

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

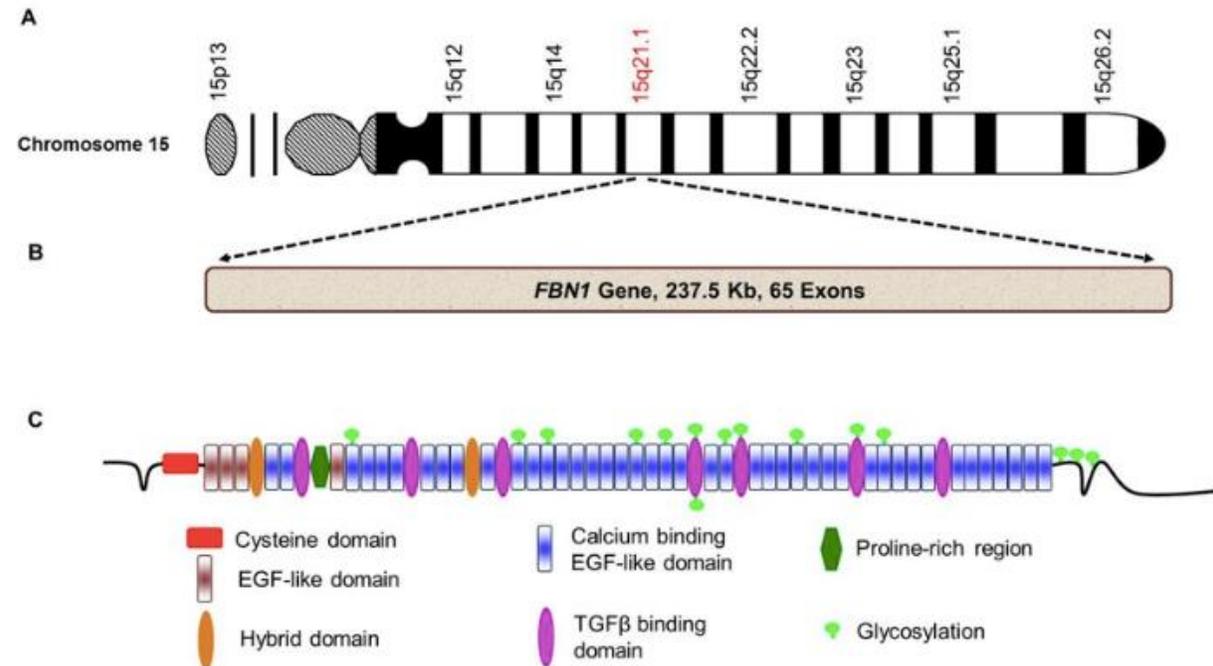


Mutation classique FBN1

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

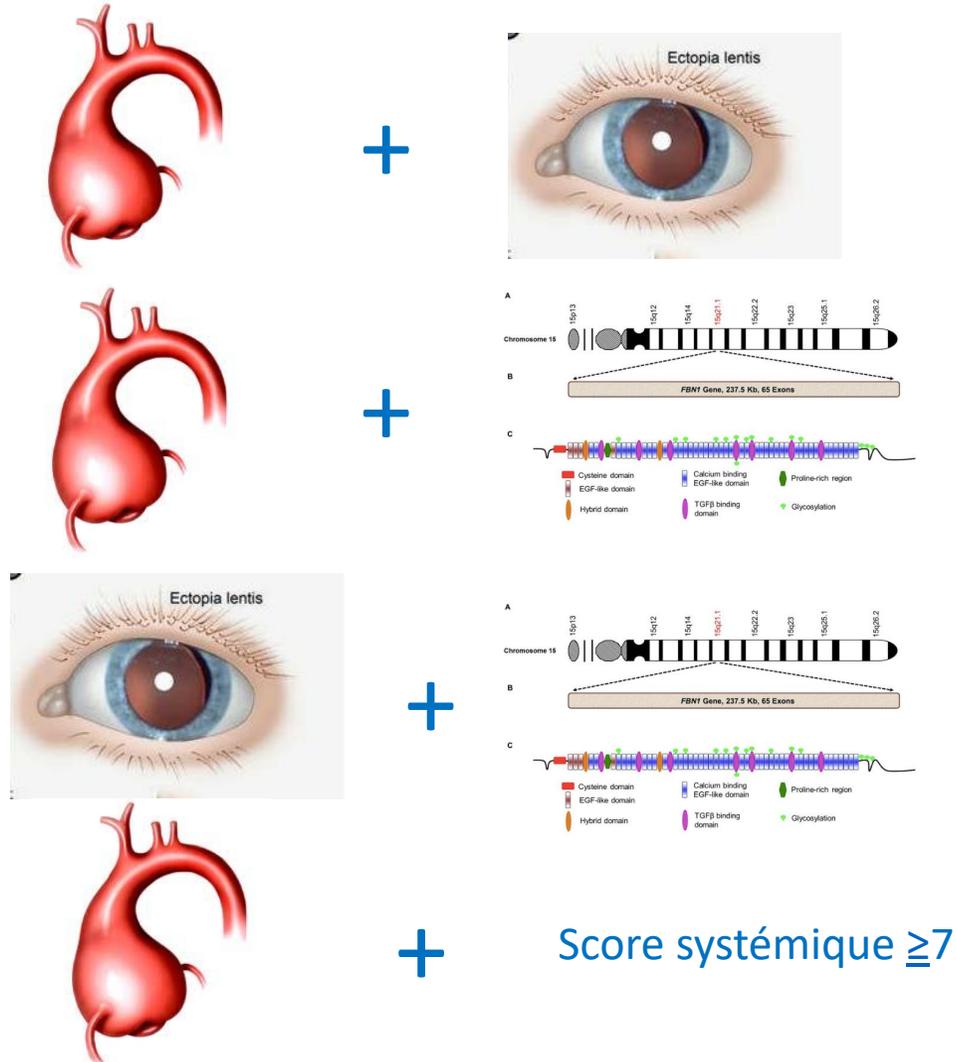
Panel de gènes
Mutations toutes
autosomiques dominantes

