

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014-2015

N°

159

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Cardiologie et Maladies Vasculaires

par

Pauline QUENIN

née le 26/11/1987 à Reims

Présentée et soutenue publiquement le *mercredi 28 octobre 2015*

**Etat des lieux de la prise en charge des dissections aortiques de
type A survenues avant l'âge de 50 ans,
au CHU de Nantes entre 2005 et 2015**

Président : Monsieur le Professeur Patrice Guérin

Directrice de thèse : Madame le Docteur Laurianne Le Gloan

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrice GUERIN, Président du jury

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail.

Je vous remercie pour vos conseils, votre disponibilité et pour toute l'aide que vous m'avez apportée pour accéder à une formation de cardiologie pédiatrique.

Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Laurianne Le Gloan, Directrice de thèse

Laurianne, merci d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail de thèse.

Merci pour ta grande disponibilité dans la gestion de ce travail à distance.

Merci à toi qui m'a donné goût à la cardiologie pédiatrique.

Merci à toi qui m'a tant apporté tout au long de mon cursus.

Merci pour ton soutien.

Merci pour toutes tes grandes qualités humaines d'empathie et d'écoute.

Reçois ici l'expression de mon admiration et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Jean Noël TROCHU,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie pour ces quatre années passées dans votre service, riches d'enseignement sur cette spécialité passionnante qu'est la cardiologie.

Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean Christian Roussel,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre humanité. Merci aussi pour votre accessibilité et votre humour.

Recevez ici l'expression de mon respect et de mon admiration.

A Madame le docteur Sabine Pattier

Je te remercie Sabine d'avoir accepté de juger mon travail.

Merci à toi, tant investie dans la prise en charge à court et long terme de ces patients victimes de dissections aortiques, d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse et d'y apporter ton expérience.

Merci pour ce semestre passé à tes côtés en chirurgie cardio-thoracique, merci pour ton apprentissage de connaissances, de rigueur et de méthode.

Reçois l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le docteur Bertrand ISIDOR

Je vous remercie d'avoir accepté d'apporter votre expertise en génétique à mon travail de thèse.

Je vous remercie pour votre contribution à l'iconographie de ce travail.

Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Madame le docteur Claire TOQUET

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse.

Recevez ici toute ma reconnaissance.

Je tiens également à remercier sincèrement :

Nicolas, pour m'avoir soutenue et supportée tout au long de cette fin d'internat difficile, même à distance. Merci pour ta patience. Merci d'avoir été là dans les moments plus difficiles mais aussi dans les moments de détente.

Merci pour ce quotidien à tes côtés plein de joie et de bonne humeur, que j'ai hâte de retrouver en novembre.

Merci pour tout, tout simplement. Avec tout mon amour.

Mes parents, qui m'ont soutenu depuis toujours. Merci pour tout cet amour que vous m'apportez. Merci pour vos conseils judicieux, pour votre clé à remonter le moral. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Sans vous je ne serai jamais arrivée jusque-là.

Mes quatre frères Benoit, Gautier, Roman, Mathis, pour mon enfance avec vous, cet esprit de famille si précieux.

Tout mon courage et vœux de réussite à Benoit qui trace son chemin sur les voies de la médecine.

Toute ma famille, et notamment mon grand-père Michel qui nous a dicté le chemin à suivre. Merci à toi GP pour ton soutien, tes conseils avisés, et tes corrections de qualité à la virgule près.

A Baïka, qui m'a accompagné tout au long de mon cursus de médecine.

Mes amis, à tous mes amis présents en ce jour de soutenance et à tous les autres. Un merci tout particulier à Cécile et Stéphanie pour leur amitié, tous ces moments partagés ensemble et tous ceux à venir...

Mes supers co-internes, de Paris ou d'ailleurs, Lille, Amiens, Dorothée, Agathe, Pauline et Amel. Merci pour ces bons moments passés à vos côtés au cours de ce semestre parisien. Merci pour votre bonne humeur, votre soutien, votre amitié.

Mes co-internes nantais, Maxime, François, Dylan, Antoine, Justine, Elisa, Flore, et tous les autres pour cet internat en votre compagnie.

Mes chefs,

Vincent Probst, merci pour votre encadrement aux soins intensifs de cardiologie, et votre disponibilité. Merci pour m'avoir encadré dans mon travail de mémoire de DES qui m'a valu la sélection parmi les 4 meilleurs mémoires : un travail passionnant qui m'a beaucoup appris tant sur les connaissances théoriques, que sur l'apprentissage à la rédaction d'un article scientifique.

Merci également de me permettre de travailler à vos côtés l'année prochaine.

Laurianne et Jean Baptiste, merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour votre bonne humeur et votre complémentarité de choc !

Philippe, merci à toi « papa » Philippe pour ton encadrement de qualité, ta présence et ta gentillesse.

Vincent, Jean Marc, Jérôme et Adrien, merci pour ce semestre aux soins intensifs riche d'enseignement.

Magali et Sabine, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Matthias, merci pour toute ton aide pour mon mémoire mais pas que ! Je suis admirative de tes qualités tant humaines que professionnelles et te souhaite d'aller très loin !

Aux chirurgiens de CTCV dont j'ai croisé la route qui m'ont réservé un accueil chaleureux au sein de leur spécialité.

A toutes les équipes médicales et paramédicales du CHU de Nantes, merci aux infirmières, aides-soignantes, secrétaires pour votre accueil chaleureux dans les services et votre bonne humeur.

A toute l'équipe de Saint Nazaire qui a vu mes premiers pas en tant qu'interne de cardiologie.

A toute l'équipe de la Roche sur Yon pour ce semestre inoubliable, dans une excellente ambiance. Merci

A toute l'équipe de Marie Lannelongue pour ce semestre en inter-CHU et la découverte de cette merveilleuse spécialité qu'est la cardiologie pédiatrique.

SOMMAIRE

1	GENERALITES SUR LA DISSECTION AORTIQUE	6
1.1	Définitions.....	6
1.1.1	Etude macroscopique et microscopique de la paroi aortique normale	6
1.1.2	Physiologie de la media aortique : rôle de la fibrilline 1 et de la voie du TGF- β	9
1.1.3	Définition de la dissection aortique	11
1.1.4	Classification des dissections aortiques	12
1.2	Epidémiologie	13
1.3	Facteurs prédisposant à la dissection	14
1.4	Présentation clinique	16
1.5	Confirmation diagnostique	17
1.6	Traitement	18
1.6.1	Traitement en urgence	18
1.6.2	Traitement à long terme	20
1.6.2.1	Les β -bloquants	20
1.6.2.2	Les IEC et ARA II.....	20
1.7	Evolution et Pronostic.....	21
2	DISSECTION AORTIQUE DU SUJET JEUNE	22
2.1	Généralités	22
2.2	Analyse anatomopathologique de la paroi disséquée.....	23
2.2.1	Modifications histopathologiques dans la dissection aortique de l'aorte ascendante 23	
2.2.2	Histopathologie des dissections aortiques s'inscrivant dans un contexte de maladies héréditaires des tissus conjonctifs (figures 7 et 8).....	25
2.2.3	Autres facteurs impliqués : Apoptose des cellules musculaires lisses et activité des métallo protéinases matricielles	29
2.3	Etiologies.....	30
2.3.1	Le syndrome de Marfan et les mutations du gène <i>FBN1</i>	30
2.3.1.1	Génétique et physiopathologie	30
2.3.1.2	Critères diagnostiques.....	32
2.3.1.3	Atteinte cardio-vasculaire	34
2.3.1.4	Atteinte extra-cardiaque	35

2.3.1.5	Prise en charge individuelle et familiale des patients atteints de la maladie de Marfan.....	38
2.3.1.6	Pronostic.....	38
2.3.2	Le syndrome de Loeys-Dietz et les mutations des récepteurs I et II du gène TGFβ39	
2.3.2.1	Génétique	39
2.3.2.2	Tableau clinique	41
2.3.2.3	Prise en charge des patients atteints du syndrome de Loeys Dietz	42
2.3.2.4	Pronostic.....	43
2.3.3	Mutations <i>ACTA2</i> et <i>MYH11</i> impliquées dans le fonctionnement de la cellule musculaire lisse.....	43
2.3.4	Mutations du gène <i>SMAD 3</i> : syndrome anévrisme – ostéo-arthrite	44
2.3.5	Syndrome d'Ehlers Danlos.....	44
2.3.6	Anévrysmes aortiques familiaux.....	44
2.3.7	Bicuspidie aortique.....	45
2.3.7.1	Définition et classification	45
2.3.7.2	Association avec les dilatations de l'aorte ascendante	46
2.3.7.3	Génétique et physiopathologie	47
2.3.8	Syndrome de Turner	47
2.3.9	Athérosclérose	48
2.3.9.1	Définition.....	48
2.3.9.2	Athérosclérose et anévrisme.....	48
2.3.10	Coarctation aortique et cardiopathies congénitales	49
2.3.11	Maladies inflammatoires.....	49
3	MATERIEL ET METHODES.....	50
3.1	Objectif.....	50
3.2	Population	50
3.3	Recueil de données.....	51
3.3.1	Données concernant le patient	51
3.3.2	Histoire de la dissection aortique	51
3.3.3	Analyse anatomopathologique	53
3.3.4	Analyse génétique	53
3.3.5	Prise en charge au décours	53
3.3.5.1	Suivi du patient.....	53
3.3.5.2	Dépistage familial	54
4	RESULTATS.....	55
4.1	Caractéristiques de la population.....	55

4.2	Histoire de la dissection aortique	56
4.2.1	Présentation.....	56
4.2.2	Examens réalisés à la phase précoce.....	59
4.2.3	Prise en charge chirurgicale.....	59
4.2.4	Evolution	60
4.2.4.1	Au cours de l'hospitalisation	60
4.2.4.2	Après la sortie de l'hôpital.....	61
4.3	Analyse anatomopathologique	62
4.4	Données génétiques	63
4.4.1	Concernant le patient.....	63
4.4.2	Concernant la famille	64
4.4.3	Evolution des pratiques entre 2005 - 2010 et 2011-2015.....	66
5	DISCUSSION	67

ABREVIATIONS

2D	Deux dimensions
AAT	Anévrisme de l'aorte thoracique
CEC	Circulation extra-corporelle
CML	Cellules musculaires lisses
CTGF	Connective tissue growth factor
DA	Dissection aortique
DTDVG	Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche
ESC	European society of cardiology
ETO	Echocardiographie trans-oesophagienne
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA	Hypertension artérielle
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IRAD	International Registry of acute aortic dissection
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JNK	Jun N-terminal kinase
LAP	Latency-associated peptide
LDS	Syndrome de Loeys Dietz
LTGF	Latent TGF β binding protein
MAPK	Mitogen-activated-protein-kinases
MEC	Matrice extra-cellulaire
MFS	Maladie de Marfan
MMP	Metallo protéinase matricielle
SC	Surface corporelle
TDM	Examen Tomodensitométrie ou scanner
TGF β	Transforming growth factor β
TGF β R	Récepteur du Transforming growth factor β
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TM (mode)	mode temps-mouvement
t-PA	tissue plasminogen factor
TSP	thrombospondine

INTRODUCTION

Les pathologies aortiques représentent 43 000 à 47 000 décès par an aux Etats Unis (moyenne sur les années 1999-2001) (1). Leur nombre ne fait qu'augmenter, leurs conséquences sont souvent fatales, même si l'on constate une diminution globale de la mortalité (2).

Le nombre de patients qui ont recours à la chirurgie de l'aorte thoracique augmente fortement. Cette augmentation s'explique en partie par l'essor des examens non invasifs tels que l'ETT, la TDM, ou l'IRM qui permettent le dépistage de pathologies thoraciques telle que les anévrismes de l'aorte ascendante chez des patients souvent asymptomatiques.

Les pathologies de l'aorte thoracique sont souvent asymptomatiques ou révélées par des symptômes atypiques rendant leurs diagnostics difficiles. Parmi les complications, la dissection aortique (DA) la plus fréquente, la plus redoutée, est difficilement prévisible.

La DA touche principalement des patients âgés, dont le premier facteur prédisposant est l'hypertension artérielle. Cependant, les patients plus jeunes ne sont pas épargnés par cette pathologie : en deçà d'un certain âge, elle est souvent secondaire à une anomalie constitutionnelle, génétique, du tissu constituant la paroi aortique la rendant plus fragile et sujet à une évolution vers une dilatation, une dissection. Ces anomalies du tissu élastique rentrent le plus souvent dans le cadre de pathologies telles que la maladie de Marfan, la maladie d'Ehlers Danlos, etc... qu'il convient de dépister à l'échelle individuelle mais aussi familiale, puisque la prévention est possible de manière multidisciplinaire.

1 GENERALITES SUR LA DISSECTION AORTIQUE

1.1 Définitions

1.1.1 Etude macroscopique et microscopique de la paroi aortique normale

L'aorte est une artère élastique, de gros calibre. Elle est divisée en quatre parties : la racine aortique (qui inclut, l'anneau aortique, les valves et les sinus de Valsalva), l'aorte ascendante (qui inclut la portion tubulaire de l'aorte à partir de la jonction sinotubulaire jusqu'à l'origine du tronc artériel brachio-céphalique), l'arche aortique, et l'aorte descendante (au départ de l'isthme aortique entre l'origine de l'artère sous-clavière gauche et l'insertion du canal artériel). (Figure 1)

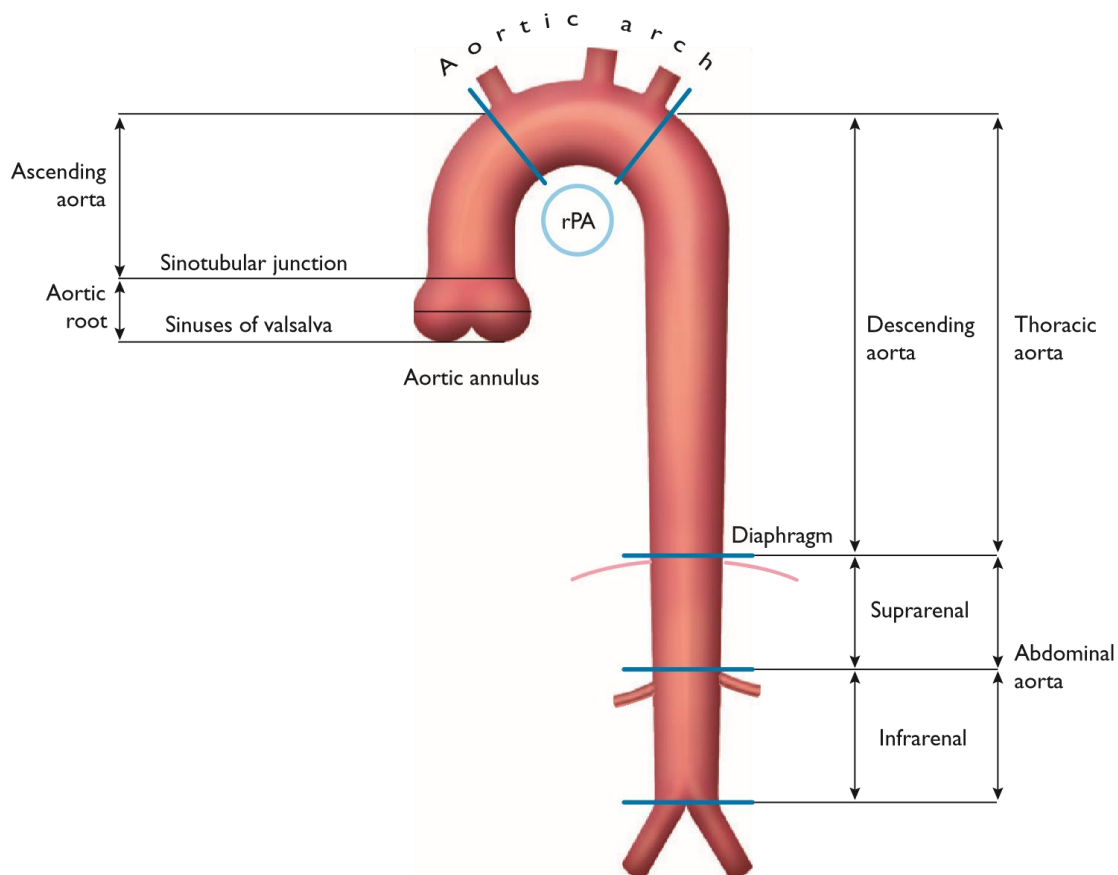


Figure 1 : Segmentation de l'aorte (Guidelines de l'ESC – 2014)(3)

La paroi aortique se compose de 3 tuniques, de l'intérieur de la lumière vers l'extérieur : l'intima, la media, l'adventice.

L'intima est composée d'une couche de cellules endothéliales au contact de la lumière qui reposent sur une membrane. L'adventice est composée de couches de fibres de collagène qui contiennent des nerfs, les *vasa vasorum* - petits vaisseaux qui alimentent l'adventice et les deux tiers externes de la media -, des adipocytes et des fibroblastes.

La media est séparée de l'intima par la limitante élastique interne et de l'adventice par la limitante élastique externe.

L'unité structurelle et fonctionnelle de la media aortique se nomme l'unité lamellaire (*medial lamellar unit*). Elle est composée d'un dense réseau de fibres élastiques, organisées en couches épaisses, en fibres élastiques inter-lamellaires, et en pores. Les cellules musculaires lisses (CML) ont un noyau elliptique, et sont orientées de manière circonférentielle avec une inclinaison radiale. Elles sont intercalées dans la trame des fibres élastiques. L'interposition des fibres élastiques et des fibres de collagène constitue les surfaces lamellaires.

Les fibrilles de collagène adjacentes aux surfaces lamellaires sont agencées en couches circonférentielles. Elles constituent avec les fibres élastiques, les microfibrilles et les protéoglycanes la matrice extra cellulaire (MEC) (4)(5). Ainsi, la media est organisée en couches successives selon le motif : fibres élastiques – cellules - fibres élastiques - fibres de collagène etc. (figure 2).

Cette organisation confère à l'aorte ses propriétés élastiques, et ses capacités de résistance aux fortes pressions.

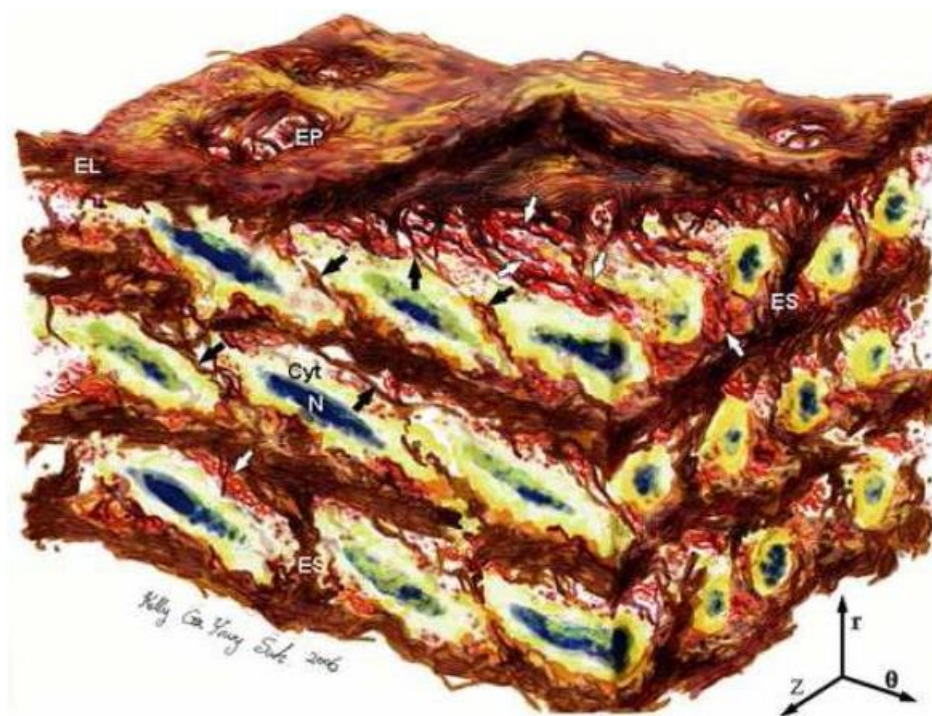


Figure 2 : Vue en trois dimensions de la media aortique : fibres élastiques (EL) : fibres élastiques interlamellaires (flèches noires), pores (EP) ; cytoplasme (Cyt) et noyau (N) des cellules musculaires lisses ; collagène (flèches blanches) (O' Connell, 2008) (4)

Les microfibrilles, à la périphérie des fibres élastiques, macromolécules de la MEC, jouent un rôle prépondérant. Outre le fait qu'elles confèrent à la paroi aortique sa structure, son maintien, elles activent les cellules musculaires lisses qui ont une fonction contractile et une fonction sécrétoire, synthétisant les différents composants de la MEC. Cette activation s'effectue via des stimuli mécaniques (elles établissent le lien entre les fibres élastiques et les CML et autres composants de la MEC), et via des stimuli biochimiques par l'action des cytokines ($TGF\beta$) (6)(7). Elles participent ainsi à la régulation des facteurs de croissance et au développement des tissus.

1.1.2 Physiologie de la media aortique : rôle de la fibrilline 1 et de la voie du TGF- β

Le TGF- β intervient chez l'adulte dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'activation de la synthèse de la MEC (dont les constituants majeurs le collagène et la fibronectine sont synthétisés par les fibroblastes).

Le TGF- β est le prototype des cytokines pro-fibrosantes. Il existe trois isoformes de récepteurs du TGF- β et de protéines de signalisation intra-cellulaires TGF- β 1, TGF- β 2 et TGF- β 3.

Le TGF- β est une protéine de 390 acides aminés, sécrétée dans la MEC sous la forme d'un large complexe protéique inactif lié à une protéine de liaison TGF-beta latente (LTGF) et à un peptide latent (LAP) dont elle doit se séparer pour être activée et pouvoir se fixer à ses récepteurs.

La libération de ce complexe s'effectue sous l'action protéolytique de protéinases notamment la plasmine, les métallo protéinases matricielles (MMP) de type 2 et 9, la thrombospondine 1 (TSP 1). Cette activation peut aussi s'effectuer par l'interaction d'un motif de liaison tripeptique du LAP avec une séquence de liaison analogue exprimée par les cellules myofibroblastiques, épithéliales ou dendritiques.

Le TGF- β activé se fixe ensuite sur le récepteur II (TGF β R2) qui se combine au récepteur I (TGF β R1) pour former un récepteur transmembranaire tétramérique (hétérodimérisation). Un troisième récepteur (TGF β R3) sans fonction de signalisation permet la liaison du TGF- β au récepteur de type 2.

La phosphorylation du récepteur β 1 active la voie SMAD. Après combinaison des protéines de transcription SMAD 2 et 3 et leurs phosphorylations, elles sont, complexées avec SMAD 4 (co-SMAD) et transloquées dans le noyau puis agissent sur la transcription des gènes : *TGF- β* , *CTGF*, *MMPs*, *IL-6*, *TSP-1*,... dont la résultante est un rétrocontrôle positif sur la voie du TGF- β (8).

Cette voie est inhibée par la protéine SMAD 7, en compétition avec SMAD 2 et 3 pour la fixation sur le récepteur TGF β R1 et bloque donc leurs activations. Elle contribue également à la destruction du récepteur TGF β R1.

Le TGF- β exerce un rétrocontrôle négatif sur lui-même en induisant l'expression de la protéine SMAD 7. (figure 3)

Une voie alternative à la voie SMAD médiée par les MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), dite indépendante des récepteurs a un rôle important dans la protéinolyse et la destruction de la matrice extracellulaire (9).

