



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# Les anévrysmes et dissections héréditaires de l'aorte ascendante. Aspects physiopathologiques, cliniques, syndromologie et classification<sup>☆</sup>



*Hereditary aortic aneurysms and dissections: Physiopathology, clinics, syndromology and classification*

J. Albuissou<sup>a,b,c,d,\*</sup>, A. Legrand<sup>a,b,c,1</sup>, C. Billon<sup>a,c,1</sup>,  
J.-M. Mazzella<sup>a,1</sup>, M. Frank<sup>a,1</sup>, S. Adham<sup>a,1</sup>,  
X. Jeunemaitre<sup>a,b,c,1</sup>

<sup>a</sup> Centre de référence des maladies vasculaires rares, département de génétique, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>b</sup> Inserm, U970, centre de recherche cardiovasculaire, Paris, France

<sup>c</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, faculté de médecine, Paris, France

<sup>d</sup> Département de biologie et pathologie des tumeurs, centre Georges-François-Leclerc, Dijon, France

Reçu le 17 octobre 2019 ; accepté le 1<sup>er</sup> juillet 2020

**Résumé** Les pathologies génétiques sont la première cause d'atteinte anévrysmale et dissequante de l'aorte chez le sujet jeune, l'aorte ascendante étant touchée dans plus de 90 % des cas. Bien qu'héréditaires, ces pathologies sont génétiquement très hétérogènes, et peuvent paraître sporadiques du fait de nombreux cas de mutations dites « *de novo* ». Elles sont classées en formes syndromiques et non syndromiques, l'examen clinique adapté étant un élément clé de cette distinction. Les formes syndromiques sont majoritairement liées à un défaut de fonctionnement de la matrice extracellulaire. Elles sont parfois complexes à caractériser cliniquement, car elles présentent une grande diversité d'atteintes y compris au sein d'une même famille. Les formes non syndromiques sont de fait plus homogènes dans leur présentation, le mécanisme prédominant étant un défaut de l'appareil contractile des cellules musculaires lisses aortiques.

<sup>☆</sup> Séance du 17 septembre 2019.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jalbuissou@cgfl.fr](mailto:jalbuissou@cgfl.fr) (J. Albuissou).

<sup>1</sup> <http://www.maladies-vasculaires-rares.fr>.

L'évaluation du risque génétique doit être proposée devant tout atteinte aortique ascendante chez un patient de moins de 50 ans ou présentant peu de facteurs de risque cardiovasculaires, afin d'identifier la pathologie sous-jacente, assurer une surveillance et une prévention adaptée chez le patient et ses apparentés à risque. Une revue de ces syndromes avec leurs principales caractéristiques cliniques, physiopathologiques et génétiques est présentée, accompagnée de précisions sur les démarches génétiques à effectuer face à une suspicion diagnostique.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Aortic aneurysms and dissections of the young are caused by hereditary factors and are mostly located to the ascending aorta. Genetic heterogeneity is high, and heredity can be masked by the high prevalence of *de novo* mutations in the corresponding genes. Using adapted clinical examination, these affections can be classified into syndromic and nonsyndromic disorders. Syndromic aortopathies are mostly the consequence of various extracellular matrix defects. Their clinical presentation can be highly variable, even in related patients, and this variability leads to difficulties to refine the underlying syndrome. Nonsyndromic aortopathies are more clinically homogenous. They are mainly due to defects in the aortic smooth muscle cells contractility. Genetic risk assessment must be proposed to any patient with aortic disease under 50 years old, and at any age when cardiovascular risk is low. Identification of the underlying genetic defect allows adapted medical follow-up and preventive measures for the patient and his relatives. We present here a review of these clinical entities, with pathophysiology, genetic characteristics, and molecular diagnostic procedures.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les anévrismes et dissections spontanées de l'aorte ascendante sont la conséquence d'une altération des propriétés mécaniques de la couche intermédiaire de l'aorte, ou media. Cette altération est dans la plupart des cas due à certains facteurs de risque, en premier lieu l'hypertension artérielle, le tabac, l'âge et le sexe masculin, l'athérome étant un facteur prédisposant aux atteintes de l'aorte descendante.

A contrario, chez 10 à 20 % des patients selon la population étudiée, une forme héréditaire d'aortopathie peut être évoquée.

Avant l'âge de 45 ans, chez un patient avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire, présentant un anévrisme ou une dissection aiguë de l'aorte ascendante, les causes malformatives ou héréditaires dominent, et peuvent même être intriquées. Certaines malformations comme la coarctation de l'aorte et la bicuspidie aortique sont en effet associées à un risque élevé d'anévrisme ou de dissection de l'aorte ascendante. Dans tous les cas, une enquête génétique doit être déclenchée car il est essentiel de pouvoir reconnaître une cause héréditaire, pour deux raisons majeures :

- d'une part, l'identification de la cause permet d'adapter la surveillance du patient selon les risques vasculaires et extravasculaires liés au gène en cause ;
- d'autre part, le dépistage familial peut être réalisé sur la base du résultat génétique et permettre la prévention des accidents aigus vasculaires et extravasculaires, chez les apparentés du « *patient-index* » (premier patient identifié dans la famille).

## L'hérédité des aortopathies

Le mode de transmission autosomique dominant est responsable de la grande majorité des formes héréditaires d'atteinte de l'aorte ascendante [1]. Cependant, les mutations dites *de novo*, survenant chez le patient-index et transmissibles à sa descendance, mais absentes chez les parents, sont fréquentes [2,3]. L'absence d'antécédents familiaux ne doit donc en aucun cas faire exclure une cause génétique.

On dénombre actuellement entre 20 et 30 gènes responsables de maladies anévrysmales et disséquantes aortiques [4], dont une poignée ne sont pas responsables de formes autosomiques dominantes mais récessives ou liées à l'X [5–8]. Ces dernières représentent surtout une fraction très faible des patients du fait de leur rareté. Cependant, malgré le nombre toujours croissant de gènes identifiés dans ces pathologies, seules 30 % des formes héréditaires d'aortopathie sont élucidées sur le plan génétique [9].