Critères de Ghent révisés

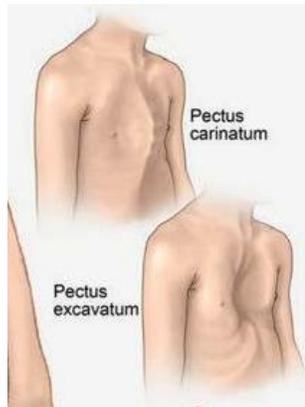


Diagnostic de Marfan

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

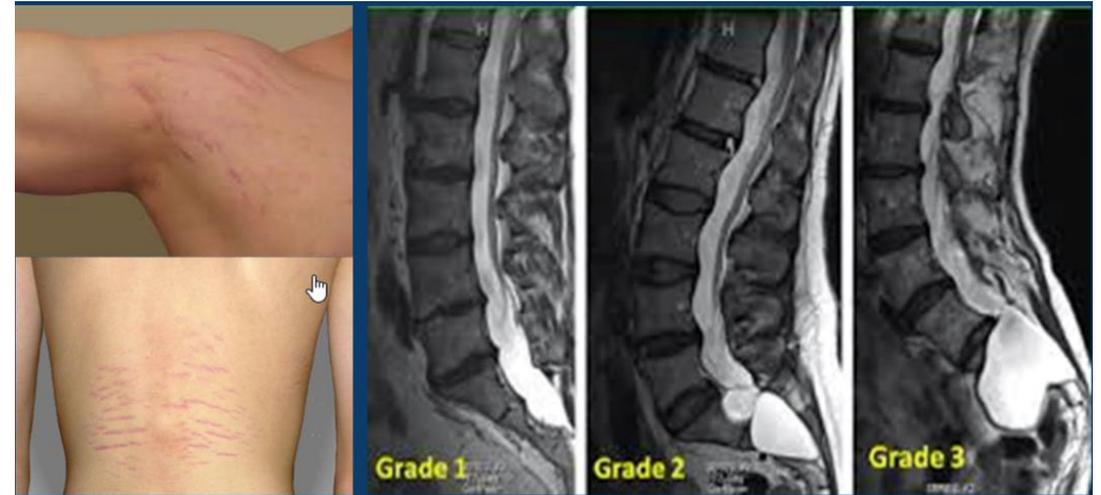
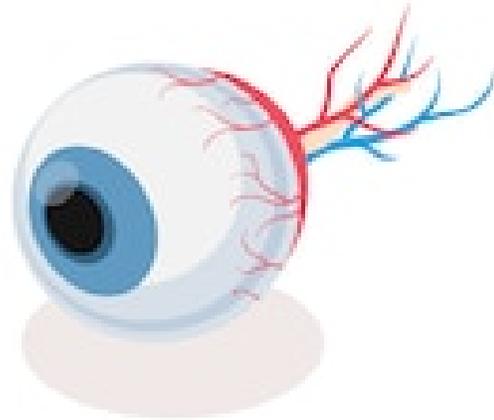
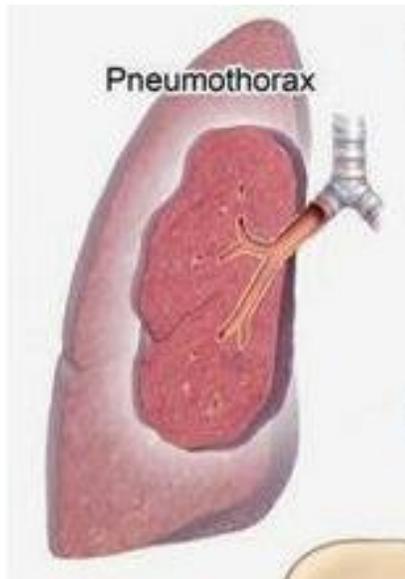