Cette voie est complexe et fait intervenir de nombreuses kinases comme l'illustre la figure 3 : MAP/ERK kinases, JNK (Jun N-terminal kinase), p38, *TGF-β activated kinases* (TAK) ...

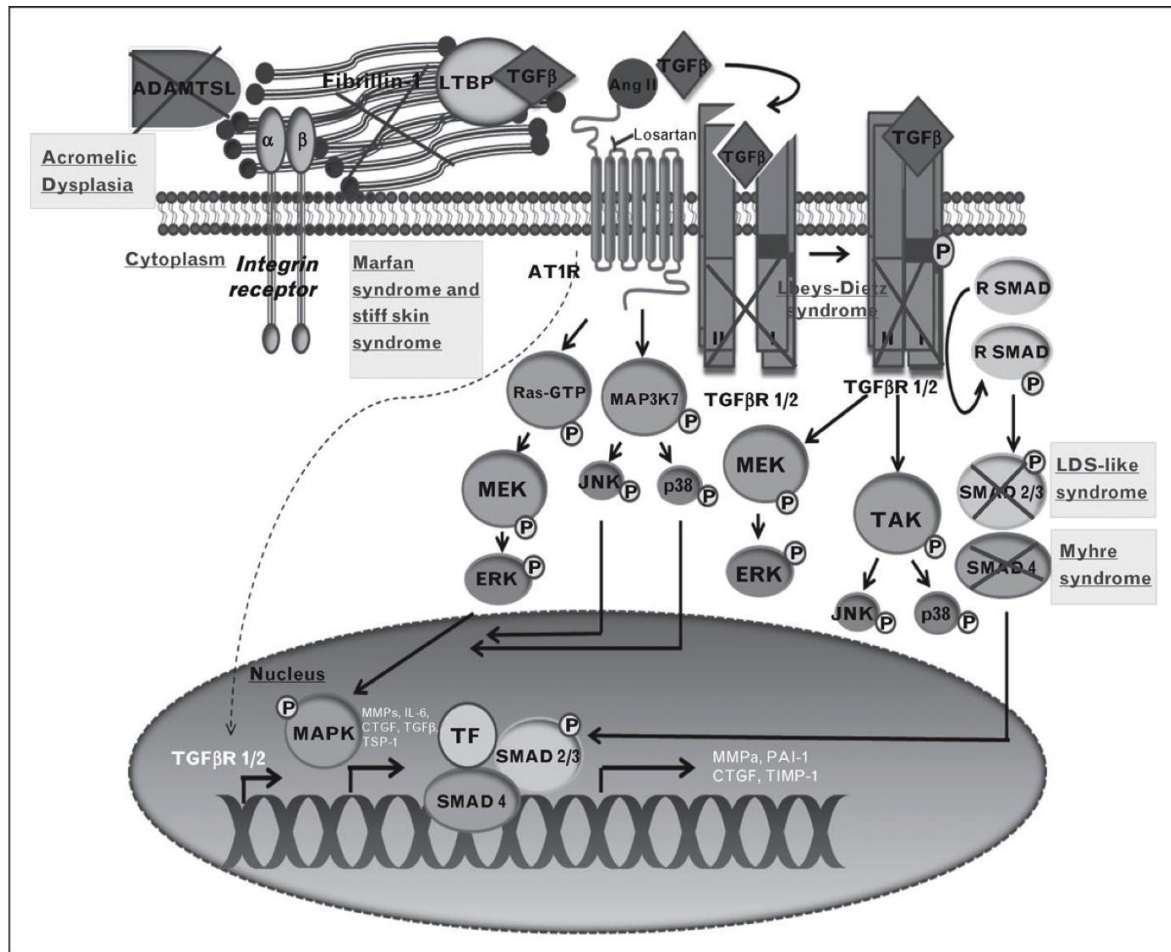


Figure 3 : Mécanismes de la voie de signalisation du TGF-β, (Bolar, 2012) (10)

La fibrilline 1 est l'un des principaux composants des microfibrilles. Elle fut identifiée pour la première fois par Sakai en 1986. C'est une glycoprotéine de 330 kDa codée par un gène situé sur le chromosome 15 (11). Elle est composée de 59 domaines : 47 sont de type « EGF-like » (*epidermal growth factor-like*), dont 43 sont capables de lier le calcium (*calcium binding-epidermal growth factor*), tandis que 8 participent aux interactions protéines-protéines, notamment avec la LTBP-1

(domaines TGF- β like), 2 sont hybrides et enfin des domaines amino- carboxy-terminaux. Cette protéine ubiquitaire est principalement exprimée dans le muscle lisse et se polymérise pour former les microfibrilles.

En 2003, on mit en évidence une homologie entre la fibrilline 1 et le LTGF du complexe TGF- β inactif. L'hypothèse soulevée par la co-localisation des deux composants est celle de l'accessibilité du LTGF à l'action des protéinases - conduisant à la libération du TGF- β sous sa forme active, apte pour activer les voies de synthèse de la MEC - uniquement après sa fixation à la MEC par le biais de la fibrilline 1 (6)(12)(13). Nous comprenons alors que la fibrilline 1 est en fait un important régulateur de la voie des TGF- β . Cette liaison entre le LTGF et la fibrilline 1, participerait à l'activation de la voie du TGF- β car les anticorps anti-LTGF peuvent l'inhiber (12).

La fibrilline 1 peut constituer un réservoir du TGF- β sous sa forme inactive en attendant sa libération par des processus physiologiques ou pathologiques (14). Elle contribue à son homéostasie.

1.1.3 Définition de la dissection aortique

La dissection aortique est définie par une rupture, un clivage entre le 1/3 externe et les 2/3 internes de la media. Dans 90 % des dissections, il existe une brèche de l'intima, constituant une porte d'entrée à une infiltration du sang progressant entre les tuniques de la paroi aortique et formant un hématome sous pression. Cette infiltration de sang le long du mur aortique la sépare en deux chenaux : le vrai chenal, constitué de la lumière aortique et le faux chenal, néo – lumière aortique située dans la media, initialement circulant évoluant volontiers vers la thrombose. La portion de la paroi aortique constituée de l'intima et des 2/3 internes de la media est appelée le flap intimal.

L'extension de la dissection est le plus souvent antérograde. Elle peut intéresser un ou plusieurs efférents de l'aorte ou même s'étendre jusqu'à la valve aortique en rétrograde créant une insuffisance valvulaire.

Le sang contenu dans le faux chenal est limité à l'extérieur par le tiers externe de la media et l'adventice. Cette paroi, fragile, expose le patient à un risque de rupture dans le péricarde, la plèvre, le médiastin.

1.1.4 Classification des dissections aortiques

Les dissections aortiques sont classées selon leur localisation / extension ou non à l'aorte ascendante, selon leur extension en distalité, dont dépend la sanction chirurgicale. Les deux classifications les plus communément utilisées sont celles de Stanford et De Bakey (figure 4) (15).

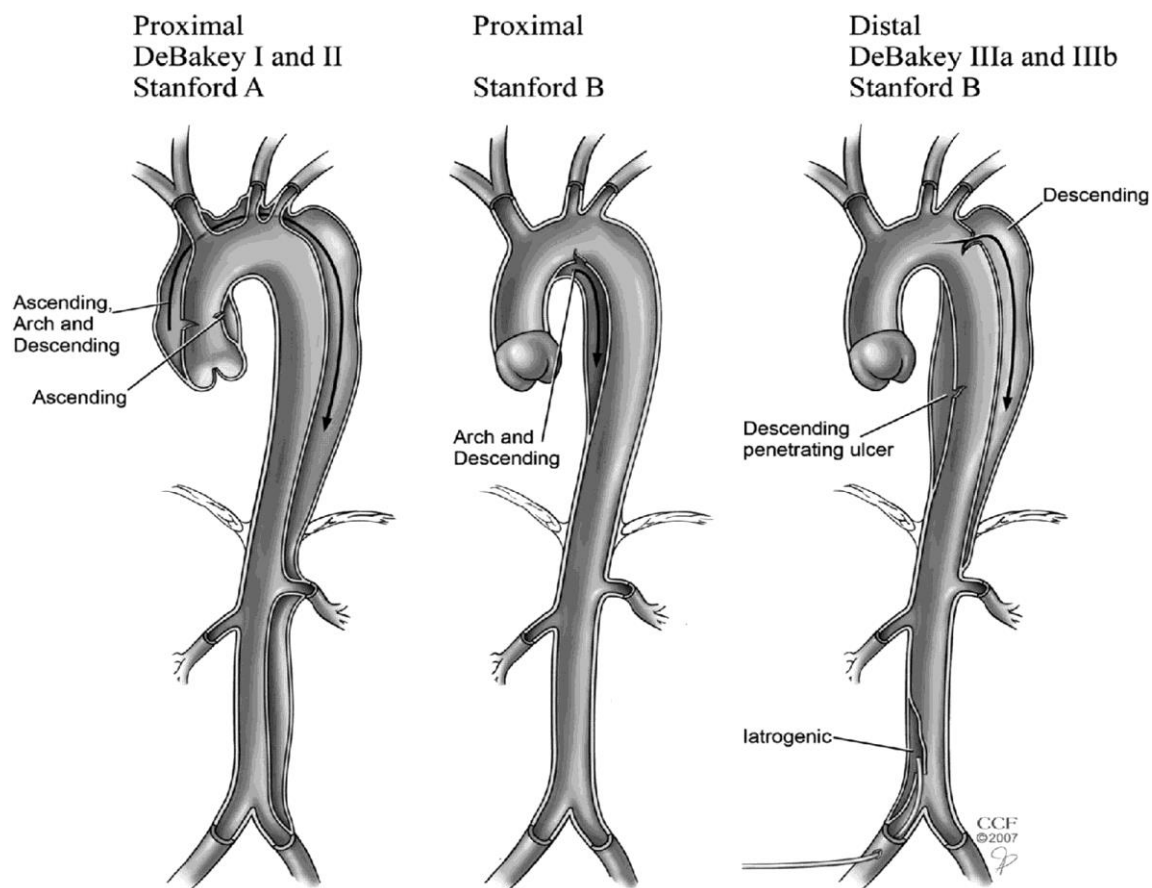


Figure 4 : Classifications des dissections aortiques de Stanford et De Bakey.

De Bakey : type 1 : origine au niveau de l'aorte ascendante, extension au moins jusqu'à l'arche aortique et souvent au-delà

type 2 : limitée au niveau de l'aorte ascendante

type 3 : origine au niveau de l'aorte descendante avec extension en distalité.

3a au dessus du diaphragme, 3b en dessous du diaphragme

Stanford : type A : toutes les dissections concernant l'aorte ascendante quelque soient leurs extensions

type B : toutes les dissections ne concernant pas l'aorte ascendante

Ce travail s'intéresse plus précisément aux dissections aortiques de type A. Les dissections de type B constituent une entité différente en lien étroit avec la pathologie athéromateuse.

1.2 Epidémiologie

L'incidence précise de la dissection aortique est difficile à déterminer, d'une part parce que la mortalité préopératoire est très élevée, et qu'un grand nombre de patients n'atteint pas le milieu hospitalier ou l'accès aux soins du SAMU. D'autre part, la présentation clinique de la dissection aortique est variable, et les diagnostics différentiels peuvent être nombreux, menant à des diagnostics erronés. Ainsi, devant la pratique peu répandue de l'autopsie, laquelle permettrait de poser le diagnostic en post mortem, jusqu'à un quart des diagnostics de dissection aortique ne sont pas recensés (16). On peut toutefois évaluer l'incidence de la pathologie à 2.9 à 4.3 cas pour 10 000 par an, ce qui représente 6000 à 10 000 cas par an aux Etats Unis, 300 à 400 cas par an en France (17)(18)(19).

La moyenne d'âge de survenue des dissections aortiques est de 61.5 ± 14.6 ans (données de *l'International Registry of Acute Aortic Dissection* - IRAD).

On note une prédominance masculine à 67.5% (20).

L'IRAD regroupe 30 centres de références à travers 11 pays de l'Amérique du nord, l'Europe (dont l'hôpital Bichat à Paris en France) et l'Asie. Son objectif est de rassembler les données concernant les patients qui ont subi une dissection aortique aiguë (dont 67% de dissections aortiques de type A de la classification de Stanford). Ce registre démarré en 1996, d'une importance conséquente a inclut 4428 patients à la date de février 2013. Les données permettant de retenir le diagnostic sont recueillies : à la fois les données cliniques, radiologiques, les constatations per-opératoires ou les données de l'examen autopsique. L'ensemble des données comporte également le devenir de ces patients, leur morbidité et mortalité à court terme et à plus long terme avec un suivi de 17 années (20).

1.3 Facteurs prédisposant à la dissection

Les facteurs prédisposant à la dissection aortique sont tous les facteurs extrinsèques qui exercent une contrainte sur la paroi aortique et tendent à la fragiliser, et les facteurs intrinsèques constitutionnels, qui programment une dégénérescence de la media, et fragilisent la paroi aortique. L'hypertension artérielle s'impose comme un facteur de risque prédominant, et ce d'autant plus que la population concernée par les dissections aortiques est âgée. Elle touche 2/3 à 3/4 des patients victimes d'une dissection aortique (20).

Parmi les 2952 patients victimes d'une dissection aortique de type A inclus dans l'étude de l'IRAD 2015, 74% avaient un antécédent d'hypertension artérielle (HTA) (20).

Le risque de dissection aortique aiguë chez les patients suivis pour un anévrysme de l'aorte ascendante semblerait directement lié à son diamètre. Cependant, le seuil chirurgical de plus de 55 mm ne serait pas un bon critère prédictif de dissection aortique. Parmi les données de 591 patients qui ont subi une dissection aortique de type A, extraites du registre IRAD en 2007, 59 % avaient un diamètre inférieur à 55 mm, 40 % en deçà de 50 mm. Douze pour cent des patients étaient suivis antérieurement pour un anévrysme (21).

En revanche, il existe une relation linéaire entre le diamètre de l'anévrysme aortique et le risque de rupture, comme en témoigne l'étude de Davies (22).

Les recommandations de février 2015 de *l'American Society of Echocardiography* préconisent la mesure du diamètre aortique perpendiculaire au long axe de la racine aortique, du bord d'attaque de la paroi antérieure au bord d'attaque de la paroi postérieure, en télé diastole. Une mesure en diastole a une meilleure reproductibilité qu'en systole (23). Les mesures réalisées en échocardiographie du bord d'attaque au bord d'attaque sont comparables à celles prises en TDM ou IRM du bord interne au bord interne (23).

L'équipe de Roman a montré en 1989 que le diamètre aortique mesuré en 2D est directement dépendant de l'âge de l'individu et de sa surface corporelle (SC). La valeur limite supérieure de 21 mm/m² mesurée en 2D au niveau des sinus de

Valsalva permet de retenir le diagnostic d'anévrisme avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (98%). Les valeurs de références utilisées par les recommandations sont issues de son travail (24) (figure 5).

La limite supérieure de la normale est définie comme se situant deux dérivations standard supérieures à la valeur moyenne attendue. On détermine alors un Z-score, (nombre de dérivations standard au-dessus ou en dessous du diamètre moyen prédit) calculable sur internet et particulièrement utile pour la population pédiatrique.

<http://parameterz.blogspot.fr/2008/11/ascending-aorta-z-scores.html>,

<http://www.marfan.org/dx/zscore#formtop>

Différentes méthodes existent et peuvent différer par la mesure du diamètre en systole ou en diastole, par la mesure en mode temps-mouvement (TM) ou en deux dimensions (2D), par la mesure aux bords externes ou internes de l'aorte... Il est donc important de notifier la méthode utilisée pour la mesure et la comparer aux nomogrammes correspondants (25) (26).

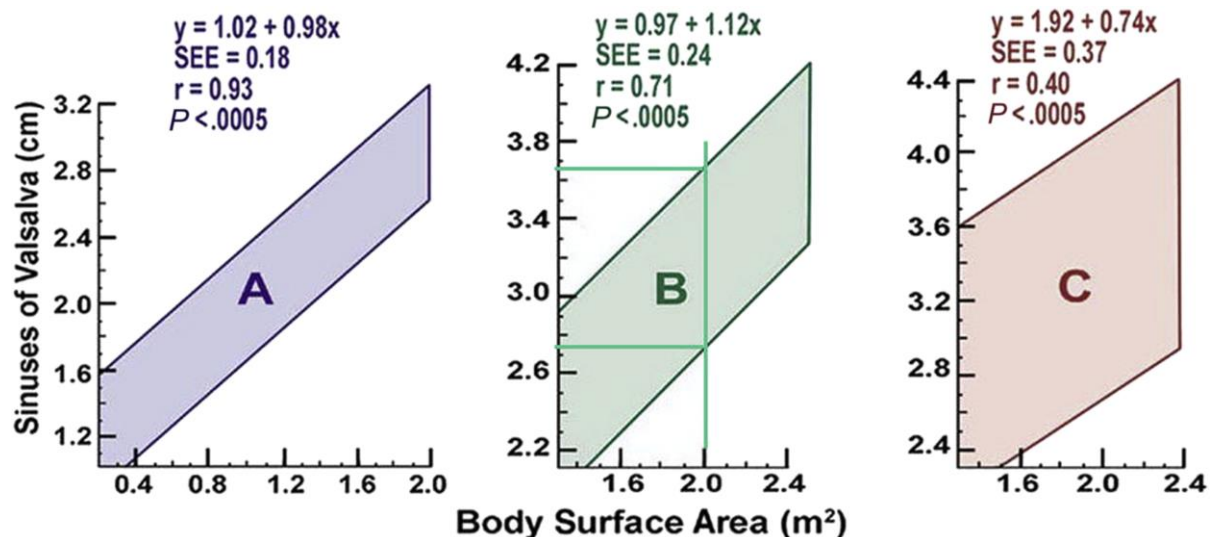


Figure 5: Diamètre de la racine aortique (axe vertical) en relation avec la surface corporelle (axe horizontal) chez des individus a priori sains de 1 à 15 ans (en bleu), 20 à 39 ans (en vert), et plus de 40 ans en rose. (Roman, Am J Cardiol, 1989) (24)

1.4 Présentation clinique

La dissection aortique, est souvent révélée par une douleur dorsale migrante, intense au paroxysme douloureux rapide chez 74% des patients. Cliniquement on peut constater par ordre de fréquence un souffle d'insuffisance aortique (45%), un patient hypertendu (32%), une diminution ou abolition des pouls périphériques (26%), un état de choc (13%), une altération de l'état de conscience (12%), une ischémie périphérique (10%), un AVC (8%) , une tamponnade (5%), un tableau d'insuffisance cardiaque (5%) (20)(21)(27)...

Trois paramètres cliniques et radiologiques permettent le diagnostic clinique de 96% des dissections aortiques lorsqu'ils sont associés. Il s'agit de la douleur thoracique, au paroxysme douloureux rapide à type de déchirure, de l'élargissement du médiastin sur une radiographie de thorax, d'une différentielle tensionnelle ou de perception des pouls. Le critère isolé qui a la plus grande valeur est l'asymétrie tensionnelle / des pouls (28).

Malgré ce tableau dit typique, l'impression clinique initiale évoque le diagnostic de dissection chez 64% des patients uniquement et 28% des diagnostics sont posés en post mortem (29). Le délai jusqu'au diagnostic (et donc l'accès à une prise en charge en urgence) est plus long chez les femmes, les patients présentant des symptômes atypiques, devant l'absence de diminution des pouls périphériques et chez les patients pris en charge en dehors des centres hospitaliers universitaires (CHU) (30).

Le diagnostic différentiel principal d'une douleur thoracique en urgence est celui du syndrome coronarien aigu. Le risque de cette erreur diagnostique, outre le retard d'accès à une prise en charge appropriée, est celui de l'administration de traitements inappropriés. Ainsi, 39% des diagnostics sont erronés à la prise en charge des syndromes aortiques aigus, entraînant l'administration de traitement antiagrégants, anticoagulants qui ont pour conséquence une franche majoration du risque hémorragique et une augmentation de la mortalité hospitalière (31).

1.5 Confirmation diagnostique

La confirmation diagnostique doit être rapide et précise. Les techniques d'imagerie non invasives ont un rôle prépondérant : l'échocardiographie transthoracique (ETT), l'échocardiographie transoesophagienne (ETO), la tomodensitométrie (TDM) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

L'association de l'ETT et de la TDM est la meilleure pour le diagnostic des syndromes aortiques aigus en raison de leurs disponibilités, de leurs précisions et de leurs complémentarités. La TDM thoracique est volontiers réalisée à la phase précoce. On observe que la réalisation de cet examen est de plus en plus répandue de 46 à 73% au cours des 17 dernières années (20). La TDM doit être complétée par des reconstructions en 3 dimensions pour préciser l'extension de la dissection et préciser les branches de l'aorte impliquées.

L'ETO est réalisée en salle d'opération, sous anesthésie générale en préopératoire, pour explorer davantage, notamment une valvulopathie aortique. Sa réalisation est en pratique peu fréquente (12%) (20).

L'IRM est indiquée en cas de forte suspicion clinique d'hématome aortique chez un patient stable, si les autres examens n'ont pas permis de poser le diagnostic avec certitude (32).

La radiographie thoracique est peu sensible, normale dans 30% des cas, et l'élargissement du médiastin n'est retrouvé que dans 50% des cas (20).

Elle est maintenant supplantée par les autres techniques d'imagerie disponibles.

1.6 Traitement

1.6.1 Traitement en urgence

Le contrôle de la douleur et le contrôle de l'hémodynamique sont primordiaux.

Le traitement chirurgical est indiqué chez tous les patients victimes d'une dissection aortique du type A, quel que soit l'âge ou les comorbidités, sous réserve de considérations éthiques (3).

Un peu plus de 2% des patients sont traités par des techniques endovasculaires ou hybrides associant la chirurgie et les techniques endovasculaires. On a recours à ces techniques uniquement pour traiter des ischémies / syndromes d'hypoperfusion distaux. Le syndrome d'hypoperfusion concerne 30% des patients atteints d'une dissection aortique de type A. Il peut être secondaire à une compression dynamique de la lumière artérielle par le faux chenal sous pression entraînant une hypoperfusion en distalité, ou statique par l'extension du flap intimal vers les artères périphériques, ou par la combinaison des deux processus. L'intervention consiste, par voie transfémorale, à fenestrer le flap intimal en vue de créer des communications entre le vrai et le faux chenal pour dépressuriser le faux chenal et améliorer la perfusion distale (33).

La chirurgie consiste à supprimer la porte d'entrée de la dissection, par un remplacement prothétique. Si les sinus de Valsalva ne sont pas impliqués, un remplacement prothétique de l'aorte ascendante sus-coronaire sera réalisé. Selon son extension vers la crosse aortique, on peut être amené ou non à réimplanter les troncs supra-aortiques sur la prothèse. Un geste indépendant peut être réalisé sur la valve aortique (son remplacement ou une plastie).

Si les sinus de Valsalva sont impliqués dans la dissection, il est préférable de remplacer également la racine aortique, afin d'éviter l'évolution secondaire vers une dilatation des sinus de Valsalva et d'insuffisance valvulaire aortique (3).

Trois techniques sont disponibles :(3) (figure 6)

- La chirurgie de Yacoub conserve la valve aortique native. La partie proximale de la prothèse est découpée pour s'insinuer dans chacun des trois sinus de Valsalva. Les artères coronaires sont réimplantées sur la prothèse.
- La chirurgie de Tirone David consiste en l'implantation de la prothèse aortique sur l'anneau aortique. Les commissures de la valve aortique sont suspendues à l'intérieur de la prothèse. Les coronaires sont réimplantées sur la prothèse. La valve aortique native est conservée.
- La chirurgie de Bentall consiste à remplacer l'aorte ascendante, l'anneau aortique et la valve aortique en bloc. Les artères coronaires sont réimplantées sur la prothèse. La valve implantée peut être biologique ou mécanique.

