



Suivi de grossesse de femmes atteintes du Syndrome de Marfan. A propos d'une série rétrospective à l'Hôpital Bichat

Agathe Dumont

► To cite this version:

Agathe Dumont. Suivi de grossesse de femmes atteintes du Syndrome de Marfan. A propos d'une série rétrospective à l'Hôpital Bichat. Gynécologie et obstétrique. 2011. <dumas-00623492>

HAL Id: dumas-00623492

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623492>

Submitted on 14 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES



Faculté de Médecine de Paris

ECOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELLOCQUE

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 5 avril 2011

par

Agathe DUMONT

Né(e) le 6 juin 1987

**Suivi de grossesse de femmes atteintes du
Syndrome de Marfan**

A propos d'une série rétrospective à l'Hôpital Bichat

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Mme le Dr OMNES Sophie

Gynécologue-obstétricien à l'Hôpital Bichat

JURY :

Mr le Pr CABROL Dominique

Mme DRAN Claire

Mme le Dr LEBRUN Françoise

Mme ECKERL Saskia

Mme LEMETAYER-DARTOIS Marie-Françoise

Directeur technique de l'école de sages-femmes de Baudelocque

Représentante de la directrice de l'école de sages-femmes de Baudelocque

Pédiatre, maternité Port Royal

Sage-femme, maternité Port Royal

Sage-femme guide de l'école de sages-femmes de Baudelocque

N° du mémoire : 2011PA05MA15

Remerciements

Je tiens à remercier :

-le Dr Sophie Omnès pour avoir dirigé ce mémoire avec à la fois disponibilité et compétence

-Mme Lemetayer-Dartois pour l'avoir encadré et l'avoir relu tant de fois

-tout le service du Centre National de référence sur le syndrome de Marfan à l'Hôpital Bichat et en particulier le chef de service le Pr Jondeau, les cardiologues Dr Detaint et Dr Krapf pour m'avoir permis d'assister à leurs consultations, répondu à mes questions et aidé dans l'obtention des données cardiologiques, la conseillère en génétique Mme Funtowicz qui m'a reçue à plusieurs reprises pour m'expliquer les bases de la génétique dans le syndrome de Marfan.

-le Dr Azria, gynécologue-obstétricien à l'Hôpital Bichat et le Dr Korinek, anesthésiste-réanimateur à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière pour leur aide dans l'interprétation des résultats

-le Dr Bavoux du Centre de pharmacovigilance de l'Hôpital St Vincent de Paul pour ses explications sur les bêta-bloquants

-le Pr Bonnet, du Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexe de l'Hôpital Necker-enfants malades, pour ses informations sur la prise en charge néonatale des enfants de mère Marfan

-ma mère pour la relecture et Rémi pour son soutien constant.

Table des matières

Première partie Le Syndrome de Marfan.....	10
1.1 Syndrome de Marfan dans la population générale.....	10
1.1.1 Historique.....	10
1.1.2 Incidence/ épidémiologie.....	13
1.1.3 Définition du Syndrome de Marfan.....	14
1.1.3.1 Définition histologique.....	14
1.1.3.2 Définition génétique.....	14
1.1.4 Signes du syndrome de Marfan/ Diagnostic clinique.....	15
1.1.5 Rappels sur la dilatation et la dissection aortiques.....	19
1.1.5 Prise en charge/ Traitement.....	20
1.2 Syndrome de Marfan et grossesse.....	21
1.2.1 Effets de la grossesse sur le syndrome de Marfan.....	21
1.2.1.1 Retentissement cardio-vasculaire de la grossesse chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan.....	21
1.2.1.2 Revue de la littérature.....	23
1.2.2 Effets du Syndrome de Marfan sur la grossesse.....	24
1.2.2.1 Complications obstétricales.....	24
1.2.2.2 Effets des bêta-bloquants sur la croissance fœtale.....	27
1.2.4 Risques liés à la transmission de la mutation.....	29
1.2.4.1 Diagnostic pré implantatoire (DPI).....	29
1.2.4.2 Diagnostic prénatal (DPN).....	30
1.2.4 Surveillance fœtale.....	31
1.2.5 Surveillance néonatale.....	31
1.2.6 Résumé des recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF) de 2010.....	32
Deuxième partie Protocole de recherche et résultats.....	35
2.1 Problématique.....	35
2.2 Hypothèses.....	35
2.3 Objectifs.....	36
2.4 Méthodologie/ type d'étude.....	36
2.5 Difficultés rencontrées.....	37
2.6 Résultats.....	37

2.6.1 Résultats généraux	37
2.6.2 Résultats obstétricaux	38
2.6.2.1 Antécédents obstétricaux des patientes	38
2.6.2.2 Suivi obstétrical des patientes.....	39
2.6.2.3 Complications obstétricales au cours de l'étude	40
2.6.2.4 Issue de grossesse, voie d'accouchement	44
2.6.2.5 Post partum	47
2.6.3 Résultats cardiologiques.....	48
2.6.4 Résultats du point de vue fœtal.....	53
2.6.5 Complications néonatales	55
Troisième partie Discussion.....	57
Quatrième partie Memento pratique à l'usage du personnel en maternité	65
Conclusion.....	67
Bibliographie.....	68

Liste des tableaux

Index	des	tables
Tableau 1: Critères révisés de Ghent (1996).....		12
Tableau 2: Effet de l'Atenolol sur le poids foetal (Lip).....		28
Tableau 3: Antécédents obstétricaux des femmes de l'étude		39
Tableau 4: Complications obstétricales anténatales et hospitalisations au cours de la grossesse		41
Tableau 5: Voie d'accouchement et anesthésie en fonction du diamètre aortique de la patiente.....		46
Tableau 6: Variation du diamètre aortique durant la grossesse chez trois groupes de patientes		51
Tableau 7: Croissance du diamètre aortique durant la grossesse en fonction du traitement cardiologique.....		52
Tableau 8: Évaluation du poids de naissance en fonction du traitement maternel		54
Tableau 9: Évaluation du poids de naissance en fonction du diamètre aortique maternel.....		55
Tableau 10: Complications cardiologiques.....		90
Tableau 11: Complications obstétricales.....		91

Liste des figures

Index	des	illustrations
Illustration 1: Évolution du diamètre aortique pendant la grossesse.....		49
Illustration 2: Évolution du diamètre aortique en fonction du terme de la grossesse.....		49
Illustration 3: Pectus excavatum		76
Illustration 4: Pectus carinatum		76
Illustration 5: Arachnodactylie: signe du pouce et signe du poignet		77
Illustration 6: Ectopie du cristallin		77
Illustration 7: Déchirure de la média et création d'un faux-chenal entre la média et l'adventice		78

Liste des annexes

Annexe I : Critères de Berlin.....	74
Annexe II : Structure du tissu conjonctif.....	76
Annexe III : Signes cliniques du Syndrome de Marfan.....	77
Annexe IV : Dilatation et dissection aortiques.....	79
Annexe V : Mesure échographique du diamètre aortique.....	80
Annexe VI : Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté.....	81
Annexe VII : Comparaison de l'étude aux résultats de la littérature.....	91

Liste des acronymes

AG : anesthésie générale

APD : anesthésie péridurale

AMP : assistance médicale à la procréation

AVB : Accouchement voie basse

CNGOF : Collège national des gynécologues-obstétriciens de France

DO : Doppler ombilical

DPI : diagnostic pré-implantatoire

DPN : diagnostic pré-natal

FCS : fausse-couche spontanée

FCT : fausse-couche tardive

IVG : interruption volontaire de grossesse

MFIU : Mort fœtale in utero

RCF : Rythme cardiaque fœtal

RCIU : retard de croissance intra-utérin

Introduction

Le Syndrome de Marfan est une maladie génétique autosomique dominante. Elle est due à une anomalie du tissu conjonctif, responsable d'atteintes multisystémiques (cardiaques, squelettiques, pulmonaires, oculaires, cutanées...). L'atteinte cardiaque, qui se présente principalement sous la forme d'une dilatation aortique peut se compliquer d'une dissection et met en jeu le pronostic vital de l'individu.

Des complications obstétricales comme l'augmentation des fausses couches spontanées, des ruptures prématurées des membranes, des accouchements prématurés ou encore des retards de croissance intra-utérins ont été décrits chez les femmes atteintes de ce syndrome.

La grossesse, en raison des modifications hémodynamiques et hormonales qu'elle induit, serait une période à risque augmenté de dissection aortique.

L'objectif de cette étude rétrospective et descriptive est d'étudier le déroulement de la grossesse, la survenue de complications obstétricales, cardiaques et/ou néonatales.

Elle a été réalisée au sein de la maternité de l'hôpital Bichat qui travaille en collaboration avec le Centre National de Référence pour le syndrome de Marfan situé au sein du même établissement.

Dans une première partie, nous avons rappelé les caractéristiques du syndrome de Marfan dans la population générale avant d'aborder plus spécifiquement les particularités de la grossesse chez les femmes atteintes.

Dans la seconde partie, nous avons présenté les résultats de l'étude réalisée en identifiant les complications de la grossesse.

Enfin, après discussion de nos résultats, nous avons rédigé un mémento pratique à l'usage des professionnels de santé avec les informations indispensables à connaître afin de prendre en charge de façon optimale les patientes atteintes de la maladie de Marfan.

Première partie

Le Syndrome de Marfan

1.1 Syndrome de Marfan dans la population générale

1.1.1 Historique

Le Syndrome de Marfan est présenté pour la première fois en 1896 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par le pédiatre français Antonin-Bernard Jean Marfan (1).

Il décrit en ces termes le cas de Gabrielle, une fillette de cinq ans et demi : « Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement ».

A posteriori et avec la connaissance actuelle que l'on a du Syndrome de Marfan, il n'est pas certain que Gabrielle ait été atteinte de ce syndrome ; elle avait vraisemblablement une arachnodactylie et une contracture congénitale (2).

Dès le début du vingtième siècle, d'autres signes furent associés aux anomalies squelettiques initialement décrites pour constituer le Syndrome de Marfan ; l'ectopie ou subluxation du cristallin (Börger en 1914), le défaut de la structure du mésoderme (Weve, 1931). Ce dernier met en évidence la transmission sur le mode autosomique dominant la même année.

La dilatation aortique (Baer en 1943) ainsi que sa dissection (Etter et Glover 1943) sont décrites comme les atteintes cardiovasculaires majeures de cette maladie. Le prolapsus de la valve mitrale (Brow et al. 1975) et l'ectasie durale (Pyeritz et al 1988) viennent compléter le tableau des atteintes.

En 1955, McKusick (Etats-Unis) introduit le Syndrome de Marfan dans sa classification des pathologies affectant le tissu conjonctif encore dénommée

« Heritable connective tissue disorders » (3).

Les Critères de Berlin (4) (annexe 1) sont établis en 1986, au cours du septième Congrès International de génétique humaine. Ils définissent les signes nécessaires au diagnostic de Syndrome de Marfan.

Les signes cliniques de la maladie sont classés en majeurs et mineurs. Pour établir le diagnostic chez un patient, il faut alors que celui-ci présente une atteinte squelettique ainsi que celle d'au moins deux autres systèmes dont au moins un de manière majeure.

En 1991, le gène de la fibrilline 1 (FBN1) est identifié comme porteur des mutations responsables du Syndrome de Marfan (5). L'étude génétique met en évidence les limites des Critères de Berlin. En effet, certains patients ayant des antécédents familiaux de Marfan ont été diagnostiqués à tort comme étant eux-mêmes atteints. Ces critères ne sont donc pas assez spécifiques et nécessitent d'être révisés.

En 1996, les critères révisés de Ghent (6), issus d'un consensus des spécialistes du Syndrome de Marfan, remplacent ceux de Berlin. Ils sont plus rigoureux et réduisent le nombre de diagnostics positifs, en permettant d'établir le diagnostic différentiel entre le Syndrome de Marfan et d'autres pathologies. Pour poser le diagnostic, il faut dorénavant identifier une atteinte d'au moins trois systèmes dont deux présentent des signes majeurs.

Ces critères ont une forte spécificité. Une confirmation du diagnostic par la biologie moléculaire est établie dans plus de 95% des cas. Ils intègrent l'identification d'une mutation génétique de FBN1 ou d'un marqueur génétique proche de FBN1 comme étant un critère majeur.

Système	Critère majeur	Critère mineur	Définition de l'atteinte du système
Squelettique	<ul style="list-style-type: none"> *pectus caritanum ou excavatum, nécessitant la chirurgie *rapport segment supérieur sur segment inférieur bas ou envergure sur taille >1,05 *signe du poignet ou du pouce *scoliose >20° ou spondylolisthesis *extension maximale des coudes <170° *pied plat *protrusion acétabulaire 	<ul style="list-style-type: none"> *pectus excavatum modéré *hyperlaxité ligamentaire *palais ogival avec chevauchement des dents. *faciès caractéristique 	Atteinte majeure si au moins 4 signes cliniques majeurs présents
Oculaire	<ul style="list-style-type: none"> *ectopie du cristallin 	<ul style="list-style-type: none"> *cornée plate *globe oculaire allongé *iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire 	Présence d'au moins deux signes mineurs
Cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> *dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva *dissection aortique 	<ul style="list-style-type: none"> *insuffisance aortique *prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite *dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans *calcification de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans *anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans 	Présence d'au moins un signe mineur
Pulmonaire		<ul style="list-style-type: none"> *pneumothorax spontané *bulle apicale 	Présence d'au moins un signe mineur
Cutané		<ul style="list-style-type: none"> *vergetures (à l'exclusion de grossesse et perte de poids) *hernies récidivantes 	Présence d'au moins un signe mineur
Dure-mère	<ul style="list-style-type: none"> *ectasie de la dure mère lombo-sacrée 		Présence du signe majeur
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> *un parent direct ayant les critères diagnostiques *mutation de FBN1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan *présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type 1, se transmettant avec la maladie dans la famille 		

Tableau 1: Critères révisés de Ghent (1996)

En 2009, des experts exposent les limites des critères de Ghent (7). Certains signes diagnostiques, qui n'ont pas été suffisamment validés, ne peuvent pas s'appliquer aux enfants ou nécessitent des investigations spécialisées trop coûteuses.

Actuellement, le diagnostic se fait essentiellement sur des critères cliniques, éventuellement associés à la génétique moléculaire.

1.1.2 Incidence/ épidémiologie

L'incidence du Syndrome de Marfan dans la population générale est difficile à déterminer pour plusieurs raisons :

- certains signes nécessaires au diagnostic sont âge-dépendants ;
- certains signes sont relativement fréquents, y compris chez des personnes non atteintes ;
- les critères ont évolué au cours des deux dernières décennies, si bien que certaines personnes qui étaient initialement « étiquetées » Marfan ne le sont plus selon la classification actuelle ;
- la similitude des signes cliniques qui existent entre le syndrome de Marfan et d'autres pathologies comme le syndrome de Loeys-Dietz (touchant les gènes TGF-bêta R1 et TGF-bêta R2), le syndrome de Shprintzen-Goldberg (affectant le gène FBN1) ou encore le syndrome d'Ehlers-Danlos.

La fréquence est estimée à 1/5000 soit 12000 personnes atteintes en France (8). Pour 75% des personnes atteintes, il y a des antécédents familiaux tandis qu'une mutation de novo est présente chez 25% des sujets. Il n'y a pas de prédominance d'ethnie ou de sexe.

Dans les années 1970, l'espérance de vie des personnes atteintes du syndrome de Marfan correspondait au 2/3 de celle de la population générale (9). La cause de leur décès était cardio-vasculaire dans 90% des cas.

L'espérance de vie s'est considérablement allongée ces dernières années depuis la mise en place de la surveillance annuelle, de l'instauration de traitements par bêta-

bloquants dès le diagnostic et du remplacement prophylactique de l'aorte ascendante (pose d'une prothèse aortique avant qu'il y ait eu une dissection) en cas de dilatation majeure.

En 2008, leur espérance de vie serait proche de celle de la population générale (10) (11).

75% des patients présentent une dilatation aortique, 25 % des femmes ont été opérées de l'aorte avant 40 ans et 3% de la valve mitrale.

1.1.3 Définition du Syndrome de Marfan

1.1.3.1 Définition histologique

Le syndrome de Marfan est une fibrillinopathie provoquée par une mutation génétique touchant généralement le gène de la fibrilline de type 1 (FBN1), glycoprotéine du tissu conjonctif. Le rôle de cette dernière demeure mal connu mais il semblerait qu'elle agisse comme tuteur pour les fibres d'élastine (12).

Chez les personnes atteintes du syndrome de Marfan, l'atteinte de la fibrilline empêche la structuration normale des fibres d'élastine. Celles-ci perdent leur élasticité et se rigidifient. Elles supportent alors moins bien les contraintes d'étirement et les variations de pression qui leur sont imposées, notamment au niveau de la paroi aortique. Elles risquent alors de se rompre.

Les manifestations cardiovasculaires, présentes dans 80% des cas, déterminent le pronostic vital (13).

1.1.3.2 Définition génétique

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique autosomique dominante à très haute pénétrance (presque tous les porteurs de la mutation développent la maladie). Le locus de la mutation est variable d'une famille à l'autre et plusieurs gènes peuvent être porteurs de mutations conduisant au Syndrome de Marfan. A ce jour, plus de cinq cents mutations différentes sur le gène FBN1 ont été identifiées sans qu'il y ait

de corrélation entre le type de mutation et le phénotype du patient.

Selon une étude de 2009 du Centre de référence Marfan de l'hôpital Bichat qui a exploré les mutations en cause chez 344 personnes diagnostiquées Marfan (14) :

-81% des mutations atteignent le gène FBN1

dont: -39,3% sont des mutations non-sens (le changement de nucléotide entraîne le remplacement du codon initial par un codon stop induisant alors la production d'une protéine tronquée)

-60,7% sont des mutations faux-sens (le changement de nucléotide induit la formation d'un autre codon, qui sera à l'origine d'un acide aminé modifié).

-19% des mutations atteignent d'autres gènes, en particulier TGF-béata R1 et TGF-béata R2 (le TGF-béata est une cytokine, stockée au niveau des microfibrilles, qui agit indirectement sur l'expression des gènes codant pour des protéines de la matrice extra-cellulaire).

Le Syndrome de Marfan présente une grande hétérogénéité de phénotypes tant entre les familles qu'entre les membres d'une même famille, présentant pourtant la même mutation. L'étude VARIAFAN, actuellement menée à l'Hôpital Bichat porte à poser l'hypothèse suivante : la pathologie au sein d'une même famille ne serait pas due à la mutation mais à « l'état » de l'autre gène, qui permettrait de compenser ou d'aggraver les signes de la pathologie.

Un mosaïcisme germinale pour la mutation a été retrouvé chez quelques familles. En effet, certaines personnes peuvent n'être porteuses de la mutation qu'au niveau des cellules germinales et ne pas développer de symptômes. Elles restent susceptibles de transmettre la maladie à leur descendance, avec une probabilité de $\frac{1}{2}$, comme tout autre porteur de la mutation.