Ces chiffres révèlent la grande hétérogénéité génétique de cette atteinte, aussi caractérisée par une importante hétérogénéité clinique. Ainsi, pour mieux comprendre son spectre clinique, une classification mécanistique peut être utilisée (Tableau 1).

## Classification mécanistique et histologie des aortopathies héréditaires

On peut classer les aortopathies héréditaires en formes syndromiques et non syndromiques, et cette classification recouvre la classification mécanistique. Elle est utile au

**Tableau 1** Synthèse des caractéristiques physiopathologiques, génétiques, et vasculaires des dissections aortiques de cause génétique. Les signes identifiés à l'examen clinique, les classes d'âge et les caractéristiques histologiques sont aussi détaillés.

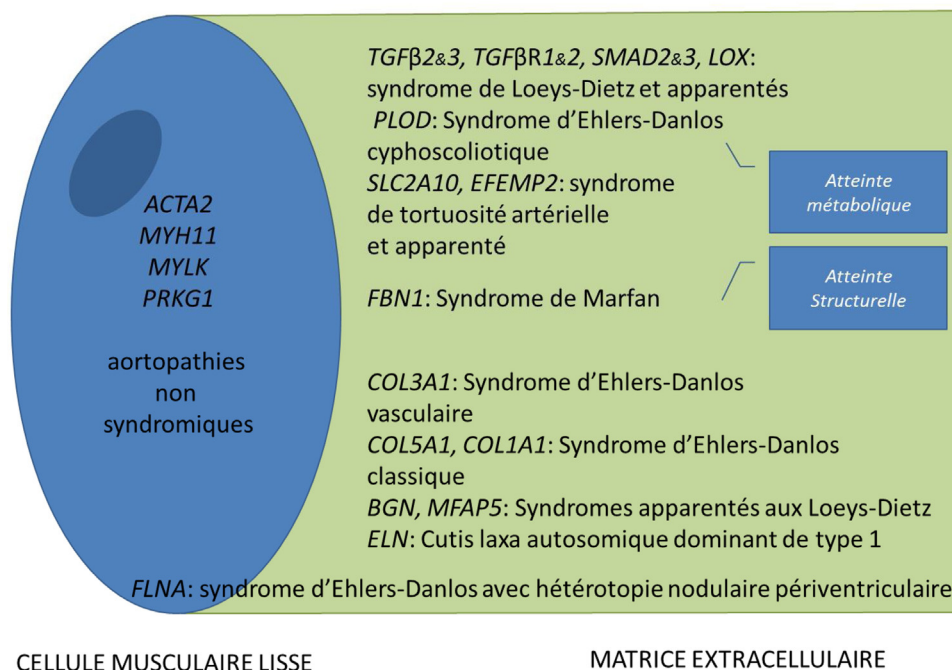
Forme clinique	Mécanisme impliqué	Maladie	Gène (protéine)	Atteinte aortique	Atteinte cardiovasculaire extra-aortique	Signes cliniques extravasculaires	Caractéristiques histologies
Syndromique	Atteinte matricielle structurelle	Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	<i>COL3A1</i> (Collagène 3)	Rare Anévrisme, dissection sur aorte non dilatée	Fréquente Artères moyennes Circulation systémique	Présentation adulte Peau (acrogérie, hématomes) Visage (dit « de madone »)	Dégénérescence kystique de la media aortique Possibles lésions de dissection chronique
		Syndrome d'Ehlers-danlos classique	<i>COL5A1, COL5A2</i> (Collagène 5)	Rare Anévrisme, dissection sur aorte non dilatée	Rare Artères moyennes Circulation systémique	Présentation adulte Articulations (hyperlaxité) Peau (hyperélasticité)	Dégénérescence kystique de la media aortique
		Cutis Laxa Autosomique Dominant type 1	<i>ELN</i> (Élastine)	Rare Anévrisme et dissection aortiques	Absente	Présentation adulte Peau (cutis laxa)	Dégénérescence kystique de la media aortique
	Atteinte matricielle mixte	Syndrome de Marfan	<i>FBN1</i> (Fibrilline-1)	Fréquente Anévrisme et dissection aortiques	Absente	Présentation pédiatrique ou adulte Articulations (hyperlaxité) Peau (vergetures) Squelette (dysplasie) Yeux (cataracte)	Dégénérescence kystique de la media aortique
Atteinte matricielle métabolique	Syndromes de Loey-Dietz		<i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>TGFB2</i> <i>TGFB3</i> <i>SMAD2</i> <i>SMAD3</i>	Fréquente Anévrisme et dissection aortiques	Fréquente Artères moyennes Circulation systémique et cérébrale	Présentation pédiatrique ou adulte Articulations (hyperlaxité) Squelette (dysplasie) Visage (dysmorphie possible)	Dégénérescence kystique de la media aortique
		Syndrome d'Ehlers-Danlos de type Cyphoscoliotique	<i>PLOD</i> (Lysyl hydroxylase)	Rare Anévrisme, dissection sur aorte non dilatée	Absente	Présentation périnatale Articulation (hypermobilité) Peau (hyperélasticité)	Dégénérescence kystique de la media aortique

Tableau 1 (Continued)

Forme clinique	Mécanisme impliqué	Maladie	Gène (protéine)	Atteinte aortique	Atteinte cardiovasculaire extra-aortique	Signes cliniques extravasculaires	Caractéristiques histologies
		Cutis Laxa autosomique récessif type 1b	<i>EFEMP2</i> (Fibuline 4)	Fréquente Anévrisme aortique		Présentation périnatale	Dégénérescence kystique de la media aortique Hypertrophie médiale pulmonaire
	Mécanisme inconnu	Syndrome de tortuosité artérielle	<i>SLC2A10</i> (GLUT10)	Fréquente Anévrisme et dissection aortiques	Fréquente Artères moyennes Circulation systémique	Présentation périnatale Peau (cutis laxa, hernies de paroi) Visage (dysmorphie)	Dégénérescence kystique de la media aortique Hypertrophie médiale pulmonaire
		Syndrome d'Ehlers-Danlos avec hétérotopie nodulaire périventriculaire	<i>FLNA</i> (Filamine 1)	Fréquente Anévrisme et dissection aortiques	Fréquente Artères moyennes Circulation systémique Malformations cardiaques (BAO, PCA, atteinte mitrale)	Présentation pédiatrique ou adulte Sexe féminin uniquement Articulation (hyperlaxité) Peau (hyperélasticité)	Dégénérescence kystique de la media aortique
Non syn-dromique	Atteinte mécanique des cellules musculaires lisses	Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique de type 6	<i>ACTA2</i> (Actine Alpha 2)	Fréquente Anévrisme et dissection aortiques	Rare forme pédiatrique Sténose carotidienne (Moya-Moya)	Présentation adulte Absence de signes extra-aortiques (sauf forme pédiatrique rare)	Dégénérescence kystique de la media aortique Hypertrophie médiale des <i>vasa vasorum</i> aortiques
		Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique de type 4	<i>MYH11</i> (Myosine11, chaîne lourde)	Fréquente Anévrisme et dissection aortiques	Absente	Présentation adulte Absence de signes extra-aortiques	Dégénérescence kystique de la media aortique

