



HAL
open science

Kystes rénaux simples et maladie aortique dans une population de patients atteints de maladie de Marfan et contrôles appariés

Noémie Tencé

► **To cite this version:**

Noémie Tencé. Kystes rénaux simples et maladie aortique dans une population de patients atteints de maladie de Marfan et contrôles appariés. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02304211

HAL Id: dumas-02304211

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02304211v1>

Submitted on 3 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 80

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Kystes rénaux simples et maladie aortique dans une population de
patients atteints de maladie de Marfan et contrôles appariés

Présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} juin 2018

Par

Noémie TENCÉ

Née le 20 décembre 1990 à Issy-Les-Moulineaux (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Claire Bouleti, PH

Jury :

M. Le Professeur Guillaume Jondeau, PU-PH Président

M. Le Professeur Albert Hagege, PU-PH

M. Le Professeur Bernard Iung, PU-PH

M. Le Professeur Paul Achouh, PU-PH

Remerciements

Au Docteur Claire Bouleti, ma directrice de thèse, un grand merci pour avoir su me guider tout au long de ce travail, pour ta patience et ta gentillesse ainsi que pour les nombreux encouragements que tu m'as prodigués.

Au Professeur Guillaume Jondeau, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au Professeur Albert Hagège, pour sa gentillesse et son soutien. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Au Professeur Paul Achouh, pour sa pédagogie et sa bonne humeur, pour m'avoir intéressée le premier aux anévrismes et autres pathologies de l'aorte. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Au Professeur Bernard lung, pour son enseignement et sa gentillesse. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A tous les médecins, internes et équipes paramédicales qui m'ont soutenue et m'ont enseigné le métier de médecin.

A mes grands parents, pour leur soutien. à mon grand père qui m'appelait fièrement Docteur Tencé depuis plusieurs années déjà.

A mes parents, qui m'ont encouragée depuis le début, et qui continuent encore et toujours.

A mes frères, qui me laissent parler du travail sans trop protester !

Aux amis de toujours

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

1. INTRODUCTION

1.1 Kystes rénaux et atteintes artérielles

1.1.1 Polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD)

1.1.2 Kystes rénaux simples (Hors PKRAD)

1.2 Un modèle de maladie artérielle: le syndrome de Marfan

1.2.1 Syndrome de Marfan classique et syndromes apparentés

1.2.2 Atteintes artérielles et traitement dans le syndrome de Marfan

1.3 Kystes rénaux et maladie de Marfan

1.3.1 Rôle de la Fibrilline-1

1.3.2 Données de la littérature

1.4 Objectifs

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Populations

2.1.1 Population Marfan *FBNI*

2.1.2 Population Contrôle

2.1.3 Données cliniques

2.2 Lecture des scanners

2.2.1 Diamètres aortiques, anévrismes et dissections

2.2.2 Kystes rénaux

2.3 Analyses statistiques

3. RESULTATS

3.1 Concordance de lecture

3.2 Résultats concernant la population contrôle

3.2.1 Descriptif de la population contrôle

3.2.2 Prévalence de kystes dans la population contrôle

3.2.3 Kystes rénaux et diamètres aortiques

3.3 Résultats sur les populations appariées

3.3.1 Population Marfan *FBNI*

3.3.2 Population contrôle appariée

3.3.3 Kystes rénaux chez les Marfan *FBNI* et leurs contrôles appariés

3.4 Impact pronostique de la présence d'au moins un kyste renal chez les patients Marfan FBNI

3.4.1 Présence de kyste rénal et dissection artérielle

3.4.2 Présence de kyste rénal et chirurgie aortique

3.4.3 Proportion de patients porteurs d'au moins 1 kyste rénal selon la gravité de leur atteinte vasculaire

4. DISCUSSION

4.1 Kystes rénaux en population générale

4.2 Kystes rénaux en cas d'atteinte artérielle

4.3 Association entre kystes rénaux et syndrome de Marfan

4.3.1 Polykystose rénale autosomique dominante

4.3.2 Kystes rénaux simples

4.4 Impact pronostic de la présence de kystes rénaux simples chez les patients ayant un syndrome de Marfan

4.5 Application pratique des résultats de cette thèse

4.6 Limites

5. CONCLUSION

6. BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

ARA2 : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2

BPM : Battements par minute

CRMRR : Centre de Référence Maladies Rares

IC: Intervalle de Confiance

IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

MEC : Matrice extra cellulaire

MPPs : Métalloprothéases matricielles

OR: Odd Ratio

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

1. INTRODUCTION

1.1 Kystes rénaux et atteinte artérielle

1.1.1 Polykystose rénale autosomique dominante

L'atteinte extrême en terme de présence de kystes rénaux est représentée par la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). Sa prévalence générale est de 1/1000 dans la population générale. Dans la majorité des cas, elle est due à une mutation du gène *PKD1*, situé sur le chromosome 16 et plus rarement dans le gène *PKD2* situé sur le chromosome 4[1].

Les gènes *PKD1* et *PKD2* codent pour des protéines, les polycystines (polycystine 1 pour *PKD1*, et polycystine 2 pour *PKD2*), qui sont des protéines transmembranaires. Elles interagissent via leur domaine C-terminal pour former le complexe Polycystine.

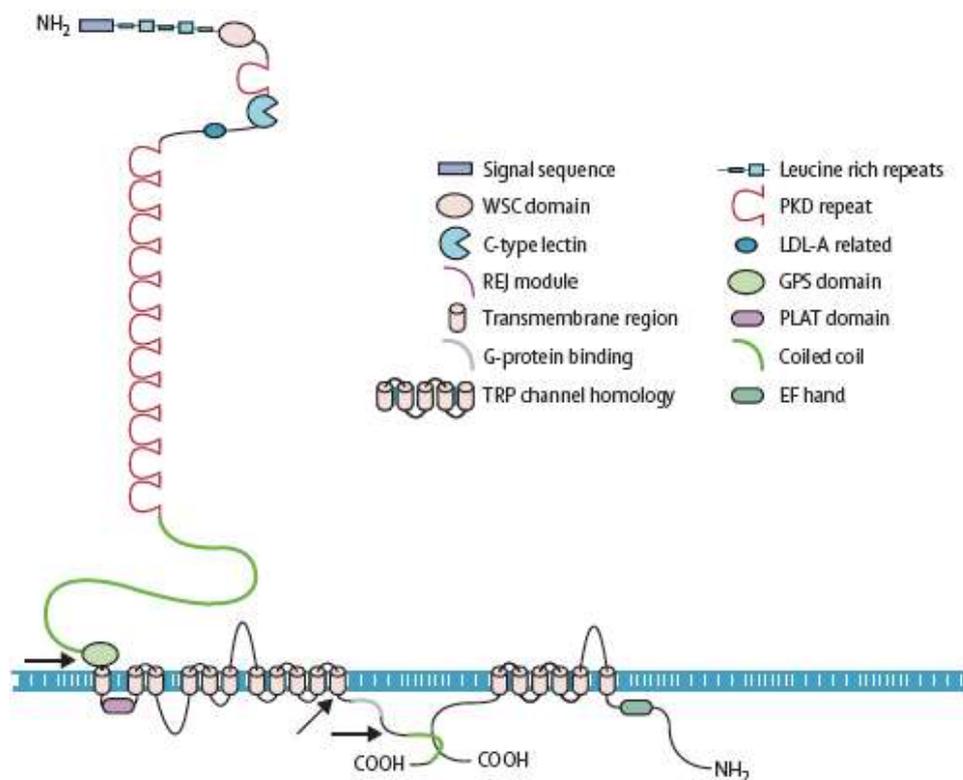


Figure 1: Le complexe polycystine est formé de la polycystine 1 avec une partie extracellulaire et 11 domaines transmembranaires, et de la polycystine 2 avec 6

domaines transmembranaires, les 2 protéines interagissant via leur domaine C-terminal[2]

Ce complexe se trouve au niveau du cil primaire des cellules tubulaires de l'épithélium rénal où il forme un canal calcique sensible au flux et jouant un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire. La mutation au niveau de *PKD1* ou *PKD2* entraîne une perte la mécanotransduction au niveau du cil avec des anomalies des signaux calciques. Ces anomalies pourraient mener à la prolifération dérégulée des cellules épithéliales tubulaires. C'est l'hypothèse actuellement retenue pour la formation des kystes rénaux, nécessaires au diagnostic de cette maladie.



Figure 2: Kystes rénaux multiples dans le cadre d'une PKRAD

Le diagnostic de PKRAD repose sur l'imagerie, en général l'échographie rénale ou l'imagerie de coupe, avec la mise en évidence d'un nombre minimal de kystes qui dépend de l'âge.

Age (année)	Nombre de kystes rénaux
15-39	≥3 (uni ou bilatéraux)
40-59	≥2 dans chaque rein
≥60	≥4 dans chaque rein

Table 1: Nombre de kystes rénaux nécessaires au diagnostic de PKRAD [3]

En effet, comme nous le verrons dans cette thèse, la présence de kystes rénaux simples, donc en dehors d'une PKRAD, peut être retrouvée chez des sujets sains, et leur prévalence augmente nettement avec l'âge, d'où des seuils différents en fonction de l'âge.

Comment expliquer un éventuel lien entre la PKRAD et un phénotype vasculaire?

Nous avons vu le rôle des polycystines dans la formation des kystes rénaux. Ces protéines sont également exprimées dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux et dans l'endothélium où elles jouent notamment un rôle au niveau des points de contact focaux dans les jonction adhérentes et serrées. Ainsi, une mutation dans *PKD1* ou *PKD2* pourrait être responsable d'une perte d'intégrité vasculaire et contribuer à la formation d'anévrismes artériels[4-7].

Il est en effet rapporté dans la littérature de nombreux cas d'atteinte artérielle chez des patients ayant une PKRAD, notamment des anévrismes intracrâniens, des anévrismes aortiques et des dissections aortiques (aorte ascendante ou descendante), des atteintes des artères cervicoencéphaliques, vertébrales ou coronaires[8-10].

Cependant, la seule association réellement documentée entre PKRAD et atteinte artérielle concerne les anévrismes intracrâniens. En effet, le taux de détection des anévrismes intracrâniens chez les patients PKRAD est plus élevé (~9–12%) que dans la population générale où la prévalence est aux alentours de 2–3%. Ces taux sont nettement majorés en cas d'antécédent familial[11]. Il est donc recommandé de dépister les anévrismes intracrâniens chez les patients avec une PKRAD et ce d'autant plus qu'ils ont un apparenté atteint d'anévrisme intracrânien[12].

Concernant les autres manifestations vasculaires notamment aortiques, rapportées dans le cadre d'une PKRAD, elle reposent principalement sur des cas cliniques ou de petites séries et

il n'existe pas à ce jour de recommandation spécifique de dépistage échographique des anévrismes aortiques dans cette population[2, 13].

Des données récentes tendent à suggérer qu'il existerait un lien entre la PKRAD et une atteinte artérielle voire même un morphotype proche du syndrome de Marfan[14, 15]. A l'extrême, la PKRAD est même classée par certains comme une maladie héréditaire du tissu conjonctif, comme par exemple la maladie de Marfan, qui affecte généralement la paroi aortique[16].

1.1.2 Kystes rénaux simples (Hors PKRAD)

Les kystes rénaux simples sont des lésions acquises du rein, définis comme une formation arrondie intrarénale, corticale ou médullaire, à contenu liquidien, sans logette ou paroi intrakystique.

La prevalence des kystes rénaux simples est très élevée, jusqu'à 50% chez les patients de plus de 50 ans sur des séries autopsiques [17]. Il existe des études de prévalence qui rapportent toutes que celle ci augmente avec l'âge. Par exemple dans une étude échographique incluant plus de 14 000 patients avec un âge moyen de 52 ans, au moins un kyste rénal était retrouvé chez 1700 patients, soit environ 12%. Il existait une relation quasi linéaire avec l'âge[18], comme illustré en figure 3.

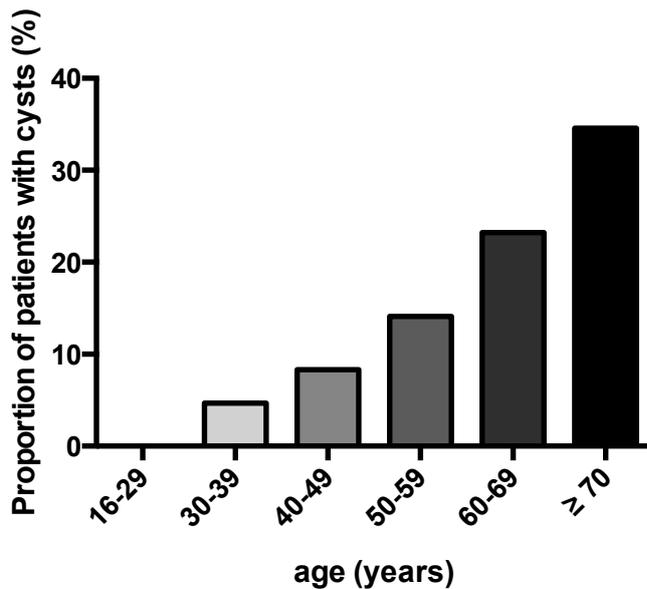


Figure 3: prévalence des kystes rénaux simples en fonction de l'âge (adapté de Terada et al. [18])

Les prévalences rapportées avec le scanner et non plus l'échographie seule, sont plus élevées, avec par exemple une étude portant sur 617 patients avec un âge moyen de 64 ans, dans laquelle les auteurs retrouvaient une prévalence de kyste rénal de 41% [19]. À nouveau, l'âge était le facteur prédominant lié à la présence de kystes avec plus 50% de kystes au-delà de 60 ans.

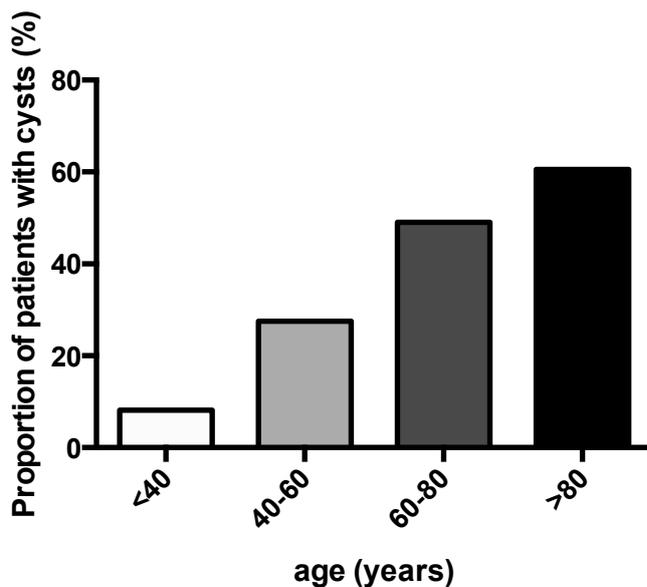


Figure 4: prévalence des kystes rénaux simples en fonction de l'âge (adapté de Carrim ZI et al. [19])

Kyste rénal simple et atteinte artérielle: une physiopathologie commune?

Cette base physiopathologique commune entre le développement de kystes rénaux et la dilatation voire la dissection aortique a été proposée dans la littérature. Celle-ci serait liée à une faiblesse structurelle de la paroi [20].

Les auteurs discutent un lien commun entre la dissection aortique et la présence de kystes rénaux via la dégradation de la matrice extracellulaire. Les métalloprotéases matricielles (MMPs) sont des enzymes protéolytiques qui clivent les protéines de la matrice extracellulaire dont l'enchevêtrement permet en condition normale le maintien des endothéliums et épithéliums (**Figure 5**).

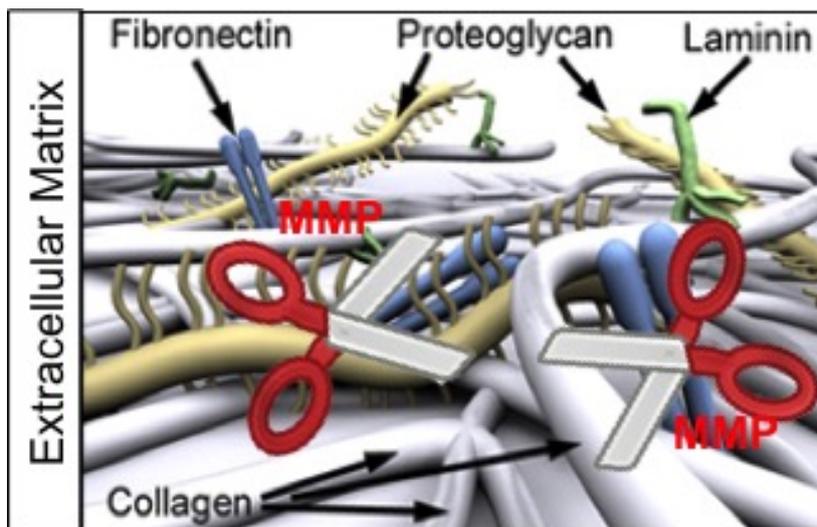


Figure 5: Rôle des MMPs au niveau de la matrice extracellulaire

Comme l'atteinte aortique et la formation des kystes rénaux reposent notamment sur un relâchement du tissu conjonctif avec une dégradation de la matrice extracellulaire, les auteurs proposent les MMPs comme origine commune.

De plus, il a été rapporté que l'activité de dégradation des MMPs est augmentée en cas de dissection ou d'anévrisme de l'aorte thoracique par rapport à des sujets contrôles, notamment pour les MMP 1 et 9 [21].

De manière indépendante les MMPs ont également été détectées à des taux élevés dans le liquide des kystes rénaux [22].

Enfin, dans un modèle murin de développement de kystes rénaux simples, l'administration d'inhibiteur des MMP entraînait une diminution significative du nombre de kystes [23].

Par ailleurs, la relation avec l'âge serait due à une altération progressive au cours du temps de la membrane basale des tubules distaux, ce qui atteint plus particulièrement les personnes plus âgées ou avec des antécédents d'obstruction urinaire [24].

Il y a en fait très peu de données sur le sujet et bien que ces hypothèses soient séduisantes, elles reposent sur un niveau de preuves faible.

Lien entre kyste rénal simple et anévrisme ou dissection aortique

Différentes équipes se sont intéressées récemment à la relation entre atteinte aortique, et présence de kystes rénaux simples. Elles s'accordent sur une augmentation de la prévalence des kystes en cas d'anévrisme ou de dissection aortique (touchant l'aorte ascendante et descendante) par rapport à la population générale [20, 25].

Par exemple, une étude rétrospective menée entre 2004 et 2013 portait sur 842 patients avec un anévrisme ou une dissection de l'aorte thoracique ascendante ou descendante qui ont été comparés à 543 patients contrôles pour ce qui est de la présence ou non d'au moins un kyste rénal [25]. Les auteurs rapportent une augmentation significative de la prévalence des kystes rénaux en cas de maladie aortique, comme illustré sur la **Figure 6**.