Dysmorphie

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

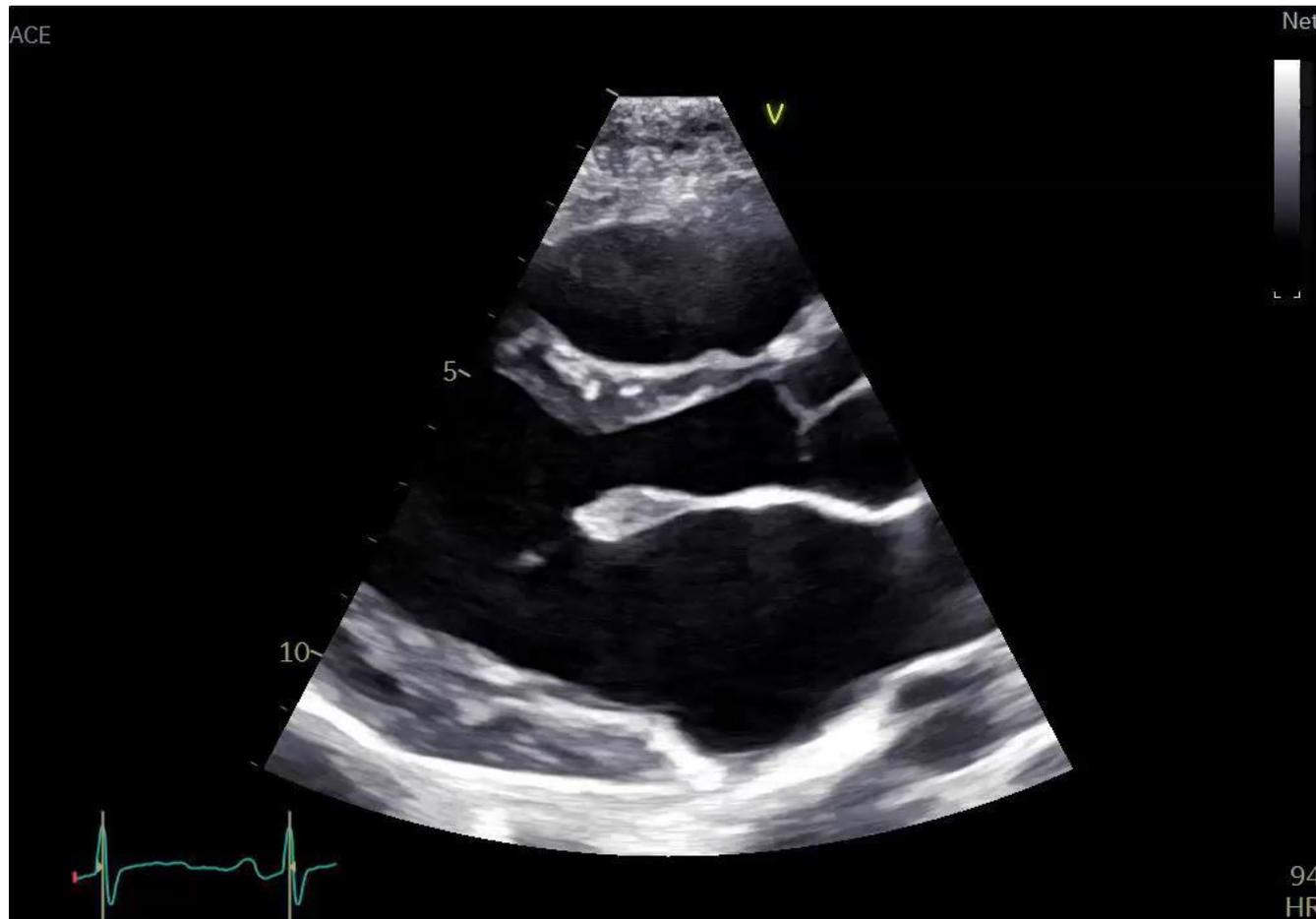
Ectasie durale
2 pt

Critères de Ghent révisés *Score systémique*

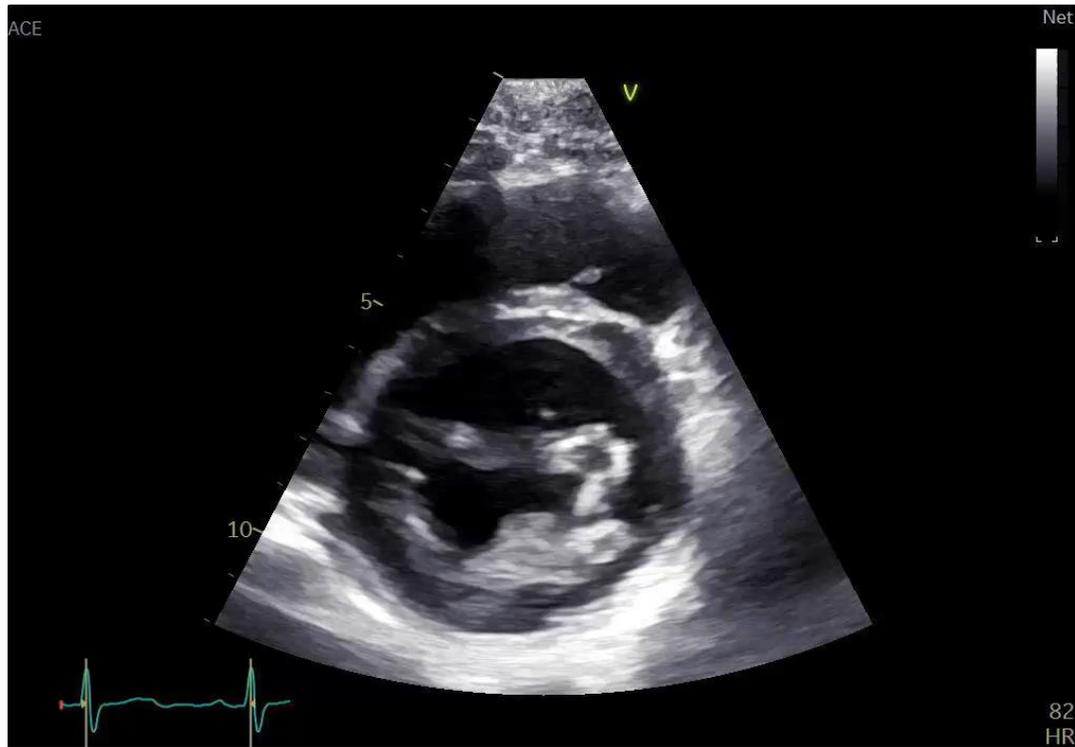


