaniques appliquées, favorisant la formation d'anévrismes de l'aorte ascendante(145–147).

- *MFAP5*

MFAP5 code pour MAGP-2, un composant de la matrice extracellulaire. Sa mutation entraîne également une haplo-insuffisance conduisant à la favorisation d'anévrismes de l'aorte thoracique(148).

c. Indications

La recherche de la mutation FBN1 peut être indiquée dans 4 types de situations : diagnostic du MFS, recherche chez un membre de la famille, en diagnostic prénatal et en test prédictif.

Cependant, la recherche de la mutation FBN1 ne semble pas utile pour le diagnostic de syndrome de Marfan chez un patient répondant aux critères de Ghent modifiés(16).

La recherche de la mutation ne doit se faire que dans les situations suivantes :

- Critères de Ghent incomplets : en particulier les patients présentant une ectopie isolée du cristallin ou présentant une atteinte cardiovasculaire évocatrice combinée à une atteinte squelettique ou chez un enfant sans antécédent familial(149) ;
- Test prédictif chez les enfants jeunes (descendance directe d'un parent atteint) ou chez un proche présentant une clinique hétérogène(150).

La décision de rechercher une mutation du gène FBN1 dans de telles situations est discutée au cas par cas et dépend de circonstances familiales et individuelles spécifiques. Les indications de génotypage pourraient être étendues à tous les cas ou familles dans lesquels le diagnostic génétique prouvé pourrait influencer le mode de vie, les athlètes de haut niveau notamment, et afin de débiter un suivi régulier et un éventuel traitement préventif.

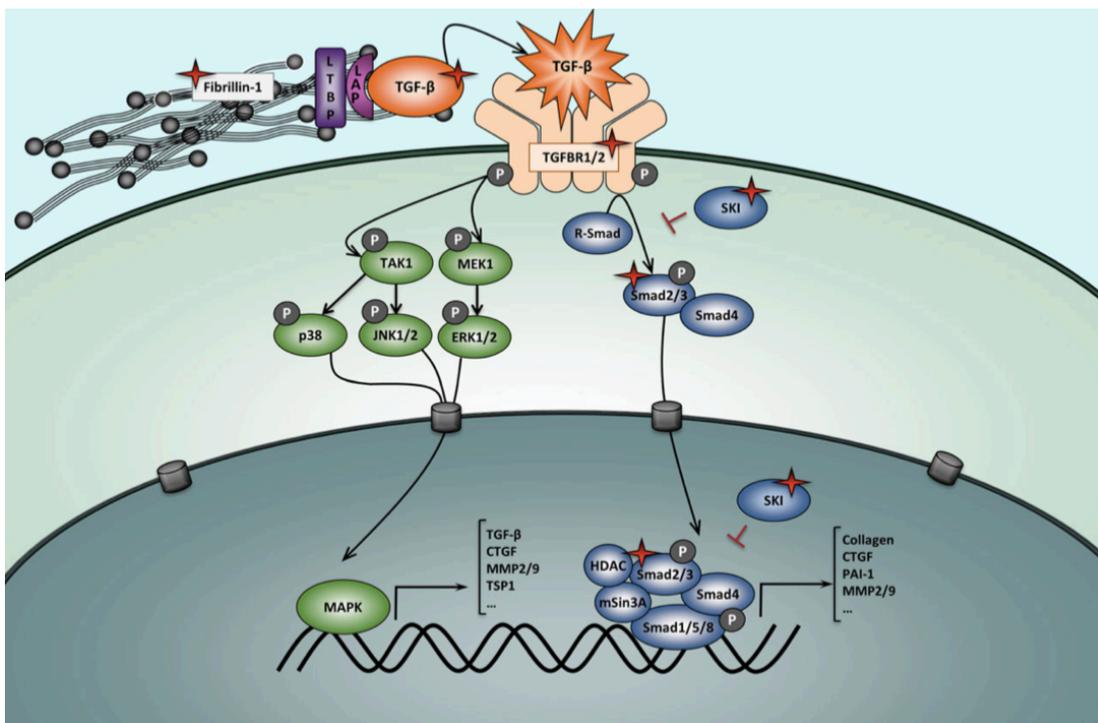
d. Physiopathologie

Les fibrillines sont de grosses molécules de la matrice extracellulaire qui polymérisent pour former des microfibrilles. Ces dernières sont des éléments architecturaux omniprésents dans le tissu conjonctif et leur confèrent une stabilité mécanique. Dans le MFS, les tissus riches en collagène-1 sont les plus touchés, notamment le squelette, le globe oculaire, et le système

cardiovasculaire. Ceci suggère que la perte d'intégrité tissulaire est la physiopathologie sous-jacente du syndrome de Marfan. Cependant, la grande variabilité clinique sans corrélation génotype-phénotype retrouvée implique la présence de facteurs modulant la sévérité phénotypique(151). De même, certaines atteintes du MFS, telles que la croissance osseuse exagérée, les traits cranio-faciaux et l'hypoplasie musculaire et adipeuse, semblent associées à une altération du comportement cellulaire pendant la morphogenèse. Toutes ces constatations ont conduit à la mise en évidence de l'interaction entre la fibrilline-1 et le TGF- β (152).

Le TGF- β est une cytokine synthétisée par les cellules musculaires lisses. Elle est stockée au niveau des microfibrilles, et notamment de la fibrilline-1 et agit en se fixant sur les récepteurs TGFBR2, qui eux même recrutent les récepteurs TGFBR1 qui permettent l'activation de Smad-2, qui va entraîner l'expression génique des protéines de la matrice extracellulaire, tels que le collagène(153) (Figure 16).

Figure 16 : Cascade de signalisation du TGF- β (154)



5) Suivi Médical

Le suivi médical a pour objectif d'améliorer le pronostic et la qualité de vie du patient, en surveillant l'évolution des complications présentes et en dépistant les complications potentielles.

a. Clinique

Selon les recommandations HAS de mars 2018 pour la prise en charge du syndrome de Marfan, un suivi annuel est préconisé chez l'adulte avec un examen clinique. Chez l'enfant, un suivi bi-annuel sera réalisé par un pédiatre avec un suivi de la croissance ainsi qu'un dépistage et un suivi des éventuelles complications orthopédiques. Un suivi ophtalmologique est également indiqué.

b. Paraclinique

Le suivi est détaillé dans les recommandations HAS de Mars 2018.

- *Suivi cardio-vasculaire*

Une échocardiographie cardiaque et aortique annuelle est préconisée, ainsi qu'un ECG.

Concernant l'aorte, l'échographie sera complétée par un angioscanner aortique. Sinon une angioIRM sera réalisée en cas de doute échographique, en urgence en cas de suspicion de dissection, en post opératoire (3-6mois), et de façon annuelle après une dissection de l'aorte descendante. La réalisation systématique d'un scanner ou d'une IRM tous les 5 ans peut se justifier.

Concernant les vaisseaux périphériques, leur surveillance est préconisée par l'HAS depuis Mars 2018, par échographie-doppler de préférence, de façon annuelle en cas de découverte d'un anévrisme artériel.

- *Ophthalmologique*

Un examen est recommandé tous les 3 ans. En cas de luxation du cristallin, une surveillance annuelle est préconisée.

- *Squelettique*

Un âge osseux peut être réalisé chez l'enfant afin d'évaluer sa croissance. En cas de doute clinique sur un trouble de la statique rachidienne, une radiographie du rachis entier de face et de profil est à réaliser.

6) Apparentés Marfan et diagnostics différentiels

Le syndrome de Marfan est cliniquement hétérogène. D'autres atteintes du tissu conjonctif ont été décrites et présentent plusieurs similarités.

a. Apparentés Marfan

Le syndrome de Marfan répond aux critères rapportés dans la nosologie de Ghent modifiée de 2010. Cependant plusieurs syndromes se rapprochent cliniquement du MFS, certains sont également secondaires à une mutation de FBN1 (**Figure 17**).

- *Le syndrome de Loeys-Dietz (LDS)*

A sa première description en 2005 par Loeys et al., il était décrit comme une entité distincte du syndrome de Marfan. Les caractéristiques incluent un hypertélorisme, une craniosynostose, une uvule bifide et une fente palatine. Sur le plan cardiovasculaire, des anévrismes sont également décrits avec notamment une tortuosité artérielle(155). Les complications cardiovasculaires sont plus sévères que dans le MFS avec des dissections et des ruptures touchant l'aorte à des diamètres inférieurs. Les patients touchés par ces complications sont également plus jeunes(156).

Depuis sa première description, 6 gènes LDS ont été identifiés : TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, avec un mode de transmission autosomique dominant(155,157–160).

- *Le syndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS)*

Décrit en 1982 par les auteurs éponymes(161), l'atteinte se manifeste notamment par des difficultés d'apprentissage, une craniosynostose et une hypotonie des muscles squelettiques. Cependant, la plupart des sujets atteints présentent une pathologie vasculaire minime, sans tortuosité artérielle ni risque de développement d'anévrisme ou de dissection en dehors de l'aorte ascendante(162).

Le gène responsable du SGS a été identifié seulement en 2012(163,164), une mutation hétérozygote dans le proto-oncogène SKI. Dans 90% des cas il s'agit d'une mutation de novo(165). La famille de protéine de SKI sont des régulateurs négatifs de SMAD, dépendants de la voie du TGF β (166).

- *Syndrome MASS*

Glesby et Pyeritz décrivent en 1989 le syndrome MASS, caractérisé par une myopie, un prolapsus de la valve mitrale, une dilatation modérée et non progressive de l'aorte et une atteinte cutanée et squelettique marfanoïde. Ce phénotype exclue la présence d'une ectopie du cristallin(167).

Une mutation du gène FBN1 est également en cause dans le MASS(168).

Figure 17 : Résumé des gènes identifiés dans le MFS et apparentés(154) :

Summary of the So Far Identified Genes Causing MFS or Related Disorders						
Disease	Subtype	Chromosome locus	Gene	Identification method	Reference	Key variant database
MFS	-	15q21.1	<i>FBN1</i>	Linkage analysis	Dietz et al. (1991)	http://www.umd.be/FBN1/
MASS ^a	-	15q21.1	<i>FBN1</i>	Candidate gene approach	Dietz et al. (1993)	http://www.umd.be/FBN1/
LDS ^a	LDS1	9q22.33	<i>TGFBR1</i>	Candidate gene approach	Loeys et al. (2005)	http://www.umd.be/TGFBR1/
	LDS2	3q24.1	<i>TGFBR2</i>	Candidate gene approach	Loeys et al. (2005)	http://www.umd.be/TGFBR2/
	LDS3	15q22.33	<i>SMAD3</i>	Linkage analysis	Van de Laar et al. (2011)	http://www.umd.be/SMAD3/
	LDS4	1q41	<i>TGFBR2</i>	Microarray analysis	Lindsay et al. (2012)	-
	LDS5	14q24.3	<i>TGFBR3</i>	Linkage analysis + WES	Bertoli-Avella et al. (2015)	-
	NA	18q21.1	<i>SMAD2</i>	Candidate gene approach	Micha et al. (2015)	-
SGS	-	1p36.33	<i>SKI</i>	WES	Carmignac et al. (2012) Doyle et al. (2012)	http://www.lovd.nl/SKI

^aIndicates that more genes remain to be identified.
WES, whole-exome sequencing; NA, not yet determined.

b. Diagnostics différentiels

- *Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire*

Ce syndrome, aussi appelé syndrome de Loeys-Dietz de type II, est secondaire à une mutation du collagène de type III, secondaire à des mutations hétérozygotes touchant le TGFBR1 et le TGFBR2. Les patients n'ont pas d'anomalie cranio-faciale du LDS, mais présentent une tortuosité artérielle ainsi qu'une atteinte vasculaire associée à des complications(169).

- *Syndrome de tortuosité artérielle*

Il s'agit d'un syndrome présentant les caractéristiques vasculaires et squelettiques du syndrome de Loeys-Dietz. Il est également associé à une activité TGF β majorée(170).

- *Ectopie du cristallin*

Il s'agit également d'une mutation de FBN1, avec transmission autosomique dominante(171).

L'atteinte du cristallin est isolée, sans autre signe marfanoïde associé.

- *Syndrome de Weill-Marchesani*

Syndrome associant une petite taille, une brachydactylie, des anomalies oculaires caractéristiques et une raideur articulaire. Ce syndrome est secondaire à une mutation de FBN1, avec transmission autosomique dominante ou récessive, les 2 ayant été décrites(172).

- *Anévrisme familial de l'aorte thoracique ascendante (TAAD)*

En dehors de la présence d'un anévrisme de l'aorte ascendante, l'aorte abdominale et l'artère sous-clavière peuvent également être touchées. Une mutation du TGFBR2 a été retrouvée, associée à une dérégulation de la voie du TGF β , favorisant la survenue d'anévrisme(173). Il est important de réaliser une évaluation cardiovasculaire chez les proches de 1^{er} degré afin de dépister une atteinte vasculaire pouvant être sévère.

- *Syndrome de Beals ou CCA syndrome (Contractures, congénital, Arachnodactylie)*

Ce syndrome est associé à une mutation de la fibrilline-2 codée par FBN2 et se caractérise par une grande taille avec des membres supérieurs disproportionnés par rapport à la taille, une arachnodactylie, une camptodactylie, des oreilles froissées et des contractures des grosses

articulations à la naissance. Ce syndrome se complique dans 50% des cas d'une cyphose ou scoliose d'apparition progressive. La mutation de FBN2 n'associe généralement pas d'atteinte aortique, bien que des cas de dilatation de l'aorte ascendante ont été décrits(174).

- *Arachnodactylie familiale*

Elle associe une dolichosténomélie et une arachnodactylie. Une mutation de FBN1 est également en cause(175).

- *Bicuspidie*

La bicuspidie aortique est l'atteinte congénitale cardiaque la plus fréquente, avec une prévalence de 1 à 2% des naissances. Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un ratio allant de 2 pour 1 à 4 pour 1(176).

Sur le plan physiopathologique, la bicuspidie résulte de la fusion de la valve coronarienne gauche avec la droite dans plus de 70% des cas ou de la fusion de la valve coronarienne droite avec la valve non coronaire dans 10 à 20% des cas(177). La bicuspidie aortique est associée dans certains cas familiaux à une mutation du gène Notch1 avec une transmission autosomique dominante à pénétrance réduite suspectée(178). Cette mutation génétique est responsable de la fusion des valves et également des modifications histologiques entraînant une dilatation aortique, avec un risque de dissection et de rupture(179). Selon le type de fusion, la racine aortique présente une dilatation plus ou moins importante(180). Cependant, la dilatation de l'aorte ascendante dans la bicuspidie aortique touche surtout l'aorte tubulaire, cette prédominance tubulaire diffère du syndrome de Marfan pour lequel l'atteinte prédomine au Valsalva (181).