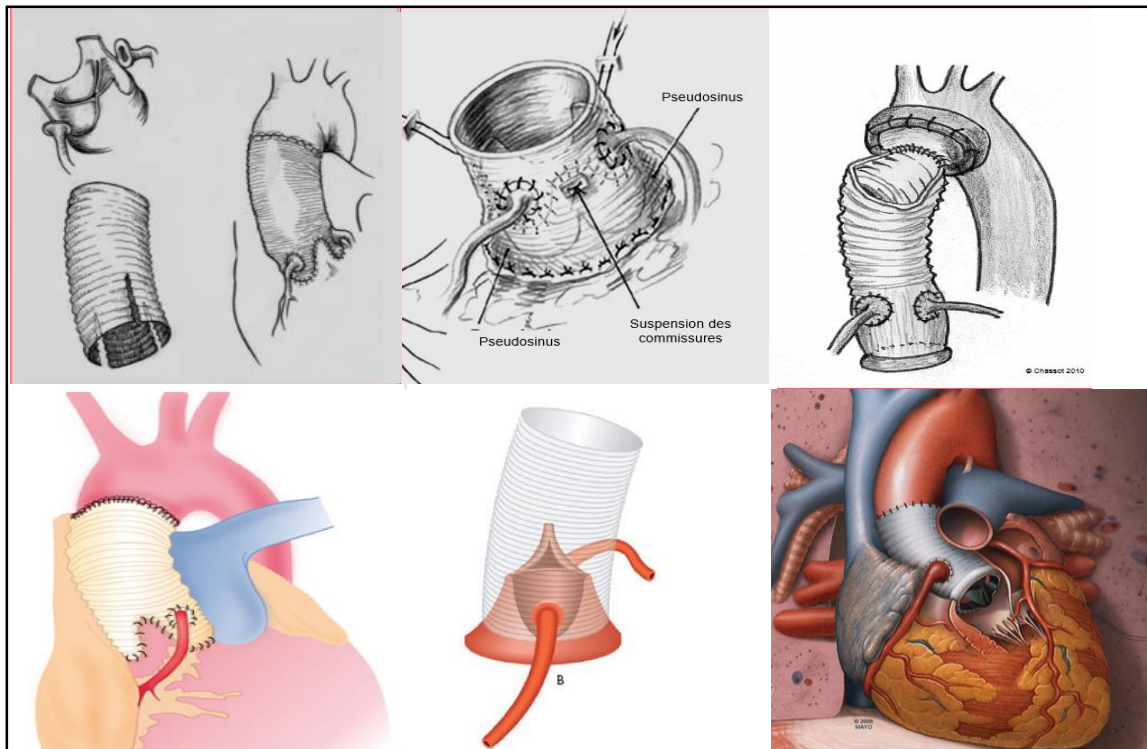


Figure 6 : Schémas représentant en colonne les interventions de Yacoub, Tirone David et Bentall.

1.6.2 Traitement à long terme

Le contrôle tensionnel est primordial au décours de l'épisode aigu et à long terme. Les objectifs tensionnels à atteindre selon les recommandations sont une pression artérielle inférieure à 130/80 mm Hg (3). Le port de charges lourdes est proscrit pour limiter les pics tensionnels.

1.6.2.1 Les β -bloquants

Le traitement par β -bloquants est indiqué en première intention au décours d'un épisode de dissection aortique (3). Il l'est également chez les patients atteints du syndrome de Marfan, porteurs d'un anévrysme aortique non seulement pour le contrôle tensionnel mais aussi pour contrôler la progression de la dilatation. Il diminue également la fréquence des complications (34). En pratique, il est prescrit au long cours chez 84% des patients après une dissection aortique de type A (20).

1.6.2.2 Les IEC et ARA II

Les IEC et les ARA II sont prescrits chez 42% et 16% des patients respectivement (20).

L'administration du losartan, bloqueur du récepteur de type 1 de l'angiotensine 2, aux propriétés antagonistes au TGF- β , chez la souris prévient les anévrysmes de l'aorte en plus de corriger partiellement les anomalies musculo-squelettiques (35).

Dans une petite cohorte de 18 enfants atteints de la maladie de Marfan, on a constaté également un ralentissement de la progression de la dilatation anévrysmale (36). Ces résultats ont été confirmés chez 233 adultes Marfan chez lesquels le traitement par losartan ralentit la dilatation de la racine aortique en comparaison au traitement par placebo (37). De nombreuses études sont en cours pour étudier la place des bloqueurs du système rénine-angiotensine par rapport aux β -bloquants (38) (39).

Le traitement par β -bloquants est indiqué en première intention devant son ancienneté et son plus grand niveau de preuve. Le traitement par bloqueurs de

l'angiotensine 2 est indiqué en association au traitement par β -bloquants lorsque ceux-ci ne sont pas suffisants pour atteindre les objectifs tensionnels (3).

1.7 Evolution et Pronostic

Le risque de dissection ou de rupture aortique chez un patient porteur d'un anévrisme s'élève à 7 % par an (22).

Le risque auquel s'exposent les patients victimes d'une dissection aortique est celui de la rupture aortique. Le pronostic est effroyable avec une mortalité affleurant les 100%. Malgré l'amélioration des examens d'imagerie diagnostiques et l'amélioration des techniques chirurgicales, le taux de mortalité avoisine les 25 %. Il est à noter que l'évolution est encourageante et que le taux de mortalité hospitalière est passé de 31 à 22% au cours des dernières années (20)(40)(41).

Quarante pour cent des patients meurent immédiatement, 1 % dans l'heure suivant la dissection et jusqu'à 20% en péri opératoire.

A plus long terme, le taux de mortalité tardive s'élève à 30%, dont environ un tiers imputable à une cause aortique. Les réinterventions ne sont pas rares et ce d'autant plus que le patient est âgé, ou que le patient présente des séquelles neurologiques, ou une insuffisance respiratoire.

La dissection aortique de type I de De Bakey expose au risque d'une réintervention au niveau de l'aorte distale. Les raisons d'une réintervention sur l'aorte proximale sont la dilatation de la racine aortique avec ou sans insuffisance aortique associée, le pseudo-anévrisme, le lâchage de suture des anastomoses, l'obstruction hémodynamique des troncs supra-coronaires. Une évolution anévrysmale peut survenir au niveau de l'aorte distale, relevant d'une prise en charge interventionnelle. La mortalité de ces ré-opérations est non négligeable, de l'ordre de 15% à 30% (42).

2 DISSECTION AORTIQUE DU SUJET JEUNE

2.1 Généralités

La dissection aortique de type A touche des patients dont la moyenne d'âge est de 61 ans, hypertendus.

Ce diagnostic peut être oublié ou n'être évoqué qu'en seconde intention chez des patients jeunes, aux facteurs prédisposants atypiques, aux symptômes non usuels, chez qui la prévalence de la maladie est beaucoup moins fréquente. Pourtant, la mortalité est tout aussi élevée. Dans le registre IRAD, entre janvier 1996 et novembre 2001, 7 % des 951 patients victimes d'une dissection aortique ont moins de 40 ans, ce qui illustre la faible prévalence de la maladie à ces âges (43). Cette population de jeunes patients est significativement plus concernée par la maladie de Marfan (50% vs 2% ($p < 0.001$)) et la présence d'une bicuspidie aortique en comparaison à la population des plus de 40 ans (44). La prévalence de ces pathologies suggère une atteinte de l'intégrité de la paroi aortique constitutionnelle, génétiquement programmée.

Dans le registre de IRAD, la présentation clinique ne diffère que peu entre les patients de plus de 40 ans et les patients de moins de 40 ans. Le délai entre le début des symptômes et l'accès à la chirurgie est sensiblement identique de l'ordre de 20 heures.

La dissection est plus proximale chez les patients plus jeunes, au niveau des sinus de Valsalva ou de la jonction sino-tubulaire, plus distale au-delà de 40 ans au niveau de l'aorte ascendante.

On constate des dilatations aortiques plus conséquentes chez les patients de moins de 40 ans à l'étage de l'aorte proximale. Ces diamètres ne diffèrent pas significativement si le patient est atteint ou non du syndrome de Marfan (43).

2.2 Analyse anatomopathologique de la paroi disséquée

L'analyse histologique de la paroi aortique peut orienter vers une pathologie génétique. Cependant, malgré le grand nombre de maladies génétiques impliquées et la découverte d'un très grand nombre de gènes mutés, les anomalies sont non spécifiques d'une pathologie donnée et ne permettent que rarement un diagnostic précis.

2.2.1 Modifications histopathologiques dans la dissection aortique de l'aorte ascendante

Les modifications histopathologiques liées à l'anévrysme aortique et / ou la dissection aortique résident principalement dans la media. Il s'agit d'une pathologie dégénérative et évolutive.

Elles consistent en une fragmentation et une perte des fibres élastiques. Ces éléments sont non spécifiques d'un phénomène pathologique et sont observées dans le processus normal de vieillissement de l'aorte (45). On observe en effet une destruction de la structure élastique vasculaire avec diminution des unités lamellaires et une majoration de l'espace entre chaque unité en relation avec l'âge (46).

Dans les tissus d'aortes ascendantes disséquées toutes étiologies confondues, on constate tout d'abord une diminution de la concentration en élastine et une diminution des fibres élastiques inter-lamellaires en comparaison aux tissus d'anévrysmes aortiques non disséqués (47). Cette diminution de la quantité d'élastine est directement corrélée à une diminution de l'expression de la fibuline 5 connue pour ces propriétés d'élastogénèse (48) contrebalancée par l'activité trop importante élastolytique des MMP ou de l'élastase (49).

Ces lésions du réseau élastique peuvent être associées à des lésions de nécrose kystique de la media ou des lésions de medianécrose (50). Le terme de nécrose kystique de la media n'est pas bien approprié car la pathologie n'est associée ni à de la nécrose, ni à des formations kystiques. On parle désormais de dégénérescence kystique de la media ou de pseudo-kystes.

Il s'agit de zones dénuées de fibres élastiques et de CML remplacée par la MEC riche en protéoglycanes, colorés au bleu alcian (zones de dégénérescence mucoïde). Ces zones ne sont pas limitées par une paroi. En bordure de ces lésions sont souvent observées les perturbations du réseau élastique avec des zones dépourvues de fibres élastiques.

Il est important de noter que la fragmentation du réseau élastique retrouvée dans les dissections de l'aorte associée ou non à une dilatation anévrysmale est moins importante dans les cas de dissections associées à des lésions d'athérome modérées où le réseau élastique est préservé voire modérément altéré (50). Ce n'est que dans les lésions sévères d'athérome que cette fragmentation peut être observée.

Le contenu en collagène augmente avec l'âge au sein d'une aorte ascendante normale (51). Les aortes dilatées par l'anévrysme montrent une augmentation du contenu en collagène dans la tunique de l'adventice mais une diminution dans les tuniques de la media ou de l'intima. La concentration est globalement diminuée dans les aortes anévrysmales ou disséquées, avec une prédominance à la portion externe de la media sur les aortes disséquées – site de clivage – et plus harmonieuse sur les aortes sièges d'un anévrysme, contribuant à une dilatation globale (52). Des changements morphologiques des fibres de collagène plus fines et plus dispersées y sont observés (52).

Dans le cas d'athérosclérose avancée, on peut constater une fragmentation de la limitante élastique interne, avec perte de la démarcation entre l'intima et la media et de la fibrose (excès de formation de collagène) qui s'étend au-delà dans la tunique de la media.

On observe chez les patients âgés qui ont subi une dissection la présence de fibrose et une hyper vascularisation de la moitié externe de la media (53).

2.2.2 Histopathologie des dissections aortiques s'inscrivant dans un contexte de maladies héréditaires des tissus conjonctifs (figures 7 et 8)

Les medias de spécimens d'aortes ascendantes anévrysmales de patients atteints de la maladie de Marfan montrent une profonde diminution de la concentration en élastine et une anisotropie réduite en comparaison à des tissus d'aortes ascendantes de sujets contrôles sans pathologie aortique (54). Chez ces patients, on peut observer une diminution atteignant jusqu'à 50 % du contenu en fibres élastiques dans la media associée aux anomalies sus décrites des unités lamellaires (55).

La quantité d'élastine est en revanche inchangée chez les patients porteurs d'une valve aortique bicuspidie en comparaison aux patients porteurs d'une valve aortique tricuspide (56).

Le degré de sévérité de la fragmentation des fibres élastiques est plus important parmi les patients porteurs d'un anévrysme, chez les patients jeunes prédisposés à une maladie génétique ou les patients atteints de la maladie de Marfan (57).

Chez les patients atteints du syndrome de Loeys-Dietz, on constate une dégénérescence de la media plus diffuse, mais des lésions de dégénérescences kystiques moins importantes comparée aux patients atteints de la maladie de Marfan (58).

On constate chez les patients atteints de la maladie de Marfan ou porteurs d'une bicuspidie aortique en comparaison aux patients porteurs d'une valve aortique tricuspide associée ou non à une dilatation une diminution de la quantité de fibrilline 1 dans le tissu matriciel (59) avec une perturbation de sa répartition. En effet, l'analyse en immunohistochimie des CML des parois aortiques de ces patients montre une accumulation intracellulaire de la fibrilline 1 et une diminution de sa distribution extracellulaire (60).

Chez les patients atteints de la maladie de Marfan, le contenu et la concentration en collagène ne sont pas altérés en comparaison à des aortes sièges d'un anévrysme sans contexte génétique (54). Cependant il existe une altération de la microstructure (augmentation des liaisons, diminution de l'ondulation des fibres) et un certain degré

de désorganisation (dépôt de minces fibres parallèles et non entrelacées) (61). Les fibres de collagène de type I (matures) sont en quantité moins importantes, les fibres de type III (nouvellement synthétisées) sont en plus grand nombre (62).

Dans les tissus d'aorte issus de patients atteints du syndrome de Loeys-Dietz on observe davantage de dépôt de collagène que chez les patients contrôle (58).

Chez les patients porteurs d'une valve aortique bicuspidie, le contenu en collagène dans la media est similaire comparé aux patients contrôles. La bicuspidie associée à un anévrisme, est caractérisée par une majoration des fibres de collagène de type IV surtout dans le groupe où la valve est sténosante. La concentration des fibres de collagène de type I ou III est moindre dans les cas de bicuspidie surtout si la valve est fuyante (63).

Le dépôt de protéoglycanes, association de muco-polysaccharides, ou zone de dégénérescence mucoïde est nettement plus important chez les patients atteints de la maladie de Marfan ou d'une aorte annulo-ectasiente, en comparaison à des patients victimes d'un anévrisme disséquant en dehors d'une maladie de système (64). On le colore à l'aide du bleu alcian. Cette accumulation est disposée de manière diffuse chez les patients de moins de 50 ans chez qui elle est responsable des perturbations du réseau de fibres élastiques (53).

Par ailleurs, l'intima des patients atteints de la maladie de Marfan ou porteurs d'une bicuspidie aortique est significativement moins épaisse que chez les patients porteurs d'une valve aortique tricuspide même associée avec un anévrisme (59)(65).

On retiendra deux signes majeurs non spécifiques mais alertant vers une maladie de système lorsqu'ils sont rencontrés chez de jeunes patients : la dégénérescence des fibres élastiques (fragmentation, raréfaction) et la présence d'une dégénérescence kystique de la media. Elles sont associées à une diminution de la fibrilline 1 matricielle, à une apoptose des CML et à une majoration de l'activité des métalloprotéinases matricielles (66).

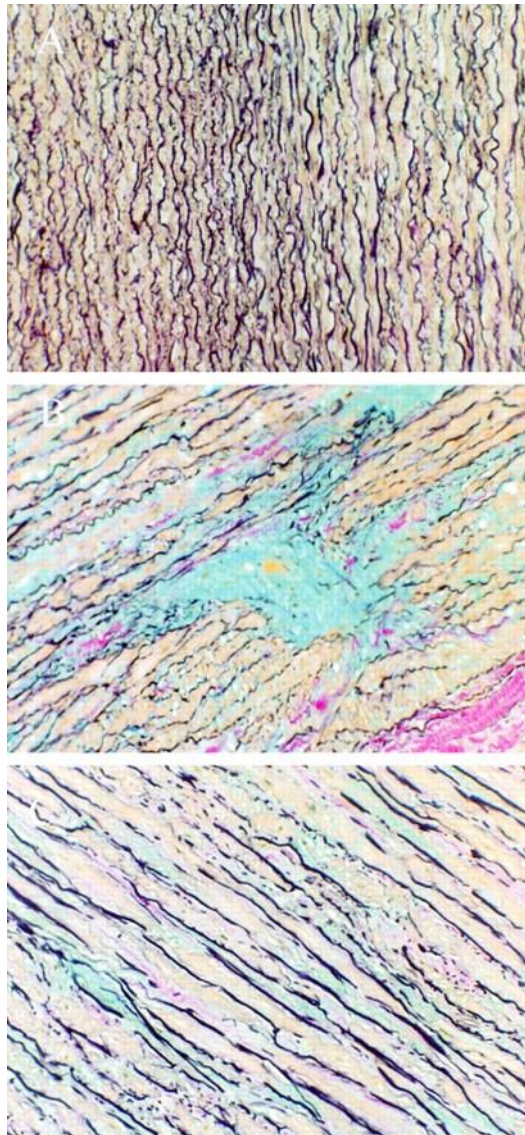


Figure 7 : Coupe d'une aorte ascendante normale représentant la media (A), d'un anévrysme aortique associé au syndrome de Marfan (B) ou associé à une bicuspidie aortique (C), colorée au bleu alcian et Verhoeff van Gieson (60). Fragmentation et raréfaction des fibres élastiques et majoration des espaces inter-lamellaires sur les lames B et C. Zone de dégénérescence mucoïde colorée au bleu alcian sur la lame B.

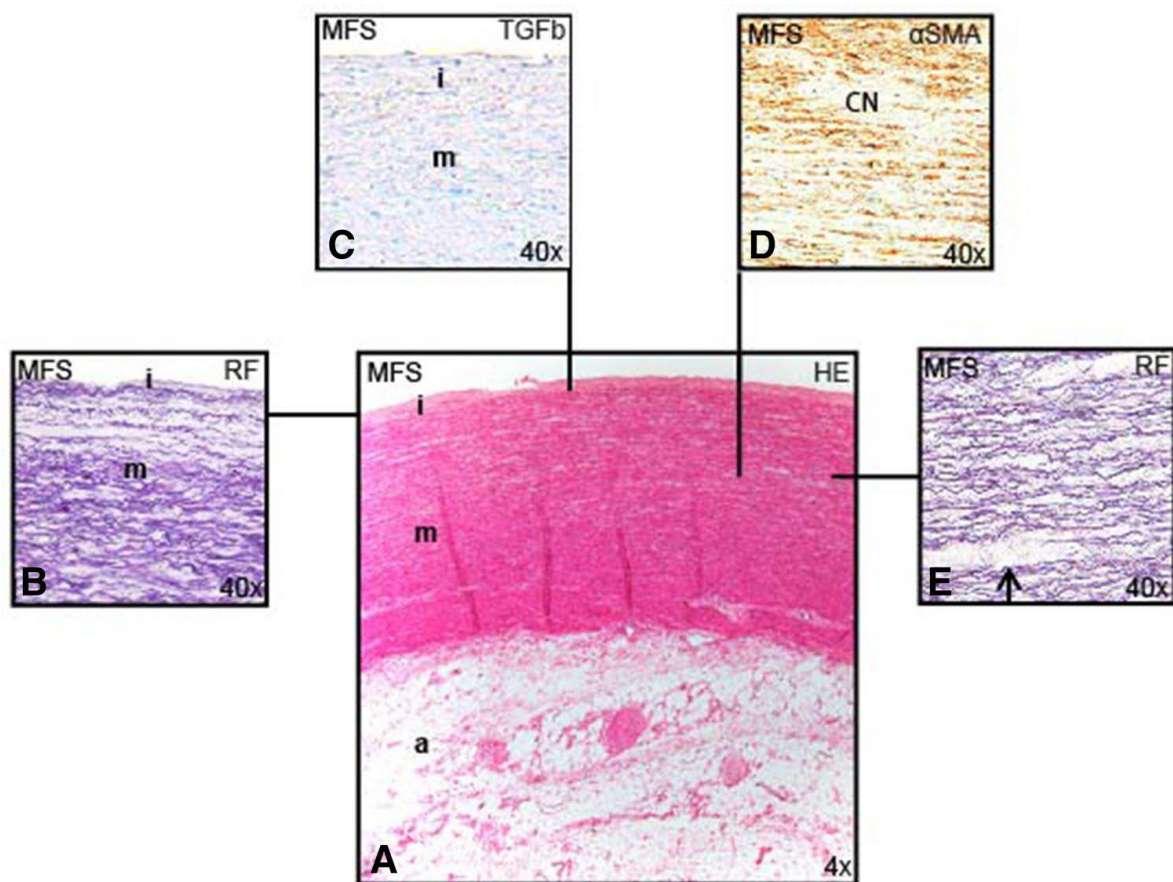


Figure 8 : Caractéristiques histologiques générales dans le syndrome de Marfan. Coupes histologiques transverses de 5 μ m colorées avec la *resorcin fuchsin* (RF), qui colore en violet les fibres élastiques et les noyaux, l'*hematoxylin-eosin* (HE) qui colore les éléments basophiles (noyaux) en bleu pour l'hématoxyline, les éléments éosinophiles (le cytoplasme et la MEC) en rose pour l'éosine et l'*alpha-smooth muscle actin* (α SMA) qui colore les protéines contractiles d'actine dans les CML.

A : vue globale de la paroi aortique d'un patient atteint de la maladie de Marfan. B. finesse la couche intinale C : expression du TGF- β D : zones de dégénérescence kystique de la media (CN :cytolytic necrosis) E : fragmentation des fibres élastiques avec élargissement des espaces inter lamellaires (flèche)

Absence de cellules inflammatoires (59).

2.2.3 Autres facteurs impliqués : Apoptose des cellules musculaires lisses et activité des métallo protéinases matricielles

Les métalloprotéases matricielles (MMP) de type 2 et 9 (MMP 2, MMP 9), connues pour leurs propriétés élastolytiques, associées aux CML semblent également impliquées dans la dégénérescence matricielle et la néoangiogenèse. De grandes quantités, sous leurs formes activées ont été retrouvées par immunomarquage dans les medias de patients atteints de la maladie de Marfan, chez les patients porteurs d'un anévrisme aortique associé à une bicuspidie aortique, ou chez les patients ayant subi une dissection aortique tandis que d'autres MMP sont sous-représentées (49)(56)(67). Il existe un déséquilibre entre la synthèse des MMP et leurs inhibiteurs TIMPs responsable du remodelage du mur aortique dans les dissections. La MMP de type 12 est considérée comme un marqueur spécifique de pathologie aortique quelle que soit l'étiologie (68).

Il s'associe chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan ou d'une bicuspidie aortique qui ont subi une chirurgie de l'aorte en comparaison à des tissus d'aortes normales, une perte des cellules musculaires lisses, contribuant à la formation de lacunes. Cette perte des CML est en partie secondaire à une majoration de l'apoptose, médiée entre autres par les MMP de type 2 (60).