1.1.4 Signes du syndrome de Marfan/ Diagnostic clinique

Les différentes atteintes susceptibles d'être présentes chez une personne Marfan sont les suivantes (4) (12) (15) (16) (illustrées dans l'annexe 2):

-L'atteinte cardiovasculaire (qui conditionne le pronostic vital de l'individu) peut se situer à plusieurs niveaux :

- la dilatation de l'aorte ascendante en « bulbe d'oignon » (le diamètre étant mesuré au niveau des sinus de Valsalva) dont les complications sont la fuite aortique et surtout, la conséquence la plus à craindre : la dissection ou la rupture de l'aorte. Ce risque est d'autant plus élevé que la dilatation aortique est importante. On considère que le risque est faible en dessous de 50 mm.

- l'insuffisance mitrale. En effet, la valve est souvent redondante, les cordages sont allongés, on observe un prolapsus de la valve mitrale et une dilatation de l'anneau mitral. Cette complication est fréquente chez les patients jeunes.

- l'insuffisance aortique (défaillance des valves aortiques du cœur, entraînant un flux sanguin rétrograde au moment de la diastole).

- la dilatation de l'artère pulmonaire avant 40 ans

- la calcification de l'anneau mitral

-L'atteinte musculosquelettique est visible en différents points. Les sujets peuvent présenter :

- une grande taille, souvent supérieure au 97ème percentile pour le sexe et l'âge ;

- une envergure (distance entre les extrémités des mains lorsque les bras sont ouverts à angle droit par rapport au buste) supérieure à 1,05 fois la taille ;

- une dolichosténomélie : excès de croissance squelettique des membres ;

- une arachnodactylie : doigts longs et fins, en pattes d'araignée.

Elle peut être mise en évidence par le « signe du poignet » (en entourant le poignet avec le pouce et l'annulaire de l'autre main, il y a au moins une phalange qui recouvre celle du doigt opposé) et le « signe du pouce » (en repliant le pouce dans la paume d'une main, on constate qu'au moins une phalange du pouce dépasse du bord cubital de la main).

- une hyperlaxité articulaire ;

- une atteinte rachidienne : scoliose supérieure à vingt degrés,

disparition de la cyphose dorsale ;

- une déformation thoracique : pectus excavatum (enfoucement de la partie inférieure du sternum avec un thorax en forme d'entonnoir) ou à l'inverse, pectus caritanum (protubérance du sternum et des côtes, avec un thorax en forme de carène) ;

- une atteinte du crâne et de la face : dolichocéphalie (crâne allongé), micrognathisme, hypoplasie malaire, palais ogival et chevauchement de la dentition.

-L'atteinte neuro-méningée : ectasie durale. Il s'agit d'une déformation de la dure-mère (qui est de moindre résistance chez les personnes atteintes du Syndrome de Marfan) sous la pression exercée par le liquide céphalo-rachidien.

-L'atteinte ophtalmologique :

- une ectopie du cristallin (luxation du cristallin ; la zonule étant composée de fibrilline de type 1)

- une cornée plate

-L'atteinte cutanée :

- des vergetures à des endroits atypiques comme l'arrière des épaules

- des hernies récidivantes

-L'atteinte pulmonaire :

- des pneumothorax spontanés à répétition

- une bulle apicale (bulle entre la plèvre et le parenchyme)

Malgré les progrès de l'histologie et de la génétique, le diagnostic du syndrome de Marfan continue à être fait selon les critères cliniques de la Classification de Ghent (6). Celle-ci nécessite une approche multidisciplinaire de la pathologie pour déterminer l'atteinte des différents systèmes.

Les signes cliniques de la pathologie y sont classés en deux catégories :

-Les signes majeurs, qui sont rares chez un individu non atteint par le Syndrome de Marfan et qui ont donc une forte probabilité d'être liés au syndrome de

Marfan,

-Les signes mineurs, qui apparaissent plus fréquemment dans la population générale, en dehors de toute mutation, et dont la valeur pronostique d'être liés au Syndrome de Marfan est donc plus faible.

Pour poser le diagnostic de Marfan, il faut retrouver une atteinte de trois systèmes dont au moins deux présentent un signe majeur.

Le patient consulte donc successivement les spécialistes de chaque système potentiellement atteint : un conseiller en génétique, un cardiologue, un ophtalmologue, un rhumatologue et éventuellement un pédiatre. Ceux-ci recherchent les signes cliniques d'atteintes liées au Syndrome de Marfan ainsi que d'éventuels antécédents familiaux de la maladie. Une échocardiographie est systématiquement réalisée avec la mesure des diamètres aortiques.

A l'issue de ces consultations, les différents spécialistes se réunissent et exposent les signes observés dans les différents systèmes. Selon les Critères de Ghent, ils posent ou non le diagnostic de Marfan.

Ils définissent alors l'attitude thérapeutique à adopter, la surveillance médicale à établir, le traitement à mettre en place et envisagent éventuellement la nécessité d'une chirurgie.

Le diagnostic génétique n'est donc pas systématique mais peut être réalisé dans les cas suivants :

- pour confirmer du diagnostic en cas de phénotype incomplet
- pour faciliter les études familiales
- projet parental (l'identification de la mutation étant nécessaire pour la réalisation du diagnostic pré-implantatoire et prénatal).

Chez les enfants, et en cas d'identification de la maladie chez l'un des parents, un dépistage génétique est proposé à partir de l'âge de quatre ans.

1.1.5 Rappels sur la dilatation et la dissection aortiques

Chez les individus atteints du syndrome de Marfan, l'aorte se dilate progressivement jusqu'à un diamètre critique où se produit une dissection. Ce diamètre, mesuré au niveau des sinus de Valsalva, est variable d'une personne à l'autre mais il est recommandé d'envisager une chirurgie prophylactique de l'aorte lorsque son diamètre atteint 55 mm (17).

Le diamètre normal est de l'ordre de 30 à 35 mm mais dépend du poids, de la taille et de l'âge. Les valeurs de référence ont été définies par Roman en 1989 (18) qui retrouvait pour l'homme une norme en valeur absolue à 34 +/- 3 mm et pour la femme à 30 +/- 3 mm.

Une dissection aortique est la conséquence d'une brèche dans l'intima entraînant le passage du sang entre les feuillets interne et externe de la média, réalisant ainsi un faux-chenal pouvant progresser soit dans le sens antérograde soit, plus rarement, rétrograde (19) (voir schéma en annexe 4).

La classification de Daily ou de Stanford distingue les dissections de type A (intéressant l'aorte ascendante) des dissections de type B (ne concernant pas l'aorte ascendante).

La complication la plus redoutée est la rupture de la paroi externe de l'aorte, séparant le faux-chenal du médiastin et se traduisant par un hémithorax, un hémopéricarde ou un hémomédiastin, pouvant conduire à une mort brutale.

Les étiologies de la dissection aortique sont principalement l'hypertension artérielle et les maladies du tissu de soutien comme le Syndrome de Marfan ou la maladie d'Ehlers-Danlos.

La grossesse, en raison des modifications hormonales et hémodynamiques qu'elle induit, est une période plus à risques de dissection aortique. Durant celle-ci, la majorité des dissections aortiques se produit au 3^{ème} trimestre, période où le stress hémodynamique est le plus important, et à laquelle l'utérus gravide entraîne une compression de l'aorte, notamment en position de décubitus dorsal (20).

Dans une revue de littérature de 2003 concernant la dissection aortique pendant la

grossesse et regroupant six études et 22 analyses de cas (20), Immer rapporte 57 dissections dont 47 avaient eu lieu en prepartum (40 de type A et 7 de type B) et 10 en postpartum (5 de type A et 5 de type B). En ce qui concerne les dissections en prepartum, l'âge gestationnel moyen de survenue était de 31,4 semaines pour les dissections de type A et 31,6 semaines pour celles de type B.

L'incidence des femmes atteintes du syndrome de Marfan dans cette étude était de 44% dans le cas des dissections de type A et 42% concernant celles de type B.

1.1.5 Prise en charge/ Traitement

Dès l'annonce du diagnostic au patient, il est nécessaire qu'il comprenne l'importance d'un suivi pluridisciplinaire régulier. L'intérêt est d'évaluer l'évolution du signe clinique de chacune des atteintes pour une prise en charge optimale.

Il est important de faire comprendre au patient le mode de transmission de cette maladie et donc les conséquences pour sa descendance. Il faut aussi délivrer des informations sur les risques d'atteintes des apparentés afin de proposer un dépistage chez les parents, dans la fratrie et la descendance.

Un traitement par bêta-bloquants est recommandé dès que le diagnostic est posé, et cela quel que soit le diamètre aortique, afin de ralentir la vitesse de dilatation de l'aorte et d'éviter une dissection (8) (21).

L'étude d'Hirata (22) comparant les propriétés de l'aorte entre un sujet atteint du syndrome de Marfan et un sujet indemne montre que quel que soit le diamètre aortique du sujet Marfan, son index de rigidité est plus élevé et sa distensibilité (capacité de l'aorte à faire varier son diamètre entre la diastole et la systole) moindre. L'étude de Haouzi (23) confirme ces propriétés de l'aorte des sujets Marfan et étudie l'effet de la prise de bêta-bloquants sur ces caractéristiques aortiques. Une heure après la prise de Metoprolol (Lopressor®), les deux paramètres se sont normalisés (diminution de l'index de rigidité et augmentation de la distensibilité) chez 8 des 13 sujets Marfan étudiés.

Tous les autres traitements sont à adapter en fonction de la symptomatologie du patient (antalgiques en cas de douleurs dues aux troubles posturaux, anticoagulants en cas de remplacement de valve par une valve mécanique...).

La chirurgie cardio-vasculaire dépend de plusieurs paramètres :

- de la valeur du diamètre aortique ; remplacement de l'aorte ascendante si son diamètre atteint ou dépasse les 50 mm,
- de la vitesse de progression de la dilatation
- de l'histoire familiale de dissection.

La plastie de l'aorte ascendante s'accompagne ou non d'un remplacement de la valve aortique.

D'autres chirurgies peuvent être envisagées en fonction des signes cliniques présentés par le patient :

- chirurgie orthopédique pour les scolioses, pectus excavatum ou caritanum, entorses...
- chirurgie ophtalmologique pour extraction du cristallin et remplacement par un implant ou une lentille précornéenne,
- chirurgie viscérale pour hernies,
- chirurgie pulmonaire pour pneumothorax récidivant.

1.2 Syndrome de Marfan et grossesse

1.2.1 Effets de la grossesse sur le syndrome de Marfan

1.2.1.1 Retentissement cardio-vasculaire de la grossesse chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan

Les changements hormonaux et hémodynamiques liés à l'état de grossesse sont responsables d'une fréquence accrue de dissections aortiques chez les femmes dans la population générale. Au cours de la grossesse, l'organisme s'adapte à la

demande métabolique placentaire en augmentant le débit cardiaque de 30 à 50% (24).

Cette adaptation commence dès la cinquième semaine d'aménorrhée et est la conséquence d'une augmentation de volume d'éjection systolique ainsi qu'une élévation du rythme cardiaque (selon la formule du débit cardiaque : $Qc = Fc \times VES$ avec Qc le débit cardiaque, Fc la fréquence cardiaque et VES le volume d'éjection systolique) (25).

En outre, les modifications hormonales de la grossesse provoquent une dilatation programmée de l'aorte, des vaisseaux rénaux et placentaires ainsi que de l'ensemble du système veineux, afin d'améliorer la perfusion du corps gestant.

Chez les femmes atteintes du Syndrome de Marfan, quel que soit leur diamètre aortique, l'anomalie du tissu conjonctif entraîne une diminution de la distensibilité aortique et une augmentation de la vitesse de propagation du flux sanguin (26).

Ces caractéristiques spécifiques au Marfan, ajoutées aux modifications physiologiques de la grossesse, font des femmes enceintes atteintes du Syndrome de Marfan des sujets à risque accru de dilatation et de dissection aortiques.

Le troisième trimestre étant la période de stress hémodynamique maximal, la majorité des dissections aortiques surviennent durant cette phase (20).

Durant le travail, la douleur due aux contractions induit une stimulation brutale du système nerveux sympathique, responsable d'une tachycardie et donc d'une augmentation du débit cardiaque.

En outre, à chaque contraction et au cours des efforts de poussée, le volume sanguin contenu dans l'utérus (c'est à dire entre 300 et 500 ml) est remis en circulation et entraîne alors une hausse importante de la volémie. Celle-ci est maximale au moment de l'accouchement et dans la première heure du post-partum, du fait de l'arrêt de la compression aorto-cave, permettant un meilleur retour veineux. Ainsi, la surveillance cardio-vasculaire est particulièrement importante chez les femmes Marfan durant l'accouchement et en post-partum immédiat. Cette dernière période présentant un risque accru de complication aortique.

1.2.1.2 Revue de la littérature

Pyeritz, en 1981, dans une étude rétrospective portant sur 105 grossesses chez 26 femmes atteintes du Syndrome de Marfan associée à une revue de littérature (27), conclut que les femmes atteintes du syndrome de Marfan présentant une faible atteinte cardiovasculaire et un diamètre aortique inférieure à 40 mm en ante-conceptionnel, ont un faible risque de dissection au décours de la grossesse.

Il émet les premières recommandations pour la grossesse chez les femmes atteintes du Syndrome de Marfan : il préconise d'achever leur vie reproductive le plus précocement possible, d'avoir un suivi cardiologique avant et pendant la grossesse et enfin, d'être suivies dans un service spécialisé en grossesses à hauts risques.

Lind en 2001, dans une étude rétrospective décrivant 117 grossesses chez 45 femmes atteintes du Syndrome de Marfan (28) rapporte 5 cas de dissections aortiques dont 3 chez des femmes dont le diamètre aortique avant la grossesse était supérieur à 40 mm. Il confirme le faible risque de survenue de cette complication lorsque le diamètre avant la grossesse est inférieur à 40 mm et à condition qu'il augmente peu pendant celle-ci.

Le diamètre aortique initial et sa vitesse de croissance sont pour Lind les meilleurs facteurs prédictifs de dissection aortique chez les femmes enceintes atteintes du Syndrome de Marfan.

Il conseille donc un suivi échocardiographique régulier pendant la grossesse pour évaluer une éventuelle croissance du diamètre aortique.

Dans la littérature, on retrouve trois études ayant comparé l'évolution du diamètre aortique et la survenue de complications aortiques à long terme, entre des femmes atteintes du Syndrome de Marfan nulligestes (MFSP-) et des femmes atteintes du Syndrome de Marfan ayant eu au moins une grossesse (MFSP+). Celle de Rossiter (29) en 1995 dans une étude prospective effectuée chez 21 femmes MFSP+ ayant eu 45 grossesses versus 18 femmes MFSP- , celle de Meijboom (30) en 2005 dans une étude prospective chez 23 femmes MFSP+ ayant eu 33 grossesses versus 22 femmes MFSP- et celle de Pacini (31) en 2007 dans une étude rétrospective chez 85

femmes MFSP+ ayant eu 160 grossesses versus 68 femmes MFSP-.

Toutes trois concluent qu'à long terme, il n'y a pas de différence significative de la croissance du diamètre aortique entre les femmes ayant été enceintes et les nulligestes.

Cependant, Meijboom (30) note que dans le sous-groupe des femmes dont le diamètre aortique initial est supérieur à 40 mm, la vitesse de croissance du diamètre aortique est augmentée chez les femmes MFSP+ par rapport aux femmes MFSP- (0,36 mm/an pour les MFSP+ et 0,14 mm/an pour les MFSP-).

En outre, ce sous-groupe se distingue également de celui des femmes dont le diamètre aortique de début de grossesse était inférieur à 40 mm. La croissance du diamètre aortique à long terme est presque deux fois plus élevée chez les femmes dont le diamètre aortique initial était supérieur ou égal à 40 mm en début de grossesse (0,36 mm/an versus 0,20 mm/an, $p=0,04$).

Néanmoins, il conseille de ne pas prendre ces résultats comme une contre-indication à la grossesse chez les femmes dont le diamètre aortique se situerait entre 40 et 45 mm car la chirurgie prophylactique de l'aorte ascendante en post-conceptionnel apporterait d'excellents résultats.

L'étude de Pacini (31) se distingue des deux autres en concluant à un risque relatif égal à 5 de complications aortiques pendant la grossesse.

Ainsi, le diamètre aortique au-delà duquel il faut considérer que la grossesse présente un fort risque de complications cardio-vasculaires et surtout de dissection n'est pas fixé au même seuil selon les études.

Il est à 40 mm pour Pyeritz (27), Lind (28), Lipscomb (32) et Rossiter (29) et à 45 mm pour Meijboom qui ne retrouve pas de complication chez les femmes dont le diamètre aortique ne dépasse pas cette valeur.

1.2.2 Effets du Syndrome de Marfan sur la grossesse

1.2.2.1 Complications obstétricales

Comme le souligne Lunel (33), il est difficile d'établir des conclusions sur la

prévalence des complications obstétricales chez les femmes Marfan. En effet, en raison de la rareté de ce syndrome, les études réalisées portent sur un faible nombre de patientes (une centaine pour les plus importantes) donc un nombre restreint de complications. En conséquence, le niveau de preuve de ces études est faible.

Les principales complications décrites sont:

- les fausses-couches spontanées (FCS) précoces ;

Les résultats des études divergent quant à l'augmentation des fausses-couches spontanées précoces chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan.

Les études de Rossiter en 1995 faisant état de 45 grossesses chez 21 femmes MFS (29) et de Lind en 2001 avec 78 grossesses chez 35 femmes MFS (28) ne soulignent aucune augmentation des FCS.

En revanche, deux autres études (27) (34) font état d'une augmentation du nombre de fausses-couches spontanées chez les femmes atteintes du Syndrome de Marfan.

Pyeritz (27) en 1981, compare les complications de la grossesse dans 3 groupes :

- 26 femmes atteintes du syndrome de Marfan cumulant 105 grossesses ;
- 28 femmes non Marfan, étant mariées à des hommes Marfan et ayant eu 69 grossesses ;
- 25 femmes non Marfan, ayant donné naissance à des enfants atteints du Syndrome de Marfan par mutation de novo, pour 80 grossesses.

Les résultats montrent un taux similaire de fausses-couches spontanées, autour de 6%, dans les 2 groupes de femmes non Marfan, versus un taux à 22% pour les femmes Marfan (la différence étant significative avec $p < 0,01$ dans un cas et $p < 0,025$ dans l'autre).

Pour Meijboom (34) en 2005 dans une étude rétrospective de 142 grossesses chez 63 femmes Marfan ce taux est de 20% pour une fréquence attendue de 13% (35).