BAO : bicuspidie aortique ; PCA : persistance du canal artériel.

Atteintes non élucidées: *FOXE3*, *MAT2A*: aortopathies non syndromiques



**Figure 1** Classification mécanistique des aortopathies héréditaires : atteinte de la cellule musculaire lisse ou de la matrice extracellulaire.

clinicien qui peut identifier une atteinte syndromique chez un patient par un examen clinique cutané, articulaire, squelettique, et morphologique. Cet examen permet d'orienter l'analyse génétique moléculaire, dans le but de porter un diagnostic étiologique précis, mais aussi d'adapter la surveillance vasculaire et extravasculaire du patient du fait de la variabilité du spectre clinique selon les gènes impliqués.

La classification mécanistique est basée sur des éléments de physiopathologie liés au fonctionnement de la media. Cette couche intermédiaire de la paroi aortique est composée de cellules musculaires lisses contractiles, et de matrice extracellulaire supportant ces cellules.

On distingue donc les maladies de la matrice extracellulaire, d'une part, et les maladies de la contractilité de la cellule musculaire lisse, d'autre part (Fig. 1).

Les formes syndromiques sont fréquemment liées à une altération d'un gène impliqué dans le métabolisme ou la structure de la matrice extracellulaire. Les pathologies les plus représentatives sont le syndrome de Marfan liées aux mutations du gène de la Fibrilline 1, les syndromes de Loey-Dietz impliquant une altération de la voie du  $TGF\beta$ , et le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, conséquence d'un défaut structurel de fibres de collagène. Le phénotype dans ces pathologies est souvent étendu à d'autres structures à forte composante matricielle comme les articulations ou la peau [10].

À l'opposé, les formes non syndromiques sont liées à une dysfonction de l'appareil cellulaire contractile de l'aorte : anévrismes de l'aorte ascendante liés aux mutations du gène de l'Actine ou de la Myosine spécifiques des cellules musculaires lisses, ou de protéines du métabolisme de ces protéines contractiles.

Il est intéressant de noter que, quelle que soit la cause sous-jacente d'anévrisme aortique ascendant (génétique, malformative, dégénérative), les remaniements observés sur le plan histologique, appelés « nécrose kystique de la media », sont remarquablement semblables. Ils concernent majoritairement la media aortique qui présente une réduction et une fragmentation des fibres élastiques et de collagène, associée à une perte de cellules musculaires lisses, et à un remplacement par un contenu hyalin (protéines de remplissage).

## Les maladies de la matrice extracellulaire

### Trouble métabolique de la matrice extracellulaire : les maladies de la voie du $TGF\beta$

La voie du  $TGF\beta$  est une voie de signalisation impliquée dans de nombreux processus cellulaires comme la migration, la croissance et la différenciation cellulaire et l'apoptose. Elle joue un rôle majeur au cours du développement et dans l'homéostasie de nombreux tissus ; Les  $TGF\beta$  sont des petites protéines extracellulaires, aux propriétés immunorégulatrice, et suppresseurs de tumeurs impliquées dans de nombreux cancer. Dans les tissus interstitiels, elles ont un rôle profibrotique, induisant une synthèse accrue de protéines de la matrice extracellulaire comme le collagène de type I notamment. Dans la paroi aortique, elles se lient au récepteur de type II ( $TGF\beta R2$ ), qui recrute et phosphoryle un récepteur de type I ( $TGF\beta R1$ ).

Ce dernier phosphoryle des protéines SMAD. Une fois phosphorylées, ces protéines SMAD s'associent en complexes et se déplacent dans le noyau pour réguler l'expression de nombreux gènes, notamment de métabolisme de la matrice.

**Le syndrome de Marfan.** Le syndrome de Marfan est la première maladie artérielle identifiée impliquant la voie du TGF $\beta$  : cette maladie initialement décrite par le Pr Antoine Marfan en 1896, et connue en tant qu'entité héréditaire depuis 1972 [11] associe des manifestations cardiovasculaires, musculosquelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires. Elle est la plus fréquente des maladies artérielles anévrysmales et disséquantes (prévalence estimée 1/5000). L'atteinte artérielle touche quasi-exclusivement l'aorte ascendante, sous la forme d'une dégénérescence de la media telle que décrite précédemment, associée à des anévrismes, dissections et ruptures aortiques.

La maladie est liée à un défaut du gène *FBN1*, codant la fibrilline 1, grosse protéine de structure constitutive de la matrice. Les mutations ponctuelles les plus courantes induisent une conformation incorrecte de la protéine et sa rétention dans la cellule [12]. A contrario dans un tiers des cas, les mutations sont responsables d'une haploinsuffisance, induisant chez certains patients un défaut quantitatif de la fibrilline-1, qualitativement normale.

Indépendamment de son rôle structurel, des études récentes ont mis en lumière l'importance du dysfonctionnement de la voie du TGF $\beta$  dans cette maladie [13] : la fibrilline 1 constitue une sorte de réserve de TGF $\beta$ , séquestré sous forme inactive. Les mutations les plus fréquentes de la fibrilline 1 induisent un défaut d'interaction avec le TGF $\beta$ , une baisse de sa séquestration et une augmentation de sa forme libre, active. Le syndrome de Marfan se situe donc à mi-chemin entre pathologie structurelle et métabolique.

