

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Le syndrome de Marfan chez l'enfant et l'adolescent

S. MAGOTTEAUX (1), S. BULK (2), N. FARHAT (3), N. SAKALIHASAN (4), J.-O. DEFRAIGNE (5), M.-CH. SEGHAÏE (6)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Marfan est une maladie systémique du tissu conjonctif qui se transmet de façon autosomale dominante. Elle est due à une mutation du gène codant pour la fibrilline-1, une glycoprotéine, constituant principal des microfibrilles de la matrice extra-cellulaire. La maladie touche principalement le squelette, les yeux et le système cardiovasculaire. Son expression phénotypique est variable avec des formes néonatales sévères, un tableau classique chez l'enfant ou le jeune adulte ou des lésions isolées d'un seul organe. Chez l'enfant, le phénotype évolue avec l'âge. Ainsi, le syndrome de Marfan peut n'être reconnu que tardivement, par exemple à l'occasion de manifestations de ses complications cardiovasculaires. Le cas d'un adolescent et de sa jeune sœur que nous rapportons ici illustre la variabilité phénotypique au sein d'une même famille, l'évolution des manifestations cliniques et la difficulté diagnostique chez l'enfant.

MOTS-CLÉS : Syndrome de Marfan - Enfants - Fibrilline - Dilatation aortique

MARFAN SYNDROME IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

SUMMARY : The Marfan syndrome is a systemic connective tissue disorder with autosomal dominant inheritance. A mutation of the fibrillin-1 gene, a glycoprotein which is the main constituent of the extracellular matrix, is the cause of the disease. The cardinal features involve the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The expression of the Marfan syndrome varies from the severe neonatal presentation to the classical manifestations of the child and young adult, but also comprises isolated features. In children, phenotypical manifestations are age dependent. For these reasons, the diagnosis of Marfan syndrome might be lately revealed by its cardiovascular complications. We report the case of 2 siblings: it illustrates the phenotypic variability that might be observed in a same family, the phenotype evolution with age and the diagnosis challenge in childhood.

KEYWORDS : Marfan syndrome - Children - Fibrillin - Aortic dilation

INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie génétique du tissu conjonctif consécutive à la mutation du gène codant pour la fibrilline-1 (FBN1). La transmission se fait sur le mode autosomique dominant, avec toutefois 25 % de mutations sporadiques (1).

Le MFS touche environ 1/5.000 individus, sans prédominance de sexe ou de race.

La maladie peut affecter de nombreux organes dont le squelette, les yeux, le cœur, les gros vaisseaux, le poumon, la peau et les dents. Son expression phénotypique est variable, même au sein d'une même famille. Les signes cliniques multisystémiques caractéristiques peuvent être absents à la naissance et n'apparaître que plus tard, dans l'enfance ou à l'âge adulte. Par ailleurs, la symptomatologie peut être fruste. Ceci explique le retard fréquent de diagnostic et les complications cardiovasculaires sévères comme la dissection d'un anévrisme aortique préexistant et jusque

là méconnu, qui est la principale cause de mortalité. Les formes néonatales, quant à elles, sont habituellement sévères (2).

Dans cet article, nous présentons une famille représentative dont plusieurs membres présentent un MFS et rapportons la littérature récente sur le sujet.

CAS CLINIQUES

Un adolescent de 16 ans et demi consulte pour mise au point de douleurs thoraciques.

Il est le 2^{ème} d'une fratrie de 5. Ses antécédents personnels sont marqués par un traitement pour *genu varum* bilatéral à l'âge de 11 ans et par des douleurs thoraciques associées à un *pectus carinatum* à l'âge de 15 ans. Un traitement par corset compressif a été suivi pendant 1 an. Le patient porte une correction oculaire pour myopie. Il se plaint d'une mauvaise tolérance à l'effort, d'une asthénie et de céphalées fréquentes. Sa scolarité est normale.

L'adolescent est longiligne avec dolichosté-nomélie (Figure 1). On note une asymétrie thoracique, un *pectus carinatum*, la présence de vergetures au niveau de la face antérieure des épaules (Figure 2) et une arachnodactylie (Fig. 3, 4). Il présente un *pes planus* bilatéral.