Le risque de dissection aortique et de rupture augmente avec le diamètre aortique, avec une nette majoration à partir de 60mm. C'est pourquoi les recommandations actuelles proposent un seuil d'intervention d'un anévrisme de l'aorte ascendante sur bicuspidie aux mêmes seuils que pour la population générale, à savoir 55mm en l'absence de facteur de risque surajouté. Dans les autres cas, sténose, insuffisance aortique sévère, désir de grossesse, histoire familiale de dissection aortique et HTA sévère, le seuil sera abaissé à 50mm(182). Le pronostic est néanmoins plus favorable dans la bicuspidie que dans le MFS(183).

III - MATERIELS et METHODES

1) Description de l'étude

Il s'agit d'une étude analytique, descriptive, monocentrique d'un dépistage prospectif, réalisée sur 69 patients non sélectionnés présentant un syndrome de Marfan connu ou apparenté, vus en consultation dans le cadre du suivi de leur pathologie de Mars 2014 à Juillet 2018. Le recueil de données a été réalisé de manière prospective.

L'étude prend place au Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, dans l'unité d'Explorations Fonctionnelles Non Invasives Cardio-vasculaires.

Le diagnostic de syndrome de Marfan clinique était posé selon les critères de Ghent modifiés publiés en 2010(16) avec ou sans confirmation génétique.

2) Paramètres cliniques recueillis

Pour chaque patient, les paramètres cliniques suivant ont été recueillis :

- Paramètres démographiques :
 - Age
 - Sexe
 - Génétique si disponible avec type de mutation
 - Poids et taille
 - Surface corporelle selon la méthode de Dubois

$$(\text{Surface corporelle (m}^2) = 0.20247 \times \text{Taille(m)}^{0.725} \times \text{Poids(kg)}^{0.425})$$

- Facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) :
 - Age
 - Tabac
 - HTA
 - Diabète de type 1 ou 2
 - Traitement par Statine en cours

- Score de l'atteinte systémique du syndrome selon les critères de Ghent 2010 :

Score atteinte systémique MFS :

- Signe du poignet ET du pouce	3 points
- Déformation de l'arrière pied	2 pts
- Protrusion de l'acétabulum	2 pts
- ° Ectasie durale	2 pts
- Pectus carinatum	2 pts
- Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	1 pt
- Signe du poignet OU du pouce	1 pt
- Pied plat	1 pt
- Segment supérieur/ inférieur < 0,85 ET Envergure/taille > 1,05 ET absence de scoliose sévère	1 pt
- Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1 pt
- Extension coudes < 170°	1 pt
- Dysmorphie faciale 3/5 (dolichocéphalie, énoptalmie, obliquité des fentes palpébrales, hypoplasie malaire, rétrognatisme)	1 pt
- ° Pneumothorax	1 pt
- ° Vergetures	1 pt
- ° Myopie > 3 dioptries	1 pt
- ° Prolapsus de la valve mitrale	1 pt

° atteinte non squelettique

- Évènements cardiovasculaires passés et/ou présents :
 - Infarctus du myocarde
 - Accident vasculaire cérébral
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Traitement antihypertenseur en cours
 - Béta bloquant
 - Inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone

3) Paramètres échographiques recueillis

Pour effectuer les mesures d'intérêt, nous avons utilisé un échographe Phillips HD 15 puis Epiq 7G avec différentes sondes nécessaires à l'exploration vasculaire : une sonde linéaire de 7-12 Mhz pour l'étude des membres, une sonde microconvexe de 8Mhz pour l'étude des troncs supra-aortiques, une sonde 1-5 Mhz (avec un programme cardiaque) pour l'étude de l'aorte ascendante et d'une sonde abdominale de 1-4 Mhz pour l'analyse de l'aorte abdominale et de ses branches.

Les analyses suivantes ont été effectuées :

- Analyse du diamètre de l'aorte ascendante avec prise des mesures
 - Aux 4 diamètres recommandés : à l'anneau, au Valsalva, à la jonction sino-tubulaire et en tubulaire ;
 - Chaque diamètre a été corrélé avec la surface corporelle (Dubois) (mesure indexée);

- Les diamètres ont également été évalués par la mesure du Z-score selon les algorithmes de Campens et Devereux (voire Roman), ou Gautier pour les enfants ;
- Analyse des paramètres vasculaires périphériques :
 - Mesure du diamètre et analyse des parois de l'aorte abdominale
 - Mesure des diamètres et analyse des parois des artères des troncs supra-aortiques, des membres supérieurs et inférieurs avec recherche de dysplasie, de sténose, de dissection ou d'anévrisme.
- La définition retenue pour la présence d'un anévrisme était une dilatation du plus de 50% d'une artère par rapport au calibre de référence d'amont. En-deçà de 50%, la dilatation était définie comme une ectasie.
- La présence d'une sténose était définie anatomiquement par la réduction de diamètre d'au moins 50% ou hémodynamiquement selon les critères habituellement utilisés dans les troncs supra-aortiques ou dans les membres(184,185).

4) Analyse statistique

L'analyse statistique a comporté une partie descriptive seule, l'analyse inférentielle n'ayant pas été permise du fait de la taille de l'échantillon de patients.

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable les paramètres de position (moyenne, minimum et maximum) ainsi que les paramètres de dispersion (variance et écart-type).

Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec effectifs, proportions par ligne, proportions par colonne et proportions par rapport au total, pour chaque case du tableau.

IV - RESULTATS

1) Caractéristiques de la population étudiée

Tous les patients inclus présentaient un **syndrome de Marfan clinique, génétique ou familial**, établi selon les critères de Ghent modifiés de 2010. Nous avons inclus 69 patients au total, dont 59 adultes et 10 enfants. Les patients de moins de 16 ans étaient inclus dans la catégorie enfants, au-delà ils étaient inclus dans le groupe adulte, leur morphologie (taille et poids) se rapprochant de celle des adultes. Les résultats sont rapportés dans le **tableau 2**.

a. Démographie

Concernant la population de MFS **adultes** totale, notre population comptait 59 patients, 25 femmes (42,4%) et 34 hommes (57,6%), âgés de 17 à 68 ans. La moyenne d'âge était à 37,8 ans +/- 3,3, avec une taille moyenne de 1,86m +/- 0,03 (1,65 à 2,06m) et un Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen à 23,5 kg/m² +/- 1,5 (14,5 à 49 kg/m²).

Concernant la population **d'enfants** MFS, 10 enfants ont été inclus, 5 garçons et 5 filles (50%), avec un âge moyen de 11,7 ans +/- 1,6 (7 à 16 ans). La taille moyenne s'élevait à 1,71m +/- 0,13 (1,26 à 2,05m), et un IMC moyen à 17,89kg/m² +/- 2,05 (14,04 à 23,12kg/m²).

b. Syndrome de Marfan

Le score de Ghent-2 moyen des **adultes** s'élevait à 6,7 +/- 0,6 (2 à 13). Sur le plan génétique, une mutation avait été retrouvée chez 47 patients adultes (79,7%), 45 avec une mutation FBN1 positive (76,3%), et 2 avec une mutation SMAD3 positive (3,4%). Concernant les atteintes cliniques du MFS chez ces patients, 23 avaient présenté une ectopie du cristallin

(traitée ou non) (39%) et sur le plan squelettique 19 patients présentaient un pectus (32,2%), 29 une scoliose (49,2%) et 6 une déformation des pieds (10,2%).

Chez les **enfants** le Ghent moyen s'élevait à 6,6 +/-0,9 (4 à 8). Sur le plan génétique, une mutation avait été retrouvée chez 9 patients, 9 avec une mutation FBN1 positive (90%). Concernant les atteintes du MFS, 2 patients avaient présenté une ectopie du cristallin (traitée ou non) (16,7%) et sur le plan squelettique 5 patients présentaient un pectus (50%), 4 une scoliose (40%). Aucun n'avait de déformation des pieds.

c. Facteurs de risque cardiovasculaires

Chez les **adultes**, 8 patients étaient porteurs d'une hypertension artérielle (13,6%), 22 étaient ou avaient été exposés au tabac (37,3%), 7 avaient un traitement par Statine (11,9%), 1 patient était diabétique (1,5%), et 7 patients avaient un âge à risque cardiovasculaire (11,9%).

Aucun **enfant** ne présentait de facteur de risque cardiovasculaire.

d. Complications cardiovasculaires

Sur la population MFS **adulte**, 6 patients avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral (10,2%), 1 avait présenté un syndrome coronarien aigu (1,7%), et 2 étaient porteurs d'une artériopathie des membres inférieurs (3,4%). Concernant les atteintes valvulaires, 33 patients présentaient une valvulopathie (mitrale ou aortique) (55,9%).

Aucun **enfant** n'avait présenté de SCA, ni d'AVC, ni d'AOMI. Concernant les atteintes valvulaires, 4 patients présentaient une valvulopathie (mitrale ou aortique) (40%).

e. Traitement médicamenteux

Chez les MFS **adultes**, 51 patients avaient un bêtabloquant (86,4%) et 13 avaient un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (22%), seul ou associé au bêtabloquant.

Chez les **enfants**, 7 patients avaient un bêtabloquant (70%) et aucun n'avait d'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Tableau 2: Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques	Total des adultes MFS n (%)	Adultes MFS avec atteinte périphérique n (%)	Adultes MFS sans atteinte périphérique n (%)	Enfants MFS n (%)
Démographie et biométrie				
Total	59	45	14	10
Hommes	34 (57,6)	24 (53,3)	10 (71,4)	5 (50)
Femmes	25 (42,4)	21 (46,7)	4 (28,6)	5 (50)
Age (années)	37,8 +/- 3,3	40,3 +/- 3,6	29,5 +/- 6,2	11,7 +/- 1,6
Taille (mètres)	1,86 +/- 0,03	1,86 +/- 0,03	1,83 +/- 0,06	1,71 +/- 0,13
IMC (kg/m ²)	23,5 +/- 1,5	23,6 +/- 1,9	23,3 +/- 2,5	17,9 +/- 2
Syndrome de Marfan				
Mutation génétique	47	36	11	9
FBN1+	45 (76,3)	35 (77,8)	10 (71,4)	9 (90)
SMAD3+	2 (3,4)	1 (2,2)	1 (7,1)	0
Score de Ghent modifié	6,7 +/- 0,6	6,5 +/- 0,7	7,2 +/- 1,28	6,6 +/- 0,9
Ectopie du cristallin	23 (39)	18 (40)	5 (35,7)	2 (16,7)
Atteinte squelettique				
Pectus (excavatum/carinatum)	19 (32,2)	15 (33,3)	4 (28,6)	5 (50)
Scoliose	29 (49,2)	22 (48,9)	7 (50)	4 (40)
Déformation pieds	6 (10,2)	3 (6,7)	3 (21,4)	0
Facteurs de risque cardiovasculaires				
HTA	8 (13,6)	8 (17,8)	0	0
Statine	7 (11,9)	6 (13,3)	1 (7,1)	0
Tabac	22 (37,3)	17 (37,8)	5 (35,7)	0
Diabète	1 (1,7)	0	1 (7,4)	0
Complications cardiovasculaires				
Dilatation de l'aorte ascendante	23 (39)	18 (40)	6 (42,9)	3 (30)
Chirurgie de l'aorte ascendante	26 (44,1)	23 (51,1)	4 (28,6)	0
David	18 (69,2)	14 (60,9)	4 (100)	0
Bentall	8 (30,8)	8 (34,8)	0	0
Dissection aortique	9 (15,3)	9 (20)	0	0
A	6 (66,7)	6 (66,7)	0	0
B	3 (33,3)	3 (33,3)	0	0
Valvulopathie	33 (55,9)	25 (55,6)	8 (57,1)	4 (40)
Mitrale	25 (75,8)	20 (80)	5 (62,5)	3 (75)
Aortique	11 (33,3)	8 (32)	2 (25)	1 (10)
Bicuspidie	4 (12,1)	2 (8)	2 (25)	0
AVC	6 (10,2)	6 (13,3)	0	0
SCA	1 (1,7)	1 (2,2)	0	0
AOMI	2 (3,4)	2 (4,4)	0	0
Traitement en cours				
Bétabloquant	51 (86,4)	40 (88,9)	11 (78,6)	7 (70)
Inhibiteur du SRAA	13 (22)	13 (28,9)	0	0
Atteinte artérielle périphérique				
Ectasie	45 (76,3)	45 (100)	0	4 (40)
Anévrisme	35 (59,3)	35 (51,1)		2 (20)
Sténose	25 (42,4)	25 (55,6)		0
Dysplasie	4 (6,8)	4 (8,9)		0
Dysplasie	29	29		4
Boucle	23 (39)	23 (51,1)		4 (40)
Dysplasie fibro-musculaire	6 (10,2)	6 (13,3)		0

2) Atteinte vasculaire

a. Atteinte aortique

Sur la population totale des 59 patients MFS adultes, 49 présentaient une dilatation de l'aorte ascendante, soit 83,1 %, associée ou non à un antécédent de chirurgie de l'aorte ascendante.

- *Diamètres de l'aorte ascendante*

Sur les 59 **adultes MFS** inclus, le diamètre au sinus de Valsalva était en moyenne à 42,4mm +/- 1,4 (31 à 51mm) avec un Z-Score de Devereux moyen à 3,57 +/-0,55 (-1,55 à 8,34). Le diamètre au niveau tubulaire moyen était à 33,5mm +/-1,56 (24 à 49,9mm) avec un Z-score de Campens moyen à 1,49 +/- 0,38 (-1,28 à 4,71).

Sur les 45 patients présentant une **atteinte vasculaire périphérique associée**, le diamètre au sinus de Valsalva était en moyenne à 43,3mm +/- 1,5 (31 à 51mm) avec un Z-Score de Devereux moyen à 4,11 +/-0,6 (-1,17 à 8,34). Le diamètre au niveau tubulaire moyen était à 34,1mm +/-1,7 (26 à 47mm) avec un Z-score de Campens moyen à 1,61 +/- 0,45 (-1,28 à 4,71).

