



Hôpital des Enfants



Marfan et syndromes apparentés de l'enfant



Dr Yves Dulac

Centre de référence constitutif Marfan
Hôpital d'Enfants, CHU Toulouse





Syndrome de Marfan

1/5000 naissances
Autosomique dominant
(25% sporadique)

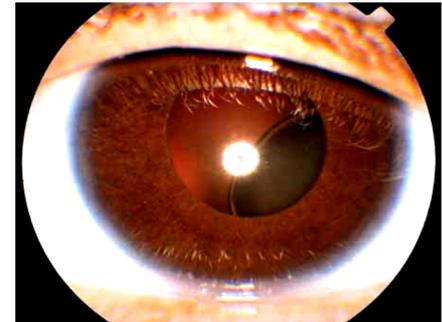
Pénétrance élevée mais phénotype
variable évoluant avec l'âge

Atteinte multisystémique

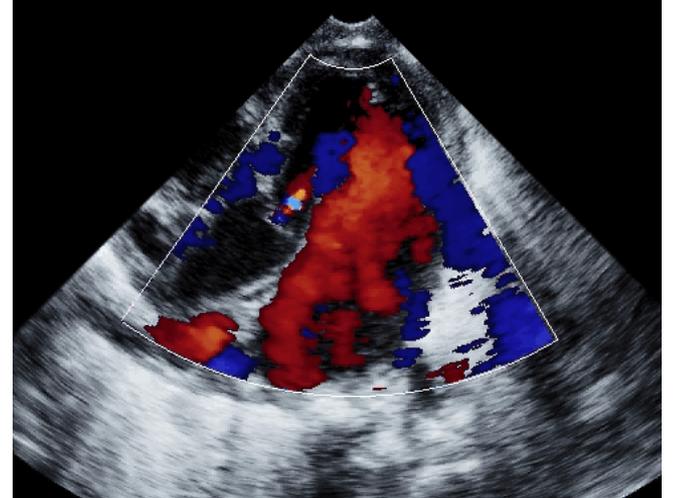
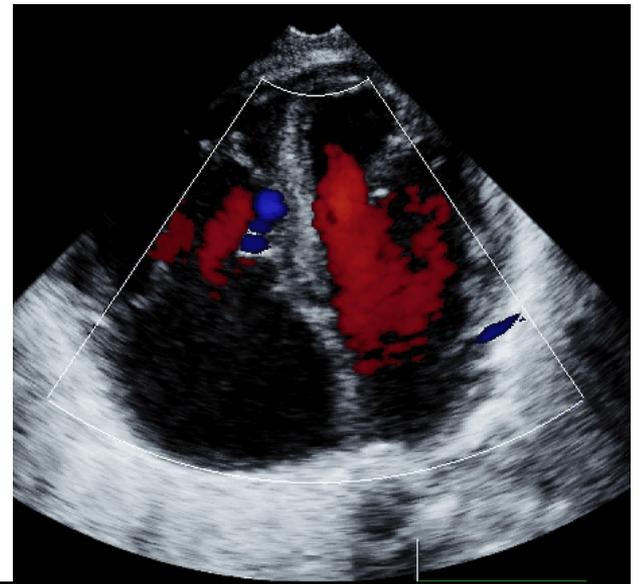


UN CAS DE DÉFORMATION CONGÉNITALE DES QUATRE MEMBRES, PLUS PRONONCÉE
AUX EXTREMITÉS, CARACTÉRISÉE PAR L'ALLONGEMENT DES OS AVEC UN
CERTAIN DEGRÉ D'AMINCISSEMENT.

par M. A.-B. MARFAN,
Agrégé, médecin des hôpitaux.