Cependant, la présence de cellules inflammatoires et de marqueurs d'apoptose cellulaires soulèvent l'hypothèse de l'implication de lymphocytes T activés et macrophages dans l'élimination des CML (69). Nous avons également observés que les marqueurs de différenciation des CML (*α smooth cell actin*, SM22 α et smoothelin) étaient sous-exprimés chez les patients atteints par la maladie de Marfan ou porteurs d'une bicuspidie aortique, suggérant un phénotype immature de la cellule musculaire lisse ne remplissant pas correctement sa fonction contractile (59).

2.3 Etiologies

2.3.1 Le syndrome de Marfan et les mutations du gène *FBN1*

La moitié des patients victimes d'une dissection aortique avant l'âge de 40 ans sont atteints par la maladie de Marfan. Cela représente 5% de la totalité des patients victimes d'une dissection aortique de type A (20)(70)(43). La maladie de Marfan est une maladie génétique dont la transmission est autosomique dominante, avec une forte pénétrance mais une expression variable.

Cependant, 25% des formes sont sporadiques, sans histoire familiale, secondaires à des mutations de novo. Elle touche 1 personne sur 3000 à 5000. En dehors des présentations néonatales, il n'existe pas de corrélation entre le génotype et le phénotype.

Il s'agit d'anomalies systémiques du tissu conjonctif principalement secondaires à des mutations dans le gène *FBN1* codant pour la fibrilline 1 de la matrice extra-cellulaire.

2.3.1.1 Génétique et physiopathologie

Le gène *FBN1*, situé sur le chromosome 15q21.1, code pour la fibrilline 1, composant des microfibrilles. Son implication dans la maladie de Marfan est connue depuis 1991.(71) Il existe plus de 3 000 mutations répertoriées. Seulement 12 % de ces mutations ont été retrouvées plus d'une fois chez deux individus non apparentés (13)(72).

Il s'agit essentiellement de mutations « faux-sens » qui concernent les résidus cystéine des 47 domaines EGF-like de la fibrilline mature. Le résultat est la perte intra-domaine de pont disulfure qui altère sa structure et sa fonction.

Les mutations faux-sens référencées seraient davantage responsables des complications oculaires alors que les mutations non-sens seraient responsables des manifestations musculo-squelettiques et cutanées (73).

Deux théories existent quant à l'effet de ces mutations :

- La première est celle du « dominant-négatif ». La protéine mutée est incorporée dans le polymère de fibrilline, composé à 50% de protéines normales et 50% de protéines mutées. Elle affecte sa fonction, son dépôt et sa stabilité. Cette théorie est suggérée par l'association de la transmission dominante de la maladie, la polymérisation des monomères pour former les microfibrilles et la raréfaction de la fibrilline 1 chez les patients hétérozygotes. Dans un modèle expérimental, l'introduction d'un allèle mutant en présence de deux allèles endogènes, sauvages entraîne une réduction de l'accumulation de la fibrilline 1 dans la MEC (74).
- La seconde est celle de l'haplo-insuffisance, la synthèse de la fibrilline 1 « normale » n'est pas en quantité suffisante pour assurer son rôle convenablement. Soit une mutation « non-sens » sur l'un des deux allèles mène à un codon stop. La protéine n'est alors synthétisée qu'à 50%. Soit une mutation « faux-sens » entraîne une production insuffisante de fibrilline 1 normale. Dans un modèle de souris porteuses d'une mutation faux-sens, hétérozygote (C1039G) qui exprime le phénotype de la maladie de Marfan, l'apport exogène de fibrilline 1 permet de restaurer le phénotype chez ces souris. Ce modèle confirme que pour certaines mutations, le phénotype n'est pas secondaire à l'accumulation de la protéine mutée mais à l'insuffisance de production de la protéine normale (75).

Un modèle de souris mutées *mgR* qui sous-exprime la fibrilline 1, conduit au phénotype de la maladie de Marfan (76). Des combinaisons variables de fibrilline mutée / fibrilline normale sont responsables de différences dans la sévérité du phénotype, suggérant d'une part l'existence d'un seuil pour l'expression de la maladie de Marfan et explique d'autre part la pénétrance variable de la maladie (76).

Le défaut de synthèse de la fibrilline 1 (quantitativement ou qualitativement) entraîne un défaut de l'assemblage des fibres élastiques, structure architecturale de la paroi et une désorganisation des unités lamellaires dont résulte une instabilité de la paroi

aortique. Cela entraîne également une perte des connections entre les CML et les fibres élastiques habituellement médiées par les microfibrilles. Ces changements morphologiques des CML entraînent des changements phénotypiques, des changements de fonction, avec notamment la synthèse anormale de facteurs élastolytiques (MMP de type 2 et MMP de type 9) (77)(78).

L'analyse des tissus d'anévrismes aortiques ou de valves aortiques de patients atteints de la maladie de Marfan révèle une distribution spécifique des MMP de types 2 et 9 prédominantes au niveau des CML en bordure des zones de dégénérescence kystique, associée à la dégradation des fibres élastiques (79).

Les anomalies de la fibrilline 1 ne permettent pas à elles seules d'expliquer la variabilité phénotypique observée dans le syndrome de Marfan et certaines caractéristiques morphologiques, faisant suspecter l'implication d'autres facteurs. La raréfaction de la fibrilline 1 entraîne un défaut de séquestration du TGF- β sous sa forme liée inactive et est responsable d'une augmentation de la forme non liée du TGF- β et ainsi de l'activation de sa voie de signalisation (14).

2.3.1.2 Critères diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques de la maladie de Marfan ont été établis en 1986 par la nosologie de Berlin. En raison de l'avancée des connaissances sur la maladie, la découverte de l'implication du gène *FBN1*, ils ont plusieurs fois été revus et corrigés (80). Les derniers critères diagnostiques validés sont ceux de la nosologie de Ghent, modifiés en 2010 (81) qui appuient davantage l'importance des manifestations cardiovasculaires et notamment de l'anévrisme de la racine aortique et des manifestations ophtalmologiques telles que l'ectopie du cristallin. Ces deux critères, lorsqu'ils sont associés, suffisent à eux seuls à retenir le diagnostic de la maladie de Marfan en l'absence d'histoire familiale (81).

En l'absence de ces deux critères, une mutation du gène *FBN1* doit être authentifiée, associée à la dilatation de l'aorte OU à une ectopie du cristallin, OU à un panel de signes systémiques (score >7). (tableau 1)

Diagnostic criteria of MFS according to the Ghent-2 nosology

In the absence of family history:

1. Aortic root diameter (Z-score ≥ 2) and ectopia lentis = MFS*
2. Aortic root diameter (Z-score ≥ 2) and causal *FBN1* mutation = MFS
3. Aortic root diameter (Z-score ≥ 2) and systemic score ≥ 7 points = MFS*
4. Ectopia lentis and causal *FBN1* mutation with known aortic root dilatation = MFS

In the presence of family history:

5. Ectopia lentis and family history of MFS (as defined above) = MFS
6. Systemic score ≥ 7 points and family history of MFS (as defined above) = MFS*
7. Aortic root diameter (Z-score ≥ 2 above 20 years old, ≥ 3 below 20 years) and family history of MFS (as defined above) = MFS*

*Caveat: without discriminating features of Shprintzen–Goldberg syndrome, Loeys–Dietz syndrome or vascular form of Ehlers–Danlos syndrome

AND after *TGFBR1/2*, collagen biochemistry, *COL3A1* testing if indicated.

Scoring of systemic features of MFS

1. Wrist and thumb sign – 3 points (wrist or thumb sign – 1 point)
2. Pectus carinatum deformity – 2 points (pectus excavatum or chest asymmetry – 1 point)
3. Hindfoot deformity – 2 points (plain pes planus – 1 point)
4. Protrusio acetabuli – 2 points
5. Reduced upper segment/lower body segment ratio and increased arm/height and no severe scoliosis – 1 point
6. Scoliosis or thoracolumbar kyphosis – 1 point
7. Reduced elbow extension – 1 point
8. Facial features (3/5) – 1 point (dolichocephaly, enophthalmos, downslanting palpebral fissures, malar hypoplasia, retrognathia)
9. Pneumothorax – 2 points
10. Skin striae – 1 point
11. Myopia >3 diopters – 1 point
12. Mitral valve prolapse (all types) – 1 point
13. Dural ectasia – 2 points

The systemic features number 1–13 are used for the systemic score in the Ghent-2 nosology, where a maximum total score points of 20 points can be obtained. We number the systemic features as 1–8 and address these as “skeletal score”, and the systemic features as 9–12 and address these as “non-skeletal score”.

Maximum score 20 points ; score ≥ 7 indicates systemic involvement

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Marfan, selon la nosologie de Ghent modifiée (Loeys, 2010 (81))

Cette nosologie a été réalisée pour éviter au maximum le risque d'erreur diagnostique, pour ne pas attribuer à tort et à vie l'étiquette « maladie de Marfan » à un patient. Elle se veut également plus sensible pour le diagnostic chez les enfants, et moins coûteuse.

2.3.1.3 Atteinte cardio-vasculaire

Les aortopathies sont les complications les plus graves des syndromes de Marfan. En effet, à l'âge de 60 ans, 96% des patients mutés au niveau du gène *FBN1* ont une dilatation de l'aorte ascendante, compliquée chez 74% des patients à cet âge (82). L'incidence des dilatations et de leurs complications augmente avec l'âge. Le segment de l'aorte essentiellement concerné par la dilatation est les sinus de Valsalva, dont les mesures itératives en ETT serviront de référence au cours du suivi. Le suivi s'effectue d'abord tous les 6 mois puis annuellement selon la vitesse de progression de l'anévrisme et les facteurs de risque de dissection (83).

Les patients atteints du syndrome de Marfan ont un risque de dissection aortique pour des diamètres anévrysmaux moins élevés. Une chirurgie préventive doit être organisée pour des diamètres de l'aorte ascendante supérieurs à 50 mm (84). La chirurgie est anticipée pour des diamètres supérieurs à 45 mm, dès lors qu'il existe des facteurs de risque de dissection aortique : une vitesse de dilatation supérieure à 5 mm/an, une histoire familiale de dissection aortique prématurée (diamètre < 50 mm) ou la présence d'une insuffisance aortique significative (85).

Outre l'âge et l'hypertension artérielle, l'importance de la dilatation de l'aorte au moment du suivi initial ainsi que l'extension de l'anévrisme au-delà des sinus de Valsalva (indépendamment du diamètre) s'imposent comme des facteurs de risque indépendants de complications (DA, progression de la dilatation vers une indication chirurgicale, insuffisance aortique) (86) (87).

On constate chez les patients atteints de la maladie de Marfan une forte prévalence de valvulopathies. Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) concerne ces patients, dans 80% des cas asymptomatique. L'insuffisance mitrale est, elle, moins fréquente. Cependant, les valvulopathies mitrales atteignent rarement une indication

chirurgicale (13% avant 60 ans (82)) Une insuffisance aortique est souvent associée à la dilatation de la racine aortique (88).

Les patients atteints de la maladie de Marfan sont exposés aux risques d'arythmies ventriculaires et de mort subite. Cela concernerait jusqu'à un cinquième des adultes, la mortalité s'élève de 1 à 4% selon les séries (89). Plusieurs études se sont attachées à stratifier le risque rythmique. Parmi les facteurs de risque, on retiendra l'élévation du marqueur biologique NProBNP, la dilatation du ventricule gauche, la présence d'un prolapsus valvulaire mitral et la variation de la fréquence cardiaque après la survenue d'une extrasystole ventriculaire (90)(89)(91).

D'abord corrélée aux valvulopathies des patients atteints de la maladie de Marfan, il existe toujours un débat quant à l'existence d'une cardiomyopathie primitive en relation avec les mutations du gène *FBN1*. Le fait est qu'un quart des patients présente une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) dont un quart est associé avec une augmentation du diamètre télé-diastolique du ventricule gauche (DTDVG), sans lien évident avec la présence de valvulopathies (92)(93)(94). Ces altérations restent modérées et la FEVG moyenne des patients qui ont une dysfonction ventriculaire gauche est en moyenne de 53 % (93).

2.3.1.4 Atteinte extra-cardiaque

Les manifestations musculo-squelettiques donnent aux patients atteints de la maladie de Marfan, leur physionomie particulière et reconnaissable, liée à un allongement et à un amincissement des os : une grande taille, une grande envergure, une arachnodactylie. D'autres signes cliniques tels que la dolichostenomélie, la dolichocéphalie, la cyphoscoliose, les déformations sternales – notamment le pectus carinatum – l'hyperlaxité articulaire sont autant de signes qui caractérisent les patients atteints. (figure 9).



Figure 9 : Deux premières lignes : patiente de 15 ans atteinte du syndrome de Marfan, mutée sur le gène *FBN1*: arachnodactylie, mains et pieds de grande taille, **signe du poignet** : lorsque le poignet est entouré du pouce et de l'auriculaire, les deux doigts se chevauchent d'au moins une phalange, **signe du pouce** ou signe de Steinberg : le pouce dans la paume de la main, recouvert par les autres doigts dépasse la main d'au moins une phalange. troisième ligne : *pectus carinatum*, dolichocéphalie, (Netter, Elsevier) patiente atteinte de la maladie de Marfan, grande taille, envergure supérieure à la taille, arachnodactylie. Photos reproduites avec l'accord du docteur Isidor.

L'atteinte ophtalmologique comporte une myopie axile qui peut favoriser un décollement de la rétine ou un déplacement du cristallin. L'ectopie du cristallin ou la luxation du cristallin sont deux éléments sensibles et assez spécifiques qui constituent de forts critères diagnostiques. Certains cas d'ectopie du cristallin isolés sans histoire personnelle ou familiale de maladie de Marfan ont été rapportés comme liés à une mutation du gène *FBN1*, avec une pénétrance incomplète (95)(96). Une consultation et un suivi auprès d'un ophtalmologue sont indispensables.

Des manifestations pneumologiques sont rapportées également. De nombreuses études rapportent des pneumothorax spontanés, unilatéral ou bilatéral chez les patients atteints de la maladie de Marfan. Cela représenterait 4 à 15% des patients (97)(98). Dans une série de 5 patients atteint du syndrome, sans antécédent de grand tabagisme, indemnes de symptômes respiratoires sévères, on retrouvait chez tous des lésions histologiques d'emphysème pan-lobulaire (99). D'autre part, de grandes déformations thoraciques peuvent être responsables de syndrome ventilatoire restrictif.

L'anomalie neuro- méningée associée au syndrome de Marfan est l'ectasie durale, souvent asymptomatique. On évalue sa prévalence entre 40 et 92% selon les études (100). L'ectasie durale est très rare dans la population générale, mais on peut la retrouver également dans le syndrome de Loeys-Dietz ou le syndrome d'Ehlers Danlos. Son diagnostic est posé par l'IRM ou la TDM (101). Sa recherche est indispensable notamment avant la pose d'une anesthésie péridurale.

Vingt-cinq pour cent des patients atteints de la maladie de Marfan ont des vergetures, supposées secondaires aux défauts d'élasticité des tissus (102).

2.3.1.5 Prise en charge individuelle et familiale des patients atteints de la maladie de Marfan

La prise en charge des patients est définie par les recommandations de 2010, dont les grandes lignes sont l'éviction des efforts intenses, la thérapie par β -bloquants et la surveillance annuelle (ou bi-annuelle) par échographie de l'aorte (103). Le sport en compétition, les sports de contact ou les sports aux efforts intenses sont proscrits.

Une consultation avec un généticien est incontournable. Elle permet un examen clinique avec un regard spécialisé. Les recherches génétiques sont orientées en fonction du tableau clinique. Plus le tableau clinique est complet, plus les chances de trouver une mutation sur le gène *FBN1* sont grandes. La découverte d'une mutation peut conforter la nature génétique du diagnostic, clarifier le risque, orienter, faciliter le dépistage des apparentés familiaux, et autoriser le diagnostic anténatal. L'intérêt du dépistage familial réside dans le fait de diagnostiquer les sujets atteints – chez qui l'expression phénotypique est moins importante – et de dépister chez eux la présence ou non d'un anévrisme aortique avant la survenue de complications.

2.3.1.6 Pronostic

L'espérance de vie des patients atteints de la maladie de Marfan est plus courte que la population générale, mais l'on constate en raison d'une meilleure connaissance de la pathologie et donc une amélioration des critères diagnostiques et des progrès thérapeutiques (médicaux et chirurgicaux) une nette amélioration du pronostic de ces patients. L'âge au décès était en moyenne de 32 ± 16 ans en 1973 contre 41 ± 18 ans en 1993 (médiane de survie à 48 et 72 ans respectivement) (104). Au cours de ces 30 dernières années, l'espérance de vie d'un patient atteint a augmenté de 30 ans et atteint en 2010 deux tiers de l'espérance de patients en bonne santé (plus de 60 ans (105))(106).

Dans une étude suivant 151 patients atteints de la maladie de Marfan ayant subi 280 interventions chirurgicales cardio-vasculaires pendant une période de 16 ans, (dont

151 chirurgies de remplacement de l'aorte) la mortalité à 30 jours, 5 ans et 10 ans était respectivement de 94, 75, 56 % (107).

Le risque après une intervention chirurgicale cardiovasculaire à long terme est celui de développer de nouveaux anévrysmes concernant l'aorte ascendante ou descendante, nouveaux candidats à la récurrence d'une dissection. Ce risque est d'autant plus élevé que la première chirurgie est effectuée en urgence et non en prophylaxie (108). Ainsi, les patients atteints de la maladie de Marfan doivent bénéficier d'un suivi à vie, notamment sur le plan cardio-vasculaire.

2.3.2 Le syndrome de Loeys-Dietz et les mutations des récepteurs I et II du gène $TGF\beta$

Le syndrome de Loeys-Dietz est en apparence très proche du syndrome de Marfan et la distinction entre les deux pathologies est parfois compliquée. L'atteinte qu'elle engendre est pourtant plus sévère.

2.3.2.1 Génétique

Des mutations hétérozygotes du gène $TGF\beta R2$ ont été décrites comme impliquées dans la maladie de Marfan dite de type 2 en 2004 (109). Ces mutations se situent sur le chromosome 3 associées à un second locus, le *MFS2*.

D'autres mutations ont depuis été décrites associées à une expression phénotypique variable, potentiellement sévère telle que le syndrome de Loeys-Dietz.

Près de 300 mutations ont été décrites. Il s'agit principalement de mutations « faux-sens ».

Les mutations qui concernent le gène $TGF\beta R1$ sont plus rares. Leurs répercussions cliniques sont les mêmes. On constate cependant que les patients concernés par cette mutation subissent des dissections aortiques pour des diamètres plus élevés (110).

Plus récemment, entre 2013 et 2015, de nouvelles mutations sur le chromosome 14q24 du gène *TGFβ3* sont découvertes. L'une de ces mutations a été découverte chez 43 patients appartenant à 11 familles présentant un tableau syndromique d'anévrisme aortique, avec une forte expression phénotypique cardiovasculaire, qui contribue elle aussi à une activation de la voie de signalisation du TGFβ (111)(112).

Dans les tissus des patients mutés, on constate une augmentation du collagène, des facteurs de croissance du tissu conjonctif et de la quantité intranucléaire de SMAD 2 phosphorylé, supposant une régulation positive de la voie du TGFβ (113) (114). On observe d'ailleurs d'importantes quantités circulantes de TGF-β chez les patients atteints de la maladie de Marfan (115).

La voie du TGF-β est essentielle au développement vasculaire, mais la sur-activation de sa voie de signalisation est délétère.

En effet, l'administration d'anticorps anti TGF-β prévient et corrige la dilatation aortique et les valvulopathies mitrales dans un modèle de souris atteintes par la maladie de Marfan, de même que le traitement par un antagoniste des récepteurs 1 de l'angiotensine 2, le losartan. (cf traitement au long cours des dissections aortiques) (35).

Cette activation positive est secondaire à plusieurs facteurs selon la mutation concernée : un défaut de séquestration du TGFβ par la fibrilline 1 mutée, défectueuse (116), l'activation de la voie de signalisation intracellulaire transmise par les récepteurs TGFβR1 et TGFβR2 mutés,(117) l'activation de la voie de signalisation du TGF-β par des voies parallèles n'impliquant pas les récepteurs (114)...

Chez les souris avec une haplo insuffisance pour Smad 4 on constate une progression de la dégénérescence de la paroi aortique et la survenue de dissections aortiques. On remarque chez ces souris une élévation du taux de JNK1 (Jun-N-terminal-kinase 1) et une activation de la voie ERK. Antagoniser la JNK ou inhiber sélectivement la voie ERK 1/2 permet de restaurer les anomalies aortiques par la restauration de l'expression de SMAD 4 et l'inhibition de l'activation de la voie du TGF-β (114).

L'activation, par la voie ERK 1/2 stimule les CML à abandonner leur fonction contractile contre une fonction sécrétoire de synthèse de facteurs protéolytiques : MMP de type 2, MMP de type 9, t-PA (*tissue plasminogen activator*) et des propeptides de collagène et programme leur apoptose.

La libération des MMP dans la MEC, activées par le t-PA, entraîne un remodelage, une dégradation de la MEC.

Dans un modèle de souris Marfan chez lesquelles le gène codant pour le récepteur de type 2 du TGF- β a été inactivé, il était espéré une régulation négative de la voie du TGF- β et donc une correction du phénotype. Paradoxalement, il est observé chez ces souris un amincissement de la paroi aortique qui évolue vers la dilatation anévrysmale (118). Il en résulte en fait une diminution de la voie de signalisation SMAD mais une activation de la voie MAPK (*mitogen-activated-protein-kinases*). L'activation de cette voie est responsable d'un défaut d'interactions entre les différents éléments de la MEC et donc d'une perturbation de la fonction contractile des cellules de la media et de la production anormale de facteurs de croissance. Cette voie serait responsable des tableaux les plus sévères du syndrome de Loeys-Dietz (73)(113).

2.3.2.2 Tableau clinique

La triade clinique de la pathologie du syndrome de Loeys-Dietz (LDS) associe des anévrysmes et tortuosités artérielles, un hypertélorisme et des anomalies maxillo-faciales à type de lèvre bifide, fente palatine ou une lèvre à base large sur laquelle prédomine une crête. (figure 10)

Les manifestations cardiovasculaires sont l'anévrysme de l'aorte chez 98% des patients, à risque haut d'évolution vers la dissection, ou d'autres vaisseaux de moyen calibre (artères cérébrales, rénales ...), la communication inter-atriale (53%) (117)... On distingue deux types au sein du syndrome. Le type 1 (75% des patients atteints du LDS), en plus de l'atteinte vasculaire et musculo-squelettique, est caractérisé par l'atteinte crânio-faciale (cranosynostosis, hypertélorisme ...). Les formes associées à

des anomalies de la face sont plus sévères. Le type 2 (25% des patients) est limité à l'atteinte systémique (119).

Les manifestations oculaires sont absentes ou modérées dans le syndrome. En revanche, les manifestations cutanées sont plus importantes que dans le syndrome de Marfan associant une peau veloutée et translucide, des ecchymoses spontanées, des cicatrices hypertrophiques.