C'est une maladie syndromique, dont la variabilité des symptômes et de leur sévérité est importante. À l'examen clinique, peuvent être retrouvés une dysplasie squelettique : palais creux, visage allongé, rétro- ou prognathisme, déformation du pectus, excès de longueur des os longs, caractérisés par un ratio envergure/taille supérieur à 1,05 et une arachnodactylie (mise en évidence par les signes du pouce et du poignet), hyperlaxité articulaire diffuse des petites et grosses articulations, vergetures atypiques et hernies de paroi. D'autres atteintes non identifiables à l'examen clinique peuvent être présentes de façon inconsistante telles une ectopie du cristallin, pathognomonique dans ce contexte, une atteinte valvulaire mitrale, ou un pneumothorax. Classiquement, il est considéré que l'atteinte artérielle dans le syndrome de Marfan est uniquement aortique, respectant les artères de moyen calibre sauf exception [14]. La dilatation de l'aorte ascendante est progressive, débutant dès le sinus de Valsalva, et présentant une indication opératoire dès 50 mm de diamètre aortique.

**Les syndromes de Loeys-Dietz.** Depuis 2005, une dizaine de maladies artérielles anévrysmales et disséquantes impliquant la voie du TGF $\beta$  ont été découvertes, dont les syndromes de Loeys-Dietz : les type 1 à 5 sont décrits, leur prévalence est estimée à environ 1/25 000, et la fréquence des cas *de novo* est importante [2], jusqu'à 25 % dans les types 1 et 2.

Ce sont des maladies dites « Marfanoïdes » car l'ensemble des signes (squelettiques, pulmonaires, cardiovasculaires, cutanés...) présents dans le syndrome de Marfan peuvent être retrouvés chez un patient porteur de syndrome de Loeys-Dietz, à l'exception de la subluxation du cristallin [15].

On y retrouve cependant une atteinte vasculaire diffuse impliquant, en plus de l'aorte, les artères moyennes de la circulation systémique et cérébrale, responsable d'une tortuosité artérielle plus ou moins marquée, d'anévrismes, de dissections et de ruptures (Fig. 2). Les patients peuvent présenter des malformations cardiaques telles la bicuspidie aortique, présente chez 10 à 30 % des patients, une coarctation de l'aorte, une persistance du canal artériel, une communication interventriculaire ou interauriculaire, une hypertrophie septale [16–18]. L'atteinte aortique est considérée plus sévère, agressive, que dans le syndrome de Marfan, pouvant mener à des indication opératoires dès 45 mm voire 40 de diamètre aortique selon les cas [19].

Cependant, de même que dans le syndrome de Marfan, les présentations cliniques de ces syndromes sont très diverses, y compris chez des personnes apparentées : la présence et la sévérité des symptômes est variable (Fig. 3), et il est parfois nécessaire d'examiner plusieurs personnes d'une même famille pour déterminer plus précisément le spectre clinique de l'atteinte.

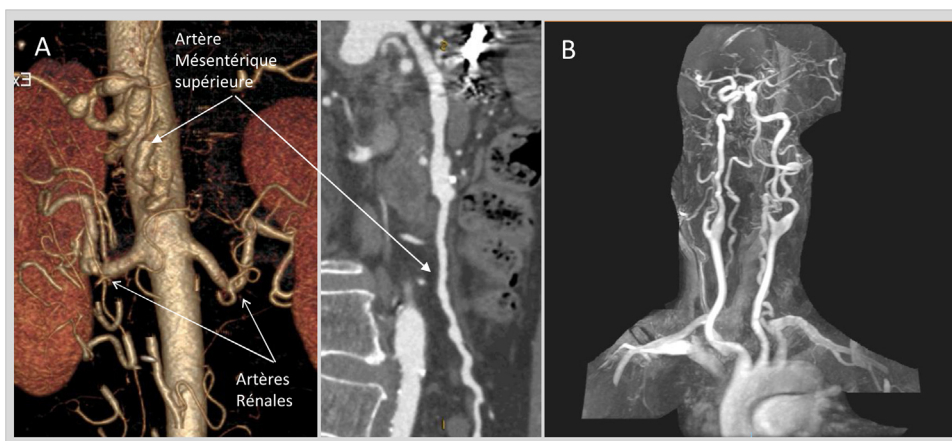
Les syndromes de Loeys-Dietz de type 1 et 2 sont liés à des mutations inactivatrices des récepteurs TGF $\beta$ R1 et 2 [2,20]. Les patients présentent une forme syndromique, généralement de découverte pédiatrique, avec dysmorphie faciale, hypertélorisme, lèvre bífide, et parfois craniosténose. Leur morphotype n'est généralement pas Marfanoïde. L'atteinte aortique est agressive, souvent présente dès l'enfance, et responsable de dissections et de ruptures aortiques à un niveau de dilatation modérée. Sur le plan immunitaire ces patients présentent une allergie de type IV fréquente (asthme, eczéma, rhinites) pouvant parfois mimer un syndrome Hyper-IgE [21].

Les syndromes de Loeys-Dietz de types 3 et 4, identifiés dans les années 2010, sont plus souvent diagnostiqués à l'âge adulte, la dimension syndromique et l'atteinte aortique étant généralement de révélation plus tardive.

Le syndrome de Loeys-Dietz de type 3 est lié aux mutations inactivatrices de SMAD3 [16,22], facteur de transcription appartenant à la cascade intracellulaire de signalisation du TGF $\beta$ . Dans cette pathologie, initialement appelée syndrome Anévrismes-Ostéoarthrite, la composante immunitaire est parfois au premier plan, les patients pouvant présenter une polyarthrite rhumatoïde, une maladie de Charcot-Marie-Tooth, un syndrome de Gougerot-Sjogren, une thyroïdite de Hashimoto [23,24], une anémie de Biermer, un diabète auto-immun (Legrand et al., en préparation). Les patients peuvent présenter un morphotype très proche du syndrome de Marfan, ou a contrario présenter des signes morphologiques plus difficiles à caractériser, non Marfanoïdes. L'atteinte vasculaire est diffuse, touchant les artères moyennes systémiques et cérébrales dans 10 à 30 % des cas [22]. Certaines familles ont été décrites avec une aortopathie héréditaire non syndromique [22].

