

Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan

Rédaction :
G. Jondeau*
Comité de rédaction :
M. Barthelet, C. Baumann,
D. Bonnet, B. Chevallier,
P. Collignon, Y. Dulac,
T. Edouard, L. Faivre,
D. Germain, P. Khau Van Kien,
D. Lacombe, M. Ladouceur,
M. Lemerrer, B. Leheup,
J.-M. Lupoglazoff, S. Magnier,
C. Muti, Pr H. Plauchu,
B. Raffestin, F. Sassolas,
J.-M. Schleich, D. Sidi,
C. Themar-Noël, J. Varin,
et J.-E. Wolf

OBJECTIFS ET MÉTHODES

Le syndrome de Marfan est une maladie d'origine génétique à transmission autosomique dominante, qui atteint l'un des composants du tissu conjonctif, la fibrilline le plus souvent, bien que d'autres gènes puissent également être en cause [1, 2].

Il se manifeste par des signes squelettiques, oculaires, cardiovasculaires, cutanés, pulmonaires et de la dure-mère. Les critères diagnostiques de la maladie sont les critères révisés en 1996 à Gand [3].

Ce sont les atteintes cardiovasculaires qui conditionnent le pronostic vital, du fait du risque de dissection aortique, souvent précédée de dilatation, et d'atteinte valvulaire [4]. De ce fait, l'un des objectifs de la prise en charge des patients atteints de syndrome de Marfan est la prévention des complications cardiovasculaires de la maladie, et en particulier de la dissection aortique. Le risque de dissection de l'aorte ascendante augmente avec le degré de dilatation aortique [5].

Le pronostic du syndrome de Marfan s'est considérablement amélioré ces dernières décennies grâce à deux types d'interventions préventives : la prise en charge médicamenteuse et la chirurgie aortique prophylactique [6].

Il n'existe cependant pas à ce jour de recommandation précise sur les modalités de la prise en charge médicamenteuse préventive. Les associations de patients se sont par ailleurs inquiétées depuis plusieurs années de la grande hétérogénéité de la prise en charge en France.

C'est l'objet de cette recommandation, élaborée par un groupe d'experts réunis à l'initiative de l'Association française du syndrome de Marfan (AFSM) et de son conseil scientifique. Ces experts, essentiellement cardiologues, cardiopédiatres et généticiens, sont tous expérimentés dans la prise en charge du syndrome de Marfan. Sept des neuf consultations « Marfan » recensées en France par l'Association Française du Syndrome de Marfan étaient représentées dans ce groupe.

RECOMMANDATION

Mesure du diamètre aortique chez l'enfant et l'adulte

OBJECTIFS DE LA MESURE

La mesure du diamètre aortique répond à trois objectifs :

- participer au diagnostic du syndrome de Marfan (la dilatation aortique est un critère majeur) ;
- suivre l'évolution du diamètre aortique ;
- poser l'indication opératoire (sur la valeur du diamètre maximal et sur son évolution dans le temps).

(*) Hôpital Ambroise Paré, 9, av. Charles de Gaulle, 92100 Boulogne.

Texte disponible sur le site de la SFC : www.sfcadio.fr.

Niveau de la mesure

Le diamètre aortique doit être mesuré à différents niveaux (fig.). Dans le syndrome de Marfan, c'est généralement le diamètre au niveau des sinus de Valsalva qui est le plus important, mais c'est parfois plus haut que se trouve le diamètre maximal dans d'autres formes d'anévrismes (associés aux bicuspidies aortiques notamment). C'est sur le diamètre maximal que se prennent les décisions d'indication opératoire.