Chez les **enfants**, le diamètre au sinus de Valsalva moyen était à 31,8mm +/- 3,2 (23,5 à 42mm) avec un Z-score de Gautier moyen à 1,44 +/-0,84 (-0,42 à 4,43), et un diamètre tubulaire moyen à 25,5mm +/- 2,4 (18,8 à 33mm) avec un Z-score de Gautier moyen à 1,16 +/- 0,06 (-0,11 à 3,19) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Mesures de l'aorte ascendante dans les différentes populations adultes

Niveau Mesure	Valsalva (mm)	Z-Score Campens	Z-Score Devereux	Z-Score Romans	Z-Score Gautier	Jonction sino-tubulaire (mm)	Tubulaire (mm)	Z-Score Campens	Z-Score Gautier
Population									
MFS adultes total (59)	42,4 +/- 1,4	3,06 +/- 0,4	3,57 +/- 0,55	3,74 +/- 0,63		32,6 +/- 1,2	33,5 +/- 1,6	1,49 +/- 0,38	
MFS périphérique (45)	43,3 +/- 1,5	3,38 +/- 0,43	4,11 +/- 0,60	3,91 +/- 0,68		33,1 +/- 1,43	34,1 +/- 1,7	1,61 +/- 0,45	
MFS adultes non périphérique (14)	40,1 +/- 2,7	2,31 +/- 0,95	2,32 +/- 0,99	3,34 +/- 1,51		31,6 +/- 2,2	32,1 +/- 3,6	1,29 +/- 0,8	
Dilatation de l'aorte ascendante (54)	44,9 +/- 1,2	3,21 +/- 0,16	3,96 +/- 0,29	3,37 +/- 0,27		33 +/- 0,93	34,1 +/- 1,2	1,46 +/- 0,24	
Ectasies et Anévrismes (44)	43,6 +/- 1,6	3,33 +/- 0,48	4,13 +/- 0,65	4,03 +/- 0,72		33,4 +/- 1,6	33,3 +/- 1,6		
Enfants (12)	31,8 +/- 3,2	2,55 +/- 0,85	1,22 +/- 1,04	3,34 +/- 1,59	1,44 +/- 0,84	25,7 +/- 0,8	25,5 +/- 2,4	1,55 +/- 0,64	1,16 +/- 0,60

- *Chirurgie de l'aorte ascendante*

Sur les 59 **adultes MFS** inclus, 26 patients avaient bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante (44,1%), avec 18 procédures de David (69,2%) et 8 interventions de Bentall (30,8%).

Sur les 45 **MFS avec atteinte périphérique associée**, 23 avaient un antécédent de remplacement de l'aorte ascendante (51,1%), avec 14 procédures de David (60,9%) et 8 interventions de Bentall (34,8%) (**Tableau 1**).

Aucun **enfant** n'avait bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante.

- *Dissection aortique*

Dans la population totale **d'adultes** avec un syndrome de Marfan, 9 avaient présenté une dissection aortique (15,3%), 6 de type A de Stanford (10,2%) et 3 de type B.

Dans la population de **MFS périphérique** adulte, 9 avaient présenté une dissection aortique (20%), soit 100% des dissections incluses (**Tableau 1**).

Aucun **enfant** n'a présenté de dissection aortique.

b. Population avec atteinte vasculaire périphérique

Quarante-cinq patients parmi les **adultes** inclus présentaient une atteinte vasculaire périphérique, à savoir une ectasie, boucle, anévrisme ou dysplasie (DFM ou sténose artérielle) soit 76,3% des patients. Les résultats sont rapportés dans le **Tableau 2**.

- Paramètres démographiques

La population **MFS périphérique** comptait 45 patients, 21 femmes (46,7%) et 24 hommes (53,3%), âgés de 17 à 68 ans. La moyenne d'âge était à 40,3 ans +/- 3,6, avec une taille moyenne de 1,86m +/- 0,03 (1,65 à 2,06m) et un Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen à 23,5 kg/m² +/- 1,9 (14,5 à 49 kg/m²).

- Syndrome de Marfan

Le Ghent moyen s'élevait à 6,5 +/-0,7 (2 à 11). Une mutation avait été retrouvée chez 36 patients, 35 avec une mutation FBN1 positive (77,8%) et 1 patient présentait une mutation SMAD3 positive (2,2%).

Concernant les atteintes du MFS, 18 patients avaient présenté une ectopie du cristallin (traitée ou non) (40%). Sur le plan squelettique 15 présentaient un pectus (33,3%) et 22 une scoliose (48,9%).

- Facteurs de risque cardiovasculaires

Huit patients étaient porteurs d'une hypertension artérielle (17,8%), soit 100% des hypertendus inclus, 17 étaient ou avaient été exposés au tabac (37,8%), 6 avaient un

traitement par Statine (13,3%) et 6 patients avaient un âge impliquant un risque cardiovasculaire (13,3%), soit 85,7% des patients inclus de cette classe d'âge (homme>50 ans et femme>60 ans).

- *Complications cardiovasculaires*

Six patients avaient un antécédent d'AVC (13,3%), 1 avait présenté un SCA (2,2%), et 2 étaient porteurs d'une AOMI (4,4%). Concernant les complications aortiques, 23 patients avaient bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante (51,1%), dont 6 avaient présenté une dissection aortique de type A de Stanford (13,3%). Concernant les atteintes valvulaires, 25 patients présentaient une valvulopathie (mitrale ou aortique) (55,6%).

- *Traitement médicamenteux*

Sur le plan thérapeutique, 40 patients avaient un bêtabloquant (88,9%) et 13 avaient un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (28,9%).

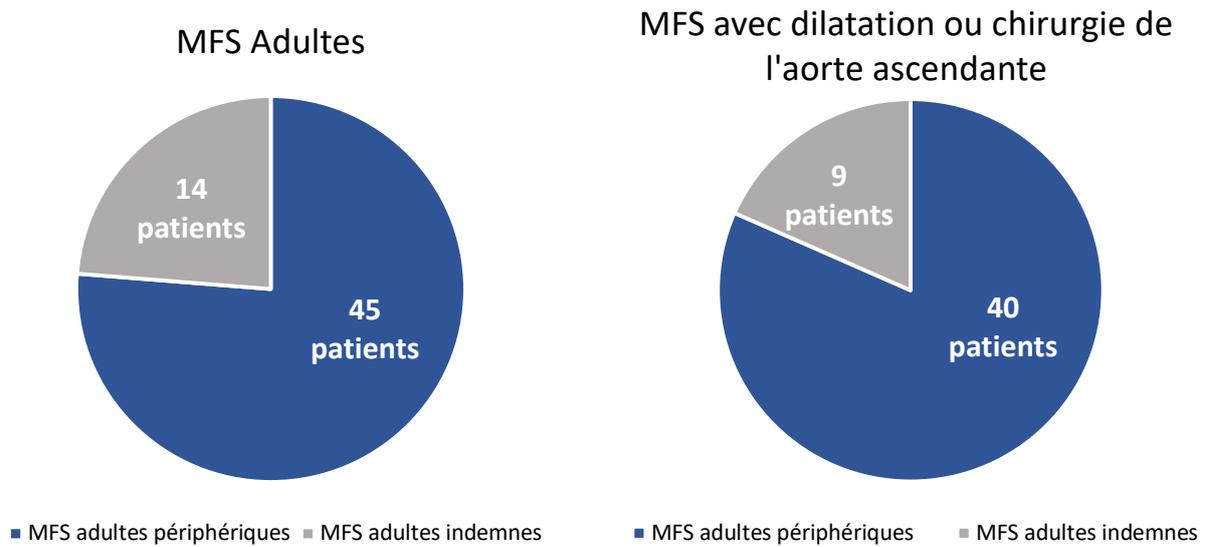
c. **Proportion d'atteinte vasculaire périphérique**

Sur la totalité des **adultes MFS** inclus, 45 patients soit 76,3% présentaient une atteinte vasculaire périphérique.

Sur la population d'adultes présentant un **MFS avec une dilatation de l'aorte** ascendante ou un antécédent de chirurgie de l'aorte ascendante, 40 présentaient une atteinte artérielle périphérique, soit 81,6% des patients (**Figure 18**).

Une atteinte périphérique était présente chez 4 **enfants** (40%).

Figure 18 : Proportion des atteintes vasculaires périphériques

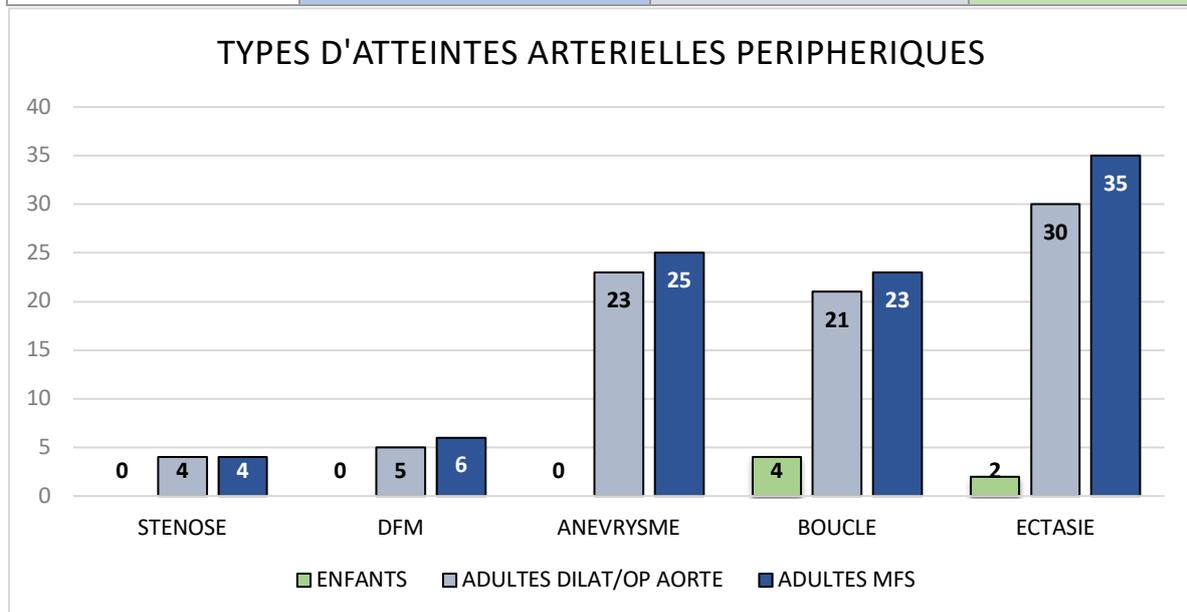


d. Type d'atteinte vasculaire périphérique

Les atteintes vasculaires périphériques décrites regroupent les ectasies, les anévrismes, les sténoses et les dysplasies, incluant les boucles vasculaires et la dysplasie fibro-musculaire Les résultats sont rapportés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4: Type d'atteinte vasculaire périphérique dans le MFS

Caractéristiques	Patients avec MFS périphérique n (%)	Dilatation de l'aorte ascendante n (%)	Enfants avec un MFS n (%)
Type d'atteinte			
Ectasie	35 (77,8)	30 (61,2)	2 (20)
Boucle	23 (51,1)	21 (42,9)	4 (40)
Anévrisme	25 (55,6)	23 (46,9)	0
DFM	6 (13,3)	5 (10,2)	0
Sténose	4 (8,9)	4 (8,2)	0



- *Les ectasies*

Dans la population de MFS présentant une atteinte **périphérique**, les ectasies sont présentes chez 35 patients, représentant 77,8% des atteintes.

Dans la population de MFS présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante (Z-score>2), les ectasies sont présentes chez 30 patients, soit 61,2%.

Parmi les **enfants**, 2 présentaient une ectasie (20%).

- *Les anévrismes*

Dans la population totale d'adultes MFS, les anévrismes artériels sont retrouvés chez 25 patients, soit 42,4%.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, les anévrismes représentent 55,6% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, les anévrismes artériels sont retrouvés chez 23 patients (46,9%).

Les territoires concernés par les anévrismes sont les troncs supra-aortiques dans 68% des cas, les membres inférieurs chez 52% des patients, l'aorte abdominale et les membres supérieurs chacun dans 36% des cas, et les artères viscérales pour 16% des patients.

Aucun anévrisme n'a été retrouvé chez les **enfants**.

- *Les sténoses*

Dans la population totale d'adultes MFS, les sténoses artérielles sont retrouvées chez 4 patients, soit 6,8%.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, les sténoses représentent 8,9% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, elles sont retrouvées chez 4 patients (8,2%).

Aucune sténose n'a été retrouvée chez les **enfants**.

- *Les dysplasies*

Ces atteintes regroupent les boucles, ainsi que la dysplasie fibro-musculaire.

➤ Les boucles, ou tortuosités

Dans la population totale d'adultes MFS, les boucles artérielles sont retrouvées chez 23 patients, soit 39%. Les **figures 19 et 20** montrent ces atteintes.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, les boucles représentent 51,1% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, elles sont retrouvées chez 21 patients (42,9%).

Dans la population d'**enfant**, 4 patients présentant des boucles (40%).

Figure 19 : Tortuosités vertébrales et carotidiennes **Figure 20 : boucles des carotides internes**



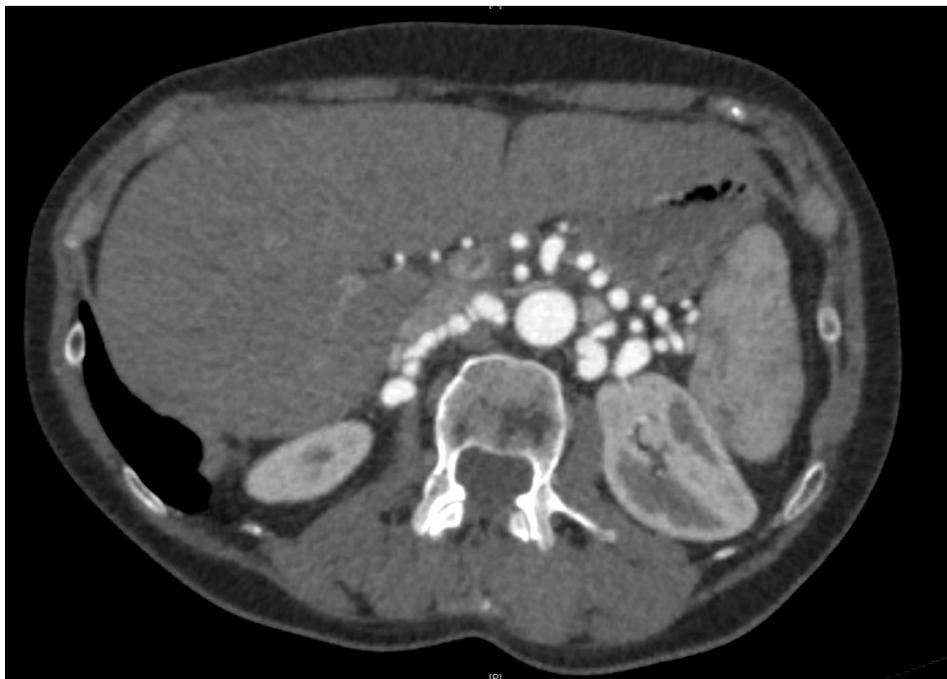
➤ La dysplasie fibro-musculaire (DFM)

Dans la population totale d'adultes MFS, une DFM est retrouvée chez 6 patients, soit 10,2% (**Tableau 4**). La **figure 21** montre cet aspect en chapelet de perles.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte périphérique, la DFM représente 13,3% des atteintes.