Prolapsus
mitral 1 pt

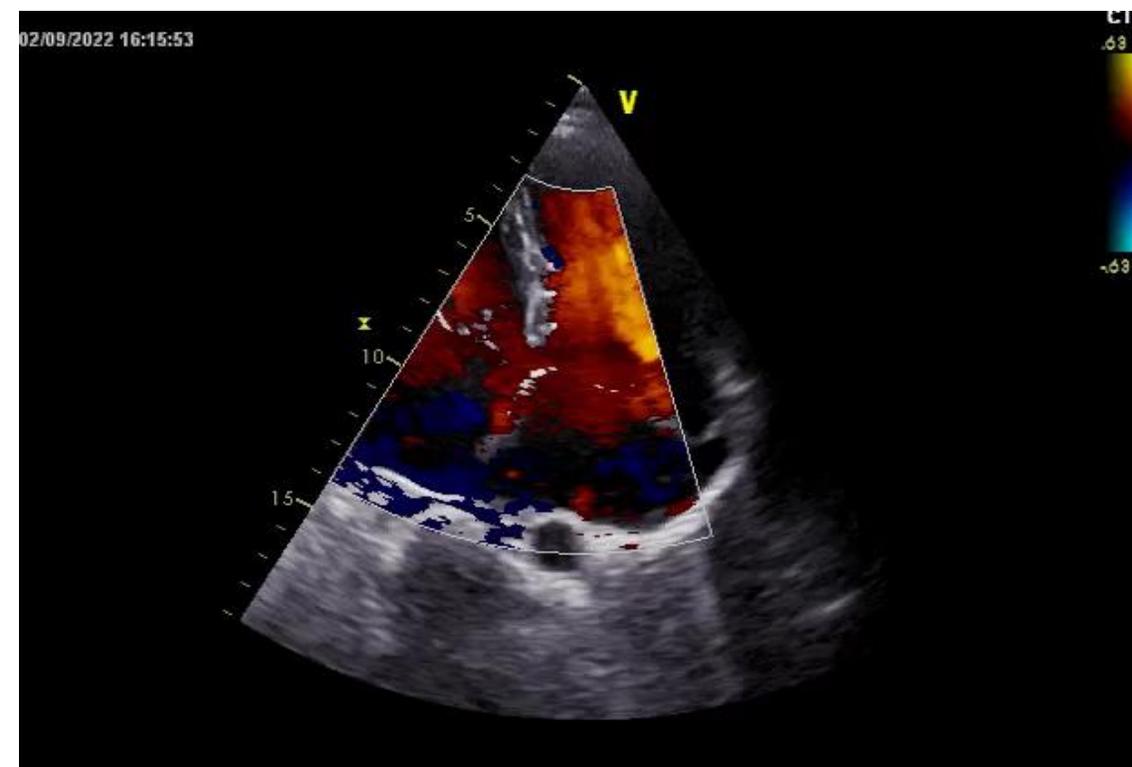
Prolapsus valvulaire mitral



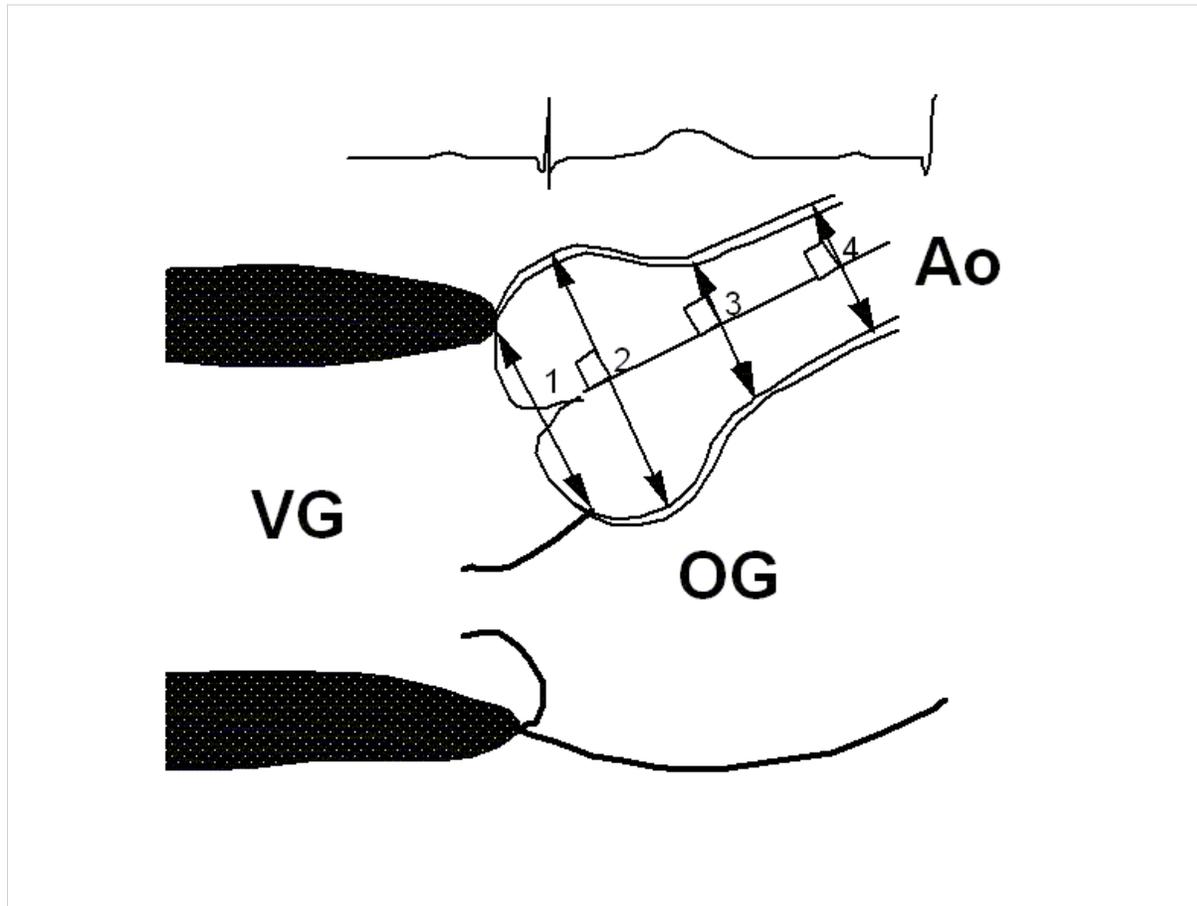
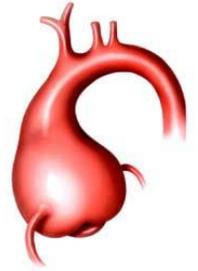
Prolapsus valvulaire mitral