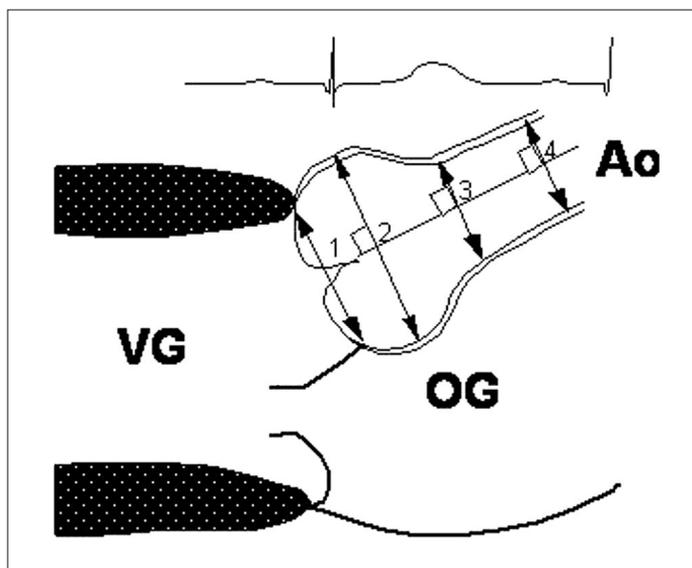


Fig. Niveaux de mesure du diamètre aortique dans la surveillance du syndrome de Marfan (en télédiastole)

Diamètre 1 : anneau aortique.

Diamètre 2 : sinus de Valsalva.

Diamètre 3 : jonction sino-tubulaire.

Diamètre 4 : aorte ascendante au-dessus des sinus de Valsalva.

Les valeurs normales définies par Roman et al., établies en 1989 à partir d'une série de 135 adultes et 52 enfants sont considérées comme les valeurs de référence [7].

Dans cette étude, la mesure est perpendiculaire à l'axe de l'aorte, est effectuée en vue parasternale gauche, sur une image bidimensionnelle, en incluant la paroi antérieure et excluant la paroi postérieure (bord d'attaque à bord d'attaque) comme le montre la figure. On considère qu'aucun segment de l'aorte ne doit être supérieur à 2 déviations standard au-dessus de la moyenne déterminée par Roman et al.

La valeur diagnostique de la dilatation aortique est d'autant plus claire qu'elle est importante et située au niveau des sinus de Valsalva, mais elle est parfois difficile à affirmer lorsque la valeur mesurée est proche de la normale + 2 déviations standard.

Lorsqu'il s'agit d'un enfant, l'expérience des experts est que l'importance de la dilatation aortique évaluée par ces nomogrammes peut varier avec l'âge : le diamètre aortique peut être initialement supérieur ou égal à 2 DS et se normaliser par la suite. On peut également s'aider du rapport des mesures sinus de Valsalva (DSV)/anneau aortique ou ratio aortique. Mart et al. [8] ont en effet trouvé que ce critère était sensible et spécifique : sur une petite série de 27 enfants Marfan et 45 contrôles, le rapport DSV/anneau était $< 1,45$ chez tous les contrôles alors qu'il était $> 1,45$ chez 82 % des enfants Marfan, les faux négatifs étant liés à un élargissement de l'anneau aortique. Ce rapport était, dans cette étude, constant et indépendant de la croissance. En pratique, la mesure de l'anneau est parfois variable.

Quelle technique de mesure ?

• *L'échocardiographie*

Le mode TM est insuffisant. La mesure doit se faire en échographie bidimensionnelle (BD) en vue parasternale dans le grand axe (fig. 1) en télédiastole. Lors de cet examen, il est recommandé de visualiser également :

- le culot aortique en coupe transversale pour s'assurer de l'absence d'asymétrie des sinus de Valsalva (risquant d'amener à une sous-estimation du diamètre aortique par une coupe antéro-postérieure isolée) ;
- l'ensemble de l'aorte des sinus de Valsalva aux artères iliaques.

L'échocardiographie est suffisante pour le suivi des patients, car les examens peuvent être répétés, et les mesures sont fiables si le patient est échogène. En cas de doute, il est licite de valider la mesure du diamètre échographique par une mesure à l'aide d'une autre technique (TDM, IRM, ETO) afin de disposer d'un examen de référence.

