

UNIVERSITE DE NANTES  
UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES  
DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-  
FEMME  
Années universitaires 2012- 2016

# **SYNDROME DE MARFAN ET GROSSESSE**

## **A propos de 16 cas et revue de la littérature**

Mémoire présenté et soutenu par :

**Sarah GUILLERMO**

née le 6 août 1993

Directeur de mémoire : Madame le Docteur LE GLOAN Laurianne

# REMERCIEMENTS

A Mme le Docteur Le Gloan, pour ses conseils et sa disponibilité

A toute l'équipe pédagogique de l'école de sages-femmes, en particulier Mme Garnier, Mme Derrendingier et Mme Hervo-Desmeure pour leur aide dans les moments difficiles.

A mes parents et mon frère pour leur soutien et leur patience infaillibles durant ces cinq années.

A toute la promotion 2016 pour ces quatre années passées ensemble, en particulier celles et ceux qui m'ont aidée dans l'élaboration de ce mémoire.

A toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

## LEXIQUE DES ABREVIATIONS

SA : semaines d'aménorrhée

MFS : syndrome de Marfan

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

RCIU : retard de croissance intra-utérin

HPP : hémorragie du post-partum

FCS : fausse couche spontanée

FCT : fausse couche tardive

IMG : interruption médicale de grossesse

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de France

ESC : Société Européenne de Cardiologie

MAP : menace d'accouchement prématuré

AP : accouchement prématuré

# TABLE DES MATIERES

1	PREMIERE PARTIE : LE SYNDROME DE MARFAN.....	2
1.1	Syndrome de Marfan dans la population générale.....	2
1.1.1	Historique du syndrome de Marfan .....	2
1.1.2	Epidémiologie.....	3
1.1.3	Espérance de vie.....	3
1.1.4	Droits et législation.....	4
1.1.5	Définition du syndrome de Marfan.....	4
1.1.6	Diagnostics différentiels et syndromes associés au MFS .....	8
1.1.7	Syndrome de Marfan chez les enfants.....	9
1.1.8	Syndrome de Marfan néonatal .....	9
1.1.9	Prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Marfan .....	10
1.1.10	Complications cardiologiques .....	11
1.2	Syndrome de Marfan et grossesse.....	12
1.2.1	Système cardiovasculaire et grossesse .....	12
1.2.2	Effets de la grossesse sur la maladie de Marfan .....	13
1.2.3	Effets du syndrome de Marfan sur la grossesse.....	16
1.2.3.1	Complications obstétricales .....	16
1.2.4	Transmission du syndrome :.....	20
1.2.5	Recommandations pour le suivi de la grossesse (Annexe III). .....	21
2	DEUXIEME PARTIE : PROTOCOLE DE RECHERCHE ET PRESENTATION DES RESULTATS .....	25
2.1	Problématique de cette étude .....	25
2.2	Hypothèses.....	25
2.3	Objectifs de cette étude.....	26
2.4	Méthodologie.....	26
2.5	Difficultés et limites de cette étude.....	27
2.6	Résultats.....	27
2.6.1	Résultats généraux .....	27
2.6.2	Antécédents obstétricaux avant la première grossesse suivie au CHU de Nantes .....	28
2.6.3	Antécédents médicaux et chirurgicaux sans lien avec la maladie de Marfan, connus avant les grossesses étudiées.....	28
2.6.4	Antécédents gynécologiques (frotti cervico-utérin, contraception...).....	29
2.6.5	Caractéristiques du syndrome de Marfan chez les patientes du groupe .....	29
2.6.6	Suivi obstétrical des grossesses de l'étude .....	31

2.6.7	Déroulement de la grossesse sur le plan cardiologique.....	38
2.6.8	Autres évènements durant la grossesse .....	41
2.6.9	Résultats fœtaux et néonataux .....	41
2.6.10	Transmission du syndrome de Marfan.....	44
2.6.11	Etat de santé actuel des patientes .....	45
3	TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS.....	46
3.1	Le suivi des patientes .....	46
3.1.1	Suivi antéconceptionnel .....	46
3.1.2	Suivi obstétrical .....	46
3.1.3	Suivi cardiologique .....	47
3.1.4	Suivi anesthésique.....	48
3.1.5	Voie d'accouchement.....	48
3.2	Du point de vue cardiologique .....	48
3.3	Du point de vue obstétrical .....	50
3.4	Du point de vue fœtal/néonatal.....	52
4	QUATRIEME PARTIE : ROLE DES SAGES-FEMMES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES ATTEINTES DE SYNDROME DE MARFAN .....	53
	CONCLUSION .....	54
	BIBLIOGRAPHIE.....	55



# INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan est une pathologie génétique à transmission autosomique dominante. Elle touche le gène *FBN1* codant pour la fibrilline de type 1, une protéine essentielle du tissu conjonctif, et rendant ce dernier fragile si elle est anormale.

Cette maladie se manifeste par des atteintes pluri-systémiques, et notamment cardiologique, se traduisant principalement par une dilatation de la racine aortique, pouvant se compliquer d'une dissection aortique.

Pendant la grossesse, les modifications hémodynamiques et biologiques peuvent aggraver la dilatation aortique et favoriser la survenue de complications graves.

De plus, il semble que cette pathologie du tissu conjonctif augmente les complications obstétricales telles que les fausses couches, les ruptures prématurées des membranes et les accouchements prématurés. On recense également des conséquences sur la croissance fœtale des traitements bêtabloquants.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques du syndrome de Marfan, dans la population générale et chez les femmes enceintes, par une revue de la littérature.

Dans un second temps, nous avons présenté les résultats d'une étude rétrospective de cas menée au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, dans le but d'étudier le déroulement des grossesses chez les femmes atteintes de syndrome de Marfan, la survenue de complications cardiologiques, obstétricales et fœtales/néonatales.

Dans un troisième temps nous avons discuté ces résultats en les comparant avec les données de la littérature.

Dans un quatrième temps nous nous sommes intéressés au rôle des sages-femmes dans le suivi de ces grossesses à risque.

# 1 PREMIERE PARTIE : LE SYNDROME DE MARFAN

## 1.1 Syndrome de Marfan dans la population générale

### 1.1.1 Historique du syndrome de Marfan

La première description de ce syndrome est faite par Antonin Bernard Jean Marfan (1858 -1942), professeur de pédiatrie à Paris. Le 28 février 1896, il présente à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le cas de Gabrielle P., une petite fille de cinq ans dont les symptômes sont « sans précédent chez les auteurs qu'il a pu consulter ». Il décrit une patiente de grande taille, présentant des membres anormalement longs et fins, des doigts « en pattes d'araignée », des contractures fibreuses au niveau des doigts et des genoux, une dolichocéphalie, ainsi qu'une atrophie musculaire (sans qu'une myopathie soit mise en évidence). La patiente ne présente pas d'atteinte oculaire, cardiaque ou intellectuelle évidente. A l'âge de onze ans, une radiographie met en évidence une cyphoscoliose thoraco-lombaire chez cette jeune fille. Elle décède de la tuberculose cinq ans plus tard et son corps n'est pas autopsié (1).

En 1914, Boerger ajoute l'ectopie cristallinienne à la liste des manifestations du syndrome (2).

En 1931, Henricus Weve, un ophtalmologiste néerlandais, met clairement en évidence le caractère héréditaire et dominant de la transmission de cette pathologie, qu'il nomme « dystrophia mesodermalis congenita, typus Marfanis », en raison d'anomalies qu'il observe dans les tissus mésodermiques chez les personnes atteintes (1).