Ces deux auteurs remarquent que certaines femmes Marfan de leur étude cumulent un nombre élevé de FCS tandis que d'autres n'en ont pas ou peu. En effet, dans l'étude de Pyeritz (27), 5 femmes ont eu au moins 3 FCS, 18 n'ont eu aucune FCS et 3 ont eu moins de 3 FCS. Dans l'étude de Meijboom, 3 femmes ont cumulé un total de 10 FCS. **Lorsqu'ils éliminent ces femmes du calcul du taux de FCS, ce dernier redevient similaire au taux de la population générale.**

Pyeritz (27) émet l'hypothèse suivante : le tissu conjonctif des patientes Marfan les

prédisposerait à la fausse couche spontanée. Certaines patientes seraient sujettes aux fausses couches spontanées à répétition, tandis que d'autres ne le seraient pas, du fait de l'hétérogénéité des mutations responsables du Syndrome de Marfan et de la variabilité d'expression.

Cependant, cette hypothèse semble plus adaptée à l'explication des FCS tardives par incompetence cervicale plutôt que les FCS précoces liées à des troubles d'implantation dans l'endomètre. **Au total, cette augmentation possible des FCS précoces ne semble pas consensuelle** et s'explique difficilement par les modifications du tissu conjonctif liées au syndrome de Marfan.

- **les accouchements prématurés** ; le taux retrouvé est de 15% pour Meijboom (34) et de 7% pour Lind (28) et Lipscomb (32) pour une fréquence attendue entre 5 et 9% (36).

Il faut cependant noter que pour une partie de ces nouveau-nés, il s'agit de prématurité induite; l'état cardiovasculaire maternel ayant nécessité un arrêt de la grossesse.

Ainsi, Meijboom (34), dans une étude de 2005 comparant la grossesse chez des femmes diagnostiquées MFS avant la grossesse à celle chez des femmes diagnostiquées MFS après la grossesse constate un nombre plus élevé d'accouchements prématurés lorsque le diagnostic est ante-conceptionnel. Les étiologies pour ces 7 accouchements prématurés chez les femmes diagnostiquées MFS+ avant la grossesse sont 2 cas de rupture prématurée des membranes, 2 cas d'incompétence cervicale et 3 cas de césariennes pour raisons cardio-vasculaires maternelles. Ainsi, dans 3 cas parmi les 7 accouchements prématurés retrouvés dans l'étude, il s'agissait de prématurité induite pour une pathologie cardiaque maternelle.

Le manque d'informations, dans les différentes études, concernant la fréquence et l'étiologie de l'accouchement prématuré chez les femmes atteintes du Syndrome de Marfan ne permet pas de conclure sur un lien significatif entre le Syndrome de Marfan et la fréquence accrue d'accouchements prématurés.

Les autres complications obstétricales comme la pré-eclampsie, la rupture prématurée des membranes, la présentation dystocique du fœtus ou l'hémorragie du post-partum ne sont pas retrouvées de façon accrue chez les femmes Marfan.

- **les césariennes** : les études de Pyeritz (27) et de Lind (28) prenant en compte la voie d'accouchement montrent un faible taux de césariennes chez les femmes Marfan ; respectivement 2% et 7%. Meijboom (34) montre pour sa part une augmentation du taux de césariennes lorsque la femme est diagnostiquée Marfan avant la grossesse (31%) comparativement à celles qui le sont après la grossesse (8%).

De même, il constate une augmentation du recours aux **extractions instrumentales** (forceps et ventouses confondus) lorsque la femme est diagnostiquée Marfan avant la grossesse (19% versus 4%). Parmi celles réalisées chez les femmes diagnostiquées avant la grossesse, plus de la moitié l'ont été pour des raisons cardiaques maternelles (4 sur 7) afin de diminuer la durée des efforts expulsifs.

1.2.2.2 Effets des bêta-bloquants sur la croissance fœtale

Les bêta-bloquants sont recommandés chez les personnes atteintes du Syndrome de Marfan, dès le diagnostic posé, comme traitement prophylactique de la dissection aortique (21).

Plusieurs études ont montré une diminution du poids de naissance ainsi que du poids placentaire lorsque la femme était traitée par bêta-bloquants durant sa grossesse et surtout lorsque la prise était précoce.

L'étude rétrospective de Lip (37), en 1997, compare les effets de différents traitements anti-hypertenseurs sur la croissance fœtale au cours de 398 grossesses de femmes hypertendues et conclut que les nouveau-nés de mère traitées par Atenolol ont un poids de naissance, un poids placentaire et un index pondéral (qui se définit par : $\text{poids de naissance} \times 10^4 / \text{taille}^3$, résultat indépendant de l'âge gestationnel) significativement inférieurs à ceux de mères non traitées ou traitées par d'autres bêta-bloquants.

	Atenolol	Autres bêta-bloquants	Pas de traitement
Poids de naissance moyen (en kg)	2,19	2,36	2,78
Poids placentaire moyen (en g)	390	450	535
Terme moyen (SA)	38	39 + 2	39
Index pondéral moyen	2,21	2,44	2,39

Tableau 2: Effet de l'Atenolol sur le poids foetal (Lip)

Dans la littérature, l'Atenolol est le bêta-bloquant le plus souvent décrit dans les retards de croissance intra-utérin et les hypotrophies et devrait par conséquent être évité durant la grossesse.

Une revue de littérature de 2003 (38) étudiant 12 articles rapportant un total de **1083 grossesses** chez des femmes présentant une hypertension gravidique dont 458 avaient été traitées par Atenolol retrouve les événements principaux suivants :

- diminution du poids placentaire, retrouvée dans la totalité des 5 études étudiant le poids du placenta

- petit poids de naissance (8 études sur 11)

- retard de croissance intra-utérin (6 études sur 11)

La raison privilégiée par ces études est la perturbation de l'hémodynamique placentaire et fœtale associée aux effets pharmacodynamiques de l'Atenolol.

L'Atenolol entraînerait une diminution des flux ombilical et aortique.

- Les études ne retrouvent pas d'augmentation des MFIU ni des anomalies congénitales.

- En post natal, 3 études sur 6 montrent la survenue plus fréquente de bradycardies, et 3 études sur 8 celle d'hypoglycémies.

1.2.4 Risques liés à la transmission de la mutation

Le risque essentiel est lié à la transmission de la pathologie puisque le fœtus a un risque de 50% de posséder le gène muté et donc de développer la maladie.

Cependant, bien que la mutation transmise au fœtus soit la même que celle touchant sa mère, son expression peut en être très différente et le degré d'atteinte des différents systèmes variable.

Cette grande hétérogénéité de phénotypes associés à une même mutation rend difficile le conseil génétique aux couples dont l'un des membres est atteint du Syndrome de Marfan. Ils doivent cependant être informés du mode de transmission autosomique dominant ou plus concrètement : un risque sur deux d'avoir un enfant atteint, de la variabilité d'expression de la mutation, mais aussi des progrès de la prise en charge de la maladie. Ces derniers ont permis d'accroître fortement l'espérance de vie de ces personnes qui est maintenant comparable à celle de la population générale (augmentation de 30 ans de l'espérance de vie en 30 ans de recherche) (11).

1.2.4.1 Diagnostic pré implantatoire (DPI)

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une alternative au diagnostic prénatal (DPN) qui permet d'éviter la question de l'interruption médicale de grossesse (IMG) en cas de diagnostic positif de la mutation.

Il est autorisé en France depuis les lois de Bioéthique de 1994 et les décrets d'application de 1999. Sa pratique est particulièrement encadrée afin d'éviter d'éventuelles dérives éthiques que la technique pourrait générer (Article L. 2131-4 du Code de la Santé Publique).

En France, seuls deux centres sont agréés pour le DPI pour le Syndrome de Marfan: l'Hôpital Arnaud de Villeneuve à Montpellier et le Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical (CMCO) à Schiltigheim (Strasbourg).

Le diagnostic préimplantatoire permet la recherche, sur des embryons de 3 jours obtenus par fécondation in vitro, de la mutation génétique préalablement identifiée

chez le parent porteur du syndrome de Marfan et la réimplantation utérine des seuls embryons non porteurs de la mutation.

Si le couple souhaite que soit pratiqué un DPI, il rencontre un généticien qui l'aide à constituer un dossier de demande de DPI.

Il est informé de la longueur de la procédure de DPI (plusieurs mois voire plusieurs années) ainsi que de la lourdeur de la prise en charge en FIV.

S'il confirme sa demande de DPI, celle-ci est adressée au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) qui en étudiera la recevabilité.

La procédure de réalisation du DPI est la suivante (39): après stimulation ovarienne et ponction d'ovocytes, les embryons sont obtenus par la méthode d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI). Après trois jours de développement, au stade 8 cellules, une biopsie embryonnaire est réalisée par prélèvement d'une ou deux d'entre elles. L'analyse génétique des blastomères provenant de différents embryons est réalisée dans la journée et seuls les embryons non porteurs de la mutation peuvent être réimplantés dans l'utérus.

Après un DPI, le taux d'implantation est faible, et reste inférieur à celui rapporté après une FIV classique (18% versus 20%) (40).

Finalement, la lourdeur de la prise en charge et la durée de la procédure, associées au fait que les recommandations préconisent des grossesses précoces chez les femmes Marfan (27) (32) (41), font que le DPI est très peu pratiqué pour cette indication, en France, lorsque la femme en est atteinte.

1.2.4.2 Diagnostic prénatal (DPN)

Le diagnostic prénatal permet la recherche de la mutation génétique, préalablement identifiée chez le parent porteur, chez l'embryon ou le fœtus.

Après datation de la grossesse par une échographie précoce, le couple rencontre le généticien qui explique les modalités du DPN et fait signer un consentement si le

couple maintient sa demande.

Le diagnostic est fait par FISH soit après biopsie de trophoblaste à partir de 11 SA soit après amniocentèse à partir de 15 SA. En cas de diagnostic positif, le couple formule sa volonté quant à la poursuite de la grossesse ou l'interruption thérapeutique. S'il choisit l'interruption médicale de grossesse, il adresse sa demande au CPDPN qui reconsidèrera le dossier et donnera son accord pour l'IMG.

1.2.4 Surveillance fœtale

La surveillance de la croissance fœtale doit être particulièrement minutieuse. En effet, plusieurs études rapportent une fréquence augmentée de retard de croissance intra-utérin chez les patientes traitées par bêta-bloquants (37) (38).

Ainsi, il faudra donc être particulièrement vigilant à la croissance fœtale en ajoutant notamment une échographie intermédiaire vers 28 SA et en mesurant les Doppler.

1.2.5 Surveillance néonatale

Si la mère a pris des bêta-bloquants durant la grossesse, le nouveau-né risque de présenter des hypoglycémies, une bradycardie néonatale ainsi qu'une détresse respiratoire. En général, ces symptômes apparaissent dans les premières 24 heures de vie et peuvent durer 3 ou 4 jours voire plus (selon la demi-vie de la molécule). Dans des cas rares, une défaillance cardiaque peut advenir, en raison de l'incapacité d'adaptation cardiaque à une situation de stress.

Le traitement par Glucagon® -antidote des bêta-bloquants- à la posologie de 0,3 mg /kg est immédiatement efficace. Il active l'adénylcyclase myocardique, stimule la synthèse d'AMP cyclique et augmente la contractilité et le rythme cardiaque même en présence de fortes concentrations en bêta-bloquants.

Le remplissage est à éviter en raison des risques d'œdème aigu pulmonaire.

Lorsque le DPI ou le DPN a fait le diagnostic de mutation chez le fœtus, il faudra organiser une surveillance cardiologique post-natale mais également celle des autres systèmes pouvant être atteints.

S'il n'y a pas eu de diagnostic effectué durant la grossesse, celui-ci peut être fait à partir de l'âge de 4 ans, qui est l'âge à partir duquel il faut mettre en place le traitement par bêta-bloquants, quel que soit le diamètre aortique, afin de ralentir la croissance de celui-ci, si l'enfant est atteint.

Certains nouveau-nés atteints du Syndrome de Marfan peuvent présenter un aspect évocateur : enfant longiligne, doigts longs et fins (42).

Que le nouveau-né soit porteur ou non du Syndrome de Marfan, il est nécessaire que l'équipe qui le prendra en charge après sa naissance soit avisée de la pathologie maternelle et des traitements pris pendant la grossesse afin d'être particulièrement attentive à l'adaptation extra-utérine de cet enfant.

Il est à noter que le syndrome de Marfan néonatal, forme particulièrement grave, survient exclusivement en cas de mutation de novo et ne concerne donc pas les enfants de mère atteinte du Syndrome de Marfan.

1.2.6 Résumé des recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF) de 2010

(cf Annexe 6 pour les recommandations complètes)

Lorsque le couple a un projet parental, il est recommandé qu'un bilan complet soit effectué avant le début de la grossesse :

-consultation génétique, rappelant le risque de 50% de transmission de la maladie mais aussi l'amélioration de la prise en charge et la nette augmentation de l'espérance de vie qui en découle ;

-consultation cardiologique : réalisation d'une échocardiographie afin de mesurer le diamètre aortique initial

-évaluation de la possibilité d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie par la réalisation d'une radiographie du rachis dorso-lombaire de face et de profil,

éventuellement complétée d'une IRM voire d'un scanner à la recherche d'une ectasie durale ;

-exposer la possibilité de DPI et DPN afin que celui-ci puisse être envisagé précocement pendant la grossesse. Pour cela, il est nécessaire que la mutation génétique soit recherchée en ante-conceptionnel si elle n'est pas déjà connue.

Les contre-indications à la grossesse chez une femme atteinte du Syndrome de Marfan sont les suivantes :

-antécédent de dissection aortique

-présence d'une valve mécanique (ce n'est pas la valve en elle-même qui constitue la contre-indication mais le fait que si la patiente nécessite une chirurgie valvulaire, c'est que son atteinte cardiaque liée au Syndrome de Marfan est particulièrement importante)

-diamètre aortique supérieur à 45mm

Lorsque le diamètre aortique est compris entre 40 et 45 mm, l'acceptation de la grossesse doit être envisagée au cas par cas.

Le suivi de la grossesse devra avoir lieu dans un centre spécialisé dans le suivi de grossesses à risques, en liaison avec un centre de référence ou un centre de compétences Marfan.

*Le suivi cardiologique : la grossesse doit impérativement avoir lieu sous traitement bêta-bloquants (sauf contre-indication), y compris pendant l'accouchement.

Les échographies réalisées à la fin du premier trimestre, à la fin du deuxième trimestre puis mensuellement jusqu'à l'accouchement, doivent permettre de diagnostiquer une éventuelle accélération de la dilatation aortique liée à la grossesse ;

*Le suivi obstétrical devra s'attacher à la surveillance de la croissance fœtale (échographie et Doppler) en raison des effets secondaires des bêta-bloquants (RCIU) et la recherche d'une béance cervicale (décrite dans certains articles) pouvant conduire à des accouchements prématurés. L'échographie du col de l'utérus est donc d'indication large ;

*la consultation d'anesthésie doit être précoce pour évaluer la possibilité de réalisation d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie ;

*l'accouchement doit avoir lieu de façon anticipée au cours du 3ème trimestre (cette période étant décrite comme à risque maximale de dissection aortique). Cependant, si la situation cardiaque maternelle est stable, la naissance ne doit pas être envisagée avant la 37ème semaine d'aménorrhée.

L'accouchement doit se dérouler dans un centre possédant un service de chirurgie cardiaque, surtout si la femme présente une dilatation aortique importante.

L'accouchement par voie basse peut être envisagé si le diamètre aortique est inférieur à 40 mm et si l'anesthésie péridurale est réalisable. Cela afin d'éviter les variations tensionnelles susceptibles de provoquer une dissection aortique. Dans ce cas et afin de limiter la durée des efforts expulsifs, une aide à l'expulsion par des forceps ou une ventouse devra être facilement envisagée par l'équipe.

Lorsque ces conditions ne sont pas réunies, la césarienne sera programmée.

Le syndrome de Marfan, même avec valvulopathie, n'est pas une indication de prévention de l'endocardite infectieuse.

Le cadre conceptuel de la Maladie de Marfan dans la population générale et chez les femmes enceintes ayant été posé, nous allons maintenant présenter l'étude rétrospective qui a été effectuée afin d'étayer notre propos.

Deuxième partie

Protocole de recherche et résultats

2.1 Problématique

Quelle prise en charge faut-il proposer aux femmes enceintes atteintes du syndrome de Marfan afin de réduire le risque de complications aortiques sans entraver le pronostic foetal?

2.2 Hypothèses

-Hypothèse 1: L'anomalie du tissu conjonctif due au Syndrome de Marfan est responsable d'un certain nombre de complications obstétricales telles que les fausses-couches spontanées, les ruptures prématurées des membranes et les accouchements prématurés.

-Hypothèse 2: La mise en place d'un traitement par bêta-bloquants systématique et d'une surveillance échocardiographique régulière au cours de la grossesse permet de diminuer le risque de complications aortiques.

-Hypothèse 3: La balance risques/bénéfices du traitement par bêta-bloquants pendant la grossesse est en faveur de la mise en place de ce traitement malgré l'éventuel retard de croissance foétale qui en résulte.

-Hypothèse 4: Le suivi cardio-vasculaire rapproché pendant la grossesse entraîne

un plus grand nombre de césariennes pour raisons maternelles.

-Hypothèse 5 : Le diamètre aortique initial (mesuré juste avant ou en début de grossesse) a une influence sur la survenue de complications aortiques pendant la grossesse.

-Hypothèse 6 : La grossesse entraîne une accélération de la vitesse de croissance du diamètre aortique chez une femme atteinte du Syndrome de Marfan.

2.3 Objectifs

-Établir la prise en charge à proposer aux femmes atteintes du Syndrome de Marfan afin de minimiser leur risque de complications aortiques pendant la grossesse sans entraver le développement fœtal.

-Identifier le seuil de dilatation aortique à partir duquel il faut contre-indiquer la grossesse chez une femme atteinte du Syndrome de Marfan.

-Déterminer les critères d'acceptation de la voie basse et la surveillance à prévoir.

-Évaluer la surveillance de la croissance fœtale à mettre en place lorsque la femme est traitée par bêta-bloquants pendant la grossesse.

2.4 Méthodologie/ type d'étude

Une étude rétrospective sur dossiers à la maternité du Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard à Paris (AP-HP) a permis d'identifier 16 femmes atteintes du Syndrome de Marfan (selon la Classification de Ghent) ayant eu un total de 20 grossesses, entre 1998 et 2010.

Le centre de référence national sur les syndromes de Marfan et apparentés de l'Hôpital Bichat a ouvert en janvier 2007 et la maternité de cet hôpital a donc accueilli un plus grand nombre de femmes atteintes du syndrome de Marfan depuis cette date. Ainsi, dans notre étude, 5 grossesses ont été suivies avant l'ouverture du centre et 15 après.

Le diagnostic de restriction de la croissance fœtale a été fait avec le logiciel d'estimation de la croissance fœtale de l'Audipog® et celui d'hypotrophie en reportant les poids sur les courbes de l'Audipog®.