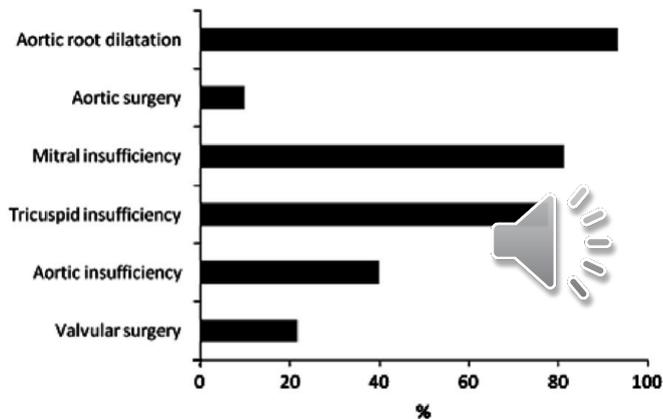
Marfan « néonatal »



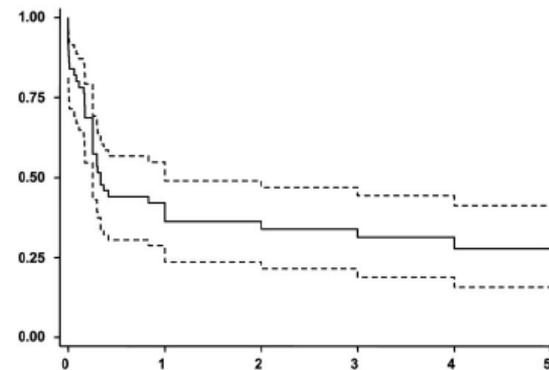
Syndrome de Marfan de diagnostic néonatal

Mutation de novo: 95 % (exons 24-32 du gène FBN1)

82% de décès avant 1 an (défaillance cardiaque)



% des différentes manifestations < 1 an



Kaplan-Meier analysis for survival in pts diagnosed < the age of 1 y.

Facteurs de mauvais pronostic

Insuffisance valvulaire

Hernie diaphragmatique

Mutation exons 25-26

Syndrome de Marfan

revised Ghent nosology (2010)

Loeys B.L. J Med Genet. 2010

Absence d'histoire familiale:

Aorte dilatée +1 critère suivant

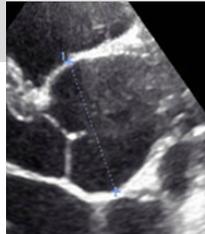
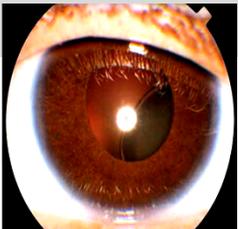
- FBN1
 - Luxation cristallin
 - Score Syst (≥ 7 pts)
- } **Marfan**

Histoire familiale + 1 critère

- **Aorte dilatée**
 - Luxation cristallin
 - Score Syst (≥ 7 pts)
- } **Marfan**

- Signe poignet et du pouce= 3 (poignet ou pouce= 1)
- Pectus carinatum =2 (excavatum/asymétrie thorax = 1)
- Déformation arrière pied= 2 (pied plat = 1)
- Pneumothorax = 2
- Ectasie durale = 2
- Protrusion acetabulaire = 2
- Segment sup/inf $< 0,86$ et envergure/taille $> 1,05 = 1$
- Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire = 1
- Réduction extension du coude = 1
- Signes craniaux faciaux(3/5) = Vergetures = 1
- Myopie > 3 dioptries = 1
- Prolapsus mitral (tous types) = 1

score ≥ 7 atteinte systémique



Syndrome de Marfan: atteinte squelettique

Dolichosténomélie

envergure/taille > 1,05
segment sup/inf < 0,86



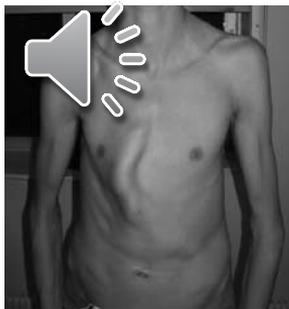
**Pectus carinatum, excavatum
scoliose**