En 1938, plus de 150 cas similaires sont recensés, présentant, en plus des symptômes squelettiques déjà rapportés chez Gabrielle, une ectopie cristallinienne ainsi qu'une insuffisance de la valve mitrale.

En 1943, un an après le décès du Professeur Marfan, sont décrites pour la première fois la dilatation de l'aorte (par Baer, Taussig et Oppenheimer), ainsi que sa dissection (par Etter et Glover) en association avec l'arachnodactylie et l'ectopie cristallinienne. Et en 1988, Pierytz et al. reconnaissent l'association fréquente des ectasies durales dans le syndrome de Marfan (3).

En 1955 est créée par McKusick la première classification des pathologies du tissu conjonctif (« Heritable connective tissues disorders »), qui comprend le syndrome de Marfan ainsi que d'autres tels que le syndrome d'Ehlers Danlos et l'ostéogénèse imparfaite (1) (4).

En 1991 est mise en évidence la cause de la pathologie, une anomalie de la fibrilline I, protéine du tissu conjonctif codée par le gène *FBN-1*, situé sur le chromosome 15 (1).

En 1986 est créée, suite à une conférence d'experts, une classification de critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan (la classification de Berlin). Ils sont révisés en 1996, par nécessité de les rendre plus stricts et également d'inclure l'analyse génétique. Ce sont les critères de Ghent (5) (6) (7).

En 2010, un groupe d'experts a mis en évidence les limites des critères de Ghent (notamment le fait que certains critères ne s'appliquaient pas aux enfants, ou alors représentaient un coût d'investigation trop important). Ils ont alors proposé une révision de cette classification (critères révisés de Ghent) (7).

A posteriori, au regard des critères diagnostiques actuels, il semblerait que la première patiente, Gabrielle, n'ait pas été atteinte du syndrome de Marfan tel qu'on le définit actuellement, mais d'une arachnodactylie contracturante congénitale, pathologie de la fibrilline 2, donnant des symptômes squelettiques proches de ceux du syndrome de Marfan (mais sans atteinte aortique ou oculaire) (5).

### 1.1.2 Epidémiologie

On estime à 1 à 3 personnes pour 10 000 atteintes de ce syndrome (pour la forme classique), selon les auteurs (10), en France, soit environ 12 000 personnes.

Mais cette prévalence est probablement sous-estimée du fait de quatre facteurs. Premièrement, les symptômes ne se manifestent souvent pas dès l'enfance, les patients sont parfois diagnostiqués à un âge avancé (le diagnostic est plus difficile à faire chez les enfants car certains symptômes sont d'apparition tardive (8)). Deuxièmement, de nombreux signes cliniques du syndrome de Marfan sont fréquents dans la population générale, le diagnostic peut alors être ignoré. Troisièmement, 25% des cas sont dus à des mutations *de novo*, et par conséquent ne présentent aucune histoire familiale pouvant diriger le diagnostic. Et quatrièmement plus de 1300 mutations sur le gène *FBN1* ont été recensées (9). L'incidence ne montre pas de préférence de sexe, ni d'origine ethnique(10).

### 1.1.3 Espérance de vie

Il y a quelques décennies, la moitié des patients décédaient avant l'âge de 40 ans, majoritairement (dans 80% des cas) suite aux conséquences aortiques de la maladie, c'est-à-dire dissection aortique ou fuite valvulaire associée à une insuffisance cardiaque. L'espérance de vie (mais également la qualité de vie) a significativement augmenté (de trente ans) depuis une quarantaine d'années, notamment avec l'apparition des interventions de chirurgie de remplacement de la racine aortique et des traitements précoces par bêtabloquants, ainsi que des surveillances régulières. Elle est actuellement proche de l'espérance de vie de la population non-malade (11).

#### 1.1.4 Droits et législation

L'annonce du diagnostic doit se faire (sauf si le patient a exprimé par écrit le désir d'être tenu dans l'ignorance) de manière écrite et orale, clairement et de façon appropriée. Le patient doit avertir les membres de sa famille du diagnostic. Il doit être informé également des risques de transmission de 50 % à sa descendance de la maladie.

Le syndrome de Marfan est considéré par la Haute Autorité de Santé comme une affection longue durée hors liste qui leur confère un remboursement à 100% sur la base des tarifs de la sécurité sociale des soins relatifs à cette pathologie.

Le médecin peut également fournir, à la demande du patient, le nom d'associations de malades, qui peuvent lui permettre d'améliorer le vécu de sa maladie (en France : VivreMarfan) (12).

#### 1.1.5 Définition du syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan (ou MFS) est une pathologie génétique monogénique, de transmission autosomique dominante. C'est une atteinte du tissu conjonctif, touchant la fibrilline de type 1 (dans la majorité des cas), codée par le gène *FBN1*. Il s'agit de la plus fréquente maladie monogénique causant une dilatation de l'aorte ascendante (11).

##### 1.1.1.1 Définition moléculaire et retentissement histologique et tissulaire

La fibrilline de type 1 est une glycoprotéine monomérique riche en cystine de poids moléculaire de 350 kDalton et est l'un des principaux composants des microfibrilles de la matrice extracellulaire (14).

En termes de physiopathologie, selon la théorie classique, il semble que la fibrilline de type 1 joue un rôle de « tuteur » aux fibres d'élastine, et donc que l'anomalie de celle-ci cause un désordre dans l'organisation de l'élastine. Cela explique la fragilité de la paroi aortique des patients atteints de Marfan. Cela explique également la perte de son élasticité, ce qui la rend plus sensible aux contraintes de pression d'éjection cardiaque (de façon physiologique, les fibres élastiques emmagasinent de l'énergie lors de l'éjection systolique qu'elles restituent en diastole pour assurer un débit sanguin constant, et la rigidification de la paroi aortique la rend moins à-même de supporter les pressions cardiaques, parfois élevées).

Il a également été émis l'hypothèse que l'anomalie de la fibrilline trouble la retransmission des forces au leïomyocyte, qui, de fait, libère des enzymes (métalloprotéases) qui endommagent la paroi artérielle.

Plus récemment, il a été montré sur des souris porteuses d'un ensemble de symptômes ressemblant au syndrome de Marfan (entre autres une dilatation aortique avec une désorganisation structurale de la paroi proche de celle des sujets MFS) que la voie du TGF- $\beta$  était anormalement activée. Le TGF- $\beta$  est une cytokine

synthétisée par les cellules musculaires lisses et stockée notamment au niveau de la fibrilline 1. Lorsqu'il se fixe sur les récepteurs cellulaires TGFBR2, ils entraînent, par une cascade de réactions, une modification de l'expression de gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire. Lorsque la fibrilline 1 est anormale, il semblerait qu'elle soit incapable de stocker le TGF-bêta correctement et qu'il soit de ce fait libéré en quantité excessive vers les cellules réceptrices, ce qui causerait des modifications de la paroi aortique (et la rendrait plus sujette à la dilatation) (11).

En 2005 il a été montré que cette dysrégulation de l'activité du TGF-Bêta jouait également un rôle dans la croissance osseuse excessive, la dégradation de la valve mitrale, les anomalies crânio-faciales et les hypotrophies musculaires retrouvées chez les patients (10).

La paroi aortique d'un patient atteint de Marfan est histologiquement semblable à la paroi d'un patient porteur d'un anévrisme aortique d'une autre origine : les cellules musculaires lisses disparaissent, les fibres d'élastine sont fragmentées et l'on observe des zones acellulaires riches en polysaccharides (qui sont des zones de fragilité). Le diagnostic de MFS ne peut donc pas se faire sur une simple étude histologique de la paroi aortique (11).