Dans la population présentant une dilatation de l'aorte ascendante, une DFM est présente chez 5 patients (10,2%).

Figure 21 : DFM touchant l'artère rénale droite, scanner injecté



e. Localisation des atteintes

Les résultats sont rapportés dans le **Tableau 5**.

- *Les troncs supra-aortiques (TSAo)*

Dans la population totale d'adultes MFS, les TSAo sont touchés chez 33 patients, soit 55,9%.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, les TSAo représentent 73,3% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, ils sont touchés chez 31 patients (62,3%).

Les TSAo étaient le territoire atteint chez les 4 **enfants** (100%).

- *Les membres supérieurs (MS)*

Dans la population totale d'adultes MFS, les membres supérieurs sont touchés chez 14 patients, soit 23,7%.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, ils représentent 31,1% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, l'atteinte des membres supérieurs est retrouvée chez 11 patients (22,5%).

- *L'aorte abdominale*

Dans la population totale d'adultes MFS, l'aorte abdominale est touchée chez 9 patients (15,3%).

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, elle représente 20% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, l'atteinte des membres supérieurs est retrouvée chez 8 patients (16,3%).

- *Les artères viscérales*

Dans la population totale d'adultes MFS, les artères viscérales sont touchées chez 5 patients, (8,5%).

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, elles représentent 11,1% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, l'atteinte des membres supérieurs est retrouvée chez 5 patients (10,2%).

- *Les membres inférieurs (MI)*

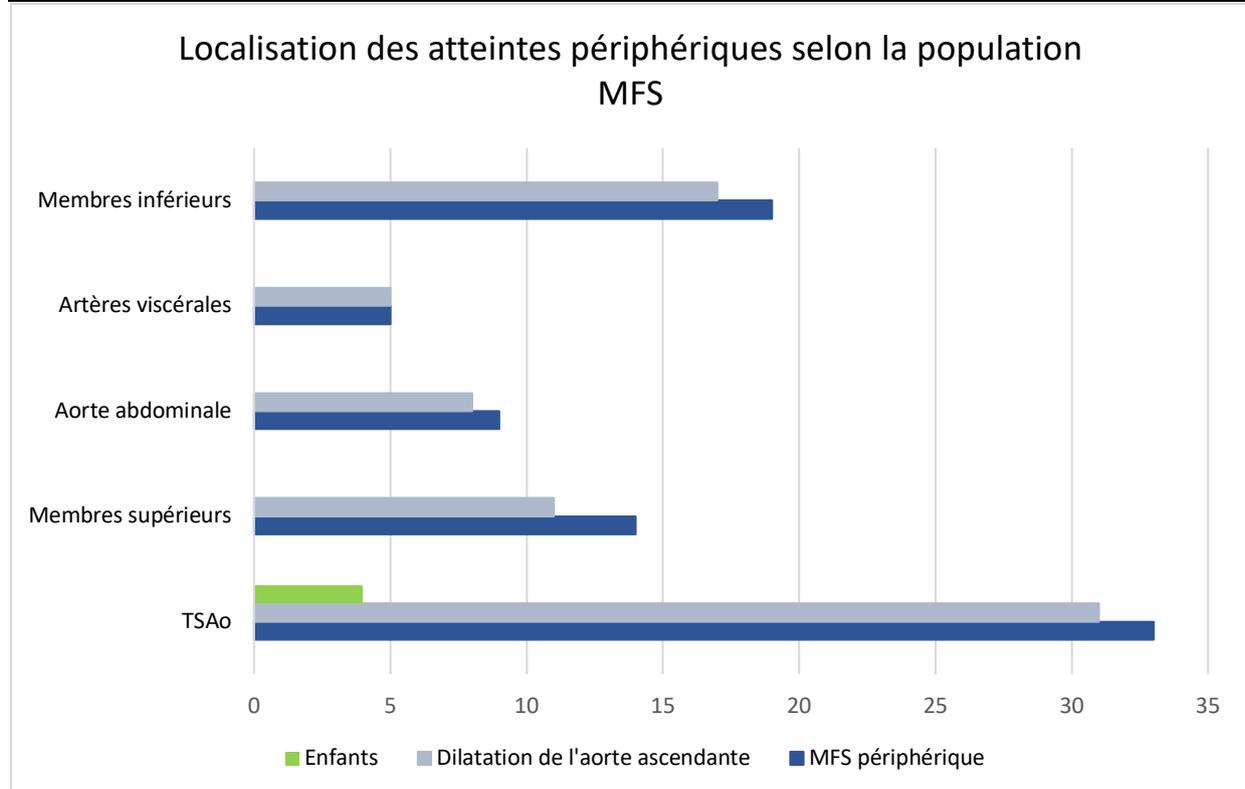
Dans la population totale d'adultes MFS, les membres inférieurs sont touchés chez 19 patients, soit 32,2%.

Au sein de la population MFS présentant une atteinte **périphérique**, ils représentent 42,2% des atteintes.

Dans la population présentant une **dilatation de l'aorte** ascendante, l'atteinte des membres inférieurs est retrouvée chez 17 patients (34,7%).

Tableau 5: Localisation des atteintes périphériques selon les sous-types de population

Localisation	TSAo N (%)	Membres supérieurs N (%)	Aorte abdominale N (%)	Artères viscérales N(%)	Membres inférieurs N (%)
Population					
MFS périphérique 45	33 (73,3)	14 (31,1)	9 (20)	5 (11,1)	19 (42,2)
Dilatation ou intervention de l'aorte ascendante 49	31 (63,3)	11 (22,5)	8 (16,3)	5 (10,2)	17 (34,7)
Enfants 10	4 (40)	0	0	0	0



3) Complications vasculaires périphériques

Parmi les 49 patients MFS présentant une atteinte vasculaire artérielle périphérique, 8 patients ont présenté des complications (17,8%), soit la nécessité d'une prise en charge chirurgicale rapide pour dépassement du seuil opératoire de la taille de l'anévrisme avec risque élevé de rupture, soit une complication cardiovasculaire. Deux patients ont présenté une dissection aortique avec extension entraînant une complication artérielle périphérique (4%).

a. Anévrisme menaçant

La patiente 1 était âgée de 36 ans avec une mutation FBN1+. Elle présentait un anévrisme du hile rénal droit estimé à 2cm ayant nécessité une prise en charge chirurgicale rapide avec auto-transplantation rénale droite et réimplantation en fosse iliaque droite (**Figure 22**). Cette patiente avait également un anévrisme de l'artère carotide interne droite intra-cérébrale de 4mm, sous surveillance. Au niveau des complications du MFS, elle présentait une dilatation de l'aorte ascendante sous surveillance (43mm).

Figure 22 : Anévrisme rénal droit, échographie-doppler et scanner injecté



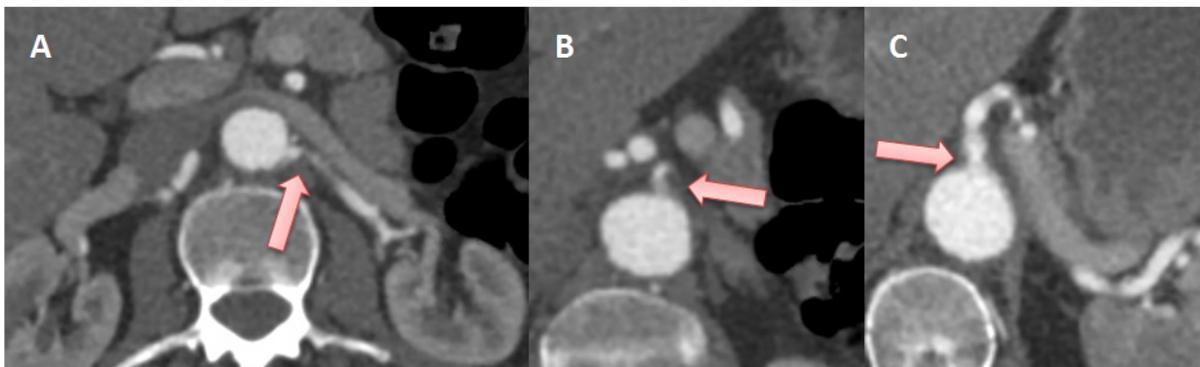
b. Claudication digestive

La patiente 2, âgée de 57 ans, avait un MFS syndrome avec une mutation FBN1+.

Elle présentait une sténose significative de l'artère mésentérique supérieure à plus de 70%, une sténose bilatérale des artères rénales à plus de 70% et une sténose de l'artère sous-clavière droite distale également à plus de 70% dans un contexte de tabagisme sévère et d'une immunothérapie pour cancer métastatique du poumon (**Figure 23**). L'atteinte artérielle viscérale était responsable d'une claudication digestive avec discussion de l'indication d'un traitement chirurgical.

Elle présentait également une ectasie des artères vertébrales ainsi que des boucles.

Figure 23 : (A) Sténose de l'artère rénale gauche, (B) sténose de l'artère mésentérique supérieure, (C) sténose du tronc coeliaque.



c. Accident vasculaire cérébral

Le patient 3, âgé de 33 ans, présentait plusieurs anévrismes. L'un touchant l'artère carotide interne gauche à 8,3mm, un autre au niveau de l'artère vertébrale gauche au segment V1 à 25mm, associé à une couche murale de thrombose et un aspect dysplasique en aval avec des

boucles (**Figure 24**). L'anévrisme de V1 était symptomatique, le patient avait présenté un AVC ischémique cérébelleux à l'âge de 23 ans, et un second à l'âge de 33 ans.

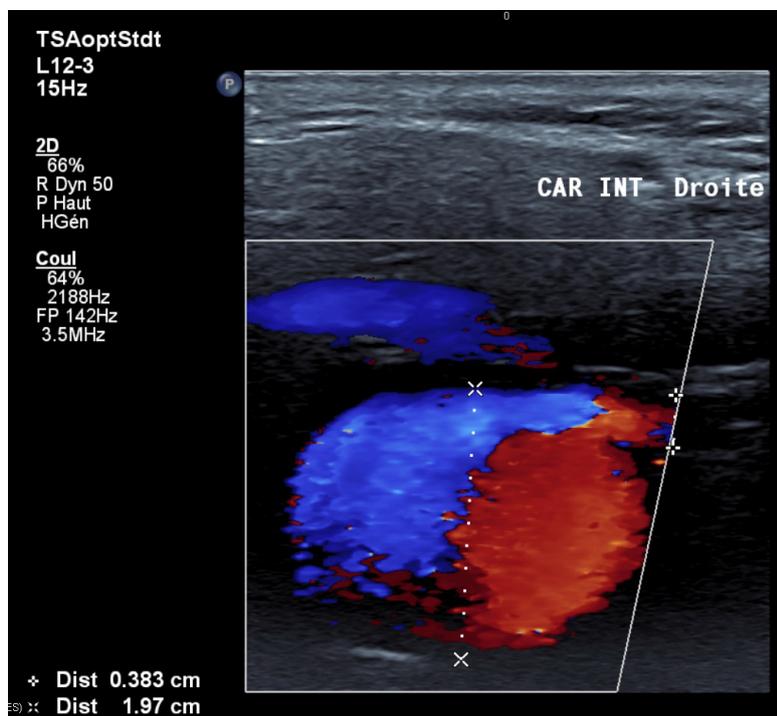
Il présentait un MFS avec une mutation de FBN1 sans dilatation de l'aorte ascendante associée et sans facteur de risque.

Figure 24 : anévrisme vertébral gauche en V1 en angioIRM



Le patient 4 était âgé de 29 ans et présentait un anévrisme de l'artère carotide interne droite à 25mm, compliqué d'une dissection et d'un AVC ischémique du vermis et des 2 hémisphères cérébelleux (**Figure 25**). L'anévrisme disséquant avait nécessité une prise en charge chirurgicale rapide. Ce patient avait un MFS avec une mutation FBN1, et avait également bénéficié d'une intervention de Bentall.

Figure 25 : Anévrisme de l'artère carotide interne droite en échographie-doppler

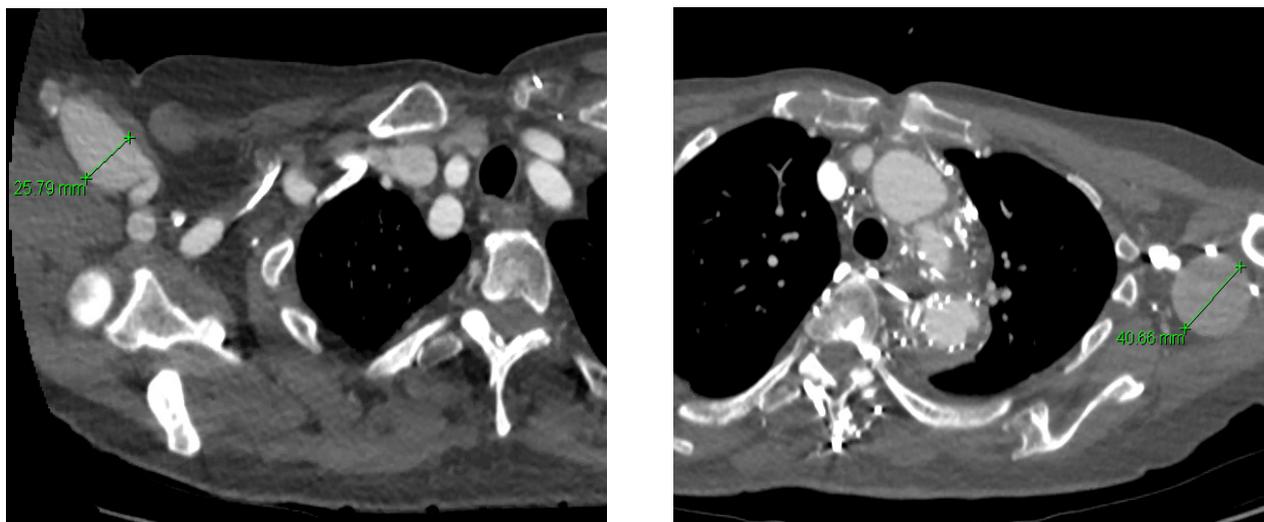


d. Rupture et anévrismes pré-fissuraires

La patiente 5 était âgée de 59 ans et avait présenté un anévrisme de l'artère sous-clavière gauche compliqué d'une rupture, ayant nécessité une prise en charge chirurgicale en urgence. Cette patiente présentait également une boucle au niveau de l'artère vertébrale gauche nécessitant une surveillance. Elle présentait un MFS avec une mutation de FBN1, et une dilatation de l'aorte ascendante.