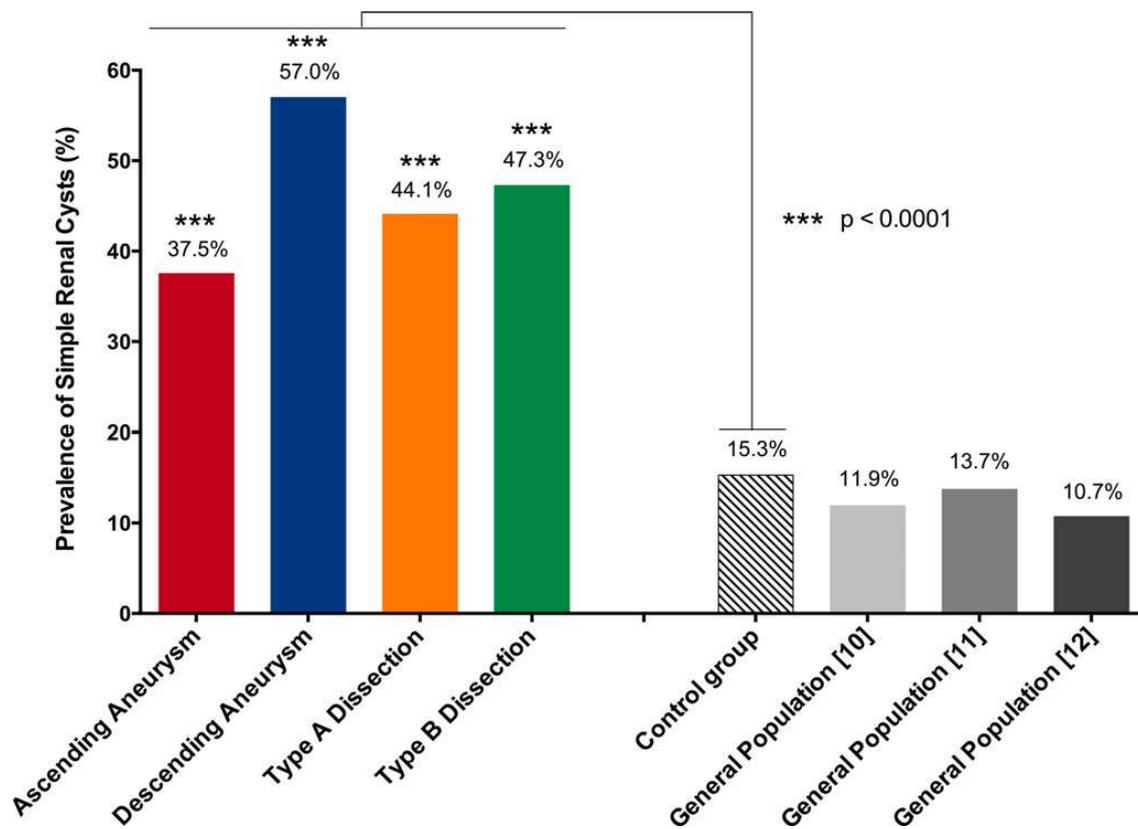


Figure 6: prévalence de kystes rénaux simples en fonction de l'atteinte aortique (Ziganshin BA, et al.[25])

Il n'y avait dans cette étude que peu de patients atteints d'un syndrome de Marfan, (18 patients sur 842 soit 2%). alors même que ce syndrome représente, comme nous allons le voir, un modèle d'atteinte aortique à type d'anévrisme et de dissection particulièrement intéressant.

1.2 Un modèle de maladie artérielle: le syndrome de Marfan

1.2.1 Syndrome de Marfan classique et syndromes apparentés

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique rare, caractérisée par des anomalies du tissu conjonctif pouvant provoquer des troubles squelettiques, vasculaires et ophtalmologiques.

Les critères diagnostiques du syndrome de Marfan ont évolué au cours du temps, avec initialement les critères de Berlin en 1988 [26], puis les critères de Ghent-1 en 1996 [27] (**Table 2**) et enfin les critères de Ghent révisés (Ghent-2) en 2010 [28]. Nous allons tout d'abord détailler les critères de Ghent-1 qui nous semblent importants. Cette classification comporte des critères majeurs et des critères mineurs. Un critère majeur est un critère qui apporte une grande spécificité en raison de son caractère rare dans d'autres pathologies et dans la population générale. Certains critères majeurs sont détaillés et illustrés ci-après pour les principaux systèmes atteints:

Atteinte SQUELETTIQUE (Figure 7): elle est considérée majeure si présence d'au moins 4 signes majeurs parmi:

- Pectus carinatum (Figure 7 panel A): thorax anormalement bombé en carène.
- Pectus excavatum (Figure 7 panel B): thorax anormalement creux, en entonnoir, nécessitant une chirurgie.
- Envergure sur taille $> 1,05$ ou rapport segment inférieur/ segment supérieur $> 1,16$: dolychosténomélie (Figure 7 panel C)
- Signe du poignet et du pouce: l'arachnodactylie (Figure 7 panel D & E)
 - "Signe du pouce" ou signe de Steinberg: pouce dans la paume, en le recouvrant avec les autres doigts, le pouce dépasse d'au moins une phalange le rebord de

la main

- “Signe du poignet”: possibilité d’entourer son poignet avec le pouce et l’auriculaire de l’autre main, ces deux doigts se chevauchant sur au moins une phalange
- Scoliose avec angulation $> 20^\circ$ ou spondylolisthesis (Figure 7 panel F)
- Extension maximale des coudes $< 170^\circ$ (Figure 7 panel G)
- Pieds plats (Figure 7 panel H)
- Protrusion acétabulaire confirmée à la radiographie (Figure 7 panel I)

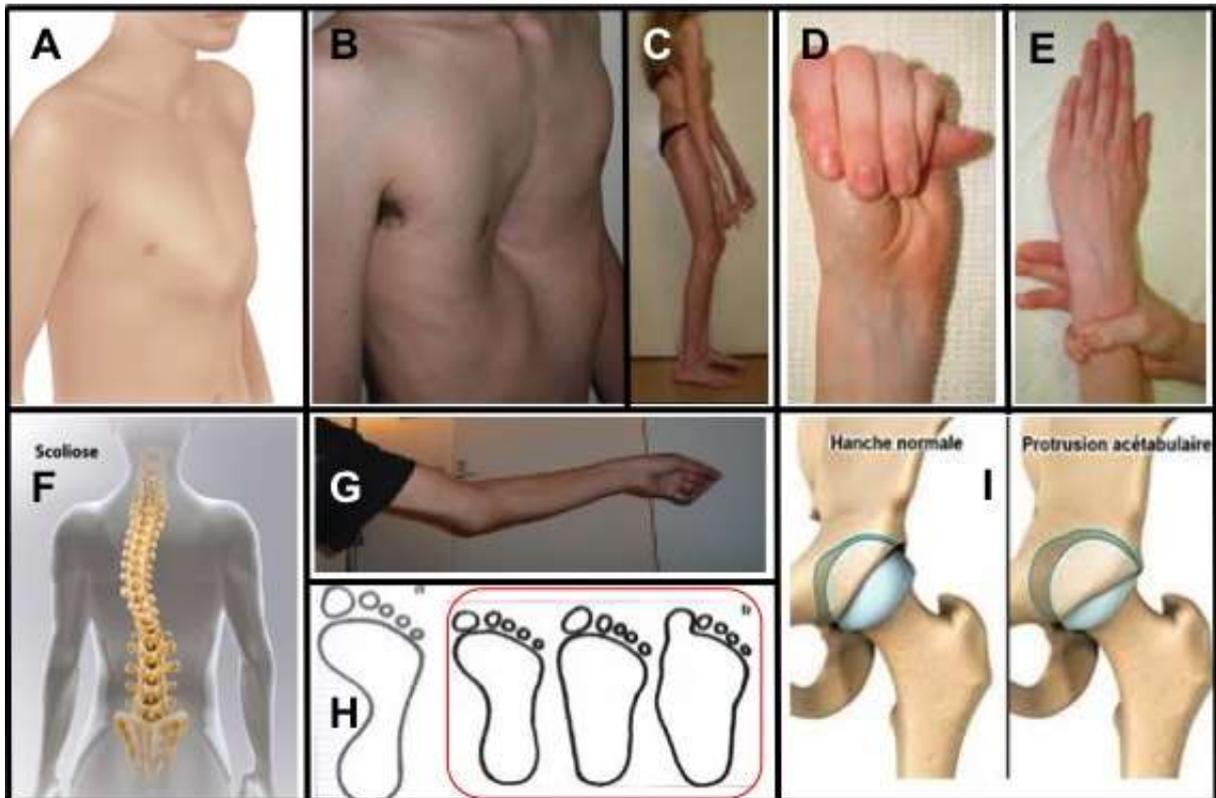


Figure 7: Critères majeurs squelettiques

Atteinte OCULAIRE : considérée majeure si présence d’une ectopie cristallinienne (**Figure 8**)



Figure 8: ectopie cristalinienne

Atteinte CARDIO-VASCULAIRE: considérée majeure si présence d'une dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva ou d'une dissection de l'aorte ascendante (Figure 9, panel A&B).

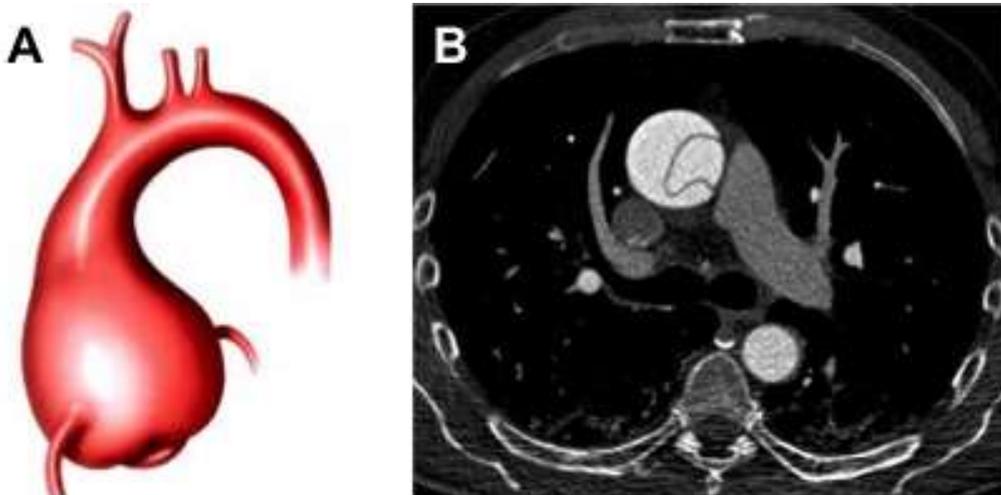


Figure 9: anévrisme aortique des sinus de Valsalvas (Panel A) et dissection aortique de l'aorte ascendante sur un scanner injecté (Panel B).

Atteinte NEUROLOGIQUE: considérée majeure si présence d'une ectasie de la dure mere lombo-sacrée au scanner ou à l'IRM (Figure 10).



Figure 10: Ectasie durale

Au total, les critères diagnostiques de Ghent-1 sont résumés en **Table 2**.

Squelettiques

Au moins 4 signes majeurs (pour une atteinte squelettique majeure), ou 2 signes majeurs ou 1 signe majeur + 2 mineurs

Majeurs

- pectus carinatum
- pectus excavatum nécessitant chirurgie
- rapport segment supérieur sur segment inférieur bas ou envergure sur taille > 1,05
- signe du poignet ou du pouce
- scoliose > 20° ou spondylolisthésis
- extension maximale des coudes < 170° (flessum)
- pied plat
- protrusion acétabulaire

Mineurs

- pectus excavatum modéré
- hyperlaxité ligamentaire
- palais ogival avec chevauchement des dents
- Faciès caractéristique

Oculaires

1 signe majeur ou 2 mineurs

Majeur

- ectopie cristalline

Mineurs

- cornée plate
- globe oculaire allongé
- iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire

Cardio-vasculaires

Au moins 1 signe

Majeur

- dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva
- dissection aortique

Mineur

- insuffisance aortique
 - prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite
 - dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans
 - calcifications de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans
 - anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans
-

Pulmonaires

Au moins 1 signe

Mineur

- pneumothorax spontané
- bulle apicale

Cutanés

Au moins 1 signe

Mineur

- vergetures (à l'exclusion de : grossesse, perte de poids)
- hernies récidivantes ou chirurgicales

Neurologiques

Au moins 1 signe

Majeur

- ectasie de la dure-mère lombo-sacrée

Mineur

- méningocèle et/ou élargissement du fourreau dural
- kystes radiculaires étagés
- amincissement des pédicules
- *scalloping*
- disparition de la graisse périradiculaire

Histoire familiale / Génétique

1 signe majeur

Majeur

- un parent direct ayant les critères diagnostiques
- mutation de FBN 1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan ou mutation TGF- β R1 ou R2
- présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type I, se transmettant avec la maladie dans la famille

Table 2: Critères de Ghent-1, extrait de De Paepe et al. [27]

Pour poser le diagnostic de syndrome de Marfan en l'absence de critère génétique, il faut une atteinte de 3 systèmes dont au moins 2 avec une atteinte majeure.

Si les critères de Ghent-1 sont remplis, le diagnostic de syndrome de Marfan peut alors être posé sur des bases cliniques.

Dans la majorité des cas, les critères de Ghent-1 permettent de poser ou d'exclure le

diagnostic de syndrome de Marfan, mais ils peuvent être pris en défaut:

- le syndrome de Marfan est connu pour présenter une grande variabilité phénotypique entre les différentes familles et au sein d'une même famille, cette hétérogénéité pouvant être une cause de sous diagnostic [29].
- les critères de Ghent-1 sont moins sensibles chez l'enfant car plusieurs manifestations du syndrome de Marfan s'acquièrent à l'âge adulte.

Les critères de Ghent-1 représentent une évolution importante par rapport à la nosologie de Berlin avec des critères plus stricts pour poser le diagnostic de syndrome de Marfan. Deux études se sont intéressées à la comparaison entre les performances diagnostiques de ces 2 classifications :

- la première retrouvait que 60 patients sur les 104 suspects de syndrome de Marfan (58%) étaient diagnostiqués Marfan selon les critères de Berlin tandis que seuls 33 patients (32%) l'étaient selon les critères de Ghent-1 [30]
- pour la seconde, 48 patients sur 73 suspects de syndrome de Marfan (66%) étaient diagnostiqués comme ayant un syndrome de Marfan selon les critères de Berlin tandis que seuls 39 patients (53%) l'étaient selon les critères de Ghent-1 [31].

Cependant, la limite majeure de ces 2 études est de n'avoir pas recherché la mutation *FBNI* chez les patients considérés comme non porteurs d'un syndrome de Marfan selon les critères de Berlin ou de Ghent-1.

Plus récemment, des critères révisés de Ghent (Ghent-2) ont été publiés [28]. Ces critères révisés comportent un certain nombre de changements par rapport aux critères de Ghent-1 :

- un poids plus important est accordé à la présence d'un anévrisme ou d'une dissection de l'aorte ascendante ainsi qu'à l'ectopie du cristallin

- mise en avant du rôle de la biologie moléculaire pour le dépistage génétique
- suppression d'un certain nombre de critères cliniques parmi lesquels la dilatation du tronc de l'artère pulmonaire, la dilatation ou la dissection de l'aorte descendante ou abdominale, l'hypermobilité articulaire, les bulles apicales pulmonaires par exemple.

Les critères de Ghent-2 proposent un score systémique, sur 13 items, côtés chacun entre 1 et 3 points, pour un score maximal de 20 points. Le seuil proposé pour le diagnostic de syndrome de Marfan (selon plusieurs conditions, détaillées ci-après) est à 7 points [28].

La table 3 présente la liste des critères retenus pour le diagnostic de syndrome de Marfan selon Ghent-2.

• **En l'absence d'histoire familiale :**

- Diamètre aorte \geq 2DS et Ectopie du cristallin = MFS
- Diamètre aorte \geq 2DS et mutation FBN1 = MFS
- Diamètre aorte \geq 2DS et critères systémiques \geq 7 = MFS
- Ectopie et mutation FBN1 = MFS (même sans aorte)

• **En présence d'une histoire familiale**

- Ectopie = MFS
- Critères \geq 7 = MFS
- Diamètre aorte \geq 2DS = MFS

• **Score des critères systémiques**

- Signes du poignet et/ou du pouce (si et =3, si ou=1)
- Pectus carinatum = 2, excavatum ou asymétrique = 1
- Déformation de l'arrière pied = 2, pieds plats = 1
- Pneumothorax = 2
- Ectasie durale = 2
- Protrusion acétabulaire = 2
- E/T > 1.05 sans scoliose sévère = 1
- Scoliose ou cyphose = 1
- Extension des coudes < 170° = 1
- Dysmorphie faciale (si 3/5) = 1 (Dolichocéphalie, enophtalmie, obliquité des fentes palpébrales, hypoplasie malaire, rétrognatisme)
- Vergetures = 1
- Myopie > 3 = 1
- Prolapsus valvulaire mitral = 1

Table 3 Critères de Ghent-2, extrait de Loeys et al. [28]

En résumé, en l'absence d'histoire familiale de syndrome de Marfan, le diagnostic repose sur :

- la présence d'un anévrisme de la racine aortique associée soit à la présence d'une ectopie du cristallin soit à une mutation *FBNI* pouvant être en cause dans le syndrome de Marfan soit à un score systémique ≥ 7 points

ou

- la présence d'une ectopie du cristallin associée à une mutation *FBNI* pouvant être à l'origine d'une dilatation aortique.

En cas d'histoire familiale de syndrome de Marfan, le diagnostic est retenu si au moins une des conditions suivantes est respectée:

- présence d'une ectopie du cristallin

- score systémique ≥ 7 points

- dilatation de la racine aortique, définie par un Z score ≥ 2 déviations standards au dessus de la moyenne chez les patients de plus de 20 ans et ≥ 3 déviations standards chez les patients de moins de 20 ans.

Les critères de Ghent-1 et 2 ont une excellente sensibilité pour le diagnostic de syndrome de Marfan chez les patients porteurs d'une mutation *FBNI*, respectivement de 90% et 92% [32].

Le principal avantage rapporté avec les critères révisés de Ghent (Ghent-2) repose sur sa facilité d'utilisation, notamment chez cliniciens moins experts du syndrome de Marfan et de ses caractéristiques phénotypiques [33].

Cependant, les critères de Ghent ont été développés et validés dans le cadre d'une mutation

touchant le gène de la Fibrilline 1, donc pour les patients atteints d'un syndrome de Marfan de type 1 ou classique.

Or, de nombreuses mutations ont depuis été mises en évidence, avec un spectre clinique commun au syndrome de Marfan classique, mais avec des spécificités en terme de présentation clinique et de pronostic. Il s'agit entre autres des mutations dans les gènes TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYH11 qui sont actuellement regroupées sous le terme de "syndromes apparentés au syndrome de Marfan".

Pour des raisons d'homogénéité, nous ne nous intéresserons dans ce travail, qu'aux patients ayant un syndrome de Marfan certain avec une mutation identifiée dans le gène de la Fibrilline 1 à savoir donc le syndrome de Marfan classique.

Le syndrome de Marfan classique est une affection autosomique dominante de pénétrance complète mais d'expressivité variable avec une grande variabilité inter et intrafamiliale. Elle est liée à une fibrillinopathie due à un défaut de synthèse (quantitative et/ou qualitative) de la fibrilline de type 1, qui est une composante majeure des microfibrilles de la matrice extracellulaire [34]. La première mutation sur le gène de la fibrilline-1 (*FBNI*) a été découverte chez des patients atteints du syndrome de Marfan en 1991 par Dietz et a été localisée sur le bras long du chromosome 15 (locus 15q21) [35].

La prévalence du syndrome de Marfan classique est d'une personne sur 5000 et on estime que 12.000 personnes en seraient atteintes en France. La maladie touche les hommes et les femmes de façon indifférenciée ainsi que toutes les ethnies.

1.2.2 Atteintes artérielles et traitement dans le syndrome de Marfan

Le pronostic vital des patients atteints de syndrome de Marfan est conditionné par les complications cardiovasculaires, au premier rang desquelles la dissection aortique, qui survient dans la grande majorité des cas sur une dilatation aortique préexistante. La dissection aortique est en effet exceptionnelle si le diamètre aortique est inférieur à 50 mm, ce qui correspond à un anévrisme aortique sévère.

L'aorte initiale se dilate, typiquement en « bulbe d'oignon », touchant les sinus de Valsalva dans la forme classique. La valeur normale du diamètre aortique est de l'ordre de 35 mm mais elle varie en fonction du poids, de la taille, et de l'âge. La dilatation aortique est à la fois la conséquence d'une fragilité de la paroi, mais elle participe aussi à cette fragilité (cercle vicieux) et favorise l'évolution vers la dissection.

L'arsenal thérapeutique actuel comprend plusieurs approches complémentaires:

- Règles de vie:

Limitation des sports entraînant des contraintes de pression importantes sur la paroi aortique, notamment les efforts statiques (isométriques) comme l'haltérophilie. D'une manière générale, il est recommandé de faire des sports sans esprit de compétition, d'éviter les accélérations et les arrêts brutaux, les chocs avec les autres joueurs et de se limiter à 50% de la capacité maximale.