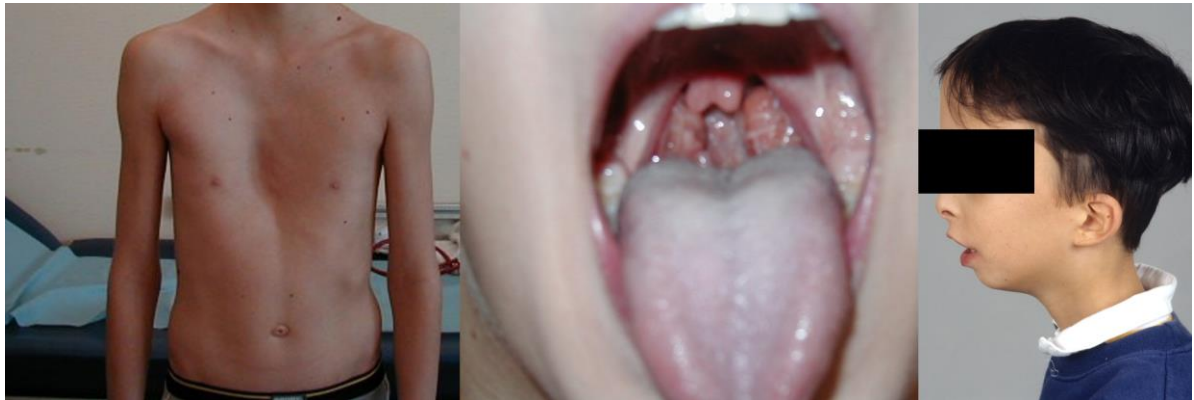


Figure 10 : Photos de patients atteints par le syndrome de Loeys-Dietz : de la gauche vers la droite : *pectus carinatum*, luette bifide, patient atteint du syndrome de Loeys-Dietz avec un rétrognathisme, une dolichocéphalie. Photos reproduites avec l'accord du docteur Isidor

2.3.2.3 Prise en charge des patients atteints du syndrome de Loeys-Dietz

En raison de la sévérité et l'agressivité de l'atteinte artérielle fréquemment observée dans ce syndrome, la chirurgie de l'anévrysme aortique est conseillée dès un diamètre de l'aorte ascendante supérieur à 42 mm (3).

Une imagerie complète de l'aorte doit être réalisée au moment du diagnostic et à 6 mois pour évaluer la vitesse de progression. En raison de l'atteinte poly-vasculaire, ces patients bénéficieront d'une évaluation annuelle par IRM de la tête aux pieds (83).

2.3.2.4 Pronostic

Le syndrome de Loeys-Dietz prédispose les patients à une atteinte vasculaire agressive et étendue. L'âge de la première chirurgie vasculaire est en moyenne de 19.8 ans. L'âge moyen du premier épisode de dissection aortique est de 26.7 ans.

Du fait des signes physiques moins apparents que dans la maladie de Marfan, le diagnostic est souvent fait à l'occasion d'une complication (dissection aortique, rupture d'anévrismes cérébraux).

La médiane de survie atteint 26 ans (120). Cependant, les taux de mortalité sont similaires chez les patients mutés sur le gène *FBN1* par rapport aux patients mutés sur le gène *TGF β R2* après diagnostic est mise en place des mesures thérapeutiques et préventives (121).

2.3.3 Mutations *ACTA2* et *MYH11* impliquées dans le fonctionnement de la cellule musculaire lisse

Les gènes *ACTA2* et *MYH11* codent respectivement pour l' α actine et la chaîne lourde β de la myosine, composants de l'ultrastructure de la cellule musculaire lisse (CML), appareil contractile de la cellule.

Les mutations du gène *ACTA2* sont imputées dans 14% des anévrismes de l'aorte thoracique ascendante. Elles entraînent un défaut dans l'assemblage des filaments d'actine et donc un défaut de contraction des CML. Ces désordres sont responsables d'une prolifération des CML, qui deviennent hyperplasiques. La prolifération des CML de la media entraîne aussi des sténoses des *vasa vasorum*. Dans le cadre de cette mutation, on constate la survenue précoce de coronaropathies et d'accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique (122).

La mutation du gène *MYH11* entraîne une raréfaction des CML secondaire à l'effet négatif de la protéine mutée. Macroscopiquement, on constate une rigidification de la paroi aortique. Le tableau clinique associe un anévrisme de l'aorte ascendante, un canal artériel perméable et la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (123).

L'analyse des tissus aortiques des individus atteints de la mutation du gène *MYH11* ou du gène *ACTA2* retrouve outre la dégénérescence de la media, dans la media des zones focales de CML hyperplasiques, avec une perte de leurs orientations.

2.3.4 Mutations du gène *SMAD 3* : syndrome anévrisme – ostéo-arthrite

Des mutations au niveau du gène *SMAD3* ont été mises en relation avec une forme d'anévrismes de l'aorte thoracique. Elles ont la particularité d'associer des anomalies ostéo-articulaires incluant les ostéo-arthrites précoces et ostéo-chondrites (124).

2.3.5 Syndrome d'Ehlers Danlos

La forme vasculaire du syndrome d'Ehlers Danlos, le type IV est rare. Elle est due à une mutation du gène du procollagène *COLA13*, dont la transmission est autosomique dominante. Elle se caractérise par une fragilité vasculaire extrême prédominant sur les artères de moyens calibres. Le risque auquel sont exposés ces patients est le risque de rupture artérielle – plus fréquemment les artères utérines ou intestinales – conduisant à des décès prématurés (médiane de survie de 48 ans). La chirurgie de la dissection aortique est très risquée en raison de la fragilité des tissus et du haut risque hémorragique (125).

Les patients atteints du syndrome d'Ehlers Danlos, dans sa forme non vasculaire présentent également des anévrismes de l'aorte dont l'évolution vers la dissection aortique est rare.

2.3.6 Anévrismes aortiques familiaux

Une étude américaine s'est attachée à mettre en évidence une forme familiale d'anévrismes aortiques ne rentrant pas dans un tableau syndromique, sans mutation des gènes connus. Elle concerne 20% des patients, suivis pour un anévrisme de l'aorte thoracique *a priori* sporadique. Il s'agit de patients significativement plus

jeunes que les patients présentant des dilatations sporadiques. La vitesse de croissance de l'anévrisme est significativement plus rapide que les cas sporadiques ou que chez les patients atteints de la maladie de Marfan. Le mode de transmission est hétérogène, majoritairement autosomique dominant sous-entendant la multiplicité, et l'hétérogénéité des gènes impliqués (126).

L'implication de facteurs génétiques est appuyée par le fait que le risque relatif de développer un anévrisme chez les apparentés du premier degré du sujet suivi pour un anévrisme aortique comparé à un groupe témoin, s'élève jusqu'à 10 chez le frère du sujet (127). Il s'agirait probablement de variants sur les gènes connus comme impliqués dans les anévrysmes (128).

2.3.7 Bicuspidie aortique

2.3.7.1 Définition et classification

La bicuspidie est une malformation congénitale de la valve aortique. Il s'agit de la présence de deux cusps au lieu de trois. La bicuspidie aortique résulte le plus fréquemment (70%) de la fusion des cusps coronaires gauche et droite.

Une classification a été établie par Sievers et al. en fonction du nombre de raphés, de leur(s) situation(s), et du statut hémodynamique de la valve. (figure 11)

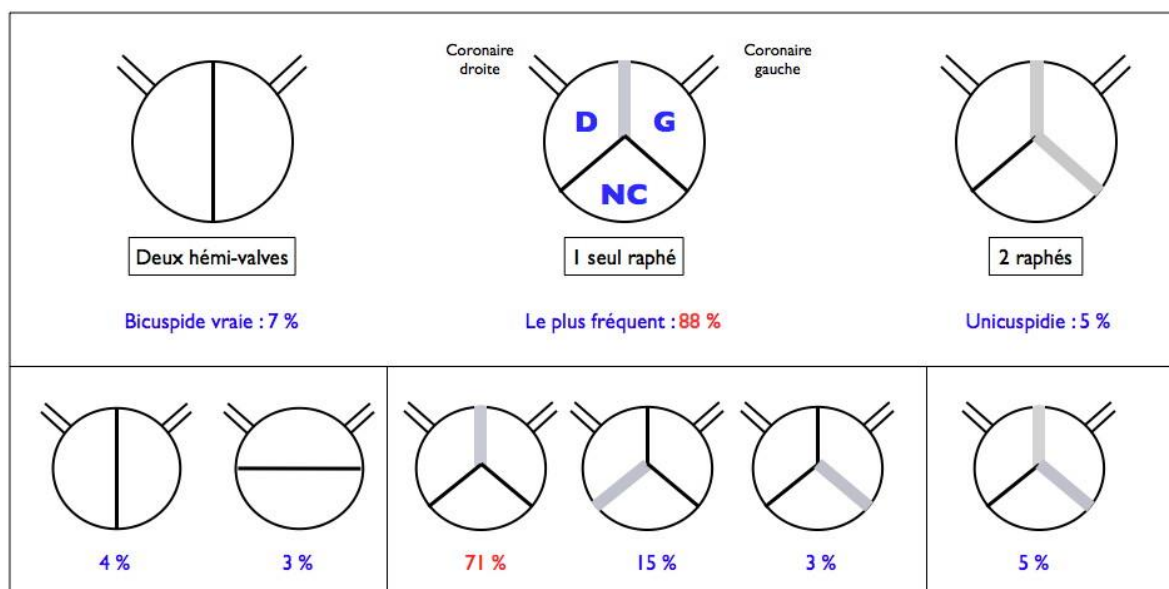


Figure 11: Classification des bicuspidies par Sievers (Sievers, J Thorac Cardiovasc Surg, 2007)

2.3.7.2 Association avec les dilatations de l'aorte ascendante

L'association entre la bicuspidie aortique et la dissection aortique est connue depuis près de 100 ans. La valve aortique est bicuspidie dans environ 5 à 10 % des cas de dissection aortique (129)(130). La prévalence de la bicuspidie n'est que de 1 à 2 % dans la population générale, suggérant le fait qu'elle soit un facteur prédictif d'anévrisme aortique plus ou moins compliqué de dissection (131).

Le risque de dissection aortique chez les patients porteurs d'une bicuspidie aortique est en effet évalué jusqu'à 18 fois supérieur à celui des patients porteurs d'une valve aortique tricuspide (132).

De plus, la bicuspidie aortique est associée entre 50 et 80 % des cas à une dilatation de la racine aortique, le plus souvent au-delà de la jonction sino-tubulaire (133). Cette dilatation ne dépend pas du statut hémodynamique de la valve (fonctionnelle, sténosante ou fuyante, quelle qu'en soit la sévérité) (134). L'aorte horizontale est rarement concernée.

Douze pour cent des patients porteurs d'une bicuspidie aortique, victimes d'une dissection aortique ont un diamètre aortique inférieur à 50 mm suggérant que chez ces patients la dissection survienne pour des diamètres moins élevés (135). Le remplacement chirurgical de l'aorte ascendante est cependant indiqué pour un

diamètre supérieur à 55 mm, ou dès 50 mm en présence de facteurs de risque (coarctation aortique, vitesse de dilatation > à 3 mm par an, antécédent familial de dissection aortique).

En l'absence de preuve véritable quant à l'efficacité d'un traitement médicamenteux dans la prévention de la dilatation anévrysmale de l'aorte ascendante, certaines équipes, par analogie avec le syndrome de Marfan, administrent des β -bloquants (3). Il s'agit d'une recommandation de classe IIa dans les recommandations américaines de 2010. (niveau de preuve C) (83).

2.3.7.3 Génétique et physiopathologie

Des formes familiales de bicuspidie aortique ont été rapportées, associées souvent à d'autres anomalies telles que l'anévrysme aortique ou la coarctation (136). Ainsi, il est indiqué de dépister les apparentés au premier degré d'un patient porteur d'une valve aortique bicuspidie (3).

La bicuspidie aortique est beaucoup plus fréquente chez les patients porteurs d'un anévrysme lié aux mutations dans les gènes *FBN1*, *TGF β R2* et *ACTA2*. L'hypothèse émise est celle d'un défaut de développement commun entre la valve aortique et la racine aortique.

On peut observer en analyse anatomopathologique une apoptose prématurée des cellules musculaires lisses de la media d'origine non inflammatoire. S'y associe une fragmentation des fibres élastiques, fragilisant la paroi aortique, qui évolue progressivement vers la dilatation (137).

2.3.8 Syndrome de Turner

Ce syndrome est secondaire à une anomalie génomique, avec le manque d'un chromosome sexuel et affecte 1 fille sur 2500 à la naissance : 45,X (monosomie X). Il entraîne une petite taille et un dysfonctionnement des ovaires. La prévalence de la bicuspidie aortique (jusqu'à 25%), de la coarctation aortique (8%), et des anévrysmes aortiques (23-33%) est plus fréquente que dans la population générale (138). Ces facteurs rendent ces patientes à risque de dissection aortique (139)(140).

2.3.9 Athérosclérose

2.3.9.1 Définition

Selon l'OMS, l'athérosclérose est une « association variable de remaniements de l'intima des artères de grand et moyen calibres, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calciques, le tout accompagné de modifications de la media ».

On distingue 5 stades. Tout d'abord, l'athérome évolue de manière asymptomatique avec l'apparition de macrophages spumeux, de stries lipidiques. Il s'agit de remaniements normaux de l'intima (types 1 et 2). Ce dépôt lipidique s'intensifie en intracellulaire et évolue en extra-cellulaire. Ces lésions intermédiaires sont pré-athéromateuses (type 3). Puis des manifestations cliniques peuvent apparaître dès lors qu'il existe des lésions d'athérome (type 4) évoluant vers la fibrose ou la calcification : fibroathérome (type 5). La lésion peut se compliquer par une ulcération, une fissuration, une érosion de plaque, une formation de thrombus au contact ou d'un hématome intra-plaque (type 6) (141).

2.3.9.2 Athérosclérose et anévrysme

L'hypertension artérielle et l'athérosclérose sont moins fréquentes chez les plus jeunes patients, avant 40 ans du registre de IRAD. Vingt-cinq pour cent de ces jeunes patients sont hypertendus à leur prise en charge à l'hôpital, contre 45% chez les plus de 40 ans ($p < 0.001$). De même, 34% d'entre eux étaient suivis antérieurement pour des problèmes d'hypertension contre 72% chez les plus de 40 ans ($p < 0.001$) La prévalence de l'hypertension dans ce groupe d'âge reste malgré tout plus importante que dans la population générale, soulignant l'importance de ce facteur de risque.

2.3.10 Coarctation aortique et cardiopathies congénitales

La coarctation aortique est une sténose localisée de l'aorte au niveau de l'insertion du canal artériel.

Les déformations aortiques résiduelles après réparation chirurgicale, et l'hypertension artérielle secondaire - d'autant plus fréquente que la réparation est tardive – fragilisent la paroi aortique à risque de dissection aortique en plus des modifications histologiques intrinsèques (142)(143).

La dilatation de la racine aortique est une caractéristique bien connue des cardiopathies conotruncales non réparées, mais actuellement le seuil d'intervention chirurgical n'est pas bien défini dans la littérature (103) (144) (145).

2.3.11 Maladies inflammatoires

Certaines vascularites sont pourvoyeuses d'aortopathies. Ces pathologies compliquées d'une atteinte artérielle sont rares.

La maladie de Takayasu ou maladie des femmes sans pouls (sex ratio à 10 – âge au diagnostic inférieur à 40 ans) touche les artères élastiques de gros calibres. Elle est responsable davantage de sténoses que d'anévrismes, et les anomalies prédominent au niveau de l'aorte descendante (146).

La spondylarthrite ankylosante est une pathologie dont l'atteinte prédominante est rhumatologique. Cependant on comptabilise jusqu'à 80% d'atteinte cardio-vasculaire, dont 50% d'insuffisances valvulaires aortiques qui évoluent indépendamment de l'activité de la maladie. On rapporte des anévrismes de l'aorte ascendante chez un quart des patients (147).

La maladie de Behçet qui associe une uvéite, une aphtose buccale, et des ulcérations génitales, comporte une atteinte vasculaire chez un tiers des patients. Elle peut toucher tous les vaisseaux : veines profondes ou superficielles, artères principalement de petit calibre. Les thrombophlébites en sont la principale manifestation. La destruction de la media peut être responsable d'anévrismes mais l'atteinte de l'aorte est inhabituelle (148).

3 MATERIEL ET METHODES

3.1 Objectif

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, et monocentrique incluant les patients de moins de 50 ans, pris en charge chirurgicalement au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes entre 2005 et 2015 pour une dissection aortique de type A aiguë. Elle vise à décrire la prise en charge à court et moyen termes des patients à l'échelle individuelle, ainsi que la prise en charge familiale.

3.2 Population

Nous avons recruté rétrospectivement 30 patients âgés de 50 ans ou moins au moment de la dissection aortique aiguë de type A entre janvier 2005 et avril 2015. Vingt-trois patients ont été inclus via les registres de la chirurgie cardio-thoracique et vasculaire de Nantes entre janvier 2009 et avril 2015. Neuf patients ont été recrutés via le service d'anatomopathologie entre février 2005 et janvier 2009.

Les critères d'inclusion sont :

- Âge inférieur ou égal à 50 ans au moment de la dissection
- Survenue d'une dissection aortique du type A de la classification de Stanford entre janvier 2005 et avril 2015
- Dissection aortique aiguë (< 24 heures)
- Prise en charge chirurgicale en urgence au CHU de Nantes

Les critères d'exclusion regroupaient les patients de plus de 50 ans, les patients chez qui on découvrait une dissection aortique de type A de façon fortuite à l'occasion d'une chirurgie d'anévrisme ou sur un examen réalisé à titre systématique, les dissections aortiques traumatiques, les patients pris en charge pour des dissections aortiques de type B, les patients non pris en charge chirurgicalement.

L'épisode de dissection aortique intéressant l'étude est celui survenu pendant la période d'inclusion. Les patients pouvaient avoir subi une dissection antérieurement à cette date.

3.3 Recueil de données

Les données ont été recueillies rétrospectivement via les dossiers cliniques des patients.

Certaines données manquantes ont été recueillies, d'autres incertaines ont été confirmées ou précisées auprès du médecin traitant du patient après un appel téléphonique. Les patients ont été appelés systématiquement personnellement après que l'on se soit assuré auprès de leur médecin traitant de leur survie.

3.3.1 Données concernant le patient

Nous avons recueilli des données démographiques incluant l'âge au moment de la dissection, le sexe, l'indice de masse corporelle, les facteurs de risque cardiovasculaires. Les antécédents personnels et comorbidités du patient ont été recueillis et notamment la connaissance antérieure à la dissection d'un anévrysme de l'aorte ascendante, d'une pathologie héréditaire du tissu conjonctif, de la présence d'une cardiopathie congénitale (coarctation aortique, bicuspidie aortique ou autre). De même, on a recueilli les éléments cliniques pouvant orienter vers une étiologie génétique : valvulopathie, notamment mitrale, (prolapsus valvulaire mitral, chirurgie mitrale), arthropathie précoce ... Le traitement médicamenteux antérieur à la dissection est recueilli.

3.3.2 Histoire de la dissection aortique

Nous nous sommes intéressés au mode de révélation de la dissection et avons évalué le délai qui séparait les premiers symptômes de l'induction de l'anesthésie.

Parmi les différents examens réalisés à la phase aiguë, les données de la TDM incluant la localisation de la porte d'entrée, l'extension de la DA, son sens de propagation et les artères efférentes atteintes ont été recueillies à partir des interprétations du radiologue qui a effectué l'examen en urgence.

Nous spécifions si une ETT, une ETO ou les deux examens ont été réalisés. Le caractère bi ou tricuspide de la valve aortique a été évalué par l'échographie préopératoire puis par les données opératoires lorsque celle-ci était décrite. Nous nous sommes intéressés à la fonction systolique des deux ventricules, au fonctionnement de la valve aortique (recueil du gradient de pression trans-valvulaire, quantification d'une fuite) aux diamètres de l'aorte ascendante (mesures de l'anneau, du diamètre au niveau des sinus de Valsalva, de la jonction sino-tubulaire, de la portion ascendante, de la crosse), à la présence ou non d'un épanchement péricardique.

Les données de la chirurgie provenaient des comptes rendus opératoires. La nature de la chirurgie réalisée était importante. On précisait si un remplacement valvulaire aortique avait été effectué, dans ce cas, par une bioprothèse ou une prothèse mécanique. La durée de la circulation extracorporelle était précisée.

L'évolution du patient à court terme était évaluée par la durée du séjour en réanimation, la durée totale de l'hospitalisation et les complications de type infectieuses, la présence ou non d'une insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque ou de la conduction, d'une insuffisance rénale avec la nécessité d'une épuration extra-rénale, de troubles ventilatoires, de complications hémorragiques nécessitant ou non une reprise au bloc opératoire, d'une mortalité per-opératoire ou précoce.

La persistance d'une dissection ou d'une dilatation de l'aorte était évaluée sur les données de la TDM de contrôle réalisée généralement au cours de l'hospitalisation.

3.3.3 Analyse anatomopathologique

Les anomalies de l'analyse anatomopathologique étaient issues des comptes-rendus disponibles dans les dossiers de chaque patient. On a notifié la présence d'une altération du réseau de fibres élastiques, la présence d'une dégénérescence kystique de la media mais aussi de lésions d'athérosclérose ou de lésions inflammatoires.

3.3.4 Analyse génétique

L'implication d'une pathologie génétique était suspectée sur un faisceau d'arguments : cliniques par la présence d'un physique évocateur ou de signes extracardiaques évocateurs d'une pathologie syndromique ou la présence d'une histoire familiale d'anévrismes, de dissections aortiques, ou sur les données de l'analyse anatomopathologie avant même la consultation de génétique et les analyses génétiques.

On relevait les patients adressés en consultation de génétique au décours de leurs accidents. On recueillait les signes cliniques évocateurs d'une pathologie syndromique constatés à l'occasion de cette consultation et enfin si des prélèvements biologiques à visée génétique étaient réalisés. On notait les mutations éventuellement identifiées.

3.3.5 Prise en charge au décours

3.3.5.1 Suivi du patient

Nous avons relevé si le patient avait été adressé en sortie d'hospitalisation dans un centre de rééducation. Le suivi cardiologique au décours était réalisé par le CHU qui a pris en charge le patient ou dans un autre hôpital ou par les cardiologues libéraux. Le traitement médicamenteux le plus récent, confirmé par le patient et /ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque sont recueillis.

Nous nous sommes informés de la mortalité à moyen et long termes auprès des médecins de famille.

Les données concernant le suivi du patient ont en grande partie été recueillies auprès du patient lui-même ou dans les comptes-rendus de consultations de suivi disponibles.

3.3.5.2 Dépistage familial

A l'occasion de l'entretien téléphonique, nous avons reconstitué pour chacun des patients un rapide arbre généalogique de leurs apparentés au premier degré et fait l'état des lieux des dépistages effectués dans la famille et de leurs résultats. Il s'agit du dépistage clinique effectué à l'occasion d'une consultation de génétique aboutissant ou non à des prélèvements à visée génétique en fonction du contexte et des résultats de mutations retrouvées chez les cas index, ainsi que le dépistage par échocardiographie d'anévrismes de l'aorte ascendante.

Les dépistages sont estimés complets si l'ensemble des parents / frères et sœurs / enfants ont pu bénéficier du dépistage. Si l'un des parents est diagnostiqué comme atteint de la pathologie, le dépistage est considéré complet si l'autre parent n'a pas bénéficié du dépistage.

4 RESULTATS

4.1 Caractéristiques de la population

Parmi les 30 patients pris en charge chirurgicalement pour une dissection aortique de type A survenue entre janvier 2005 et avril 2015 au CHU de Nantes, on note une prédominance masculine avec 83% (25/30) d'hommes. L'âge moyen au moment de la dissection est de 43.8 ± 7.5 ans [19-50]. La morphologie des patients est caractérisée par une taille moyenne de 177 ± 8 centimètres, un IMC moyen de 25.6 ± 6 kg/m².

