

# Maladie de Marfan *et syndromes apparentés*



*Vendredi 5 juillet 2024*

Adeline BASQUIN  
Cardiologie congénitale  
Rennes

# Considérations générales



Maladie rare : 1/3000 à 5000 (probablement sous estimée)

Se manifeste dès l'enfance

Fille = garçon

Pas de différence ethnique

Espérance de vie a augmenté de  
30 ans ces 30 dernières années

Critères de Ghent

Squelette

Cœur

Poumon

Peau

Oeil

# Maladie génétique

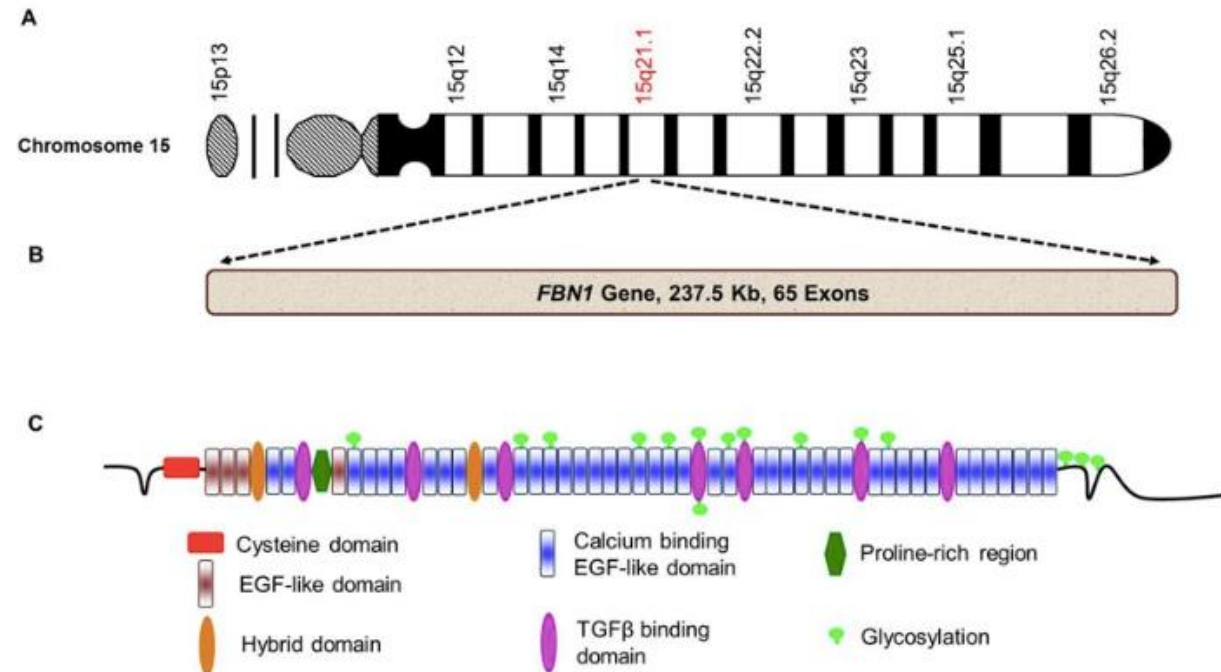


## Mutation classique FBN1

Gène de la fibrilline 1 :  
protéine présente dans le tissu  
conjonctif élastique et non élastique

Chromosome 15

Permet l'adhésion des différents  
constituants de la matrice  
extracellulaire.



# Maladie génétique



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

| Forme clinique | Mécanisme impliqué                | Maladie   | Gène (protéine)                             | Atteinte aortique                                   | Atteinte cardiovasculaire extra-aortique                             | Signes cliniques extravasculaires   | Caractéristiques histologies  |
|----------------|-----------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| Syndromique    | Atteinte matricielle structurelle | Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire               | <i>COL3A1</i> (Collagène 3)                 | Rare<br>Anévrisme, dissection sur aorte non dilatée | Fréquente<br>Artères moyennes<br>Circulation systémique              | Présentation adulte<br>Peau (acrogérie, hématomes)<br>Visage (dit « de madone »)  | Dégénérescence kystique de la media aortique<br>Possibles lésions de dissection chronique |
|                |                                   | Syndrome d'Ehlers-danlos classique                | <i>COL5A1, COL5A2</i> (Collagène 5)         | Rare<br>Anévrisme, dissection sur aorte non dilatée | Rare<br>Artères moyennes<br>Circulation systémique                   | Présentation adulte<br>Articulations (hyperlaxité)<br>Peau (hyperélasticité)  | Dégénérescence kystique de la media aortique  |
|                |                                   | Cutis Laxa Autosomique Dominant type 1            | <i>ELN</i> (Élastine)                       | Rare<br>Anévrisme et dissection aortiques           | Absente  | Présentation adulte<br>Peau (cutis laxa)  | Dégénérescence kystique de la media aortique  |
|                | Atteinte matricielle mixte        | Syndrome de Marfan                                | <i>FBN1</i> (Fibrilline-1)                  | Fréquente<br>Anévrisme et dissection aortiques      | Absente  | Présentation pédiatrique ou adulte<br>Articulations (hyperlaxité)<br>Peau (vergetures)<br>Squelette (dysplasie)<br>Yeux (cataracte) | Dégénérescence kystique de la media aortique  |
|                | Atteinte matricielle métabolique  | Syndromes de Loey-Dietz                           | <i>TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, SMAD2, SMAD3</i> | Fréquente<br>Anévrisme et dissection aortiques      | Fréquente<br>Artères moyennes<br>Circulation systémique et cérébrale | Présentation pédiatrique ou adulte<br>Articulations (hyperlaxité)<br>Squelette (dysplasie)<br>Visage (dysmorphie possible)          | Dégénérescence kystique de la media aortique  |
|                |                                   | Syndrome d'Ehlers-Danlos de type Cyphoscoliotique | <i>PLOD</i> (Lysyl hydroxylase)             | Rare<br>Anévrisme, dissection sur aorte non dilatée | Absente  | Présentation périnatale<br>Articulation (hypermobilité)<br>Peau (hyperélasticité)   | Dégénérescence kystique de la media aortique  |