• *La tomодensitométrie ou l'IRM*

Elles ne sont pas nécessaires en routine, mais peuvent se révéler indispensables à certains moments de l'évolution d'un syndrome de Marfan. Elles seront indiquées, en fonction des habitudes et des disponibilités locales, pour :

- valider un diamètre échographique en cas de résultat imparfait ou d'évolutivité importante ;
- visualiser les parties de l'aorte qui ne l'ont pas bien été par l'échographie trans-thoracique ;
- préciser une indication opératoire.

Lors de la confirmation du diagnostic, il peut y avoir également un intérêt à effectuer un examen complet de référence de l'ensemble de l'aorte (et du sac dural).

Il faut rappeler que l'IRM présente l'avantage d'être non irradiante.

QUEL TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX PRÉVENTIF

DES ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME DE MARFAN ? _____

Aucune étude randomisée en double aveugle n'a été réalisée chez les patients ayant un syndrome de Marfan. Cependant, le bénéfice le mieux établi l'est pour la classe des bêtabloquants, notamment grâce à un essai thérapeutique randomisé en ouvert.

Arguments pour le traitement par bêtabloquants

• *Arguments physiopathologiques*

D'un point de vue théorique, les bêtabloquants peuvent être bénéfiques, car : ils diminuent la fréquence cardiaque et donc le nombre de « distensions » aortiques par minute, ils diminuent la force de contraction du ventricule gauche et, de ce fait, la vitesse d'augmentation de la pression aortique (dp/dt) et de volume (dv/dt) en systole dans l'aorte [9]. Ils diminuent également la pression artérielle moyenne appliquée sur la paroi aortique, notamment au cours des efforts. Enfin, on a également proposé une action sur le métabolisme des protéines de la matrice. Certaines études en IRM ont suggéré que la compliance aortique était diminuée chez les patients ayant un syndrome de Marfan [10], a une valeur pronostique [11] et pouvait être améliorée par un traitement bêtabloquant chez certains patients [12].

Leur bénéfice est probablement limité par l'augmentation de la pression pulsée qu'ils produisent. C'est par un blocage des récepteurs β_1 que les bêtabloquants auraient un effet préventif sur la dilatation de l'aorte, puisque l'on pense que leur bénéfice est le fruit de leur action hémodynamique.

- **Arguments cliniques**

La confirmation clinique de l'effet protecteur des bêtabloquants par une étude randomisée en ouvert a été apportée par Shores et al. [13]. En comparant 32 patients traités à 38 contrôles non traités, elle a montré qu'un traitement par propranolol dosé de façon à bloquer la fréquence cardiaque à l'effort à moins de 100/minutes, réduisait la vitesse de dilatation de l'aorte ascendante (progression du ratio diamètre aortique mesuré sur diamètre aortique théorique). Le bénéfice du traitement bêtabloquant sur l'évolution des diamètres aortiques était indépendant du diamètre aortique initial et donc également observé chez les patients dont le diamètre aortique était normal au départ.

Parallèlement, le nombre d'événements cardiovasculaires (décès, insuffisance cardiaque, insuffisance aortique, dissection aortique, recours à la chirurgie cardiovasculaire) tendait à être moins important chez les patients recevant le bêtabloquant.

Cette étude souffre de quelques limites : c'est une étude en ouvert, portant sur un nombre limité de patients de 12 ans ou plus. Elle a semblé cependant suffisante, compte tenu des arguments hémodynamiques, pour recommander de mettre tous les patients Marfan, avérés de 12 ans ou plus, sous traitement bêtabloquant.

Chez les enfants de moins de 12 ans, on ne dispose pas d'étude randomisée, mais d'études rétrospectives de suivis d'enfants Marfan prenant ou non des traitements bêtabloquants. Leur conclusion à toutes est de confirmer que le traitement bêtabloquant ou inhibiteur calcique bradycardisant permet de retarder la dilatation aortique. L'effet préventif semble d'autant plus important que le traitement est commencé précocement [14, 15].

Critères de mise sous traitement

Le traitement préventif de la dilatation aortique par les bêtabloquants est donc fortement recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant pour lequel le diagnostic de syndrome de Marfan a été porté et doit être commencé le plus tôt possible [16, 17].

Il ne se discute que si le diagnostic de syndrome de Marfan est lui-même discuté, et tout doit être mis en œuvre pour le confirmer en cas de doute.