L'échocardiographie montre une dilatation modérée de la racine aortique (diamètre : 36 mm; Z-score : 2-3). La valvule mitrale est normale.

(1) Étudiante, Université de Liège, Belgique.

(2) Chef de Clinique, Service de Génétique, CHU de Liège, Belgique.

(3) Chef de Clinique Adjoint, (6) Professeur, Chef de Service, Service de Pédiatrie, CHU de Liège, Site NDB, Chênée, Belgique.

(4) Chargé de Cours, Chef de Clinique, (5) Professeur Ordinaire, Service de Chirurgie Cardiovasculaire, CHU de Liège, Belgique.



Figure 1. Dolichosténomie et asymétrie thoracique notées chez l'adolescent.



Figure 2. Vergetures observées sur la face antérieure des épaules du patient.

Une ectasie durale lombo-sacrée est mise en évidence à la résonance magnétique nucléaire du rachis lombaire (Figure 5).

L'examen ophtalmologique confirme la myopie et exclut une ectopie du cristallin.

L'analyse moléculaire du gène FBN1 montre une mutation hétérozygote c.6576C > G localisée dans l'exon 53 (p.Cys2192Trp).

La jeune sœur, âgée de 10 mois, est présentée en consultation de cardiologie pédiatrique en raison de son phénotype, car la maman retrouve chez elle les caractéristiques du frère aîné au même âge.



Figure 3. Signe du poignet (lorsqu'on enserme le poignet avec la main, le pouce dépasse la dernière phalange du petit doigt).



Figure 4. Signe du pouce (le pouce, en adduction complète dans la main fermée, dépasse franchement de la main).

On note des fentes palpébrales anti-mongoïdes et une arachnodactylie (Figure 6).

L'échocardiographie montre une dilatation de la racine aortique (19 mm : Z-score > 3) (Figure 7) et un prolapsus des deux feuillets de la valvule mitrale sans insuffisance. Un traitement par losartan est introduit.

TABLEAU I. PARTICULARITÉS DE L'EXAMEN CLINIQUE DE NOS PATIENTS

	Patient 1	Patient 2
Age	16 1/2 ans	10 mois
Taille (cm)	191 ((p97) p50)*	72,5 (p50-75)
Poids (kg)	66 (p50)	8,7 (p25)
Dolichosténomélie	+	-
Envergure/Taille (nl: <1,05)	1,06	
Segment sup. /segment inf.	0,76 (< -2DS)	
Anomalies squelettiques	Asymétrie thoracique; Pectus carinatum; Pes planum	-
Arachnodactylie	+	+
Signe du poignet (Walker-Murdoch)	+	Non testable
Signe du pouce (Steinberg)	+	Non testable
Vergetures	+	-
Troubles oculaires	Myopie	Non testé

* normogrammes pour patients avec MFS > 2 ans (3).

L'analyse génétique montre la présence de la même mutation du gène *FBN1* que chez son frère. Douze mois plus tard, l'enfant présente un pied plat bilatéral avec arrière-pied en valgus, le signe du pouce est positif.

Les caractéristiques cliniques principales des deux enfants sont résumées dans le Tableau I.

Dans le cadre du screening familial, les trois autres membres de la fratrie ainsi que la maman sont examinés sur le plan clinique et génétique et le diagnostic de MFS est exclu.

Le papa, qui présenterait un phénotype compatible avec un MFS, ne souhaite pas de dépistage. Environ 18 mois après que le diagnostic de syndrome de Marfan ait été posé chez son fils, il sera pris en charge en urgence à l'âge de 48 ans pour dissection aortique de type B, avec orifice d'entrée à hauteur de l'émergence de l'artère sous-clavière gauche et extension à l'aorte abdominale. L'angio-scanner thoraco-abdominal démontre, par ailleurs, un anévrysme fusiforme de l'artère splénique.

DISCUSSION

Le MFS est une maladie systémique avec atteinte potentielle de nombreux organes et variabilité importante de l'expression du phé-



Figure 5. Ectasie du sac dural prédominant au niveau du cul de sac dural (RMN du rachis lombo-sacré).



Figure 6. Arachnodactylie chez la jeune patiente.

notype, comme dans la famille que nous rapportons.