- Traitement bêta-bloquant:

Il inhibe les actions du système sympathique et de l'adrénaline, c'est à dire les signes qui apparaissent à l'occasion d'un effort, ou d'un stress. Au niveau cardiaque, les bêta-

bloquants diminuent la fréquence cardiaque, surtout au pic de l'effort. Ils diminuent également la force de contraction du ventricule gauche donc la vitesse d'éjection du sang vers l'aorte. Au niveau vasculaire, les bêta-bloquants sont vasodilatateurs sur le long terme ce qui diminue la pression artérielle. C'est actuellement le seul traitement médicamenteux recommandé pour la prévention de la dilatation et de la dissection aortique dans le cadre du syndrome de Marfan [36, 37].

- Traitement par Losartan (non retenu comme un traitement efficace):

En 2006, l'équipe de Dietz a publié un effet bénéfique du losartan sur la dilatation de la paroi aortique dans un modèle expérimental murin de syndrome de Marfan [38].

Malheureusement, 2 études plus récentes prospectives, randomisées, n'ont pas confirmé l'effet du losartan pour prévenir ou ralentir la dilatation de l'aorte ascendante chez des patients atteints du syndrome de Marfan.

- La première étude était conçue pour montrer la supériorité du losartan sur l'aténolol pour ralentir la vitesse de dilatation de l'aorte chez des patients âgés de 6 mois à 25 ans [39]. Après inclusion de 608 patients et 3 ans de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 traitements.

- La deuxième étude est une étude multicentrique française initiée et coordonnée par l'Hôpital Bichat, le CRMR [40]. Cette étude a comparé l'effet du losartan par rapport à un placebo sur la vitesse de dilatation aortique, en plus du traitement de référence par bêtabloquant, chez des patients de plus de 10 ans. Après inclusion de 303 patients et un suivi de 3 ans, il n'y avait pas d'effet bénéfique de l'ajout du Losartan par rapport au placebo.

La piste du Losartan s'avère ainsi décevante et il est préférable d'augmenter le traitement beta-bloquant à la dose maximale tolérée.

- Traitement chirurgical:

Le traitement d'une dissection aortique chez le patient atteint de maladie de Marfan est le même que pour les autres patients. En cas de dissection aortique de type A, le remplacement de l'aorte ascendante est une urgence absolue. Le type de geste (intervention de Bentall, tube sus coronaire...) varie en fonction de l'origine de la dissection et de son extension. En cas de dissection de type B, le traitement est en général médicamenteux en première intention avec surveillance rapprochée des diamètres aortiques par scanner.

- Suivi médical:

L'objectif du suivi clinique et échographique rapproché est de prévenir la survenue des complications, au premier rang desquelles la dissection aortique. C'est pourquoi, les recommandations européennes de 2014 sur la maladie aortique[41] ont fixé le seuil opératoire des anévrismes de l'aorte à 50 mm chez les patients Marfan, et même à 45 mm en cas de facteur de risque associé (antécédent familial de dissection, croissance de plus de 3mm/an de l'anévrisme, insuffisance aortique sévère, souhait de grossesse).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Surgery is indicated in patients who have aortic root aneurysm, with maximal aortic diameter ^c ≥ 50 mm for patients with Marfan syndrome.	I	C
Surgery should be considered in patients who have aortic root aneurysm, with maximal ascending aortic diameters: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 45 mm for patients with Marfan syndrome with risk factors.^d • ≥ 50 mm for patients with bicuspid valve with risk factors.^{e,f} • ≥ 55 mm for other patients with no elastopathy.^{g,h} 	IIa	C
Lower thresholds for intervention may be considered according to body surface area in patients of small stature or in the case of rapid progression, aortic valve regurgitation, planned pregnancy, and patient's preference.	IIb	C

Figure 11: recommandation ESC 2014 sur les seuils opératoires de l'aorte chez les patients atteints de maladie de Marfan [41].

Avant que les enquêtes familiales couplées à l'échocardiographie ne permettent une surveillance régulière, que le traitement bêta-bloquant ne soit largement prescrit, et que la chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante ne se soit développée, 90% des patients présentant un syndrome de Marfan mourraient de complications cardio-vasculaires.

Aujourd'hui, l'espérance de vie des patients avec un syndrome de marfan a gagné plus de 30 ans et se rapproche de celle de la population générale.

1.3 Kystes rénaux et maladie de Marfan

1.3.2 Rôle de la fibrilline-1

La fibrilline de type 1, codée à partir du gène *FBNI*, est une glycoprotéine de 350 kD riche en cystéine. C'est un composant majeur des microfibrilles de la matrice extra-cellulaire (MEC) qui sont associées aux fibres d'élastine. Les microfibrilles jouent un rôle important dans la MEC en interagissant avec les autres protéines (tropoélastine, fibuline etc ...). Elles sont localisées dans les tissus soumis à un stress mécanique répété (aorte ascendante notamment) où elles ont un rôle biomécanique d'ancrage.

La fibrilline-1 a donc un rôle structurel important au sein de la MEC et la mutation de *FBNI* diminue la quantité de microfibrilles contenant de la fibrilline-1 dans la MEC. Il a été montré que la synthèse, la sécrétion, le transfert et l'assemblage de la fibrilline-1 à la MEC étaient altérés chez les patients présentant un syndrome de Marfan [42].

La plupart des mutations sur *FBNI* aboutissent à une fibrilline-1 de plus petite taille, différente par sa susceptibilité aux protéases ou par sa capacité à se lier aux autres protéines de la MEC [43]. De plus, les monomères de la fibrilline-1 mutée peuvent être incorporés dans les microfibrilles et constituer ainsi un talon d'Achille, étant plus exposées à la dégradation protéolytique [44].

Ainsi, dans les tissus de patients avec un syndrome de Marfan classique, il a été montré une fragmentation des microfibrilles et une augmentation de concentration des métallo-protéinases matricielles (MMP) qui peuvent dégrader la fibrilline-1[45]. De plus, certains fragments de la fibrilline-1 peuvent également entraîner l'augmentation de MMP qui favoriseraient ainsi sa dégradation, entraînant un cercle vicieux[44].

Ainsi, dans le syndrome de marfan classique avec mutation dans le gène *FBNI*, l'atteinte de la MEC avec augmentation de l'activité protéolytique des MMP rejoint les hypothèses physiopathologiques de développement des kystes rénaux [20, 22, 23].

Le syndrome de Marfan avec mutation *FBNI* représente donc un modèle de choix à la fois pour l'étude des atteintes aortiques mais également pour celle des kystes rénaux simple, l'atteinte de la MEC étant ici certaine car génétiquement déterminée.

1.3.2 Données de la littérature

Bien que plusieurs équipes s'intéressent actuellement à la relation entre kystes rénaux et atteinte aortique, un seul article a été publié sur le lien entre syndrome de Marfan et kystes rénaux simples, avec des limites importantes [46].

En effet, Chow et al ont étudié de façon rétrospective 69 patients avec un syndrome de Marfan diagnostiqué sur des bases cliniques, qui avaient à disposition un scanner ou une IRM abdominale afin d'évaluer la prévalence des kystes rénaux dans cette population particulière. Ces patients ont été comparés à des sujets contrôles et les auteurs rapportent un nombre plus élevé de kystes rénaux chez les patients Marfan et un âge de survenue de ces kystes plus précoce. Cette différence n'était significative que chez les patients âgés de 40 à 60 ans mais les résultats sont potentiellement liés à un manque de puissance sur de petits effectifs.

De plus, comme nous l'avons vu, le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés peuvent avoir des manifestations cliniques diverses et la principale limite de cette étude, outre ses effectifs restreints, est de ne pas étudier de population homogène sur le plan génétique, puisque le diagnostic reposait uniquement sur des bases cliniques avec les limites inhérentes à cette méthode.

1.4 Objectifs

Le but de notre travail est ainsi d'évaluer sur une population sélectionnée de patients atteints d'un syndrome de Marfan avec mutation *FBNI* identifiée, la prévalence des kystes rénaux simples, de la comparer à celle d'une population contrôle appariée sur l'âge et le sexe, et d'évaluer l'impact pronostique des kystes rénaux sur la gravité de l'atteinte aortique.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Populations

2.1.1 Population Marfan *FBNI*

La consultation multidisciplinaire Marfan

La consultation multidisciplinaire Marfan du Centre de Référence se présente sous forme d'un hôpital de jour qui regroupe généticiens, rhumatologues, pédiatres, cardiologues, ophtalmologues mais aussi psychologue, assistante sociale et infirmiers. La première consultation peut être motivée soit par un morphotype clinique évocateur, soit par un point d'appel cardiologique (anévrisme ou dissection de l'aorte ascendante) ou ophtalmologique (ectopie du cristallin par exemple). Elle peut également avoir lieu dans le cadre du dépistage familial, dans la famille d'un patient porteur d'une mutation identifiée. Chaque patient voit au cours d'une même journée tous les spécialistes. Une réunion multidisciplinaire a lieu la semaine suivante afin de tirer les conclusions des examens et consultations passés par chaque patient. En fonction des cas, le diagnostic de syndrome de Marfan est retenu ou non.

Les dossiers de tous les patients suivis depuis 1996 au sein des consultations multidisciplinaires Marfan de l'hôpital Ambroise Paré puis de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, et porteurs d'une mutation *FBNI* identifiée ont été inclus dans cette étude rétrospective. Tous les patients inclus ont été vus en consultation de génétique par un médecin de l'équipe du Pr Boileau. La totalité des recherches de mutations sur *FBNI* a été faite au sein de ce laboratoire de référence.

Les patients porteurs d'une mutation *FBNI* ont été suivis, avec un intervalle de 3 ans entre deux consultations au centre de référence tandis qu'un suivi cardiologique et échographique annuel proche de chez eux était préconisé.

Selection de la population Marfan FBN1

Nous avons sélectionné une population de patients atteints d'un syndrome de Marfan avec une mutation du gène *FBN1* consultants et étant suivis dans le centre de référence de Maladie de Marfan et apparentés à l'hôpital Bichat Claude Bernard (CRMR). Lors de leur passage dans le centre de référence, les patients ont passé des scanners dans le cadre du diagnostic et du suivi de leur pathologie.

Les différentes indications de scanners chez les patients Marfan *FBN1* sont détaillées ci-après:

- Les patients étant proches des seuils chirurgicaux concernant leurs anévrismes aortiques, ont systématiquement dans notre centre un contrôle des diamètres par scanner (en plus de l'échographie cardiaque) avant d'envisager une intervention de chirurgie cardiaque, comme recommandé[41]. Devant le risque majoré d'anévrisme extra aortique chez les patients avec un syndrome de marfan, ils bénéficiaient d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour l'étude de l'ensemble des artères, permettant ainsi l'analyse des diamètres aortiques et des reins.
- En cas de croissance rapide des diamètres aortiques ou de chiffres inhabituels retrouvés en échographie cardiaque, un scanner de contrôle était réalisé dans notre centre pour confirmer ou infirmer ces résultats.
- Certains patients ont bénéficié d'un scanner de l'ensemble de l'aorte devant une suspicion (non confirmée) de dissection aortique à l'occasion de douleurs thoraciques dans cette population à risque.
- Certains scanners ont été réalisés à la recherche d'une ectasie durale et ont analysé tous les vaisseaux à cette occasion.
- Au CRMR, nous demandons des scanners de l'ensemble des vaisseaux comme examen de référence chez les patients avec un syndrome de marfan et une mutation

FBNI prouvée à partir de l'âge de 20 ans, pour les raisons précédemment décrites (recherche d'anévrisme extra aortique).

- Enfin, les patients ayant une dissection aortique sont suivis régulièrement par scanner dans notre centre de même que les patients ayant été opérés de l'aorte (tous les ans à tous les 5 ans).

Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants: patients porteurs d'un syndrome de Marfan confirmé avec mutation identifiée dans le gène *FBNI*. Dans un souci d'homogénéité de la population, nous avons décidé de n'inclure que les patients portant une mutation dans le gène *FBNI*, la mutation la plus fréquente, avec la description clinique la plus validée.

Les critères de non-inclusion étaient: les patients non Marfan, les patients Marfan avec une mutation identifiée autre que *FBNI*, les patients Marfan clinique mais sans mutation retrouvée, un âge inférieur à 15 ans ainsi que les patients n'ayant pas bénéficié d'une imagerie thoraco-abdomino-pelvienne injectée permettant une analyse de l'aorte et des reins.

2.1.2 Population Contrôle

Sélection et critères d'inclusion

A partir de la base de données des scanners réalisés à l'hôpital Bichat, nous avons sélectionné tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'un scanner identifié comme thoraco-abdomino-pelvien injecté permettant l'analyse de l'aorte et des reins.

Ces scanners devaient remplir plusieurs critères:

- absence de maladie rénale rendant l'analyse des kystes ininterprétable ou douteuse (cancer ou métastase rénale, rein en fer à cheval,...)
- absence d'antécédent de chirurgie aortique ou d'anévrisme aortique connu et le scanner ne devait pas être réalisé pour une cause aortique connue ou suspectée. Cependant, si un anévrisme aortique était découvert fortuitement sur un scanner réalisé pour une autre raison, les patients étaient inclus dans l'étude.
- bonne qualité du scanner permettant la mesure des diamètres aortiques et l'analyse des kystes rénaux (scanner synchronisé à l'ECG avec une injection de produit de contraste correcte).

Au sein de la population contrôle globale, un sous-groupe a été sélectionné afin de constituer un groupe comparable en terme d'âge et de sexe par rapport au groupe Marfan. Nous avons ainsi apparié en 1 pour 1 des patients contrôles aux patients de la population Marfan afin de contrôler les biais dans l'analyse des kystes rénaux sur les 2 critères que représentent l'âge et le sexe.

2.1.3 Données cliniques

Concernant la population Marfan, une base de données implémentées à chaque consultation et répondant aux exigences de la CNIL (numéro de déclaration 1229912 v 0) a permis le relevé et l'analyse des données suivantes: le sexe, l'âge, la taille, le poids, la surface corporelle (obtenue selon la formule de Du Bois et Du Bois[47]), la présence de facteurs de risque, la prise de traitements tels que Beta-bloquants, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), la date de réalisation du scanner, le gène muté, la date et le type de chirurgie de l'aorte, de dissection aortique ou de décès.

Concernant la population contrôle, les données ont été récupérées via les compte-rendus de consultation réalisées à l'Hôpital Bichat et sur les compte-rendus des scanners réalisées dans le service de radiologie de l'Hôpital Bichat. Une demande d'autorisation d'exploitation des données de santé é été réalisée auprès de la CNIL (numéro de déclaration vHB2258737E).

2.2 Lecture des scanners

2.2.1 Diamètres aortiques, anévrismes et dissections

Les diamètres aortiques utilisés lors de cette étude étaient les diamètres au niveau des Sinus de Valsalva (SV): de fond de sinus à fond de sinus entre le sinus antéro-droit et le sinus non-coronaire en fin de diastole afin d'avoir les mesures les plus comparables possibles à celles de l'ETT

En cas de mesure difficile ou douteuse, le Professeur Phalla Ou, cardio-radiologue de l'hôpital Bichat relisait les scanners pour analyser ces diamètres.

Ces mesures sont disponibles chez tous les patients indemnes de chirurgie ou de dissection de l'aorte ascendante au moment du scanner index. En effet, en cas de chirurgie touchant l'aorte ascendante, les mesures des diamètres des néo-sinus de Valsalvas ne sont plus valides et n'ont pas été réalisées.

Nous avons utilisé les recommandations les plus récentes pour l'évaluation de la dilatation aortique: les diamètres aortiques normalisés selon le Z score de Campens. Ces Z scores ont été obtenus après normalisation des diamètres sur le sexe, l'âge et la surface corporelle selon les équations publiées et validées [48].

Un anévrisme aortique était défini comme un Z-score > 2 , ce qui correspond à un diamètre supérieur à 2 déviations standard au-dessus de la moyenne.

2.2.2 Kystes rénaux

La lecture des scanners pour l'étude des kystes rénaux simples a été réalisée par deux cardiologues en aveugle du statut clinique des patients. La concordance des mesures était

évaluée par un test Kappa. En cas de discordance, le Professeur Phalla Ou relisait les scanners et concluait sur la présence ou non de kystes rénaux simples.

Étaient considérés comme des kystes rénaux simples les images arrondies, homogènes, de densité liquidienne, à paroi fine non visible, développées au dépend du parenchyme rénal, de 2 mm de diamètre ou plus, comme précédemment définies[46].

2.3 Analyses statistiques

Pour la description des populations, les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médianes (25ème-75ème percentiles) selon la distribution et les variables qualitatives en nombres et pourcentages (%).

Les comparaisons entre les groupes appariés ont été réalisées pour les variables quantitatives par un test t païré ou un test de Wilcoxon païré comme approprié, et pour les variables qualitatives par test du Chi² de Mc Nemar.

Les comparaisons entre les groupes indépendants ont été réalisées pour les variables quantitatives par un test t ou test de Mann-Whitney comme approprié, et pour les variables qualitatives par un test du Chi².

Le degré d'association entre 2 variables quantitatives a été analysé à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

L'analyse univariée des facteurs associés à la chirurgie aortique à 3 ans après le scanner index a été réalisée selon un test du Chi² ou un test t. Les variables avec un $p < 0,15$ en analyse univariée étaient incluses dans un modèle de régression logistique puis sélectionnées avec un seuil de $p = 0,05$ selon une procédure pas-à-pas descendante.

La variable « diamètre des sinus de Valsalvas » n'a pas été incluse dans le modèle multivarié en raison d'une collinéarité avec les diamètres normalisés selon la formule du Z score. De la même façon, la variable « Indice de masse corporelle » a été préférée à la variable « taille » seule qui n'a donc pas été entrée dans le modèle multivarié.

La concordance entre les résultats concernant la présence ou non d'au moins un kyste rénal simple a été évaluée à l'aide d'un test de Kappa, avec la concordance inter-observateur considérée comme basse pour un Kappa $< 0,21$, limitée pour un Kappa entre $0,21$ et $0,40$, moyenne entre $0,41$ et $0,60$, bonne entre $0,61$ et $0,80$ et quasiment parfaite entre $0,81$ et 100 , comme validé[49].

Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif pour les différentes analyses.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel informatique SPSS version 23

(SPSS V.23, Inc, Chicago, IL).

3. RESULTATS

3.1 Concordance de lecture pour la présence des kystes rénaux

Tous les scanners (509 au total, 378 contrôles et 131 marfan) ont été lus par deux cardiologues formés à la lecture des scanners, en aveugle du statut clinique des patients. En cas de discordance de résultat, les scanners étaient relus ensemble et si persistance d'une discordance, la relecture était faite par un radiologue.

La présence ou non de kystes selon cette double lecture montrait une excellente concordance avec:

- 11 patients pour lesquels le lecteur 2 retrouvait au moins un kyste et pas le lecteur 1 et diagnostic retenu de présence de kystes après concertation et/ou relecture par un radiologue
- 14 patients pour lesquels le lecteur 1 retrouvait au moins un kyste et pas le lecteur 2 et absence de kystes après concertation et/ou relecture par un radiologue
- 301/312 patients pour lesquels aucun des lecteurs ne trouvaient de kystes (96,4%)
- 183/197 patients pour lesquels les 2 lecteurs trouvaient des kystes (92,9%)

Sur les 509 scanners, la mesure d'accord globale selon Kappa était ainsi de 0,90.

3.2 Résultats concernant la population contrôle

3.2.1 Descriptif de la population contrôle

Entre le 1er octobre 2015 et le 31 décembre 2015 dans le service de radiologie de l'hôpital Bichat, 5211 scanners ont été réalisés. Parmi ces scanners, 4424 ne concernaient pas l'intégralité de la région thoraco-abdomino-pelvienne et 323 scanners thoraco-abdomino-pelviens n'ont pas été injectés, soit au final 464 scanners thoraco-abdomino-pelviens avec injection de produit de contraste.

Parmi ces 464 scanners, 96 ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion.

Les causes d'exclusions étaient:

- 34 patients avec scanners non interprétables:
 - 13 sans synchronisation à l'ECG pour l'acquisition,
 - 12 pour des artefacts rendant l'analyse précise des diamètres aortiques ou des reins impossible,
 - 7 pour mauvaise qualité de l'injection de produit de contraste,
 - 6 pour des reins tronqués sur l'imagerie.
- 33 patients pour cause rénale:
 - 6 reins transplantés,
 - 6 cancers du rein,
 - 11 néoplasies extra-rénales mais avec métastases rénales,
 - 2 polykystoses rénales autosomiques dominantes,
 - 7 malformations rénales: rein en fer à cheval, rein unique, rein atrophique.
- 19 patients pour antécédents de chirurgie aortique.