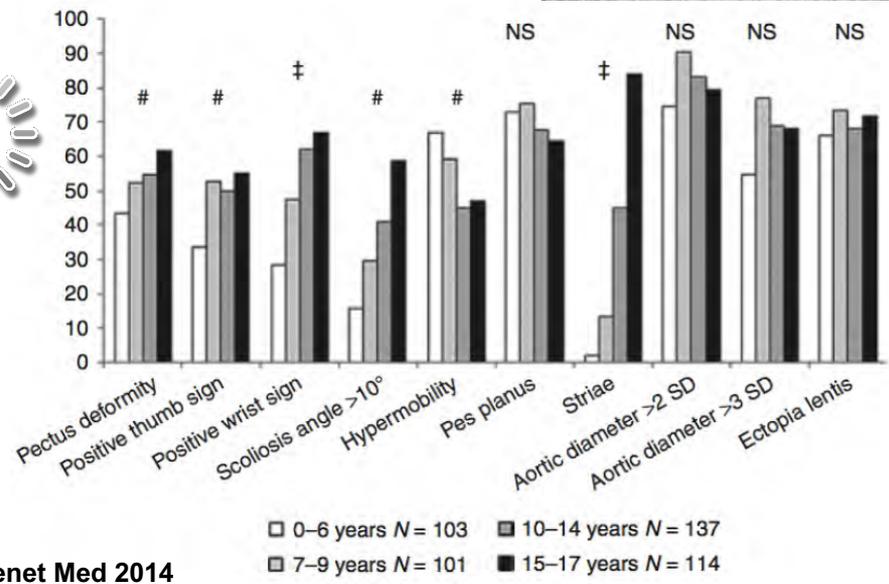
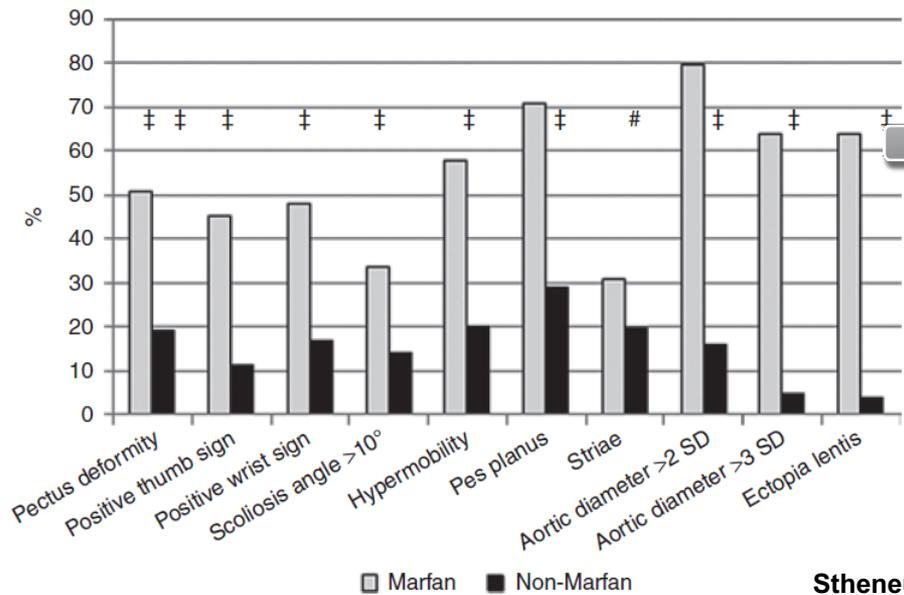
Pieds plats

Protrusion acétabulaire

Arachnodactylie

Hypermobilité articulaire





Stheneur Genet Med 2014

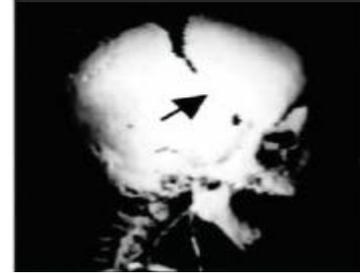
Variabilité et évolution avec l'âge: difficultés diagnostic chez l'enfant