Chez la plupart des patients, les signes caractéristiques apparaissent dès l'enfance alors que, chez d'autres, la maladie reste pauci-symptomatique avec atteinte d'un seul organe à l'âge adulte (4).

GÉNÉTIQUE ET PATHOPHYSIOLOGIE

Le MFS est une maladie autosomique dominante avec pénétrance élevée. Elle est due à une des nombreuses mutations du gène localisé sur le chromosome 15 (15q21.1) codant pour la *FBN1*. Le type de mutation et sa localisation



Figure 7. Dilatation du bulbe aortique objectivée par échocardiographie la chez la jeune patiente. Mesure réalisée à hauteur du bulbe en diastole, paroi aortique incluse.

sont liés à la sévérité des manifestations phénotypiques (5).

La fibrilline est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire qui est distribuée, entre autres, dans la peau, le poumon, les vaisseaux, les tendons, le cartilage, les muscles et la cornée. Elle a, par assemblage de ses monomères, des propriétés structurales et, par interaction avec de nombreux composants de la matrice extracellulaire dont le TGF- β , des propriétés fonctionnelles. Elle est très sensible à l'action des protéases.

Les conséquences biochimiques de la mutation du gène FBN1 seraient liées à l'insuffisance en fibrilline due à l'absence de transcription fonctionnelle de l'allèle contenant le gène anormal associée à une dominance de la fibrilline anormale. À côté des interactions de la fibrilline avec le TGF- β , la voie de signalisation de cette cytokine semble, elle-même, jouer un rôle dans la pathophysiologie du MFS (6, 7).

ATTEINTES ORGANIQUES

FORME NÉONATALE

Les nouveau-nés sont de grande taille, présentent une dysmorphie avec aspect évoquant une progérie, un enfoncement des globes oculaires, une arachnodactylie, une limitation de la mobilité des hanches, des coudes et des poignets, un palais ogival et des oreilles d'aspect froissé (8). L'atteinte cardiaque multivalvulaire et la défaillance cardiaque sont responsables du mauvais pronostic (2).

FORME DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Croissance et lésions squelettiques

La croissance accélérée des os longs conduit à une taille exagérée et entraîne une disproportion entre les extrémités et le tronc (dolichosténomélie) et entre la taille des doigts et celle de la paume de la main (arachnodactylie). La croissance exagérée des côtes entraîne un déplacement antérieur (*pectus carinatum*) ou postérieur (*pectus excavatum*) du sternum. Ces lésions sont fréquentes à l'adolescence. Par ailleurs, une scoliose de degré variable et progressive est rencontrée dans environ la moitié des cas (2).

Protrusion acétabulaire, *pes planus* bilatéral, limitation de la mobilisation du coude dus à l'hyperlaxité ligamentaire, sont associés à des douleurs des membres inférieurs et supérieurs, respectivement.

Les anomalies faciales (visage long et étroit, énoptalmie, hypoplasie malaire, palais ogival et micrognathie) ne sont pas pathognomoniques (2).

Développement psycho-moteur

Il est en général normal. La fatigue chronique ou le traitement médicamenteux (par exemple, β -bloquant) peuvent majorer les conséquences des troubles visuels ainsi que des lésions cardiaques, squelettiques et orthopédiques que présentent ces sujets (9).

Lésions oculaires

La myopie est la plus fréquente. Elle est de progression rapide durant l'enfance.

L'ectopie du cristallin, touchant un seul ou les deux yeux, est pathognomonique du MFS. Elle est le plus souvent présente avant l'âge de 10 ans, mais ne touche que 60 % des patients. Son diagnostic lors du dépistage systématique nécessite la réalisation d'un examen avec lampe à fente. Elle peut se compliquer d'une subluxation du cristallin (10).

Lésions cardio-vasculaires

Elles sont les causes majeures de morbidité et de mortalité.

Les lésions cardiaques comprennent les atteintes des valvules auriculo-ventriculaires: épaissement du tissu valvulaire, prolapsus avec ou sans insuffisance. Chez les enfants atteints de MFS, environ la moitié présente une dysfonction (le plus fréquemment un prolap-

sus) de la valvule mitrale qui s'aggravera dans 25 % des cas (11).