Prolapsus valvulaire mitral

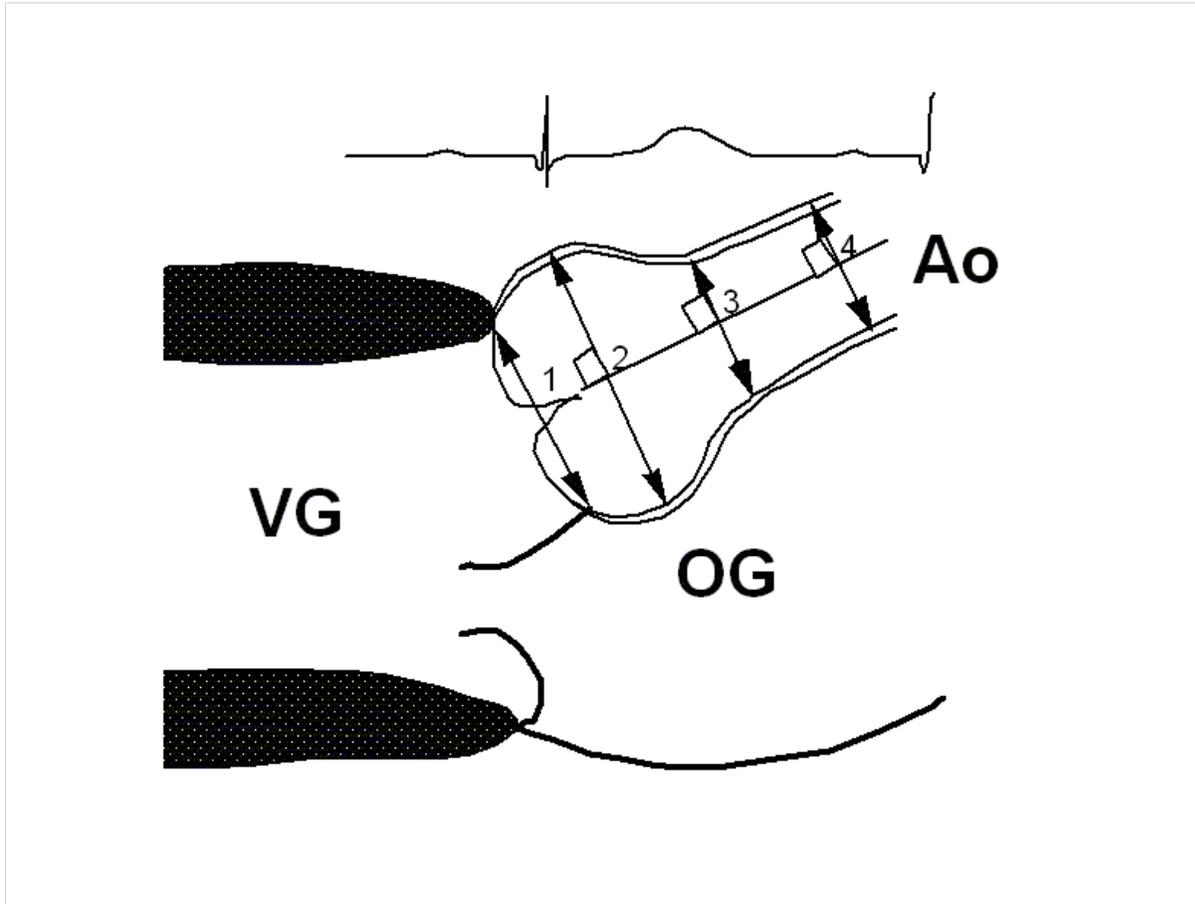
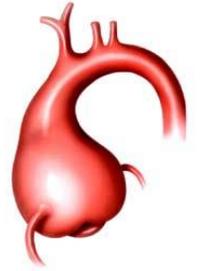