Le patient 6, âgé de 42 ans, présentait plusieurs anévrismes, touchant l'artère axillaire droite à 23mm ainsi que l'artère axillaire gauche avec un diamètre s'élevant à 40mm (**Figures 26 et 27**). Cet anévrisme axillaire gauche avait été opéré en urgence relative devant le haut risque de rupture, avec réalisation d'un pontage axillo-sous-clavier droit. Ce patient présentait également d'autres dilatations touchant les artères iliaques communes bilatérales, l'artère fémorale commune, l'artère fémorale superficielle et l'artère poplitée droite. Il avait un MFS avec une mutation FBN1+ et avait bénéficié d'une intervention de Bentall suite à une dissection aortique de type A de Stanford.

Figures 26 et 27: Angioscanner de l'aorte thoracique : anévrismes axillaires droit et gauche



Le patient 7, avec une mutation FBN1+, avait présenté à l'âge de 31 ans un anévrisme pré-fissuraire de l'artère iliaque commune gauche estimé à 50mm, ayant nécessité un pontage aorto-bi-iliaque avec réimplantation de l'iliaque interne gauche (**Figure 28**). Il avait bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante suite à une dissection aortique de type A à l'âge de 25 ans. Il avait également un anévrisme sous-clavier gauche estimé à 4cm parallèlement à

une dissection persistante de la crosse aortique, les deux pris en charge chirurgicalement selon la technique de la « trompe d'éléphant renforcée ». D'autres anévrismes avaient été retrouvés chez ce patient, touchant l'aorte cœliaque à 51mm, l'artère sous-clavière gauche à 21mm et droite à 19,5mm, en cours de surveillance.

Figure 28: anévrisme pré-fissuraire iliaque commun gauche de 50mm au scanner et en échographie-doppler.

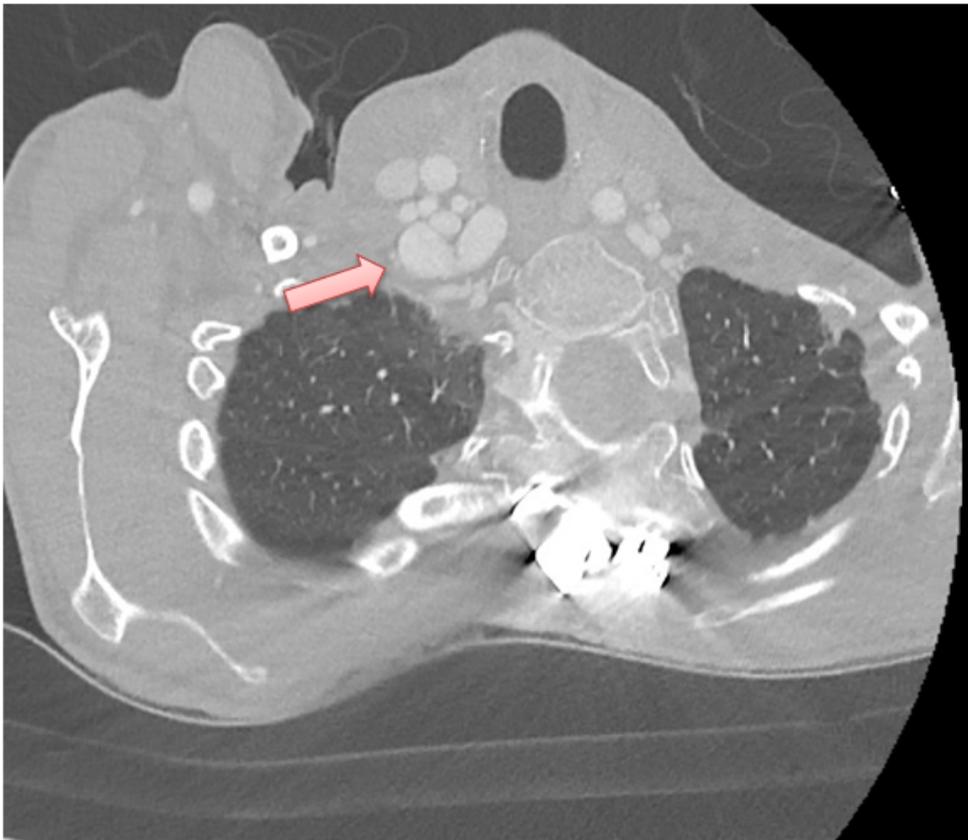


e. Fistulisation

La huitième patiente, âgée de 26 ans, présentait des anévrysmes des artères vertébrales bilatérales, à droite au niveau de la portion V1 et s'élevant à 12mm, à gauche au niveau de V1 estimé à 8mm, et d'un anévrysme sous-clavier droit à 13mm. L'anévrysme vertébral droit s'était compliqué d'une fistulisation à la veine vertébrale droite, créant un flux de fistule artério-veineuse. Cette complication avait été prise en charge par radio-embolisation du fait du risque anévrysmal et de l'hyperdébit.

Cette patiente présentait une mutation FBN1+ ainsi qu'une tortuosité importante et un aspect de dysplasie (**Figure 29**). Elle avait déjà bénéficié d'une intervention de Bentall pour un anévrysme de l'aorte ascendante.

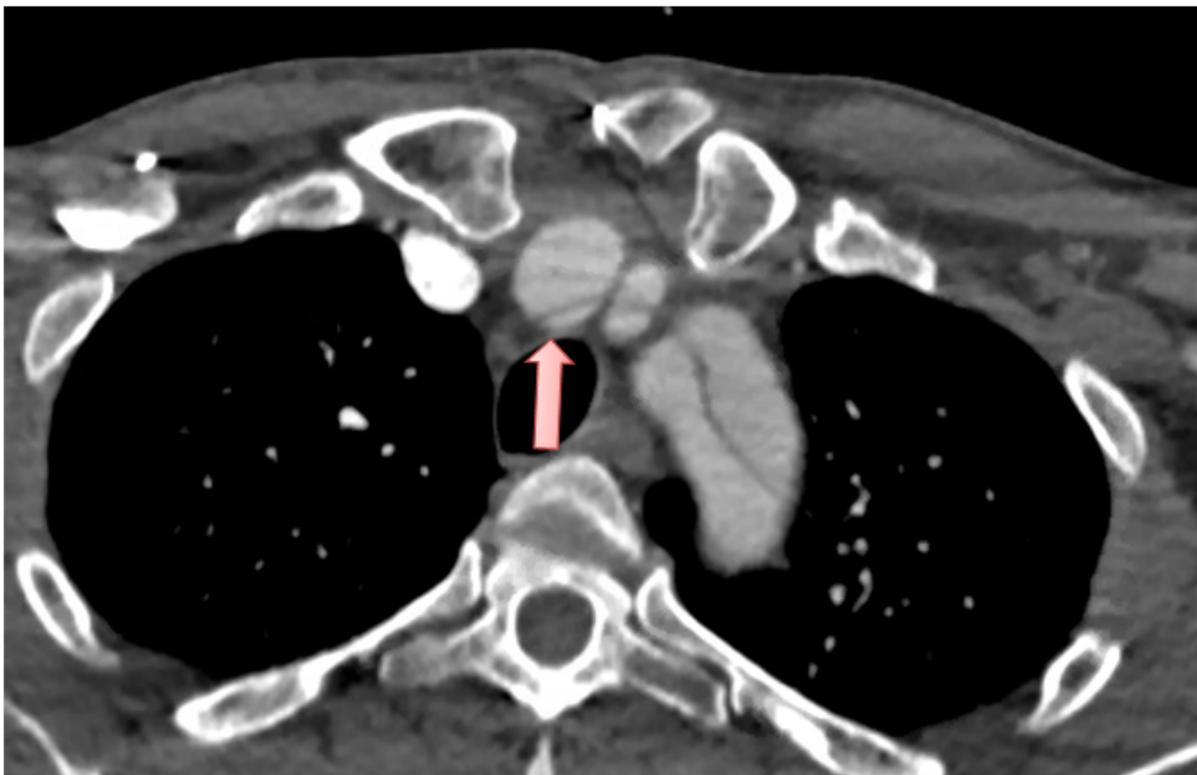
Figure 29 : Anévrysme vertébral droit



f. Complications vasculaires périphériques d'une dissection aortique

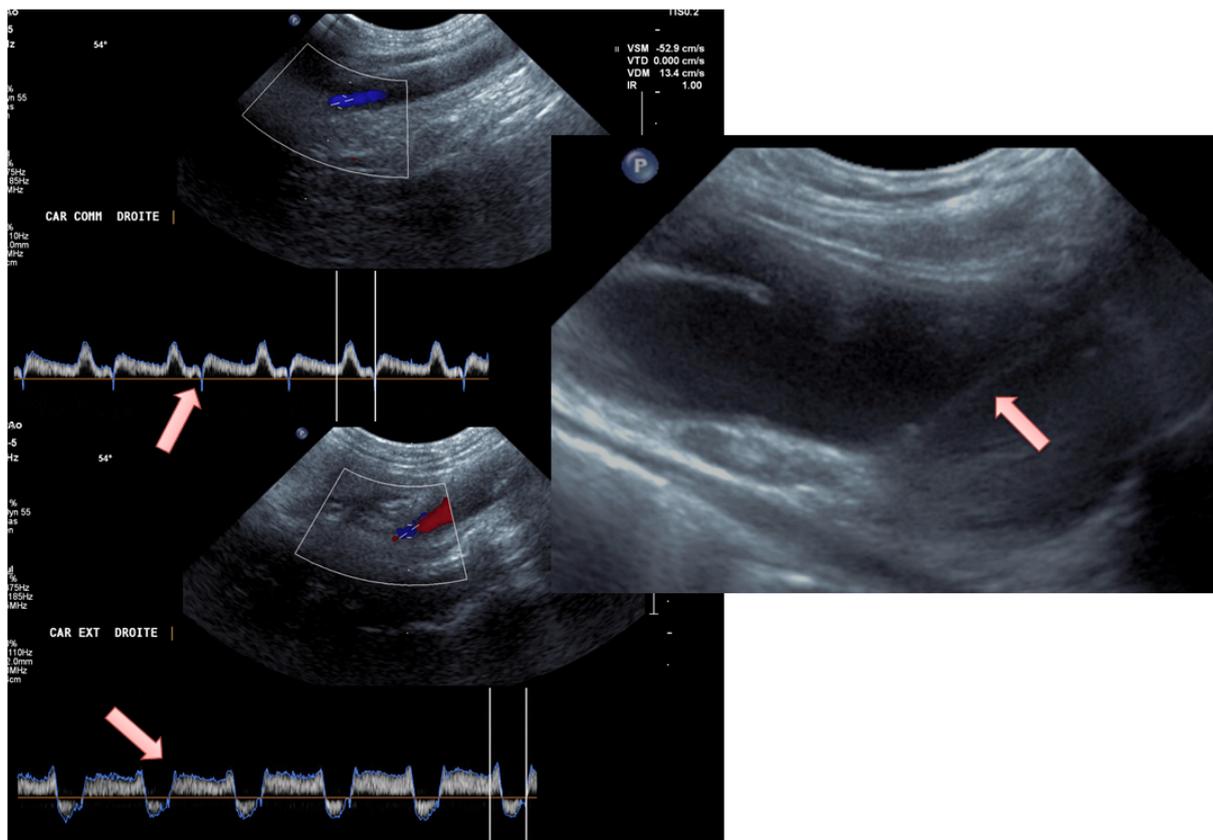
Le patient 9, âgé de 51 ans, présentait une compression du vrai chenal par le faux chenal au niveau du tronc artériel brachio-céphalique (TABC) et de la carotide commune droite (CCD) suite à une dissection aortique de type A qui s'étendait à ces 2 vaisseaux (**Figure 30**). Il avait bénéficié dans ce cadre d'une angioplastie avec stenting du TABC et de la CCD. Il avait une mutation FBN1+.

Figure 30 : Extension d'une dissection aortique au TABC avec compression du vrai chenal par le faux chenal



Le patient 10, 50 ans avec une mutation FBN1+, présentait également une dissection aortique s'étendant au TABC, réalisant un vol de la carotide externe droite et vertébro-sousclavier droit, relevant théoriquement d'une prise en charge chirurgicale endovasculaire (**Figure 31**).

Figure 31 : Extension d'une dissection de la crosse aortique au TABC avec le faux chenal comprimant sévèrement le vrai chenal. Amortissement des flux carotidiens d'aval avec vol compensatoire de la carotide externe.



V - DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif d'estimer l'incidence et le type d'anomalies vasculaires périphériques artérielles chez des patients atteints d'un syndrome de Marfan, dépistés de manière prospective au cours de leur suivi et de déterminer l'intérêt d'un dépistage vasculaire systématique dans ce type de population. Il s'agissait également de déterminer un profil de patients Marfan qui pourraient présenter une lésion vasculaire périphérique.

Dans la littérature, Gaertner et al. ont déjà montré que l'atteinte vasculaire périphérique existe dans le syndrome de Marfan, avec une prévalence d'anévrismes périphériques estimée à 67% parmi une population de MFS, mais sur un faible échantillon puisqu'il comprenait seulement 15 patients (133). Yetman et al. ont mis en évidence la morbidité de ces atteintes périphériques, estimant que les patients MFS mourraient plus des complications secondaires à ces atteintes, sous-estimées et donc négligées, que des complications aortiques qui sont suivies de façon rapprochée(132). Dans cette étude de Yetman et al., les anévrismes vasculaires périphériques étaient cependant découverts de manière fortuite, au décours d'un angioscanner aortique ou effectué pour une autre raison.