#### 1.1.1.2 Définition génétique

Le syndrome de Marfan est une maladie monogénique à transmission autosomique dominante. Il a une pénétrance complète (c'est-à-dire qu'un porteur de la mutation exprimera la maladie) avec une grande variabilité clinique inter et intrafamiliale. Une même mutation ne donnera pas obligatoirement un phénotype ou une sévérité identiques chez deux individus, qu'ils soient de la même famille ou non (on peut cependant noter qu'un antécédent familial de dissection aortique est un facteur de risque de dissection aortique).

La maladie est due dans 100 % des cas à une mutation du gène codant pour la fibrilline de type 1, nommé *FBN1*. Il est situé sur le chromosome 15, sur le locus 21 (bras long du chromosome). C'est un très grand gène (200 kilobases, 65 exons, ARN messager de 10 kilobases), ce qui explique le très grand nombre de mutations possibles (on retrouve rarement la même mutation chez des personnes de familles différentes). Les formes se rapprochant cliniquement du MFS mais issus de la mutation d'autres gènes que *FBN1* ne sont plus considérés comme des syndromes de Marfan mais des syndromes apparentés depuis 2010 (15).

Pour 40 % des cas, il s'agit de mutations non-sens (le codon d'origine est remplacé par un codon-stop, ce qui a pour conséquence une protéine plus courte) et 60 % des cas sont des mutations faux-sens (le codon est modifié, donnant un autre acide aminé, ce qui peut modifier la conformation de la protéine) (14).

Il faut en général deux à trois ans pour identifier la mutation (un seul laboratoire en France, à l'hôpital Ambroise Paré). La recherche de la mutation peut être proposée aux enfants ayant un apparenté direct atteint, dès l'âge de 4 ans, après une rencontre avec un généticien (12).

#### 1.1.1.3 Définition phénotypique, diagnostic clinique, classifications

Le syndrome de Marfan est une pathologie pouvant toucher une multitude de systèmes, donnant un tableau clinique d'apparence et de sévérité variables.

Il se traduit généralement par un morphotype typique, des patients de grande taille, en moyenne 175 cm chez les femmes et 186 cm chez les hommes (souvent +2 déviations standards) et de grande envergure (dolichosténomélie) et des doigts longs et fins (arachnodactylie). On retrouve également une hyperlaxité ligamentaire, de possibles déformations scoliotiques et thoraciques et un faciès caractéristique : un crâne allongé (dolichocéphalie), un visage long et fin, un rétrognathisme, un palais ogival avec un potentiel chevauchement des dents (Annexe I).

Il est associé à des anomalies cardiovasculaires (dilatation de la racine aortique, insuffisance mitrale, dilatation de l'artère pulmonaire,...), ophtalmiques, neuroméningées (ectasie de la dure-mère,...), cutanées (vergetures,...) et pulmonaires.

Comme évoqué précédemment, l'histoire du MFS a connu trois classifications, rassemblements de critères cliniques seuls au départ, puis associés à l'étude moléculaire des gènes, pour aboutir finalement à la classification actuelle :

- Les Critères de Berlin (1986) (15) : voir Annexe II

Les critères, très nombreux, étaient classés par système, différenciant les atteintes majeures (par exemple la dissection aortique, l'ectopie cristallinienne ou l'arachnodactylie) et les atteintes mineures (par exemple l'insuffisance aortique ou les vergetures spontanées).

Les limites de cette classification étaient qu'elle pouvait conduire à des sur-diagnostic de syndrome de Marfan, car beaucoup des signes cliniques détaillés étaient présents dans la population générale ou n'étaient pas spécifiques au MFS. Des patients diagnostiqués Marfan avec la classification de Berlin ne l'étaient plus avec la classification de Ghent.

- Les Critères de Ghent (1996) (15) : voir Annexe II

En 1996 les critères de Berlin ont été révisés par De Paepe et al, proposant une nouvelle classification permettant de réduire les sur-diagnostic de syndrome de Marfan, et introduisant la recherche de la présence d'une mutation de *FBN1*, *TGFBR1* ou *TGFBR2* (5) (6) (7).

- Les Critères de Ghent révisés (2010) (15) (7) : voir Annexe II

En 2010, Loeys et Dietz proposent une révision des critères de Ghent, qui se base sur l'accentuation du poids qu'avaient les symptômes propres au syndrome de Marfan dans le diagnostic, c'est-à-dire la dilatation de la racine aortique (75% de patients) / la dissection aortique, ainsi que l'ectopie du cristallin (80% des patients MFS). La combinaison de ces deux signes peut, à elle seule, poser le diagnostic. Toutes les autres manifestations (oculaires, squelettiques, cardio-vasculaires, cutanées, pulmonaires etc...) contribuent à attribuer un « score systémique » qui permet d'établir le diagnostic de la maladie lorsque l'ectopie cristallinienne est absente. De plus, cette classification accentue le rôle de l'analyse génétique moléculaire dans le diagnostic (7).

En l'absence d'histoire familiale de MFS connue, quatre cas de figure sont possibles :

- Aorte dilatée avec un Z-score  $\geq 2$  ou dissection aortique avec ectopie cristallinienne= syndrome de Marfan
- Aorte dilatée avec un Z-score  $\geq 2$  ou dissection aortique avec mutation du gène *FBN1*= syndrome de Marfan
- Aorte dilatée avec un Z-score  $\geq 2$  ou dissection aortique avec score systémique  $\geq 7$  sans ectopie du cristallin ni mutation *FBN1* connue= syndrome de Marfan\*
- Ectopie cristallinienne et mutation *FBN1* avec anévrisme aortique connu= syndrome de Marfan

En cas d'histoire familiale de MFS :

- Ectopie cristallinienne et un membre de la famille atteint de MFS= syndrome de Marfan
- Score systémique  $\geq 7$  points et un membre de la famille atteint de MFS= syndrome de Marfan\*
- Aorte dilatée avec un Z-score  $\geq 2$  chez les plus de 20 ans et  $\geq 3$  en dessous de 20 ans ou dissection aortique et un membre de la famille atteint de MFS= syndrome de Marfan\*

\*MFS seulement si absence de signes cliniques atypiques de syndrome de Marfan pouvant évoquer un diagnostic différentiel tels que le syndrome de Loeys Dietz, le syndrome de Shprintzen-Goldberg et la forme vasculaire d'Ehlers Danlos ET après analyse des gènes *TGFBR 1* et *TGFBR2* ou *COL3A1* si besoin.

Calcul du score systémique du MFS :

- Signes du poignet et du pouce (anciennement « arachnodactylie ») = 3 points, signe du poignet ou du pouce = 1 point
- Pectus carinatum = 2 points, pectus excavatum ou asymétrie thoracique= 1 point

- Déformation de l'arrière pied= 2 points, pied plat = 1 point
- Protrusion acétabulaire (acétabulum très profondément enfoui dans l'articulation) = 2 points
- Rapport segment supérieur sur segment inférieur réduit (<0.85) et rapport envergure sur taille >1.05 (distance entre les extrémités des mains avec bras à l'horizontale supérieure à la taille) sans scoliose sévère= 1 point
- Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire=1 point
- Extension maximale des coudes réduite = 1 point
- Caractéristiques faciales (au moins 3/5) : dolichocéphalie, énophtalmie, fentes palpébrales tombantes, hypoplasie malaire, rétrognathie = 1 point
- Pneumothorax spontané = 2 points
- Vergetures sans cause évidente (grossesse, variations importantes de poids, exercice physique intense) = 1 point
- Prolapsus de la valve mitrale = 1 point
- Ectasie durale = 2 points
- Myopie >3 dioptries = 1 point

Ce score peut atteindre un maximum de 20 points. Il peut être significatif de MFS lorsqu'il est  $\geq 7$  points. Les huit premiers items sont les critères « squelettiques », les cinq autres sont les critères « non squelettiques ».