Le syndrome de Loeys-Dietz de type 4 est secondaire à des mutations inactivatrices du gène *TGF $\beta$ 2* [18,25]. Cette pathologie associe de façon inconsistante atteinte de l'aorte et des artères cérébrales, hyperlaxité articulaire, malformation cardiaque à type de bicuspidie aortique, et syndrome dysmorphique, plus ou moins Marfanoïde.

Elle était initialement considérée comme moins sévère que les types 1 à 3, notamment du fait d'une atteinte



**Figure 2** Illustration de l'atteinte artérielle diffuse chez une patiente porteuse de syndrome de Loeys-Dietz de type 3 (gène *SMAD3*). A. Anévrysmes multiples des artères digestives. B. Tortuosité des artères cervicales.

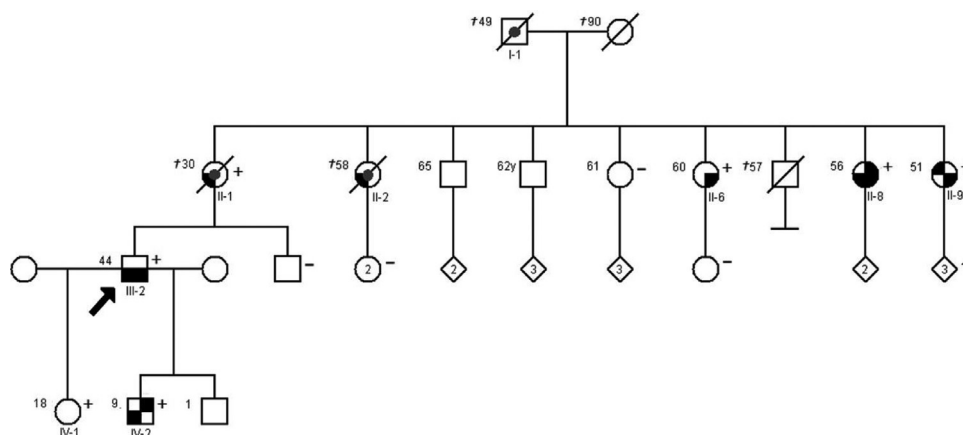
aortique décrite comme peu évolutive [26]. Des données plus récentes tendent à contredire cette vision initiale, et ce syndrome doit être considéré actuellement aussi sévère que les types 1 à 3 [17].

Sur le plan physiopathologique, tous les syndromes de Loeys-Dietz ont la particularité d'être liés à des mutations inactivatrices des gènes correspondants. Cependant, toutes les études s'y rapportant montrent une hyperactivation paradoxale de la voie du TGFβ. Ce phénomène est appelé paradoxe des vasculopathies liées au TGFβ [27] : dans l'aorte de patients sont observés des taux élevés de SMAD3 et SMAD2 sous forme phosphorylée, c'est-à-dire active [18,25]. Cette activation paradoxale est aussi observée in vivo chez la souris *Tgfβ2-/-* [25].

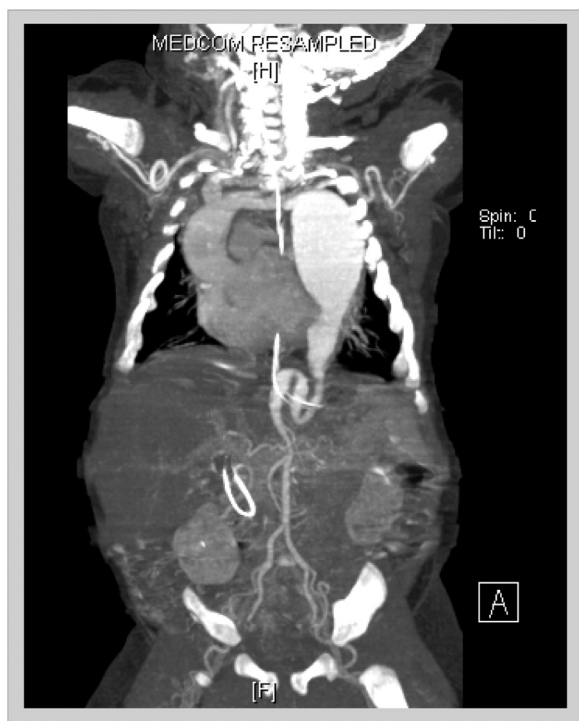
**Le syndrome de tortuosité artérielle.** Le syndrome de tortuosité artérielle (ATS) est une maladie récessive liée aux mutations inactivatrices du gène *GLUT10* (ou *SLC2A10*),

transporteur non exclusif du glucose [7]. Cette maladie de découverte généralement périnatale est caractérisée par une atteinte des grosses et moyennes artères systémiques, associant sténoses, anévrysmes et tortuosité majeure (Fig. 4). Des hernies pariétales et diaphragmatiques, un cutis laxa, une dysmorphie faciale et squelettiques sont aussi présents [28,29].

La fonction de GLUT10 dans le métabolisme de la matrice est inconnue, mais les caractéristiques cliniques de ces patients permettent de considérer cette affection comme appartenant aux maladies de la matrice extracellulaire. Les sténoses artérielles siègent majoritairement sur les artères pulmonaires et sont marquées par un épaississement médial majeur et une prolifération des cellules musculaires lisses. De façon similaire aux syndromes de Loeys-Dietz, une activation de la voie du TGFβ a été suggérée [7].



**Figure 3** Illustration de la variabilité des modes de présentation d'une aortopathie syndromique : Exemple d'une famille avec mutation du gène *TGFβ2* (extrait de Mazzella et al. [17]). Les âges d'apparition d'une complication aortique aiguë sont très variables, allant de 26 ans chez II-9 à 58 ans pour II-2. Les atteintes vasculaires sont variables, allant de l'atteinte aortique isolée (II-2) à de multiples anévrysmes intracrâniens sans anévrysmes aortique (II-6). (◻) : anévrysmes ou dissection aortique ; (◻) : lésion des artères moyennes systémiques ; (◻) : bicuspidie aortique ; (◻) : atteinte cérébrovasculaire diffuse. Les âges aux décès (†) sont indiqués devant chaque individu. Les décès subits sont représentés par un point gris (●). Statut génétique : (+), patient porteur de la mutation ; (-), personne non porteur de la mutation.