Le terme de « restriction de croissance fœtale » désigne les enfants qui n'ont pas atteint leur « potentiel génétique de croissance » in utero. Il est calculé en prenant en compte les paramètres suivants :

- âge, taille et poids de la mère,
- rang de naissance,
- sexe du nouveau-né,
- âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée),
- poids (en grammes),
- taille (en cm).

2.5 Difficultés rencontrées

La principale difficulté rencontrée a été de colliger un nombre suffisant de cas pour réaliser cette étude. Entre 1998 et 2010, seules 20 grossesses chez 16 femmes atteintes du Syndrome de Marfan ont été suivies à la maternité de l'hôpital Bichat (AP-HP), établissement dans lequel existe un centre de référence Marfan.

Les dossiers obstétricaux ne mentionnaient pas la totalité des mesures du diamètre aortique au cours de la grossesse et il nous a donc fallu nous rendre en cardiologie pour avoir des informations complémentaires.

La compréhension des différentes atteintes du syndrome de Marfan et surtout de la pathologie cardiaque a nécessité des recherches spécifiques.

2.6 Résultats

2.6.1 Résultats généraux

Les 16 femmes Marfan de la population étudiée avaient en moyenne 28 ans [20-41] au moment de leur grossesse, elles mesuraient en moyenne 1m77 [1,67-1,84] pour un poids moyen de 69,05kg [56-99] ce qui donne un IMC moyen à 22,14 [16,5-34,3].

Elles étaient toutes d'origine caucasienne.

Au niveau de leurs atteintes des différents systèmes en liaison avec le syndrome de Marfan, on note :

-sur le plan cardiologique : deux femmes ont bénéficié d'un remplacement chirurgical prophylactique de l'aorte ascendante avant leur grossesse, 10 femmes avaient une insuffisance mitrale minime, une patiente avait une insuffisance mitrale modérée et une dernière avait une insuffisance mitrale modérée avec prolapsus sévère ainsi qu'une insuffisance aortique.

-sur le plan ophtalmologique : 5 myopies, 8 ectopies du cristallin et 6 cornées plates ;

-sur le plan rhumatologique : 11 scolioses, 6 arachnodactylies, 2 pectus excavatum et 2 dolichosténomélies ;

En ce qui concerne leurs autres antécédents :

-antécédents chirurgicaux notables : 3 patientes ont bénéficié d'arthrodèses rachidiennes (T2-L3, T4-L5 et arthrodèse lombaire sans précision pour la troisième).

2.6.2 Résultats obstétricaux

2.6.2.1 Antécédents obstétricaux des patientes

Dans les antécédents obstétricaux des patientes étudiées, on retrouve :

-une fréquence non augmentée de **fausses-couches spontanées (FCS)**: des FCS sont retrouvées chez 2 patientes seulement. Une FCS précoce avant la grossesse chez la première patiente étudiée et 4 FCS (réparties entre 5 accouchements à terme et une interruption volontaire de grossesse (IVG)) chez la seconde ;

-une **grossesse extra-utérine** ;

-2 patientes ont subi une **IVG** ;

-une patiente a eu **un accouchement prématuré à 25 SA**. Cette femme, dont la grossesse était suivie à la maternité de Port Royal, s'est présentée en travail avec une protrusion de la poche des eaux, dans une maternité en Pologne (au cours d'un voyage familial autorisé) au terme de 25 SA. Elle a accouché rapidement d'une fille

vivante de 700 grammes décédée à 2 heures de vie.

-3 patientes avaient déjà eu un **accouchement par voie basse à terme** (AVB) : un AVB pour la première, deux AVB pour la seconde et cinq AVB pour la troisième.

Les autres complications obstétricales telles que l'hypertension gravidique, la pré-eclampsie, le diabète gestationnel ou l'hémorragie de la délivrance n'ont été retrouvées chez aucune femme de l'étude.

Aucun antécédent de complications obstétricales n'est retrouvé de façon accrue dans les antécédents des seize patientes étudiées.

Antécédent obstétrical	Nombre
Grossesse extra-utérine	1
Fausse-couche spontanée	5
Interruption volontaire de grossesse	1
Mort fœtale in utero	1
Accouchement prématuré	1
Accouchement à terme	8

Tableau 3: Antécédents obstétricaux des femmes de l'étude

2.6.2.2 Suivi obstétrical des patientes

En moyenne, les patientes de l'étude ont consulté pour la première fois à la Maternité de Bichat à 17 SA + 6 jours [5-37].

Elles ont bénéficié d'en moyenne 4 échocardiographies durant leur grossesse [2-7].

Le terme auquel les échocardiographies ont été réalisées présente quelques variations d'une patiente à l'autre mais dans la majorité, leur suivi échocardiographique a été le suivant :

- première échocardiographie entre 12 et 15 SA ;
- deuxième échocardiographie entre 23 et 28 SA ;
- une échocardiographie par mois à partir de 28 SA.

Les femmes dont le diamètre aortique initial en début de grossesse était inférieur à 40 mm ont eu en moyenne 3 échocardiographies durant leur grossesse tandis que celles dont le diamètre aortique initial était supérieur à 40 mm en début de grossesse ont eu 5 échocardiographies en moyenne.

En début de grossesse, 17 femmes bénéficiaient d'un traitement par bêta-bloquants dont 9 par Atenolol, 3 par Nadolol, 2 par Bisoprolol et 3 par Propanolol. Une femme était traitée par inhibiteur calcique en raison d'une intolérance aux bêta-bloquants et une seconde par Methyldopa à cause d'un asthme contre-indiquant les bêta-bloquants. Enfin, une patiente n'avait aucun traitement.

En cours de grossesse, le traitement a été modifié chez 3 patientes :

- augmentation du traitement au cours de 2 grossesses (Atenolol 25 puis 75 et Bisoprolol 5 puis 10). Pour la première, le traitement a été augmenté en raison d'une tachycardie et pour la seconde, la cause était une augmentation importante du diamètre aortique au cours de la grossesse.
- instauration d'un traitement par Atenolol à 35 SA chez une femme non traitée en début de grossesse car le suivi obstétrical en ville n'avait pas permis de déceler la nécessité d'une prise en charge dans un centre spécialisé.

2.6.2.3 Complications obstétricales au cours de l'étude

Les complications obstétricales observées durant l'étude et le nombre d'hospitalisations qu'elles ont nécessité sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Complication obstétricale	Nombre de cas	Nombre d'hospitalisations
Fausse-couche tardive	1	1
Cerclage préventif	3	3
Métrorragies du 2ème trimestre	1	1
Menace d'accouchement prématuré	1	1
Mort fœtale in utero	1	1
Diabète gestationnel	1	/
Retard de croissance intra-utérin	8	3
Total	16	11

Tableau 1: Complications obstétricales anténatales et hospitalisations au cours de la

Aucune fausse-couche spontanée précoce n'a été observée durant l'étude.

Une patiente a présenté une fausse-couche tardive à 21 SA. Sa grossesse avait été suivie précocement à l'hôpital Bichat sans complication initiale.

Elle a consulté aux urgences pour douleurs pelviennes et saignements. L'examen clinique a retrouvé alors une protrusion des membranes. La patiente a expulsé rapidement avec un fœtus en présentation du siège sur lequel aucune malformation visible n'a été retrouvée.

Les trois cerclages chez deux patientes ont été réalisés préventivement. Pour la première patiente, l'indication de cerclage était un antécédent d'accouchement prématuré à 25 SA tandis qu'il s'agissait d'un antécédent de FCT à 21 SA pour la seconde (complication décrite dans le paragraphe précédent). Le cerclage a été effectué à 15 SA pour la première patiente. La seconde patiente a été cerclée à 15 SA également pour sa deuxième grossesse et seulement à 22 SA au cours de sa troisième grossesse pour laquelle elle n'avait consulté que tardivement à la maternité.

Une patiente a été hospitalisée 5 jours pour des métrorragies à 20 SA. Son placenta était normalement inséré à 3cm du col. Elle était sous anticoagulants (sans

surdosage constaté) en raison d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Elle est ressortie à 20 SA + 5 jours et a finalement accouché à 37 SA.

Un cas de menace d'accouchement prématuré, avec un col peu menaçant, mais de nombreuses contractions liées à la présence d'un hydramnios a conduit à une hospitalisation à 32 SA. Une tocolyse par Loxen® a été réalisée ainsi qu'une corticothérapie par Celestène®. Le bilan de l'hydramnios (biologie et caryotype) était négatif. La patiente est ressortie au bout de 5 jours et a finalement accouché à 38 SA et 4 jours après déclenchement pour conditions locales favorables et « organisation de l'accouchement » en raison de la pathologie cardiaque et de l'éloignement de domicile de la patiente.

La mort fœtale in utero s'est produite chez une patiente à 32 SA + 5 jours. La patiente a été adressée pour ce motif par la sage-femme libérale qui la suivait régulièrement par monitorings en raison de sa pathologie cardiaque. Elle a accouché d'un enfant mort-né hypotrophe (5ème percentile, 1520 grammes). L'anatomopathologie a retrouvé un placenta très hypotrophe, une fibrose et un épaissement des médias. Le début de grossesse s'était déroulé sans particularité : l'échographie du deuxième trimestre montrait un fœtus eutrophe avec des Doppler utérins normaux. La consultation de 28 SA retrouvait une hauteur utérine en rapport avec le terme.

Une femme a présenté un diabète gestationnel pour lequel elle a été suivie dans le service des explorations fonctionnelles à partir de 32 SA. Son diabète était équilibré sous régime.

Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été mis en évidence au cours de 8 grossesses dont 3 ont fait l'objet d'une hospitalisation car il était associé à des anomalies du rythme cardiaque fœtal ou un Doppler ombilical pathologique.

Le diagnostic a été fait à l'échographie du troisième trimestre dans 5 cas, à 26 SA dans un cas et à 35 et 36 SA pour les deux derniers cas. Le RCIU était associé à des Doppler utérins élevés dans 2 cas. Pour les autres il n'y avait pas de cause

retrouvée mis à part la prise de bêta-bloquants.

Il a entraîné une surveillance attentive de la croissance fœtale par la répétition des échographies ainsi qu'une surveillance par enregistrement du rythme cardiaque fœtal régulier (consultations au centre d'explorations fonctionnelles de la maternité ou hospitalisation à domicile).

Le RCIU a nécessité une hospitalisation chez trois patientes pour lesquelles il était associé à un Doppler ombilical pathologique ou des anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Parmi ces trois patientes, deux ont été césarisées pour ce motif quelques jours après l'hospitalisation (à 33 SA + 5 jours et 32 SA + 6 jours).

7 des 8 RCIU ont été diagnostiqués chez des femmes traitées par Atenolol et un seul chez une patiente prenant un autre bêta-bloquant (Bisoprolol).

Le terme moyen de naissance de ces enfants est inférieur d'une semaine à celui calculé pour l'ensemble des nouveau-nés de l'étude soit 36 SA + 1 jour [32 SA + 6j - 37 SA + 5j].

Parmi ces nouveau-nés, 3 étaient prématurés et 5 sont nés à terme. Aucune prématurité spontanée n'a été retrouvée. Les 3 fœtus concernés ont été extraits par césarienne pour des causes relatives à leur RCIU: stagnation de la croissance ou anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF), associées dans un cas à un Doppler ombilical pathologique.

Parmi les 5 femmes ayant accouché à terme, une seule s'est mise en travail spontanément. Les autres ont bénéficié d'une césarienne programmée avant travail pour réduire le troisième trimestre de grossesse (période plus à risques de complications cardiaques) dans 3 cas et d'une césarienne pour anomalies du rythme cardiaque fœtal et Doppler ombilical pathologique.

Le poids moyen des nouveau-nés ayant subi un retard de croissance intra-utérin est de 2110 grammes [1340-2550]. Le poids est inférieur au troisième percentile dans 4 cas et inférieur au dixième percentile dans 3 cas. Un nouveau-né était eutrophe, au 20ème percentile.

Les autres complications obstétricales telles que l'hypertension gravidique, la pré-eclampsie ou les anomalies d'insertion placentaire ne se sont pas présentées durant les grossesses étudiées.

Ainsi, le RCIU est la seule complication obstétricale qui semble retrouvée de façon accrue dans notre étude.

2.6.2.4 Issue de grossesse, voie d'accouchement

Le terme moyen à l'accouchement est de 260 jours c'est à dire 37 SA + 1 jour [32 SA + 6j- 39 SA]. Parmi les 4 accouchements prématurés, 3 correspondent à une prématurité induite : 2 pour RCIU et 1 pour l'association des facteurs suivants : augmentation critique du diamètre aortique maternel, Doppler ombilical nul et anomalies du rythme cardiaque fœtal. Une femme s'est mise en travail spontanément à 36 SA + 2 jours après décerclage et a été césarisée en urgence pour diamètre aortique supérieur à 40 mm et début de travail. La césarienne avait été programmée initialement à 37 SA ½.

Chez les patientes ayant accouché après 37 SA, une seule avait eu un travail spontané.

Ces résultats ne semblent pas montrer d'augmentation de mise en travail prématurée chez les femmes atteintes du Syndrome de Marfan.

Parmi les 20 grossesses, la voie d'accouchement a été la césarienne dans 16 cas et la voie basse dans 4 cas (dont une expulsion après fausse-couche tardive et une MFIU).

Les motifs de réalisation des césariennes ont été les suivants :

-L'atteinte aortique maternelle dans 11 cas dont :

- 8 diamètres aortiques supérieurs à 40mm en fin de grossesse ;
- 2 antécédents de remplacement prophylactique de l'aorte ascendante ;
- 1 dissection aortique en fin de grossesse;

-La cause obstétricale rendant nécessaire la césarienne, dans trois cas :

-2 RCIU (associés à des anomalies du RCF)

-1 stagnation de la dilatation à 6cm.

-Dans les 2 cas restants, l'accouchement par voie basse aurait théoriquement été autorisé compte tenu de leur diamètre aortique mais la présence d'une arthrodèse (tige métallique placée au niveau du rachis pour corriger une scoliose importante) chez la patiente, empêchait la réalisation d'une anesthésie péridurale indispensable à l'accouchement par voie basse chez les patientes atteintes du Syndrome de Marfan.

Pour les césariennes, le choix de l'anesthésie générale a été fait dans 13 cas tandis que les 3 autres ont été pratiquées sous anesthésie locorégionale : péridurale pour deux et rachianesthésie pour la troisième.

L'indication d'anesthésie générale était majoritairement liée à l'atteinte aortique (un diamètre aortique supérieur à 40 mm dans 11 cas et la présence de prothèse aortique dans 2 cas). Les autres cas de césarienne sous anesthésie générale s'expliquent par la présence d'une arthrodèse rachidienne empêchant l'anesthésie péridurale (2 patientes).

Une césarienne sous rachianesthésie a été réalisée chez une femme chez qui le diamètre aortique avait été mesuré à 31 mm et dont le fœtus présentait un RCIU associé à un Doppler ombilical (DO) pathologique et des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF).

Une césarienne a été pratiquée sous anesthésie péridurale en cours de travail pour stagnation de la dilatation à 6 cm, chez une femme à qui la voie basse avait été acceptée malgré un diamètre aortique à 43 mm. Cet accouchement a eu lieu en 2004. La voie basse avait été autorisée de façon très prudente (travail court et aide à l'expulsion préconisés) malgré ce diamètre aortique. Les recommandations n'étaient pas encore aussi claires qu'actuellement ; le centre de référence Marfan n'étant pas encore totalement implanté à l'hôpital Bichat (ouverture en janvier 2007).

La deuxième césarienne, sous anesthésie péridurale, a été réalisée à 32 SA + 6 jours, en raison d'un RCIU et d'anomalies du RCF. La patiente, qui avait consulté à

l'hôpital de Poissy (celui-ci se trouvant plus proche de son domicile) a été césarisée dans cette maternité en raison d'un retentissement cardiaque peu important de sa pathologie et d'une prématurité empêchant la prise en charge du nouveau-né à l'Hôpital Bichat. Le rapport bénéfice/risque était en faveur d'une maternité pouvant accueillir le nouveau-né prématuré puisque l'atteinte cardiaque de cette femme n'était pas préoccupante.

Les 3 accouchements par voie basse ont eu lieu sous anesthésie péridurale.

L'expulsion après fausse-couche tardive à 21 SA s'est faite sous anesthésie générale en raison de douleurs maternelles intenses et de l'urgence de la situation ; la femme a accouché dès son arrivée au bloc obstétrical.

Le tableau suivant présente la voie d'accouchement en fonction du diamètre aortique de la femme. Il a été fait en éliminant la FCT, la MFIU ainsi que les 2 patientes présentant une prothèse aortique (car le diamètre mesuré est celui de la prothèse donc le seuil de 40 mm n'a plus de valeur).

	Diamètre aortique <40mm	Diamètre aortique ≥40mm	Odd Ratio
Césarienne sous anesthésie générale	2 (présence d'arthrodèse rachidienne)	9	OR=18 IC=[1,24 ; 260,93] α=0,05
Césarienne sous APD ou Rachianesthésie	2	1	OR=0,22 IC=[0,02;3,19] α=0,05
Accouchement voie basse	2	0	/
Terme moyen d'accouchement	37 SA [32SA+6 - 38SA+4]	37 SA [33SA+5 - 38SA+2]	/

Tableau 5: Voie d'accouchement et anesthésie en fonction du diamètre aortique de la patiente

Un diamètre aortique supérieur à 40 mm est donc un facteur de risque de césarienne sous anesthésie générale mais pas de césarienne sous anesthésie locorégionale.

Aucun accouchement par voie basse n'est retrouvé chez des femmes dont le diamètre aortique excède les 40 mm.

Pour celles dont le diamètre aortique se maintient inférieur à 40 mm en fin de grossesse, et en l'absence d'arthrodèse rachidienne contre-indiquant la pose d'une anesthésie loco-régionale, le risque de césarienne demeure de 50% (2 accouchements par voie basse pour 4 femmes concernées par les conditions précédemment décrites).

Ces patientes sont donc à haut risque de césarienne en raison de leur pathologie cardiaque, du plus grand nombre de RCIU possiblement en rapport avec le traitement par bêta-bloquants ainsi que de leurs antécédents de chirurgie rachidienne.

2.6.2.5 Post partum

En post partum immédiat, 9 patientes ont été surveillées en salle de réveil central (proche de la chirurgie cardiaque et de l'unité de soins intensifs de cardiologie) pendant 24h et une autre a été hospitalisée en cardiologie pendant 17 jours suite à une dissection aortique.

La durée moyenne d'hospitalisation post partum était de 6,95 jours +/- 4,16 [3;23].

En ce qui concerne l'allaitement, le traitement maternel par Atenolol, Nadolol et Bisoprolol a contre-indiqué l'allaitement maternel chez 17 femmes (43).

Parmi les bêta-bloquants utilisés chez les patientes de l'étude, seul le Propanolol est autorisé durant l'allaitement maternel car le passage dans le lait maternel est très faible (<1%) et qu'il n'a pas été noté d'évènement indésirable avec cette molécule (43).