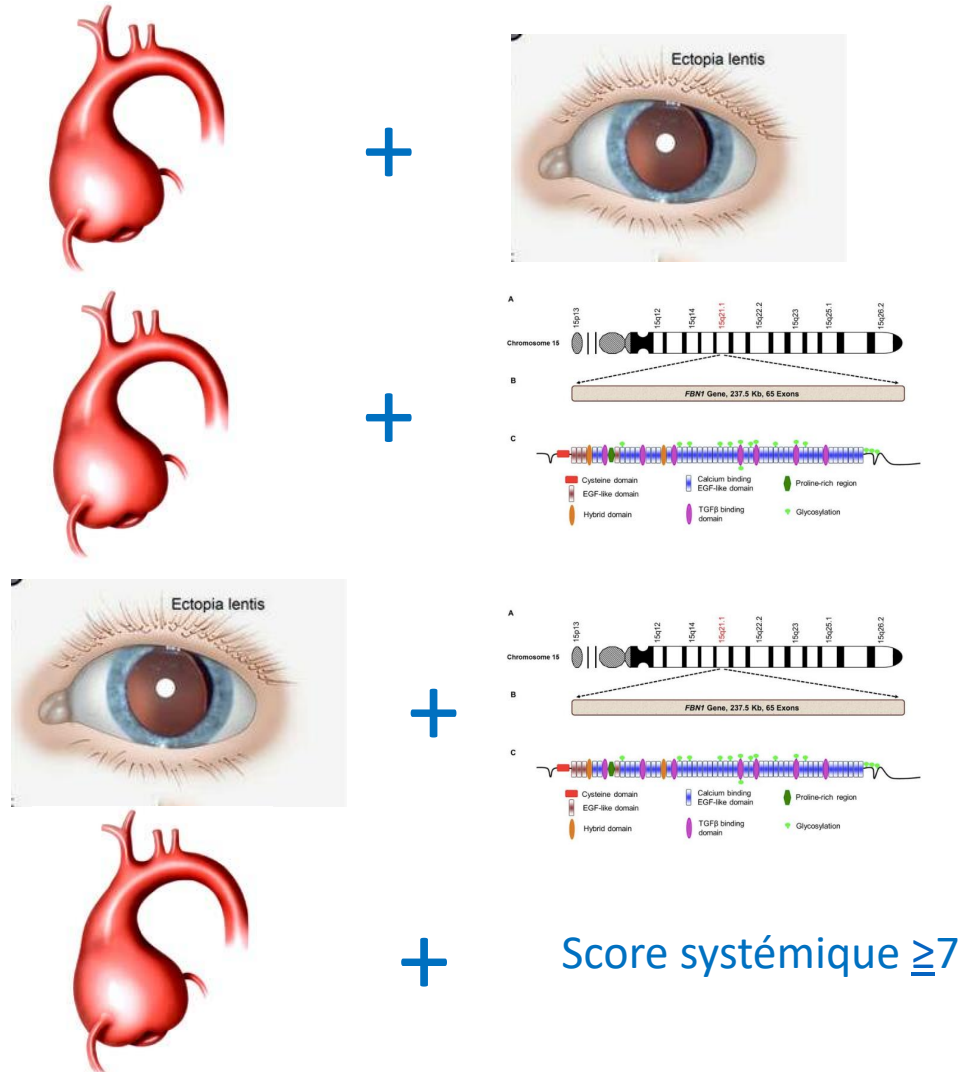
Panel de gènes  
Mutations toutes  
autosomiques dominantes

# Critères de Ghent révisés

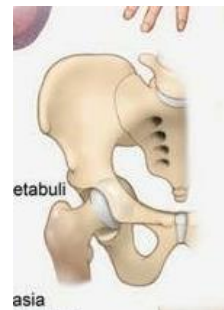
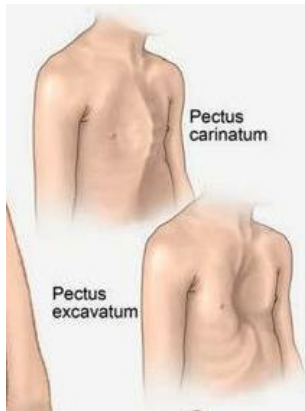


## Diagnostic de Marfan

- Aorte  $Z \geq 2$  et ectopie cristallin
- Aorte  $Z \geq 2$  et FBN1
- Ectopie cristallin et FBN1
- Aorte  $Z \geq 2$  et score syst  $\geq 7$



# Critères de Ghent révisés *Score systémique*



## Squelette

- Pectus carinatum 2 pts excavatum 1 pt
- Signe du pouce **ET** du poignet 3 pt un **OU** l'autre 1 pt
- Déformation de l'arrière pied 2 pts Pieds plats 1 pt
- Protrusion acétabulaire 2 pts
- Scoliose ou cyphose thoraco lombaire 1 pts
- Extension maximale des coudes  $< 170^\circ$  1 pt
- Rapport segment supérieur/segment inférieur bas **ET** envergure/taille augmentée **sans** scoliose sévère 1 pt

# Critères de Ghent révisés *Score systémique*

---

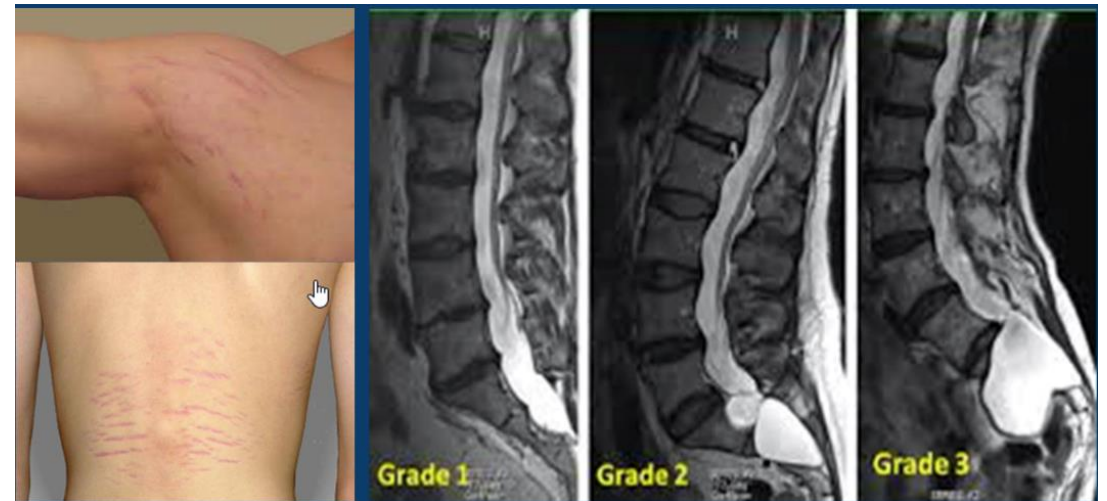
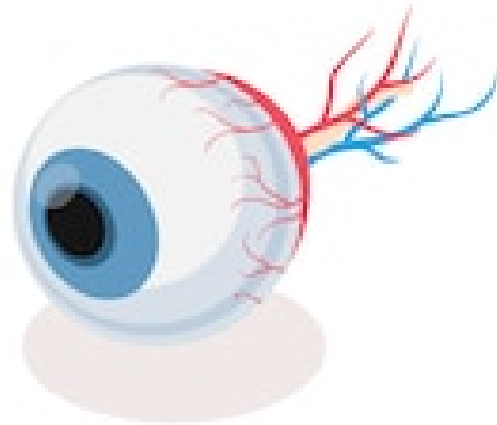
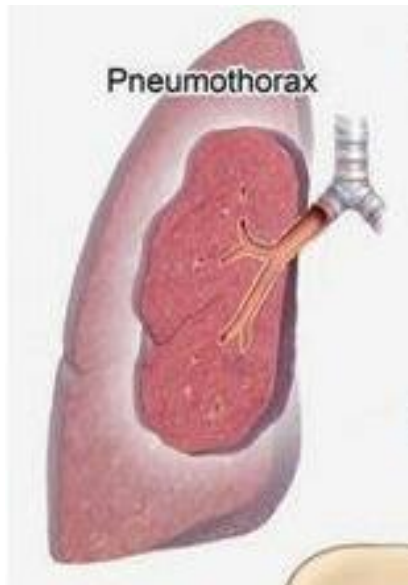