Au total, la population contrôle finale incluse dans l'étude était de 378 patients dont les scanners ont été interprétés selon le protocole précédemment décrit. Le détail de la sélection de la population contrôle est présenté en **Figure 12**.

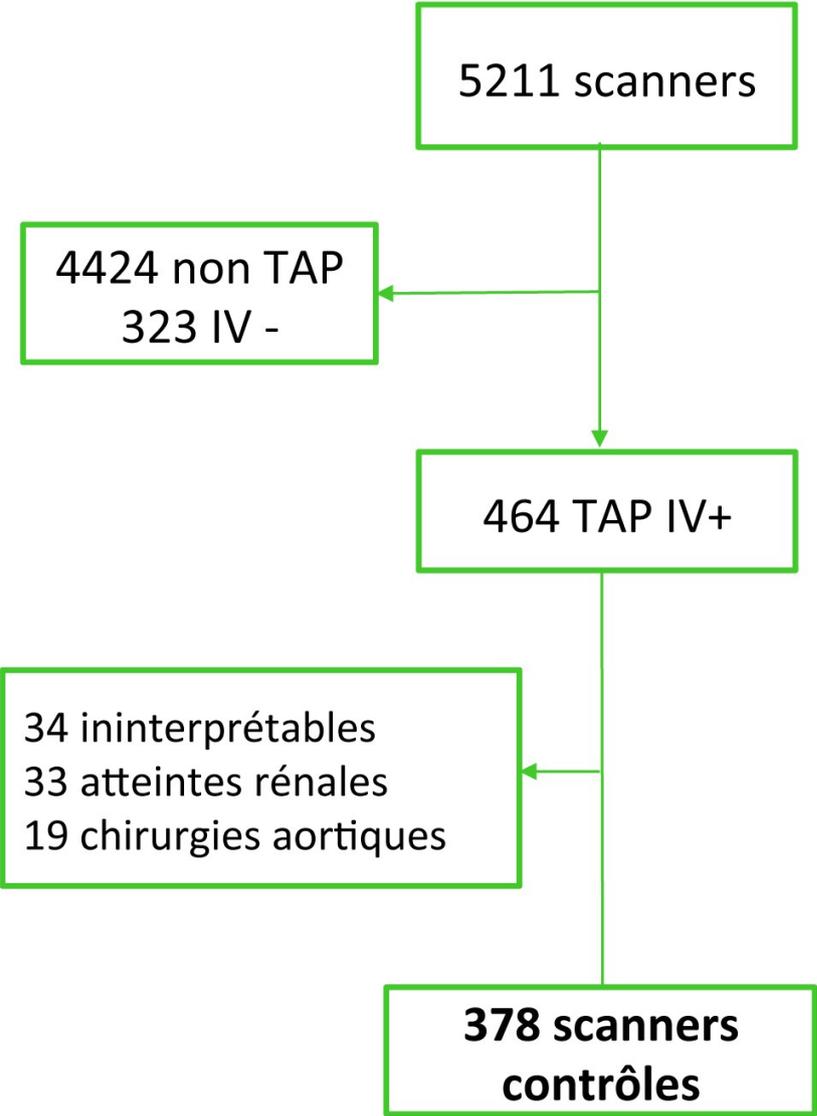


Figure 12: diagramme de la sélection de la population contrôle de l'étude

Parmi les 378 patients, 141 (37.3%) étaient des femmes et 237 (62.7%) des hommes.

L'âge moyen était de 55 ± 19 ans.

Les indications des scanner sont détaillées ci-après et en **Figure 13**:

- 42 pour altération de l'état général,
- 20 pour une pathologie auto-immune ou inflammatoire,
- 93 pour une cause infectieuse,
- 108 pour une néoplasie sans atteinte rénale,
- 115 autres causes qui ont été subdivisées en 5 sous-catégories :
 - o 42 pour douleurs ou déficit neurologique,
 - o 12 pour bilan d'embolie pulmonaire (recherche de néoplasie),
 - o 25 avant une chirurgie de greffe extracardiaque,
 - o 26 pour une cause traumatique,
 - o 16 pour causes diverses.

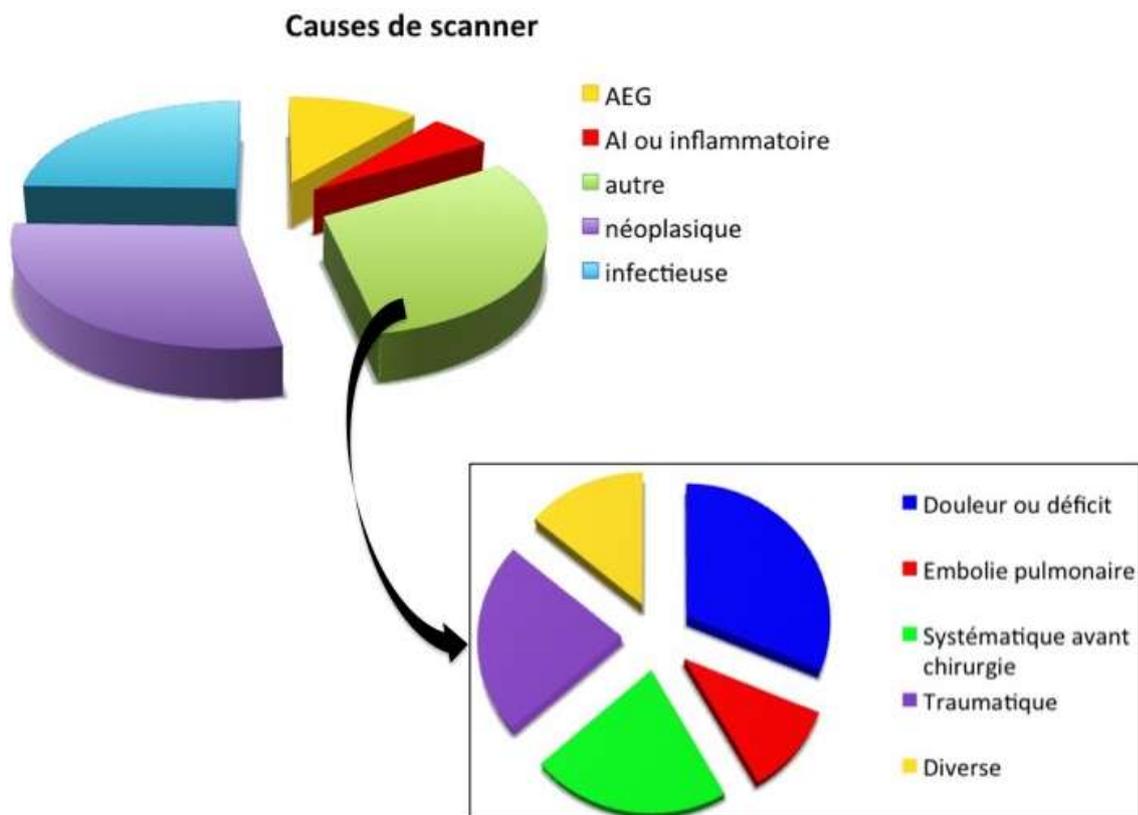


Figure 13: description des causes de scanners chez les 378 patients contrôles

3.2.2 Prévalence de kystes dans la population contrôle

Chez les contrôles, on retrouve 145 patients (38.4%) porteurs d'au moins un kyste rénal.

La répartition des porteurs de kystes en fonction du sexe est illustrée en **Figure 14**. Chez les femmes, 60 (42.6%) avaient au moins un kyste rénal, contre 85 (35.9%) chez les hommes, la différence n'étant pas statistiquement significative ($p=0.2$).

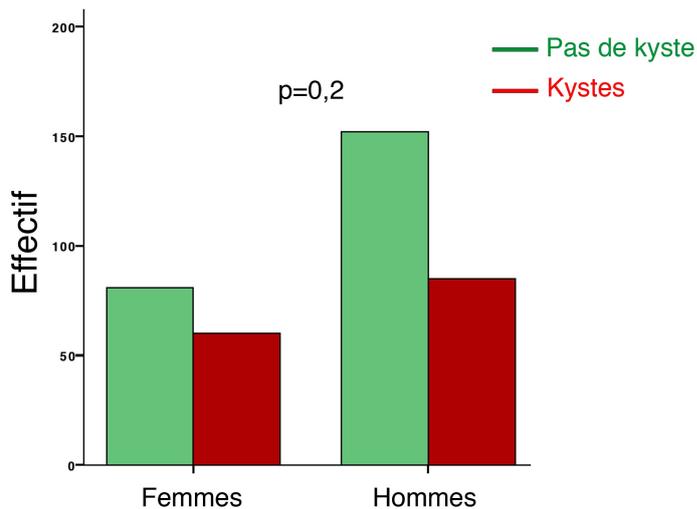


Figure 14: Proportion de porteurs d'au moins un kyste rénal selon le sexe

Concernant le lien entre la présence de kystes rénaux et l'âge, on trouve une différence statistiquement significative comme illustrée en **Figure 15**. En effet, chez les porteurs de kystes, l'âge moyen était de 65 ± 17 ans versus 49 ± 18 ans chez les patients indemnes de kystes, $p<0,0001$.

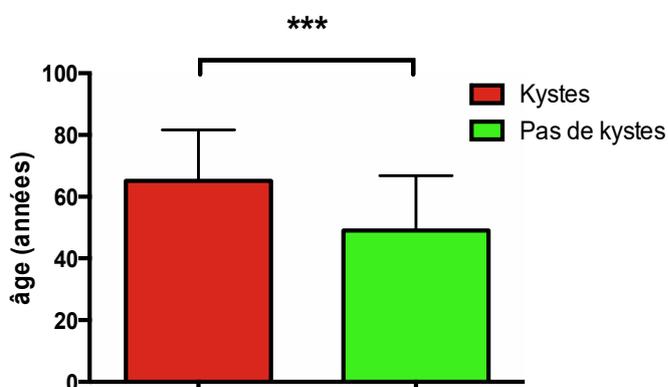


Figure 15: Âge selon la présence ou non d'au moins un kyste rénal

L'âge moyen des patients indemnes de kystes rénaux étant de 49 ans, nous avons analysé la proportion de porteurs de kyste selon que les patients avaient plus ou moins de 50 ans et la différence est très significative, comme illustré en **Figure 16**. En effet, chez les patients de moins de 50 ans (n=144), on retrouve 22 porteurs de kyste (15.3%), alors que chez les patients de plus de 50 ans (n=234), la présence d'au moins un kyste était retrouvée chez 123 patients (52.6%); $p < 0.0001$.

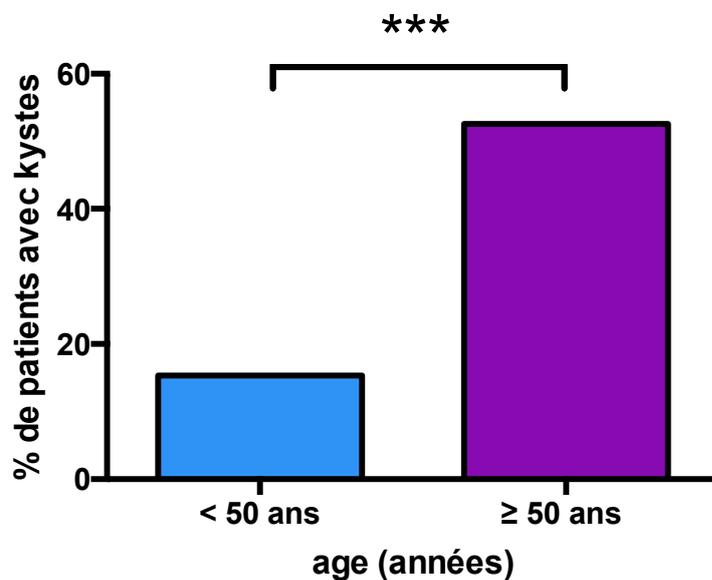


Figure 16: proportion de patients porteurs d'au moins un kyste rénal selon qu'ils avaient plus ou moins de 50 ans

3.2.3 Kystes rénaux et atteinte aortique

Nous avons par définition exclu les patients avec un anévrisme aortique connu ou ayant eu une chirurgie aortique. Nous ne pouvons donc étudier dans cette population contrôlée un lien éventuel entre la présence de kystes rénaux et des événements aortiques. Par contre, nous avons étudié le diamètre des sinus de Valsalva selon la présence ou non de kystes rénaux, comme illustré en **Figure 17**.

Le diamètre des sinus de Valsalva était significativement plus important chez les patients porteurs de kystes par rapport aux patients indemnes de kystes: $36,1 \pm 4,8$ mm versus $34,7 \pm 4,4$ mm respectivement; $p= 0,004$.

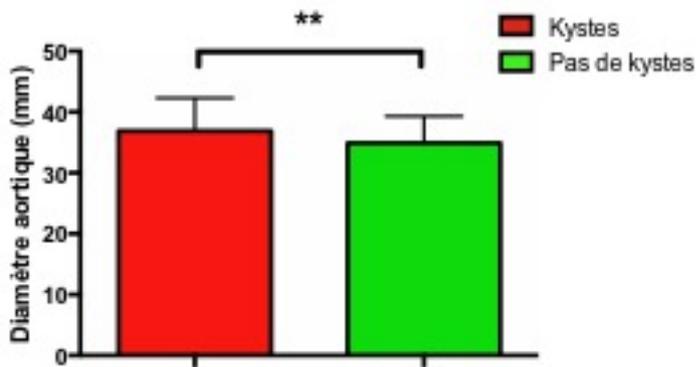


Figure 17: Analyse des diamètres des sinus de valsalvas selon la présence ou non de kystes rénaux dans la population contrôle (n=378)

En raison du lien entre l'âge et la présence de kystes rénaux ainsi qu'entre les diamètres aortiques et la présence de kystes rénaux, nous avons étudié s'il existait un lien entre l'âge et les diamètres aortiques dans notre population contrôle. Nous avons donc réalisé une corrélation entre les diamètres aortiques maximaux et l'âge sur la population globale des 378 contrôles et nous trouvons un résultat significatif, avec un coefficient de corrélation R à 0,30 et un $p<0.01$ pour une équation de la pente de corrélation définie par : $y=31,3+0,07x$ (**Figure 18**).

La représentation du lien entre les diamètres aortiques et l'âge des patients, selon la présence ou non d'au moins un kyste rénal est également illustrée **Figure 18** avec les patients sans kyste en vert et avec kyste en rouge. Il apparaît visuellement que les patients porteurs de kystes sont plus âgés et ont des diamètres aortiques plus importants.

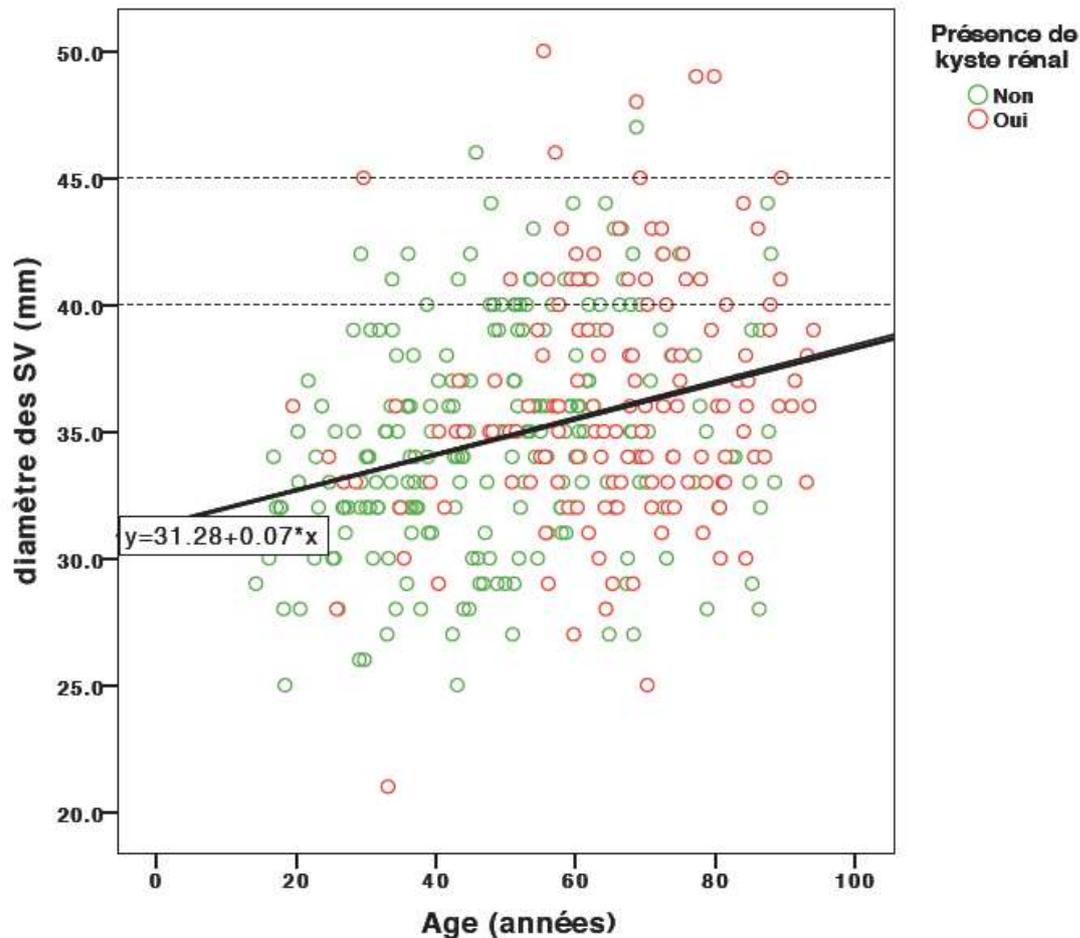


Figure 18: Relation entre l'âge et les diamètres aortiques sur la population contrôle globale et selon la présence de kystes ou non

Si l'on considère un seuil aortique de 40 mm pour définir un anévrisme aortique[25], 56 patients (14.8%) répondent à ces critères dans notre population.

En analyse univariée on retrouve 3 facteurs associés à la présence d'un anévrisme aortique:

- Le sexe masculin. En effet, 50 hommes sur 237 (21,1%) présentaient un anévrisme contre seulement 6 femmes sur 141 (4.3%); $p<0,0001$
- Un âge plus avancé avec $64,7 \pm 14,7$ ans d'âge moyen chez les patients avec un anévrisme versus $53.5 \pm 19,1$ ans chez les autres, $p<0,0001$

- La présence d'au moins un kyste rénal. En effet, 30 patients porteurs de kystes sur 145 (20,7%) présentaient un anévrisme aortique versus 26 patients sans kystes sur 233 (11,2%); $p=0,01$.

En analyse multivariée, seuls l'âge et le sexe ressortent cependant comme facteurs indépendants associés à la présence d'un anévrisme aortique:

- L'âge croissant: Odd Ratio (OR) 1,05 (par année supplémentaire); Intervalle de Confiance (IC) à 95% (1,03-1,07); $p<0,0001$

- Le sexe masculin: OR 0,11 pour le rôle protecteur du sexe féminin ; IC à 95% (0,04-0,27) ; $p<0,0001$

Si on considère à présent un seuil de 45 mm pour définir un anévrisme aortique, 15 patients contrôles répondent à cette définition.

Les facteurs associés à un anévrisme aortique en analyse univarié, avec un seuil de sélection à $p<0,20$ sont:

- Le sexe masculin avec 12 hommes sur 237 (5.1%) ayant un anévrisme contre 3 femmes sur 141 (2.1%) ; $p=0.16$.
- Un âge plus avancé avec 68,7 ans d'âge moyen chez les patients avec anévrisme versus 55,7 ans chez les patients sans; $p=0.009$.
- La présence d'au moins un kyste rénal, avec 12 porteurs de kystes sur 145 (8,3%) chez les patients avec anévrisme versus seulement 3 sans kyste sur 233 (1,3%); $p=0.001$.

En analyse multivariée, on retrouvait comme seul facteur indépendant associé à la présence d'un anévrisme aortique défini par un seuil ≥ 45 mm, la présence d'au moins un kyste rénal : OR 6.9; IC à 95% (1.9-25); $p<0.05$.