**Figure 4** Aspect tortueux et dilaté de l'aorte ascendante et descendante chez un patient de 1 an porteur du syndrome de tortuosité artérielle (gène *SLC2A10*).

#### Atteinte structurale pure de la matrice extracellulaire : le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv) est une pathologie dominante rare (prévalence estimée 1/200 000), caractérisé par une fragilité excessive des artères de gros et moyen calibre, du tube digestif, et de l'utérus gravide. Le SEDv est classé comme une maladie artérielle syndromique compte tenu d'un phénotype cutané, squelettique et morphotypique reconnaissable [30].

Les patients présentent dès la seconde décennie des anévrismes, dissections et ruptures artériels, et des ruptures digestives et utérines, responsables du pronostic sombre de la maladie, dont la médiane de survie est d'environ 50 ans [31]. Les localisations artérielles de ces lésions sont multiples [32].

Cette maladie est secondaire à un défaut du collagène de type III, collagène fibrillaire présent dans la paroi des artères et des organes creux. Les fibres de collagène III sont composées de fibrilles, elles-mêmes constituées d'un assemblage de triples hélices protéiques. Les mutations les plus fréquentes du gène codant cette protéine, le gène *COL3A1*, sont responsables d'un défaut d'enroulement des hélices et génèrent des anomalies quantitatives et qualitatives des fibres de collagène. Cependant, une autre classe de mutations, dites haploinsuffisantes, est présente chez environ 10 % des patients. Elles se révèlent plus tardivement que les formes classiques, ne sont pas responsables de complications digestives ou utérines, mais sont cependant fréquemment responsables de dissections et ruptures aortiques, sans anévrisme préalable [33,34].

Ainsi, le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, maladie très rare, peut se présenter comme une aortopathie

syndromique, avec un examen clinique contributif : un visage dit « de Madone », une atrophie générale du tissu adipeux sous-cutané menant à une transparence excessive de la peau, un aspect visible du réseau veineux sous-cutané, des cicatrices cutanées atrophiques dites « papyracées (en papier à cigarettes) », un aspect acrogérique des mains, associés à des varices précoces, sont les signes habituellement recherchés dans cette affection. Les antécédents familiaux peuvent être absents, du fait de la forte fréquence des mutations *de novo* [3].

Une évaluation rétrospective récente des critères nosologiques issus de la classification de Villefranche en 1998, puis de New York en 2017 [30,35], montrent la faible spécificité de ces critères notamment chez les patients jeunes [36]. Ces données démontrent la nécessité de référer les patients en Centre de référence ou de compétences maladies rares en cas de suspicion diagnostique, afin de proposer une prise en charge optimale et limiter l'errance diagnostique, responsable d'une aggravation du pronostic (Adham, Mazzella et al., en préparation).

#### Autres atteintes de la matrice extracellulaire

Un nombre élevé d'autres pathologies liées à un défaut structurel ou métabolique de la matrice extracellulaire ont été décrites en association avec une aortopathie, et ne représentent que peu de cas décrits. Ces pathologies sont par définition syndromiques.

Elles sont parfois de fréquence plus élevée en population que les syndromes de Loeys-Dietz ou d'Ehlers-Danlos vasculaire. C'est par exemple le cas du syndrome d'Ehlers-Danlos classique (prévalence 1/30 000), lié à un défaut du collagène de type I ou de type V. L'atteinte aortique y est rare [37].

Dans d'autres syndromes, rares et connus depuis plusieurs décennies sont décrits des cas d'atteinte aortique. Cette dernière est relativement fréquente dans le syndrome d'Ehlers-Danlos avec hétérotopie nodulaire périventriculaire, caractérisé en 1998 [5]. L'aortopathie peut atteindre 30 % des cas, et est inconstamment associée à une persistance du canal artériel, une bicuspidie aortique, une atteinte mitrale, une tortuosité artérielle, recouvrant à la fois les spectres des syndromes de Loeys-Dietz et d'Ehlers-Danlos (Billon et al., en préparation). Cependant, le défaut génétique concerne la filamine A, protéine intracellulaire du cytosquelette impliquée dans l'ancrage de protéines de membrane aux filaments d'actine. Malgré les éléments cliniques évocateurs, ce syndrome assimilé à une atteinte de la matrice extracellulaire n'appartient pas formellement à cette catégorie.

L'atteinte aortique est décrite exceptionnellement dans le syndrome d'Ehlers-Danlos cyphoscoliotique ou de type VI [38], lié aux mutations de la lysyl hydroxylase 1 (gène *PLOD*), impliquée dans la maturation du collagène, ou le cutis laxa autosomique dominant de type 1, lié à un défaut quantitatif de l'élastine (gène *ELN*) [39].

Le cutis laxa autosomique récessif de type 1b, syndrome rarissime, est très proche du syndrome de tortuosité artérielle avec une fréquence élevée de dilatation aortique [8]. Il est lié aux mutations du gène *EFEMP2* codant la fibuline 4, protéine matricielle impliquée dans la maturation des fibres élastiques par le recrutement d'une enzyme permettant leur polymérisation [40].

Enfin, du fait des progrès techniques réalisés dans le domaine de la génomique et l'avènement du séquençage à haut débit, le spectre génétique et clinique des aortopathies syndromiques s'est élargi de façon importante depuis les années 2010. Au moins cinq gènes de protéines matricielles, identifiés dans quelques familles et comptant moins de 20 cas pour chacun d'entre eux, ont été décrits en lien avec une atteinte aortique. Celle-ci est au premier plan dans ces descriptions récentes, car les analyses génétiques ont été menées sur la base de ce trait phénotypique. En 2014, le gène *MFAP5*, codant une composante des microfibrilles associées à l'élastine, est identifié [41]. En 2015, ce sont les gènes *TGFβ3* [42] et *SMAD2* [42], et en 2016, les gènes *LOX* [43,44] et *BGN* [6], codant respectivement la lysyl oxydase impliquée dans la stabilité des fibres de collagène et d'élastine, et le biglycan, protéine impliquée dans l'assemblage des fibres collagènes. Ces gènes sont associés à des descriptions cliniques proches des syndromes de Marfan et Loeys-Dietz, de révélation adulte et de sévérité variable. Il est probable que d'autres gènes d'aortopathie, impliqués plus ou moins directement dans le fonctionnement de la matrice extracellulaire, seront identifiés dans les années à venir du fait du développement des tests génomiques diagnostiques.