Mesure de l'aorte

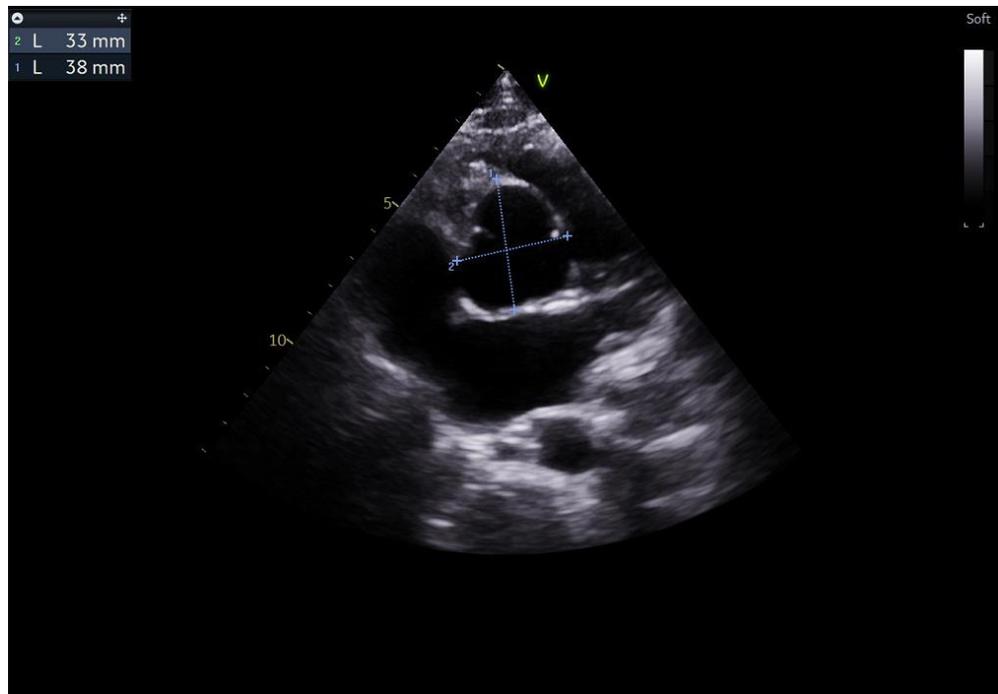


- Coupe parasternale grand axe
- En diastole:
 - valve mitrale ouverte
 - valve aortique fermée
- Perpendiculairement aux parois
- Bord d'attaque à bord d'attaque (exclusion paroi postérieure)