3.3 Résultats sur les populations Marfan et contrôles appariées

3.3.1 Population Marfan FBNI

Entre 2010 et 2016, chez les patients suivis au Centre National de référence pour le syndrome de Marfan, 229 patients ont bénéficié d'un scanner dont 31 ont été exclus car leur scanner n'était pas thoraco-abdomino-pelvien et ne permettait donc pas l'analyse concomitante de l'aorte et des kystes rénaux. Sur les 198 patients restants, 67 ont été exclus pour les raisons suivantes:

- 10 patients car les scanners étaient non interprétables:
 - 5 en raison d'artefacts car le scanner n'était pas synchronisé à l'ECG,
 - 2 problèmes d'injection de produit de contraste,
 - 2 reins uniques,
 - 1 scanner ne montrait pas la totalité des reins en largeur.
- 32 patients porteurs d'un syndrome de Marfan clinique mais sans mutation identifiée:
 - 6 sans mutation retrouvée malgré une analyse génétique complète,
 - 26 avec des résultats de biologie moléculaire encore en cours.
- 25 patients porteurs d'une mutation autre que *FBNI*:
 - 11 mutations *TGFBR2*,
 - 3 mutations *TGFBR1*,
 - 3 mutations *TGFB2*,
 - 8 mutations *SMAD 3*.

Au total, la population finale de patients Marfan avec mutation identifiée dans le gène *FBNI* et ayant bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien de bonne qualité, était de 131 patients.

Sur ces 131 patients, 85 n’avaient jamais eu de chirurgie aortique tandis que 46 étaient suivis après une chirurgie de l’aorte ascendante, à titre prophylactique ou sur dissection de type A.

3.3.2 Population contrôle appariée

A partir des 378 patients contrôles précédemment décrits, 131 patients ont été matchés selon l’âge et le sexe avec les 131 patients de la population Marfan.

La **Figure 20** présente le flow-chart complet de l’étude, avec le détail de la population Marfan *FBN1* et des 131 contrôles appariés.

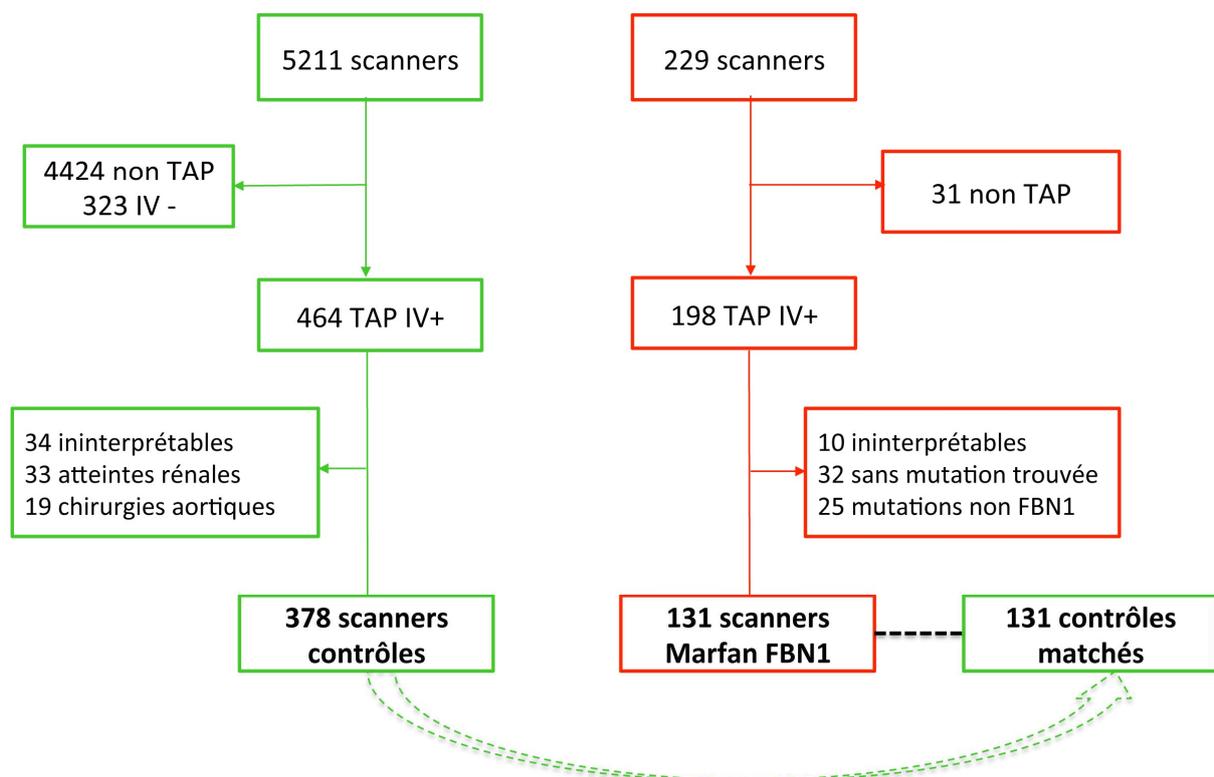


Figure 19: Flow chart général des populations contrôles et Marfan FBN1

Les caractéristiques cliniques des 131 patients Marfan et de leur contrôles appariés sont présentées en **Table 4**.

Les populations étaient comparables en terme d'âge et de sexe illustrant l'efficacité de l'appariement.

Les patients Marfan étaient significativement plus grands et plus lourds avec une surface corporelle plus grande, que leurs contrôles appariés. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de pression artérielle entre les 2 groupes mais une fréquence cardiaque significativement plus basse chez les patients Marfan, à mettre en relation avec un taux nettement supérieur de patients sous traitement Beta-bloquant. Les patients Marfan avaient également plus de traitement par IEC ou ARA2 que les contrôles. Par contre, les patients contrôles avaient plus de facteurs de risque, tels que le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie.

Variables	Marfans (n=131)	Contrôles (n=131)	P
PRE-PROCEDURE			
Age (années)	39,8 ± 13.8	39,7 ± 13.8	0,98
Sexe féminin	55 (42)	55 (42)	1
Taille (cm)	185 ± 11	171 ± 9	<0,0001
Poids (kg)	80,3 ± 16,6	71,3 ± 19,8	<0,0001
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23,5 ± 4,4	24,6 ± 6,6	0,18
Surface corporelle (m ²)	2,02 ± 0,24	1,82 ± 0,24	<0,0001
Tension artérielle systolique (mmHg)	128 ± 15	125 ± 22	0,20
Tension artérielle diastolique (mmHg)	73 ± 10	76 ± 13	0,15
Fréquence cardiaque (bpm)	62 ± 13	85 ± 18	<0,0001
Tabagisme	5 (4)	38 (29)	<0,0001
Hypertension	13 (10)	17 (13)	<0,0001
Dyslipidémie	3 (2)	6 (5)	<0,0001
Diabète	1 (1)	13 (10)	<0,0001
ARA2/IEC	30 (23)	8 (6)	<0,0001
Béta bloquants	109 (83)	9 (7)	<0,0001

Table 4: caractéristiques de la population Marfan et de la population contrôle matchée.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et les données qualitatives en nombre et (%)

Les diamètres aortiques n'ont pu être comparés entre les 2 populations en raison d'un nombre important de patients Marfan *FBNI* déjà opérés sur l'aorte au moment du scanner index (n=46) ce qui rendait leurs diamètres aortiques non mesurables ou non interprétables.

Les résultats de la lecture des scanners concernant l'analyse des reins et la présence d'au moins un kyste rénal sont détaillés en **Table 5** pour les 2 groupes.

Variables	Marfans (n=131)	Contrôles (n=131)	P
PRE-PROCEDURE			
Largeur rein droit (mm)	52,2 \pm 7.5	52,2 \pm 6.3	0,99
Hauteur rein droit (mm)	108,9 \pm 11,8	111,6 \pm 11,8	0,08
Largeur rein gauche (mm)	54,5 \pm 7,2	55,1 \pm 6,8	0,44
Hauteur rein gauche (mm)	114,1 \pm 18,4	112,9 \pm 12,5	0,60
\geq 1 kyste renal simple	54 (41)	27 (21)	<0,0001
\geq 2 kyste renal simple	25 (19)	12 (9)	0,05
Kystes rénaux bilatéraux	15 (11)	10 (8)	0,4
Diamètre maximal des kystes (mm)	16,3 \pm 17,7	17,9 \pm 15,8	0,38
Nombre de kyste par patient	0,9 \pm 1,6	0,6 \pm 2,0	0,25

Table 5: Résultats de la lecture des scanners dans les 2 groupes

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et les données qualitatives en nombre et (%)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour ce qui est de la taille des reins (longueur ou largeur) entre les 2 groupes.

Les patients Marfan *FBNI* avaient une prévalence doublée de kystes rénaux avec 54 patients (41%) porteurs d'au moins 1 kyste versus 27 patients contrôles (21%) ; $p < 0,0001$.

Il y avait également plus de patients Marfan avec des kystes bilatéraux ou au moins 2 kystes rénaux par rapport aux contrôles appariés, tandis que le nombre moyen de kyste par patients n'étaient pas statistiquement différent entre les 2 groupes.

Concernant le diamètre maximal des kystes, il n'existait pas non plus de différence significative entre les deux groupes.

3.3.3 Kystes rénaux chez les Marfan *FBNI* et leurs contrôles appariés

Comme illustré **Table 4**, la prévalence des kystes rénaux était double chez les patients Marfan *FBNI* par rapport aux contrôles appariés, ce qui constituait une différence très significative.

Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe et la présence ou non de kyste.

Parmi les Marfan, on retrouvait en effet 30 hommes sur 76 (40%) porteurs d'au moins un kyste contre 24 femmes sur 55 (44%); $p = 0,76$. Parmi les contrôles, on retrouvait 12 hommes sur 76 (16%) porteurs d'au moins un kyste contre 15 femmes sur 55 (27%); $p=0,20$.

L'âge des patients était par contre un facteur associé à la présence de kystes et ce dans les 2 populations, comme illustré en **Figure 20**. En effet, chez les patients Marfan, l'âge moyen des porteurs de kyste était de 44 ± 14 ans contre 37 ± 13 ans pour les patients indemnes de kyste; $p=0.005$. Chez les patients contrôles, l'âge moyen des porteurs de kyste était de 47 ± 16 ans contre 38 ± 13 ans en cas d'absence de kyste; $p=0.005$.

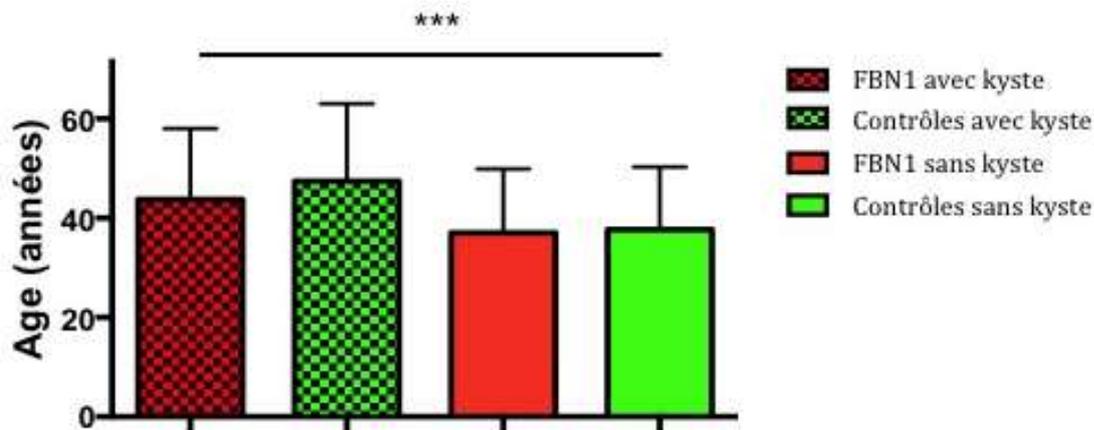


Figure 20: Age moyen des patients porteurs d'au moins un kyste par rapport aux patients indemnes de kystes au sein des deux groupes.

En raison de l'importance de l'âge sur la présence de kystes, nous avons analysé la prévalence des kystes selon 3 catégories d'âges parmi les 2 groupes. Comme illustré en **Figure 21**, les patients Marfan étaient plus souvent porteurs de kystes que leurs contrôles appariés dans toutes les catégories d'âge, la différence étant plus marquée chez les sujets de moins de 50 ans.

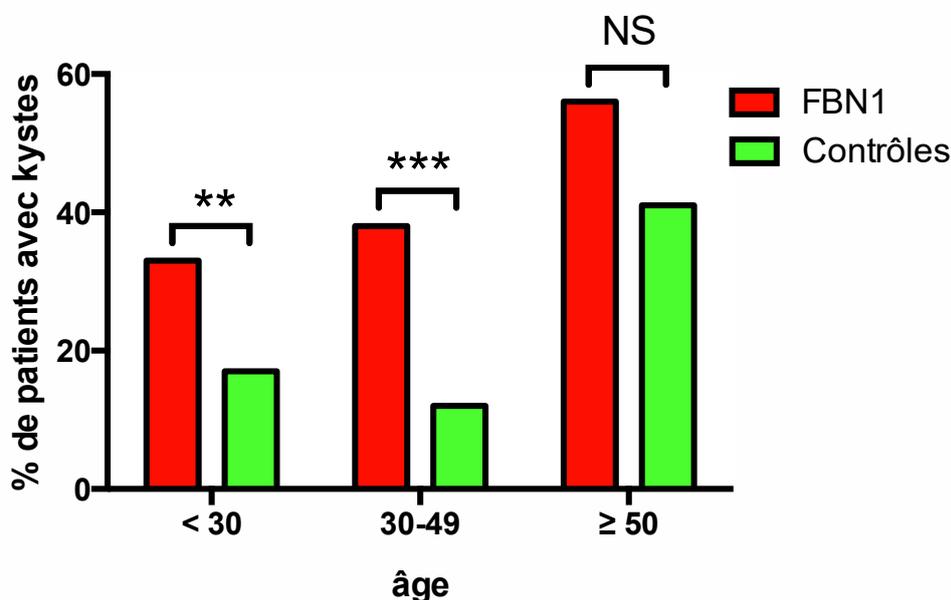


Figure 21: Présence d'au moins un kyste rénal selon l'âge chez les patients Marfan et leurs contrôles appariés

Chez les moins de 30 ans, 12 patients Marfan sur 36 (33%) étaient porteurs d'au moins 1 kyste versus 6 contrôles sur 36 (17%), $p < 0.001$.

Chez les patients âgés de 30 à 49 ans, 23 patients Marfan sur 61 (38%) étaient porteurs de kystes versus 7 contrôles sur 61 (12%), $p < 0,0001$.

Chez les patients de 50 ans et plus, 19 patients Marfan sur 34 (56%) étaient porteurs de kystes versus 14 contrôles sur 34 (41%), $p = \text{NS}$.

3.4 Impact pronostique de la présence d'au moins un kyste rénal dans la population Marfan *FBNI*

Parmi les 131 patients de la population Marfan *FBNI*, 77 n'avaient pas de kystes rénaux tandis que 54 en avaient. La **Table 6** détaille les caractéristiques de la population en fonction de la présence ou non d'au moins 1 kyste rénal.

Variables	Population Marfan complète (n=131)	Avec kystes rénaux (n=54)	Sans kystes rénaux (n=77)	P
PRE-PROCEDURE				
Age (années)	39,8 ± 13,8	43,8 ± 14,2	37,0 ± 12,9	0,005
Sexe féminin	55 (42)	23 (43)	32 (42)	0,91
Taille (cm)	184,7 ± 11,7	184,1 ± 12,4	185,1 ± 11,2	0,64
Poids (kg)	80,3 ± 17,9	80,4 ± 18,5	80,2 ± 17,6	0,96
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23,6 ± 4,9	23,8 ± 5,2	23,4 ± 4,6	0,70
Surface corporelle (m ²)	2,03 ± 0,24	2,03 ± 0,3	2,03 ± 0,2	1
Tension artérielle systolique (mmHg)	127 ± 15	128 ± 15	127 ± 15	0,85
Tension artérielle diastolique (mmHg)	73 ± 10	73 ± 10	73 ± 10	0,75
Fréquence cardiaque (bpm)	61 ± 12	60 ± 12	62 ± 12	0,25
Dissection artérielle	32 (24)	19 (35)	13 (17)	0,02
Chirurgie aortique	46 (35)	26 (48)	20 (26)	0,009
Largeur rein droit (cm)	52,2 ± 7,5	52,4 ± 8,4	52,1 ± 7,0	0,80
Hauteur rein droit (cm)	108,9 ± 11,8	110,1 ± 12,3	108,2 ± 11,4	0,36
Largeur rein gauche (cm)	54,5 ± 7,2	53,6 ± 8,1	55,1 ± 6,4	0,24
Hauteur rein gauche (cm)	114,1 ± 18,4	113,4 ± 22,3	114,6 ± 15,6	0,72
Tabagisme	5 (4)	3 (6)	2 (3)	0,34
Hypertension	13 (10)	8 (15)	5 (6)	0,14
Dyslipidémie	3 (2)	2 (4)	1 (1)	0,33
Diabète	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0,42
ARA2/IEC	30 (23)	16 (30)	14 (18)	0,14
Béta bloquants	109 (83)	47 (87)	62 (81)	0,33

Table 6: Caractéristiques de la population Marfan selon la présence ou non de kystes

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type et les données qualitatives en nombre et (%)

Parmi les variables analysées, trois étaient associées à la présence de kystes rénaux:

- Un âge plus avancé, comme précédemment détaillé
- Un taux de chirurgie de l'aorte ascendante significativement plus élevé chez les patients porteurs de kyste par rapport aux patients indemnes de kyste (48% chez les porteurs de kystes versus 26% sinon ; p=0,009)
- Un taux de dissection artérielle significativement plus important en cas de présence de kyste (p=0,02)

3.4.1 Présence de kyste rénal et dissection artérielle

Parmi les 32 patients Marfan *FBNI* avec une dissection artérielle, 19 étaient porteurs d'au moins un kyste rénal, soit une prévalence de kyste très élevée dans cette population (59%). Il n'y avait pas de différence significative entre les patients porteurs ou non de kyste concernant les caractéristiques cliniques, comme détaillé en **Table 7**. On note une tendance à une plus grande taille chez les patients porteurs de kystes et à une survenue de la dissection à un âge plus jeune mais sans que cela n'atteigne le seuil de la significativité.

Variabiles	Kystes rénaux (n=19)	Absence de kystes rénaux (n=13)	P
PRE-PROCEDURE			
Age (années)	39,4 (32,7-53,7)	42.2 (33,2-50,3)	0,71
Sexe féminin	8 (42)	6 (46)	0,88
Surface corporelle (m ²)	2,00 (1,85-2,26)	1,81 (1,74-2,17)	0,21
Tension artérielle systolique (mmHg)	134 (112-141)	138 (128-145)	0,25
Tension artérielle diastolique (mmHg)	70 (66-77)	75 (67-80)	0,37
Fréquence cardiaque (bpm)	63 (52-71)	65 (57-71)	0,77
Taille (cm)	187 (171-194)	176 (169-185)	0,27
Poids(kg)	77 (70-89)	73 (62-86)	0,52

Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23,1 (20,7-28,5)	22,8 (21,2-26,9)	0,92
Tabagisme	0 (0)	0 (0)	-
Hypertension	6 (32)	4 (31)	0,96
Dyslipidémie	1 (5)	1 (8)	0,78
Diabète	0 (0)	0 (0)	-
ARA2/IEC	9 (47)	8 (62)	0,43
Béta bloquants	18 (95)	11 (85)	0,34

Table 7: Caractéristiques des 32 patients marfan ayant eu une dissection artérielle selon la présence ou non de kystes rénaux

Les données quantitatives sont exprimées en médiane et (25-75^o percentiles) et les données qualitatives en nombre et (%)

Le taux de dissection artérielle était double chez les patients porteurs d'au moins un kyste rénal par rapport aux patients indemnes de kyste, comme illustré en **Figure 23**. En effet, parmi les 54 patients porteurs de kyste, 19 patients ont été victimes d'une dissection soit 35% tandis que parmi les 77 patients indemnes de kyste, seuls 13 ont eu une dissection soit 17%, la différence étant statistiquement significative (p=0,02).