### Les maladies de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse

Ce groupe de maladies est caractérisé par une aortopathie non syndromique au premier plan, associant anévrysmes et dissections de l'aorte ascendante, et caractéristiques histopathologiques similaires aux aortopathies syndromiques. Elles ont toutes en commun une altération d'une protéine de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse aortique, actine et myosine spécifiques du muscle lisse ou enzyme impliquée dans la phosphorylation de ces protéines.

#### La vasculopathie liée à *ACTA2*

Des mutations dans le gène *ACTA2*, codant l'actine spécifique des muscles lisses, sont considérées comme responsables d'environ 10 % des dissections et anévrysmes de l'aorte ascendante non syndromiques [45]. Plus récemment, des mutations d'*ACTA2* ont été impliquées dans un phénotype vasculaires occlusif précoce associant atteinte coronaire, accidents vasculaires cérébraux et syndrome de Moya-Moya, de révélation pédiatrique [46]. Les patients de cette cohorte présentaient plus tardivement une dilatation aortique avec lésions dégénératives non spécifiques, comprenant cependant des zones focales d'hyperplasie des cellules musculaires lisses, et notamment un épaississement de la media des artères musculaires comme les vasa vasorum [45]. Les cellules musculaires lisses ou les myofibroblastes issus de ces patients présentent une prolifération accrue en comparaison de cellules normales.

#### La vasculopathie liée à *MYH11* et autres gènes de l'appareil contractile

Le gène *MYH11*, codant la chaîne lourde de myosine spécifique des muscles lisses, est responsable d'une aortopathie très rare, sévère, avec anévrysmes et dissections aortiques pouvant survenir dès l'adolescence [47]. Malgré son

caractère global non syndromique, elle est associée à une persistance du canal artériel chez plus de 95 % des patients et plus inconstamment avec une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire (données non publiées). Les mutations de *MYH11* sont responsables de défauts de conformation de la myosine.

Deux autres gènes de cette voie ont été identifiés comme responsables d'aortopathies : il s'agit des gènes *MYLK* [48] et *PRKG1* [49], codant tous deux des kinases impliquées dans la phosphorylation des chaînes légères de myosine, préalable à la contraction cellulaire [49]. De même que pour *MYH11*, ces aortopathies sont sévères et peuvent survenir dès l'adolescence.

### Les aortopathies non classées

Pour les mêmes raisons qu'ont été identifiés depuis les années 2010 de nombreux gènes de protéines matricielles, d'autres gènes hors de cette catégorie ont émergé : en 2015, le gène *MAT2A* a été identifié dans une famille avec forme dominante non syndromique de dissection aortique avec bicuspidie aortique [50]. *MAT2A* code une méthionine adénosyltransferase, enzyme impliquée dans le processus de transfert de résidus méthyle dont le rôle dans la physiologie et le développement vasculaire est inconnu. En 2016, le gène *FOXE3*, codant un facteur de transcription dont le rôle dans le système cardiovasculaire est inconnu, est impliqué dans 4 cas d'aortopathie non syndromique [51].

### Quand et comment réaliser le test génétique

Chez un patient avant 45 ans, ou avant 50 ans en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire, le diagnostic d'anévrysme ou de dissection aiguë de l'aorte ascendante doit mener à un interrogatoire précis et un examen clinique orienté sur le risque génétique, tel que décrit précédemment.

La présence d'une histoire familiale de maladie aortique, de décès subits, de maladie cérébrovasculaire, articulaire chronique, ou de récurrence de maladies auto-immunes, sont de bons indicateurs pour suspecter une forme syndromique.

Un test génétique peut être prescrit, lors d'une consultation dédiée, avec délivrance d'une information familiale qui engage le patient à transmettre l'information à ses apparentés concernant son risque si un diagnostic génétique venait à être porté. Cette consultation ne peut être réglementairement proposée que par un médecin ayant des compétences en génétique ou un conseiller en génétique. Les analyses génétiques sont réalisées dans les laboratoires experts rattachés aux centres de référence maladies rares correspondants.

### Conclusion et perspectives

L'accélération récente de l'identification de gènes impliqués dans ces aortopathies héréditaires a des conséquences multiples dans les domaines de la médecine vasculaire, du conseil génétique et de la biologie vasculaire fondamentale.

Sur le plan scientifique, elle permet de dresser progressivement un panorama des mécanismes responsables d'atteintes héréditaires de l'aorte. Chez le patient jeune, les processus impliqués induisent une dégradation accélérée de l'aorte ascendante, similaire à la dégradation observée chez le sujet plus âgé porteur de facteurs de risques cardiovasculaires. Ces processus appartiennent globalement à deux grandes catégories : les atteintes de l'appareil contractile du muscle lisse d'une part, et d'autre part les anomalies structurales ou métaboliques de la matrice extracellulaire. Certaines entités décrites n'entrent cependant pas dans l'une de ces deux catégories, et bien qu'elles jettent un certain trouble dans la compréhension des mécanismes sous-jacents, elles apportent de nouvelles perspectives de compréhension du fonctionnement de l'aorte, un organe encore incomplètement compris.

La croissance importante des connaissances sur les données cliniques rapportées dans ces syndromes a par ailleurs une importance capitale, pour tous les cliniciens prenant en charge ces patients : elle permet d'adapter la prise en charge au plus près des risques identifiés. À titre d'exemple, elle permet de ne pas méconnaître un risque d'atteinte des artères cérébrales dans certains syndromes de Loeys-Dietz ou d'identifier une hétérotopie nodulaire périventriculaire présymptomatique dans l'Ehlers-Danlos lié au gène FLNA (données non publiées).