Sept patients avaient bénéficié avant leur épisode de dissection aortique d'une consultation auprès d'un cardiologue et de la réalisation d'une échocardiographie (4 parce qu'ils étaient atteints de la maladie de Marfan, 2 en raison d'antécédents familiaux d'anévrismes et de DA. Pour l'un des patients la raison n'était pas connue). Parmi les 4 patients atteints de la maladie de Marfan, tous présentaient les critères modifiés de Ghent, la moitié d'entre eux avaient été dépistés génétiquement et présentaient une mutation du gène *FBN1*, l'autre moitié n'avait pas été dépistée. Six patients parmi les 7 dépistés (20%) étaient connus et suivis pour un anévrisme de l'aorte ascendante (5 au niveau des sinus de Valsalva, 1 de localisation non précisée au sein de l'aorte ascendante), parmi lesquels 3 étaient connus comme atteints de la maladie de Marfan. Aucun des anévrismes n'atteignait les critères chirurgicaux *stricto sensu*, sauf celui de l'un des patients atteint de la maladie de Marfan pour qui le diamètre était limité à 50 mm. Le diamètre moyen chez ces 6 patients était de 46 ± 4.9 mm.

Quatre (13%) des malades présentaient une valvulopathie mitrale dont 3 un prolapsus valvulaire mitral, 4 une insuffisance mitrale. Parmi ces derniers, une patiente avait bénéficié préalablement d'une correction chirurgicale pour une insuffisance mitrale compliquant un prolapsus valvulaire mitral.

Aucun patient ne présentait de coarctation aortique. Aucun patient n'était connu comme porteur d'une valve aortique bicuspide. Un patient était connu pour une cardiopathie congénitale à type d'atrésie pulmonaire à septum ouvert, non réparée. Aucun patient n'avait fait de dissection aortique auparavant.

Les facteurs de risque cardiovasculaires sont largement représentés dans notre cohorte avec 36 % (11/30) d'hypertension artérielle, 7% de dyslipidémie (2/30), 53 % de patients fumeurs (16/30) (dont 25% de sevrage après l'accident), 36% (11/30) de patients en surpoids (BMI>25), 23% (7/30) de patients obèses (BMI > 30). Dix pour cent (3/30) des patients ont une hérédité cardiovasculaire. Nous n'avons pas retrouvé de patient présentant des antécédents de diabète.

Un tiers des patients bénéficiaient d'un traitement médicamenteux au long cours à visée cardiovasculaire au moment de la dissection, dont 40% d'un traitement par β -bloquants, 50% d'un traitement par IEC ou ARA II.

Concernant les antécédents familiaux, 5 (17%) patients avaient au moins un apparenté, lié au premier degré, suivi pour un anévrysme de l'aorte ascendante, 4 (13%) un apparenté qui avait subi une dissection aortique, 2 (6%) patients un apparenté connu pour une bicuspidie aortique dont un associée à une coarctation (l'un de ces patients avait une valve aortique bicuspide, la valve du second n'a pas été décrite par l'imagerie ou par le chirurgien).

4.2 Histoire de la dissection aortique

4.2.1 Présentation

Les circonstances de découverte sont variables et les symptômes ressentis sont nombreux.

Le principal symptôme révélant la dissection aortique est la survenue d'une douleur thoracique chez 22 patients (soit 73%). Cinq (17%) ont présenté des douleurs abdominales, 5 (17%) un malaise dont 1 syncopal, 4 (13%) ont présenté des signes neurologiques, 6 (20%) ont présenté un tableau d'hypoperfusion périphérique (4 une ischémie des membres inférieurs, 2 des membres supérieurs, 5 un tableau de bas débit digestif), 1 (3%) des nausées, vomissements mal étiquetés et 1 (3%) une dyspnée.

Le délai moyen entre le début des symptômes et l'induction de l'anesthésie est évalué à 57 ± 107 [3-360] heures (médiane 8 heures).

Tous les cas de dissection inclus sont de type A de la classification de Stanford, avec une majorité de type 1 de la classification de De Bakey: 21 (70%). Les caractéristiques anatomiques de la dissection aortique sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des dissections aortiques				
Classifications	Stanford	A	30	100%
	De Bakey	1	21	70%
		2	9	30%
Localisation de la porte d'entrée	Aorte ascendante	total	24	80%
		Cusps aortiques	5	17%
		sinus de valsalva	16	53%
		JST	3	10%
	Aorte tubulaire		2	7%
	crosse		3	10%
	Aorte abdominale		1	3%
Extension en distalité	Aorte ascendante	total	9	30%
		TABC	4	13%
		CCG	1	3%
		ASG	1	3%
		non précisée	3	10%
	Aorte descendante	total	20	67%
		artères iliaques	17	57%
		non précisée	3	30%
	non spécifiée		1	3%
Sens de propagation	antérograde		25	83%
	rétrograde		2	7%
	bilatéral		3	10%
Faux chenal	thrombosé		3	10%
	circulant		13	43%
	non spécifié		14	47%
Artères efférentes disséquées	troncs supra aortiques	TABC	14	47%
		carotide gauche	3	10%
		carotide droite	6	20%
		ASCG	7	23%
		ASCD	4	13%
	artères rénales		3	10%
	artères mésentériques		7	23%
	artères iliaques	gauche	2	7%
		droite	1	3%
		bilatéral	7	23%
	artères coronaires		2	7%

Tableau 2 : Caractéristiques anatomiques des dissections aortiques. JST : jonction sino-tubulaire, TABC : tronc artériel brachiocéphalique, CCG : carotide commune gauche, ASCG : artère sous-clavière gauche, ASCD : artère sous-clavière droite

4.2.2 Examens réalisés à la phase précoce

Quatre-vingt-treize pour cent des dissections ont été évaluées par une TDM en coupes avec injection de produit de contraste qui a permis de poser le diagnostic et de préciser ses caractéristiques.

Les échocardiographies ont été fréquemment réalisées, 73% d'ETT, 80% d'ETO au bloc opératoire, avec l'association des deux dans 53% des cas.

On n'a noté que peu de dysfonction systolique ventriculaire gauche à la prise en charge (90% des patients avaient une FEVG > à 55%).

Deux valves aortiques étaient qualifiées de bicuspidées par l'ETO préopératoire, mais la constatation peropératoire a infirmé le caractère bicuspide d'une de ces valves. Aucune valve aortique n'était sténosante ; on remarquait 76% d'insuffisance aortique (35% de grade 1, 22% grade 2, 35% de grade 3, 8% de grade 4).

La mesure du diamètre de l'aorte était réalisée par l'échocardiographie chez 2/3 des patients. Le diamètre moyen de l'anneau était de 26.6 ± 5 mm [22-35], 47 ± 11.6 mm [30-75] au niveau des sinus de Valsalva, 43.5 ± 11.6 mm [27-60] au niveau de l'aorte ascendante, 31.7 ± 4.2 mm [27-35] au niveau de la crosse. Cinq patients présentaient un épanchement péricardique à la prise en charge (17%).

Tous les patients ont bénéficié d'un ECG dont 23% retrouvent une repolarisation anormale, sans tracé de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.

4.2.3 Prise en charge chirurgicale

Selon les critères d'inclusion, l'ensemble des patients a bénéficié d'une chirurgie dont la description détaillée est regroupée dans le tableau 3.

Trois patients ont bénéficié de la réalisation d'au moins un pontage aorto-coronarien. Pour deux d'entre eux l'artère coronaire a été pontée parce que disséquée, chez la troisième patiente le pontage a été réalisé en prophylaxie en raison d'un trajet inter-aortico-pulmonaire d'une coronaire à risque de mort subite.

Le temps de CEC moyen était de 230 ± 99 minutes.

Tableau 3: Chirurgies des dissections aortiques			
Type de chirurgie	Tube aortique sus coronaire	17	57%
	Tirone David	5	17%
	Bentall	8	27%
Second tube sur la crosse		4	13%
Réimplantation des TSA		13	43%
PAC	coronaire droite	2	7%
	IVA	1	3%
RVA	total	8	27%
	biologique	1	3%
	mécanique	7	23%

Tableau 3 : Caractéristiques des chirurgies réalisées. TSA : troncs supra-aortiques, IVA : artères interventriculaire antérieure, PAC : pontage aorto-coronarien, RVA : remplacement valvulaire aortique

4.2.4 Evolution

4.2.4.1 Au cours de l'hospitalisation

La durée moyenne du séjour en service de réanimation s'élevait à 13.3 ± 16.4 jours [1-77], la durée moyenne d'hospitalisation à 29.4 ± 16.8 jours [11-77]. La durée moyenne d'intubation était de 135 ± 208 heures.

Cinq patients sont décédés avant leur sortie d'hospitalisation. La mortalité peropératoire s'élève à 3% (1/30), la mortalité avant la sortie de l'hospitalisation à 17% (5/30) (attribuée dans au moins 2 cas à une rupture aortique, prouvé par autopsie dans l'un des 2 cas).

Concernant les complications, 5 patients ont été repris chirurgicalement dans les 48 heures post-opératoires pour un épanchement péricardique compressif. Pour l'un des patients nous avons profité de cette ré-intervention pour implanter un stimulateur cardiaque épicaudique pour des troubles de la conduction de haut grade. Au-delà des 48 heures, 2 patients sont retournés au bloc opératoire pour une désunion de la cicatrice de Scarpa.

Parmi les autres complications recensées au cours de l'hospitalisation, on retient 60 % (18/30) de troubles ventilatoires (atélectasies, épanchements pleuraux ...) ; 47% (14/30) d'insuffisance rénale aigüe (dont 60% ont nécessité une épuration extra-

rénale) ; 50% d'infections (15/30) (87% broncho-pulmonaires, 20% digestives ; 7% urinaires) ; 10% (3/30) de complications ischémiques (digestives et ischémies de membre) ; 30% (9/30) de complications neurologiques (3 lésions cérébrales ischémiques, 1 hématome cérébral, 1 neuropathie périphérique, 1 delirium, 4 confusions) ; 10% (3/30) d'insuffisance cardiaque ; 17% (5/30) de troubles du rythme (3 flutters atriaux, 2 fibrillations atriales) ; 10% (3/30) de troubles de la conduction (dont un patient implanté d'un stimulateur cardiaque définitif).

4.2.4.2 Après la sortie de l'hôpital

Cinquante-sept pour cent des patients ont bénéficié d'une rééducation cardiovasculaire à la sortie de l'hospitalisation, dans le CHU de Nantes et ses centres partenaires : centres de Machecoul, Maubreuil, la Tourmaline et Cardiocéan. Un patient est décédé au décours de l'hospitalisation dans un délai de 59 jours d'une cause inexpliquée. La mortalité globale s'élève au terme de ces 10 années de suivi à 23%.

Quatre-vingt-quinze pour cent des patients qui ont survécu à l'épisode de dissection aortique (19/20) ont un suivi cardiologique régulier. Nous n'avons pas l'information pour 3 patients.

Le suivi ultérieur est en grande partie réalisé par les cardiologues du CHU qui ont pris en charge le patient (47%) mais aussi par les centres hospitaliers départementaux et cliniques (33%) ou par les cardiologues libéraux (9%) ou ont un suivi mixte partagé entre l'hôpital et la cardiologie libérale (9%). Un patient n'avait plus de suivi auprès d'un cardiologue, et nous n'avons pu retrouver la trace d'un autre patient.

Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont bénéficié de la TDM dans le cadre de leur suivi (TDM de moins de 18 mois). A l'occasion des TDM de suivi, on constate chez 18 patients (60%) une dissection résiduelle avec la persistance d'un faux chenal en aval du montage chirurgical. Il n'y a pas de plicature sur les montages chirurgicaux réalisés.

Le traitement par β -bloquants a été prescrit à la sortie d'hospitalisation chez 100% des patients. Le reste du traitement à la sortie comprenait 68% d'IEC/ARAII, 59% d'inhibiteurs calciques, 32% de diurétiques thiazidiques, 9% de diurétiques de l'anse,

4.5% de diurétiques épargneurs potassiques, 27% d'antihypertenseurs d'action centrale.

Le traitement anti-coagulant a été prescrit chez 7 patients (32%), dont 5 pour une prothèse valvulaire mécanique, 2 pour des troubles du rythme supra-ventriculaires. Le traitement antiagrégant a été prescrit chez 7 (32%) patients et les statines chez 8 patients (36%) patients, dont 3 en association avec les antiagrégants. Il a été nécessaire d'implanter un stimulateur cardiaque chez un patient (3.5%).

Quatre patients ont été réopérés à distance de l'épisode aigu d'une chirurgie aortique (17% des patients survivants) : un d'une chirurgie de Bentall pour une évolution anévrysmale de l'aorte proximale dans un contexte de bicuspidie (à 7 ans de la DA), l'une d'un remplacement valvulaire aortique par une prothèse valvulaire mécanique (à 9 ans de la DA) pour une insuffisance aortique, l'un d'une chirurgie de Tirone David pour une évolution anévrysmale proximale (à 1 an de la DA) puis d'une chirurgie selon la technique « *elephant trunk* » pour une dissection aortique chronique et anévrysme de l'aorte descendante (à 5 ans de la DA), enfin, un patient a été opéré avec mise en place d'une prothèse aortique thoracique et pontages des troncs supra-aortiques pour une endofuite proximale de la prothèse thoracique.

4.3 Analyse anatomopathologique

Une fragmentation des fibres élastiques est constatée chez 14 (47%) patients, une raréfaction des fibres élastiques chez 7 (23%) patients. Il existe des altérations focales du réseau élastique chez 5 patients (17%).

La présence de lésions de dégénérescence kystique de la media est relevée chez 13 (43%) patients orientant plus fortement vers une anomalie constitutionnelle du tissu élastique. Chez ces 13 patients, la maladie de Marfan était connue chez 3 d'entre eux, une pathologie génétique était suspectée après consultation chez le généticien chez un patient supplémentaire. A l'inverse, on observe des lésions de dégénérescence kystique chez 50 % des patients chez qui une pathologie génétique était confirmée ou suspectée.

D'autres anomalies sont observées : 57% (17/30) de zones d'imbibition en mucopolysaccharides, associées à la formation de véritables pseudo-kystes chez 9

patients (30%), 27% (8/30) de diminution ou raréfaction des cellules musculaires lisses.

Des lésions d'athérosclérose existent chez 37% des patients (dont 45% discrètes, 45% modérées, 10% marquées)

4.4 Données génétiques

4.4.1 Concernant le patient

Au décours de l'épisode de dissection aortique, on a suspecté chez 12 (40%) patients une implication génétique à la dissection aortique sur les données des antécédents familiaux ou sur les données de l'examen clinique des cardiologues qui les ont pris en charge.

Parmi ces 12 patients, 4 sont décédés (3 au cours de l'hospitalisation, 1 dans les 2 mois suivants sa sortie d'hospitalisation). Les 8 autres patients ont été de ce fait adressés en consultation de génétique.

Parmi eux, 4 patients (17%) étaient connus porteurs de la pathologie de Marfan avant l'épisode de dissection aortique et tous ont été pris en charge par un généticien (2 au CHU de Nantes, 1 à l'hôpital d'Angers, 1 à l'hôpital Bichat à Paris). Tous répondaient aux critères de Ghent modifiés. Deux d'entre eux avaient bénéficié de prélèvements biologiques à visée génétique, avec pour chacun une mutation sur le gène *FBN1*. Chez une patiente, aucun prélèvement n'avait été effectué à l'époque devant la certitude diagnostique sur les éléments de la clinique. Enfin, pour le dernier patient, nous n'avons pu retrouver de résultat le concernant.

Pour les 4 autres patients (13%), on suspectait une implication génétique sur des données cliniques essentiellement. L'examen clinique par le généticien chez ces patients a conclu à une possible implication génétique chez chacun d'entre eux. Les prélèvements biologiques ont permis de mettre en évidence une mutation hétérozygote sur le gène *FBN1* chez un patient, un variant possiblement pathogène sur le gène *FBN1* chez le deuxième patient. Les résultats sont en attente chez le troisième patient. Enfin, chez le quatrième patient, les recherches génétiques portant sur le gène *FBN1* et sur le gène *TGFβ-R2* (locus *MSF2*) sont revenues négatives.

Au total, 13 patients (43%) (dont 5 patients chez qui l'évaluation clinique initiale n'orientait pas vers une étiologie génétique) ont bénéficié d'une consultation auprès d'un médecin spécialiste généticien. Cette consultation a abouti à des prélèvements génétiques chez 9 d'entre eux, soit dans 70% des consultations. Chez les 8 patients sus-cités, il existe des arguments cliniques en faveur d'une pathologie génétique : 8 patients avec des anomalies staturales, 7 avec des anomalies musculo-squelettiques, 4 avec des anomalies ophtalmiques, 2 avec des anomalies cutanées (vergetures, stries cutanées), 1 patient avec de l'arthrose précoce. Chez le patient qui présentait une symptomatologie d'arthropathies précoces, la recherche de mutation du gène *SMAD 3* est revenue négative, mais on a finalement mis en évidence une mutation du gène *FBN1*.

Chez les 5 autres patients adressés en consultation (pour 4 d'entre eux du fait de la présence d'anomalies douteuses à l'examen anatomopathologique, pour l'un d'entre eux en raison d'une bicuspidie aortique familiale), l'examen clinique n'a pas révélé d'anomalies. Trois ont bénéficié de prélèvements : 2 analyses sont en attente de résultat (sur le gène *FBN1* et sur le gène *NOTCH1* chez le patient porteur d'une bicuspidie), 1 prélèvement a été abandonné par le laboratoire parisien en raison du caractère sporadique de l'anévrisme sans histoire familiale, sans argument clinique pour une pathologie génétique et en l'absence de signes physiques.

Ainsi, dans notre cohorte, 3 patients ont une mutation connue comme pathogène sur le gène *FBN1*, 1 autre a un variant probablement pathogène sur ce même gène. Une patiente n'a pas subi de prélèvements génétiques devant un diagnostic clinique estimé certain. Une analyse a été arrêtée. Deux résultats d'analyse sont encore à ce jour en attente, les délais pour obtenir des résultats pouvant atteindre jusqu'à plusieurs années.

4.4.2 Concernant la famille

La maladie de Marfan est suspectée ou confirmée chez au moins un apparenté du premier degré chez 7 des 30 familles des patients (23%) (chez 5 familles avant l'épisode de dissection, chez 2 familles, après l'épisode de dissection).

En ne prêtant attention qu'aux patients pour lesquels l'information était disponible, le dépistage de l'ensemble des apparentés au premier degré (parents, frères et sœurs, enfants) des patients ayant survécu à la dissection aortique sur le plan clinique (à l'occasion d'une consultation avec un généticien) n'est complet que dans 8% (1/12) des familles (16% (3/19) pour les parents, 11% (2/18) pour la fratrie, 28% (4/14) pour les enfants).

Il en est de même pour le dépistage échographique réalisé de manière exhaustive dans seulement 33% (4/12) des familles (50% (10/20) pour les parents, 53% (9/17) pour la fratrie, 43% (6/14) pour les enfants).

Dans 6 familles (20%), au moins un membre de la famille a bénéficié d'une consultation de génétique. Chez 5 d'entre elles, un ou des apparentés ont été dépistés comme positifs. Dans 3 familles la consultation a abouti à des prélèvements génétiques : chez l'une d'elle après avoir identifié une mutation chez le propositus (résultats en attente) ; dans les 2 autres familles, les recherches ont été effectuées malgré l'absence de mutation identifiée chez le propositus (1 résultat négatif, 1 en attente).

Chez 11 familles (37%) de patients de la cohorte, un dépistage échographique a été pratiqué chez au moins un apparenté. Celui-ci a révélé dans 6 familles (54%) au moins un cas d'anévrisme de l'aorte.

4.4.3 Evolution des pratiques entre 2005 - 2010 et 2011-2015

Dix-huit patients ont été pris en charge entre 2005 et 2010 (dont 3 sont décédés), 12 (dont 4 sont décédés) entre 2011 et 2015.

A l'échelle individuelle, 40% (6/15) des patients ont accédé à une consultation de génétique entre 2005 et 2010. Soixante-quinze pour cent (6/8) y ont accédé entre 2011 et 2015, un patient est en attente d'une prise en charge par un généticien.

Si l'on s'intéresse uniquement aux données disponibles, recueillies auprès du patient au cours des appels téléphoniques, il semblerait que les familles des patients qui ont subi à un âge jeune une dissection aortique n'aient eu pas davantage accès aux dépistages clinique et échographique pendant la période 2011 à 2015 comparativement à la période 2005 à 2010.

De 2005 à 2010, concernant la consultation de génétique, le dépistage est complet chez 17% (2/12) des parents, chez 18% de la fratrie (2/11), 25% des enfants (2/8).

De 2011 à 2015, le dépistage génétique est complet chez 14% des parents (1/7), 0% de la fratrie (0/7), 33% des enfants (2/6).

Si l'on exclut les patients connus antérieurement pour un syndrome de Marfan, sur la période 2005-2010, 5 apparentés issus d'une même famille ont bénéficié d'une consultation de génétique contre 5 apparentés issus de 3 familles différentes entre 2011 et 2015.

Concernant le dépistage par ETT, le dépistage est complet chez 42% (5/12) des parents entre 2005 et 2010, 54% (6/11) chez la fratrie, 50% (4/8) chez les enfants. En comparaison, de 2011 à 2015, 63% (5/8) des parents ont eu un dépistage ETT complet, 50% (3/6) de la fratrie, 33% (2/6) des enfants.

Si l'on exclue les patients connus antérieurement pour un syndrome de Marfan, sur la période 2005-2010, 20 apparentés issus de 5 familles ont bénéficié d'un dépistage par échocardiographie contre 21 apparentés issus de 7 familles différentes entre 2011 et 2015.

5 DISCUSSION

La dissection aortique est une pathologie souvent fatale, dont le diagnostic et la prise en charge en urgence constituent un véritable défi.

Notre étude concerne la prise en charge des patients de moins de 50 ans victimes d'une dissection aortique de type A. En 2004, une étude s'intéressant aux patients issus de l'« *International registry of aortic dissection* » compare la présentation clinique et les facteurs de risque de dissection aortique dans la population des moins de 40 ans comparée à la population des plus de 40 ans (43). Cette limite d'âge semble arbitraire et n'est pas justifiée dans l'étude. Les patients âgés de moins de 40 ans représentent seulement 7% (68/951) des patients inclus dans ce registre pour une dissection aortique de type A. La moyenne d'âge de survenue d'une dissection aortique se situe en effet dans les tranches d'âge plus élevées (62 ± 14.4 ans, dans le registre de l'IRAD en 2015 (20)). Les patients atteints de la maladie de Marfan ou porteurs d'une bicuspidie aortique sont ciblés par cette limite d'âge et l'on écarte au maximum l'étiologie athéromateuse. La prévalence de la dissection aortique de type A chez les sujets de moins de 40 ans étant faible au CHU de Nantes, 1.5 /an soit 5 patients sur la période d'inclusion, nous avons élargi notre analyse aux patients de moins de 50 ans pour des raisons d'effectif.

Les patients pris en charge pour une dissection aortique aiguë se présentent avec un ensemble de signes cliniques et symptômes qui peuvent mimer un syndrome coronarien aigu, une embolie pulmonaire... Tout comme dans la littérature, le principal symptôme révélant la dissection aortique est la douleur thoracique présente chez 73 % des patients de l'étude (85% dans l'étude de l'IRAD 2015 (20)). Par ailleurs, 19% des patients victimes d'une DA de type A du registre se présentent avec un épisode de syncope, 31% avec une abolition des pouls en périphérie.