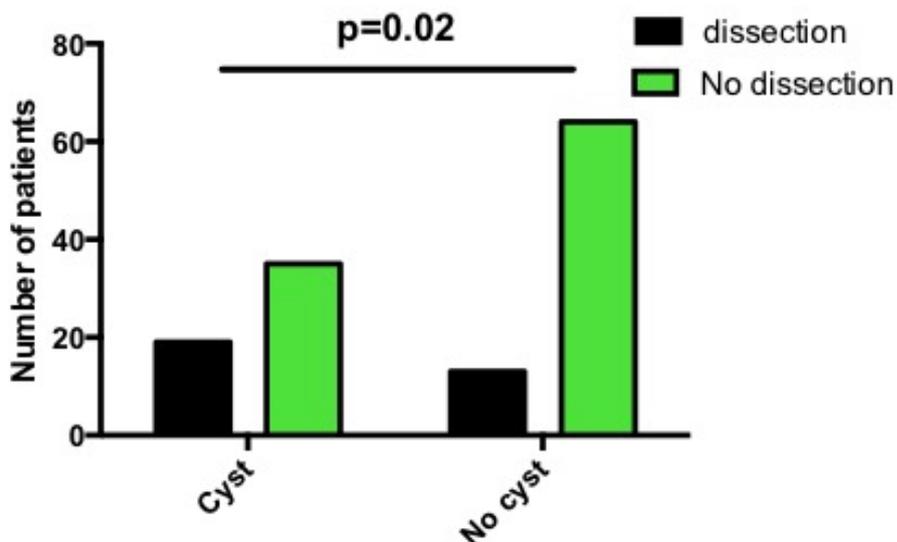


Figure 22: Proportion de dissection artérielle selon la présence ou non de kyste rénal

Le type de dissection artérielle est détaillé en **Figure 23** avec:

- Dissection de type A chez 16 patients (63% étant porteurs de kyste),
- Dissection de type B chez 13 patients (46% étant porteurs de kyste)
- Dissection extra-aortique chez 3 patients (artère vertébrale chez 1 patients et artère sous-clavière chez 2 patients), tous porteurs de kyste.

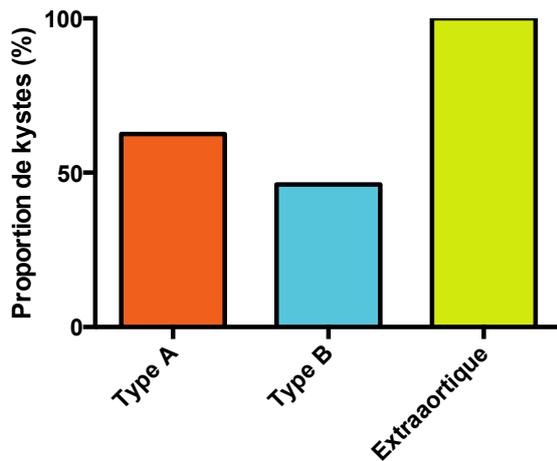


Figure 23: Proportion de patients porteurs de kyste selon le type de dissection

3.4.2 Présence de kyste rénal et chirurgie aortique

Parmi les 131 patients Marfan FBN1, 46 avaient eu une chirurgie aortique au moment du scanner index, les patients porteurs d'au moins un kyste rénal ayant significativement plus de chirurgie aortique dans leurs antécédents que les patients indemnes de kyste ($p=0,009$).

Nous avons également étudié spécifiquement les 85 patients Marfan n'ayant pas eu de chirurgie aortique avant le scanner index. Sur ces 85 patients, 26 (31%) avaient au moins 1 kyste rénal sur le scanner tandis que 59 (69%) n'en avaient pas. La **Table 8** illustre les caractéristiques de ces 85 patients indemnes de chirurgie aortique au moment du scanner selon la présence de kyste ou non. Seul l'âge diffère de manière significative entre les groupes

avec à nouveau un âge moyen plus élevé chez les patients porteurs de kystes par rapport aux patients indemnes de kystes (p=0,03).

Variabes	Marfans non opérés (n=85)	Kystes rénaux (n=26)	Absence de kystes (n=59)	P
PRE-PROCEDURE				
Age (années)	37,7 ± 13,4	43,2 (29,3-53,3)	32,4 (25,8-43,5)	0,03
Sexe féminin	34 (40)	11 (42)	23 (39)	0,77
Surface corporelle (m ²)	2,04 ± 0,24	2,05 (1,81-2,24)	2,03 (1,86-2,22)	0,74
Tension artérielle systolique (mmHg)	127 ± 16	130 (116-140)	125 (113-136)	0,45
Tension artérielle diastolique (mmHg)	74 ± 9	74 (71-78)	73 (68-80)	0,57
Fréquence cardiaque (bpm)	60,7 ± 12,2	57 (51-70)	60 (53-69)	0,53
Z score	4,5 ± 1,7	4,6 (3,2-5,3)	4,5 (3,7-5,7)	0,56
Taille (cm)	185 ± 11	184 (173-194)	188 (180-193)	0,32
Poids (kg)	80,9 ± 18,6	77,0 (63,0-102,8)	77,0 (68,8-91,3)	0,81
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23,7 ± 5,3	22,7 (19,8-26,8)	22,7 (20,8-25,8)	0,92
Tabagisme	5 (6)	3 (12)	2 (3)	0,18
Hypertension	4 (5)	2 (8)	2 (3)	0,59
Dyslipidémie	1 (1)	1 (4)	0 (0)	0,31
Diabète	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
ARA2/IEC	12 (14)	4 (15)	8 (14)	0,87
Béta bloquants	67 (79)	20 (77)	48 (81)	0,53

Table 8: Caractéristiques des patients Marfan indemnes de chirurgie aortique en fonction de la présence ou non de kystes rénaux.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type et les données qualitatives en nombre et (%)

Les patients Marfan étant suivis tous les 3 ans dans notre centre, nous avons considéré la survenue d'une chirurgie aortique à 3 ans du scanner étudié. À 3 ans, 50 patients ont été opérés tandis que 35 restaient indemnes de chirurgie. La **Table 9** présente les caractéristiques des patients en fonction de la survenue ou non d'une chirurgie aortique à 3 ans.

Variabes	Chirurgie à 3 ans (n=50)	Pas de chirurgie (n=35)	P
-----------------	---------------------------------	--------------------------------	----------

PRE-PROCEDURE			
Age (années)	31,7 (25,7-42,1)	43,5 (28,8-52,3)	0,04
Sexe féminin	16 (32)	18 (51)	0,03
Surface corporelle (m ²)	2,02 (1,86-2,21)	2,03 (1,84-2,23)	0,84
Tension artérielle systolique (mmHg)	121 (114-140)	128 (121-132)	0,61
Tension artérielle diastolique (mmHg)	73 (69-79)	74 (69-81)	0,45
Fréquence cardiaque (bpm)	57 (51-66)	64 (51-71)	0,21
Diamètre aortique aux Valsalva (mm)	52 (49-55)	45 (39-47)	<0,0001
Z-score	5,3 (4,3-6,1)	3,5 (2,0-4,3)	<0,0001
Kystes rénaux	19 (38)	7 (20)	0,14
Taille (cm)	190 (179-196)	182 (173-190)	0,02
Poids (kg)	75 (65-91)	80 (68-98)	0,37
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	21,5 (19,2-25,0)	24,1 (22,2-27,7)	0,004
Tabagisme	4 (8)	1 (3)	0,35
Hypertension	4 (8)	0 (0)	0,11
Dyslipidémie	1 (2)	0 (0)	0,41
Diabète	0 (0)	0 (0)	-
ARA2/IEC	6 (12)	6 (17)	0,43
Béta bloquants	44 (88)	24 (69)	0,28

Table 9: analyse univariée de la présence ou non d'une chirurgie aortique à 3 ans du scanner index

Les données quantitatives sont exprimées en médiane et (25-75° percentiles) et les données qualitatives en nombre et (%)

En prenant un seuil de sélection des variables à 0,15 en univarié, les critères suivants sont inclus dans le modèle de régression logistique binaire et analysés selon une méthode pas-à-pas descendante de Wald: l'âge, le sexe, le diamètre aortique normalisé sur le Z score, la présence d'au moins un kyste rénal, l'indice de masse corporelle, la présence d'une hypertension artérielle.

En analyse multivariée, 3 facteurs ressortent comme indépendamment associés à la survenue d'une chirurgie aortique:

- Le sexe masculin avec un OR 5,3 et IC à 95% (1,4- 20,1), p=0,02,
- Un Z score plus élevé avec OR 5,1 et IC à 95% (2,4-11,0), p<0,0001,
- La présence d'au moins un kyste rénal avec OR 4.6 et IC à 95% (1,0-21,3), p<0,05.

La présence d'un kyste rénal est donc bien associé dans cette population à la survenue d'une chirurgie aortique, et ce de façon indépendante des diamètres aortiques.

3.4.3 Proportion de patients porteurs d'au moins 1 kyste rénal selon la gravité de leur atteinte vasculaire

Nous avons classé les 262 patients de nos populations Marfan *FBNI* et contrôle appariées, selon la gravité de leur atteinte vasculaire.

Comme nous l'avons vu auparavant dans ce travail:

- Parmi les 32 patients Marfan avec une dissection artérielle, 19 étaient porteurs de kystes soit une prévalence de la présence de kyste de 59,4%
- Parmi les 67 patients Marfan avec un anévrisme aortique opéré, 29 étaient porteurs de kystes soit 43,3%
- Parmi les 32 patients Marfan sans événement aortique, 6 étaient porteurs de kystes sur 29 patients soit 18,9%
- Parmi les 131 patients contrôles, 27 étaient porteurs de kystes soit 20,7%

La prévalence des kystes rénaux simples était donc, dans notre population, d'autant plus importante que la gravité de l'atteinte aortique était sévère, avec une différence statistiquement significative entre les différents groupes (p=0,009). En effet, la prévalence de kyste était plus élevée chez les patients Marfan avec une dissection que chez ceux ayant une chirurgie programmée pour anévrisme, qui l'était elle-même plus que lorsque les patients n'avaient pas d'événement aortique, cette prévalence étant alors sensiblement la même que

celle des patients contrôles (Figure 24). Cette différence n'était pas expliquée par l'âge des sous-groupes comme illustré ci-dessous (Figure 24).

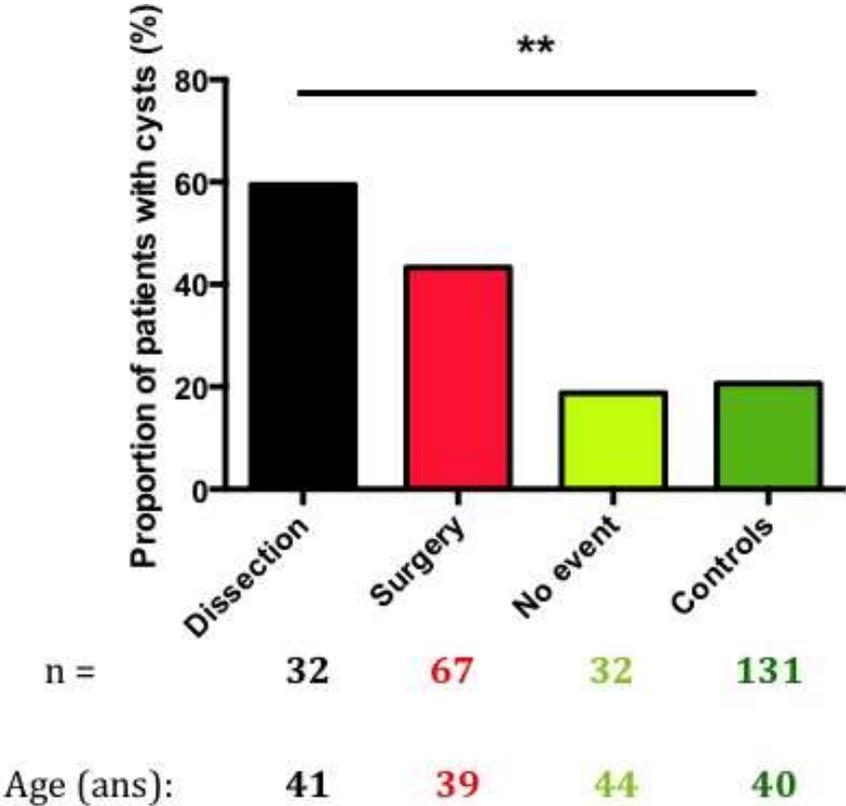


Figure 24: Proportion de patients porteurs de kystes en fonction de la gravité de leur atteinte artérielle.

4. DISCUSSION

4.1 Kystes rénaux chez les patients contrôles

Quelques études se sont intéressées à la coexistence de kystes rénaux et de dilatation ou de dissection aortiques avec une prévalence de kystes rénaux simples plus importante dans ces populations que chez des sujets contrôles[20, 25, 50, 51].

Nous retrouvons dans ce travail une proportion de patients contrôles porteurs d'au moins 1 kyste rénal de 21% pour une moyenne d'âge de 40 ans sur les 131 patients contrôles utilisés pour l'appariement avec les patients Marfan *FBNI*.

Ces chiffres peuvent paraître plus élevés que les données de la littérature publiées jusqu'alors mais il faut prendre en compte la technique de détection des kystes utilisée ainsi que la définition d'un kyste rénal, qui varient selon les études.

Par exemple, dans l'étude de Terada et al, sur 14314 patients âgés de 26 à 91 ans (moyenne d'âge de 52 ans), seuls 1700 patients (12%) avaient au moins un kyste rénal[18]. Cependant, cette étude utilisait l'échographie abdominale pour la détection des kystes, qui est moins sensible que ne peut l'être le scanner. De plus, cette étude date de 1999 et les machines d'échographie de l'époque ne permettaient pas de résolution fine et donc avaient une sensibilité diagnostique moindre.

L'une des premières études utilisant le scanner est celle de Tada et al[52], qui retrouvait la présence d'au moins un kyste renal simple chez 13,2% des patients âgés de 30 à 49 ans. Cette fois encore, la période d'inclusion des patients est à prendre en compte (de 1978 à 1980) avec des progrès techniques majeurs réalisés en imagerie depuis cette période et une sensibilité accrue pour la détection des kystes de petite taille.

Sur des données plus récentes (de 1994 à 2009)[20], la prévalence de kystes chez 311 patients contrôles était de 25,7% pour une moyenne d'âge de 53 ans. Ces chiffres sont plus proches de ceux retrouvés dans notre travail, bien que la moyenne d'âge de la population soit plus élevée. Comme illustré sur la figure 26, la prévalence de kystes rénaux des patients entre 30 et 49 ans était d'environ 20%, ce qui est concordant avec nos résultats.

Enfin sur l'étude récente de Ziganshin et al[25], la prévalence d'au moins un kyste rénal simple était de 15.3% chez 543 patients contrôles ayant une moyenne d'âge de 41 ans. Il faut cependant noter que le diamètre seuil retenu pour définir un kyste rénal dans cette étude était de 4 mm, contre 2 mm dans notre travail, ce qui peut expliquer la différence de prévalence rapportée.

Ainsi, en prenant en compte le fait que notre étude utilise un scanner récent et donc une meilleure sensibilité de détection que la plupart des publications sur le sujet et un seuil diagnostique de kystes à 2 mm, nos chiffres de prévalence semblent finalement concordants avec les données récentes de la littérature.

Par ailleurs, nous trouvons comme dans les différents études, une prévalence nettement augmentée avec l'âge des patients [19, 20, 25, 52-54]. Le mécanisme avancé pour expliquer l'augmentation du nombre de kystes rénaux avec l'âge est une altération progressive de la membrane basale des tubules distaux. La **figure 25** illustre la prévalence croissante de la présence d'au moins un kyste rénal selon l'âge dans différentes études publiées.

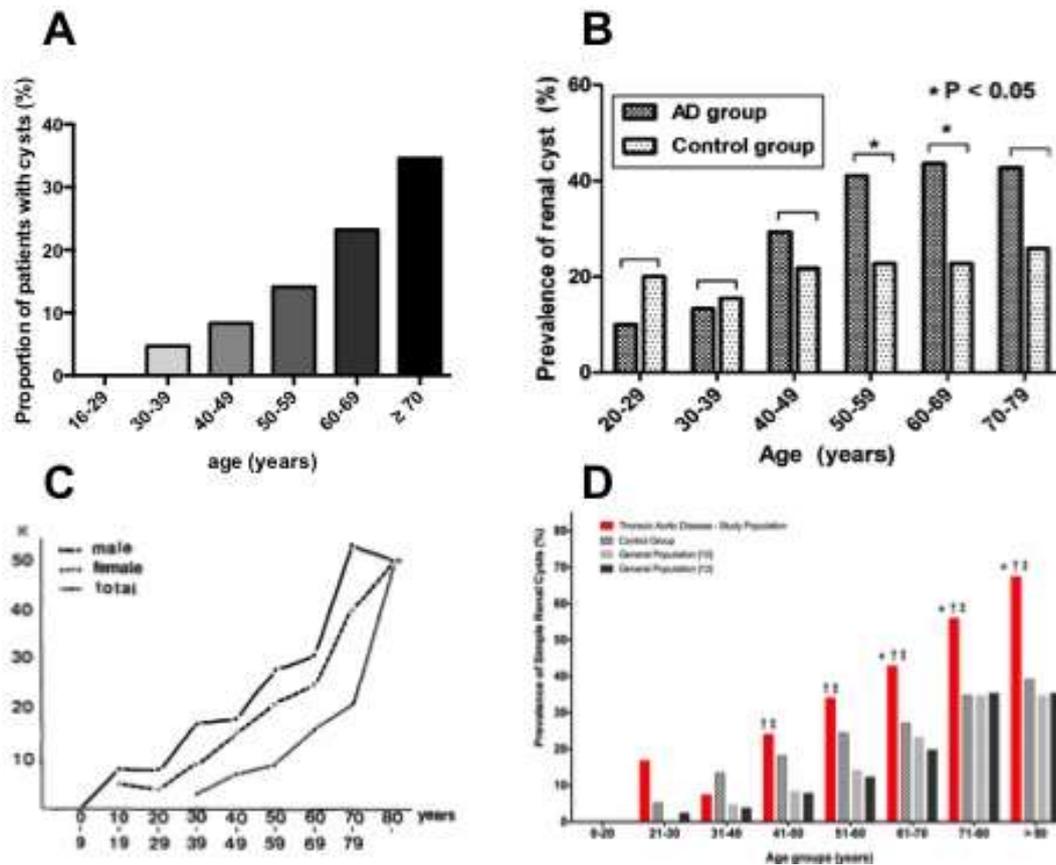


Figure 25: Prévalence de kystes rénaux simples dans 4 études: Panel A, adapté de Carrim et al [19]; Panel B extrait de Kim et al [20], panel C de Tada et al [52] et panel D de Ziganshin et al [25]

Chez les patients de 50 ans et plus, la présence d’au moins un kyste rénal simple était retrouvée chez 41% de nos patients contrôles, ces chiffres étant assez proches des prévalences rapportées sur des séries autopsiques avec environ 50% de kystes après l’âge de 50 ans[24].

Par contre, il a été rapporté dans plusieurs études une prévalence de kystes rénaux simples plus importante chez les hommes que chez les femmes avec un ratio hommes : femmes qui varie de 1,4 à 2,8:1[18, 53, 55].

Par exemple, dans l’étude échographique de Terada et al, la présence d’au moins un kyste rénal était retrouvée chez 14,6% des hommes contre 7,7% des femmes soit un ratio de

quasiment 2 :1 [18]. Dans l'étude de Carrim et al, le ratio hommes/femmes était de 1,4 :1 [19]. Dans l'étude récente de Ziganshin et al [25], la prévalence des kystes était également significativement plus élevée chez les hommes (18,7%) que chez les femmes (11,3%), $p=0,004$ dans la population contrôle alors que les auteurs ne retrouvaient pas de différence de sexe chez les patients ayant un anévrisme ou une dissection aortique.