Calcul du Z-score : c'est un calcul incluant l'âge, le sexe et la surface corporelle du sujet, ainsi que le diamètre aortique au niveau des sinus de Valsalva. On peut utiliser ce score à l'âge pédiatrique comme à l'âge adulte, mais la méthode de calcul est différente. Le Z-score est significativement élevé à partir de 2 (7).

Il est possible de l'effectuer à partir du site [marfan.org](http://marfan.org).

Selon une étude de 2013 menée sur 17 enfants, en se basant sur les critères de Ghent de 2010, le diagnostic de syndrome de Marfan pouvait être retenu chez 71 % des patients après identification de la mutation du gène *FBN1* contre 59 % avec les anciens critères (16).

#### 1.1.6 Diagnostics différentiels et syndromes associés au MFS

Il existe de nombreux syndromes ressemblant cliniquement (de façon plus ou moins importante) au syndrome de Marfan. Il est nécessaire de les différencier du MFS car ils n'ont pas la même implication pronostique ni la même prise en charge (c'est-à-dire la morbidité n'est pas la même et les conséquences psycho-sociales non plus) (7).

- Le phénotype MASS : se manifeste par une myopie, un prolapsus mitral, une dilatation aortique non évolutive, un phénotype squelettique proche du MFS et

des vergetures, mais pas d'ectopie du cristallin ou de prédisposition à la dissection aortique.

- Le syndrome MVPS : donne un prolapsus mitral.
- L'ectopie cristallinienne familiale : elle est due à une mutation du gène *FBN1* mais ne donne ni dilatation ni dissection aortique, mais une structure squelettique marfanoïde.
- Le syndrome de Loeys Dietz : implique les gènes *TGFBR1* ou *TGFBR2*, et se caractérise, dans les formes sévères par de multiples anévrysmes (aorte et autres artères) avec un risque majeur de dissections. On n'observe pas d'ectopie cristallinienne.
- Le syndrome de Shprintzen-Goldberg : touche entre autres le gène *FBN1* et se caractérise par une crâniosténose et un retard mental.
- La dilatation aortique familiale, l'homocystinurie, le syndrome d'Ehlers Danlos,...

### 1.1.7 Syndrome de Marfan chez les enfants

Le diagnostic de syndrome de Marfan peut être plus difficile à poser chez les enfants, du fait d'une grande variabilité clinique et de l'apparition parfois tardive de certains signes. Cependant, dès que le diagnostic est posé de façon certaine, il est recommandé de prendre en charge le patient de façon multidisciplinaire, notamment au niveau cardiologique (bien que les complications aortiques soient très faibles chez l'enfant), avec introduction de traitements bêtabloquants dès l'enfance (Acebutolol, Bisoprolol,...). Une étude de 2007 (17) de Lacro et al. évaluant l'efficacité des bêtabloquants sur la diminution du diamètre aortique chez les enfants et jeune adultes atteints de MFS. Les résultats suggèrent que la mise en place d'un traitement antihypertenseur préventif est à faire dès le plus jeune âge chez les enfants présentant une dilatation aortique.

Il est également souhaitable d'assurer à l'enfant un suivi orthopédique, orthodontique et ophtalmologique pour favoriser au mieux sa croissance et limiter les conséquences possibles de la maladie sur son développement.

### 1.1.8 Syndrome de Marfan néonatal

Le syndrome de Marfan néonatal (ou NMFS) est la forme la plus grave de Marfan, et représente un infime pourcentage des MFS. Selon Stheneur et al. (2011) (18) il persiste un débat entre les sociétés savantes sur la réelle définition du syndrome de Marfan néonatal. Il est décrit par la plupart comme étant diagnostiqué dans les trois premiers mois de vie, avec des symptômes particuliers, certains non retrouvés dans la forme classique du MFS. Le pronostic est très sombre, la moyenne d'âge de survenue du décès est d'environ 16 mois (19).

Les cas décrits présentaient pour certains une apparence « sénile », avec une peau très relâchée, des oreilles fripées, une contracture congénitale des membres supérieurs et une arachnodactylie. Dans l'étude menée par Stheneur et al. en 2011, portant sur 60 enfants porteurs du NMFS, 95% d'entre eux avaient une dilatation aortique, 73% une valvulopathie (à prédominance mitrale et tricuspide, souvent une polyvalvulopathie avec fuite et insuffisance valvulaire), 46 % d'ectopie du cristallin. 2 d'entre eux ont présenté une dissection aortique au cours de leur vie, 5 un pneumothorax spontané, 6 une hernie diaphragmatique.

82 % des patients sont décédés avant l'âge d'un an et 89 % avant l'âge de deux ans.

Les paramètres les plus fréquemment retrouvés associés à un décès plus précoce sont la dilatation aortique, l'insuffisance valvulaire et la hernie diaphragmatique. Les causes de décès étaient principalement l'insuffisance cardiaque, puis le décès peropératoire et l'insuffisance respiratoire (alors que la principale cause de décès dans les MFS classiques est la dissection aortique).

Il semble que les traitements contre l'insuffisance cardiaque ainsi que les interventions de chirurgie réparatrice de la valve mitrale se montrent souvent inefficaces, au vu de la sévérité des atteintes (18).

Selon cette même étude, il semblerait que la survenue d'un NMFS soit plus fréquemment associée à la présence de la mutation dans la région du gène *FBN1* comprise entre les exons 24 à 32.

#### 1.1.9 Prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Marfan

Comme développé précédemment, le syndrome de Marfan étant une pathologie multi-systémique, il est primordial que le patient bénéficie d'un suivi pluridisciplinaire dès que le diagnostic est posé. Cela permet le suivi de la survenue ou de l'évolution d'une atteinte et sa prise en charge optimale pour en limiter les conséquences.

Une étude de 1994 (20) s'était intéressée à l'effet des bêtabloquants (Propranolol) sur les atteintes cardiovasculaires de patients Marfan. Elle avait conclu qu'on pouvait observer deux types de bénéfices : un ralentissement de la dilatation aortique, avec une diminution du risque de dissection, ainsi qu'une diminution des troubles du rythme cardiaque retrouvés parfois dans les MFS (en lien avec le prolapsus mitral).

Les bêtabloquants sont toujours le traitement de première ligne en prévention de la dilatation et de la détérioration aortiques. Cependant plusieurs études, menées sur des cohortes de jeunes patients, s'intéressent à l'utilisation des antagonistes de l'angiotensine, seuls ou en synergie avec les bêta bloquants, pour proposer des stratégies thérapeutiques plus efficaces, notamment pour les patients dont le diamètre aortique augmente ou évolue rapidement.

Les sociétés savantes américaines de cardiologie recommandent deux échocardiographies à 6 mois d'intervalle après le diagnostic de MFS, permettant de vérifier qu'il n'y a pas d'évolution du diamètre de la racine aortique et de l'aorte ascendante (accord professionnel).

Le suivi doit être ensuite annuel, ou plus fréquent si le diamètre est supérieur à 45 mm ou s'il augmente rapidement. Un suivi régulier permet également d'adapter le traitement et vérifier sa bonne tolérance (21).

