

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 23^{ème} bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une nouvelle étude multicentrique portant sur 138 patients: contrairement aux idées reçues, les lésions artérielles extra-aortiques peuvent être rencontrées dans le syndrome de Marfan. Ces lésions pourraient même être un marqueur de sévérité de la pathologie, car elles sont associées sur le plan statistique à une dissection aortique, indépendamment de l'âge.

Ce travail a été réalisé de façon conjointe au sein des Centre de Référence Syndrome de Marfan et pathologies apparentées, de Paris et de Marseille, avec la participation de nombreux autres centres labélisés.

Bonne lecture !



Le Syndrome de Marfan (MFS) est une maladie rare plurisystémique du tissu conjonctif qui se caractérise par une combinaison variable de manifestations cardiovasculaires (anévrisme de l'aorte thoracique ascendante avec risque de dissection aortique), musculo-squelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, (1/6000 naissances), principalement dû à des mutations dans le gène codant pour la fibrilline-1 (FBN1), situé sur le chromosome 15. D'autres formes apparentées sont connues, et sont notamment secondaires aux mutations du gène TGFBR2 localisé sur le chromosome 3. Cette pathologie se caractérise notamment par une anomalie de la matrice extracellulaire située dans la paroi des vaisseaux sanguins associée à une anomalie de la communication entre l'information mécanique donnée par la pression artérielle et la cellule musculaire lisse présente dans les parois.



L'Objectif de cette étude a été premièrement de déterminer la fréquence et la topographie des lésions artérielles périphériques (c'est-à-dire, touchant les axes artériels en dehors de l'aorte) et deuxièmement d'identifier les facteurs associés à ces lésions dans une cohorte multicentrique de patients atteints de la maladie de Marfan présentant la mutation FBN1.

La Méthodologie repose sur une analyse observationnelle rétrospective des données de patients adultes présentant la mutation pathologique FBN1 et dont nous disposons des résultats d'au moins un scanner permettant l'analyse des tous les segments artériels (à l'exclusion du cerveau et des membres inférieurs). Ces données proviennent de 8 centres Français spécialisés dans la maladie de Marfan à savoir le centre de référence coordinateur Marfan à l'Hôpital Bichat à Paris, le centre de référence constitutif Marfan au CHU de la Timone à Marseille ainsi que les centres de compétences Marfan situés à Caen, Dijon, Lyon, Rennes, Strasbourg et le centre de référence de Toulouse.

En quelques chiffres :

Nombre Total de Patients : **138 patients Marfan FBN1 positifs**

Âge médian des patients : 36,5 ans

Durée de l'étude : Avril à Octobre 2018



Comment est né le projet de cette étude ?

Nous savons que l'espérance de vie des patients Marfan dépend de la sévérité de la maladie aortique qu'ils peuvent présenter. Ce que l'on sait moins est l'implication clinique, c'est-à-dire, le rôle que peuvent avoir les atteintes extra-aortiques des branches autres que l'aorte (comme l'artère carotide ou fémorale, par exemple) sur le pronostic des patients. Cette étude, dirigée par les Professeurs Bal et Jondeau a eu pour objectif de préciser ce point en utilisant les données de 8 centres de références et de compétences de la Maladie de Marfan.

Quels sont les résultats obtenus ?

Nous avons tout d'abord montré que les lésions artérielles périphériques primaires (c'est-à-dire, non liées à une précédente dissection aortique ou à une intervention chirurgicale antérieure) sont fréquentes et retrouvées chez 20% des patients de l'étude. Nous avons également constaté qu'il existe plusieurs types de lésions artérielles périphériques primaires (anévrismes et ectasies artérielles), ce qui est une nouveauté par rapport à d'autres articles publiés sur le sujet. Puis nous avons pu montrer grâce à une analyse statistique qu'un antécédent de dissection aortique, de chirurgie aortique antérieur ainsi que l'âge sont des facteurs significativement associés avec la présence de ces lésions artérielles périphériques primaires. Ce sont des résultats important cliniquement, car ces lésions pourraient être un marqueur de sévérité de l'atteinte vasculaire des patients.

Qui sont les patients qui ont été concernés dans l'étude?

Nous avons inclus tous les patients atteints de la maladie de Marfan avec la mutation du gène *FBN1*, chez lesquels un scanner avait été réalisé et permettait l'analyse de tous les segments artériels périphériques (c'est-à-dire or atteinte aortique) à l'exclusion des vaisseaux intracrâniens et des membres inférieurs.

Et après, quelles sont vos perspectives ?

Les lésions artérielles périphériques primaires dans la maladie du Marfan ne sont pas rares et doivent être recherchées systématiquement. Comme il n'existe pas de consensus scientifique clair sur la surveillance et sur ce que devienne ces lésions, nous apportons donc grâce à cette étude une pierre à cet édifice: nous suggérons de proposer une surveillance particulière ou plus rapprochée aux patients présentant ces lésions artérielles périphériques primaires, puisque nous avons également démontré que certaines lésions ont dû être fréquemment opérées (lésions anévrysmales) et d'autres simplement surveillées (lésions ectasiques) durant le suivi des patients.