Dysmorphie

3 signes / 5 1 point

- Dolichocéphalie
- Énophthalmie
- Paupières tombantes
- Hypoplasie malaire
- Rétrognatisme

# Critères de Ghent révisés *Score systémique*



Pneumothorax  
1 pt

Myopie > 3  
dioptries 1 pt

Vergetures 1 pt

Ectasie durale  
2 pt



# Critères de Ghent révisés *Score systémique*

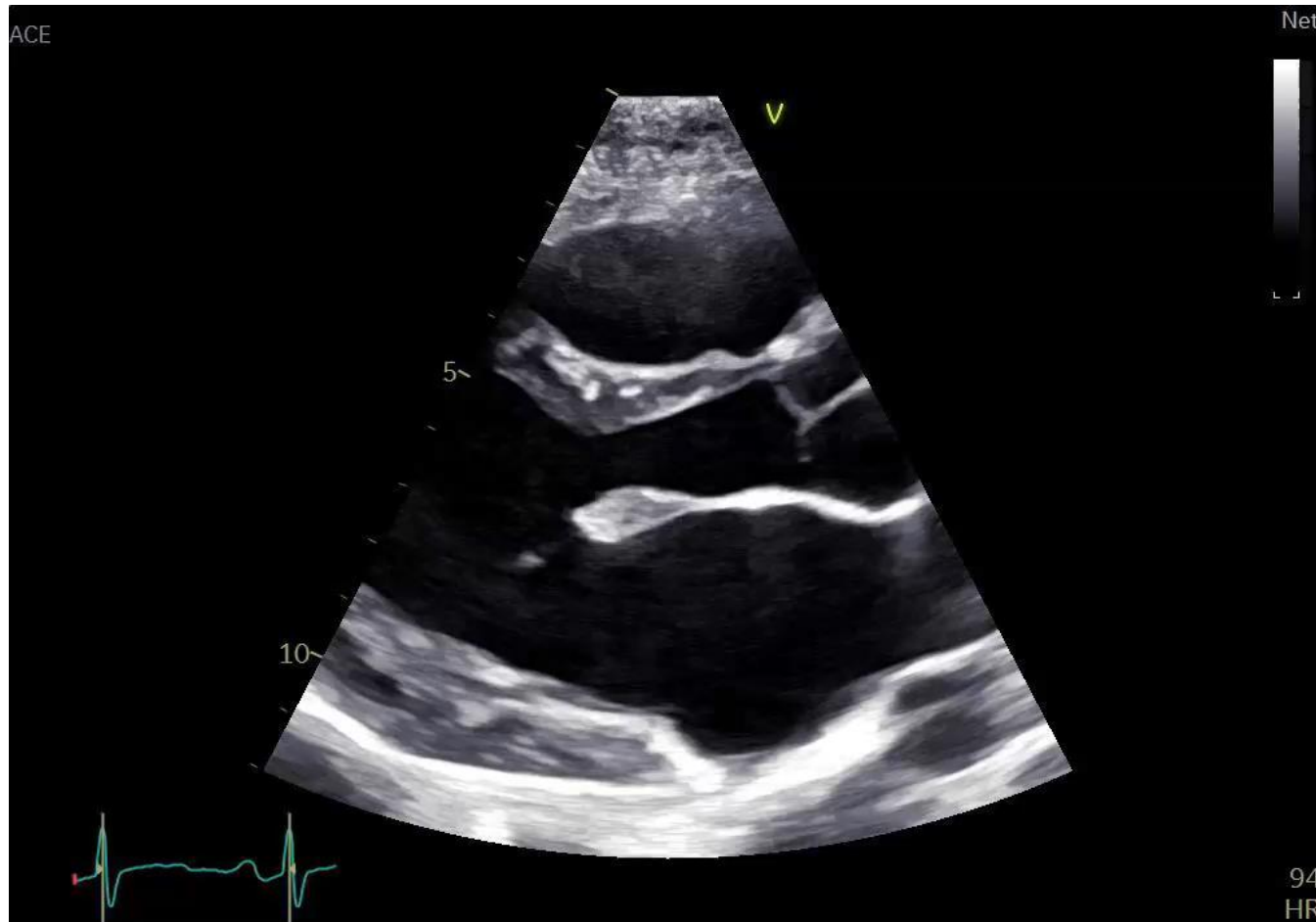
---



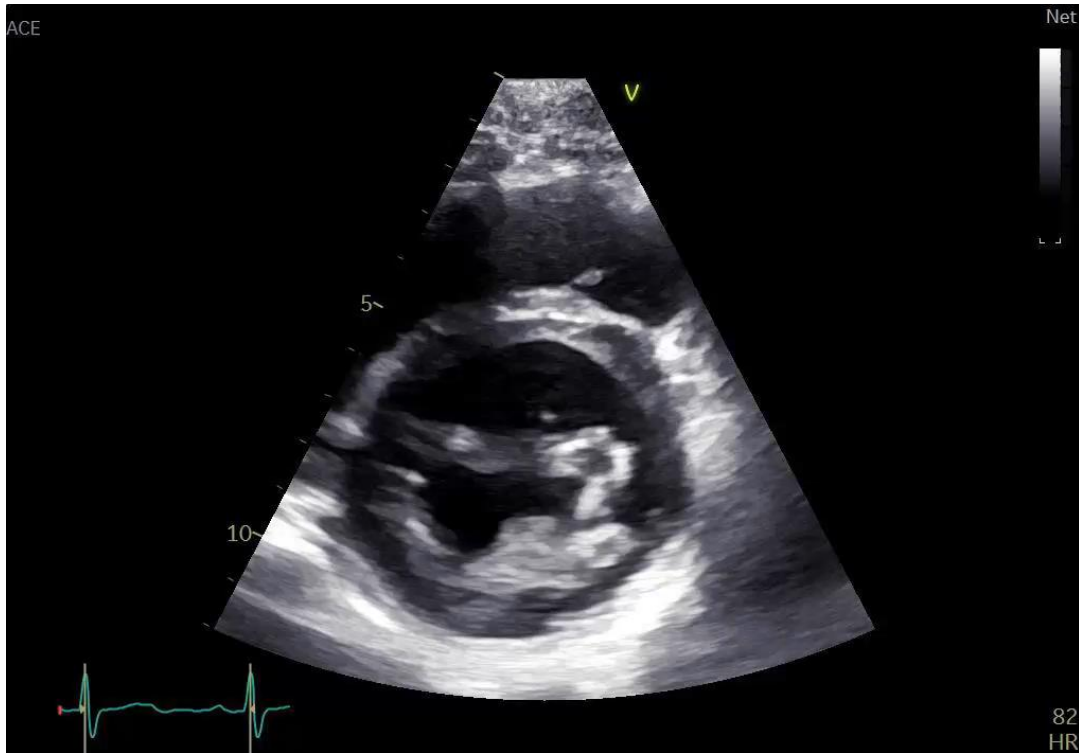
Prolapsus  
mitral 1 pt

# Prolapsus valvulaire mitral