Mesure de l'aorte



Mesure aorte

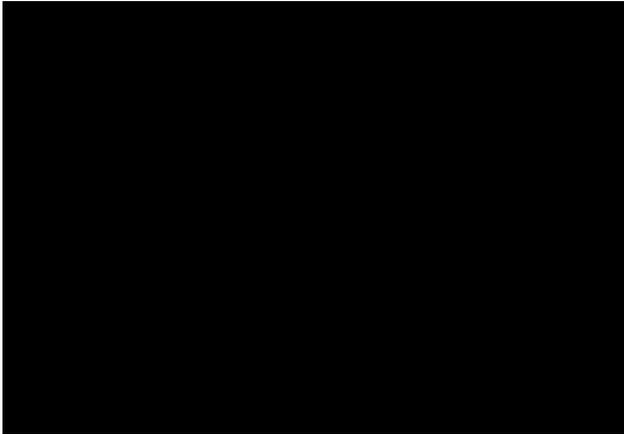


+ Faire des mesures en coupe
parasternale petit axe



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

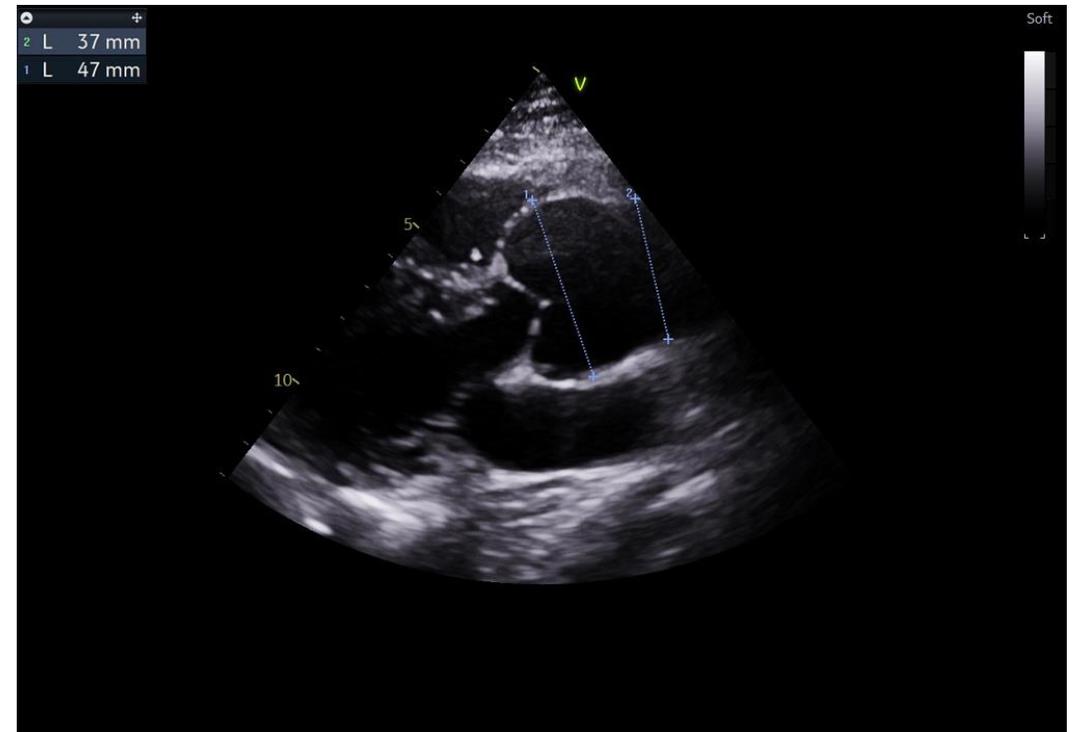
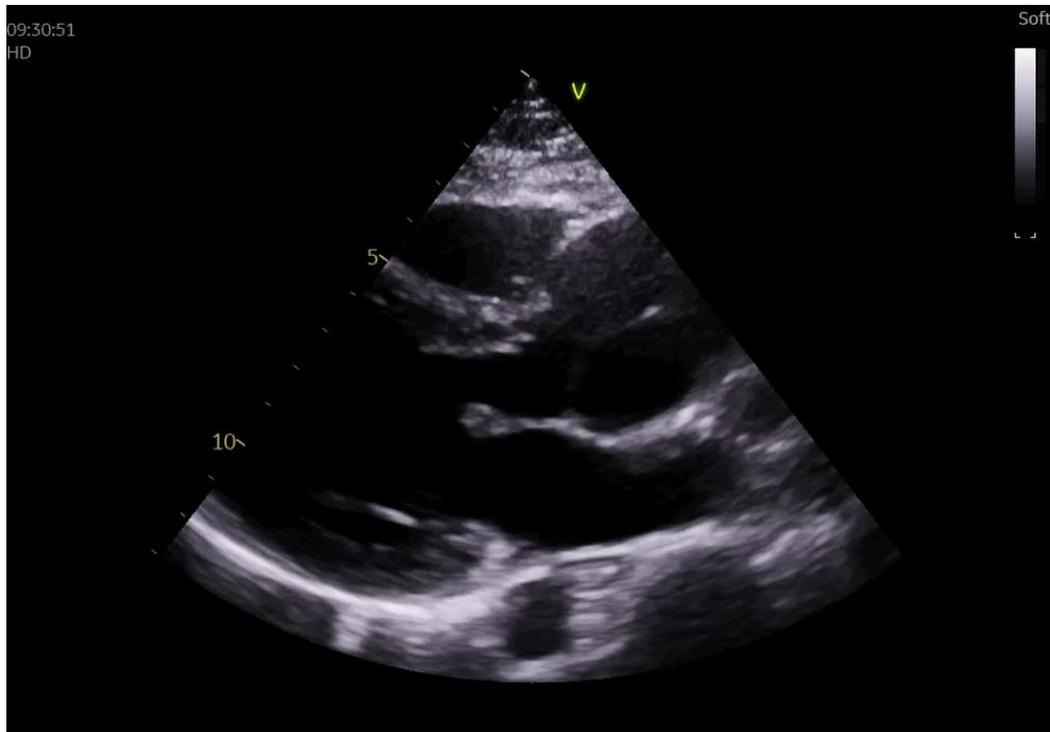
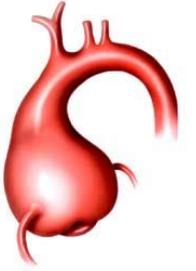
<https://www.marfan.fr/accueil/zscore/>

Syndrome de Marfan et apparentés

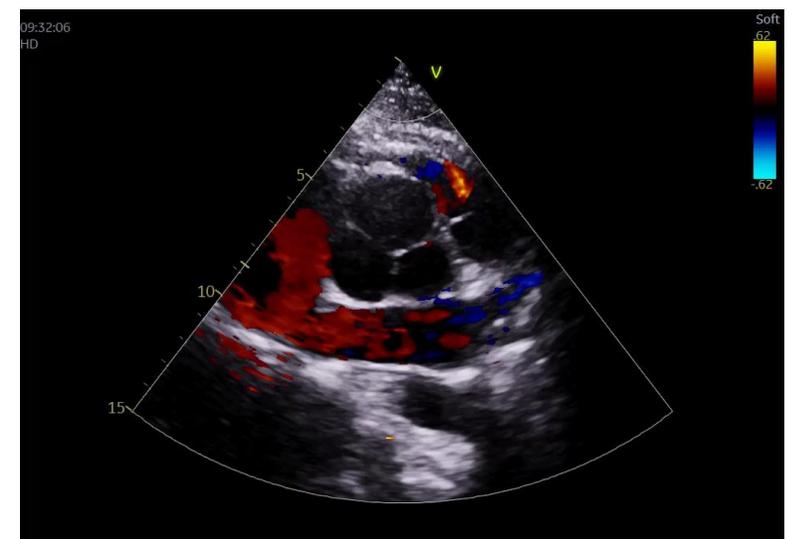
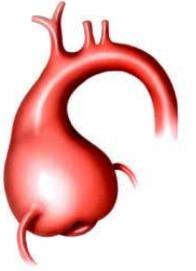
Centre de Référence National - Hôpital Bichat (Paris)



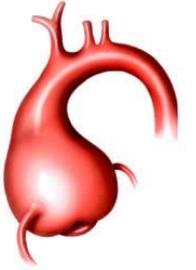
Marfan(s)