	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° Clinical Trials ou financement
Projet Commun	COGRARE5 : Cohorte nationale prospective des grossesses chez les patientes atteintes d'anomalies vasculaires rares	Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours NCT04194619
SYNDROME DE MARFAN & MALADIES APPARENTES	MaVie : Effet sur la qualité de vie d'un programme d'éducation thérapeutique chez des patients présentant un syndrome de Marfan : une étude observationnelle, prospective et multicentrique	Yves Dulac	Etude en cours NCT04731493 AAP APITHEM 2020 (DGOS) Fondation Groupama
	Entraînement et syndrome de Marfan : Etude des effets bénéfiques sur la qualité de vie d'un entraînement personnalisé à domicile combinant endurance et résistance chez des patients atteints par le syndrome de Marfan	Steeve Jouini	Etude en cours FAVA-Multi
	Identification d'un nouveau gène impliqué dans les TAAD	Carine Le goff	Etude en cours FAVA-Multi
	Immunopathologie du syndrome de Loey-Dietz (I-LoDiS) : Décrire les modifications des différentes populations de cellules immunitaires circulantes chez les patients atteints d'un syndrome de Loey-Dietz par rapport aux patients avec un syndrome de Marfan	Alexandre GUILHEM	En cours AAP FAVA-Multi 2021 NCT05472519
MALADIES VASCULAIRES RARES	Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	Juliette Albuisson	Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015
	Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Xavier Jeunemaître	Etude en cours RaDiCo
	INTOReTAK : Essai prospectif, randomisé, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de l'inflximab et du tocilizumab dans l'artérite de Takayasu réfractaire ou en rechute	Tristan Mirault	Etude en cours PHRC-N-2016
	Exploration génétique somatique des malformations vasculaires	Mélanie Eyries	Etude en cours FAVA-Multi
	Etude LYMPHODEX: Composition tissulaire des lymphœdèmes primaires des membres inférieurs	Stéphane VIGNES	Etude en cours



EROSB : traitement des Epistaxis des patients atteints de maladie de Rendu-Osler avec un spray intranasal de Bevacizumab : recherche de la dose efficace	Laetitia Robard	Etude en cours NCT02157987 PHRC-1 2012
Efficacité du Nintedanib par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée, en double insu versus placebo. PHRCN 2018 - EPICURE	Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours Inclusions terminées NCT03954782 PHRCN 2018
Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO	Anne Contis	Etude en cours NCT04113187 AOI CHU Bordeaux + Appel à projets AMRO 2017
SAIPAN : efficacité des analogues de la somatostatine chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler et présentant des saignements gastro-intestinaux symptomatiques. Essai de supériorité multicentrique, randomisé, en ouvert, à groupes parallèles.	NL : Erwin J.M. van Geenen F: Sophie Dupuis-Girod	Etude Européenne Etude en cours NCT02874326
CAERO : Caractérisations de cellules Endothéliales des patients Rendu-Osler	Sabine Bailly	Recherche fondamentale AAP FAVA-Multi 2020 AAP AMRO 2020-2021 NCT05632484
ROSE : Application d'enregistrement numérique d'épistaxis sur terminal mobile	AMRO	Etude en cours FAVA-Multi
Athérome Aortique et mutations ALK1 (AAA)	Salim SI-MOHAMED	En cours FAVA-Multi AAP 2022
Intérêt de l'échographie cardiaque d'effort chez les patients Rendu-Osler présentant une atteinte hépatique (Rendu-Osler Stress Echography)	Cyrille Bergerot	En cours FAVA-Multi AAP 2022
PAMPERO : vers une médecine personnalisée grâce à une base de données pour une maladie génétique rare : la maladie de Rendu-Osler	Sophie Dupuis-Girod	En cours ANR 2020
PROPLACO-Tel : Etude prospective de tolérance des traitements antiagrégants et/ou anticoagulants chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler	Vincent Grobst	En cours AAP AMRO
OS-LERETRO Etude des complications phospho-calciques induites par l'administration d'une supplémentation martiale IV chez des patients atteints de maladie de Rendu-Osler	Murielle Rondeau-Lutz	En cours NCT05544669



ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES

Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)	Raphaël Blanc	Etude en cours Fondation A. de Rothschild NCT02896881
Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovasc)	Raphaël Blanc	Etude en cours Fondation A. de Rothschild NCT02879071
Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)	Jean Raymond	Etude en cours CHU de Montréal NCT02098252
Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	Etude en cours NCT03341039
Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	Etude en cours NCT03413852
Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)	Jean-Philippe Desilles	Etude en cours Fondation A. de Rothschild NCT03676868
Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte	Georges Rodesch	Etude en cours Hôpital FOCH
Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée	Georges Rodesch	Etude en cours Hôpital FOCH, Fondation Rothschild