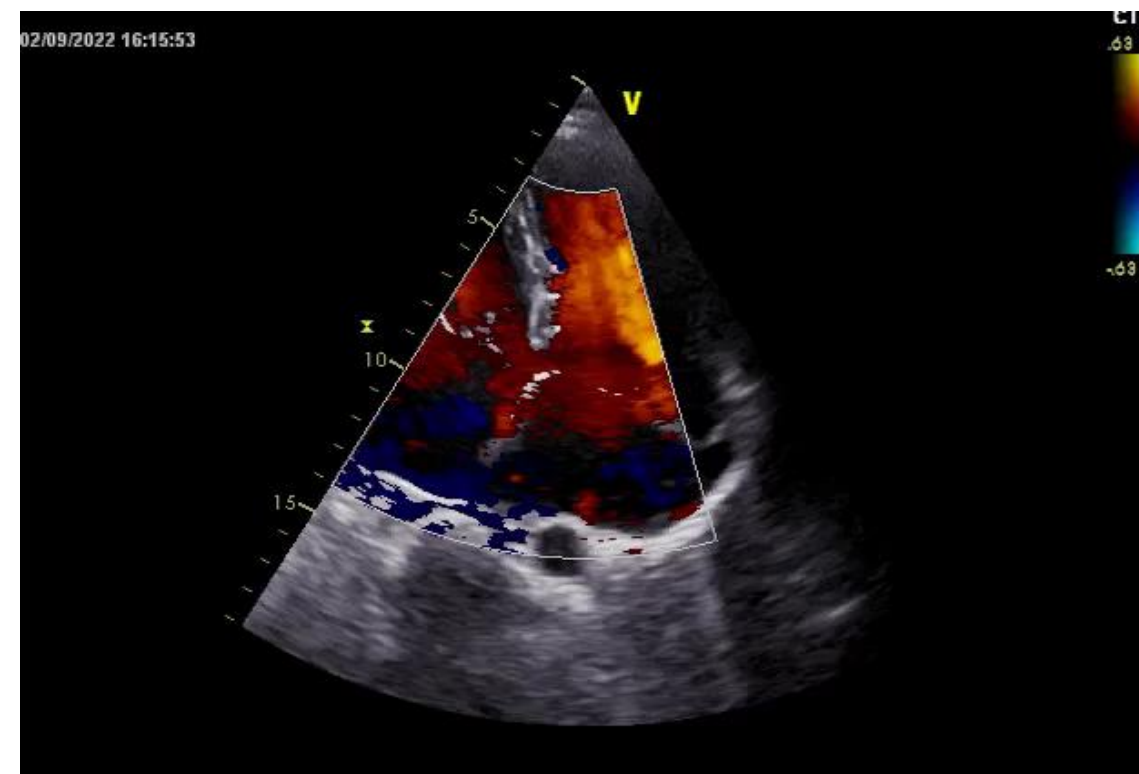
---



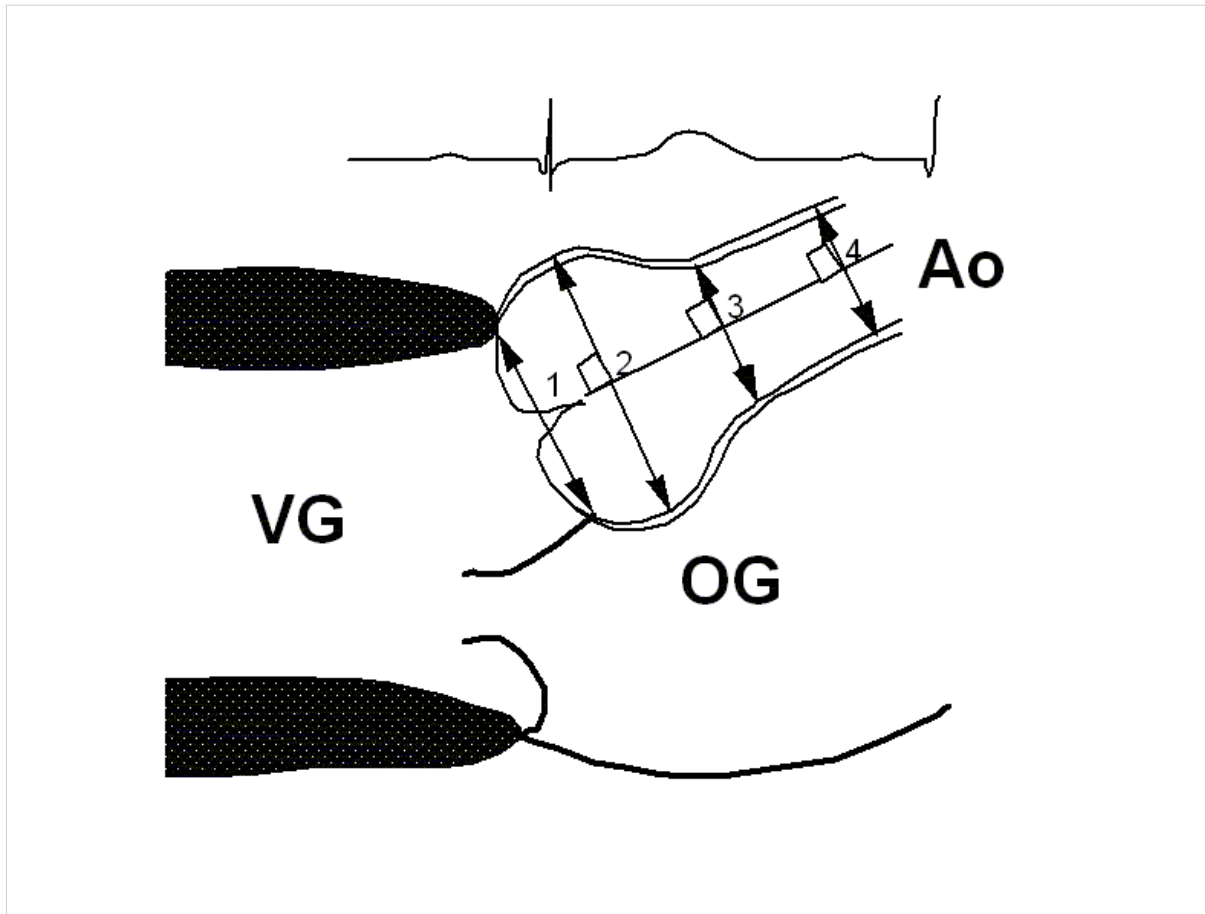
# Prolapsus valvulaire mitral



# Prolapsus valvulaire mitral

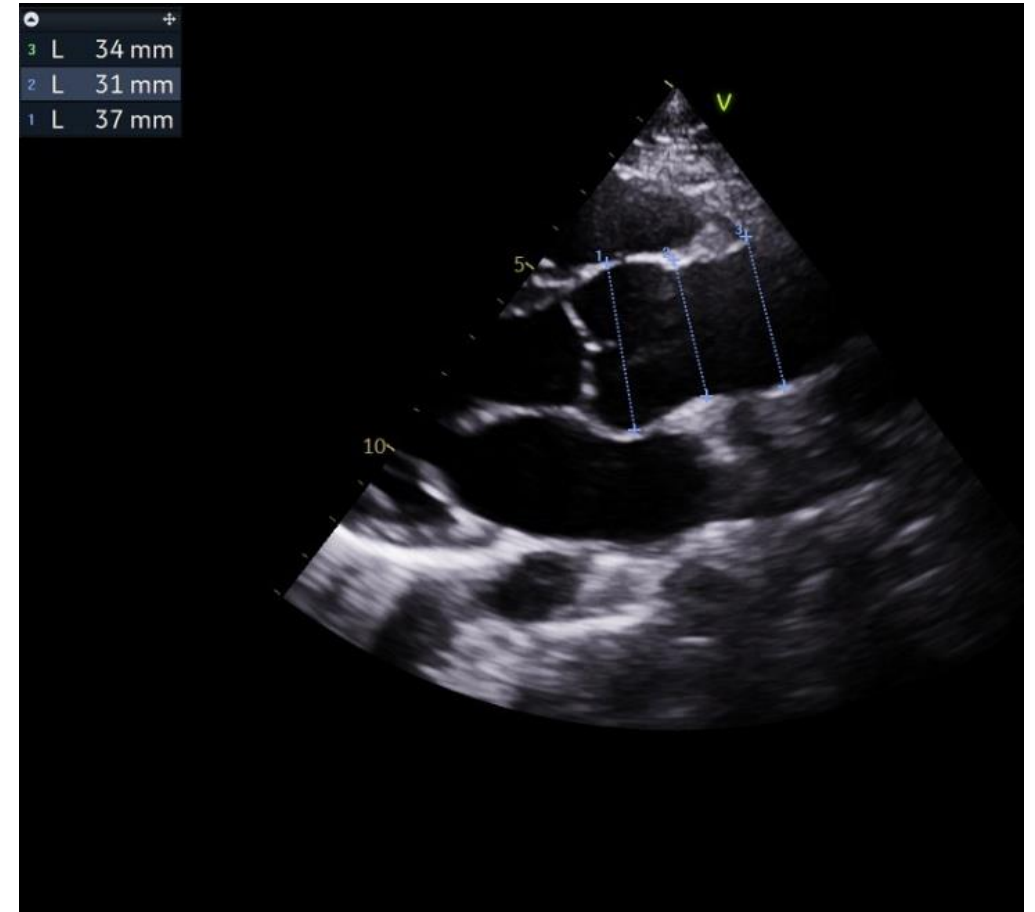
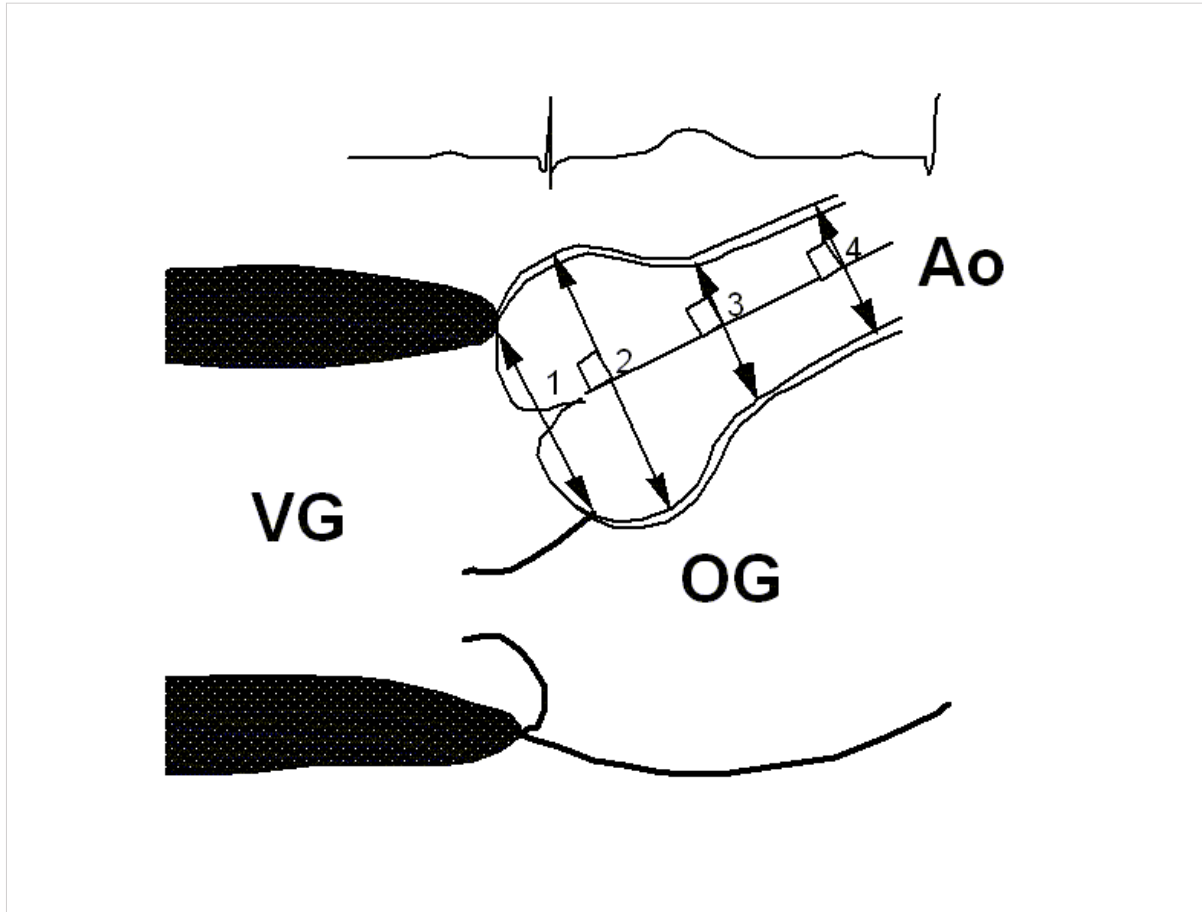