Ces 2 constatations ont permis l'actualisation des recommandations HAS en Mars 2018 du Syndrome de Marfan, préconisant un dépistage initial des atteintes vasculaires périphériques, puis un suivi régulier annuel uniquement en cas d'atteinte retrouvée. Cependant, aucune étude prospective de plus grande ampleur que celle de Gaertner et al. n'a été réalisée afin d'estimer la prévalence, les facteurs prédisposant et la morbidité potentielle de l'atteinte périphérique dans le MFS(133).

Dans cette étude, nous avons montré que 76,3 % des patients Marfan présentaient une anomalie vasculaire artérielle périphérique. Les ectasies, les anévrysmes ainsi que les boucles étaient les principales lésions retrouvées. Les troncs supra-aortiques et les artères des membres inférieurs étaient les territoires majoritairement touchés.

Les patients MFS périphériques de notre étude n'étaient morphologiquement pas différents des MFS non périphériques. En effet, le score de Ghent moyen était de 7,2 chez les patients MFS sans atteinte périphérique contre 6,5 chez les patients MFS périphériques, mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente. Ce résultat permet de déduire que ce ne sont pas des patients plus sévèrement atteints sur le plan clinique qui présentent une atteinte vasculaire périphérique. Dans le même ordre d'idées, les anomalies squelettiques ne semblent pas associées à l'atteinte périphérique, de même que pour l'ectopie du cristallin, dont les prévalences sont semblables dans nos 2 groupes. Il n'y avait donc pas de particularités cliniques ou de corrélation morphotypiques pouvant être associées à un risque de développer une atteinte vasculaire périphérique, chez l'adulte comme chez l'enfant.

La mutation FBN1 était présente chez 77,8% des patients. Ces résultats sont tout à fait originaux puisque le risque vasculaire périphérique était uniquement connu jusqu'à peu pour les syndromes de Marfan apparentés, en particulier les syndromes de Loeys-Dietz, et non chez les patients Marfan classiques porteurs d'une mutation de la fibrilline 1(155). Par ailleurs, les quelques études ayant permis de montrer un risque vasculaire périphérique ne précisaient pas si le diagnostic de Syndrome de Marfan était porté sur la clinique ou sur la génétique et encore moins sur le type de mutation génétique(132,133). Notre étude renforce les résultats

préliminaires de Gaertner et al.: tout patient porteur d'un syndrome de Marfan, y compris avec une mutation FBN1 positive, est à risque vasculaire périphérique(133).

Concernant le profil du risque cardiovasculaire de ces patients MFS périphériques, le principal facteur de risque retrouvé était l'exposition au tabac, présent chez 37,8% des patients inclus, mais sans différence de prévalence avec le groupe de patients MFS non périphériques. Un seul patient MFS diabétique avait été inclus et ne présentait pas d'atteinte vasculaire périphérique. Cependant, 17,8% des patients périphériques présentaient une HTA, tandis qu'aucun n'en avait dans le groupe sans atteinte, sans que nous ne puissions en déduire une significativité statistique au vu de la taille de notre échantillon. De même pour le traitement par Statine, ce traitement hypolipémiant était présent chez 13,3% des MFS périphériques contre 7,1% chez les MFS indemnes.

Les principaux facteurs de risque associés à l'atteinte artérielle périphérique au niveau des membres inférieurs et des artères viscérales dans la population générale sont l'exposition au tabac et le diabète(185). Ces 2 facteurs ne ressortent cependant pas dans notre population de MFS périphérique. Malgré cela, les patients Marfan avec une atteinte vasculaire périphérique cumulent plus de facteurs de risque cardiovasculaires que ceux qui en sont indemnes. Peut-être qu'un cumul de facteurs de risque cardiovasculaires d'athérosclérose chez des patients porteurs d'une fragilité artérielle anormale augmenterait le risque vasculaire périphérique, *a fortiori* un risque anévrysmal.

Concernant les complications cardiovasculaires, 100% des SCA, des AVC et des AOMI inclus étaient retrouvés chez les patients présentant une atteinte vasculaire périphérique, faisant pressentir une morbidité majorée dans ce groupe, possiblement en lien avec le poids plus important des facteurs de risque cardiovasculaires.

Dans notre étude, nous n'avons pas dépisté les atteintes vasculaires cérébrales à titre systématique, leur recherche étant discutable du fait de l'absence de bénéfice attendu pour les anévrismes de petite taille ou asymptomatiques. Par ailleurs, une étude de Conway et al. publiée en 1999 laissait penser que la prévalence des anévrismes intracrâniens n'était pas plus importante chez les MFS que dans la population générale(186). Cependant, dans notre étude, la prévalence des AVC dans le groupe des MFS périphérique s'élève à 13,3%, tandis qu'aucun patient du groupe indemne n'en avait présenté. Deux études plus récentes publiées par Kim et al. retrouvent une prévalence légèrement augmentée des AVC ischémiques, hémorragiques ainsi que des anévrismes cérébraux dans le syndrome de Marfan, et quelques rapports de cas laissent suspecter une association(101,111,116,131,187). Il n'existe à ce jour pas de recommandation concernant l'éventuelle prise en charge de ces anévrismes intracrâniens, leur dépistage chez le patient asymptomatique n'est donc pas recommandé, y compris chez le patient Marfan.

Concernant l'atteinte aortique, la dilatation de l'aorte ascendante semble associée à l'atteinte périphérique. Elle est plus importante chez les patients MFS périphériques chez qui le diamètre moyen au Valsalva s'élève à 43,3mm avec un Z-score de Devereux à 4,11, contre respectivement 40,1mm et 2,31 pour les patients indemnes d'atteinte périphérique. De même pour l'antécédent de chirurgie de l'aorte ascendante qui est retrouvé chez 51,1% des patients MFS périphériques contre 28,6% des patients indemnes. Plus encore, 100% des patients ayant un antécédent de dissection aortique présentent une atteinte artérielle périphérique. Une étude explorant la prévalence des atteintes artérielles périphériques associées aux anévrismes de l'aorte abdominale retrouvait une incidence majorée des

anévrismes fémoraux et poplités par rapport à leur prévalence dans la population générale(188).

Sur le plan histologique, l'atteinte vasculaire dans le syndrome de Marfan est secondaire à la production anormale de la fibrilline-1, entraînant une anomalie des microfibrilles résultantes qui sont un constituant majeur des fibres élastiques de la matrice extracellulaire, notamment au niveau vasculaire(50). La partie ascendante de l'aorte est la plus riche en fibrilline-1, expliquant la prédisposition des atteintes anévrysmales à ce niveau. Cependant, les microfibrilles sont un élément omniprésent du tissu conjonctif, une atteinte artérielle autre que l'aorte semble donc possible sur le plan physiopathologique(189). Néanmoins, aucune étude n'a analysé cette relation. Peut-être que chez un patient porteur d'un syndrome de Marfan avec une atteinte aortique (anévrismale ou dissection), la recherche des lésions vasculaires périphériques semble plus se justifier que pour les patients non porteurs d'une dilatation de l'aorte ascendante.

L'âge moyen chez les MFS périphériques est à 40,3 ans, ce qui est plus important comparativement aux MFS non périphériques qui était de 29.5 ans, laissant pressentir une corrélation avec la durée d'évolution du syndrome de Marfan. Cependant, dans notre cohorte, plusieurs patients jeunes ont présenté de volumineux anévrysmes, certains même nécessitant une prise en charge semi-urgente. L'atteinte périphérique peut être présente quel que soit l'âge, même si notre étude semble montrer qu'elle a tendance à survenir chez l'adulte plus âgé. La valeur de ce paramètre pourrait être légèrement faussée, le dépistage des atteintes vasculaires périphériques ayant été débuté en 2014. Certains patients déjà âgés et suivis auparavant n'avaient pas bénéficié de dépistage vasculaire périphérique, cette atteinte a donc été découverte plus tard chez eux, sans qu'elle soit nécessairement apparue plus tard.

Les enfants inclus dans notre étude présentaient pour 40% une atteinte périphérique, mais sous la forme de boucles et d'ectasies uniquement, sans complication associée. Dans ce cadre, la recherche annuelle d'atteinte périphérique chez l'enfant ne semble pas indiquée en l'absence d'anévrisme.

Concernant les complications vasculaires, 17,8% des patients MFS périphériques ont présenté une complication de leurs lésions artérielles périphériques ou une lésion nécessitant une prise en charge interventionnelle chirurgicale rapide. Sur ces 8 patients ayant présenté une complication, 75% avaient une dilatation de l'aorte ascendante.

Yetman et al. retrouvaient une morbidité majorée dans le groupe périphérique, avec notamment 32% de dissections distales(132). Les anévrismes paraissent en effet responsables de la majorité des complications constatées, néanmoins, d'après Morris et al., la tortuosité artérielle, notamment sur les artères de faible calibre, semble avoir également un pronostic particulier (190). Les patients MFS et LDS présentant ces tortuosités sont exposés à des chirurgies vasculaires à un âge plus jeune, semblent disséquer plus jeune et mourir plus tôt. Franken et al. suggèrent que la prédominance des tortuosités sur certains sites artériels pourrait être associée au type de mutation(191). Ils rapportent également la tortuosité de l'aorte thoracique dans le MFS, évaluée par l'IRM, qui pourrait être un marqueur de prédiction des complications aortiques.

Une particularité dans notre cohorte est la découverte pour 6 patients d'un aspect de dysplasie fibro-musculaire soit 10,2% de la population Marfan adulte totale, ce qui est une prévalence beaucoup plus élevée que dans la population générale qui est estimée à près de 0.4%(192). La tortuosité artérielle et en particulier l'aspect de S-curve est discuté comme étant une forme de dysplasie fibromusculaire(193). Or, les patients porteurs d'une collagénopathie,

dont le syndrome de Marfan, sont exposés aux tortuosités artérielles anormales, aux boucles artérielles, comme cela est le cas dans notre étude, faisant évoquer que cette élastopathie conduit à une forme de dysplasie au-delà de la simple fragilité artérielle(190).

Le profil le plus à risque d'atteinte vasculaire périphérique semble être les patients cumulant plus de facteurs de risque cardiovasculaires et présentant une dilatation de l'aorte ascendante ou ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement aortique, laissant suspecter une fragilité plus importante de la paroi vasculaire, que ce soit au niveau de la racine aortique ou dans les vaisseaux de plus faible calibre. La survenue d'une dissection aortique semble également être un paramètre fortement associé à l'atteinte périphérique.

Enfin, les tortuosités artérielles doivent être considérées comme des lésions potentiellement à risque de complications, justifiant un suivi vasculaire régulier dans la population des patients porteurs d'un syndrome de Marfan.

VI - CONCLUSION

Notre étude a permis de montrer que la prévalence des lésions artérielles périphériques dans une population porteuse d'un syndrome de Marfan n'est pas rare puisqu'elle était présente chez 73,6 % des patients adultes. Ces lésions périphériques sont à risque, puisque 17,8% ont nécessité une prise en charge thérapeutique chirurgicale ou ont présenté une complication. Notre étude a également retrouvé une prévalence élevée d'un aspect typique de dysplasie fibro-musculaire, laissant suggérer une forme de dégénérescence particulière possible de la paroi artérielle au-delà du simple risque anévrysmal. De plus, les tortuosités artérielles fréquentes dans notre population de Marfan sont également des lésions à ne pas négliger, puisqu'elles sont associées à la fois à une morbi-mortalité supérieure dans la littérature mais également de morbidité dans notre étude.

Ainsi, nous proposons un dépistage vasculaire périphérique initial chez tout patient porteur d'un syndrome de Marfan, quel que soit le type de mutation retrouvée et pas seulement chez les Marfan apparentés de type Loey-Dietz, puisque nos patients étaient principalement porteurs d'une mutation FBN1. Un suivi régulier paraît indispensable afin d'adapter la prise en charge thérapeutique pharmacologique et potentiellement chirurgicale. Si ce dépistage paraît nécessaire à partir de l'entrée à l'âge adulte, un dépistage vasculaire périphérique des troncs supra-aortiques pourrait également être proposé chez un enfant porteur d'un syndrome de Marfan. Nous avons en effet retrouvé des tortuosités anormales avec boucles et ectasies chez certains enfants au niveau des axes cervico-encéphaliques, qui pourraient potentiellement devenir symptomatiques à un âge adulte jeune.

Le dépistage initial non invasif par échographie-doppler semble très rentable, la majorité des

territoires atteints étant les troncs supra-aortiques et les artères des membres inférieurs. L'examen pourra éventuellement être complété par un angioscanner en cas d'atteinte abdomino-pelvienne chez les patients peu échogènes.

Au vu des résultats de ce travail, une étude complémentaire de plus grande envergure pourrait être effectuée afin de préciser l'incidence des manifestations vasculaires périphériques du syndrome de Marfan, mais également avec un suivi longitudinal pour estimer la morbi-mortalité de ces lésions et peut-être modifier les critères de prise en charge interventionnelle chez ce type de patients dans un but de prévention des complications.

VU

Strasbourg, le 8 oct 2018

Le président du Jury de Thèse



Professeur Dominique Stephan

VU et approuvé

Strasbourg, le 11 OCT. 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg



Professeur Jean STIBILIA

VII - BIBLIOGRAPHIE

1. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. déc 2015 [cité 7 oct 2018];10(1). Disponible sur: <http://www.ojrd.com/content/10/1/153>
2. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Child A, Collod-Beroud G, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet EJHG*. sept 2010;18(9).
3. Marfan M-B. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1896;13 : 220-6.
4. Etter L, Glover L. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA*12388-89. 1943;
5. Baer R, Taussig H, Oppenheimer E. Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp* 72309-331. 1943;
6. Pyeritz RE, Wappel MA. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med*. mai 1983;74(5):797-807.
7. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet*. nov 1988;43(5):726-32.
8. Weve H. Uber Arachnodaktylie (dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). *Archiv Augenheilk* 104:1-46. 1931;
9. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 25 juill 1991;352(6333):337-9.
10. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 13 avr 1972;286(15):804-8.
11. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 15 janv 1995;75(2):157-60.
12. Gray JR, Bridges AB, West RR, McLeish L, Stuart AG, Dean JC, et al. Life expectancy in

British Marfan syndrome populations. *Clin Genet.* août 1998;54(2):124-8.