- **Selon la confirmation du diagnostic**

Il n'y a pas lieu de proposer de mettre sous traitement un patient non dilaté pour qui le diagnostic n'est pas certain. En revanche, on peut déduire des données ci-dessus que les bêtabloquants ont vraisemblablement un intérêt chez les patients présentant une dilatation de l'aorte, même si celle-ci n'entre pas dans le cadre strict de la maladie de Marfan. Ils sont de ce fait également recommandés dans ce cadre.

- **Chez l'enfant**

Chez l'enfant, les recommandations sont d'introduire un traitement chez tous les enfants pour qui le diagnostic est fait avec certitude, la dilatation aortique n'étant qu'un témoin tardif de l'altération de la paroi aortique. Cela est vrai aussi lorsque le diagnostic est porté à la naissance (forme néonatale). L'incitation à poursuivre le traitement doit être d'autant plus forte que sa tolérance est bonne, que l'aorte est dilatée, qu'il y a des antécédents familiaux de dissection aortique ou de chirurgie pour dilatation aortique, et que l'enfant se rapproche de l'âge des 12 ans à partir duquel un bénéfice clinique a été démontré par une étude randomisée.

- **Grossesse**

Les bêtabloquants ayant montré leur bonne tolérance lors de la grossesse, le traitement ne devra pas être interrompu et devra même être systématiquement proposé pendant cette période [18].

• *Postopératoire*

Le traitement bêtabloquant doit être poursuivi dans la période postopératoire, le remplacement de l'aorte ascendante laissant en place l'aorte thoracique descendante et l'aorte abdominale, également fragilisées par la maladie. En cas de dissection aortique persistante, l'indication du traitement est encore plus formelle.

Contre-indications

La seule contre-indication au traitement par bêtabloquant dans le syndrome de Marfan est l'asthme mal contrôlé ou l'existence d'une notion d'asthme sévère (c'est-à-dire ayant conduit à des hospitalisations lors des crises). L'utilisation des épreuves fonctionnelles respiratoires est délicate dans ce contexte, et il est plutôt proposé de tenter l'introduction du traitement bêtabloquant, y compris sous couvert d'aérosols de corticoïdes ou d'un bêtabloquant, si les crises d'asthme n'apparaissent pas comme sévères.

Choix d'un bêtabloquant

L'étude de Shores a été réalisée avec un bêtabloquant non sélectif, le propranolol. On préfère aujourd'hui un bêtabloquant sélectif dans l'espoir de limiter les effets indésirables, et dont la pharmacologie permet une prise par jour pour améliorer l'observance, surtout chez l'adolescent. Il n'est pas souhaitable d'utiliser un bêtabloquant avec activité sympathomimétique intrinsèque. Cette règle vaut aussi pour les enfants, et l'on utilise en pratique souvent les mêmes molécules que chez les adultes (et peu l'acébutolol qui a une activité sympathomimétique intrinsèque).

• *Dose*

Dans l'étude randomisée de Shores, la dose était déterminée par la fréquence cardiaque à l'effort. Il est proposé d'utiliser, chez l'adulte, la dose usuelle des autres indications, par exemple 100 mg d'aténolol ou 10 mg/j de bisoprolol. Chez l'enfant, on recommande la réalisation d'un effort pour juger du bêtablocage, contrôlé par exemple par un holter ou une épreuve d'effort.

• *Surveillance du traitement et de la tolérance*

La prescription devra, dans tous les cas, s'accompagner d'une surveillance régulière, dont l'objectif sera de mesurer l'efficacité du bêtablocage et d'adapter les doses en fonction de la tolérance. Une bonne tolérance est une condition importante de la poursuite d'un traitement préventif.

Plus que la fréquence cardiaque ou la pression artérielle, c'est la présence d'effets indésirables cliniques tels que fatigabilité (dont il faut être sûr que le traitement est responsable, par exemple par une fenêtre thérapeutique, du fait de l'association fréquente de fatigabilité et de syndrome de Marfan), vertiges orthostatiques, troubles sexuels, qui doit faire diminuer la posologie ou changer de classe thérapeutique.