Chez ces femmes, le changement de traitement peut être associé à une augmentation du risque de dissection aortique, qui est par ailleurs augmenté dans la période du postpartum. Pour cette raison il n'est pas conseillé de faire de

changement, et donc pour la majeure partie des patientes, l'allaitement sera contre indiqué.

En ce qui concerne la contraception : les informations concernant la prescription à la sortie de la maternité ou à la visite post-natale ont pu être recueillies dans 12 dossiers : 8 patientes se sont vues prescrire une pilule microprogestative (Cérazette® dans 6 cas, Microval® dans 2 cas), 1 a eu un implant contraceptif, 2 patientes ont eu une pilule œstroprogestative (Mercilon® et Tinordiol®) et une femme ne souhaitait pas de contraception.

2.6.3 Résultats cardiologiques

Dans la population étudiée, le diamètre aortique en ante-partum était en moyenne de 39,89 mm +/- 4,27 [31;47] alors qu'il était en moyenne de 40,63 mm +/- 5,28 [31;50] en fin de grossesse (les deux femmes ayant bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante n'ont pas été prises en compte dans ce calcul car le diamètre de la prothèse n'est pas sensé varier).

Dans le groupe des 9 femmes dont le diamètre aortique en début de grossesse était inférieur à 40 mm, 6 ont conservé un diamètre inférieur à 40 mm et 1 a présenté un diamètre à 46 mm en fin de grossesse (diamètre initial à 39 mm).

Dans le groupe des 9 femmes dont le diamètre aortique initial était supérieur ou égal à 40 mm, ce diamètre s'est maintenu entre ces mêmes bornes durant la grossesse, sauf pour la patiente qui a eu une dissection aortique : diamètre initial 47 mm, mesuré à 50 au moment de la dissection.

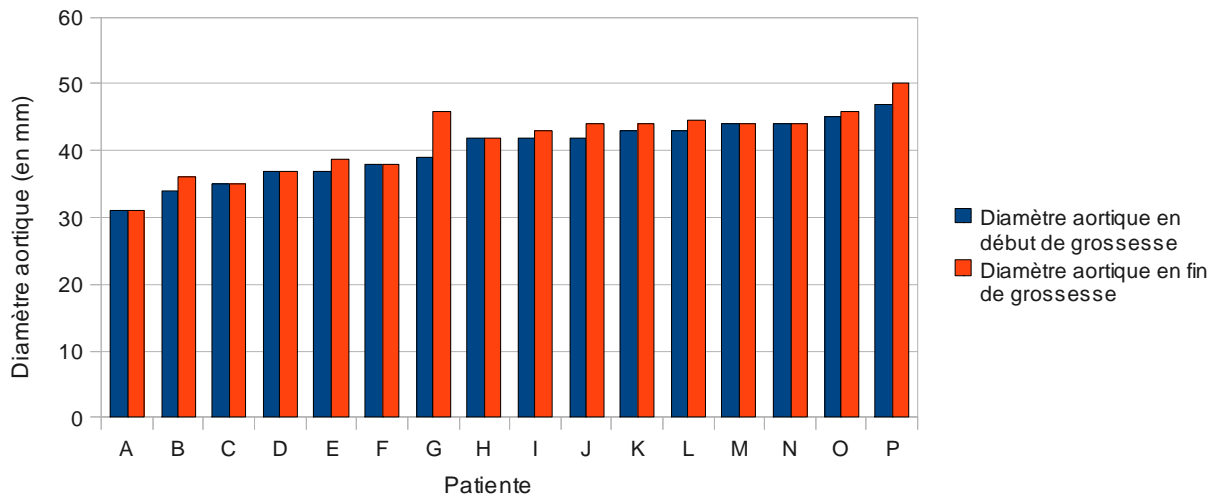


Illustration 1: Évolution du diamètre aortique pendant la grossesse

La courbe de régression de la moyenne du diamètre aortique au cours de la grossesse a été réalisée en prenant tous les diamètres aortiques des patientes recueillis dans leur dossier obstétrical ou dans le service de cardiologie et en supposant la linéarité du modèle. Les diamètres n'ayant pas toujours été mesurés aux mêmes termes pour chaque patiente, ils ont été regroupés en période.

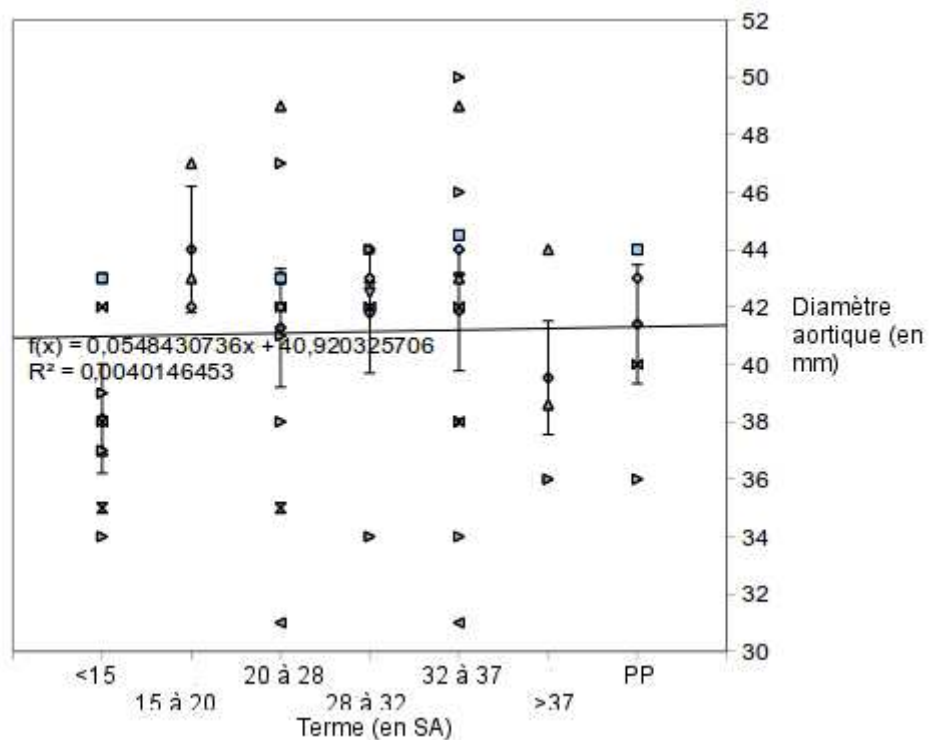


Illustration 2: Évolution du diamètre aortique en fonction du terme de la grossesse

La courbe de régression est plate ; sur ce petit effectif, le diamètre aortique ne varie pas au cours de la grossesse. Ce qui est confirmé par le coefficient de régression (pourcentage de variance expliqué) qui est très faible : 0,04 ce qui signifie que seulement 4% de la variance du diamètre aortique est expliqué par le terme.

En ne gardant que les diamètres de début et fin de grossesse pour chaque patiente et en utilisant le test de Wilcoxon (test non paramétrique pour les petits échantillons), on ne retrouve aucune différence statistiquement significative ($p=0,3591$). Le diamètre aortique ne croît donc pas de façon significative, au cours de la grossesse, chez les patientes de notre étude.

L'évolution du diamètre aortique durant la grossesse a été mesurée en différenciant trois groupes de patientes, en fonction de leur diamètre aortique initial de début de grossesse (femmes dont le diamètre aortique était strictement inférieur à 40mm en début de grossesse, celles dont le diamètre était compris entre 40 et 45 mm inclus, et celles dont il était strictement supérieur à 45 mm).

Les patientes ayant eu une pose chirurgicale de prothèse aortique n'ont pas été prises en compte dans la mesure de l'évolution du diamètre aortique.

	Nombre de patientes	Moyenne d'augmentation du diamètre aortique (en mm)	Pourcentage d'augmentation du diamètre aortique au cours de la grossesse
Diamètre aortique initial strictement inférieur à 40mm	9 (dont 7 ayant valeur début/fin de grossesse permettant le calcul)	1,51 [0;7]	4,02 [0;17,95]
Diamètre aortique initial strictement inférieur à 40mm, en excluant la patiente dont le diamètre a augmenté de 7mm pendant la grossesse	8 (dont 6 ayant valeurs début/fin de grossesse permettant le calcul)	0,6 [0;2]	1,7 [0;5,88]
Diamètre aortique initial compris entre 40 et 45 mm inclus	8 (les 8 ont les valeurs début/fin de grossesse permettant le calcul)	0,81 [0;2]	1,9 [0;4,76]
Diamètre aortique initial strictement supérieur à 45mm	1	3	6,38

Tableau 6: Variation du diamètre aortique durant la grossesse chez trois groupes de patientes

Le pourcentage d'augmentation du diamètre aortique a été maximal dans le groupe dont le diamètre aortique était inférieur à 40 mm en début de grossesse.

Il faut cependant noter une répartition inégale de cette augmentation.

La majorité des patientes ayant un diamètre aortique initial inférieur à 40 mm ont eu une faible augmentation de celui-ci au cours de la grossesse. Ainsi, en refaisant le calcul du pourcentage d'augmentation en excluant la patiente ayant subi une augmentation de 7 mm durant la grossesse, le taux de variation est nettement diminué. Cette patiente se trouvait à la limite entre les 2 groupes avec un diamètre initial mesuré à 39 mm.

Lorsque le diamètre aortique de début de grossesse est inférieur à 45 mm, le taux de croissance reste inférieur à 5%, qui est la limite au-delà de laquelle le risque de complication pariétale augmente .

La croissance du diamètre aortique a été comparée entre des femmes ayant pris soit un traitement par bêta-bloquants (Atenolol, Pinolol, Propanolol, Nadolol), soit par un inhibiteur calcique ou en l'absence de traitement. Les femmes ayant subi une chirurgie prophylactique de l'aorte n'ont pas été prises en compte dans ces calculs.

Les résultats sont donnés par le tableau ci-dessous :

	Traitement par bêta-bloquants	Autres traitements ou absence de traitement
Nombre de grossesses	15	3
Nombre de grossesses pour lesquelles le calcul a été possible	13	3
Moyenne du diamètre aortique en début de grossesse (mm)	39,5 [31-44]	43 [37-47]
Moyenne de l'augmentation du diamètre aortique (mm/grossesse)	1,2 [0-7]	1,3 [0-3]

Tableau 7: Croissance du diamètre aortique durant la grossesse en fonction du traitement cardiologique

La croissance du diamètre aortique étant très faible, aucune différence significative n'apparaît entre les 2 groupes. Cependant il a été démontré que les bêta-bloquants permettent de ralentir la vitesse de croissance aortique et doivent donc être utilisés

(sauf contre-indication) de façon systématique.

Une seule patiente a présenté une complication cardiologique majeure durant sa grossesse : une dissection de l'aorte ascendante au terme de 37 SA chez une femme ayant un diamètre initial de 47 mm en début de grossesse, évoluant jusqu'à 50mm au moment de la dissection. Cette patiente n'avait bénéficié d'aucun traitement bêta-bloquant jusqu'à 35 SA, terme auquel elle s'est présentée pour la première fois à la Maternité de Bichat alors que son diamètre aortique était déjà à 50 mm. Elle était suivie par un gynécologue en ville jusqu'à cette date.

Elle a été césarisée en urgence sous anesthésie générale afin d'être opérée immédiatement après pour remplacement de l'aorte ascendante.

Chez une patiente (décrite précédemment), le diamètre aortique est passé de 39 mm en début de grossesse, à 46 mm en fin de grossesse soit 17,95% d'augmentation. Son traitement par Bisoprolol a été doublé au cours de la grossesse, devant la croissance importante de la dilatation. Elle a pu cependant mener sa grossesse à terme sans complication.

2.6.4 Résultats du point de vue foetal

Le diagnostic pré-implantatoire de Syndrome de Marfan n'a jamais été demandé.

Le diagnostic pré-natal a été proposé à 13 patientes et accepté par 2. Il a dans les deux cas été réalisé par biopsie de trophoblaste et s'est avéré positif dans un cas. La femme n'a pas souhaité d'interruption médicale de grossesse à l'annonce du résultat. Il s'agissait d'une patiente avec un diamètre aortique à 44mm pour qui une future grossesse pouvait être contre-indiquée si le diamètre augmentait.

Chez 14 nouveau-nés, les informations staturo-pondérales ont permis d'évaluer leur trophicité, l'existence d'une restriction de croissance ainsi que le percentile pour le poids et la taille.

On retrouve une corrélation entre la restriction de croissance foetale et le traitement maternel par bêta-bloquants comme le montre le tableau suivant :

Traitement maternel	Traitement maternel par bêta-bloquants	Absence de traitement ou traitement par inhibiteur calcique	Total
Nombre de nouveau-nés ayant permis le calcul	15	3	18
Moyenne du poids de naissance (en grammes)	2500	3023	2587
Restriction de croissance en poids ou en taille	9	0	9
Nombre de nouveau-nés dont le poids de naissance était inférieur au 10ème percentile	7	0	7

Tableau 8: Évaluation du poids de naissance en fonction du traitement maternel

Le groupe des femmes traitées par bêta-bloquants au cours de leur grossesse est celui dans lequel est constaté le plus grand nombre d'hypotrophes et de restrictions de croissance fœtale. En effet, 7 nouveau-nés sur 14 sont hypotrophes et 9 ont subi une restriction de croissance.

Dans le groupe des femmes n'ayant eu aucun traitement ou un inhibiteur calcique, aucune hypotrophie ou restriction de croissance n'est observée.

Le diamètre aortique maternel ne semble pas avoir d'influence sur le terme d'accouchement ainsi que sur le poids du nouveau-né.

	Diamètre aortique maternel inférieur à 40 mm	Diamètre aortique maternel supérieur ou égal à 40 mm
Nombre de nouveau-nés concernés	6	10
Terme moyen d'accouchement	37 SA [32SA+6 - 38SA+4]	37 SA [33SA+5 - 38SA+2]
Poids moyen de naissance (en grammes)	2682 [1440-3320]	2843 [1450-3040]
Nombre de nouveau-nés <10ème percentile de poids	3	3

Tableau 9: Évaluation du poids de naissance en fonction du diamètre aortique maternel

Le nombre d'enfants hypotrophes est le même dans les 2 groupes.

L'odd ratio pour le nombre de nouveau-nés inférieurs au 10ème percentile est égal à 0,43 avec un IC=[0,05;3,5] donc la différence n'est pas significative.

Au total il y a 7 enfants sur 18 nés viables qui sont hypotrophes. C'est la complication post natale qui semble ressortir de cette étude observationnelle.

2.6.5 Complications néonatales

7 nouveau-nés ont été hospitalisés en service de néonatalogie, pour les raisons suivantes :

- 3 pour prématurité,
- 1 pour hypotrophie (1950 g à 37 SA + 4 jours soit <3ème percentile),
- 1 pour hypoglycémies,
- 1 pour bradycardie ayant nécessité un transfert à Necker pour un Holter et un échocardiographie s'avérant normaux,

-1 pour détresse respiratoire (à 37 SA) à la suite d'une césarienne.

Troisième partie

Discussion

-hypothèse 1 : l'anomalie du tissu conjonctif due au Syndrome de Marfan est responsable d'un nombre élevé de complications obstétricales telles que les fausses-couches spontanées, les ruptures prématurées des membranes et les accouchements prématurés.

Il est difficile de conclure sur un éventuel accroissement du nombre de fausses-couches spontanées chez les femmes de notre étude. En effet, durant l'étude, aucune FCS précoce ne s'est produite et une seule tardive est survenue.

Seuls les antécédents obstétricaux des patientes peuvent donc nous informer sur ce point.

On trouve alors 5 FCS pour 17 grossesses soit 29,4% ce qui est supérieur à la fréquence dans la population générale (autour de 13%).

Cependant, on constate qu'une seule femme a cumulé 4 FCS parmi les 5 retrouvées. Cette patiente a eu d'autre part 5 accouchements à terme et une IVG. Aucune conclusion n'est donc possible sur ce point.

Aucune rupture prématurée des membranes n'a été retrouvée, que ce soit dans les antécédents ou dans l'étude elle-même.

S'agissant des 4 accouchements prématurés, 3 d'entre eux ont été induits pour des raisons maternelles et/ou fœtales.

La seule femme qui s'est mise spontanément en travail avant terme a accouché à 36 SA + 2 jours après un décerclage.

Le terme moyen pour les femmes de cette étude était de 37 SA + 1 jour donc en dehors de la prématurité. Enfin, le troisième trimestre a volontairement été réduit par un déclenchement ou une césarienne avant travail dans la quasi totalité des cas, afin de diminuer le risque de complications aortiques (cette période étant la plus à risque de dissection aortique).

Ces résultats ne semblent donc pas en faveur d'une augmentation de la prématurité spontanée chez les femmes Marfan de cette étude.

Cependant, certaines études dont celle de Meijboom (34) ayant montré une tendance à l'augmentation de la fréquence des accouchements prématurés chez ces femmes, il nous semble justifié d'être vigilant à propos de ce risque; ne pas hésiter à effectuer des échographies du col en cas de doute clinique, et bien sûr proposer un cerclage préventif aux patientes ayant un antécédent de fausse couche tardive ou d'accouchement très prématuré.

→ Cette hypothèse est donc infirmée

-hypothèse 2 : La mise en place d'un traitement par bêta-bloquants systématique et d'une surveillance échocardiographique régulière au cours de la grossesse permet de diminuer le risque de complications aortiques.

La seule patiente ayant subi une dissection ne s'était présentée au centre de référence que très tardivement au cours de sa grossesse (à 35 SA), sans traitement par bêta-bloquants et le suivi recommandé n'avait pu être mis en place. En outre, si cette femme avait consulté en ante-conceptionnel, la grossesse aurait très probablement été contre-indiquée en raison de son diamètre aortique initial à 47mm. Une autre patiente a expérimenté une croissance importante de son diamètre aortique durant la grossesse ; celui-ci passant de 39 à 46 mm, soit une augmentation de 17,95%.

Elle était pourtant traitée par bêta-bloquants (Bisoprolol) dont la posologie avait été doublée en cours de grossesse (de 5 à 10 mg qui est la dose recommandée), après constat de cette dilatation importante.

Pour les 14 autres patientes durant les 18 autres grossesses, aucune complication aortique ou accélération importante de la dilatation n'ont été retrouvées.

Ainsi la seule complication majeure est survenue chez la seule femme qui ne prenait pas de traitement cardiologique et n'était pas suivie précocement à la maternité attenante au centre de référence.

Même s'il n'y a pas eu de complication grave chez les patientes prenant un

traitement par bêta-bloquants, on voit que le diamètre peut tout de même augmenter de façon significative.

Pour toutes ces raisons, la surveillance régulière par échographie cardiaque et le traitement par bêta-bloquants systématique ont un intérêt incontestable. Le suivi conjoint entre cardiologie et obstétrique est donc indispensable.