Une explication possible pour l'absence de prédominance masculine chez les patients contrôles porteurs de kyste rénal dans notre étude peut être l'âge de la population étudiée. En effet, nos patients contrôles sont plus jeunes que la plupart des populations contrôles de la littérature, avec un âge moyen de seulement 40 ans. Or, dans l'étude de Carrim et al, la prévalence des kystes rénaux est détaillée selon le sexe pour les différentes catégories d'âge, comme présenté en **Table 10**. On note ainsi que la prévalence est nettement augmentée chez les hommes au-delà de 40 ans alors qu'il n'y a pas de différence, voire plutôt une tendance inverse avant 40 ans. Ces chiffres sont bien sûr à interpréter avec précaution en raison du faible effectif des patients. C'est cependant une hypothèse plausible pour expliquer nos résultats qui peuvent à première vue sembler discordants avec les données de la littérature.

Age (years)	No. of male	No. of female
	Renal cysts (% _M)	Renals cysts (% _F)
<40	1 (4.8)	3 (10.7)
40–60	28 (35)	18 (20.7)
60–80	98 (52.4)	66 (44.6)
>80	26 (76.5)	14 (43.8)
Total	153 (47.5)	101 (34.2)

Table 10: Prévalence de kystes rénaux en fonction de l'âge et du sexe, extrait de Carrim et al. [19]

Enfin, nous rapportons pour la première fois que la présence de kystes rénaux semble liée à une majoration des diamètres aortiques chez des patients sans anévrisme aortique connu. En effet, sur la population globale des 378 sujets contrôles étudiés, nous retrouvons un diamètre aortique sur les sinus de valsalvas significativement augmenté chez les patients porteurs d'au moins un kyste rénal par rapport aux sujets indemnes de kyste. Ce résultat est à moduler par la différence significative d'âge entre les porteurs et les non-porteurs de kystes, qui peut également avoir un rôle dans la majoration des diamètres aortiques. En analyse multivariée, nous rapportons cependant dans cette population contrôle que la présence d'au moins un kyste rénal simple est un facteur associé de façon indépendante à la présence d'un anévrisme de l'aorte ascendante défini par un diamètre ≥ 45 mm.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison du très faible nombre d'anévrismes aortiques découverts fortuitement chez les sujets contrôles mais tendent à confirmer les résultats obtenus sur des populations identifiées d'anévrismes aortiques, avec une prévalence de kyste rénal augmentée en cas de dilatation aortique.

4.2 Kystes rénaux en cas d'atteinte artérielle

Dans l'étude récente de Ziganshin et al[25], menée entre 2004 et 2013 et portant sur 842 patients avec une atteinte aortique (456 avec un anévrisme de l'aorte ascendante, 86 de l'aorte descendante, 118 avec une dissection de type A et 182 avec une dissection de type B), la prévalence de kystes rénaux était significativement plus importante dans les 4 groupes avec atteinte artérielle par rapport au groupe contrôle de 543 patients, comme illustré en **Figure 26**.

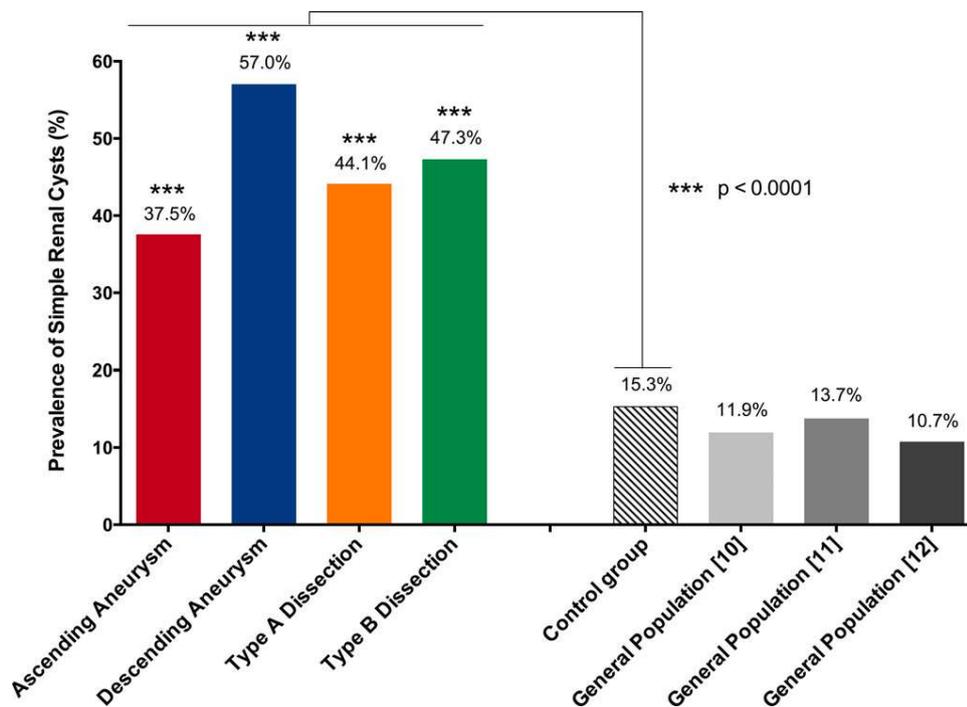


Figure 26: Prévalence de kystes rénaux entre les patients avec atteinte aortique et des sujets contrôles, extrait de Ziganshin et al[25]

De la même façon, Kim et al.[20] ont mis en évidence un taux de kyste rénal plus élevé dans une série de 518 patients ayant présenté une dissection aortique comparativement à 1366 contrôles sains, comme illustré en **Figure 27**.

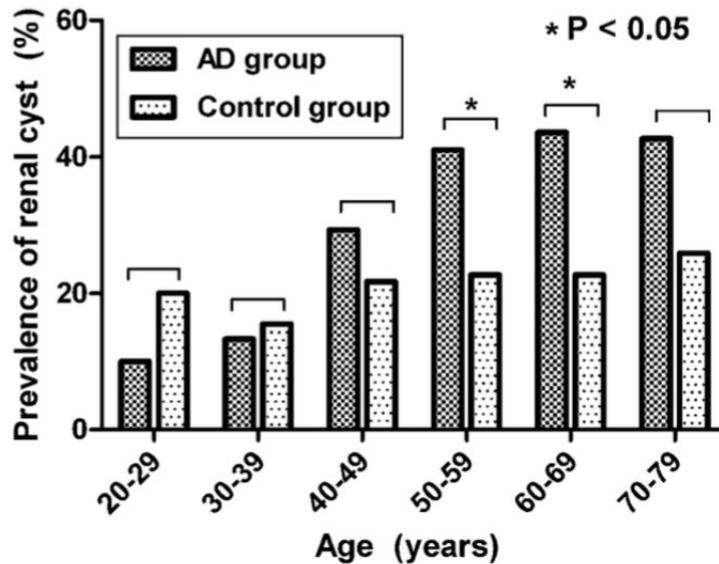


Figure 27: Prévalence des kystes rénaux en fonction de l'âge chez les patients avec dissection aortique (AD group) et un groupe contrôle, extrait de Kim et al.[20]

Comme précisé dans l'introduction de cette thèse, cette association entre kystes rénaux et anévrisme ou dissection aortiques pourrait être liée à une faiblesse structurelle commune de la matrice extracellulaire constituant la paroi artérielle et la paroi des tubules rénaux. Les MMPs ont été proposées comme responsables de cette faiblesse. Cependant, si l'association entre kystes rénaux et atteinte aortique semble établie, la physiopathologie exacte de leur formation reste à confirmer par d'autres études.

4.3 Association entre kystes rénaux et maladie de Marfan

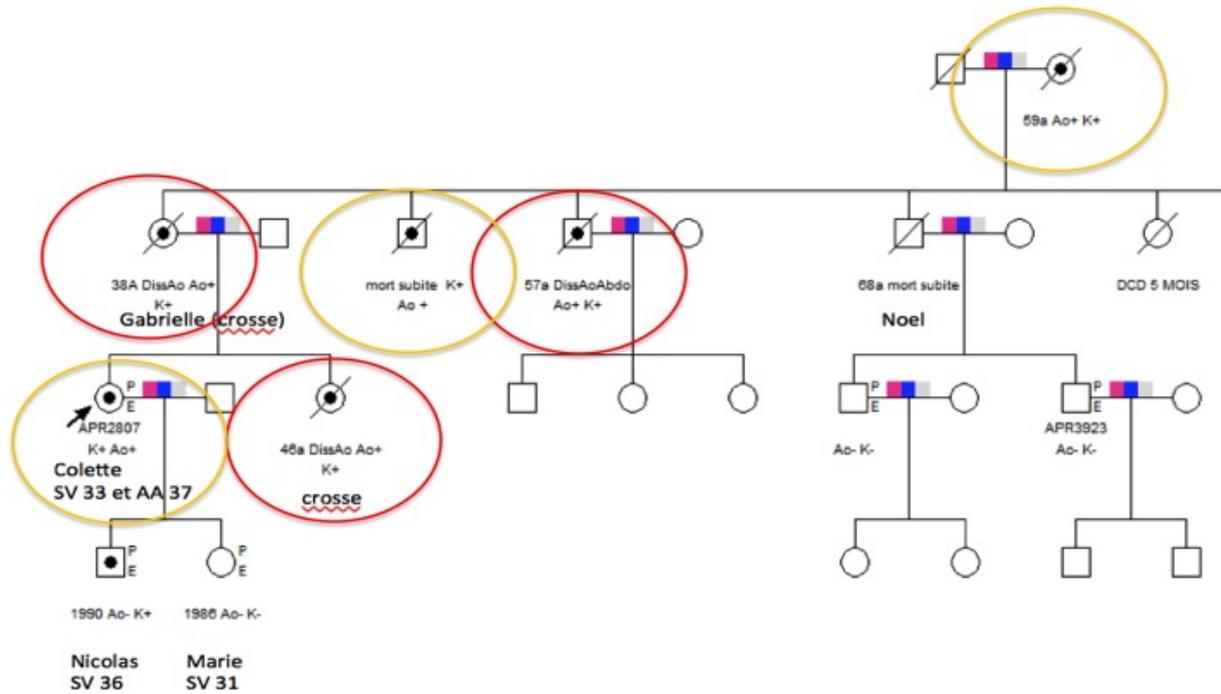
4.3.1 Polykystose rénale autosomique dominante

Comme nous l'avons vu la forme extrême de la présence de kystes rénaux est une maladie génétique, la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). Il est intéressant de noter que quelques cas cliniques ont rapporté, en plus d'anévrisme ou de dissection aortiques, la co-existence de la PKRAD et de caractéristiques cliniques évocatrices du syndrome de Marfan[56-58].

De plus, dans une famille ayant bénéficié d'une analyse de lien génétique, un morphotype marfanoïde avec notamment une dilatation de l'aorte était lié au locus *PKDI* donc à la polykystose rénale[59].

Nous avons retrouvé dans le centre de référence national du syndrome de Marfan et apparentés des familles de patients ayant un morphotype marfanoïde (raison pour laquelle ils nous étaient adressés) et une polykystose rénale prouvée (**Figure 28, panels A & B**). Comme illustré sur la Figure 29, présentant deux exemples de familles avec une PKRAD, les atteintes aortiques ne semblent présentes que chez les patients porteurs de la polykystose rénale. De plus, malgré une atteinte aortique sévère avec dilatation et même des cas de dissection aortique, le syndrome de Marfan n'a pas été mis en évidence de façon génétique chez ces patients. Enfin, nous n'avons pas réalisé d'analyse de lien en génétique pour déterminer si les atteintes squelettiques et cardiovasculaires étaient liées ou non au locus *PKDI*. Le diagnostic retenu par notre Centre était donc celui d'anévrisme ou de dissection aortique potentiellement lié à la PKRAD.

A



B

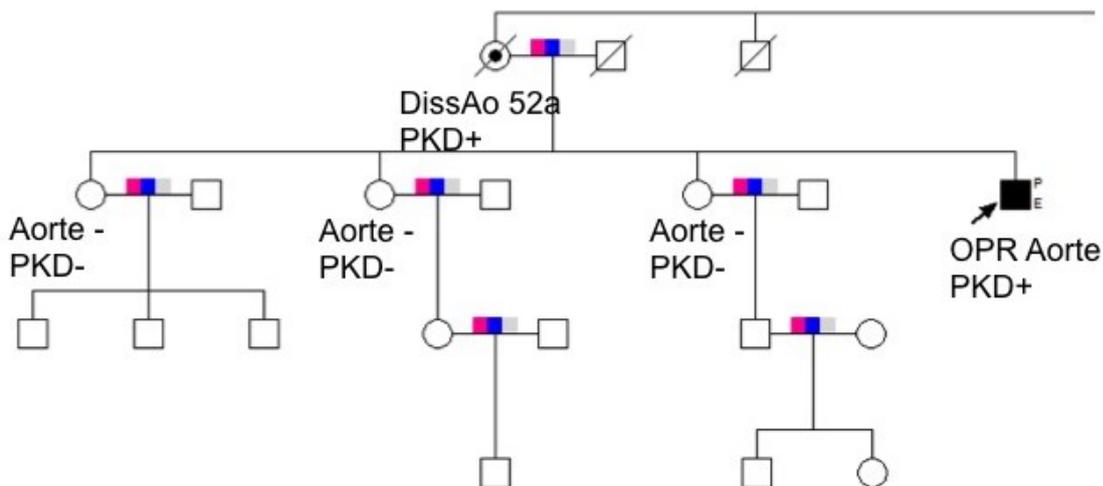


Figure 28: Arbres généalogiques de deux familles du CRMR avec phénotype évocateur d'un syndrome de Marfan (non retrouvé génétiquement) et atteints d'une PKRAD.

Une autre publication a étudié une famille ayant un syndrome de Marfan et la PKRAD et n'a pas retrouvé de lien génétique entre les 2 atteintes[14].

La relation entre PKR et atteintes aortiques reste donc assez ténue même si une étude récente

taiwanaise en population générale a retrouvé un risque d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique multiplié par 5,5 chez les patients PKRAD par rapport à des sujets non atteints[15]. Il n'y avait cependant pas de données individuelles concernant la pression artérielle des sujets, leurs traitements médicamenteux, ou leurs résultats biologiques.

Un autre lien possible entre maladie aortique et kystes rénaux liés à la polykystose rénale pourrait résider dans la description récente des allèles hypomorphiques des gènes *PKD1* et *PKD2*, responsables de la PKRAD, avec donc pour ces allèles une diminution de l'activité des gènes en cause[60, 61]. Les patients porteurs de façon hétérozygote d'un allèle hypomorphique de *PKD1* ou *PKD2* présentaient une atteinte kystique rénale moindre[60], avec parfois seulement quelques kystes rénaux qui pourraient donc être confondus en imagerie avec des kystes rénaux simples.

Nous n'avons pas réalisé dans notre étude de recherche de ces allèles hypomorphiques de *PKD1* ou *PKD2* et ne pouvons donc exclure formellement la présence d'une forme atténuée de polykystose rénale associée au syndrome de Marfan *FBNI* chez nos patients. Une polykystose rénale prouvée et connue n'était par contre présente chez aucun des patients Marfan étudiés dans cette thèse.

4.3.2 Kystes rénaux simples et syndrome de Marfan

Dans notre étude, nous avons comparé notre population Marfan *FBNI* avec une population contrôle appariée. Nous retrouvons dans la population Marfan une prévalence plus importante des kystes rénaux et ce de manière significative.

Tout d'abord, la prévalence des kystes rénaux simples était de 41% dans notre étude sur 131 patients Marfan *FBNI*, avec une moyenne d'âge de 40 ans, ce qui est très élevé. Cette prévalence est en effet nettement plus importante que dans l'étude récente de Ziganshin et al, avec dans le groupe « atteinte aortique » comprenant à la fois des anévrismes et des dissections aortiques, des chiffres nettement inférieurs à 30% pour la catégorie de patients entre 41 et 50 ans[25]. De la même façon, dans l'étude de Kim et al, la prévalence de kystes rénaux simples n'était que de 30% chez les patients ayant une dissection aortique entre 40 et 49 ans[20].

Ainsi, même en prenant en compte les différences de diamètre seuil pour les kystes rénaux et les techniques de détection, cette proportion de 41% de patients porteurs d'au moins un kyste rénal simple semble élevée, surtout chez des sujets jeunes.

L'analyse selon l'âge des patients met en évidence une prévalence accrue de kystes rénaux chez les patients Marfan pour tous les âges mais plus importante lorsque les patients sont jeunes, comme illustré **Figure 21**.

Dans notre étude, l'absence de significativité au-delà de 50 ans semble surtout liée à un manque de puissance sur des effectifs restreints et au fait que la prévalence des kystes rénaux simples augmente de façon importante avec l'âge, y compris chez les contrôles, limitant ainsi les différences.

La prévalence des kystes rénaux de 33% chez les patients Marfan de moins de 30 ans est extrêmement élevée, beaucoup plus que chez les sujets atteints d'anévrisme ou de dissection aortiques selon les études récentes de Ziganshin et al ou de Kim et al. où elle était < 20%[20, 25].

Il semblerait donc que les kystes rénaux simples apparaissent plus tôt chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan avec mutation *FBNI*.

Une étude antérieure avait rapporté une prévalence accrue des kystes rénaux simples chez des patients ayant un syndrome de Marfan par rapport à des patients contrôles[46]. Dans cette étude étaient comparés des scanners abdominaux de 69 patients présentant les critères cliniques du syndrome de Marfan avec des patients contrôles. Les auteurs retrouvaient une prévalence très importante de kystes rénaux simples, y compris à un âge jeune avec la présence d'au moins un kyste rénal chez 37% des patients Marfans de moins de 40 ans, versus 16% chez les contrôles (**Table 11**). L'âge de survenue des kystes rénaux simples chez les patients atteint du syndrome de Marfan semble ainsi très précoce.

Age, yr	Marfan patients	Control patients	<i>P</i>
<40	10/27 (37%)	4/25 (16%)	0.09
40–60	24/33 (73%)	12/36 (33%)	0.001
>60	7/9 (78%)	5/8 (63%)	0.5

Table 11 : Prévalence des kystes rénaux en fonction de l'âge chez des patients Marfan et contrôles, extrait de Chow et al.³⁵

Cependant, cet article concernait des patients ayant un syndrome de Marfan posé sur des bases cliniques mais sans diagnostic génétique et reposait sur des effectifs restreints. Notre étude confirme ces données à plus large échelle et surtout dans une population homogène de patients porteurs d'une mutation identifiée dans le gène *FBNI*.

4.4 Impact pronostic de la présence de kystes rénaux simples chez les patients ayant un syndrome de Marfan

Ce travail est le premier à montrer une prévalence de kystes rénaux d'autant plus grande que l'atteinte artérielle est grave au sein d'une population atteinte de la maladie de Marfan avec mutation dans le gène *FBNI* comme illustré en **Figure 22**. La prévalence atteint en effet quasiment 60% en cas de dissection artérielle, contre moins de 20% en l'absence d'événement aortique.

Bien que les effectifs soient restreints dans ces sous-groupes, il semble ainsi que la proportion de patients Marfan *FBNI* porteurs d'au moins un kyste rénal simple et ayant eu une dissection artérielle est la plus élevée jamais rapportée à ce jour, notamment dans une population jeune (âge moyen de 41 ans).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le taux de dissection était 2 fois plus important chez les patients porteurs de kystes rénaux simples par rapport aux patients indemnes de kyste (35% versus 17%, $p=0,02$), ce qui laisse supposer une valeur pronostique de la présence de kyste rénal simple chez ces patients.

Concernant la prise en charge chirurgicale de façon programmée pour anévrisme aortique chez nos 131 patients Marfan, le taux de chirurgie aortique était significativement plus élevé en cas de présence de kystes rénaux (48%) versus 26% chez les patients sans kystes, $p<0,009$. Pour une analyse plus centrée sur le potentiel rôle pronostique de la présence de kystes rénaux simples, nous avons spécifiquement étudié la survenue d'une chirurgie aortique à 3 ans (intervalle entre 2 consultations dans notre centre de référence) chez les 85 patients Marfan indemnes de chirurgie au moment de leur scanner. Parmi ces 85 patients, 50 ont été opérés à 3

ans et la présence d'au moins un kyste rénal simple était un facteur indépendamment associé à la survenue d'une chirurgie en analyse multivariée.

Les 3 facteurs mis en évidence dans ce travail étaient en effet: le sexe masculin, le diamètre aortique standardisé par le Z-score et la présence d'au moins un kyste rénal.