# Mesure de l'aorte



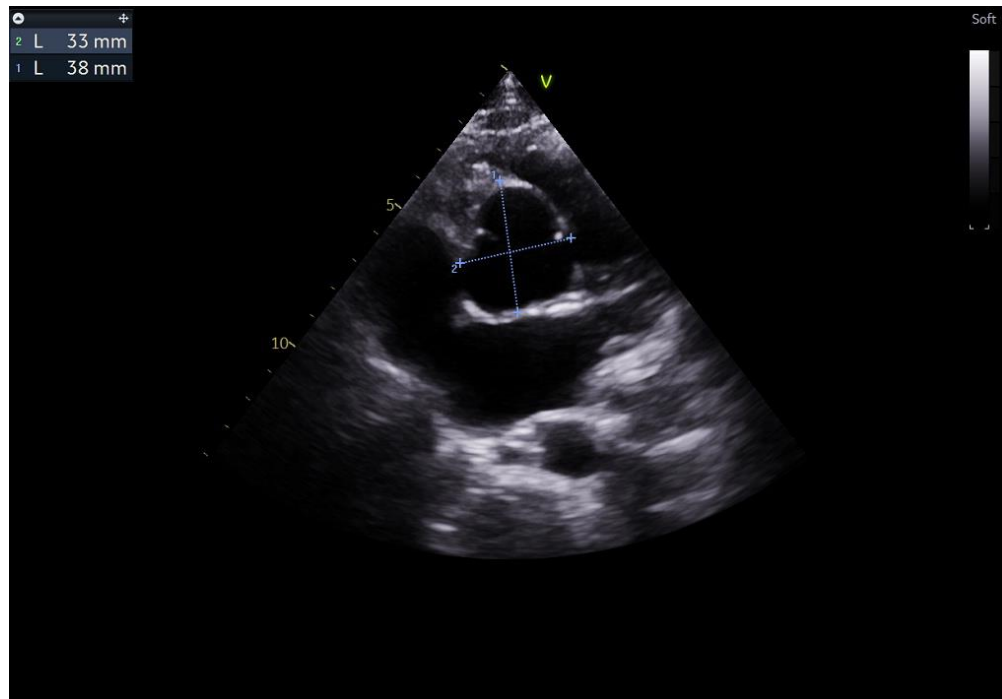
- Coupe parasternale grand axe
- En diastole:
  - valve mitrale ouverte
  - valve aortique fermée
- Perpendiculairement aux parois
- Bord d'attaque à bord d'attaque (exclusion paroi postérieure)

# Mesure de l'aorte



# Mesure aorte

---

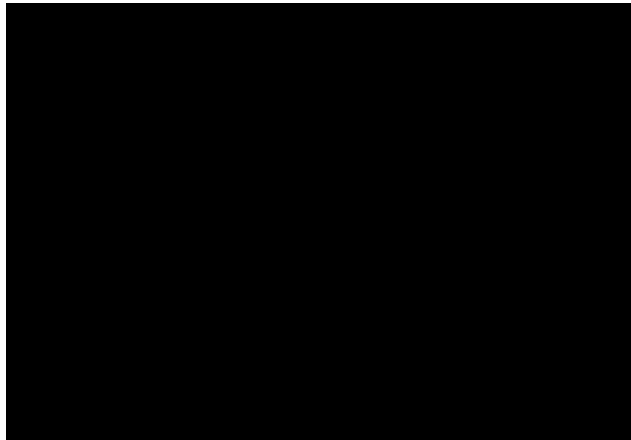


+ Faire des mesures en coupe  
parasternale petit axe



aux sinus asymétriques

# Normalisation des diamètres



Les diamètres normaux dépendent

- Du genre
- De l'âge
- Du poids
- De la taille
- Du niveau de mesure
  - Valsalva
  - Aorte tubulaire



## Calcul du z-score du diamètre aortique

Plusieurs méthodes de calcul vont sont proposées ci-dessous

### Calculs

Niveau Aortique\*

Valsalv ▾

Diamètre aortique (mm)\*

35

Genre\*

Mascu ▾

Age (années)\*

50

Taille (cm)\*

180

Poids (Kg)\*

80

Surface Corporelle (Dubois)

2.00 m2

### RESULTATS

#### Selon Campens

Basé sur Campens, L. et al. 2014. Am J Cardiol 114: 914-920.

Limite supérieure diamètre normal  
(Campens)

40.8678

Z-Score (Campens)

0.19323

#### Selon Gautier – jusqu'à 18 ans

Basé sur Gautier, M. et al. 2010 Am J Cardiol 105: 888-894

Limite supérieure du diamètre normal  
(Gautier)

non appli

Z-Score (Gautier)

non appli

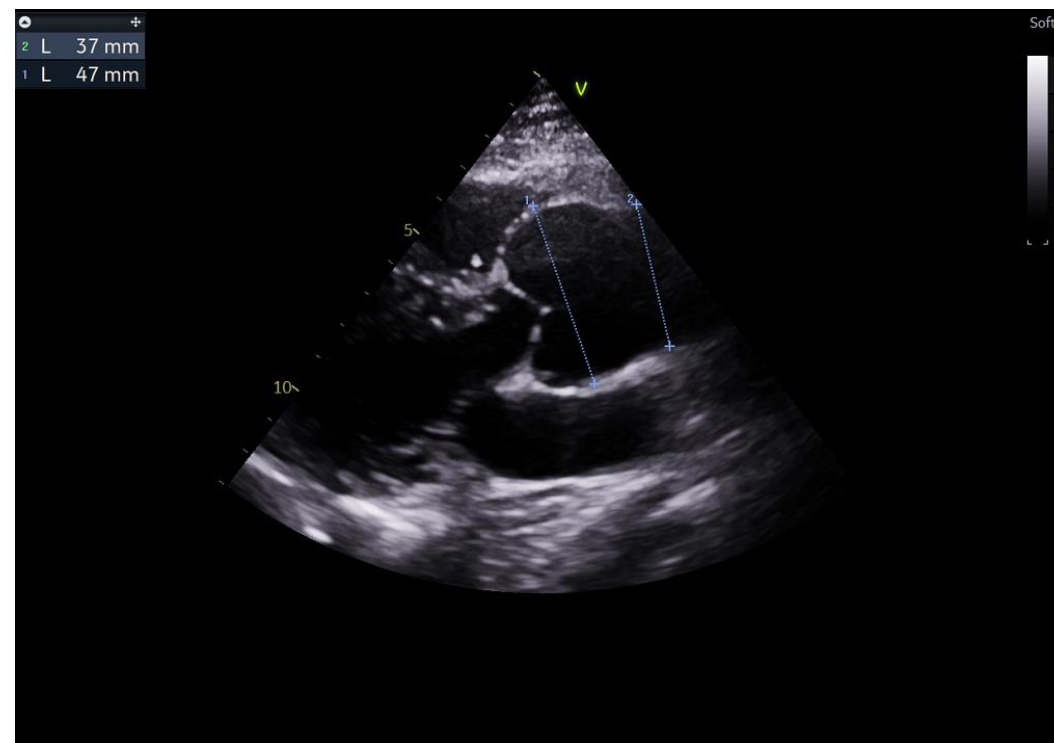
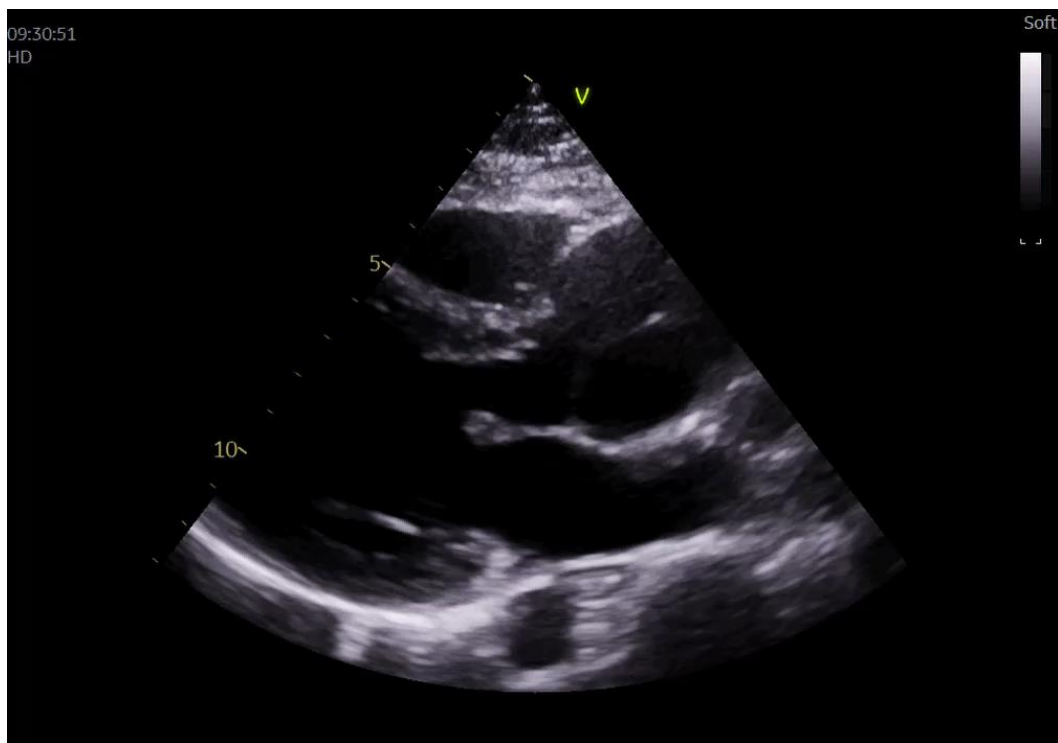
<https://www.marfan.fr/accueil/zscore/>