L'insuffisance aortique, d'évolution plus tardive, est le résultat de la dilatation de la racine aortique (12).

Les autres atteintes cardiaques rencontrées sont les cardiomyopathies dilatées, les troubles du rythme et la prolongation de l'espace QT (1).

Les lésions vasculaires comprennent les anévrysmes et dissections aortiques qui sont les complications potentiellement mortelles du MFS (13). Ces lésions progressives sont le résultat de la dégradation des protéines insolubles de la matrice extracellulaire, l'élastine et le collagène, qui confèrent leur solidité aux parois artérielles (14). Elles sont responsables de la dégénération mucoïde de la média artérielle. Les anévrysmes aortiques peuvent déjà s'observer chez le fœtus (15). Au contraire des anévrysmes aortiques d'origine athérosclérotique, la dilatation est le plus souvent maximale à hauteur de la racine aortique qui comprend l'anneau, le bulbe et la jonction sino-tubulaire (1). Il est, donc, élémentaire de mesurer précisément la taille de ces structures en fonction de l'âge et de la surface corporelle du patient, en se référant aux normogrammes validés pour l'enfant (16, 17).

Le risque de dissection est déterminé, d'une part, par la dimension maximale de l'aorte et, d'autre part, par la présence d'une dissection aortique chez un membre de la famille. Chez l'enfant, où le risque de dissection est plus faible que chez l'adulte, l'indication opératoire est posée en cas de diamètre aortique d'environ 45-50 mm, ou en cas d'insuffisance aortique significative (18). La dissection aortique est habituellement de type A selon Stanford; elle peut rester localisée à l'aorte ascendante (Type II de De Bakey) ou s'étendre vers l'aorte descendante sur une longueur variable (Type III de De Bakey). Des anévrysmes isolés de l'aorte abdominale ont été rapportés et sont associés à une mortalité importante (19).

Notons que, outre l'aorte, l'artère pulmonaire peut également être le siège d'une dilatation isolée ou associée à d'autres anomalies cardiaques comme dans le cas du MFS néonatal (1, 8).

Lésions pulmonaires

La présence de lésions bulleuses peut prédisposer au pneumothorax spontané (2).

Lésion cutanées

Environ 15 % des enfants avec MFS présentent des vergetures (20). De façon typique, étant le résultat d'une croissance rapide, elles sont localisées au niveau de la face antérieure des épaules et au niveau du bas du dos (2).

Les hernies inguinales sont fréquentes et peuvent être présentes dès la période néonatale (1).

Lésions neuro-méningées

L'ectasie durale lombo-sacrée est retrouvée chez 40 % des enfants avec MFS et doit être recherchée par résonance magnétique nucléaire (21). En dehors de douleurs lombaires qu'elle peut entraîner, elle est le plus souvent asymptomatique. Elle peut néanmoins se compliquer d'une érosion osseuse et d'une compression radiculaire (2).

Lésions dentaires

Les lésions du squelette facial sont responsables de mal-implantations dentaires qui nécessitent une prise en charge orthodontique (2).

DIAGNOSTIC DU MFS

En 1986, la classification de Berlin (Berlin nosology) proposait une série de critères cliniques pour le diagnostic de MFS (22). En 1996, après l'identification du gène FBN1, il apparut que cette classification manquait de spécificité. De nouveaux critères diagnostiques furent dès lors proposés, rassemblés dans la Ghent nosology (23). Celle-ci manque de sensibilité surtout chez les enfants chez qui le phénotype évolue avec l'âge (24), ce qui a conduit à sa révision en 2010. La nouvelle nosologie de Ghent (24) ne tient plus compte de critères majeurs ou mineurs, mais donne plus de poids à deux des atteintes cardinales du MFS : (l'anévrysme/dissection de l'aorte et l'ectopie du cristallin) et tient compte de l'anamnèse familiale et de l'évolution liée à l'âge. Toutes les autres lésions contribuent au score systémique qui intervient comme critère diagnostique. Le Tableau II résume le score systémique et le Tableau III les nouveaux critères diagnostiques.