Syndrome de Loeys Dietz

Systeme *Craniofacial*

Signes

- Hypertélorisme
- Luvette bifide , fente palatine
- Craniosténose



Squelettique

- Pied bot
- Malformation cervicale et/ou instabilité

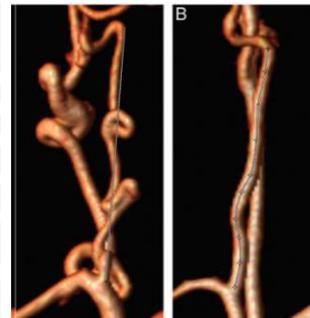


Cutané

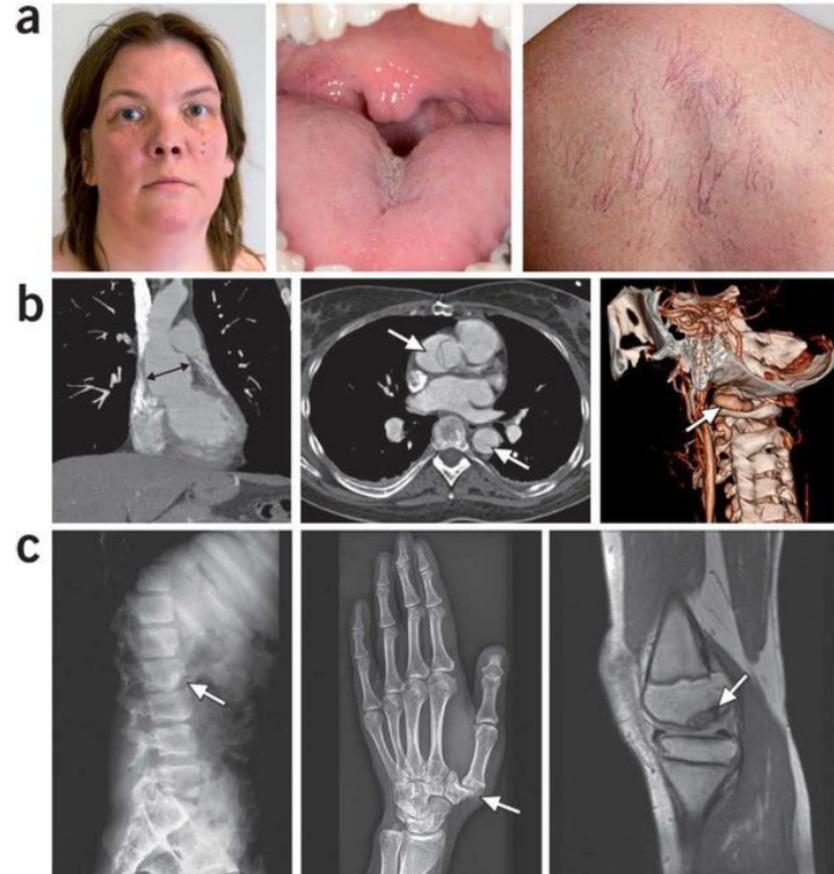
- Peau translucide
- Cicatrices dystrophiques

Vasculaire

- Anévrismes, Tortuosité Aortique
- Tortuosité des vaisseaux du cou



Mutation SMAD3 (LDS 3)



- Hypertélorisme
- Luette bifide et/ou fente palatine
- Ostéoarthrite précoce
- **Atteinte cardiovasculaire (65-77%)**
 - anévrismes aortiques (55%)
 - anévrismes artères cérébrales (20%)
 - tortuosités artérielles (20-40%)
 - Prolapsus mitral (15-30%)