Une fréquence cardiaque ou une pression artérielle basse ne doivent pas conduire à l'arrêt du traitement si elles sont bien tolérées.

Conduite à tenir en cas d'intolérance ou de contre-indication

Bien qu'aucune étude prospective ne soit venue confirmer leur efficacité dans cette indication, les inhibiteurs calciques ralentisseurs (Isoptine) sont utilisés en remplacement des bêtabloquants en cas d'intolérance, sur la base de leur effet hémodynamique et d'études rétrospectives [15].

Les données dont on dispose actuellement sur les IEC sont insuffisantes pour autoriser la recommandation systématique de leur utilisation. Il est par contre fondamental de limiter, par tous les moyens disponibles, la pression artérielle chez les hypertendus. Le contrôle tensionnel doit être plus sévère dans cette population que dans la population générale.

SUIVI DE L'ÉVOLUTION DU DIAMÈTRE AORTIQUE

Fréquence du suivi

- **Chez les patients diagnostiqués**

La fréquence et les modalités de suivi sont fonction de l'état de l'aorte, des antécédents, notamment chirurgicaux, et des perspectives thérapeutiques pour chaque patient.

Dans le cas général, le suivi clinique sera complété par un examen échographique annuel.

Lorsque le diamètre aortique se rapproche des diamètres auxquels une indication opératoire risque d'être portée, la surveillance sera alors plus rapprochée avec une échographie tous les 6 mois. Il en sera de même lorsque le diamètre aortique augmente de plus de 10 % en un an. Dans ces cas, la mesure devra aussi être confirmée par une autre technique (TDM ou IRM).

D'une manière générale, TDM et IRM seront proposées en cas de doute sur les résultats de l'échographie, systématiquement lors de la discussion de l'indication opératoire.

- **Dans le cadre du dépistage familial**

La recherche d'une atteinte cardiovasculaire repose d'abord sur l'échocardiographie. Si elle est de bonne qualité, il n'y a pas lieu de prévoir d'autres examens cardiologiques de dépistage en dehors des explorations prévues dans le cadre du dépistage familial (par exemple une nouvelle consultation d'élimination du diagnostic 3 à 5 ans après la consultation initiale pour les plus jeunes enfants ou à 18 ans pour les grands enfants). Si l'échographie ne permet pas de conclure, une autre technique doit être employée (TDM, IRM).

- **Chez les patients ayant déjà subi une chirurgie aortique**

On distingue les patients selon qu'ils conservent ou non un segment d'aorte native déséquée. S'ils ont été opérés pour une dilatation aortique, le risque de complications en aval du remplacement prothétique existe, mais il est faible. Chez l'adulte, l'échographie sera pratiquée tous les ans et une IRM ou TDM de l'aorte complète tous les 5 ans au moins et plus selon les cas particuliers. En cas de dissection persistante, un examen annuel de l'ensemble de l'aorte (TDM, IRM) est licite, à moduler en fonction des cas particuliers.

Chez l'enfant opéré, le rythme de surveillance sera déterminé au cas par cas en fonction de la gravité et de l'évolutivité de l'atteinte.

CONCLUSION

La relation entre dilatation aortique et morbidité et mortalité cardiovasculaires est clairement établie dans le syndrome de Marfan.

Le diagnostic et la surveillance de la dilatation se font, en l'absence de complications, par une mesure échographique bidimensionnelle annuelle du diamètre aortique maximal, généralement au niveau du sinus de Valsalva.

Le traitement par bêtabloquants a fait la preuve, sur de petits effectifs, de son efficacité en termes de ralentissement de la dilatation aortique. Il est indiqué chez l'adulte comme chez l'enfant ayant un syndrome de Marfan. En cas d'intolérance aux bêtabloquants, on propose les inhibiteurs calciques. Chez l'enfant dont le diagnostic est établi, mais l'aorte non dilatée, l'introduction du traitement devra être tentée, et l'incitation à le poursuivre sera d'autant plus grande qu'il y a des antécédents familiaux de dissection aortique ou de chirurgie pour dilatation aortique, et que l'enfant se rapproche de l'âge de 12 ans. Le traitement doit être poursuivi après chirurgie aortique.