SUIVI ET TRAITEMENT

Les patients atteints de MFS requièrent un suivi multidisciplinaire où le médecin traitant joue un rôle central. Les différentes lésions

organiques seront surveillées et traitées en fonction des standards établis. Les adolescents seront orientés à temps vers des consultations de transition afin de préparer leur prise en charge d'adultes.

Un contrôle cardiologique annuel avec échocardiographie et, éventuellement, résonance magnétique nucléaire est recommandé. Il faudra se souvenir que l'absence d'anévrisme aortique, chez l'enfant, n'exclut pas son développement ultérieur puisque cette lésion est progressive.

Les β -bloquants sont considérés comme le traitement standard en vue de limiter la croissance de l'anévrisme et sont relativement bien tolérés chez l'enfant (25). Les antagonistes du récepteur de type 1 de l'angiotensine II montrent une efficacité équivalente et pourraient être supérieurs aux β -bloquants en raison de leur action sur la voie de signalisation du TGF- β (26).

La chirurgie prophylactique de remplacement aortique doit être envisagée lorsque les critères sont rencontrés. La valvule aortique peut être conservée dans certains cas (27).

Chez les jeunes femmes avec désir de grossesse, le risque cardio-vasculaire doit être pris en considération lorsque le diamètre aortique atteint 40 mm (28).

Les sports de contact et toutes les formes d'effort isométrique (body building, haltérophilie, ski, hockey...) sont proscrits chez les patients avec MFS en raison du risque de dissection aortique et de traumatisme oculaire. Au contraire, les sports récréatifs de niveau modéré (marche à vive allure, randonnée, tennis - en double - golf, ...) sont encouragés chez ceux qui ne présentent pas d'atteinte cardiaque significative (29).

ASPECTS PSYCHOSOCIAUX

Les implications psychosociales du MFS doivent, comme dans toute maladie chronique de l'enfant, être rigoureusement prises en considération. Les patients et leurs parents doivent être informés de l'existence de réseaux leur permettant d'échanger leurs expériences avec leurs pairs et de s'informer sur les implications de la maladie dans la vie courante. L'Association Belge de Syndrome de Marfan (<http://www.marfan.be>) coordonne ces contacts dans notre pays.

TABLEAU II. CALCUL DU SCORE SYSTÉMIQUE (24)

Signe du pouce et du poignet : 3
Signe du pouce ou du poignet : 1
Pectus carinatum : 2
Pectus excavatum ou déformation thoracique : 1
Déformation de l'arrière-pied : 2
Pes planus : 1
Pneumothorax spontané : 2
Ectasie durale : 2
Protrusion acétabulaire : 2
Diminution segment sup./segment inf. et augmentation envergure/taille (sans scoliose sévère) : 1
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire : 1
Extension limitée du coude : 1
Anomalies faciales (3 de 5)* : 1
Vergetures : 1
Myopie (> 3 dioptries) : 1
Prolapsus valvule mitrale : 1
Total maximum : 20 points; Score ≥ 7 : atteinte systémique
* : Dolichocéphalie énoptalmie; fentes palpébrales anti-mongoloïdes; hypoplasie malaire; rétrognathie

TABLEAU III. NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTIQUES POUR LE DIAGNOSTIC DE MARFAN (24)

Anamnèse familiale NÉGATIVE
1. Atteinte aortique* et ectopie du cristallin
2. Atteinte aortique et mutation de FBN1
3. Atteinte aortique et score systémique > 7**
4. Ectopie cristallin et mutation FBN1***
Anamnèse familiale POSITIVE
5. Ectopie du cristallin
6. Score systémique > 7**
7. Atteinte aortique*
Pour le calcul du Z-score : http://www.marfan.org * : Dilatation de la racine aortique (Z-score > 2 chez les sujets de plus de 20 ans et > 3 chez les sujets de moins de 20 ans) ou dissection aortique. ** : Eliminer les syndromes apparentés (de Shprintzen-Goldberg, de Loeys-Dietz et la forme vasculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos) *** : Mutation FBN1 connue pour être associée à une atteinte aortique*

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'échographie morphologie du 3^{ème} trimestre peut relever des stigmates suggestifs du MFS chez le fœtus (15). Le conseil aux parents doit faire appel à une équipe multidisciplinaire incluant obstétricien, généticien, cardiologue pédiatre et néonatalogue.