L'échocardiographie mesure l'aorte en différents points : la racine aortique (de l'anneau aortique jusqu'à la jonction sino-tubulaire, en passant par les sinus de Valsalva), l'aorte ascendante, la crosse aortique, puis les portions thoracique et abdominale de l'aorte descendante. Elle permet également d'évaluer la fonction ventriculaire systolique gauche et droite, l'aspect des valves cardiaques (la présence de prolapsus voire l'existence d'une insuffisance valvulaire). L'examen cardiologique est complété par une auscultation cardiaque et un électrocardiogramme.

Le remplacement chirurgical de la racine de l'aorte est proposé aux patients qui ont un risque accru de dissection aortique (c'est-à-dire une racine aortique  $\geq 50$  mm ou une évolution de plus de 0.5 cm par an du diamètre aortique ou un antécédent familial de dissection aortique) (21). Cela permet d'intervenir avant que les complications ne surviennent, mais de ne pas opérer trop tôt un patient qui n'en aura peut-être jamais le besoin. On tend à conserver le plus souvent possible la valve aortique (11). Le prolapsus valvulaire mitral peut également relever d'une intervention chirurgicale si nécessaire.

La prise en charge du MFS peut aussi nécessiter des interventions de chirurgie orthopédique (scolioses, déformations thoraciques), ophtalmologique (luxation cristallinienne, décollement de rétine, ...) ou viscérales (hernie inguinale,...), mais également la prescription d'antalgiques (arthrose, autres complications articulaires douloureuses) ou de prothèses/orthèses.

#### 1.1.10 Complications cardiologiques

80% des patients atteints de syndrome de Marfan présenteraient des complications cardio-vasculaires, que ce soit une dilatation aortique, une insuffisance valvulaire (aortique, mitrale ou tricuspide), un prolapsus valvulaire (avec ou sans fuite) ou une insuffisance cardiaque gauche (pouvant être liée à l'insuffisance valvulaire ou directement due à la présence de fibrilline 1 anormale dans la paroi du myocarde, pouvant donner une dilatation et une insuffisance ventriculaire gauche) (22).

La plus fréquente et par conséquent la plus pourvoyeuse de morbidité et de mortalité est la dilatation de la racine aortique (10).

La dissection aortique se déroule en plusieurs temps. La première étape est la déchirure de l'intima pouvant être provoquée par la rupture d'un vasa-vasorum

entraînant un hématome, qui en se rompant dans la lumière du vaisseau donne le point de départ de la rupture.

Fréquemment, le point de départ de la rupture aortique se trouve au niveau de l'aorte ascendante et va dans le sens antérograde (c'est-à-dire vers l'aval de l'aorte), et seulement très rarement dans le sens rétrograde (c'est-à-dire vers les sigmoïdes aortiques). Il peut également se situer au niveau de l'aorte thoracique descendante dans la portion juste en dessous de la naissance de l'artère sous-clavière gauche, donnant le plus souvent une dissection antérograde. Plus rarement la dissection peut débuter au niveau de la portion transverse de la crosse de l'aorte (avec une progression dans les sens rétrograde et antérograde) ou dans la partie basse de l'aorte thoracique descendante voire l'aorte abdominale (très rare).

La seconde étape suit directement la première : il y a constitution d'un faux chenal entre les deux couches de la média (c'est-à-dire qu'il y a un flux sanguin circulant à l'intérieur de la paroi aortique).

La dissection aortique se manifeste généralement par une douleur dorsale interscapulaire irradiant vers les lombes, ou mimant une douleur d'angor. En l'absence de traitement chirurgical, la plupart des patients décèdent de façon aiguë des suites de la rupture du faux chenal (causant un hémopéricarde ou un hémothorax ou un hémomédiastin, selon la zone de rupture), plus rarement de façon chronique (rupture retardée du faux chenal ou ischémie (membres inférieurs, reins, intestin, selon l'extension de la dissection) (23).

On différencie deux types de dissections de l'aorte en fonction de la zone concernée, selon la classification de Stanford :

- Type A : concernant l'aorte ascendante
- Type B : ne concernant pas l'aorte ascendante

Les facteurs de risque de dissection aortique sont la dilatation  $\geq 5$  cm de la racine aortique, un antécédent familial de dissection aortique, ou encore une dilatation rapide de l'aorte.

## 1.2 Syndrome de Marfan et grossesse

### 1.2.1 Système cardiovasculaire et grossesse

Durant la grossesse, le système cardiovasculaire de la femme est modifié pour conserver une bonne hémodynamique tout en faisant face aux besoins vasculaires croissants du système fœto-placentaire. Précocement on observe une augmentation du débit cardiaque (6L/minute à terme contre 4.5 à 5L/minute chez une adulte non enceinte), grâce à une hausse de la fréquence cardiaque (de 10 à 15 battements par minute en fin de grossesse) et à une vasodilatation artérielle physiologique dès le

premier trimestre. On constate également une augmentation du volume sanguin (30 à 40 % de volume plasmatique et 18 % de volume érythrocytaire supplémentaires en fin de grossesse). La tension artérielle a tendance à diminuer du premier trimestre jusqu'à un minimum vers 24-28 SA pour ré-augmenter et atteindre la tension artérielle basale à terme. Enfin, le volume du ventricule gauche augmente.

Lors de l'accouchement, on voit augmenter le débit cardiaque de 15 % et la tension artérielle de 10% (24).

### 1.2.2 Effets de la grossesse sur la maladie de Marfan

De façon générale, la grossesse est un facteur de risque de dissection aortique car, en plus des variations hémodynamiques, il y a modification de la structure de la paroi aortique par différents mécanismes : les estrogènes diminuent la fixation du collagène dans la média du vaisseau, l'élastine circulante peut dissocier les lames élastiques de l'aorte, et la relaxine, hormone augmentée pendant la grossesse, entraîne une diminution de la synthèse du collagène, rendant l'aorte plus fragile qu'en dehors de la grossesse. La grossesse représente, au sein de la population générale, une situation à plus haut risque de dissection aortique (22) (25). Les risques de dilatation importante et de dissection sont maximaux en fin de grossesse, à l'accouchement et dans la semaine suivant l'accouchement (26).

Les patientes souffrant d'un syndrome de Marfan voient donc leur risque de dilatation et de dissection aortique d'autant plus augmenté que leur aorte est déjà fragilisée par leur pathologie. C'est la partie ascendante de l'aorte qui est la plus sujette à la dissection, en dehors comme pendant la grossesse (27).

Lors d'un accouchement par voie basse, la douleur, l'activité musculaire (utérine) puis les efforts expulsifs font varier la tension artérielle et la fréquence cardiaque (augmentant le débit cardiaque). La volémie est également augmentée (remplissage vasculaire périphérique, échanges utéroplacentaires augmentés).

L'analgésie péridurale ou la rachianesthésie peuvent être compromises du fait de possibles ectasies de la dure-mère que l'on retrouve chez 40% à 95 % des patientes atteintes de syndrome de Marfan, cependant on retrouve peu d'études traitant de la question. L'analgésie péridurale, en plus des effets antalgiques souhaités, a une action hypotensive, intéressante pendant le travail car elle limite les pics tensionnels pouvant être à l'origine de complications cardiaques (28).

La grossesse peut également augmenter le risque de fuite mitrale, pouvant avoir pour conséquences une arythmie supra-ventriculaire voire une insuffisance cardiaque, notamment si la patiente présentait déjà une fuite mitrale bénigne à sévère avant la grossesse. C'est la raison pour laquelle on ne mesure pas seulement le diamètre aortique pendant la grossesse mais que l'on étudie toute la fonction cardiaque (fonction ventriculaire gauche et droite, fonctionnement valvulaire,...).