Syndrome de Marfan et apparentés

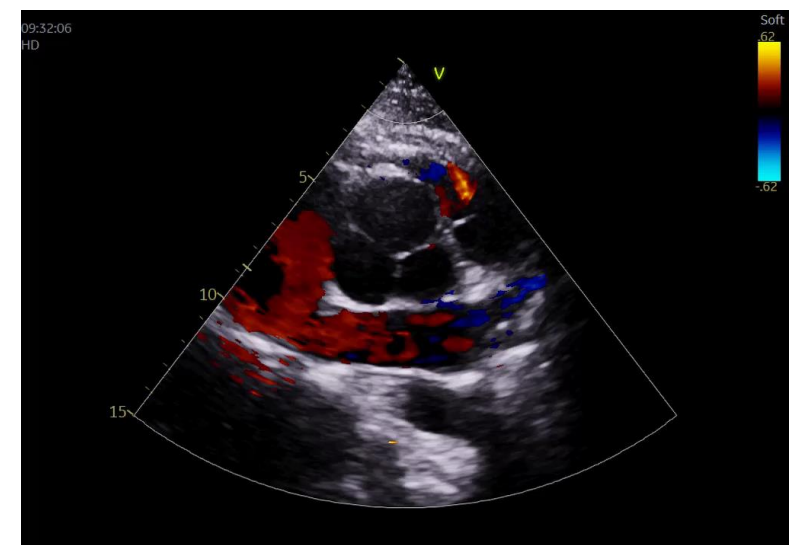
Centre de Référence National - Hôpital Bichat (Paris)



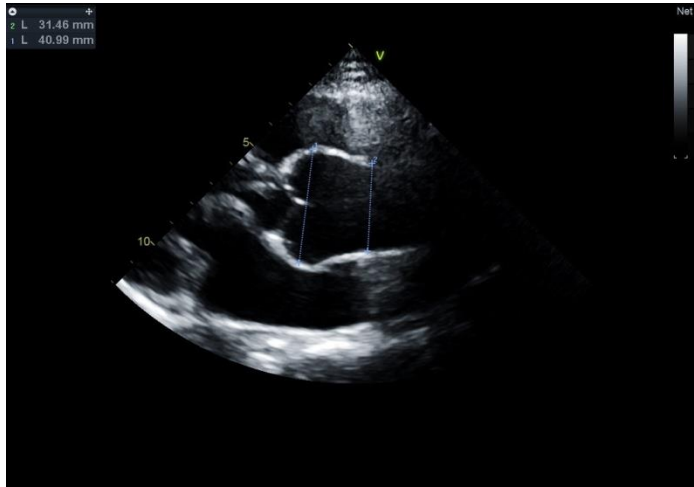
# Marfan(s)



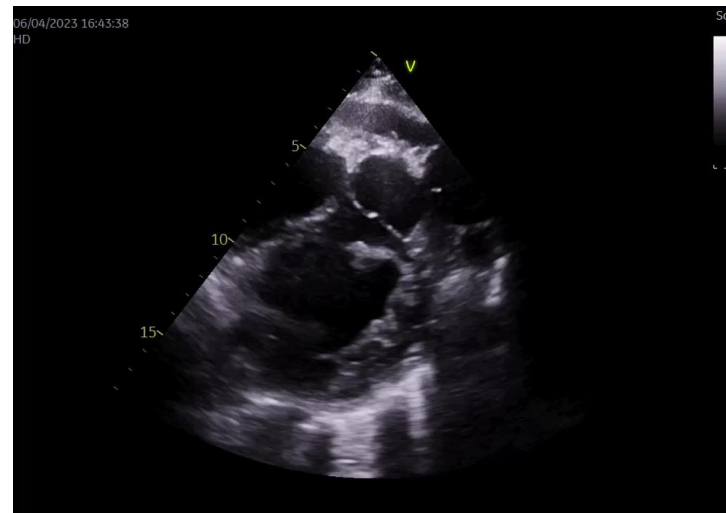
# Marfan(s)



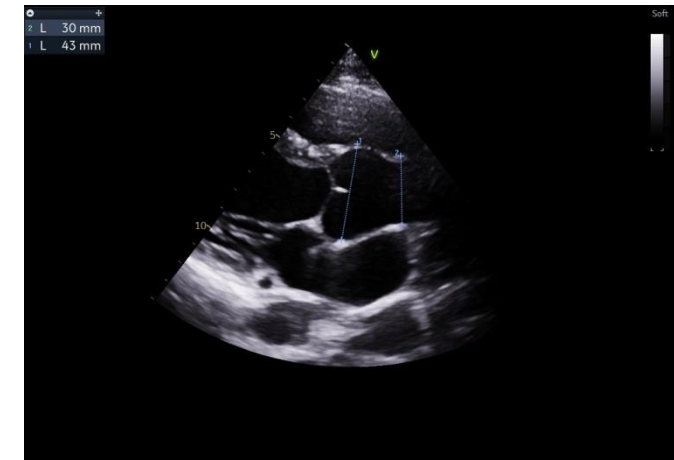
# Marfan(s)