→ Cette hypothèse est donc confirmée.

-hypothèse 3 : La balance risques/bénéfices du traitement par bêta-bloquants pendant la grossesse est en faveur de la mise-en-place de ce traitement.

L'étude réalisée à Bichat montre un nombre relativement élevé de fœtus hypotrophes ainsi que de nouveau-nés ayant subi une restriction de croissance fœtale par rapport à leur potentiel de croissance. Ceux-ci sont retrouvés principalement lorsque le traitement maternel était les bêta-bloquants.

Mais la surveillance (clinique, échographique associée aux Doppler et par enregistrement du rythme cardiaque fœtale) ainsi que la prise en charge adéquate de ces enfants à la naissance permet une évolution favorable sans complications majeures décrites.

Chez ces nouveau-nés, une hypoglycémie, une bradycardie, une hypotension et une détresse respiratoire peuvent parfois survenir, essentiellement dans les premières 24 heures de vie.

Chez nos patientes traitées dès le début de la grossesse par bêta-bloquants, il n'y a eu aucune complication cardiaque. La seule dissection est survenue chez une femme pour qui la grossesse était contre-indiquée en raison d'un diamètre aortique supérieur à 45 mm et qui n'avait pas pris de traitement par bêta-bloquant jusqu'au terme de 35 SA.

L'effet des bêta-bloquants sur le ralentissement de la dilatation aortique chez les personnes atteintes du Syndrome de Marfan ayant été démontré (21), il semble raisonnable de maintenir ce traitement pendant l'intégralité de la grossesse. Il faudra alors effectuer une surveillance attentive de la croissance et de la vitalité fœtale. En outre, le personnel appelé à prendre en charge le nouveau-né dans les services de

suites de couches ou de néonatalogie sera avisé du traitement maternel et des effets indésirables pouvant être observés chez l'enfant afin de lui assurer une surveillance adéquate des risques de complications en lien avec le traitement maternel.

→ Cette hypothèse est confirmée.

-hypothèse 4 : Le suivi cardio-vasculaire rapproché pendant la grossesse entraine un plus grand nombre de césariennes pour raisons maternelles ;

Chez les femmes Marfan de l'étude, le taux de césariennes est particulièrement élevé : 16 césariennes pour 20 grossesses, soit 80%. L'indication était cardiologique dans 11 cas.

Cette proportion de césariennes largement plus élevée que les résultats de la littérature s'explique en partie par le fait que toutes les patientes avaient été diagnostiquées Marfan avant la grossesse. Le diamètre aortique a donc systématiquement été pris en compte dans le choix de la voie d'accouchement.

Dans cette étude, le choix de la voie d'accouchement respecte les recommandations du CNGOF : césarienne dès lors que le diamètre aortique dépasse 40 mm ou qu'il y a un antécédent de chirurgie aortique.

Dans l'étude de Meijboom (34), le diagnostic de Marfan n'était pas connu pour toutes les femmes pendant la grossesse. Pour celles dont la pathologie était connue, 31% ont été césarisées pour motif « cardiologique » (diamètre aortique, antécédent de chirurgie aortique), et elles ne sont que 5% dans le groupe de patientes dont le diagnostic a été fait à posteriori. Cependant, l'équipe ne recommande pas une césarienne de façon systématique. Chaque cas est discuté. Même en cas de diamètre aortique augmenté ou d'antécédent de chirurgie aortique, une voie basse peut être proposée.

Les arguments contre la césarienne sont l'anesthésie générale avec les risques de l'intubation et les possibles variations tensionnelles ainsi que le risque augmenté de saignement, d'infection et de thromboembolie. En cas de voie basse, la 2^{ème} phase du travail devra être « brillante » et une aide à l'expulsion sera effectuée si nécessaire pour diminuer la durée des efforts expulsifs.

Il n'y a donc pas de consensus international sur le choix de la voie d'accouchement pour ces patientes mais dans notre étude, le choix de la voie d'accouchement était fortement lié à l'atteinte aortique.

→ Cette hypothèse est confirmée.

-hypothèse 5 : Le diamètre aortique initial (mesuré juste avant ou en début de grossesse) a une influence sur la survenue de complications aortiques pendant la grossesse

La seule complication aortique qui soit survenue au cours de l'étude est une dissection de l'aorte ascendante chez une femme dont le diamètre aortique initial était à 47 mm, diamètre auquel une grossesse est contre-indiquée.

→ Cette hypothèse est confirmée.

-hypothèse 6 : La grossesse entraîne une accélération de la vitesse de croissance du diamètre aortique

Dans cette étude, la grossesse ne semble pas associée à une augmentation significative du diamètre aortique. La droite de régression du diamètre aortique mesurée pendant la grossesse est plate.

Nous retrouvons simplement un cas isolé d'un fort accroissement du diamètre aortique chez une femme dont le diamètre en début de grossesse était de 39 mm.

Pour les patientes de l'étude comme dans la littérature la grossesse ne semble pas augmenter le diamètre aortique.

→ Cette hypothèse est infirmée

Un point mérite d'être souligné dans cette étude : l'absence de diagnostic pré-implantatoire et le très faible nombre de diagnostics pré-natal réalisés.

En ce qui concerne le DPI, le fait que cette possibilité soit moins connue, explique en partie son absence de réalisation. Elle nécessite que la mutation soit identifiée. Cette

possibilité pourrait peut-être être rediscutée au moment de la prise en charge dans le centre de référence pour les patientes en âge de procréer.

La seconde explication à cette remarque est le fait que la réalisation d'un DPI est une procédure longue et lourde (délais d'attente, nécessité de FIV) alors que chez les femmes Marfan, la grossesse doit être envisagée « tôt » afin d'achever précocement leur vie reproductive avant que le diamètre aortique ne fasse craindre des complications ou ne nécessite une chirurgie. Ainsi, ces femmes peuvent avoir l'impression de « perdre du temps » durant ce processus faisant nécessiter une AMP chez des femmes sans problèmes de fertilité.

Il semble légitime pour ces femmes de penser que si leur pathologie leur permet de mener une vie suffisamment « normale » pour envisager une grossesse, c'est qu'il est acceptable de prendre le risque que leur enfant soit atteint de cette même maladie. Faire un DPI ou une IMG à la suite d'un DPN chez ces femmes consisterait à éliminer un embryon ou un fœtus « qui leur ressemble ».

Certaines femmes peuvent également refuser le DPN par crainte d'une stigmatisation de leur enfant alors réduit à sa maladie. En outre, il n'y a aucune prise en charge particulière à mettre en place avant l'âge de 4 ans (âge auquel commence le traitement par bêta-bloquants) et il n'y a donc pas d'intérêt au DPN pour la prise en charge immédiate du nouveau-né à la naissance.

Le fait que le Syndrome de Marfan ait une grande hétérogénéité de phénotypes y compris intra-familial ne facilite pas la décision. Le pronostic ne peut être donné de façon précise. L'enfant à naître pourra aussi bien avoir une faible atteinte qu'une forme majeure fortement handicapante. Alors comment choisir de poursuivre ou non cette grossesse ?

Quelle que soit la décision par rapport au DPI ou au DPN, cela crée chez les femmes une angoisse et un sentiment de culpabilité (44).

Enfin, ces 30 dernières années, l'accroissement de l'espérance de vie chez les sujets atteints du Syndrome de Marfan, est tel qu'elle est devenue comparable à celle de tout autre individu.

Dans les maternités attenantes aux centres de référence pour le Syndrome de

Marfan, les sages-femmes sont amenées à jouer un rôle dans la prise en charge de ces femmes. Bien qu'elles soient suivies en consultation par le gynécologue-obstétricien puisqu'il s'agit d'une grossesse à risques, les sages-femmes peuvent être amenées à les prendre en charge lors d'une consultation aux urgences, au centre d'explorations fonctionnelles, en service de grossesses pathologiques, en salle de naissances ou encore en suites de couches. Elles ne doivent pas ignorer les particularités de la pathologie et les risques liés à celle-ci lors de la survenue d'une grossesse. Elles effectuent alors une prise en charge conjointe avec le médecin.

Elles doivent surveiller spécifiquement la croissance fœtale par l'examen clinique (et l'échographie pour les sages-femmes habilitées à la réaliser), apprécier la tolérance des bêta-bloquants et identifier les signes cliniques nécessitant une adaptation du traitement (tachycardie).

Elles vérifient la mise en place d'un suivi cardiologique régulier durant la grossesse et d'une consultation d'anesthésie précoce pour évaluer les différentes possibilités d'analgésie.

Le dossier sera discuté au cours d'une réunion multidisciplinaire pour statuer sur le mode et le terme de l'accouchement.

Aux urgences, elles doivent pouvoir identifier les signes majeurs de complications cardiologiques et faire appel à un anesthésiste et /ou à un cardiologue au moindre doute.

Elles s'assurent d'un accord d'accouchement par voie basse si la femme arrive en travail et organisent un passage rapide au bloc opératoire en l'absence de cet accord.

En salle de naissances, en cas d'accord d'accouchement par voie basse, elles s'assurent d'une prise en charge rapide et optimale de la douleur par l'anesthésie locorégionale et d'une stabilité tensionnelle. Elles appellent l'équipe médicale complète au moment de l'accouchement et l'obstétricien réalise facilement une extraction instrumentale pour raccourcir la durée des efforts expulsifs.

Dans les premières heures de vie, elles sont attentives au risque de survenue de complications néonatales en rapport avec le traitement maternel et effectuent la surveillance prescrite par le pédiatre.

Elles s'assurent de la prise d'un rendez-vous en cardiologie dans le mois qui suit

l'accouchement.

Enfin, la sage-femme a un rôle de soutien psychologique particulièrement important pour ces femmes.

Les limites de l'étude sont les suivantes :

- un faible effectif de patientes en raison de la rareté de la maladie ;
- le caractère rétrospectif de l'étude qui n'a pas permis d'évaluer une prise en charge identique (bien que toutes les patientes aient été suivies au même endroit) ;
- l'absence d'information sur une éventuelle consultation préconceptionnelle ;
- le nombre de diamètres aortiques variables selon les patientes et pas toujours mesuré aux mêmes termes.

Quatrième partie

Memento pratique à l'usage du personnel en maternité

Le syndrome de Marfan est une **maladie autosomique dominante**.

Elle entraîne une **anomalie dans la structure du tissu conjonctif**, tissu présent dans un grand nombre d'organes, et ses atteintes sont donc multisystémiques.

On retrouve principalement des atteintes cardiaques, pulmonaires, osseuses, cutanées... mais **l'atteinte cardiaque est celle qui conditionne le pronostic vital** des patients.

Le risque majeur est la **dissection de l'aorte** (déchirure de la membrane interne de l'aorte -l'intima- et création d'un passage sanguin entre les différentes épaisseurs de la paroi aortique avec risque de rupture de l'aorte).

Il est donc essentiel que les femmes en âge de procréer aient une **information ante-conceptionnelle** personnalisée sur leurs risques de complications durant la grossesse et l'éventuelle contre-indication.

Durant la grossesse, il est important de mettre en place un **suivi conjoint entre les services d'obstétrique et de cardiologie**.

Au niveau cardiaque, il faut prévoir un suivi régulier avec une échocardiographie précoce en début de grossesse, puis une au 2ème trimestre et enfin 1 par mois jusqu'à l'accouchement. Il est indispensable que ces femmes poursuivent leur **traitement par bêta-bloquants** durant la grossesse car il est prouvé qu'il ralentit la croissance de leur diamètre aortique.

Ce traitement peut être adapté par le cardiologue durant la grossesse en cas de tachycardie ou de tensions artérielles augmentées (qui sont des facteurs de risque de dissection aortique).

En raison du possible effet de ce traitement sur un ralentissement de la croissance

foetale, il faut mettre en place une surveillance clinique et échographique adéquates afin de diagnostiquer un éventuel **RCIU**.

Le **troisième trimestre est la période critique** en ce qui concerne la survenue de complications aortiques. Il convient de le raccourcir en envisageant un accouchement à partir de 37-38 SA. La voie d'accouchement doit être envisagée précocement afin d'en discuter avec les cardiologues et d'éviter de se retrouver dans l'urgence sans avis.

En général, l'accouchement par voie basse est autorisé lorsque le diamètre aortique est inférieur à 40 mm, que la dilatation est régulière et en limitant la durée des efforts expulsifs au besoin par une extraction instrumentale. Cela sous réserve que la patiente n'ait pas de contre-indication à la pose d'une anesthésie loco-régionale. Dans le cas contraire, une césarienne sera programmée.

A la naissance, il faudra être particulièrement attentif à l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né. En effet, le traitement maternel par bêta-bloquants peut être à l'origine d'**hypoglycémie, de bradycardie et d'hypotensions néonatales**.

Le pédiatre doit donc être appelé pour la naissance afin de prescrire la prise en charge adaptée de l'enfant. Il s'assure de l'accélération du rythme cardiaque du nouveau-né lors de la stimulation et met en place une surveillance glycémique.

En cas de signes de toxicité, le Glucagon® est immédiatement efficace.

Conclusion

Notre étude montre l'importance d'une surveillance obstétricale et cardiologique régulière des femmes atteintes du syndrome de Marfan.

La prise en charge doit impérativement commencer par une consultation pré-conceptionnelle afin d'évaluer les éventuelles contre-indications à la grossesse, s'assurer d'un traitement adapté (par bêta-bloquants) et informer sur les possibilités de diagnostic pré-implantatoire et diagnostic pré-natal.

Le traitement par bêta-bloquants semble particulièrement important pour limiter le risque de dissection aortique mais serait associé à un certain nombre de retards de croissance intra-utérins et de restrictions de croissance fœtale. Nous pensons donc qu'il y a un intérêt à ajouter une échographie fœtale vers 28 SA afin de les dépister plus précocement pour mettre en place une surveillance adaptée (consultation au centre d'explorations fonctionnelles de maternité, Doppler ombilicaux, enregistrements du rythme cardiaque fœtal).

Pour les patientes dont le diamètre aortique était stable et inférieur ou égal à 45 mm, aucune complication notable n'est survenue. Un suivi régulier obstétrico-cardiologique associé à un traitement par bêta-bloquants permettent d'autoriser une grossesse à ces patientes.

Le nombre de patientes atteintes du Syndrome de Marfan suivies à la maternité de l'hôpital Bichat étant croissant ces dernières années depuis l'ouverture du Centre national de référence, Il sera probablement possible d'obtenir une série plus conséquente dans quelques années. Ainsi des résultats significatifs pourront probablement être obtenus, et la prise en charge de ces patientes améliorée.

Bibliographie

1. J.-C. Leonard, C. Morin. Antonin-Bernard Jean Marfan et Gabrielle. Archives de Pédiatrie. 2008;(2008;15:p562-p563).
2. BEALS RK, HECHT F. Congenital Contractural Arachnodactyly: A HERITABLE DISORDER OF CONNECTIVE TISSUE. J Bone Joint Surg Am. 1971 Juil 1;53(5):987-993.
3. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue: VIII. Concluding comments. Journal of Chronic Diseases. 1956 Mai;3(5):521-556.
4. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. Am. J. Med. Genet. 1988 3;29(3):581-594.
5. Kainulainen K, Karttunen L, Puhakka L, Sakai L, Peltonen L. Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. Nat Genet. 1994 Jan;6(1):64-69.
6. De Paepe A, Devereux R, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. 1996;(62:417-426).
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010 47: 476-485. 2010;
8. HAS. Syndromes de Marfan et apparentés
Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2008;
9. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. New England Journal of Medicine. 1972 Avr 13;286(15):804-808.

10. Silverman D, Burton K, Gray J, Bosner M, Kouchoukos N, Roman M, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 1995 1;75(2):157-160.
11. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*. 2008 11;95(3):173-175.
12. Jondeau G, Detaint D, Arnoult F, Gauthier M, Delorme G, Boileau C. Le syndrome de Marfan. *STV*. 2008;(10 : 511-20).
13. Meuleman C, Jondeau G. Atteinte aortique dans le syndrome de Marfan. *MT cardio*. 2005;1(6).
14. Funtowicz S, Cusin V, Grandchamp B, Stheneur C, Mathoret-Philibert F, Detaint D, et al. Rentabilité de l'analyse moléculaire FBN1 dans le Syndrome de Marfan complet ou incomplet: expérience du centre de référence. 2009;
15. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *The Lancet*. 2005 12;366(9501):1965-1976.
16. König I. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2007 5;15(7):724-733.
17. Gott V, Gillinov A, Pyeritz R, Cameron D, Reitz B, Greene P, et al. Aortic root replacement: Risk factor analysis of a seventeen-year experience with 270 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995 3;109(3):536-545.
18. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *The American Journal of Cardiology*. 1989 9;64(8):507-512.
19. Attias D. *Cardiologie vasculaire*. Vernazobres-Gregu. Paris:
20. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jul 1;76(1):309-314.

21. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term β -Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1994 Mai 12;330(19):1335-1341.
22. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The marfan syndrome: Abnormal aortic elastic properties. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991 Juil;18(1):57-63.
23. Haouzi A, Berglund H, Pelikan P, Maurer G, Siegel R. Heterogeneous aortic response to acute β -adrenergic blockade in Marfan syndrome. *American Heart Journal*. 1997 1;133(1):60-63.
24. Conklin K. Maternal physiologic considerations during pregnancy and delivery. 1996;
25. Faivre J, Verroust N, Ghiglione S, Mignon A. Cardiopathies et grossesse. *Société de réanimation de langue française*. 2009;
26. Biophysical Properties of the Normal-sized Aorta in Patients with Marfan Syndrome: Evaluation with MR Flow Mapping1 [Internet]. 2001 Mai 1 [cité 2011 Jan 20];Available from: <https://frodon.univ-paris5.fr/http/radiology.rsnaajnl.org/content/219/2/535.long>
27. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome□□□. *The American Journal of Medicine*. 1981 11;71(5):784-790.
28. Lind J. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001 9;98(1):28-35.
29. Rossiter J. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome*1, *2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995 11;173(5):1599-1606.

30. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *European Heart Journal*. 2005 Mai;26(9):914 -920.
31. Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, et al. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2009 8;136(2):156-161.
32. Lipscomb KJ, Clayton Smith J, Clarke B, Donnai P, Harris R. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. *BJOG:An international journal of O&G*. 1997 2;104(2):201-206.
33. Lunel A, Audra P, Plauchu H, Gaucherand P. Syndrome de Marfan et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;(35:607-613).
34. Meijboom L, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M, van der Post JA, Timmermans J, et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2005;
35. Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1708 -1712.
36. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 1;371(9606):75-84.
37. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *The American Journal of Cardiology*. 1997 Mai 15;79(10):1436-1438.
38. Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. Atenolol developmental toxicity: Animal-to-human comparisons. *Birth Defect Res A*. 2003 3;67(3):181-192.
39. Basille C, Frydman R, Aly AE, Hesters L, Fanchin R, Tachdjian G, et al. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 7;145(1):9-13.