Enfin, les connaissances détaillées de ces syndromes et de leurs conséquences potentielles font l'objet d'une expertise importante et en perpétuel renouvellement. Ces syndromes, nombreux et parfois très spécifiques restent des maladies rares. À ce titre, leur prise en charge optimale passe par l'orientation des patients dans les filières de soins maladies rares adaptées.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Albornoz G, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1400–5.
- [2] Loeys BL, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet* 2005;37:275–81.
- [3] Legrand A, et al. Frequency of *de novo* variants and parental mosaicism in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2019;21:1568–75.
- [4] Andelfinger G, Loeys B, Dietz H. A decade of discovery in the genetic understanding of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol* 2016;32:13–25.
- [5] Fox JW, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998;21:1315–25.
- [6] Meester JAN, et al. Loss-of-function mutations in the *X-linked biglycan* gene cause a severe syndromic form of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Genet Med* 2017;19:386–95.
- [7] Coucke PJ, et al. Mutations in the facilitative glucose transporter *GLUT10* alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006;38:452–7.
- [8] Huchtagowder V, et al. Fibulin-4: a novel gene for an autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;78:1075–80.
- [9] Pyeritz RE. Heritable thoracic aortic disorders. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:97–102.
- [10] Meester JAN, et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:582–94.
- [11] McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. 4th ed. T. Louis: C.V. Mosby (pub.); 1972.
- [12] Whiteman P, Handford PA. Defective secretion of recombinant fragments of fibrillin-1: implications of protein misfolding for the pathogenesis of Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 2003;12:727–37.
- [13] Kaartinen V, Warburton D. Fibrillin controls TGF-beta activation. *Nat Genet* 2003;33:331–2.
- [14] Gaertner S, et al. Should we systematically screen for peripheral arterial aneurysms in all patients with Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2014;172:e94–5.
- [15] MacCarrick G, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014;16:576–87.
- [16] van de Laar IMBH, et al. Mutations in *SMAD3* cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121–6.
- [17] Mazzella J-M, et al. Phenotypic variability and diffuse arterial lesions in a family with Loeys-Dietz syndrome type 4. *Clin Genet* 2017;91:458–62.
- [18] Boileau C, et al. *TGFBR2* mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012;44:916–21.
- [19] Patel ND, et al. Cardiovascular operations for Loeys-Dietz syndrome: intermediate-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:406–12.
- [20] Loeys BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788–98.
- [21] Felgentreff K, et al. Severe eczema and Hyper-IgE in Loeys-Dietz-syndrome—contribution to new findings of immune dysregulation in connective tissue disorders. *Clin Immunol* 2014;150:43–50.
- [22] Regalado ES, et al. Exome sequencing identifies *SMAD3* mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ Res* 2011;109:680–6.
- [23] Aubart M, et al. Early-onset osteoarthritis, Charcot-Marie-Tooth like neuropathy, autoimmune features, multiple arterial aneurysms and dissections: an unrecognized and life threatening condition. *PLoS One* 2014;9:e96387.
- [24] Berthet E, Hanna N, Giraud C, Soubrier M. A case of rheumatoid arthritis associated with *SMAD3* gene mutation: a new clinical entity? *J Rheumatol* 2015;42:556.
- [25] Lindsay ME, et al. Loss-of-function mutations in *TGFBR2* cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012;44:922–7.
- [26] Ritelli M, et al. Further delineation of Loeys-Dietz syndrome type 4 in a family with mild vascular involvement and a *TGFBR2* splicing mutation. *BMC Med Genet* 2014;15:91.
- [27] Akhurst RJ. The paradoxical TGF-β vasculopathies. *Nat Genet* 2012;44:838–9.
- [28] Callewaert BL, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat* 2008;29:150–8.
- [29] Beyens A, et al. Arterial tortuosity syndrome: 40 new families and literature review. *Genet Med* 2018;20:1236–45.
- [30] Beightun P, De Paepe A, Steinmann B, Tsiouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31–7.

- [31] Pepin MG, et al. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med* 2014;16:881–8.
- [32] Oderich GS, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: A 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005;42:98–106.
- [33] Frank M, et al. The type of variants at the *COL3A1* gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1657–64.
- [34] Shalhub S, et al. Molecular diagnosis in vascular Ehlers-Danlos syndrome predicts pattern of arterial involvement and outcomes. *J Vasc Surg* 2014;60:160–9.
- [35] Malfait F, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8–26.
- [36] Henneon P, et al. Accuracy of clinical diagnostic criteria for patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome in a Tertiary Referral Centre. *Circ Genomic Precis Med* 2019;2.
- [37] D'Hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in non-vascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018;20:562–73.
- [38] Hautala T, Heikkinen J, Kivirikko KI, Myllylä R. A large duplication in the gene for lysyl hydroxylase accounts for the type VI variant of Ehlers-Danlos syndrome in two siblings. *Genomics* 1993;15:399–404.
- [39] Graul-Neumann LM, Hausser I, Essayie M, Rauch A, Kraus C. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. *Am J Med Genet A* 2008;146A:977–83.
- [40] Horiguchi M, et al. Fibulin-4 conducts proper elastogenesis via interaction with cross-linking enzyme lysyl oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19029–34.
- [41] Barbier M, et al. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am J Hum Genet* 2014;95:736–43.
- [42] Bertoli-Avella AM, et al. Mutations in a TGF- $\beta$  ligand, *TGFB3*, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1324–36.
- [43] Guo D, et al. LOX mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circ Res* 2016;118:928–34.
- [44] Lee VS, et al. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:8759–64.
- [45] Guo D-C, et al. Mutations in smooth muscle  $\alpha$ -actin (*ACTA2*) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488–93.
- [46] Guo D-C, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (*ACTA2*) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009;84:617–27.
- [47] Zhu L, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2006;38:343–9.
- [48] Wallace SE, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants. *Genet Med* 2019;21:144–51.
- [49] Guo D, et al. Recurrent gain-of-function mutation in *PRKG1* causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Am J Hum Genet* 2013;93:398–404.
- [50] Guo D, et al. *MAT2A* mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms. *Am J Hum Genet* 2015;96:170–7.
- [51] Kuang S-Q, et al. *FOXE3* mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Clin Invest* 2016;126:948–61.