13. Mckusick VA. Heritable disorders of connective tissue. III. The Marfan syndrome. *J Chronic Dis.* déc 1955;2(6):609-44.
14. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* mars 1988;29(3):581-94.
15. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 24 avr 1996;62(4):417-26.
16. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* juill 2010;47(7):476-85.
17. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med.* 2000;51:481-510.
18. De Maio F, Fichera A, De Luna V, Mancini F, Caterini R. Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases. *Adv Orthop.* 2016;2016:8275391.
19. Aronson DC, Bosgraaf RP, van der Horst C, Ekkelkamp S. Nuss procedure: pediatric surgical solution for adults with pectus excavatum. *World J Surg.* janv 2007;31(1):26-9; discussion 30.
20. Brochhausen C, Turial S, Müller FKP, Schmitt VH, Coerdt W, Wihlm J-M, et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* juin 2012;14(6):801-6.
21. Kotzot D, Schwabegger AH. Etiology of chest wall deformities—a genetic review for the treating physician. *J Pediatr Surg.* oct 2009;44(10):2004-11.
22. Demetracopoulos CA, Sponseller PD. Spinal deformities in Marfan syndrome. *Orthop Clin North Am.* oct 2007;38(4):563-72, vii.
23. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* juin 1995;77(6):867-76.
24. Chandra A, Ekwalla V, Child A, Charteris D. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh).* févr 2014;92(1):e82-83.
25. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:684-733.
26. Singh MS, Casswell EJ, Boukouvala S, Petrou P, Charteris DG. PARS PLANA VITRECTOMY AND LENSECTOMY FOR ECTOPIA LENTIS WITH AND WITHOUT THE INDUCTION OF A

POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT. *Retina Phila Pa.* févr 2018;38(2):325-30.

27. Lally DR, Monsonego J. Images in clinical medicine. Ectopia lentis in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):e28.
28. Sridhar J, Chang JS. Marfan's Syndrome with Ectopia Lentis. *N Engl J Med.* 14 sept 2017;377(11):1076.
29. Rahmani S, Lyon AT, Fawzi AA, Maumenee IH, Mets MB. Retinal Disease in Marfan Syndrome: From the Marfan Eye Consortium of Chicago. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* oct 2015;46(9):936-41.
30. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Strabismus in the Marfan syndrome. *Am J Ophthalmol.* 15 mai 1994;117(5):632-5.
31. Foster ME, Foster DR. Bronchiectasis and Marfan's syndrome. *Postgrad Med J.* oct 1980;56(660):718-9.
32. Tanoue LT. Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan syndrome, ankylosing spondylitis, Sjögren's syndrome, and relapsing polychondritis. *J Thorac Imaging.* mars 1992;7(2):62-77.
33. Corsico AG, Grosso A, Tripon B, Albicini F, Gini E, Mazzetta A, et al. Pulmonary involvement in patients with Marfan Syndrome. *Panminerva Med.* juin 2014;56(2):177-82.
34. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, Haller JA. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg.* juin 1984;37(6):500-4.
35. Dwyer EM, Troncale F. SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AND PULMONARY DISEASE IN THE MARFAN SYNDROME. REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Ann Intern Med.* juin 1965;62:1285-92.
36. Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol AH, Wordsworth P, Forfar C, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax.* févr 2009;64(2):162-6.
37. Kohler M, Pitcher A, Blair E, Risby P, Senn O, Forfar C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on aortic disease in Marfan's syndrome. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;86(1):39-44.
38. Davis MR, Arner E, Duffy CRE, De Sousa PA, Dahlman I, Arner P, et al. Expression of FBN1 during adipogenesis: Relevance to the lipodystrophy phenotype in Marfan syndrome and related conditions. *Mol Genet Metab.* sept 2016;119(1-2):174-85.
39. Scoones B, Child AH. Gastrointestinal Symptoms in Patients with Marfan Syndrome. In:

Child AH, éditeur. *Diagnosis and Management of Marfan Syndrome*. Springer. Child Anne H.; 2016. p. 189-200.

40. Fitzpatrick BN, Chapman PJ. The Marfan syndrome. *Aust Dent J*. oct 1966;11(5):301-4.
41. Scott DC. *Frontier dentistry*. Part 3: Marfans syndrome--an oral perspective. *Ont Dent*. avr 1982;59(4):54-9, 62.
42. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AMJ, Schad C, Treede H, et al. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1 oct 2010;106(7):1048-53.
43. Judge DP, Rouf R, Habashi J, Dietz HC. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Transl Res*. déc 2011;4(6):741-7.
44. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *The Lancet*. déc 2005;366(9501):1965-76.
45. De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, François K, Gillebert TC, et al. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 10 oct 2006;112(3):353-8.
46. Savolainen A, Kupari M, Toivonen L, Kaitila I, Viitasalo M. Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome. *J Intern Med*. mars 1997;241(3):221-6.
47. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol*. 15 janv 2003;41(2):329-32.
48. Devereux RB, Roman MJ. Aortic disease in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 29 avr 1999;340(17):1358-9.
49. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. janv 2008;33(1):7-39.
50. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, Laloux B, Dubourg O, Bourdarias JP, et al. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation*. 25 mai 1999;99(20):2677-81.
51. Humphrey JD, Schwartz MA, Tellides G, Milewicz DM. Role of Mechanotransduction in Vascular Biology: Focus on Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circ Res*. 10 avr 2015;116(8):1448.
52. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 nov 2005;139C(1):10-6.

53. Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol.* 15 sept 2014;114(6):914-20.
54. Isekame Y, Gati S. Cardiac Management. In: *Diagnosis and Management of Marfan Syndrom.* Springer. Child Anne H.; 2016. p. 42.
55. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 nov 2014;35(41):2873-926.
56. Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, MacGillivray TE, Isselbacher EM, Sundt TM. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta. *J Am Coll Cardiol.* sept 2016;68(11):1209-19.
57. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(5):266-76.
58. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart Br Card Soc.* sept 2014;100(17):1382-91.
59. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* déc 2013;34(45):3491-500.
60. Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, Lu C-W, Chiu S-N, Chen C-A, et al. Losartan Added to β -Blockade Therapy for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Mayo Clin Proc.* mars 2013;88(3):271-6.
61. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 27 nov 2014;371(22):2061-71.
62. Matalanis G, Perera NK. Aortic valve sparing root surgery for Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* nov 2017;6(6):682-91.
63. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax.* 1 juill 1968;23(4):338-9.
64. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 22 mars 2005;111(11):e150-157.

65. Kindo M, Billaud P, Gerelli S, Levy F, Mazzucotelli J-P, Eisenmann B. Twenty-seven-year experience with composite valve graft replacement of the aortic root. *J Heart Valve Dis.* juill 2007;16(4):370-7.
66. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2014;148(1):e1-132.
67. Pape LA. Aortic Risk Redux. *J Am Coll Cardiol.* 13 2016;68(11):1220-2.
68. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 1993;105(3):435-8.
69. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 1992;103(4):617-21; discussion 622.
70. Coselli JS, Hughes MS, Green SY, Price MD, Zarda S, de la Cruz KI, et al. Valve-sparing aortic root replacement: early and midterm outcomes in 83 patients. *Ann Thorac Surg.* avr 2014;97(4):1267-73; discussion 1273-1274.
71. Chiu H-H, Wu M-H, Chen H-C, Kao F-Y, Huang S-K. Epidemiological Profile of Marfan Syndrome in a General Population: A National Database Study. *Mayo Clin Proc.* janv 2014;89(1):34-42.
72. Januzzi JL, Marayati F, Mehta RH, Cooper JV, O’Gara PT, Sechtem U, et al. Comparison of aortic dissection in patients with and without Marfan’s syndrome (results from the International Registry of Aortic Dissection). *Am J Cardiol.* 1 août 2004;94(3):400-2.
73. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation.* 5 août 2003;108(5):628-35.
74. Awais M, Williams DM, Deeb GM, Shea MJ. Aneurysms of medium-sized arteries in Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg.* nov 2013;27(8):1188.e5-7.
75. Nawa S, Ikeda E, Ichihara S, Sugiyama N, Takagaki K, Kunitomo T. A true aneurysm of axillary-subclavian artery with cystic medionecrosis: an unusual manifestation of Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg.* sept 2003;17(5):562-4.
76. Dolapoglu A, de la Cruz KI, Preventza O, Coselli JS. Repair of Multiple Subclavian and Axillary Artery Aneurysms in a 58-Year-Old Man with Marfan Syndrome. *Tex Heart Inst J.* oct 2016;43(5):428-9.

77. Domoto S, Asakura T, Nakazawa K, Niinami H. Hybrid repair of multiple subclavian and axillary artery aneurysms in a patient with Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* 2018;68(1):255.
78. Pairolero PC, Walls JT, Payne WS, Hollier LH, Fairbairn JF. Subclavian-axillary artery aneurysms. *Surgery.* oct 1981;90(4):757-63.
79. Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Itoh T, Kawajiri H, Yozu R. Hybrid repair of subclavian-axillary artery aneurysms and aortic arch aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* avr 2013;95(4):1441-3.
80. Biasato I, Zanatta R, Maniscalco L, Evangelista R, Iotti B, Iussich S. Left subclavian artery dissection associated with connective tissue abnormalities resembling Marfan-like syndrome in an English bulldog. *J Vet Cardiol.* avr 2018;20(2):136-42.
81. Bito Y, Sakaki M, Uji K, Inoue K, Yoshioka Y, Mizoguchi H. Surgical approach to left subclavian artery aneurysm in Marfan syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2009;57(7):376-8.
82. Bowman JN, Ellozy SH, Plestis K, Marin ML, Faries PL. Hybrid repair of bilateral subclavian artery aneurysms in a patient with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg.* janv 2010;24(1):114.e1-5.
83. González JMD, García BA, Lebrun JM, Docampo MM. Combined surgery for the treatment of bilateral subclavian artery aneurysm in Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* janv 2007;45(1):180-2.
84. Kasirajan K, Matteson B, Marek JM, Langsfeld M. Covered stents for true subclavian aneurysms in patients with degenerative connective tissue disorders. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* juin 2003;10(3):647-52.
85. Morisaki K, Kobayashi M, Miyachi H, Maekawa T, Tamai H, Takahashi N, et al. Subclavian artery aneurysm in Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg.* juill 2012;26(5):731.e1-4.
86. Sievers B, Kilner P, Mohiaddin R. Images in cardiology. Magnetic resonance angiography showing bilateral subclavian artery aneurysm and stenosis in Marfan's syndrome. *Heart Br Card Soc.* mai 2002;87(5):437.
87. Stanley GA, Arko FR, Foteh MI, Jessen ME, DiMaio JM. Hybrid endovascular treatment of an anomalous right subclavian artery dissection in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* août 2012;94(2):639-41.
88. Suzuki S, Sogawa M, Wakabayashi T, Nakamura N. [Resection of a Subclavian Artery Aneurysm without Dividing the Clavicle;Report of a Case]. *Kyobu Geka.* sept

2016;69(10):876-9.

89. Tassiopoulos AK, Nadalin BA, Labropoulos N, Egofski P, Keen RR. Endovascular repair of a symptomatic subclavian artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome: a case report. *Vasc Endovascular Surg.* nov 2006;40(5):409-13.
90. Jun F, Shun ZY, Min LY, Xue QG, Yan TH, Hao Q, et al. Large-sized bilateral axillary artery aneurysms in a patient with marfan syndrome: a case report. *Heart Surg Forum.* août 2010;13(4):E271-272.
91. Rose JF, Lucas LC, Bui TD, Mills JL. Endovascular treatment of ruptured axillary and large internal mammary artery aneurysms in a patient with Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* févr 2011;53(2):478-82.
92. Saito Y, Taniguchi S, Watanabe K, Fukui K, Fukuda I. Bilateral axillary arterial aneurysms in siblings with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg.* avr 2014;28(3):740.e13-16.
93. Bouziane Z, Bensaid B, El Idrissi R, El Mesnaoui A, Bensaid Y, Ratbi I. Marfan syndrome and cervical internal carotid artery aneurysm. *VASA Z Gefasskrankheiten.* nov 2013;42(6):457-60.
94. Croisile B, Deruty R, Pialat J, Chazot G, Jourdan C. [Aneurysm of the internal carotid artery and cervical mega-dolicho-arteries in Marfan syndrome]. *Neurochirurgie.* 1988;34(5):342-7.
95. Harrer JU, Sasse A, Klötzsch C. Intimal flap in a common carotid artery in a patient with Marfan's syndrome. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. oct 2006;27(5):487-8.
96. Higashida RT, Halbach VV, Hieshima GB, Cahan L. Cavernous carotid artery aneurysm associated with Marfan's syndrome: treatment by balloon embolization therapy. *Neurosurgery.* févr 1988;22(2):297-300.
97. Ito M, Kuroda S, Nakayama N, Iwasaki M, Shiiya N, Iwasaki Y. [Extracranial internal carotid artery aneurysm associated with Marfan syndrome: case report]. *No Shinkei Geka.* août 2007;35(8):793-7.
98. Latter DA, Ricci MA, Forbes RD, Graham AM. Internal carotid artery aneurysm and Marfan's syndrome. *Can J Surg J Can Chir.* nov 1989;32(6):463-6.
99. Ohyama T, Ohara S, Momma F. Aneurysm of the cervical internal carotid artery associated with Marfan's syndrome--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* déc 1992;32(13):965-8.
100. Schievink WI, Björnsson J, Piepgras DG. Coexistence of fibromuscular dysplasia and

cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. *Stroke*. déc 1994;25(12):2492-6.

101. Finney LH, Roberts TS, Anderson RE. Giant intracranial aneurysm associated with Marfan's syndrome. Case report. *J Neurosurg*. sept 1976;45(3):342-7.

102. Aschwanden M, Wegmann W. [Dissecting aneurysm of the common iliac artery in Marfan syndrome: rupture following sports activities]. *Schweiz Med Wochenschr*. 2 juin 1990;120(22):836-9.

103. Bozzani A, Arici V, Odero A. Modified « stent-graft sandwich » technique for treatment of isolated common iliac artery aneurysm in patient with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg*. août 2012;26(6):884-5.

104. Flanagan PV, Geoghegan J, Egan TJ. Iliac artery aneurysm in Marfan's syndrome. *Eur J Vasc Surg*. juin 1990;4(3):323-4.

105. Mounier-Vehier C, Millaire A, Vrtovsnik F, Marache P, Ducloux G. [Dissecting aneurysm of the left iliac artery disclosing Marfan's disease]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. nov 1991;40(9):537-40.

106. Patra S, Singh AP, Srinivas BC. Marfan syndrome with spontaneous rupture of aneurysm of common iliac artery. *Indian Pediatr*. 8 mai 2013;50(5):507-8.