Compte tenu du petit nombre d'études disponibles sur ce sujet, de nombreuses questions restent à résoudre et des études complémentaires sont nécessaires. Elles devront porter en priorité sur :

- la démonstration de l'intérêt clinique du traitement chez l'enfant de moins de 12 ans non dilaté;
- l'effet des thérapeutiques alternatives aux bêtabloquants, et également des IEC et des sartans, sur la progression de la dilatation et les événements cliniques.

Enfin, la mise en place d'un registre des patients ayant un syndrome de Marfan, qu'ils soient ou non traités, est une condition nécessaire à la réalisation de nouvelles recherches.

Cette recommandation a été élaborée sous la direction du Pr Guillaume Jondeau (hôpital Ambroise-Paré, Boulogne), par un groupe d'experts composé de : Dr Martine Barthelet (Lyon), Dr Clarisse Baumann (Paris), Pr Damien Bonnet (Paris), Pr Bertrand Chevallier (Paris), Dr Patrick Collignon (Marseille), Dr Yves Dulac (Toulouse), Dr Thomas Edouard (Toulouse), Dr Laurence Faivre (Dijon), Dr Dominique Germain (Paris), Dr Philipe Khau Van Kien (Montpellier), Pr Didier Lacombe (Bordeaux), Dr Magalie Ladouceur (Boulogne), Dr Martine Lemerrer (Paris), Pr Bruno Leheup (Nancy), Dr Jean-Marc Lupoglazoff (Paris), Dr Suzel Magnier (Paris), Dr Christine Muti (Paris), Pr Henri Plauchu (Lyon), Pr Bernadette Raffestin (Paris), Dr François Sassolas (Lyon), Dr Jean-Marc Schleich (Rennes), Pr Daniel Sidi (Paris), Dr Christine Themar-Noël (Paris), Dr Jean Varin (Paris), Pr Jean-Eric Wolf (Dijon).

Avec le soutien de la Fondation Groupama, représentée par le Dr Richard Guedon et de M. Gabriel de Montfort, et de l'Association française du syndrome de Marfan.

Références

1. **Jondeau G, Boileau C, Chevallier B, et al.** Syndrome de Marfan. Arch Mal Cœur Vaiss 2003;96:1081-8.
2. **Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al.** Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. Nat Genet 2004;36:855-60.
3. **De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE.** Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996;62:417-26.
4. **Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA.** Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. N Engl J Med 1972;286:804-8.
5. **Svensson LG, Khitin L.** Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:360-1.
6. **Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al.** Life expectancy in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1995;75:157-60.
7. **Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J.** Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989;64:507-12.
8. **Mart CR, Khan SA, Smith FC, Kavey RE.** A new on-line method for predicting aortic root dilatation during two-dimensional echocardiography in pediatric patients with Marfan syndrome using the sinus of valsalva to annulus ratio. Pediatr Cardiol 2003;24:118-21.
9. **Yin FC, Brin KP, Ting CT, Pyeritz RE.** Arterial hemodynamic indexes in Marfan's syndrome. Circulation 1989;79:854-62.
10. **Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, et al.** Biophysical properties of the normal-sized aorta in patients with Marfan syndrome: evaluation with MR flow mapping. Radiology 2001;219:535-40.
11. **Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, Van Der Wall EE, Mulder BJ.** Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. Eur Heart J 2004;25:1146-52.
12. **Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, Spaan JA, van der Wall EE.** Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1998;82:203-8.
13. **Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE.** Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994;330:1335-41.
14. **Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE.** Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilatation in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1994;74:629-33.
15. **Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, 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;83:1364-8.
16. **Rios AS, Silber EN, Bavishi N, Varga P, Burton BK, Clark WA, Denes P.** Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. Am Heart J 1999;137:1057-61.
17. **Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC.** Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. Circulation 2005;111:e150-7.
18. **Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A.** Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. Ann Intern Med 1995;123:117-22.