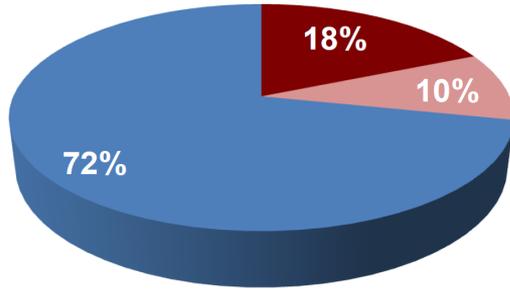
| Manifestations cliniques | Syndrome de Marfan | Syndrome de Loeys-Dietz | | | | |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------|---------------|---------------|-------|
| | FBN1 | TGF β R1/ TGF β R2 | SMAD3 | TGF β 2 | TGF β 3 | SMAD2 |
| Ectopie du cristallin | +++ | - | - | - | - | - |
| Fente palatine lucette bifide | - | ++ | + | + | + | + |
| Hypertélorisme | - | ++ | + | + | + | + |
| Craniosténose | - | ++ | + | - | - | - |
| Grande taille | +++ | + | + | ++ | + | + |
| Arachnodactylie | +++ | ++ | + | + | + | + |
| Pectus | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + |
| Pied bots | - | ++ | + | ++ | + | - |
| Ostéoarthrite | + | + | +++ | + | + | + |
| Anévrisme de la racine aortique | +++ | ++ | ++ | ++ | + | + |
| Anévrysmes artériels | - | ++ | + | + | + | + |
| Tortuosité artérielle | - | ++ | ++ | + | + | + |
| Dissection précoce | + | +++ | ++ | + | + | - |
| Bicuspidie aortique | - | ++ | + | + | + | + |
| Insuffisance mitrale | ++ | + | + | ++ | + | + |

Forme héritable de dilatation aortique phénotype > génotype

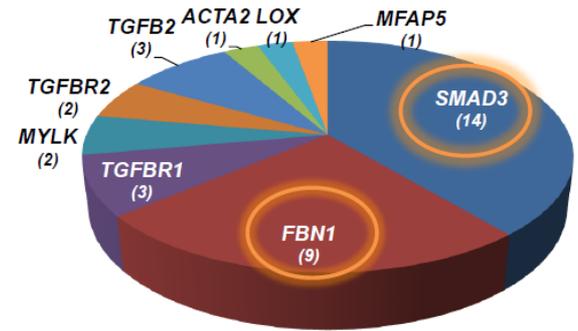
- Marfan type **squelettique**:
FBN1, LOX, MFAP5, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2
- Marfan type **squelettique + luxation du cristallin**: *FBN1*
- Loeys-Dietz syndrome avec type squelettique, **craniosténose, fente palatine, lèvre bifide**: *TGFBR1, TGFBR2*
- **Peau fine, translucide, ecchymoses faciles, cicatrices atrophiques**:
COL3A1, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2
- **Rupture digestive, rupture utérine** : *COL3A1, TGFBR1, TGFBR2*
- **Canal artériel persistant**: *ACTA2, MYH11, TGFBR2*
- **Livedo reticularis et/ou iris flocculi**: *ACTA2*
- **Moyamoya-like** pathologie vasculaire cérébrale, **hypertension pulmonaire, malrotation digestive** : *ACTA2*

Gènes et mécanismes pathogéniques associés aux formes familiales d'anévrisme de l'aorte thoracique (TAA)

- Variant pathogène identifié dans **un tiers des cas index** présentant un TAA non syndromique



- Variant de classe 4 ou 5 identifié
- Variant de classe 3 identifié (VSI)
- Pas de variants identifiés



Répartition par gènes des variants classe 4 et 5 dans les formes familiales de dilatation aortique

Cohorte Française – PHRC-TAA

→ Proposition de stratégie de diagnostic moléculaire standardisée :

- TAA sporadiques jeunes (<45 ans)
- TAA familiaux

Arnaud P Genet Med 2019