40. Steffann J. Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire : arbre décisionnel, nouvelles pratiques ? M/S : médecine sciences. 2005;21(11):987-992.
41. Lalchandani S. Pregnancy in women with Marfan's Syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2003 10;110(2):125-130.
42. Francoual C. Pédiatrie en maternité. Flammarion. France: Flammarion; 2008.
43. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [consulté en octobre 2010] www.lecrat.org.
44. Gellman N. Psychological reaction to prenatal diagnosis and loss. Dans: Prenatal diagnosis. Medical Publishing Division; 2006.

Annexes

Annexe I : Critères de Berlin, établis lors du 7ème Congrès International de génétique humaine, 1986

- En l'absence de parent direct porteur du syndrome, une atteinte du squelette et d'au moins 2 autres systèmes. Au moins 1 signe majeur (en **gras**) doit être présent.
- Si un parent direct est porteur du syndrome, une atteint d'au moins 2 systèmes doit être retrouvée. La présence d'une manifestation majeure est souhaitée, mais ce dernier point est à moduler en fonction du morphotype de la famille.

1) Système squelettique

- Déformation thoracique telle pectus excavatum ou carinatum
- Dolichostenomelie qui n'est pas la conséquence d'une scoliose
- Pied plat
- Arachnodactylie
- Anomalie de la colonne vertébrale
- Scoliose
- Lordose thoracique ou diminution de la cyphose thoracique
- Cyphose thoracique ou thoraco-lombaire
- Spondylolysthesis
- Grande taille, surtout en comparaison de parents non atteints
- Palais ogival
- Chevauchement des dents
- Protusion acetabulaire
- Hyperlaxité ligamentaire
- Contractures congénitales en flexion
- Hypermobilité

2) Système oculaire

- Ectopie du cristallin**
- Cornée plate

- Globe oculaire allongé
- Détachement rétinien
- Myopie

3) Cardio-vasculaire

-Dilatation de l'aorte ascendante

-Dissection aortique

- Insuffisance aortique
- Insuffisance mitrale due à un prolapsus valvulaire sur valves myxoïdes
- Prolapsus valvulaire mitral sur valve myxoïdes
- Calcifications de l'anneau mitral
- Anévrisme de l'aorte abdominale
- Troubles du rythme
- Endocardite
- Prolapsus valvulaire mitral sans évidence d'anomalie tissulaire mitrale

4) Système pulmonaire

- Pneumothorax spontané
- Bulle apicale
- Syndrome restrictif dû à une déformation thoracique
- Emphysème pulmonaire

5) Système cutané et téguments

- Vergetures sans causes évidentes (grossesse, perte de poids, exercice intense)
- Hernies récidivantes, Hernie inguinale, Hernie sur cicatrice
- Autres hernies (ombilicale ou hiatale)

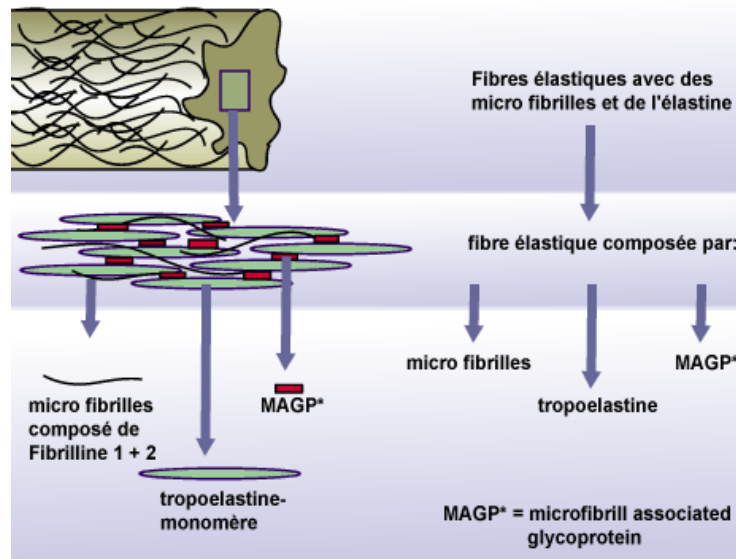
6) Système nerveux central

-Ectasie de la dure mère

- Meningocoele lombo-sacré
- Élargissement du canal lombaire et spina bifida
- Troubles de l'apprentissage

-Hyperactivité

Annexe II : Structure du tissu conjonctif



Annexe III : Signes cliniques du Syndrome de Marfan

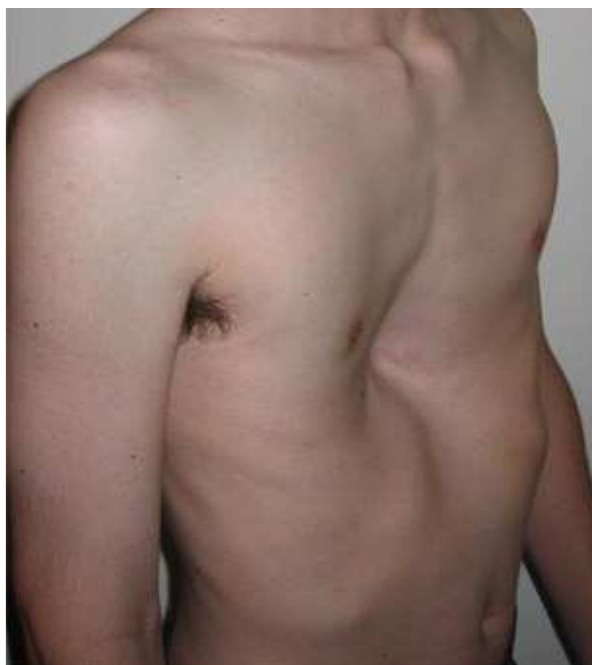


Illustration 3: Pectus excavatum

Source : www.wikipedia.fr

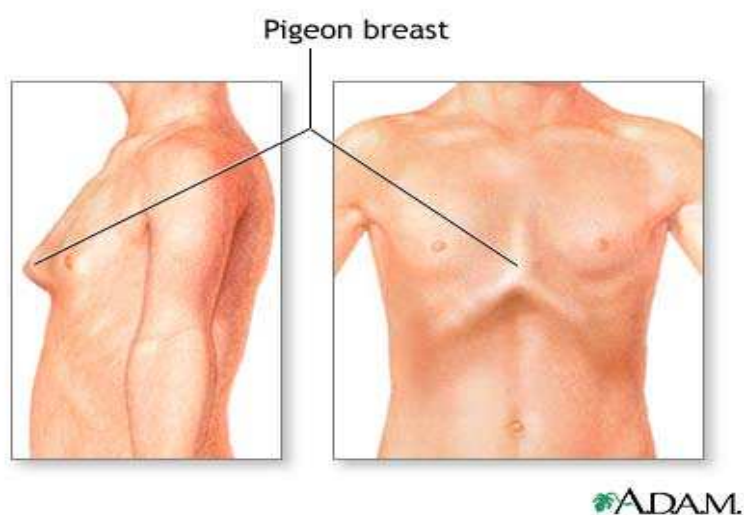


Illustration 4: Pectus carinatum

Source ; www.nlm.nih.gov

ADAM.

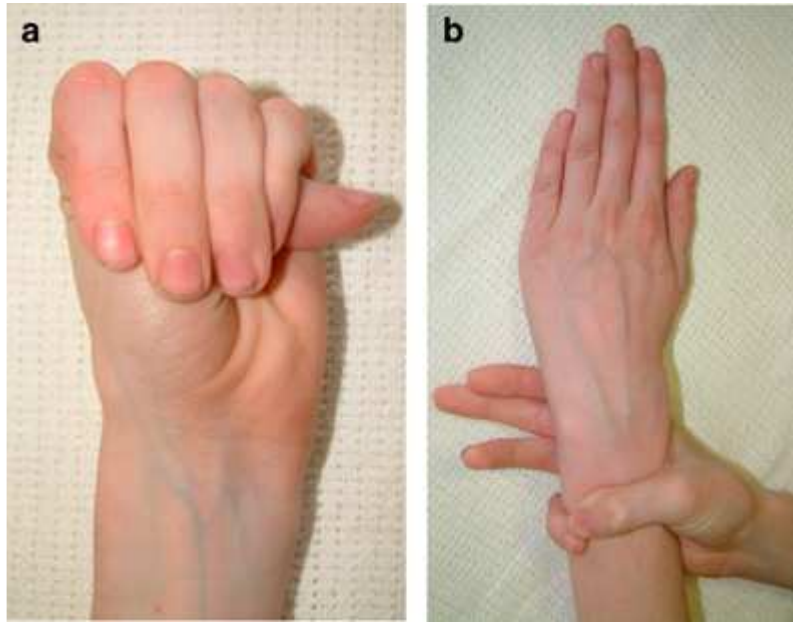


Illustration 5: Arachnodactylie: signe du pouce et signe du poignet

Source : www.nature.com

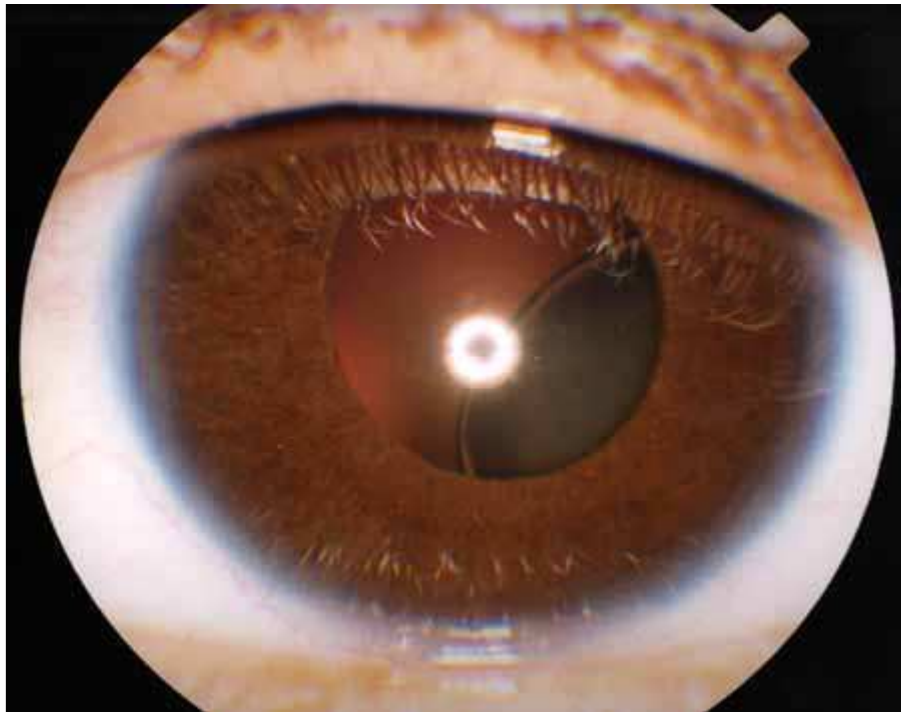
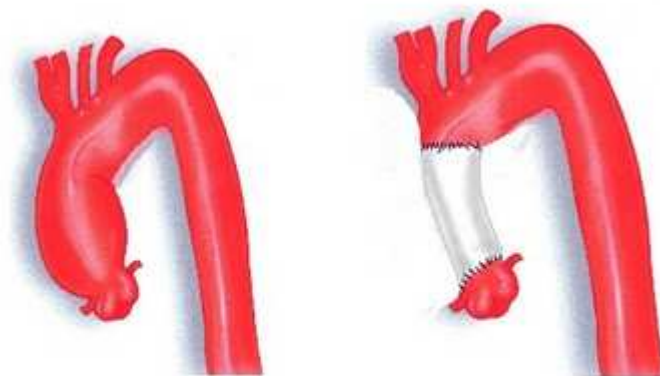


Illustration 6: Ectopie du cristallin

Annexe IV : Dilatation et dissection aortiques



**ANEVRYSME de L'AORTE ASCENDANTE SIMPLE :
REPLACEMENT PAR TUBE PROTHETIQUE**

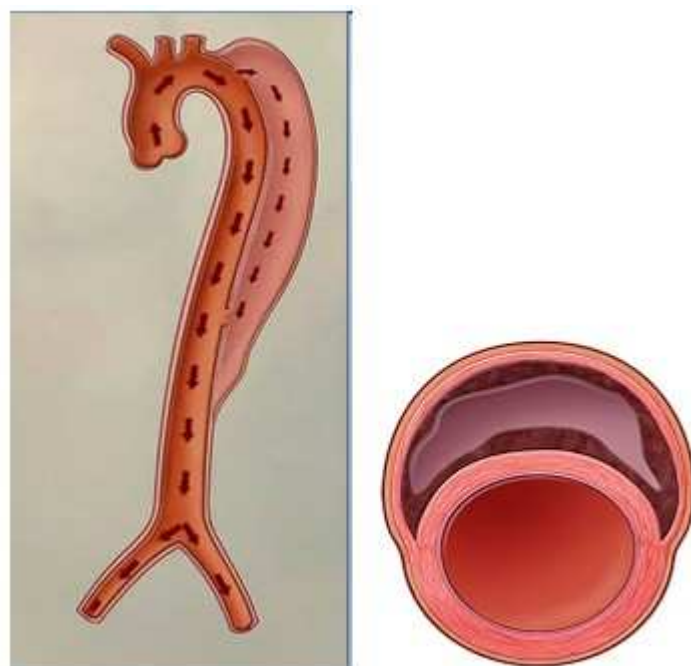


Illustration 7: Déchirure de la média et création d'un faux-chenal entre la média et l'adventice

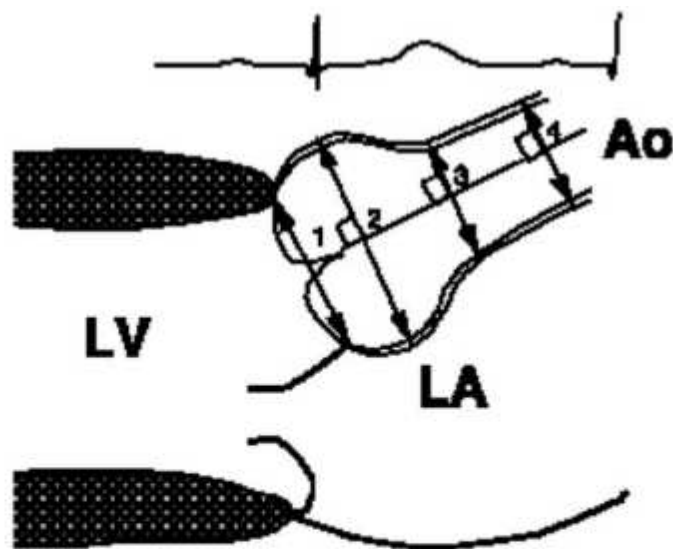
Annexe V : Mesure échographique du diamètre aortique

Les mesures doivent être réalisées sur une coupe longitudinale grand axe parasternale gauche. Il faut s'assurer que les mesures sont perpendiculaires au grand axe de l'aorte, réalisées en télédiastole, selon la convention bord d'attaque à bord d'attaque (la paroi antérieure est incluse mais pas la paroi postérieure).

Ao : aorte

LV : ventricule gauche

LA : oreillette gauche



- 1 anneau aortique
- 2 sinus de Valsalva
- 3 jonction sino-tubulaire
- 4 aorte sus-coronaire

Annexe VI : Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté.

Date de publication : 3 juin 2010

Disponible sur le site : www.cngof.asso.fr

La grossesse pose différents problèmes chez les patientes présentant un syndrome de Marfan :

- Des **risques cardiovasculaires** chez la femme. Ces risques sont liés à la fragilité de la paroi aortique: le risque de dissection est plus élevé que dans la population générale, ce quelque soit le diamètre aortique. Ce risque augmente en proportion de la dilatation de la racine aortique et de sa progression. On considère généralement que le risque est acceptable en dessous de 40 mm. Existents aussi les risques associés à une valvulopathie si elle est présente (fuite mitrale plus que fuite aortique).
- Des **risques obstétricaux** liés aux problèmes squelettiques, et à l'hypotonie des tissus : accouchements prématurés, difficulté de la péridurale.
- Le **problème du diagnostic anténatal ou prénatal** (DPN) qui n'est possible que si la mutation familiale est connue. La maladie est transmise selon le mode dominant autosomique.
- Enfin le **diagnostic préimplantatoire** (DPI).

Les données de la littérature sont de faible niveau de preuve et les recommandations ci-dessous sont essentiellement basées sur des avis d'experts.

Chez toute femme

Toute patiente (comme tout patient) suspecte de présenter un syndrome de Marfan doit avoir un diagnostic clairement établi et un bilan complet des signes de la

maladie, indépendamment de la survenue d'une grossesse. Ce bilan est encore plus indispensable avant une grossesse qui pose des problèmes spécifiques et est associée à un sur-risque aortique. De fait l'attitude médicale à préconiser au cours de la grossesse dépend et du diagnostic précis et du bilan complet.

Ce bilan doit comprendre une consultation multidisciplinaire (cardiologique avec échographie cardiaque, rhumatologique ou orthopédique, ophtalmologique, génétique et appel à d'autres spécialistes si besoin) dans le centre de référence ou un centre de compétence. Au cours de ce bilan, le diagnostic est confirmé et les problèmes posés par la grossesse sont expliqués à la patiente, notamment :

- Les risques de transmission (un enfant sur 2, quelque soit le sexe), la grande variabilité phénotypique, notamment intra familiale, avec impossibilité de prévoir la gravité de l'atteinte de l'enfant à naître.
- La possibilité de réaliser un diagnostic prénatal si la mutation familiale est connue (proposition d'étude génétique), et les risques de cette technique.
- La possibilité au moins théorique de diagnostic préimplantatoire, et les risques de la technique.
- Les risques pour la mère si elle est atteinte: risque de dissection quel que soit le diamètre aortique, risque qui est considéré comme faible lorsque le diamètre est inférieur à 40 mm, mais considéré comme important au dessus, surtout au dessus de 45 mm. Le fait est que les données sur ces risques sont en fait limitées.

Un document d'information écrit peut être remis au couple.

Projet parental

La grossesse est ici programmée. On délivre alors une nouvelle information génétique quel que soit le parent porteur. Par ailleurs, si la femme est atteinte :

- On vérifie la validité du bilan cardiaque et on réalise une échographie selon les recommandations. Si la visualisation de la racine aortique est imparfaite on peut compléter l'imagerie par une IRM ou un scanner (si la femme n'est pas enceinte).
- On réalise un bilan obstétrical standard.
- On évalue la possibilité d'une péridurale : radiographies du rachis dorso-lombaire

de face

et de profil à compléter si besoin par une IRM voire un scanner pour rechercher une ectasie durale.

Diagnostic prénatal

Il n'est possible que si la mutation familiale est connue.

Une partie de la prise en charge est commune que le père ou la mère soit le parent atteint.