Comme décrit par l'étude de 2015 de l'IRAD, avec l'évolution des pratiques, on a grandement recours à la TDM pour confirmer le diagnostic évoqué cliniquement. Cette imagerie en coupes a été réalisée chez 93% des patients de l'étude contre 73% dans la littérature (20). Cet examen en coupes fines a une bonne résolution spatiale, une grande disponibilité, des algorithmes pour limiter la dose irradiante et

un coût raisonnable faisant de lui un examen de choix. En plus de confirmer le diagnostic, il permet de préciser l'extension de la DA et d'orienter éventuellement le geste chirurgical. Actuellement, de nouvelles modalités telles que le « modèle multidimensionnel » (reconstruction en 3 dimensions à partir des images de la TDM) permettent d'accompagner le geste chirurgical, dont on sait que la morbidité et la mortalité sont un élément capital (149). Il permet en effet de déterminer avec une grande précision la localisation de la porte d'entrée de la dissection et de guider la canulation de l'aorte ascendante.

La chirurgie en urgence, critère d'inclusion de notre étude a montré sa supériorité comparée au traitement médical, même en cas de présentation défavorable. Ces résultats sont plus évidents au cours du suivi à long terme. La mortalité à un mois est abaissée à 30% contre 90% si l'on a fait le choix d'un traitement conservatif (150). Le coma, l'état de choc, la tamponnade, l'ischémie coronaire ou périphérique, l'accident ischémique cérébral sont autant de facteurs qui demeurent des facteurs de risque de mortalité post-opératoire. En effet chez 526 patients issus de l'IRAD en 2005, les patients qui présentaient l'une de ces complications à la prise en charge avaient un taux de mortalité intra-hospitalier doublé comparé aux autres (31 vs 16%) (41).

La prévalence de l'insuffisance aortique est fréquente dans les dissections aortiques de type A, 76% dans notre étude, 33% de grades 3 et 4. Elle est le plus souvent fonctionnelle associée avec une valve aortique morphologiquement normale permettant de l'épargner (26% de remplacement valvulaire aortique dans notre étude). Dans une étude de 2012, qui analysait 208 patients pris en charge chirurgicalement pour une dissection aortique aiguë de type A, la mortalité hospitalière était identique si l'on procédait à une chirurgie de Yacoub, de Tirone David ou de Bentall. A moyen terme (3 ans), la nécessité d'une ré-intervention sur la valve aortique n'était pas différente chez les patients qui avaient bénéficié d'une chirurgie de Yacoub ou de Tirone David et la mortalité dans ces 2 groupes n'était pas différente de celle des patients qui avaient bénéficié d'un remplacement valvulaire associé (151). Il est préférable de remplacer la racine aortique si la dissection concerne au moins un des sinus de Valsalva, sans quoi il existe un risque d'évolution vers un anévrisme des sinus de Valsalva et la récurrence d'une insuffisance aortique (3).

L'extension de la réparation est un autre débat (152). Le remplacement isolé de l'aorte ascendante ou d'une hémi-arche ferme la porte d'entrée de la DA mais laisse en aval un faux chenal.

L'un de nos patients a bénéficié d'une chirurgie complémentaire « *frozen elephant trunk* » à 5 ans de la chirurgie en urgence, dont le but a été de décompresser le vrai chenal avec mise en place d'une prothèse au niveau de l'aorte thoracique descendante. L'intérêt d'une telle chirurgie à la phase aigüe et de fermer une porte d'entrée plus distale et de dépressuriser le vrai chenal par la mise en place d'une prothèse supplémentaire au niveau de l'aorte ascendante de l'arche ou de l'aorte thoracique descendante. Cette chirurgie est techniquement plus complexe, prolonge l'intervention, à risque accru de complications neurologiques mais offre l'avantage d'une réparation complète (153).

Malgré tous les progrès réalisés sur les plans diagnostique et thérapeutique, dans notre étude, le taux de mortalité reste conséquent – mais similaire aux taux décrits dans la littérature – à 23% de la période opératoire jusqu'à 3 mois post-opératoire et reste stable avec 10 ans de recul dans notre étude. Le taux de mortalité ne semble pas dépendre de l'âge chez les patients victimes d'une dissection aortique de type A, de l'ordre de 23 % dans l'étude de l'IRAD de 2004, identique dans les groupes des moins et plus de 40 ans (43). Pourtant, l'âge avancé est généralement associé à un taux de mortalité plus élevé. Dans l'étude de Schoenrath en 2015, qui inclut 445 patients pris en charge chirurgicalement pour une dissection aortique de type A, l'âge s'impose comme un facteur de risque de mortalité du fait du plus grand nombre de comorbidités chez les patients âgés (154). L'hypothèse soulevée par l'équipe de Januzzi qui a mené l'étude « IRAD 2004 » quant à ces taux de mortalité identiques chez les patients jeunes sans comorbidité et chez les patients âgés souvent poly pathologiques est celle d'une altération plus importante du tissu aortique chez les jeunes patients, de laquelle résulte une dissection plus étendue et donc plus compliquée à réparer d'un point de vue technique par la chirurgie.

Dans l'étude de Schoenrath, d'autres facteurs préopératoires – altération de la fonction rénale, altération de la fonction systolique du ventricule gauche – et péri-opératoires – durée du clampage aortique, durée de la perfusion cérébrale – s'imposent comme des facteurs de risque de mortalité (154). L'insuffisance rénale

post-opératoire directement liée à la fonction rénale préopératoire, contribue non seulement à une morbidité majeure (durée d'hospitalisation en réanimation, infections) mais également à la mortalité. Dans notre cohorte, on recense 47% (14/30) de complications rénales dont 64% des patients qui ont nécessité d'une épuration extra-rénale. Parmi ces 14 patients, 5 (36%) sont décédés, d'où l'importance de préserver avec attention la fonction rénale.

L'évolution de la mortalité après une telle chirurgie en urgence tend à diminuer au cours des années comme en témoigne l'étude de Bekkers qui étudie les résultats à long terme (réopérations et mortalité) des interventions effectuées en urgence chez 232 patients pour une DA de type A entre 1972 et 2011 (155). Ces résultats sont corroborés par les données d'évolution de 17 années de l'étude de l'IRAD 2015 où l'on constate une diminution du taux de la mortalité intra-hospitalière chez les patients pris en charge pour une DA de type A de 31 à 22% entre 1995 et 2013 (20). Ces progrès sont dus en partie à l'amélioration des techniques diagnostiques et aux progrès de la chirurgie.

Les patients inclus dans notre étude devaient avoir bénéficié d'une chirurgie à la phase aigüe. Mais il est important de savoir que l'évolution sans chirurgie est bien plus péjorative. Dans une étude publiée en 1991, la dissection aortique de type A traitée médicalement chez 60 patients mène au décès dans 57% des cas à 2 semaines, 66% à 5 ans, 72% à 10 ans (156). Dans l'étude de l'IRAD 2015, on constate un taux de mortalité intra-hospitalière de 19.8% en cas d'une prise en charge chirurgicale contre 56.8% si l'on opte pour un traitement médical (20).

Probablement du fait de l'âge d'inclusion choisi, nous avons dans notre cohorte 1/3 des patients qui présente des lésions d'athérosclérose (dont la moitié discrètes). Ceci confirme la forte prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires (36% d'HTA, 53% de patients tabagiques, 36% de patients avec un IMC > à 25).

La présence de lésions de dégénérescence kystique de la media chez les patients de notre étude semble peu sensible et surtout peu spécifique d'une pathologie génétique du tissu conjonctif. En effet, chez les 4 patients connus comme atteints par la maladie de Marfan avant l'épisode de dissection aortique, 2 (50%) présentaient des lésions de medianécrose et inversement chez les 13 patients chez qui l'on a

relevé des lésions de medianécrose, on retenait chez moins d'un tiers d'entre eux une implication génétique.

Il serait intéressant de tenter d'identifier des corrélations entre les constatations de l'examen anatomopathologique et les données de la génétique. Cependant, le faible effectif de la cohorte, la faible diversité des pathologies génétiques représentées (uniquement des syndromes de Marfan) et des mutations en cause (uniquement des mutations du gène *FBN1*) ne permettent pas d'étudier un tel lien.

Les sujets de moins de 50 ans victimes d'une dissection aortique sont concernés par les maladies héréditaires du tissu conjonctif qui fragilisent la paroi aortique. Parmi elles, la maladie de Marfan, la plus fréquente, concerne 20% (diagnostic certain) à 27 % (dont diagnostic suspecté) des patients de notre cohorte. Dans l'étude menée par l'IRAD en 2004, elle concerne un patient sur deux victime d'une dissection avant 40 ans (20). Cette différence s'explique par l'âge d'inclusion choisi car 73% des patients de notre cohorte ont entre 40 et 50 ans. Dans notre cohorte, la moyenne d'âge au moment de la DA des patients chez qui le syndrome de Marfan est confirmé est de 35.2 ± 10 ans, 38 ± 10 ans chez les patients chez qui il est confirmé ou suspecté contre 44.2 ± 5 ans chez les autres.

De ce fait, l'ensemble des patients ayant subi un tel accident en deçà de l'âge de 50 ans, en dehors d'une cause évidente, de type cardiopathie congénitale, doit être adressé en consultation auprès d'un généticien. Cette consultation permet avec un œil spécialisé de déterminer l'ensemble des signes cliniques qui peuvent orienter vers une pathologie génétique, syndromique ou même de poser un diagnostic étiologique. Cet examen oriente les analyses génétiques à réaliser. Il est important de souligner que le diagnostic de la maladie de Marfan est une démarche essentiellement clinique. Une fois le diagnostic posé, la caractérisation de la mutation n'impacte pas le suivi à l'échelle individuelle et ne prédit pas l'évolution ou la gravité de la maladie (157). La recherche génétique à l'échelle individuelle permet de confirmer un diagnostic clinique incertain, mais l'absence de mutation identifiée n'exclut pas le diagnostic. Son utilité réside surtout à l'échelle familiale (158).

En cas de suspicion d'une implication génétique, notamment sur les données de l'examen anatomopathologique, ou par la présence d'une histoire familiale, et en l'absence d'orientation diagnostique précise, on réalise en première intention la

recherche de mutations sur le gène *FBN1*, le plus fréquemment impliqué (159). En effet, une mutation du gène *FBN1* est présente chez 90 % des patients chez lesquels on retient cliniquement le syndrome de Marfan (103). Devant la présence de signes cliniques évocateurs d'une mutation donnée (par exemple des arthropathies précoces), les explorations sont orientées d'emblée (dans ce cas notamment, la recherche d'une mutation sur le gène *SMAD 3*). Par ailleurs, il existe un grand nombre de mutations connues et impliquées dans les anévrysmes de l'aorte ascendante, et il en existe probablement de nombreuses qui ne sont pas encore connues.

Dans notre étude, 56 % des patients sont adressés en consultation de génétique au décours de la prise en charge en urgence. Cette démarche n'est pas systématique et on peut lire dans les comptes rendus d'hospitalisation qu'en l'absence d'argument en faveur par l'examen clinique et par les données de l'examen anatomopathologique, les patients ne sont volontairement pas adressés en consultation de génétique. Or, nous avons montré précédemment que les données de l'examen anatomopathologique semblent peu spécifiques pour écarter une implication génétique avec certitude. On observe cependant, du fait de la meilleure connaissance des pathologies impliquées et de leurs mécanismes, une progression intéressante, si l'on compare les années 2005-2010 et 2011-2015, avec davantage de consultations auprès d'un médecin généticien en vue d'un dépistage individuel (40 *versus* 75%).

L'ensemble des mutations diagnostiquées dans la cohorte de patients concerne le gène *FBN1*. Ceci s'explique par la plus grande prévalence de la maladie de Marfan (50% des patients qui ont eu une DA de type A avant 40 ans, IRAD 2004 (43), 4.5 % de la population globale victime d'un DA de type A dans le registre IRAD 2015 (20)) et l'absence dans notre cohorte d'éléments cliniques forts orientant vers une autre étiologie - hormis la présence d'arthropathies chez l'un des patients chez qui il a finalement été mis en évidence une mutation du gène *FBN1*.

Une patiente de la cohorte connue atteinte de la maladie de Marfan avant l'épisode de dissection, qui présentait les critères de la nosologie de Ghent avant sa révision en 2010 n'a pas été prélevée à visée génétique. Le diagnostic clinique ne faisait pas de doute. L'intérêt de revoir cette patiente en consultation et d'effectuer des analyses

génétiques réside en la possibilité d'offrir un dépistage familial orienté, et éventuellement de proposer un diagnostic anténatal génétique. Néanmoins, compte-tenu de ses antécédents de DA et de la prothèse valvulaire mécanique aortique, la grossesse chez cette patiente est non recommandée sur le plan médical.

Dans le syndrome de Marfan, il est prouvé que la présence d'un tableau clinique complet augmente la rentabilité du dépistage génétique et la probabilité de trouver une mutation (160). C'est pourquoi, devant l'absence d'arguments cliniques pour une pathologie génétique syndromique, certains patients n'ont pas été prélevés en vue d'analyses. Le laboratoire de l'hôpital Bichat a interrompu des analyses génétiques chez un patient qui présentait un cas de dissection sporadique, sans anomalie à l'examen clinique et sans histoire familiale. Cette façon de procéder va certainement évoluer avec l'émergence en 2015 de nouvelles techniques : *next generation sequencing* (NGS) et *comparative genomic hybridization* (CGH) qui permettent de détecter des mutations sur 10 gènes impliqués dans les anévrismes héréditaires de l'aorte thoracique en un seul temps. Cent soixante-quinze patients porteurs d'un anévrisme aortique familial se sont soumis aux tests, 18 avaient une mutation pathogène (dont 72% du gène *FBN1*), 32 un variant de signification indéterminée. A terme, d'autres gènes seront inclus dans ces analyses et des variants seront re-classifiés Cette technique va permettre l'analyse de plusieurs gènes en un temps moindre (161).

Le centre de référence français de la maladie de Marfan siège à l'hôpital Bichat à Paris. Les activités diagnostiques, sont développées dans son laboratoire de recherche INSERM (158). Après extraction de l'ADN, les 65 exons du gène *FBN1* codant pour la fibrilline 1 sont analysés base à base à la recherche d'une mutation. Cette technique est longue, peu automatisée avec un certain taux d'échec. Ainsi du fait d'une part, de la centralisation des analyses à Paris, et de l'importance du gène, le délai moyen pour l'obtention d'un résultat est de 24 mois, et peut atteindre plusieurs années.

L'association entre la bicuspidie aortique et la dilatation anévrysmale de l'aorte ascendante est bien connue et démontrée. Elle concerne 2 patients de la cohorte, dont un patient chez qui le frère est atteint de la même malformation. Dans l'étude IRAD 2004, la prévalence de la bicuspidie aortique est statistiquement supérieure

chez les patients de moins de 40 ans (9%) que chez les patients de plus de 40 ans (1%) (43).

Dans une étude publiée en 2015, suivant 115 patients porteurs d'une bicuspidie aortique inclus entre 2005 et 2008 durant 5 ans, la vitesse moyenne de dilatation de l'aorte ascendante est de 0.47 mm/an. La dilatation de l'aorte ascendante est dans cette étude indépendante de l'orientation du raphé / des valves et de la dysfonction de la valve. Cependant, les patients qui avaient un antécédent familial de valvulopathie aortique ont un risque accru d'anévrisme aortique (162).

La dilatation de la racine aortique est fréquemment observée dans les cardiopathies conotruncales. Elle est le fait d'une surcharge de volume induite par le shunt droite-gauche et d'altérations histologiques de la paroi aortique (163).

Dans une étude récente menée au Texas en 2015, on constate que la prévalence de la dissection aortique dans les cardiopathies congénitales (hormis la bicuspidie aortique) est extrêmement rare. Dans cette étude qui comptabilise plus de 12 000 cas de DA, parmi plus de 38 millions d'hospitalisations entre 1999 et 2012, on remarque seulement 3 cas de cardiopathies conotruncales de type Fallot, 1 cas de *truncus arteriosus* et 2 cas de D-transposition des gros vaisseaux, et aucune relation n'est mise en évidence entre leurs présences et la survenue d'une dissection (164).

Les recommandations internationales sont d'ailleurs très peu précises quant aux diamètres relevant d'une prise en charge chirurgicale préventive (103).

L'observance thérapeutique semble bonne et les patients connaissent souvent la liste des médicaments qu'ils prennent, récitée à l'occasion des entretiens téléphoniques. La pression artérielle est un paramètre de surveillance de choix surveillée régulièrement en consultation chez le médecin généraliste ou par les appareils d'auto-mesure. Conformément aux recommandations de l'ESC et de l'AHA, le traitement β -bloquant est prescrit chez la totalité des patients de la cohorte (3)(83). Ce traitement est associé dans une étude de l'IRAD 2012 à une augmentation de la survie chez 722 patients pris en charge pour une DA de type A, avec une réduction anévrysmale de l'aorte disséquée (165). Il existe une grande prise de conscience chez les patients mais également certainement chez leurs médecins de l'importance de la gestion de la pression artérielle. Ainsi l'ensemble des patients questionnés au

téléphone avaient une pression artérielle dans les objectifs définis par les recommandations : 13.5 % sous monothérapie, 32% sous bithérapie (dont 57% avec un traitement IEC/ARA II), 23% sous trithérapie, 18% sous quadrithérapie, 13.5% sous pentathérapie.

La majorité des patients inclus (95%) ont un suivi régulier auprès d'un cardiologue afin de prévenir l'évolution de la pathologie, la plupart au CHU de Nantes.

A l'occasion des appels téléphoniques, nous avons constaté qu'une patiente ne bénéficiait plus d'un suivi cardiologique régulier et donc d'une échocardiographie annuelle. La réalisation de la TDM dans le cadre du suivi est recommandée d'abord 3 à 6 mois après la chirurgie puis annuellement et doit rechercher les complications en lien avec la chirurgie (anévrisme des sutures ...) mais aussi une progression de la pathologie, notamment lorsqu'il persiste un faux chenal au niveau de l'aorte thoracique ou abdominale. Si les données sont stables, le suivi peut être espacé (au-delà de la première année) à l'appréciation du clinicien (3). Cette pratique est bien répandue chez 90 % des patients de la cohorte. Ce suivi au long cours a permis de dépister une endofuite proximale d'une prothèse thoracique (reprise chirurgicale à 3 ans), 3 évolutions anévrismales de l'aorte proximale (nouvelles interventions à 1, 7 et 9 ans de la première), dont l'une était associée à une insuffisance aortique importante. Chez le premier des 3 patients, le suivi a également mis en évidence une dilatation anévrismale de l'aorte thoracique descendante et une dissection chronique compliquée en aval. Ceci illustre l'importance du suivi qui permet de prévenir une nouvelle complication.

Chez les 4 patients connus antérieurement pour une maladie de Marfan, 1 patiente n'avait pas d'anévrisme de l'aorte ascendante, chez les 3 autres patients, les diamètres maximaux au niveau de l'aorte ascendante étaient mesurés respectivement à 38, 45 et 50 mm. Chez le patient dont l'aorte était mesurée à 50 mm, nous n'avons pas de notion de la vitesse de progression de la dilatation.

Il est important et même primordial d'engager un dépistage au sein de la famille du patient.

Le premier objectif de ce dépistage est étiologique. Le but est de dépister cliniquement avec l'aide d'un généticien les apparentés au premier degré de la victime (parents, frères et sœurs, enfants), et ce d'autant plus qu'il existe chez la

victime des signes cliniques orientant vers une pathologie syndromique. Ce n'est généralement qu'en cas de mutation génétique authentifiée chez le propositus que les recherches seront étendues à l'ensemble des apparentés au premier degré. Le dépistage en sera de ce fait d'autant plus facile. Si la mutation identifiée chez le propositus n'est pas retrouvée chez son apparenté, cela nous permet de l'écarter sereinement du suivi cardiologique régulier. Les délais de rendu génétique sont de ce fait invalidants car en l'absence de preuve génétique, quelle que soit l'échocardiographie initiale, il est difficile de s'affranchir du suivi cardiologique (157).

Le second objectif du dépistage est de diagnostiquer l'ensemble des apparentés atteints d'un anévrisme de l'aorte ascendante silencieux, afin de prévenir un nouveau cas de dissection dans la famille, même en l'absence d'une pathologie du tissu conjonctif identifiée. En effet, des formes d'anévrismes familiaux concernent 20% des patients présentant un anévrisme *a priori* sporadique (126).

Le dépistage familial permet de mettre en place des mesures préventives soit par l'introduction de mesures thérapeutiques soit par la réalisation d'une chirurgie prophylactique afin d'augmenter l'espérance de vie chez ces patients.

Notre étude a permis de faire le point sur le dépistage de la famille, souvent partiel. Seulement 33% de dépistages échographiques ont été réalisés chez l'ensemble des apparentés au premier degré du sujet, et seulement 8% de dépistages cliniques. Nous avons pu remettre au patient les informations nécessaires sur l'importance d'un tel dépistage dans la famille, lorsque l'information donnée à la phase aigüe de la dissection avait été soit incomprise dans cette période de stress ou non donnée. Ainsi, des patients ont repris contact avec les membres de leur famille pour leur indiquer la nécessité d'un dépistage par échocardiographie, des rendez-vous de consultation au CHU de Nantes pour engager ou poursuivre le dépistage ont été pris d'emblée dans les suites de la conversation téléphonique. On constate par ailleurs qu'appeler personnellement les patients pour faire état du dépistage dans la famille est indispensable, les médecins traitants étaient quant à eux peu informés de ce qui avait été entrepris dans la famille.

Ces données de dépistage sont calculées sur l'ensemble des données disponibles, c'est-à-dire chez les patients contactés par téléphone. On peut émettre l'hypothèse que le dépistage effectué dans les familles de patients décédés soit moins rigoureux

car il est complexe d'informer la famille de l'importance de ce dépistage dans un contexte de deuil et le dépistage ne semble pas bien centralisé par le médecin de famille.

Il est décevant de constater qu'il n'existe pas de progression évidente dans la prise en charge des familles entre 2005-2010 et 2011-2015. Il est important que chacun, tout au long de la prise en charge du patient délivre une information claire sur les potentiels risques encourus par les apparentés du patient en cas d'une implication héréditaire, qu'il convient de dépister. Nous avons également le devoir d'informer le médecin de famille qui doit participer, relayer et orchestrer le dépistage dans la famille. Ce travail aura eu le mérite de sensibiliser les patients à ce dépistage.

Légalement, comme défini par l'article Article L1131-1-2 du code de la santé publique, « *En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, sauf si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, l'information médicale communiquée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, signé et remis par le médecin.* »(166).

Enfin, l'information des apparentés d'un dépistage nécessaire relève de la responsabilité du propositus.

« Si le patient ne souhaite pas informer lui-même les membres de sa famille potentiellement concernés, il peut demander par un document écrit au médecin prescripteur qui atteste de cette demande de procéder à cette information. Il communique au médecin, à cette fin, les coordonnées des intéressés dont il dispose. Le médecin porte alors à leur connaissance l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie » (158).

Les limites :

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective. Son principal défaut réside dans le petit nombre de patients inclus, et dans l'impossibilité d'en tirer des résultats statistiques significatifs. Mais elle reflète la prise en charge des patients victimes d'une dissection aortique du type A au cours d'une période de 10 ans et permet non seulement de rendre compte des pratiques locales au CHU de Nantes mais aussi de comparer l'évolution des prises en charge en 10 ans.

Nous n'avons pu contacter la totalité des patients de la cohorte, et de ce fait, certaines données sont manquantes. D'autre part, il existe un biais de mémoire car les données du dépistage familial dépendent uniquement des dires du patient et de ses contacts avec les membres de sa famille.

Les données de l'examen anatomopathologique sont issues des dossiers médicaux des patients et auraient pu tirer bénéfice d'une relecture, à la lumière des connaissances actuelles.