Marfan Mutation FBN1



Loeys Dietz Mutation TGFB2  
Pectus++



Loeys Dietz Mutation SMAD3



- Écho annuelle minimum
  - Semestrielle quand croissance de l'aorte rapide et/ou quand on se rapproche du cut off chirurgical
- Imagerie de coupe
  - l'angioscanner est plus précis l'angiIRM moins irradiant
  - quand échogénicité médiocre ou quand on se rapproche du cut off chirurgical
  - Cas particulier des mutations agressives TGFBR1 et 2, TGFB2 et 3, SMAD 2 et 3  
Angio IRM de l'ensemble de l'aorte jusqu'aux iliaques et polygone de Willis risque d'anévrismes diffus



# Beta bloquants



- Début à **tout âge si diagnostic certain et aorte dilatée**
- De façon systématique à partir de ?
  - Seule **étude prospective** à partir **de 12 ans** *NEJM 1994, 330, 1335-1341*
  - **Avis** du centre de référence « La logique serait de proposer une protection **le plus tôt possible**, et donc de mettre en route le traitement béta-bloquant dès que cela est possible de façon simple. Notre habitude, à la consultation multidisciplinaire de l'hôpital Bichat, est de le proposer systématiquement **si le diagnostic de Marfan est porté avec certitude** »

# Beta bloquants

---



- **Bisoprolol** en commençant par 1,25 mg et en augmentant progressivement +++
  - Surtout chez l'ado : gabarit d'adulte mais métabolisme différent
  - Asthénie due au Marfan mise sur le compte des bétabloquants empêche l'adhésion au traitement
  - Sauf si l'aorte est très dilatée au diagnostic
- Chez le tout petit SECTRAL sirop en 2 prises max 10mg/kg/j

# Beta bloquants

---



- Les autres Béta bloquants peuvent être utilisés Aténolol ou nébivolol par ex
- Effets secondaires : dysfonction érectile, cauchemars rares, asthénie (demander de poursuivre une semaine)
- Seule contre indication: asthme sévère traité
  - Vérapamil chez le grand
  - Les sartans n'ont pas montré d'efficacité significative



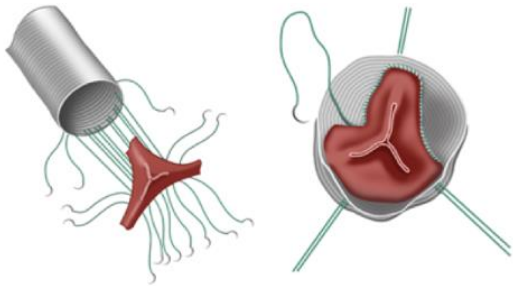
# Chirurgie



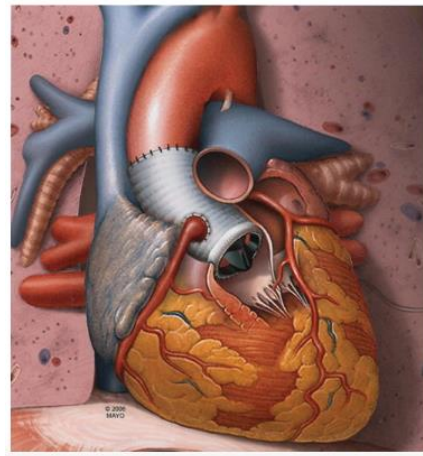
- Chez l'adulte
- Exceptionnellement chez l'ado
- Jamais chez l'enfant

- Diamètre Ao > 50
- Diamètre Ao > 45
  - Progression rapide 3 mm/an
  - Antécédent de dissection aortique
  - Mutations agressives
    - TGFBR1 et 2
    - TGFB2 et 3
    - SMAD 2 et 3
- Diamètre entre 40 et 45 mm: discussion si grossesse envisagée

# Chirurgie



Valve aortique de bonne  
qualité = conservation  
Tirone David



Valve aortique à  
remplacer =  
Bentall

# Sports



## Enjeux

- ✓ Participer à la bonne qualité de vie
- ✓ Participer à la bonne santé physique et mentale
  - Recos mondiales 150 min activité physique hebdomadaires
- ⊖ Ne pas aggraver ou provoquer une dilatation de l'aorte MAIS AUSSI préserver intégrité orthopédique et ophtalmo
  - Il n'y a pas que le cœur à prendre en compte pour l'autorisation de sport

# Sports



Recommandations  
en cours de révision

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>FORTE PROBABILITÉ<br/>DE CONTACT/<br/>COLLISION :<br/>INTENSES</b> | Basket-ball<br>Boxe<br>Hockey sur gazon<br>Rugby<br>Hockey sur glace<br>Crosse                    | Arts martiaux<br>Rodéo<br>Ski nautique<br>Football<br>Lutte               |
| <b>CONTACT LIMITÉ :<br/>INTENSES</b>                                  | Base-ball<br>Cyclisme (intense)<br>Gymnastique<br>Équitation<br>Patinage (à glace et à roulettes) | Ski (alpin et de fond)<br>Softball (balle-molle)<br>Squash<br>Volley-ball |
| <b>SANS CONTACT :<br/>INTENSES</b>                                    | Danse aérobique (fort impact)<br>Aviron   | Course à pied (rapide)<br>Haltérophilie                                   |
| <b>SANS CONTACT :<br/>MODÉRÉMENT<br/>INTENSES</b>                     | Danse aérobique (faible impact)<br>Badminton<br>Cyclisme (tranquille)<br>Footing                  | Natation (tranquille)<br>Tennis de table<br>Tennis<br>Randonnée           |
| <b>SANS CONTACT :<br/>NON INTENSES</b>                                | Golf<br>Bowling   | Marche  |



d'une façon générale, en ce qui concerne le coeur

- ⊖ Interdire les **efforts isométriques** à glotte fermée *haltérophilie*
- ⊖ Déconseiller la notion de **compétition** *pression des autres ou de soi-même pour se dépasser*

MAIS...

- ✓ Prendre en compte l'âge *primaire versus lycée*
- ✓ Prendre en compte le niveau et la vitesse de dilatation de l'aorte
- ✓ Prendre en compte l'adhésion au traitement et à la surveillance annuelle

# Vie quotidienne

---



- ⊖ Manèges à sensation
- ⊖ Instruments à vent *risque pneumothorax*
- ⊖ Plongée sous marine *risque si Ao > 40 +  
risque pneumothorax*
  
- ✓ Avion
- ✓ Altitude
- ✓ Chaleur
- ✓ Activité sexuelle

# Conclusion

---



Nombreuses formes mais qui partagent

- Le mode de transmission
- Le même phénotype, notamment sur le plan cardiaque
- Le même rythme de surveillance
- Le même traitement
- Les mêmes conseils de vie quotidienne

Qui diffèrent

- Par leur gravité d'atteinte en fonction de la mutation mais également d'un patient à l'autre