Concernant le sexe masculin, ce facteur est connu et reporté dans plusieurs articles, comme associé à un moins bon pronostic notamment en terme de survenue de chirurgie aortique.

Dans l'étude de Jondeau et al. concernant 1013 patients porteurs d'une mutation pathogène du gène *FBNI*, le taux d'anévrismes et d'événements aortiques (dissection et/ou chirurgie) était plus important chez les hommes[62].

L'importance du diamètre aortique est logique, la chirurgie étant programmée dès lors que le diamètre aortique atteint les 50 mm chez les patients Marfan *FBNI*, en l'absence de critère de gravité surajouté (auquel cas le seuil opératoire peut être abaissée à 45 mm), selon les recommandations ESC[41]. La chirurgie prophylactique à ce seuil de 50 mm a été recommandée en raison de l'augmentation du risque de dissection aortique au-delà de ces diamètres. Cependant, le diamètre aortique est dépendant de l'âge, du sexe et de la surface corporelle. Il est conseillé de normaliser ces diamètres aortiques bruts sur ces différents paramètres afin d'obtenir des résultats plus précis en terme de dilatation aortique: c'est le rôle du Z score. Un anévrisme aortique est défini par un Z-score ≥ 2 et dans ce travail, nous avons utilisé le Z score selon Campens[48]. En effet ce normogramme a été récemment construit sur les facteurs prédictifs indépendants des diamètres aortiques proximaux que sont l'âge, la surface corporelle et le sexe. C'est à ce jour la valeur préférentiellement utilisée par le Centre de Référence National pour le syndrome de Marfan et apparenté avec un calculateur disponible en ligne (www.marfan.fr).

Enfin, le fait que la présence de kystes rénaux soit un facteur associé à la survenue d'événements aortiques chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan avec mutation *FBNI* est rapporté pour la première fois dans cette étude. Il s'agit d'un résultat majeur de cette thèse.

En effet, les patients présentant un syndrome de Marfan sont plus à risque d'anévrismes de l'aorte et nécessitent souvent des interventions chirurgicales aortiques. Malgré la surveillance régulière des diamètres aortiques et la réalisation de chirurgies aortiques prophylactiques, les patients ayant un syndrome de Marfan présentent tout de même plus de dissections artérielles que la population générale, celles-ci étant grevée d'une lourde morbi-mortalité. Il semble donc important de pouvoir identifier et ainsi surveiller de plus près les patients les plus à risque d'événements aortiques.

A ce titre, la mise en évidence dans ce travail que la présence d'au moins un kyste rénal simple semble être un facteur associé à des événements cliniques dans cette population particulière de Marfan *FBNI* pourrait permettre un suivi plus rapproché de ces patients. De larges études prospectives sont nécessaires pour conforter ces résultats préliminaires, mais si ces données étaient confirmées, des implications cliniques directes pourraient en découler.

4.5 Applications pratiques potentielles des résultats de cette thèse

Une implication clinique directe pourrait être un suivi plus rapproché des patients porteurs d'au moins un kyste rénal simple en raison d'un potentiel risque majoré de chirurgie et de dissection aortique. Si nos résultats étaient confirmés par des études prospectives, un seuil chirurgical prophylactique plus bas pourrait également être envisagé avec la présence de kyste rénal comme facteur de risque au même titre que la progression rapide des diamètres aortiques ou l'antécédent familial de dissection, afin de limiter le risque de dissection.

Ce critère pourrait également être pris en compte lors des décisions difficiles de chirurgie prophylactique pour lesquelles le niveau de preuve est bas. Nous pensons par exemple à la décision d'accepter ou non la conduite d'une grossesse ou au contraire de proposer une chirurgie prophylactique avant d'envisager une grossesse chez les patientes Marfan se trouvant dans la « zone grise » de diamètre aortique. En effet, les recommandations ESC précisent que le seuil de 45 mm doit être envisagé pour une chirurgie prophylactique en cas de désir de grossesse[41], mais en pratique entre 40 et 45 mm de diamètre aortique, la prise en charge n'est pas clairement codifiée. Dans le Centre de Référence National du Syndrome de Marfan et apparentés, la grossesse est généralement acceptée pour les diamètres de l'aorte ascendante < 40 mm, contre-indiquée si > 45 mm mais entre 40 et 45 mm, les décisions sont individualisées. La prise en compte de la présence ou non de kystes rénaux pourrait ainsi aider pour cette décision difficile, si l'impact péjoratif des kystes rénaux était confirmé chez les patients Marfan *FBNI*.

4.6 Limites

Il s'agit ici d'une étude monocentrique, comprenant un nombre relativement restreint de patients, même s'il faut noter que le syndrome de Marfan est une maladie rare. Nous avons par contre l'avantage d'une standardisation de la prise en charge des patients, tous traités au Centre de Référence National du Syndrome de Marfan et Apparentés et d'une exhaustivité des données cliniques et d'imagerie recueillies.

Les taux très élevés d'événements aortiques (chirurgie et dissection) sont en partie liés à un biais de sélection des patients inclus dans cette étude. En effet, beaucoup de patients inclus ont bénéficié d'un scanner en raison de diamètres aortiques approchant des seuils chirurgicaux, afin de disposer de deux méthodes d'imagerie différentes avec des résultats concordants avant de poser l'indication chirurgicale. Les taux d'événements aortiques sont ainsi plus élevés qu'habituellement dans une population de patients Marfan *FBNI*. Les chiffres de prévalence de la présence d'au moins un kyste rénal sont ainsi potentiellement plus élevés qu'ils ne le seraient dans une population de Marfan *FBNI* à moindre risque. Il semble en effet, d'après les données de ce travail, que la prévalence des kystes rénaux, en population générale comme chez les patients Marfan *FBNI* soit augmentée en cas d'événement aortique. Une population plus représentative, prenant donc en compte également des patients Marfan avec des diamètres aortiques normaux ou peu dilatés, pourrait apporter des chiffres différents de prévalence des kystes rénaux dans cette population particulière. Cette cohorte de patients pourra être prochainement analysée, le Centre de Référence réalisant depuis 3 ans, des scanners de référence au moment du diagnostic de Marfan *FBNI*, à partir de l'âge de 20 ans, et ce indépendamment des diamètres aortiques.

Enfin, comme explicité lors de la discussion, nous n'avons pas dans cette étude fait d'analyse génétique autre que celle du syndrome de Marfan et n'avons donc pas de données concernant la présence éventuelle d'allèles hypomorphiques de *PKD1* ou de *PKD2*, responsables d'une

forme atténuée de polykystose rénale. Nous n'avions cependant aucun patient avec un diagnostic posé de polykystose rénale autosomique dominante dans notre population de Marfan *FBN1*, que ce soit sur le plan individuel ou familial.

5. CONCLUSION

Il a été rapporté récemment une prévalence majorée de kystes rénaux simples chez des patients avec anévrisme ou dissection aortique. Ce travail met en évidence pour la première fois une augmentation significative de la prévalence des kystes rénaux simples dans une population de patients atteints d'un syndrome de Marfan avec mutation *FBNI*, par rapport à une population contrôle appariée sur l'âge et le sexe. En effet, 41% des patients avec un syndrome de Marfan et mutation *FBNI* identifiée étaient porteurs d'au moins un kyste rénal simple, contre 21% chez les patients contrôles, $p < 0,0001$.

De plus, chez les patients Marfan *FBNI*, la présence d'au moins un kyste rénal était associée à l'existence d'une dissection ou d'une chirurgie aortique.

Malgré des traitements médicamenteux efficaces et la mise en place de chirurgies aortiques prophylactiques, la morbi-mortalité cardiovasculaire de la maladie de Marfan reste importante et est principalement liée à la survenue de dissections aortiques sur anévrismes pré-existants.

Nous identifions dans ce travail un potentiel nouveau marqueur de la sévérité de l'atteinte aortique : les kystes rénaux.

En effet, la prévalence des kystes rénaux était d'autant plus élevée que l'atteinte aortique était grave avec une prévalence de 59% en cas de dissection artérielle, de 40% en cas de chirurgie pour anévrisme aortique et de 19% chez les patients n'ayant aucun événement aortique, cette dernière étant comparable à la prévalence retrouvée en population contrôle (21%).

De plus, la présence d'au moins un kyste rénal était significativement associée à la survenue d'une chirurgie aortique pour anévrisme, indépendamment des diamètres aortiques.

Il semblerait donc que les kystes rénaux simples puissent être un marqueur de la fragilité de la paroi aortique et donc d'un risque d'anévrisme et de dissection plus élevé.

Ces résultats nécessitent d'être confirmés sur de larges cohortes prospectives mais ce travail ouvre des perspectives intéressantes pour mieux identifier les patients à risque et leur proposer un suivi plus rapproché.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kimberling, W.J., et al., *Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 1988. **319**(14): p. 913-8.
2. Torres, V.E., P.C. Harris, and Y. Pirson, *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. Lancet, 2007. **369**(9569): p. 1287-301.
3. Pei, Y., et al., *Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(1): p. 205-12.
4. Ecdler, T. and R.W. Schrier, *Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(4): p. 221-8.
5. Griffin, M.D., et al., *Vascular expression of polycystin*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(4): p. 616-26.
6. Kim, K., et al., *Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(4): p. 1731-6.
7. Qian, Q., et al., *Analysis of the polycystins in aortic vascular smooth muscle cells*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(9): p. 2280-7.
8. Biagini, A., et al., *Familial clustering of aortic dissection in polycystic kidney disease*. Am J Cardiol, 1993. **72**(9): p. 741-2.
9. Lee, C.C., et al., *Sudden death caused by dissecting thoracic aortic aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Resuscitation, 2004. **63**(1): p. 93-6.
10. Menon, A., et al., *Simultaneous aortic valve and arch replacement with bilateral nephrectomy for massive polycystic kidney disease, aortic regurgitation and dissecting aneurysm*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(3): p. 919-20.
11. Perrone, R.D., A.M. Malek, and T. Watnick, *Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(10): p. 589-98.
12. Chapman, A.B., et al., *Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. Kidney Int, 2015. **88**(1): p. 17-27.
13. Chebib, F.T. and V.E. Torres, *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016*. Am J Kidney Dis, 2016. **67**(5): p. 792-810.
14. Hateboer, N., et al., *Co-occurrence of autosomal dominant polycystic kidney disease and Marfan syndrome in a kindred*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(4): p. 753-60.
15. Sung, P.H., et al., *Risk of aortic aneurysm and dissection in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a nationwide population-based cohort study*. Oncotarget, 2017. **8**(34): p. 57594-57604.
16. *The Aorta*. Informa Healthcare. p. 113-129.
17. Kissane, J.M., *Hereditary disorders of the kidney. II. Hereditary nephropathies*. Perspect Pediatr Pathol, 1973. **1**: p. 147-87.
18. Terada, N., et al., *The natural history of simple renal cysts*. J Urol, 2002. **167**(1): p. 21-3.
19. Carrim, Z.I. and J.T. Murchison, *The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography*. Clin Radiol, 2003. **58**(8): p. 626-9.
20. Kim, E.K., et al., *Presence of simple renal cysts is associated with increased risk of aortic dissection: a common manifestation of connective tissue degeneration?* Heart, 2011. **97**(1): p. 55-9.
21. Koullias, G.J., et al., *Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(6): p. 2106-10; discussion 2110-1.
22. Harada, H., et al., *Expression of matrix metalloproteinase in the fluids of renal cystic lesions*. J Urol, 2002. **168**(1): p. 19-22.

23. Obermüller, N., et al., *A possible role for metalloproteinases in renal cyst development*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001. **280**(3): p. F540-50.
24. Laucks, S.P. and M.S. McLachlan, *Aging and simple cysts of the kidney*. *Br J Radiol*, 1981. **54**(637): p. 12-4.
25. Ziganshin, B.A., et al., *Simple Renal Cysts as Markers of Thoracic Aortic Disease*. *J Am Heart Assoc*, 2016. **5**(1).
26. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. *International nosology of heritable disorders of connective tissue*
27. De Paepe, A., et al., *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome*. *Am J Med Genet*, 1996. **62**(4): p. 417-26.
28. Loeys, B.L., et al., *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. *J Med Genet*, 2010. **47**(7): p. 476-85.
29. Pereira, L., et al., *A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(3): p. 148-53.
30. Kousseff BG, J.J., Ranells JD, *The revised diagnostic criteria of Marfan syndrome : a clinical analysis*. *Am J Hum Genet*, 1999(65).
31. Rose, P.S., et al., *A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome*. *Genet Med*, 2000. **2**(5): p. 278-82.
32. von Kodolitsch, Y., et al., *Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome*. *Appl Clin Genet*, 2015. **8**: p. 137-55.
33. Faivre, L., et al., *The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change?* *Clin Genet*, 2012. **81**(5): p. 433-42.
34. Ramirez, F., *Fibrillin mutations in Marfan syndrome and related phenotypes*. *Curr Opin Genet Dev*, 1996. **6**(3): p. 309-15.
35. Dietz, H.C., et al., *Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene*. *Nature*, 1991. **352**(6333): p. 337-9.
36. Rossi-Foulkes, R., et al., *Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome*. *Am J Cardiol*, 1999. **83**(9): p. 1364-8.
37. Shores, J., et al., *Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome*. *N Engl J Med*, 1994. **330**(19): p. 1335-41.
38. Habashi, J.P., et al., *Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome*. *Science*, 2006. **312**(5770): p. 117-21.
39. Lacro, R.V., et al., *Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(22): p. 2061-71.
40. Milleron, O., et al., *Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(32): p. 2160-6.
41. Erbel, R., 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. **35**(41): p. 2873-926.
42. Aoyama, T., et al., *Missense mutations impair intracellular processing of fibrillin and microfibril assembly in Marfan syndrome*. *Hum Mol Genet*, 1993. **2**(12): p. 2135-40.

43. Collod-Bérout, G., et al., *Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database*. Hum Mutat, 2003. **22**(3): p. 199-208.
44. Robinson, P.N. and P. Booms, *The molecular pathogenesis of the Marfan syndrome*. Cell Mol Life Sci, 2001. **58**(11): p. 1698-707.
45. Segura, A.M., et al., *Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome*. Circulation, 1998. **98**(19 Suppl): p. II331-7; discussion II337-8.
46. Chow, K., R.E. Pyeritz, and H.I. Litt, *Abdominal visceral findings in patients with Marfan syndrome*. Genet Med, 2007. **9**(4): p. 208-12.
47. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition, 1989. **5**(5): p. 303-11; discussion 312-3.
48. Campens, L., et al., *Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories*. Am J Cardiol, 2014. **114**(6): p. 914-20.
49. Svanholm, H., et al., *Reproducibility of histomorphologic diagnoses with special reference to the kappa statistic*. APMIS, 1989. **97**(8): p. 689-98.
50. Kurata, A., et al., *Correlation between number of renal cysts and aortic circumferences measured using autopsy material*. Pathol Res Pract, 2013. **209**(7): p. 441-7.
51. Yaghoubian, A., et al., *Increased incidence of renal cysts in patients with abdominal aortic aneurysms: a common pathogenesis?* Ann Vasc Surg, 2006. **20**(6): p. 787-91.
52. Tada, S., et al., *The incidence of simple renal cyst by computed tomography*. Clin Radiol, 1983. **34**(4): p. 437-9.
53. Murshidi, M.M. and Z.A. Suwan, *Simple renal cysts*. Arch Esp Urol, 1997. **50**(8): p. 928-31.
54. Ozveren, B., E. Onganer, and L.N. Türkeri, *Simple Renal Cysts: Prevalence, Associated Risk Factors and Follow-Up in a Health Screening Cohort*. Urol J, 2016. **13**(1): p. 2569-75.
55. Caglioti, A., et al., *Prevalence of symptoms in patients with simple renal cysts*. BMJ, 1993. **306**(6875): p. 430-1.
56. Biermann, C.W., et al., *[Marfan syndrome and cystic kidneys of the adult type]*. Helv Chir Acta, 1992. **59**(3): p. 513-5.
57. Ortino, O., et al., *[Hepato-renal polycystosis, Marfan's syndrome and spina bifida occulta: a complex association. Description of a clinical case]*. Minerva Med, 1988. **79**(12): p. 1105-7.
58. Selgas, R., et al., *[Polycystic renal disease in the adult associated with an incomplete form of Marfan's syndrome (author's transl)]*. Med Clin (Barc), 1981. **76**(7): p. 311-3.
59. Somlo, S., et al., *A kindred exhibiting cosegregation of an overlap connective tissue disorder and the chromosome 16 linked form of autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 1993. **4**(6): p. 1371-8.
60. Rossetti, S., et al., *Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease*. Kidney Int, 2009. **75**(8): p. 848-55.
61. Vujic, M., et al., *Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(7): p. 1097-102.
62. Jondeau, G., et al., *Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study*. Circulation, 2012. **125**(2): p. 226-32.

Kystes rénaux simples et maladie aortique dans une population de patients atteints de maladie de Marfan et contrôles appariés

Introduction: Un lien entre kystes rénaux simples (SRC) et anévrisme ou dissection aortique a été rapporté. Le syndrome de Marfan (MFS) est associé à une maladie aortique mais les SRC n'ont jamais été étudiés dans cette population.

Méthodes: Tous les patients MFS avec une mutation dans le gène de la fibrilline 1 ayant eu un scanner aortique au centre de référence de la maladie de Marfan ont été inclus dans l'étude. Ils ont été appariés 1: 1 pour l'âge et le sexe avec des contrôles non MFS.

Résultats: Entre 2010 et 2016, 131 patients MFS et leurs contrôles appariés ont été inclus. L'âge moyen était de 40±14 ans avec 42% de femmes. Chez les patients MFS, les SRC étaient associés à un taux plus élevé de chirurgie aortique ($p = 0,01$) et de dissection artérielle ($p = 0,02$). En analyse multivariée, 3 facteurs étaient associés à la chirurgie aortique: le sexe masculin ($p = 0,02$), les diamètres aortiques plus élevés ($p < 0,0001$) et la présence de SRC ($p < 0,05$). La proportion de SRC chez les patients MFS était de 41% contre 21% chez les contrôles ($p < 0,0001$). Les patients atteints de MFS avaient plus de kystes dans toutes les catégories d'âge, la différence étant plus marquée chez les patients jeunes. La présence de SRC était associée à la sévérité de la maladie artérielle: 59% dans les dissections, 43% dans la chirurgie de l'anévrisme aortique, 19% en l'absence d'événements et 21% chez les contrôles, $p < 0,009$.

Conclusion: Cette thèse rapporte pour la première fois une prévalence accrue de SRC chez les patients MFS par rapport aux contrôles appariés. Les SRC sont associés à plus d'événements aortiques dans cette population et pourraient être utilisés comme un marqueur de gravité.

Mots clés : Marfan, dissection, anévrisme, kyste

Simple Renal cysts and Aortic disease in Marfan Syndrome and Matched Controls

Background: A link between simple renal cysts (SRC) and aortic aneurysm or dissection has been recently reported. The Marfan Syndrome (MFS) is associated with aortic diseases but SRC have never been studied in this population.

Methods: All MFS patients with a mutation in the Fibrillin 1 gene who underwent a CT scan in the Reference Center for Marfan disease were included in the study. They were matched 1:1 for age and sex with controls without MFS.

Results: Between 2010 and 2016, 131 MFS patients and their matched controls were included. Mean age was 40±14 years with 42% of women. In MFS patients, SRC were associated with higher rates of aortic surgery ($p=0.01$) and arterial dissection ($p=0.02$). In multivariate analysis, 3 factors were associated with aortic surgery: male gender ($p=0.02$), higher aortic diameters ($p<0.0001$) and SRC ($p<0.05$). The proportion of SRC in MFS patients was 41% versus 21% in controls ($p<0.0001$). MFS patients had more cysts in all categories of age, the difference being more marked in young patients. The proportion of SRC was consistent with the severity of the arterial disease: 59% in dissections, 43% in aortic aneurysm surgery, 19% when no events and 21% in controls, $p<0.009$.

Conclusion: This thesis reports for the first time an increased prevalence of SRC in MFS patients as compared with matched controls. SRC were associated with aortic events in this population and could be used as a marker of severity.

Keywords : Marfan syndrome, dissection, aneurism, cyst

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06