Les études sur le MFS pendant la grossesse ne rapportent pas assez de cas pour pouvoir généraliser de façon certaine les observations faites. Cependant les différents travaux que l'on peut retrouver au sujet du MFS pendant la grossesse convergent vers le même type de conclusions quant aux complications cardio-vasculaires.

En 1981, une étude de Pyeritz (29) propose une étude rétrospective cas-témoin relatant les grossesses de 26 patientes atteintes de MFS (105 grossesses). Il relate 20 cas de dissections aortiques dans la littérature, dont 16 décès. Lui-même n'observe aucune dissection et un seul décès pendant la grossesse ou en post-partum. Les résultats de l'étude n'étant pas en corrélation avec les cas précédemment observés dans la littérature, il en conclut que ce sont les patientes avec une atteinte cardiaque modérée en préconceptionnel qui semblent le mieux tolérer la grossesse, sans problème particulier (toutes ses patientes avaient un diamètre aortique < 42 mm). Il ne recommande pas les grossesses chez les patientes ayant une atteinte cardiaque sévère préexistante ou si le diamètre aortique est > 40 mm, par mesure de prudence (à défaut d'avoir observé des patientes > 42 mm).

Lind et al. en 2001 (30) mènent une étude rétrospective sur 45 cas (représentant 117 grossesses) les comparant à une cohorte de femmes ayant accouché dans la même période dont les maris étaient à 69% atteints de MFS. On relève 5 cas de dissections aortiques, deux sur un MFS méconnu et trois chez des femmes ayant un diamètre aortique compris entre 40 et 45 mm. Cette étude renforce le fait que le risque de dissection aortique est plus élevé chez les patientes ayant un diamètre aortique > 40mm, et que les meilleurs facteurs prédictifs de dissection sont le diamètre aortique antéconceptionnel et la rapidité de progression du diamètre aortique pendant la grossesse. Une grossesse sans complication est par ailleurs impossible à garantir, le risque étant faible pour les diamètres ≤ 40 mm mais non nul.

Chez Meijboom et al. en 2005, il est mis en évidence par le biais d'une étude prospective comparant 66 femmes porteuses de MFS nulligestes à 61 patientes porteuses de MFS ayant eu une ou plusieurs grossesses, que le risque de dissection aortique était moindre chez les patientes ayant un diamètre de la racine aortique < 40 mm et n'ayant aucun antécédent personnel ou familial de dissection aortique. Ils ne notent aucune survenue de dissection aortique chez les patientes dont le diamètre est < 45 mm, ce qui leur permet de supposer que le risque de dissection est faible en dessous de 45 mm (25). Ils en concluent qu'un diamètre de la racine aortique ≤ 45 mm n'est pas une contre-indication à la grossesse.

Chez Pacini et al., lors d'une étude rétrospective sur 160 grossesses en 2007, on retrouve un risque de complication aortique multiplié par 4.5 pendant la grossesse. Le diamètre au-delà duquel on considère le risque de dissection élevé est 40 mm (27).

En 2011, Katsuragi et al. (31) procèdent à l'étude rétrospective de 28 grossesses dans une population de femmes japonaises atteintes de MFS. Ils observent 11 dissections aortiques pendant la grossesse ou au cours de l'année suivante, ce qui peut être

expliqué par le fait que ces grossesses se déroulaient chez des femmes particulièrement à risque (diamètre aortique médian de 45 mm, contre 35 chez les groupe n'ayant pas eu de dissection). Ils retrouvent que les facteurs de risque de dissection aortique sont un diamètre aortique > 40 mm avant ou en tout début de grossesse, un rapide accroissement du diamètre aortique durant la grossesse, des antécédents familiaux de mort subite ou de dissection aortique (ce qui concorde avec les autres études), ainsi que la présence d'anomalies valvulaires. Katsuragi évoque également la notion d'ASI (introduite par Davies et al. en 2006), qui est le rapport du diamètre des sinus de Valsalva sur la surface corporelle. Il montre que les femmes dont L'ASI est  $\geq 25\text{mm/m}^2$  en début de grossesse ont plus de risque de dissection aortique pendant la grossesse et après la naissance.

En 2014, Curry et al. effectuent une étude rétrospective cas témoins (29 grossesses chez 21 femmes, pour 116 témoins) (22). Ils rapportent 26 grossesses se déroulant sous bêtabloquants. 17% des grossesses ont connu une complication cardiaque (dont une dissection aortique, une dilatation de la racine aortique à 89mm, deux insuffisances cardiaques gauches et une insuffisance valvulaire). Quatre des cinq femmes ayant eu des complications cardiaques n'avaient pas bénéficié d'une consultation préconceptionnelle, ce qui rappelle l'importance de son rôle dans la prévention et la détection précoce des situations à risque. Trois des femmes avaient subi antérieurement à la grossesse une chirurgie de remplacement de la racine aortique. Leurs grossesses s'étant déroulées sans particularité, sans autre atteinte cardiaque associée, cela renforce donc l'idée que la chirurgie prophylactique de remplacement améliore le pronostic vital maternel hors et pendant la grossesse.

Rossiter et al. (32) en 1995 puis Meijboom et al. en 2005 (25) se sont également intéressés à l'action à plus long terme de la grossesse sur l'évolution du MFS par le biais d'études prospectives comparant la survenue de complications cardiaques chez les femmes atteintes de MFS à court et long terme, en comparant une population de femmes ayant eu une grossesse et une population de nulligestes. Ils en arrivent à la même conclusion : dans les premières années suivant la grossesse (6 ans chez Rossiter), on ne note pas de différence significative en terme de complications cardiaques ni d'évolutivité de la dilatation aortique entre les femmes atteintes de MFS ayant eu une grossesse et celles qui n'en ont pas eu. Cependant, ils observent une différence significative après 6 ans chez les femmes ayant eu une grossesse avec un diamètre préconceptionnel > 40 mm. Meijboom et al. ont noté une vitesse de croissance de l'aorte de 0.36mm/an chez les femmes malades ayant eu une grossesse et ayant un diamètre antéconceptionnel > 40 mm, et de seulement 0.14 mm/an chez les femmes malades nulligestes, ce qui est significatif. Rossiter et al. calculent qu'à 20 ans de leur grossesse, les malades ayant eu une grossesse avec un diamètre antérieur à la grossesse > 40 mm auront une augmentation de 7 mm de leur diamètre aortique, contre 3 mm pour les malades nulligestes. Les limites de leurs études sont l'absence de randomisation (le groupe de comparaison ne peut pas être considéré comme un groupe témoin, car les raisons pour lesquelles les femmes n'ont pas eu de grossesses sont variées et constituent un biais).

On observe donc que le seuil de risque élevé de dissection aortique n'est pas le même pour tous les auteurs : Le diamètre aortique limite est fixé à 40 mm et moins chez Pyeritz, Lipscomb, Lind, Rossiter et Katsuragi, et à 45 mm et moins chez Meijboom et Curry. Cependant les auteurs s'accordent sur le fait qu'il existe un diamètre aortique au-delà duquel le risque de dissection aortique augmente, et également sur les autres facteurs de risque de dissection aortique (l'évolution rapide du diamètre aortique, les antécédents familiaux de dissection aortique,...).

Chez Lind (30), on note également une tendance plus prononcée à l'instabilité pelvienne chez les patientes atteintes de MFS, se traduisant par des douleurs articulaires pelviennes pouvant nécessiter le port d'une ceinture de maintien.