Elle comprend :

1) Consultation de Génétique et avec un(e) Psychologue

Rôle du généticien

Le généticien s'assure que des éléments objectifs ont été donnés pour aider au choix en :

- Expliquant la variabilité de l'atteinte à l'intérieur d'une même famille
- Exposant les progrès de la prise en charge thérapeutique et le bénéfice d'une prise en charge précoce (meilleure prise en charge que leur parent atteint, perspective de progrès thérapeutiques, gain de 30 ans d'espérance de vie au cours des 30 dernières années),
- Proposant une rencontre avec un pédiatre connaissant bien cette pathologie.
- Soulignant que la maladie étant évolutive, les grossesses doivent être envisagées le plus tôt possible.
- Informant sur la procédure du DPN :
 - o Le plus souvent par biopsie de trophoblaste, à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) après échographie fœtale précoce pour datation de la grossesse, ou par amniocentèse à partir de 15 SA. Les 2 techniques sont associées à un risque de fausse couche de l'ordre de 1%
 - o Le délai entre le prélèvement et le résultat est de 10 à 15 jours.
 - o Dans 50% des cas après DPN, la question de l'interruption de grossesse se pose au couple.
- Informant sur le DPI :
 - o Fécondation in vitro puis sélection des embryons obtenus puis réimplantation d'un embryon sain.

- o Après réimplantation le taux de grossesse débutée est de l'ordre de 20 %.
- o Délai d'au moins 18 mois pour la réalisation du DPI.
- o Risques d'échec.
- o Réalisé uniquement à Strasbourg et à Montpellier.

Rôle du ou de la Psychologue

- Accompagner le couple dans sa démarche.
- Offrir un espace de parole.
- Proposer un suivi.
- Aider à choisir.

2) Le couple décide d'une grossesse avec réalisation du DPN :

La patiente contacte le généticien, le gynécologue obstétricien du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour :

- signature du consentement (avec le généticien)
- datation de la grossesse par échographie foetale

Rappel des possibilités :

- Si le fœtus n'est pas atteint, le couple peut être rassuré
- Si le fœtus est atteint, le couple confirmera sa décision avec les médecins du CPDPN

.Il sera proposé au couple une consultation avec le psychologue.

3) Consultation d'obstétrique :

- Consultation en maternité
- Confirmation du choix du DPN
- Explication technique du DPN et de l'organisation entre le site de prélèvement et le laboratoire de Biologie Moléculaire qui va réaliser l'analyse moléculaire.

Au décours de ces consultations, le prélèvement foetal est organisé (date et modalité) ainsi que l'acheminement de ce prélèvement au laboratoire. Il sera

accompagné :

- o des consentements des 2 parents
- o de l'attestation de l'information délivrée au couple
- o du prélèvement sanguin des 2 parents.

4) Consultation de génétique :

Rendu du résultat par le médecin prescripteur en présence du psychologue ou suivi d'un entretien avec le psychologue qui a suivi la demande de DPN.

Le résultat est communiqué simultanément à l'obstétricien en charge de la patiente (en évitant le fax par souci de confidentialité).

Si le fœtus est atteint et que la demande d'IMG persiste, l'IMG est organisée après discussion collégiale (CPDPN).

5) Prise en charge de la patiente en obstétrique.

L'IMG est réalisée dans les mêmes conditions qu'un accouchement.

La technique est choisie au cas par cas et expliquée à la patiente. Les paramètres qui vont influencer le choix de la technique sont notamment :

- o Le terme
- o Si la femme est atteinte
 - Le degré de dilatation aortique
 - La possibilité de réalisation de l'anesthésie péridurale
 - Les effets hémodynamiques des différentes techniques.

Diagnostic préimplantatoire

Si un diagnostic préimplantatoire est envisagé par le couple :

Le couple prendra contact avec le généticien. Celui ci l'aidera à constituer son dossier de demande de DPI s'il semble possible. Il adressera le dossier au CPDPN pour en confirmer la recevabilité. Le centre de DPI définira alors la procédure à suivre.

Cette technique reste actuellement très lourde médicalement.

Suivi pendant la grossesse

Il doit être réalisé dans un centre habilité à suivre des grossesses à risque et en liaison avec le centre de référence ou le centre de compétence dans lequel est suivie la patiente.

Cardiologique

Une échographie aortique est à réaliser à la fin du premier trimestre, à la fin du deuxième trimestre, et tous les mois au cours du troisième trimestre, ainsi qu'un mois après l'accouchement.

La grossesse doit se dérouler sous traitement bêtabloquant à pleine dose si possible (bisoprolol 10 mg par exemple) en concertation avec l'obstétricien.

Le traitement bêtabloquant ne doit pas être arrêté ni modifié y compris au cours de l'accouchement. L'allaitement maternel est donc contre-indiqué du fait du passage du bêta-bloquant dans le lait.

Le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan est contre-indiqué au cours de la grossesse.

Obstétrical

En concertation avec le cardiologue, dans un centre habitué aux grossesses à risque. L'échographie fœtale ne pourra pas établir ou éliminer le diagnostic de maladie de Marfan.

Le risque de béance du col justifie les mesures habituelles. La femme étant sous Bisoprolol, la croissance fœtale sera surveillée par échographies ainsi que les flux sanguins utéro-placentaires.

On déclenchera l'accouchement lorsque les conditions obstétricales le permettront afin de limiter la durée du troisième trimestre, période pendant laquelle le risque de dissection aortique est maximal.

Anesthésique

Évaluation au cours d'une consultation précoce au cours de la grossesse de la possibilité d'une péridurale ou d'une rachianesthésie et de la difficulté éventuelle de contrôle des voies aériennes.

Prise en compte de la mise sous bêtabloquants pour la conduite de l'anesthésie ou de l'analgésie péridurale.

Accouchement

Il sera réalisé de façon anticipée au cours du troisième trimestre, période de la grossesse lors de laquelle le risque de dissection est maximal. Ceci étant, si la situation cardiaque maternelle est stable, la naissance ne doit pas être envisagée en règle avant 37 SA.

L'accouchement doit être réalisé dans un centre avec chirurgie cardiaque surtout s'il existe une dilatation aortique chez la mère.

Il pourra être réalisé par voie basse si le diamètre aortique est stable, inférieur à 40 mm, sous réserve que la péridurale soit possible, et que les variations tensionnelles soient évitées (car elles favorisent la survenue d'une dissection aortique). Une aide à l'expulsion par forceps ou ventouse sera facilement proposée pour limiter les efforts expulsifs. Sinon l'accouchement sera réalisé par césarienne, en prenant toujours soin d'éviter les variations tensionnelles.

Le pédiatre doit être prévenu de la prise de bêta-bloquants par la mère.

Aucune prophylaxie de l'endocardite ne doit être réalisée lors d'un accouchement quelque soit la valvulopathie sous jacente, à moins d'une infection patente.

Surveillance après l'accouchement

Une échographie cardiaque sera réalisée dans le mois qui suit l'accouchement, puis la surveillance usuelle (annuelle) sera reprise.

Contraception

Le syndrome de Marfan ne contre-indique aucune contraception. Par contre, la présence d'une pathologie valvulaire ou un antécédent de chirurgie valvulaire contre indiquent les dispositifs intra-utérins du fait des risques d'endocardite comme chez toute femme.

Cas particuliers

Contre indications à la grossesse

La grossesse est contre-indiquée si la patiente :

- A présenté une dissection aortique
- Est porteuse d'une valve mécanique
- A un diamètre aortique supérieur à 45 mm. Entre 40 et 45 la décision est à prendre au cas par cas.

Découverte d'une grossesse

Si une femme présentant un syndrome de Marfan vient consulter alors que la grossesse est débutée :

- Le diagnostic de syndrome de Marfan doit avoir été clairement posé, ou sinon être précisé (prendre rendez-vous dans le centre de référence ou un centre de compétence).
- Une échographie cardiaque est réalisée rapidement
 - o Si le diamètre aortique est inférieur à 45 mm, la grossesse peut être poursuivie quelque soit le terme.
 - o Si le diamètre est supérieur à 50 mm, une interruption médicale de grossesse doit être proposée du fait du risque vital, et la patiente transférée dans un centre expert avec chirurgie cardiaque. En cas de refus, une surveillance étroite (échographie hebdomadaire au moins au début) avec repos au lit est indiquée. L'attitude pratique est à discuter au cas par cas par le centre qui suit la patiente. Une césarienne précoce après maturation pulmonaire sera réalisée.
 - o Si le diamètre est entre 45 et 50 mm, la discussion doit être au cas par cas en fonction notamment de l'évolution des diamètres aortiques, du traitement suivi, des antécédents familiaux de dissection aortique, du type de mutation présente si elle est connue... La césarienne précoce sera systématique.

Antécédent de chirurgie cardiaque

La présence d'une valve mécanique et un antécédent d'intervention pour dissection aortique sont des contre-indications à la grossesse (cf. supra).

Un antécédent de remplacement de l'aorte ascendante (avec conservation

valvulaire ou bioprothèse) n'est pas une contre-indication à la grossesse mais témoigne de la sévérité de la dystrophie aortique qui s'étend au-delà du segment aortique remplacé. Ces patientes restent donc plus à risque de complication aortique au cours de la grossesse (dissection de l'aorte descendante) qu'une femme qui n'a pas d'antécédent de chirurgie de la racine aortique.

Dilatation aortique au cours de la grossesse

Si l'aorte se dilate de plus de 10% au cours de la grossesse (confirmé par 2 examens : nouvelle échographie par le médecin qui avait fait la première, IRM dans un centre expérimenté), la femme est hospitalisée en urgence dans le service de Gynéco-Obstétrique en relation avec le centre de référence ou de compétence dans un centre doté de chirurgie cardiaque. La femme doit éviter les efforts et les déplacements inutiles.

Les options sont alors :

- 1) Césarienne si le fœtus est viable
- 2) Traitement médical avec renforcement du traitement bêta-bloquant le cas échéant, repos de la patiente à l'hôpital

Dissection aiguë de l'aorte ascendante pendant la grossesse

La chirurgie aortique en urgence s'impose sans particularité liée à la présence du syndrome de Marfan. La conduite à tenir varie en fonction du terme de la grossesse.

Schématiquement :

1. Avant 25 semaines d'aménorrhée, une chirurgie de la racine aortique est réalisée en urgence sous circulation extracorporelle (CEC), fœtus in utero, sous monitoring cardio-tocographique. Le risque de décès maternel et/ou fœtal est élevé ;
2. Après 25 semaines d'aménorrhée, une césarienne est effectuée en urgence, immédiatement suivie de la chirurgie de la racine aortique.

Valvulopathie

Il n'y a pas de prophylaxie de l'endocardite à mettre en place en cas d'accouchement par voie basse, césarienne, IVG ou ITG.

Procréation médicalement assistée avec ou sans DPI

Dans le cadre de l'assistance médicale à procréation AMP avec ou sans diagnostic préimplantatoire, il est fortement recommandé de ne transférer qu'un seul embryon pour éviter les grossesses multiples. L'information sur les risques de la grossesse et la nécessité d'un suivi rigoureux doivent être rappelées à la patiente à l'occasion du transfert embryonnaire. L'expérience avec le syndrome de Marfan est très limitée et donc le risque associé à cette technique ne peut pas être évalué de façon objective.

Annexe VII : Comparaison de l'étude aux résultats de la littérature

	Population étudiée	Usage de bêta-bloquants	Dissection aortique	Chirurgie aortique prophylactique	Conclusion Recommandations
Maternal complication of pregnancy in Marfan Syndrome. Pacini et al. 2008 France	85MFS 160 G	?	6 Dont: -1 au 2ème Trimestre -3 au 3ème trimestre -2 dans le post partum	1 Passage de 50 mm avant grossesse à 60 mm à 37 SA	*Risque de complications aortiques X5 pdt la G en l'absence de mesure spécifique *Pas plus de complications à long terme *nécessité d'1 diagnostic précoce, d'1 suivi adapté et d'1 Ttt par bêta-bloquants durant la grossesse
Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome : a Prospective study. Meijboom et al. 2004 Pays Bas	23 MFSP+ → 33G	12 femmes pendant 15 grossesses	1 au 2ème trimestre	/	La G chez les femmes MFS semble relativement acceptable jusqu'à 1 diamètre aortique de 45mm
Outcome of pregnancy in women with Marfan's Syndrome Lipscomb 1997 UK	36 MFS 91 G	/	4 Dont: -1 au 2ème Trimestre -1 au 3ème trimestre -2 dans le post partum	/	*la pierre angulaire de la prise en charge de la grossesse chez les femmes MFS est le Diagnostic préalable du syndrome *dilatation progressive et diam aortique >40mm suggèrent 1 risque augmenté de dissection aortique en cours de grossesse *envisager grossesse avt 30 ans *de nombreuses femmes MFS tolèrent très bien la grossesse
The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population Lind et al. 2000 Pays Bas	38 MFS 78 G>24SA	/	5 Dont: -1 au 2ème trimestre -1 au 3ème trimestre -3 dans le post partum	/	*diag et évaluation pré- conceptionnelle +++ *grossesses à risques *faible risque de dissect° si Diam aortique <40mm et stable pdt la G *suivi pédiatrique du nouveau-né +++
A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan Syndrome Rossiter et al. 1995 États Unis	21 MFS 45 G	10 Dont 4 pdt Toute la Durée de la Grossesse	2 Dont -1 au 2ème trimestre -1 dans le post partum	2 -1 après passage d'un diamètre de 43mm (25SA) à 49 mm (36 SA) Puis 70 mm en PP -1 après évolution du diamètre de 45 à 49 mm lors d'une 1ère grossesse. Puis diamètre à 56 mm à 7 SA de la 2nde grossesse	*Consultation pré-Conceptionnelle → risque augmenté si Dao>40mm ou régurgitat° aortique importante *Traitement par bêta-bloquants pdt G *échocardio/ 6 à 10 sem *AVB en DLG si possible avec bonne oxygénation et limitation des efforts expulsifs (extract°instrum) *risque de dissect°en PP jusqu'à 6 à 8 semaines
Prise en charge de la grossesse chez les femmes atteintes du Syndrome de Marfan à l'Hôpital Bichat (Paris) 2011	16 MFS 20 G	17 pendant Toute la G Et 1 à partir De 35SA	1 -Au 3ème trimestre	/	-importance de la consultation pré-conceptionnelle -traitement systématique par bêta-bloquants -Ok pour grossesse jusqu'à Dao 45mm -surveillance conjointe obstétrico-cardiologique

Tableau 10: Complications cardiologiques

Étude Auteurs Date Pays	Population Étudiée	FCS	MFIU	Acc préma	RPM	AVB spont	AVB avec extract instrum	César	Hypotr ophes
Maternal and fetal Complications of pregnancy In the Marfan Syndrome. Pyeritz 1981 USA	28 femmes MFS- dont mari MFS+ → 69G	4	0		0				6
	25 femmes MFS- dont enfant MFS+ → 80G	5	0		0			1	2
	26 femmes MFS+ → 105 G	23	1		1			2	10
The Marfan syndrome and pregnancy : a retrospective study in a Dutch population. Lind 2001 Pays Bas	38 femmes MFS+ → 78 G	18 précoces 4 tardives	2	4	2	70	3	5	9
	44 femmes MFS- ayant 1 enfant MFS+ → 51 G	18 précoces 0 tardive	1	4	2	49	1	1	2
Obstetric complications in the Marfan s yndrome. Meijboom 2005 Pays Bas	44 G chez femmes diag MFS+ avant G	5		7	2	18	7	11	5
	98 G chez femmes diag MFS+ après G	23	2	10	4	66	3	6	2
A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan Syndrome. Rossiter 1995 USA	21 femmes MFS+ → 45 G	7	1	1	1				
Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome : A prospective study. Meijboom 2005 Pays Bas	23 femmes MFS+ → 47 G	8	1	1					
Outcome of pregnancy in women with Marfan's Syndrome Lipscomb 1997 UK	36 femmes MFS+ → 91 G	8 dont 2 au 1 ^{er} trim et 6 au 2 ^{ème} trim	2	5		62	6	7	
Etude à Bichat 2011	16 femmes MFS → 20 G	1 tardive	1	4 dont 3 induits	0	2	0	16	7

Tableau 11: Complications obstétricales

Titre et Résumé

Suivi de grossesse de femmes atteintes du syndrome de marfan. A propos d'une série rétrospective à l'Hôpital Bichat.

Objectif: étudier la survenue de complications cardiologiques, obstétricales, foetales et néonatales chez les femmes enceintes atteintes du Syndrome de Marfan.

Résultats: 16 femmes ont eu un total de 20 grossesses conduisant à 1 fausse-couche tardive, une MFIU, 4 accouchements prématurés et 14 accouchements à terme. Parmi les 18 accouchements d'enfants viables, 16 sont nés par césarienne et 2 par voie basse. Une seule complication cardiologique majeure est survenue durant l'étude: une dissection aortique à 37 SA chez une femme dont la grossesse était contre-indiquée et pour laquelle le traitement par bêta-bloquants n'avait pu être mis en place qu'à 35 SA.

8 RCIU ont été diagnostiqués au cours de la grossesse et 7 enfants sont nés hypotrophes. Les complications néonatales retrouvées sont en lien avec le traitement maternel par bêta-bloquants : 1 bradycardie, 1 hypoglycémie, 1 détresse respiratoire.

Chez les femmes atteintes du syndrome de marfan, lorsque le diamètre aortique est inférieur à 45 mm, une grossesse peut être raisonnablement envisagée en mettant en place un suivi conjoint obstétrico-cardiologique régulier et un traitement par bêta-bloquants.

Mots-clés : Marfan, grossesse, dissection aortique, bêta-bloquant, retard de croissance intra-utérin, hypotrophies, sage-femme, Bichat

Title and Abstract

Pregnancy follow-up of women with Marfan syndrome. Apropos of a retrospective at the hospital.

Objective: To study the occurrence of cardiac, obstetric, fetal and neonatal complications in pregnant women with the Marfan Syndrome.

Results: 16 women had a total of 20 pregnancies resulting in 1 late miscarriage, one intra-uterine fetal death, 4 preterm and 14 at-term deliveries. Of the 18 births of viable children 16 were born by Caesarean Section and 2 by vaginal delivery. One major cardiac complication occurred during the study: an aortic dissection at 37 weeks in a woman whose pregnancy was cons-reported and for which treatment with beta-blockers was started at 35 weeks. 8 intra-uterine growth retardations were diagnosed during pregnancy and 7 children were born small for gestational age. Neonatal complications were found related to maternal treatment with beta-blockers: 1 bradycardia, 1 hypoglycemia, and 1 respiratory distress.

For women affected by the Marfan syndrome, when the aortic diameter is less than 45 mm, pregnancy can be reasonably considered in establishing a joint obstetrical and cardiologic follow-up and a therapy with beta-blockade.

Keywords : Marfan, pregnancy, aortic dissection, beta-blockers, intra-uterine growth retardation, small for gestational age, midwife, Bichat