107. Safioleas MC, Kakisis D, Evangelidakis EL, Vericocos CM, Manti CP. Thromboendarterectomy of the right common iliac artery in a patient with Marfan's syndrome and restoration with a new technique. *Int Angiol J Int Union Angiol*. sept 2001;20(3):241-3.

108. Savolainen H, Savola J, Savolainen A. Aneurysm of the iliac artery in Marfan's syndrome. *Ann Chir Gynaecol*. 1993;82(3):203-5.

109. Yoshida R de A, Yoshida WB, Kolvenbach R, Pinter L, Vieira PRB. Retrograde endovascular treatment of internal iliac aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Vascular*. août 2010;18(4):235-41.

110. Yoshida R de A, Yoshida WB, Kolvenbach R, Vieira PRB. Modified « stent-graft sandwich » technique for treatment of isolated common iliac artery aneurysm in patient with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg*. avr 2012;26(3):419.e7-9.

111. Hainsworth PJ, Mendelow AD. Giant intracranial aneurysm associated with Marfan's syndrome: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1991;54(5):471-2.

112. Matsuda M, Matsuda I, Handa H, Okamoto K. Intracavernous giant aneurysm

associated with Marfan's syndrome. *Surg Neurol.* août 1979;12(2):119-21.

113. Schievink WI, Parisi JE, Piegras DG, Michels VV. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery.* oct 1997;41(4):866-70; discussion 871.

114. Maski KP, Sengupta S, Silvera M, Rivkin MJ. Intracranial artery dissection in an adolescent with Marfan syndrome. *Pediatr Neurol.* juill 2011;45(1):39-41.

115. Kubo Y, Ogasawara K, Kurose A, Kakino S, Tomitsuka N, Ogawa A. Ruptured cerebral fusiform aneurysm with mucopolysaccharide deposits in the tunica media in a patient with Marfan syndrome. *J Neurosurg.* mars 2009;110(3):518-20.

116. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF. Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Connective Tissue Diseases: A Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(8):1422-6.

117. Abanador-Kamper N, Kamper L, Vorpahl M, Tiroch K, Haage P, Seyfarth M. Coronary aneurysm with stent dislocation leading to the diagnosis of Marfan syndrome. *Circulation.* 29 avr 2014;129(17):1791-2.

118. Onoda K, Tanaka K, Yuasa U, Shimono T, Shimpo H, Yada I. Coronary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* oct 2001;72(4):1374-7.

119. McKeown F. DISSECTING ANEURYSM OF THE CORONARY ARTERY IN ARACHNODACTYLY. *Br Heart J.* juin 1960;22(3):434-6.

120. Angiolillo DJ, Moreno R, Macaya C. Isolated distal coronary dissection in Marfan syndrome. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol.* avr 2004;5(4):305-6.

121. Chiu P, Irons M, van de Rijn M, Liang DH, Miller DC. Giant Pulmonary Artery Aneurysm in a Patient With Marfan Syndrome and Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 22 mars 2016;133(12):1218-21.

122. Disler LJ, Manga P, Barlow JB. Pulmonary arterial aneurysms in Marfan's syndrome. *Int J Cardiol.* oct 1988;21(1):79-82.

123. Pati PK, George PV, Jose JV. Giant pulmonary artery aneurysm with dissection in a case of Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 12 févr 2013;61(6):685.

124. Ting P, Jugdutt BI, Le Tan J. Large pulmonary artery aneurysm associated with Marfan syndrome. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2010;19(1):e48-50.

125. Wolfgarten B, Krüger I, Gawenda M. Rare manifestation of abdominal aortic aneurysm and popliteal aneurysm in a patient with Marfan's syndrome: a case report. *Vasc Surg.* févr 2001;35(1):81-4.

126. van Ooijen B. Marfan's syndrome and isolated aneurysm of the abdominal aorta. *Br Heart J*. janv 1988;59(1):81-4.
127. Hatrick AG, Malcolm PN, Burnand KG, Irvine AT. A superficial femoral artery aneurysm in a patient with Marfan's syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. mai 1998;15(5):459-60.
128. Al-Hakim W, Goldsmith DJA. Bilateral popliteal aneurysms complicating adult polycystic kidney disease in a patient with a marfanoid habitus. *Postgrad Med J*. août 2003;79(934):474-5.
129. Ahuja RK, Prakash SK, Singh NP, Kapoor R, Saha MM. Multiple aneurysms in Marfan's syndrome. *J Assoc Physicians India*. juin 1989;37(6):414-5.
130. de Virgilio C, Cherry KJ, Schaff HV. Multiple aneurysms and aortic dissection: an unusual manifestation of Marfan's syndrome. *Ann Vasc Surg*. juill 1994;8(4):383-6.
131. Sztajzel R, Hefft S, Girardet C. Marfan's syndrome and multiple extracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2001;11(4):346-9.
132. Yetman AT, Roosevelt GE, Veit N, Everitt MD. Distal aortic and peripheral arterial aneurysms in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 6 déc 2011;58(24):2544-5.
133. Gaertner S, Alembik Y, Cordeanu E-M, Dollfus H, Lejay A, Chakfe N, et al. Should we systematically screen for peripheral arterial aneurysms in all patients with Marfan syndrome? *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e94-95.
134. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 4 oct 1990;323(14):935-9.
135. Van Dijk FS, Hamel BC, Hilhorst-Hofstee Y, Mulder BJM, Timmermans J, Pals G, et al. Compound-heterozygous Marfan syndrome. *Eur J Med Genet*. févr 2009;52(1):1-5.
136. de Vries BBA, Pals G, Odink R, Hamel BCJ. Homozygosity for a FBN1 missense mutation: clinical and molecular evidence for recessive Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG*. sept 2007;15(9):930-5.
137. Collod-Bérout G, Lackmy-Port-Lys M, Jondeau G, Mathieu M, Maingourd Y, Coulon M, et al. Demonstration of the recurrence of Marfan-like skeletal and cardiovascular manifestations due to germline mosaicism for an FBN1 mutation. *Am J Hum Genet*. sept 1999;65(3):917-21.
138. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome.

Hum Mutat. août 2004;24(2):140-6.

139. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. 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. sept 2007;81(3):454-66.

140. Summers KM, Nataatmadja M, Xu D, West MJ, McGill JJ, Whight C, et al. Histopathology and fibrillin-1 distribution in severe early onset Marfan syndrome. Am J Med Genet A. 15 nov 2005;139(1):2-8.

141. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. J Hum Genet. 2007;52(1):1-12.

142. Sakai H, Visser R, Ikegawa S, Ito E, Numabe H, Watanabe Y, et al. Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with Marfan syndrome or Marfan-related phenotypes. Am J Med Genet A. 15 août 2006;140(16):1719-25.

143. Mátyás G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, Boileau C, Berger W, et al. Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome-related disorders. Hum Mutat. août 2006;27(8):760-9.

144. Boileau C, Guo D-C, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFBR2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. Nat Genet. 8 juill 2012;44(8):916-21.

145. Kuang S-Q, Medina-Martinez O, Guo D-C, Gong L, Regalado ES, Reynolds CL, et al. FOXE3 mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. J Clin Invest. 1 mars 2016;126(3):948-61.

146. Guo D, Regalado E, Casteel DE, Santos-Cortez RL, Gong L, Kim JJ, et al. Recurrent gain-of-function mutation in PRKG1 causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. Am J Hum Genet. 8 août 2013;93(2):398-404.

147. Regalado ES, Guo D, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations. Circ Cardiovasc Genet. juin 2015;8(3):457-64.

148. Barbier M, Gross M-S, Aubart M, Hanna N, Kessler K, Guo D-C, et al. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. Am J Hum Genet. 4 déc 2014;95(6):736-43.

149. Faivre L, Collod-Beroud G, Callewaert B, Child A, Loeys BL, Binquet C, et al. Pathogenic

FBN1 mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan syndrome: further delineation of type 1 fibrillinopathies and focus on patients with an isolated major criterion. *Am J Med Genet A*. mai 2009;149A(5):854-60.

150. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Bérout G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics*. janv 2009;123(1):391-8.

151. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. juin 2007;17(3):252-8.

152. Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, Keene DR, Chen Y, Mazzieri R, et al. Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J Biol Chem*. 24 janv 2003;278(4):2750-7.

153. Jondeau G, Michel JB, Boileau C. The translational science of Marfan syndrome. *Heart*. 1 août 2011;97(15):1206-14.

154. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*. 2016;37(6):524-31.

155. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. mars 2005;37(3):275-81.

156. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, Dietz HC, Spevak PJ, Patel ND, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg*. févr 2007;83(2):S757-763; discussion S785-790.

157. Micha D, Guo D-C, Hilhorst-Hofstee Y, van Kooten F, Atmaja D, Overwater E, et al. SMAD2 Mutations Are Associated with Arterial Aneurysms and Dissections. *Hum Mutat*. déc 2015;36(12):1145-9.

158. van de Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*. févr 2011;43(2):121-6.

159. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*. 7 avr 2015;65(13):1324-36.

160. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function

mutations in TGF β 2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet.* 8 juill 2012;44(8):922-7.

161. Shprintzen RJ, Goldberg RB. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1982;2(1):65-74.

162. Greally MT, Carey JC, Milewicz DM, Hudgins L, Goldberg RB, Shprintzen RJ, et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: a clinical analysis. *Am J Med Genet.* 19 mars 1998;76(3):202-12.

163. Carmignac V, Thevenon J, Adès L, Callewaert B, Julia S, Thauvin-Robinet C, et al. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2 nov 2012;91(5):950-7.

164. Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, Maragh S, Lindsay ME, Schepers D, et al. Mutations in the TGF- β repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. *Nat Genet.* nov 2012;44(11):1249-54.

165. Schepers D, Doyle AJ, Oswald G, Sparks E, Myers L, Willems PJ, et al. The SMAD-binding domain of SKI: a hotspot for de novo mutations causing Shprintzen-Goldberg syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG.* févr 2015;23(2):224-8.

166. Prunier C, Pessah M, Ferrand N, Seo SR, Howe P, Atfi A. The oncoprotein Ski acts as an antagonist of transforming growth factor-beta signaling by suppressing Smad2 phosphorylation. *J Biol Chem.* 11 juill 2003;278(28):26249-57.

167. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA.* 28 juill 1989;262(4):523-8.

168. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, Corson GM, Chalberg SC, Pyeritz RE, et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics.* août 1993;17(2):468-75.

169. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 24 août 2006;355(8):788-98.

170. Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, Callewaert B, Zoppi N, De Backer J, et al. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet.* avr 2006;38(4):452-7.

171. Lönnqvist L, Child A, Kainulainen K, Davidson R, Puhakka L, Peltonen L. A novel

- mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis. *Genomics*. févr 1994;19(3):573-6.
172. Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, Godfrey M, Dagonneau N, Samples JR, et al. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet*. janv 2003;40(1):34-6.
173. Milewicz DM, Chen H, Park ES, Petty EM, Zaghi H, Shashidhar G, et al. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol*. 15 août 1998;82(4):474-9.
174. Gupta PA, Wallis DD, Chin TO, Northrup H, Tran-Fadulu VT, Towbin JA, et al. FBN2 mutation associated with manifestations of Marfan syndrome and congenital contractural arachnodactyly. *J Med Genet*. mai 2004;41(5):e56.
175. Hayward C, Porteous ME, Brock DJ. A novel mutation in the fibrillin gene (FBN1) in familial arachnodactyly. *Mol Cell Probes*. août 1994;8(4):325-7.
176. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J*. sept 2005;150(3):513-5.
177. Sievers H-H, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2007;133(5):1226-33.
178. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 8 sept 2005;437(7056):270-4.
179. Della Corte A, Romano G, Tizzano F, Amarelli C, De Santo LS, De Feo M, et al. Echocardiographic anatomy of ascending aorta dilatation: correlations with aortic valve morphology and function. *Int J Cardiol*. 18 nov 2006;113(3):320-6.
180. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 19 oct 2004;44(8):1648-51.
181. 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 Br Card Soc*. janv 2014;100(2):126-34.
182. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 21 sept 2017;38(36):2739-91.
183. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape.

Heart Br Card Soc. déc 2008;94(12):1634-8.

184. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 janv 2013;81(1):E76-123.

185. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 21 mars 2017;69(11):e71-126.

186. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke.* août 1999;30(8):1632-6.

187. Kim ST, Cloft H, Flemming KD, Kallmes DF, Lanzino G, Brinjikji W. Increased Prevalence of Cerebrovascular Disease in Hospitalized Patients with Marfan Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* févr 2018;27(2):296-300.

188. Diwan A, Sarkar R, Stanley JC, Zelenock GB, Wakefield TW. Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* mai 2000;31(5):863-9.

189. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol.* déc 1986;103(6 Pt 1):2499-509.

190. Morris SA, Orbach DB, Geva T, Singh MN, Gauvreau K, Lacro RV. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation.* 26 juill 2011;124(4):388-96.

191. Franken R, El Morabit A, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, et

al. Increased aortic tortuosity indicates a more severe aortic phenotype in adults with Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 1 sept 2015;194:7-12.

192. Plouin, Jeunemaître. La dysplasie fibromusculaire artérielle [Internet]. Orphanet; Disponible sur: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/DysplasieFibromusculaireArterielle-FRfrPub5540.pdf

193. Sethi SS, Lau JF, Godbold J, Gustavson S, Olin JW. The S curve: a novel morphological finding in the internal carotid artery in patients with fibromuscular dysplasia. *Vasc Med Lond Engl.* oct 2014;19(5):356-62.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTA2 : Actin, Alpha 2, Smooth Muscle, Aorta
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CCA : Contractures, congénital, Arachnodactylie
ECG : Électrocardiogramme
HTA : Hypertension Artérielle
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM Imagerie par résonance magnétique
LDS : Syndrome de Loeys-Dietz
MFAP2 : Microfibril Associated Protein 2
MFAP5 : Microfibril Associated Protein 5
MFS : Syndrome de Marfan
MI : Membre inférieur
MS : Membre supérieur
MVP : prolapsus de la valve mitrale
MYH11 : Myosin Heavy Chain 11
MYLK : Myosin Light Chain Kinase
PNO : Pneumothorax
PRKG1 : Protein Kinase CGMP-Dependent 1
SAOS : Syndrome obstructif d'apnée du sommeil
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SEDv : syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire
SGS : Syndrome de Sphrintzen-Goldberg
SMAD3 : Mothers against decapentaplegic homolog 3
SRAA : Inhibiteur du Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TAAD : Anévrisme familial de l'aorte thoracique ascendante
TGF : transforming growth factor

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HEITZ

Prénom : Marie

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 25/10/2018

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.