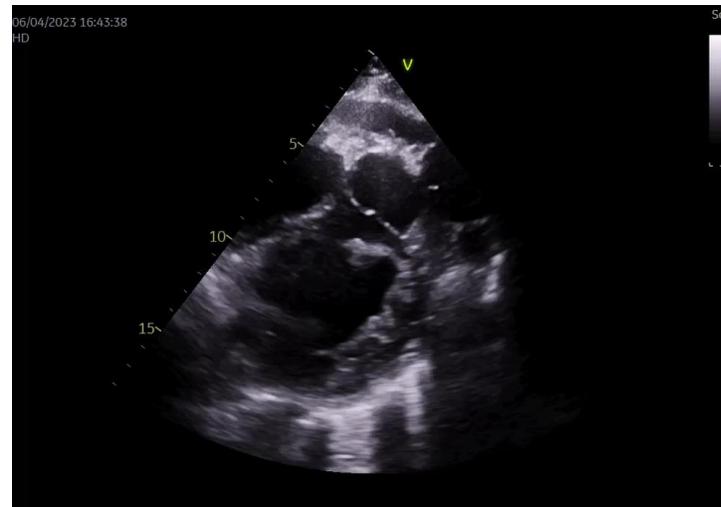
Marfan(s)



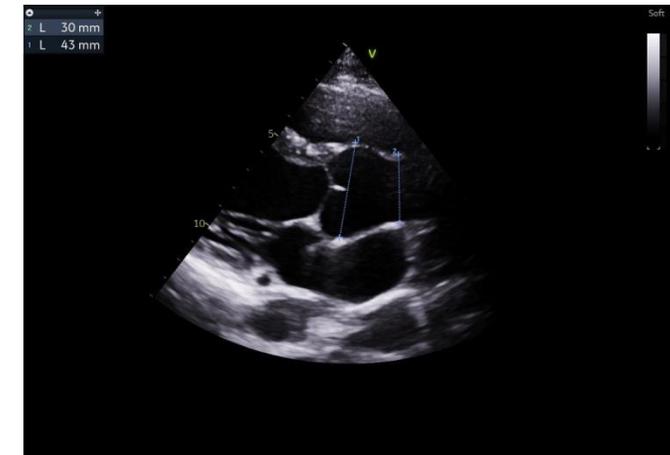
Marfan(s)



Marfan Mutation FBN1



Loeys Dietz Mutation TGFB2
Pectus++



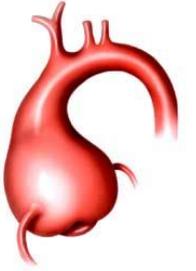
Loeys Dietz Mutation SMAD3



- 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

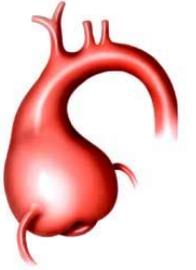


Beta bloquants



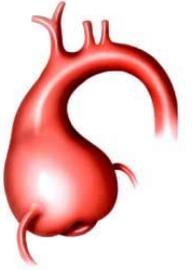
- Début à **tout âge si diagnostic certain et aorte dilatée**
- De façon systématique à partir de ?
 - Seule **étude prospective** à partir **de 12 ans** *NEJM 1994, 330, 1335-1341*
 - **Avis** du centre de référence « La logique serait de proposer une protection **le plus tôt possible**, et donc de 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



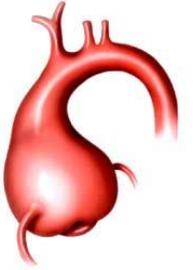
- **Bisoprolol** en commençant par 1,25 mg et en augmentant progressivement +++
 - Surtout chez l'ado : gabarit d'adulte mais métabolisme différent
 - Asthénie due au Marfan mise sur le compte des bétabloquants empêche l'adhésion au traitement
 - Sauf si l'aorte est très dilatée au diagnostic
- Chez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

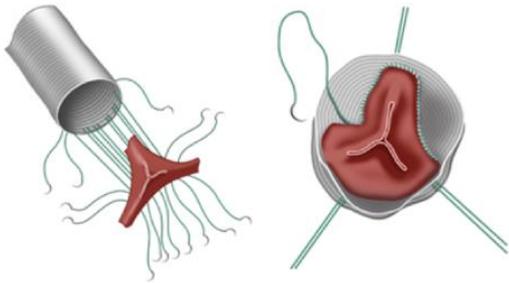
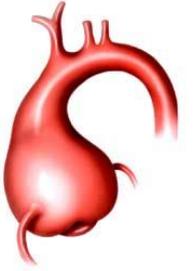
Chirurgie



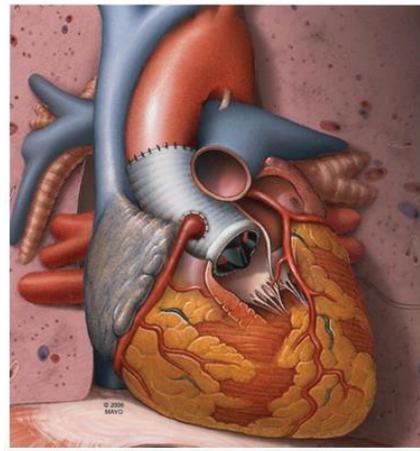
- Chez l'adulte
- Exceptionnellement chez l'ado
- Jamais chez l'enfant

- 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

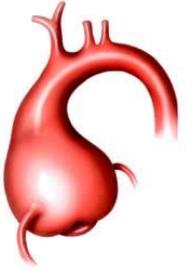


Valve aortique de bonne
qualité = conservation
Tirone David



Valve aortique à
remplacer =
Bentall

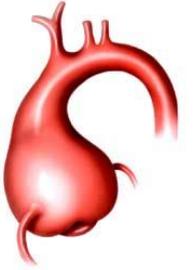
Sports



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

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



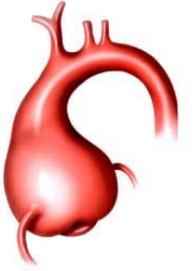
d'une façon générale, en ce qui concerne le coeur

- ⊖ 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