.

CONCLUSION

Notre étude a permis de faire le point d'une part sur la prise en charge individuelle de 30 patients de moins de 50 ans victimes d'une dissection aortique de type A de la classification de Stanford pris en charge chirurgicalement entre janvier 2005 et avril 2015 au CHU de Nantes. Bien que grevée d'une mortalité et d'une morbidité importantes, la prise en charge nantaise des patients porteurs d'une dissection aortique aiguë de type A semble similaire aux données de la littérature. Au fil du temps, la recherche d'une cause à cet événement est devenue un élément capital de leurs prises en charge.

Ainsi, 75% des patients pris en charge entre 2011 et 2015 ont accédé à une consultation de génétique. Un peu moins d'un quart des patients de la cohorte sont concernés par la maladie de Marfan avec pour la plupart une implication du gène *FBN1*, 2 patients sont porteurs d'une bicuspidie aortique dont l'un avec une forme familiale.

Les données de l'examen anatomopathologique peuvent orienter vers une pathologie du tissu conjonctif chez ces jeunes patients mais ne sont ni spécifiques ni suffisamment sensibles pour que l'on s'en contente pour retenir un diagnostic étiologique. Afin d'optimiser la rentabilité de ce dépistage, on pourrait s'intéresser par ailleurs à rechercher d'éventuelles corrélations entre les données de l'examen anatomopathologique et les données génétiques.

D'autre part, cette étude a permis de faire l'état des lieux du dépistage dans la famille tant sur un plan clinique, avec une consultation auprès d'un médecin spécialiste généticien, qu'échocardiographique, permettant le dépistage d'anévrismes silencieux dans des formes parfois familiales même en l'absence de signes extracardiaques. Ce dépistage reste encore incomplet au sein des familles étudiées.

Ces informations ont été recueillies auprès des patients eux-mêmes qui ont apprécié cette démarche de suivi et d'information quant à la nécessité d'un suivi régulier et d'un dépistage chez leurs apparentés.

Il est nécessaire et important d'être plus rigoureux sur la réalisation de dépistages clinique et échocardiographique, en particulier plus exhaustifs à l'échelle individuelle et familiale en l'absence d'étiologie évidente.

L'organisation nantaise d'une structure de prise en charge de ces patients jeunes porteurs d'aortopathies, regroupant cardiologues, généticiens, chirurgiens, ophtalmologistes, orthopédistes, obstétriciens, permettra sans nul doute d'améliorer ces résultats et ainsi d'offrir des soins de meilleure qualité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Svensson LG, Rodriguez ER. Aortic Organ Disease Epidemic, and Why Do Balloons Pop? *Circulation*. 2005 Aug 23;112(8):1082–4.
2. Sidloff D, Choke E, Stather P, Bown M, Thompson J, Sayers R. Mortality from thoracic aortic diseases and associations with cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):2287–94.
3. 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*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926.
4. O'Connell MK, Murthy S, Phan S, Xu C, Buchanan J, Spilker R, et al. The Three-Dimensional Micro- and Nanostructure of the Aortic Medial Lamellar Unit Measured Using 3D Confocal & Electron Microscopy Imaging. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. 2008 Apr;27(3):171–81.
5. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arterioscler Dallas Tex*. 1985 Feb;5(1):19–34.
6. 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*. 2003 Jan 24;278(4):2750–7.
7. Bonetti MI. Microfibrils: a cornerstone of extracellular matrix and a key to understand Marfan syndrome. *Ital J Anat Embryol Arch Ital Anat Ed Embriologia*. 2009 Dec;114(4):201–24.
8. Biancheri P, Giuffrida P, Docena GH, MacDonald TT, Corazza GR, Di Sabatino A. The role of transforming growth factor (TGF)- β in modulating the immune response and fibrogenesis in the gut. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 Feb;25(1):45–55.
9. Ruddy JM, Jones JA, Ikonomidis JS. Pathophysiology of thoracic aortic aneurysm (TAA): is it not one uniform aorta? Role of embryologic origin. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;56(1):68–73.
10. Bolar N, Van Laer L, Loeys BL. Marfan syndrome: from gene to therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Aug;24(4):498–504.
11. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 1986 Dec;103(6 Pt 1):2499–509.

12. Wipff J, Allanore Y, Boileau C. [Interactions between fibrillin-1 and tgf-beta: consequences and human pathology]. *Médecine Sci MS*. 2009 Feb;25(2):161–7.
13. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet*. 1995;4 Spec No:1799–809.
14. Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):790–811.
15. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic Dissection: New Frontiers in Diagnosis and Management Part I: From Etiology to Diagnostic Strategies. *Circulation*. 2003 May 8;108(5):628–35.
16. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Guileyardo JM. Acute aortic dissection with tear in ascending aorta not diagnosed until necropsy or operation (for another condition) and comparison to similar cases receiving proper operative therapy. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 1;110(5):728–35.
17. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*: A population-based longitudinal study over 27 years. *Chest*. 2000 May 1;117(5):1271–8.
18. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982 Dec;92(6):1103–8.
19. Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc*. 2004 Feb;79(2):176–80.
20. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):350–8.
21. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter $\geq$ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007 Sep 4;116(10):1120–7.
22. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jan;73(1):17–27; discussion 27–8.
23. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed

- Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb;28(2):119–82.
24. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989 Sep 1;64(8):507–12.
 25. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010 Mar 15;105(6):888–94.
 26. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal Limits in Relation to Age, Body Size and Gender of Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Persons ≥ 15 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2012 Oct 15;110(8):1189–94.
 27. Slater EE, DeSanctis RW. The clinical recognition of dissecting aortic aneurysm. *Am J Med*. 1976 May 10;60(5):625–33.
 28. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2977–82.
 29. Spittell PC, Spittell JA, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc*. 1993 Jul;68(7):642–51.
 30. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, Hirsch AT, Isselbacher EM, Tsai TT, et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1911–8.
 31. Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 15;99(6):852–6.
 32. Evangelista A, Carro A, Moral S, Teixido-Tura G, Rodríguez-Palomares JF, Cuéllar H, et al. Imaging modalities for the early diagnosis of acute aortic syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Aug;10(8):477–86.
 33. Eggebrecht H, Baumgart D, Dirsch O, Erbel R. Percutaneous balloon fenestration of the intimal flap for management of limb threatening ischaemia in acute aortic dissection. *Heart*. 2003 Sep;89(9):973.
 34. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994 May 12;330(19):1335–41.
 35. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006 Apr 7;312(5770):117–21.

36. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2787–95.
37. 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*. 2013 Dec;34(45):3491–500.
38. Phomakay V, Huett WG, Gossett JM, Tang X, Bornemeier RA, Collins RT. β -Blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors: comparison of effects on aortic growth in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr*. 2014 Nov;165(5):951–5.
39. 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*. 2014 Nov 27;371(22):2061–71.
40. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, McCarthy PM, Loop FD, Cosgrove DM. Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 May;119(5):946–62.
41. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmel T, Suzuki T, Mehta RH, et al. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jan;129(1):112–22.
42. Olsson C, Hillebrant C-G, Liska J, Lockowandt U, Eriksson P, Franco-Cereceda A. Mortality and reoperations in survivors operated on for acute type A aortic dissection and implications for catheter-based or hybrid interventions. *J Vasc Surg*. 2013 Aug 1;58(2):333–9.e1.
43. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):665–9.
44. Gore I. Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age. *AMA Arch Pathol*. 1953 Jan;55(1):1–13.
45. Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol*. 1977 Jan;39(1):13–20.
46. Fritze O, Romero B, Schleicher M, Jacob MP, Oh D-Y, Starcher B, et al. Age-related changes in the elastic tissue of the human aorta. *J Vasc Res*. 2012;49(1):77–86.
47. Cattell MA, Hasleton PS, Anderson JC. Increased elastin content and decreased elastin concentration may be predisposing factors in dissecting aneurysms of human thoracic aorta. *Cardiovasc Res*. 1993 Feb;27(2):176–81.

48. Midwood KS, Schwarzbauer JE. Elastic fibers: building bridges between cells and their matrix. *Curr Biol CB*. 2002 Apr 16;12(8):R279–81.
49. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr;133(4):1028–36.
50. Sariola H, Viljanen T, Luosto R. Histological pattern and changes in extracellular matrix in aortic dissections. *J Clin Pathol*. 1986 Oct;39(10):1074–81.
51. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface R Soc*. 2013 Jun 6;10(83):20121004.
52. de Figueiredo Borges L, Jaldin RG, Dias RR, Stolf NAG, Michel J-B, Gutierrez PS. Collagen is reduced and disrupted in human aneurysms and dissections of ascending aorta. *Hum Pathol*. 2008 Mar;39(3):437–43.
53. Niitsuya M, Kuwao S, Sato B, Kameya T, Kikawada R. [Histopathological study of aortic wall dissection]. *J Cardiol*. 1991;21(2):445–52.
54. Recchia D, Sharkey AM, Bosner MS, Kouchoukos NT, Wickline SA. Sensitive detection of abnormal aortic architecture in Marfan syndrome with high-frequency ultrasonic tissue characterization. *Circulation*. 1995 Feb 15;91(4):1036–43.
55. Perejda AJ, Abraham PA, Carnes WH, Coulson WF, Uitto J. Marfan's syndrome: structural, biochemical, and mechanical studies of the aortic media. *J Lab Clin Med*. 1985 Oct;106(4):376–83.
56. Fedak PWM, de Sa MPL, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Sep;126(3):797–806.
57. Okamoto RJ, Xu H, Kouchoukos NT, Moon MR, Sundt TM. The influence of mechanical properties on wall stress and distensibility of the dilated ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Sep;126(3):842–50.
58. Maleszewski JJ, Miller DV, Lu J, Dietz HC, Halushka MK. Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33(2):194–201.
59. Grewal N, Franken R, Mulder BJM, Goumans M-J, Lindeman JHN, Jongbloed MRM, et al. Histopathology of aortic complications in bicuspid aortic valve versus Marfan syndrome: relevance for therapy? *Heart Vessels*. 2015 Jul 1;
60. Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid

aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II329–34.

61. Lindeman JHN, Ashcroft BA, Beenakker J-WM, van Es M, Koekkoek NBR, Prins FA, et al. Distinct defects in collagen microarchitecture underlie vessel-wall failure in advanced abdominal aneurysms and aneurysms in Marfan syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 12;107(2):862–5.
62. Della Corte A, De Santo LS, Montagnani S, Quarto C, Romano G, Amarelli C, et al. Spatial patterns of matrix protein expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation: congenital bicuspid valve versus Marfan's syndrome. *J Heart Valve Dis*. 2006 Jan;15(1):20–7; discussion 27.
63. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Aug;130(2):504–11.
64. Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K, Tanaka K. Dissecting aneurysm: a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. *Hum Pathol*. 1990 Mar;21(3):291–6.
65. Grewal N, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, Klautz RJM, Lindeman JHN, Goumans M-J, et al. Ascending aorta dilation in association with bicuspid aortic valve: a maturation defect of the aortic wall. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;148(4):1583–90.
66. Novikova EG, Titova GP, Galankina IE. [Morphological changes in the wall of the aorta in its dissecting aneurysm]. *Arkh Patol*. 2013 Dec;75(6):3–8.
67. Zhang X, Wu D, Choi JC, Minard CG, Hou X, Coselli JS, et al. Matrix metalloproteinase levels in chronic thoracic aortic dissection. *J Surg Res*. 2014 Jun 15;189(2):348–58.
68. Cifani N, Proietta M, Tritapepe L, Di Gioia C, Ferri L, Taurino M, et al. Stanford-A acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: A review. *Ann Med*. 2015 Sep 4;1–6.
69. He R, Guo D-C, Estrera AL, Safi HJ, Huynh TT, Yin Z, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Mar;131(3):671–8.
70. Kunita Y. A pathological study of dissecting aneurysm in individuals under forty years of age including a case of a 13 years old boy. *Acta Pathol Jpn*. 1978 Mar;28(2):253–63.
71. 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*. 1991 Jul 25;352(6333):337–9.

72. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, Matsumoto N. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2005 May;20(3):194–200.
73. Ramachandra CJA, Mehta A, Guo KWQ, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2015 May 6;187:585–91.
74. Eldadah ZA, Brenn T, Furthmayr H, Dietz HC. Expression of a mutant human fibrillin allele upon a normal human or murine genetic background recapitulates a Marfan cellular phenotype. *J Clin Invest*. 1995 Feb;95(2):874–80.
75. Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(2):172–81.
76. Pereira L, Lee SY, Gayraud B, Andrikopoulos K, Shapiro SD, Bunton T, et al. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 30;96(7):3819–23.
77. Jones JA, Barbour JR, Lowry AS, Bouges S, Beck C, McClister DM, et al. Spatiotemporal expression and localization of matrix metalloproteinases-9 in a murine model of thoracic aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006 Dec;44(6):1314–21.
78. Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res*. 2001 Jan 19;88(1):37–43.
79. Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HA, Willerson JT, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19 Suppl):II331–7; discussion II337–8.
80. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996 Apr 24;62(4):417–26.
81. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, Backer JD, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jan 7;47(7):476–85.
82. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Biquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*. 2010 Sep;31(18):2223–9.
83. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 6;55(14):e27–129.

84. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):226–32.
85. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circulation*. 2005 Mar 22;111(11):e150–7.
86. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 1;22(5):1470–6.
87. Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, et al. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2006 Jan 13;106(2):177–82.
88. van Karnebeek CD, Naeff MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*. 2001 Feb;84(2):129–37.
89. 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*. 2003 Jan 15;41(2):329–32.
90. Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Akbulak RÖ, Moser J, Jularic M, et al. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2015 Jun 2;
91. Hoffmann BA, Rybczynski M, Rostock T, Servatius H, Drewitz I, Steven D, et al. Prospective risk stratification of sudden cardiac death in Marfan's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2539–45.
92. Abd El Rahman M, Haase D, Rentzsch A, Olchvary J, Schäfers H-J, Henn W, et al. Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. *PloS One*. 2015;10(4):e0124112.
93. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, Banya W, Child A, Prasad SK, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct;12(10):1085–91.
94. de Witte P, Aalberts JJJ, Radonic T, Timmermans J, Scholte AJ, Zwinderman AH, et al. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart Br Card Soc*. 2011 Dec;97(24):2063–8.
95. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1982;18(6):515–24.
96. Nelson LB, Maumenee IH. Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol*. 1982 Dec;27(3):143–60.

97. Wood JR, Bellamy D, Child AH, Citron KM. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax*. 1984 Oct;39(10):780–4.
98. Sensenig DM, LaMarche P. Marfan's syndrome and spontaneous pneumothorax. *Am J Surg*. 1980 Apr 1;139(4):602–4.
99. Dyhdalo K, Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review. *Am J Clin Pathol*. 2011 Dec;136(6):857–63.
100. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 1999 Sep 11;354(9182):910–3.
101. Jonszta T, Prochazka V, Czerny D, Vavrova M, Chmelova J. Detection of dural ectasia in diagnosis of Marfan's syndrome. *VASA Z Für Gefässkrankh*. 2008 Nov;37(4):364–70.
102. Cohen PR, Schneiderman P. Clinical Manifestations of the Marfan Syndrome. *Int J Dermatol*. 1989 Jun 1;28(5):291–8.
103. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2915–57.
104. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995 Jan 15;75(2):157–60.
105. Steindl K. [Marfan syndrome and related connective tissue disorders]. *Praxis*. 2013 Nov 27;102(24):1483–8.
106. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*. 2010 May;7(5):266–76.
107. Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR. Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient. *Circulation*. 1989 Sep;80(3 Pt 1):I233–42.
108. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):728–33.
109. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2004 Aug;36(8):855–60.
110. Tran-Fadulu V, Pannu H, Kim DH, Vick GW, Lonsford CM, Lafont AL, et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. *J Med Genet*. 2009 Sep;46(9):607–13.

111. 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*. 2015 Apr 7;65(13):1324–36.
112. Kuechler A, Altmüller J, Nürnberg P, Kotthoff S, Kubisch C, Borck G. Exome sequencing identifies a novel heterozygous TGFB3 mutation in a disorder overlapping with Marfan and Loeys-Dietz syndrome. *Mol Cell Probes*. 2015 Jul 13;
113. 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*. 2005 Mar;37(3):275–81.
114. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C, et al. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science*. 2011 Apr 15;332(6027):358–61.
115. Franken R, den Hartog AW, de Waard V, Engele L, Radonic T, Lutter R, et al. Circulating transforming growth factor- β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2441–6.
116. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2003 Mar;33(3):407–11.
117. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat*. 2006 Aug;27(8):770–7.
118. Li W, Li Q, Jiao Y, Qin L, Ali R, Zhou J, et al. Tgfr2 disruption in postnatal smooth muscle impairs aortic wall homeostasis. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):755–67.
119. Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2015 Aug 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>
120. 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*. 2006 Aug 24;355(8):788–98.
121. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2541–9.
122. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet*. 2007 Dec;39(12):1488–93.

123. Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):343–9.
124. 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.* 2011 Feb;43(2):121–6.
125. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* 2000 Mar 9;342(10):673–80.
126. Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1999 Apr;134(4):361–7.
127. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg.* 1997 Mar;25(3):506–11.
128. LeMaire SA, McDonald M-LN, Guo D-C, Russell L, Miller CC, Johnson RJ, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thoracic aortic aneurysms and aortic dissections spanning FBN1 at 15q21.1. *Nat Genet.* 2011 Oct;43(10):996–1000.
129. Rylski B, Siepe M, Beyersdorf F, Kari FA, Grün L, Desai ND, et al. Bicuspid Aortic Valve Resuspension in Acute Type A Aortic Dissection Patients. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jul 7;
130. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation.* 1978 May;57(5):1022–5.
131. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1809–12.
132. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984 Mar 1;53(6):849–55.
133. 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.* 2014 Jan;100(2):126–34.
134. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Feb;19(2):283–8.

135. Svensson LG, Kim K-H, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Sep;126(3):892–3.
136. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):138–43.
137. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation.* 1999 Apr 27;99(16):2138–43.
138. Hjerrild BE, Mortensen KH, Sørensen KE, Pedersen EM, Andersen NH, Lundorf E, et al. Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:12.
139. Wong SC, Cheung M, Zacharin M. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome: what we know, what we are unclear about and what we should do in clinical practice? *Int J Adolesc Med Health.* 2014;26(4):469–88.
140. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2006 Oct;16(5):430–6.
141. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Sep;15(9):1512–31.
142. Jiang Y, Ling Y, Zhu D, Cao Y. Ascending aortic aneurysm and acute type A aortic dissection in a patient with congenital severe coarctation of the aorta. *Int J Cardiol.* 2015 Jul 1;190:18–9.
143. Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, Pedroni E, Vouhe P, Sidi D, et al. Aortic arch shape deformation after coarctation surgery: effect on blood pressure response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Nov;132(5):1105–11.
144. Le Gloan L, Mongeon F-P, Mercier L-A, Dore A, Marcotte F, Ibrahim R, et al. Tetralogy of Fallot and aortic root disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013 Feb;11(2):233–8.
145. Dearani JA, Burkhart HM, Stulak JM, Sundt TM, Schaff HV. Management of the aortic root in adult patients with conotruncal anomalies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2009;122–9.
146. Matsumura K, Hirano T, Takeda K, Matsuda A, Nakagawa T, Yamaguchi N, et al. Incidence of aneurysms in Takayasu's arteritis. *Angiology.* 1991 Apr;42(4):308–15.

147. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1397–404.
148. Tunaci A, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Jan;164(1):51–6.
149. Hossien A, Gelsomino S, Mochtar B, Maessen JG, Sardari Nia P. Novel multi-dimensional modelling for surgical planning of acute aortic dissection type A based on computed tomography scan. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2015 Sep 2;
150. Perko MJ, Nørgaard M, Herzog TM, Olsen PS, Schroeder TV, Pettersson G. Unoperated aortic aneurysm: a survey of 170 patients. *Ann Thorac Surg*. 1995 May;59(5):1204–9.
151. Subramanian S, Leontyev S, Borger MA, Trommer C, Misfeld M, Mohr FW. Valve-sparing root reconstruction does not compromise survival in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 2012 Oct;94(4):1230–4.
152. Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Gorlitzer M, Weiss G, Grabenwoger M, et al. Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is simultaneous descending stent grafting justified? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;140(6 Suppl):S116–20; discussion S142–6.
153. Leontyev S, Borger MA, Etz CD, Moz M, Seeburger J, Bakhtiary F, et al. Experience with the conventional and frozen elephant trunk techniques: a single-centre study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2013 Dec;44(6):1076–82; discussion 1083.
154. Schoenrath F, Laber R, Maralushaj M, Henzi D, Caliskan EI, Seifert B, et al. Survival, Neurologic Injury, and Kidney Function after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Sep 3;
155. Bekkers JA, Raap GB, Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Acute type A aortic dissection: long-term results and reoperations. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2013 Feb;43(2):389–96.
156. Masuda Y, Yamada Z, Morooka N, Watanabe S, Inagaki Y. Prognosis of patients with medically treated aortic dissections. *Circulation*. 1991 Nov;84(5 Suppl):III7–13.
157. marfan - Génétique [Internet]. [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/marfan/genetique.html>
158. Syndromes de Marfan et apparentés | Centre de référence national – Hôpital Bichat [Internet]. [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.marfan.fr/>
159. Elefteriades JA, Pomianowski P. Practical genetics of thoracic aortic aneurysm. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;56(1):57–67.

160. Jondeau G, Boileau C. Genetics of thoracic aortic aneurysms. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Jun;14(3):219–26.
161. Wooderchak-Donahue W, VanSant-Webb C, Tvrdik T, Plant P, Lewis T, Stocks J, et al. Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet A*. 2015 Aug;167(8):1747–57.
162. Avadhani SA, Martin-Doyle W, Shaikh AY, Pape LA. Predictors of ascending aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: a five-year prospective study. *Am J Med*. 2015 Jun;128(6):647–52.
163. Tan JL, Gatzoulis MA, Ho SY. Aortic root disease in tetralogy of Fallot. *Curr Opin Cardiol*. 2006 Nov;21(6):569–72.
164. Frischhertz BP, Shamszad P, Pedroza C, Milewicz DM, Morris SA. Thoracic aortic dissection and rupture in conotruncal cardiac defects: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:521–7.
165. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol*. 2012 Jan 1;109(1):122–7.
166. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

Titre de Thèse : Etat des lieux de la prise en charge des dissections aortiques de type A survenues avant l'âge de 50 ans, au CHU de Nantes entre 2005 et 2015

RESUME

La dissection aortique de type A (DA) menace le pronostic vital à court terme. Chez les patients jeunes, elle est souvent secondaire à une pathologie héréditaire du tissu conjonctif.

Nous nous sommes intéressés à la prise en charge individuelle des patients âgés de moins de 50 ans hospitalisés pour une DA au cours d'une période de 10 ans (2005-2015) au CHU de Nantes à la phase aigüe mais aussi au décours de l'hospitalisation. Une pathologie génétique a été mise en évidence chez moins d'un quart des patients avec une prédominance de maladie de Marfan et de mutations du gène *FBN1*. Une nette progression est constatée pour rechercher une étiologie à l'accident en vue de prévenir la survenue de nouveaux événements aigus et de ralentir la progression de la pathologie.

Cette étude s'est aussi attachée à faire le point sur le dépistage engagé chez les apparentés familiaux tant sur le plan génétique que échocardiographique. Ce dépistage n'est encore que partiel et demande une meilleure information des patients et des médecins de famille dans le but d'améliorer la prise en charge globale du patient.

MOTS-CLES

Dissection aortique, sujet jeune, dépistage, génétique, Marfan