CONCLUSION

Le MFS doit être recherché chez l'enfant dans deux circonstances :

- présence ou apparition d'un symptôme évoquant la maladie;
- dépistage systématique si un membre de la famille est atteint.

Les symptômes les plus fréquents sont squelettiques, oculaires ou cardiovasculaires et, étant progressifs, peuvent n'apparaître qu'à l'adolescence.

Le diagnostic sera établi sur base des nouveaux critères.

La surveillance implique une prise en charge multidisciplinaire avec traitement spécifique des différentes lésions organiques. Une attention particulière sera apportée à la dilatation progressive de l'aorte qui conditionne le pronostic de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Judge DP, Dietz HC.— Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005, **366**, 1965-1976.
2. Tinkle BT, Saal HM, the Committee on Genetics.— Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics*, 2013, **132**, e1059-e1072.
3. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, et al.— Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 2002, **109**, 100-115.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al.— The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010, **47**, 476-485.
5. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys B, et al.— Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations : an international study. *Am J Hum Genet*, 2007, **81**, 454-466.
6. Jondeau G, Michel JB, Boileau C.— The translational science of Marfan syndrome. *Heart*, 2011, **97**, 1206-1214.
7. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, et al.— The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*, 2006, **43**, 769-787.
8. Ramaswamy P, Lytrivi ID, Nguyen K, et al.— Neonatal Marfan syndrome : in utero presentation with aortic and pulmonary artery dilatation and successful repair of an acute flail mitral valve leaflet in infancy. *Pediatr Cardiol*, 2006, **27**, 763-765.
9. van Dijk N, Boer MC, Mulder BJM, et al.— Is fatigue in Marfan syndrome related to orthostatic intolerance ? *Clin Auton Res*, 2008, **18**, 187-193.
10. Chandra A, Charteris D.— Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis. *Eye*, 2014, **28**, 162-168.
11. Judge DP, Rouf R, Habashi J, et al.— Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Trans Res*, 2011, **4**, 741-747.
12. Mueller GC, Stark V, Steiner K, et al.— Impact of age and gender on cardiac pathology in children and adolescents with Marfan syndrome. *Pediatr Cardiol*, 2013, **34**, 991-998.
13. Romaniello F, Mazzaglia D, Pellegrino A, et al.— Aortopathy in Marfan syndrome : an update. *Cardiovasc Pathol*, 2014, **23**, 261-266.
14. Ramachandra CJA, Mehta A, Guo KW, et al.— Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, 2015, **187**, 585-591.
15. Gavilan C, Herraiz I, Granados MA, et al.— Prenatal diagnosis of neonatal Marfan syndrome. *Prenat Diagn*, 2011, **31**, 610-613.
16. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al.— Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 1989, **64**, 507-512.
17. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al.— Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol*, 2012, **110**, 1189-1194.
18. Schoenhoff FS, Jungi S, Czerny M, et al.— Acute aortic dissection determines the fate of initially untreated aortic segments in Marfan syndrome. *Circulation*, 2013, **127**, 1569-1575.
19. Mimoun L, Detaint D, Hamroun D.— Dissection in Marfan syndrome : the importance of the descending aorta. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 443-449.
20. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Beroud G, et al.— Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type 1 fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics*, 2009, **123**, 391-398.
21. Knirsch W, Kurtz C, Häffner N, et al.— Dural ectasia in children with Marfan syndrome : a prospective, multicenter, patient-control study. *Am J Med Genet*, 2006, **140A**, 775-781.
22. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al.— International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*, 1988, **29**, 581-594.
23. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al.— Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 1996, **62**, 417-426.
24. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al.— The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010, **47**, 476-485.
25. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al.— Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 406-409.
26. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al.— Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2787-2795.
27. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J.— Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart*, 2014, **100**, 1571-1576.
28. Omnes S, Jondeau G, Detaint D, et al.— Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynecol Obstet*, 2013, **122**, 219-223.
29. Cheng A, Owens D.— Marfan syndrome, inherited aortopathies and exercise : what is the right answer ? *Heart*, 2015, **101**, 752-757.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr M-C. Seghaye, Service de Pédiatrie, Site NDB, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : mcseghaye@chu.ulg.ac.be