Aucune de ces études ne rapporte des complications au niveau des autres systèmes touchés par le MFS (oculaire, pulmonaire,...).

### 1.2.3 Effets du syndrome de Marfan sur la grossesse

Complications maternelles : les complications maternelles sont essentiellement dues aux effets de la grossesse sur leur pathologie, ou découlent des conséquences obstétricales du MFS.

#### 1.2.3.1 Complications obstétricales :

- Fausses couches du premier trimestre :

Les différentes études de la littérature ne retrouvent pas des résultats similaires au sujet de l'augmentation des fausses couches dans le syndrome de Marfan.

En effet, Pyeritz en 1981 retrouve un taux de fausses couches spontanées du premier trimestre semblant légèrement plus important chez les patientes atteintes de MFS, que chez les patientes non malades (qu'elles aient un conjoint atteint de MFS ou non), d'environ 22% versus 6% environ. Il observe également dans le groupe Marfan que 5 femmes présentent des fausses couches précoces à répétition (c'est à dire plus de 3 FCS consécutives avec le même conjoint). Il émet l'hypothèse que la pathologie du tissu conjonctif est à l'origine de la prédisposition à la fausse couche à répétition. Hypothèse réfutée par la suite par Meijboom en 2006 (28) car les avortements spontanés observés ont lieu précocement dans la grossesse (ce qui ne semble pas en faveur d'une incompetence cervicale qui serait due à la maladie de Marfan). Après avoir éliminé ces cinq patientes de la cohorte, le taux de fausses couches précoces chez les femmes atteintes de MFS ne semble pas significativement différent des femmes non malades. Meijboom et al. en 2006 font la même observation.

Rossiter et al. (32) en 1995, de même que Lind et al. (30) en 2001 ne retrouvent pas un taux significativement plus élevé de fausses couches spontanées du premier trimestre chez les patientes atteintes du syndrome de Marfan que chez les patientes du groupe « témoin » (dont 69 % des conjoints sont atteints du MFS).

On peut le constater, les auteurs n'abondent pas tous vers la théorie que le syndrome de Marfan prédispose aux fausses couches précoces. Ceci peut être expliqué par les nombreux biais rencontrés dans ces études, et notamment le faible nombre de cas qui ne permet pas de tirer des généralités des observations faites.

- Fausses couches tardives :

Lind et al. (30) en 2001 retrouvent 4 fausses couches tardives sur les 117 grossesses de sa cohorte cas. 3 des 4 fausses couches concernaient une même femme, chez qui une incompetence cervicale a été mise en évidence. Ils en concluent que le risque de fausse couche tardive ne semble pas plus élevé chez les patientes atteintes de MFS. Les autres auteurs ne mettent pas non plus en évidence une augmentation du taux de fausses couches tardives chez les patientes malades.

- Accouchements prématurés (22-37 semaines d'aménorrhée) :

Lipsomb et al. (33) ainsi que Lind et al. (30) ne trouvent pas d'augmentation significative des accouchements prématurés chez les femmes atteintes de MFS. Lind et al. relèvent même que les accouchements prématurés semblent plus fréquents dans la population de patientes **non atteintes** par le syndrome de Marfan.

Meijboom et al. en 2006, lors une étude rétrospective sur 142 grossesses chez 63 femmes atteintes de MFS (28), observent que le syndrome de Marfan serait associé à plus d'accouchements prématurés (15% pour une prévalence attendue de 10% environ). Ils mettent également en lumière que le taux de prématurité est plus important chez les patientes connues porteuses de MFS que chez les patientes dont le diagnostic a été posé après la grossesse (cela est dû en partie à la prématurité induite pour des raisons cardiovasculaires maternelles, qui représente près de 50% des cas de prématurité).

Encore une fois il n'y a pas de consensus entre les auteurs, ce qui ne permet pas de conclure à un lien probable entre le syndrome de Marfan et la prématurité.

- Mort fœtale in utero :

Lind et al. (30) observent une mort fœtale in utéro dans le groupe contrôle contre deux dans le groupe de cas, toutes trois sans étiologie retrouvée, ce qui ne semble pas selon eux abonder vers l'idée que le MFS est un facteur de risque de mort in utéro. Les autres auteurs ne trouvent pas non plus de lien évident entre le syndrome de Marfan et une augmentation des décès fœtaux in utéro.

- Césariennes :

Lind et al. (30) ne relèvent pas de différence significative entre le taux de césariennes du groupe cas et celui de la population générale (6 % de césarienne dans le groupe cas contre 10 % dans la population générale à cette époque).

Meijboom en 2006 retrouve quant à lui un taux plus important de césariennes programmées (à des fins cardio-protectrices essentiellement, par crainte des complications) chez les patientes connues comme malades de Marfan au moment de la grossesse en comparaison avec le taux observé chez les patientes diagnostiquées comme porteuses de MFS après la grossesse. Ils n'apportent aucune preuve que la césarienne programmée est plus bénéfique en termes de prévention des complications versus l'accouchement par voie basse, et recommandent donc une conduite à tenir au cas par cas, non systématisée.

- Extractions instrumentales :

Lipscomb et al. (33) ne semblent pas noter d'augmentation des extractions instrumentales chez les patientes malades accouchées par voie basse.

Meijboom et al. en 2006 retrouvent un taux plus élevé d'extractions instrumentales chez les femmes connues atteintes de MFS avant la grossesse versus les femmes diagnostiquées après (pour les mêmes raisons que les césariennes programmées, par crainte des complications cardio-vasculaires). La pratique d'extractions instrumentales préventives semble très variable selon les équipes médicales.

- Hémorragie du post-partum :

Lipscomb et al. en 1997 (33), de même que Lind et al. (30) ne semblent pas observer de hausse significative du taux d'hémorragie post-partum chez les patientes malades. Cependant ces derniers fixent le seuil d'hémorragie post-partum à une perte sanguine  $\geq 1000$  ml, ce qui peut biaiser notre interprétation de ce résultat, car le CNGOF établit l'hémorragie post-partum comme une perte  $\geq 500$  ml.

- Rupture prématurée des membranes :

Lind et al. (30) ne relèvent pas significativement plus de ruptures prématurées des membranes chez les patientes malades. Cependant le travail de Meijboom et al. en 2006 (28) semblait montrer une tendance à la rupture prématurée des membranes chez les patientes malades, en comparaison avec le taux attendu dans la population générale (5% versus 1%, ce qui semble significatif). Ils retrouvent également que dans 50% des cas de rupture prématurée des membranes concernaient des enfants s'étant révélés atteints de syndrome de Marfan, ce qui interroge sur un possible lien entre les deux (fragilité du tissu conjonctif foeto-placentaire).

- Déclenchement artificiel du travail, dystocies de présentation, pré-éclampsie ou autres pathologies obstétricales :

Lind et al. (30) ne retrouvent pas significativement plus de pré-éclampsie, de déclenchement artificiel du travail ou de dystocie de présentation dans la population cas. C'est vers cette conclusion que tendent également les autres auteurs. Meijboom et al. en 2006 ajoutent que le taux de pré-éclampsie semble moins élevé chez les

patientes connues malades de MFS avant la grossesse que chez les patientes diagnostiquées après la grossesse (et interrogent le lien possible avec la prise de traitements bêta bloquants).

### 1.2.3.2 Complications fœtales et néonatales

- Petit poids pour l'âge gestationnel :

Pyeritz (29) retrouve une tendance au petit poids pour l'âge gestationnel chez les nouveau-nés de patientes malades (11% versus 6% dans le groupe contrôle), sans pour autant que cela se révèle significatif. Rétrospectivement, il semble que les enfants s'étant révélés atteints de syndrome de Marfan plus tard dans l'enfance n'étaient pas de plus petit poids pour l'âge gestationnel que les enfants sains. Cependant cette tendance semble confirmée par les recherches d'autres auteurs comme Lind et al. en 2001, et Meijboom et al. en 2006 (avec cependant la présence de biais tels que la consommation tabagique et la prise de traitements bêtabloquants).

- Effets des bêtabloquants sur le fœtus/nouveau-né :

En 2014, Ersboll et al. (34) effectuent une étude rétrospective comparant la croissance fœtale chez un groupe de 51 cas de femmes ayant une pathologie cardiaque chronique (entre autres plusieurs syndromes de Marfan) exposées pendant au moins deux semaines à un traitement bêta bloquant pendant leur grossesse, à un groupe de 124 femmes ayant une cardiopathie chronique non traitée pendant la grossesse et à une cohorte de 627 femmes issues de la population générale, en bonne santé. Le poids fœtal estimé était comparé au poids fœtal attendu pour l'âge gestationnel. Au sein de la population atteinte de cardiopathies, il semble que le taux de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) soit significativement plus élevé chez les patientes ayant reçu un traitement bêtabloquant (29% versus 15%, et 14% chez les femmes issues de la population générale, ce qui est comparable au taux retrouvé chez les femmes non-traitées). Et d'autant plus que le traitement est de longue durée. Cette influence des bêtabloquants semble indépendante de tous les autres facteurs favorisant le PAG (tabagisme, BMI élevé,...). La limite apportée à cette étude est la grande diversité des cardiopathies étudiées ainsi que la sévérité variable de l'atteinte qui peut jouer également sur le PAG.

Chez Falkay et al. en 1994, les bêtabloquants cardio-sélectifs (récepteurs  $\beta_1$ ) comme l'Aténolol et le Métoprolol semblent altérer les échanges utéroplacentaires et être plus vecteurs de PAG que les  $\alpha\beta$ -bloquants comme le Labétalol.

En 2003, une méta-analyse menée par Tabascova et al. (35), basée sur 12 études intéressant les effets de l'Aténolol sur la grossesse, montre que ce bêtabloquant est associé à une augmentation des retards de croissance intra-utérins, des PAG et des hypotrophies placentaires, confirmant chez l'homme ce qui avait déjà été prouvé chez l'animal.

Pour le nouveau-né, les risques liés à l'utilisation de bêtabloquants pendant la grossesse découlent d'une part des conséquences d'un faible poids de naissance/retard de croissance in utéro (hypothermie, hypoglycémie,...ainsi que des troubles à plus long terme comme les difficultés d'apprentissage et l'hyperactivité). Les bêtabloquants sont également un facteur de risque d'hypoglycémie néonatale et de bradycardie dans les premières heures de vie. Ces effets peuvent durer plusieurs jours, selon la demi-vie du médicament.

- Mauvaise adaptation à la vie extra-utérine :

Lind et al. (30) ne notent pas une moins bonne adaptation à la vie extra utérine chez les enfants des patientes atteintes de MFS. Il semble par ailleurs que les enfants ayant été diagnostiqués porteur de MFS par la suite présentaient plus d'hypotonies néonatales.

- Décès néonataux :

Chez Meijboom et al. en 2006, sur les 7 décès néonataux observés, 4 sont dus à la prématurité.

Aucune de ces études ne rapporte la survenue d'un syndrome de Marfan néonatal.

#### 1.2.4 Transmission du syndrome :

54 % des nouveau-nés issus de l'étude de Lipscomb et al. (33) se sont révélés atteints du syndrome de Marfan, en corrélation avec les 50% théoriques attendus (proportion retrouvée également chez Meijboom). Aucune des patientes n'avait souhaité effectuer une recherche de MFS chez les foetus.

Comme il s'agit d'une pathologie à transmission autosomique dominante, l'enfant a, par définition, 50% de risque d'être porteur de la mutation. Chez les enfants atteints, le diamètre aortique est généralement normal à la naissance mais peut augmenter durant les 10 premières années de vie, ce qui nécessite une surveillance échocardiographique du diamètre aortique au moins une fois par an, en les comparant aux résultats attendus sur une aorte normale chez un enfant du même âge (36)

Le couple peut bénéficier d'analyses prénatales sur l'embryon ou le foetus, dans la mesure où la mutation a été identifiée chez l'un des parents. Le couple peut faire ce choix par rapport au vécu personnel de la maladie, de l'impact qu'elle a sur leur vie, ou encore vis-à-vis d'une histoire familiale de la maladie difficile (notamment un premier enfant malade). C'est une décision personnelle appartenant au couple, informé de façon libre et éclairée, après un conseil génétique.

- Le diagnostic prénatal

Il s'agit d'analyser un prélèvement (au mieux les villosités choriales) à la recherche de la mutation. Si la mutation est retrouvée chez l'embryon ou le fœtus, une interruption médicale de grossesse peut être proposée, car la maladie de Marfan est considérée comme pouvant être particulièrement grave (grande variabilité phénotypique) et incurable à l'heure actuelle (à noter toutefois les risques liés à une multiplication des grossesses chez une patiente malade et à l'avancement de l'âge de conception). Les délais moyens de résultats sont d'environ quinze jours (37).

- Le diagnostic préimplantatoire

C'est une méthode diagnostique qui permet de sélectionner un embryon exempt d'une maladie génétique, d'une anomalie chromosomique ou d'une maladie liée au sexe chez un couple à risque (et seulement de cette anomalie selon la législation française). Il s'agit de réaliser une fécondation in vitro avec biopsie d'une ou deux cellules vers le troisième jour et une analyse par PCR du gène intéressé (avec toutefois risque d'allèle drop out, c'est-à-dire qu'un des deux allèles n'est pas amplifié par la PCR et peut conduire à croire que l'embryon est sain).

L'analyse doit être faite rapidement pour que l'embryon puisse être transféré au cinquième jour. Ce parcours est très long (minimum deux ans), sans garantie de réussite (environ 20% de réussite à chaque DPI), mais permet aux couples qui le souhaitent de ne pas passer par la douloureuse étape de l'interruption médicale de grossesse. Le couple doit constituer un dossier de demande qui sera examiné par le CPDPN.

Selon le rapport de l'agence de biomédecine, en 2011, 6 demandes de DPI pour un syndrome de Marfan ont été faites et 4 ont été acceptées.

Il y a actuellement quatre centres pratiquant le DPI en France (Paris, Montpellier, Strasbourg et Nantes (depuis 2013)).

### 1.2.5 Recommandations pour le suivi de la grossesse (Annexe III).

Le niveau de preuve est faible des études réalisées sur les grossesses des femmes atteintes de MFS est faible (C) car c'est une pathologie rare pendant la grossesse. Néanmoins, les observations faites ont permis de formuler des recommandations pour le bon suivi de ces femmes enceintes et de leurs nouveau-nés.

Le CNGOF et l'agence de biomédecine ont émis en 2010 (ainsi que la société européenne de cardiologie en 2011 (26)), en accord avec les sociétés françaises de cardiologie, de chirurgie cardiovasculaire, de gynécologie-obstétrique, d'anesthésie-réanimation et de médecine périnatale, des recommandations en rapport avec le suivi de la grossesse chez les patientes porteuses d'un MFS (ou apparenté) pour déceler et prévenir les complications (37).

- Avant toute grossesse

La patiente chez qui l'on découvre un syndrome de Marfan doit bénéficier d'une consultation multidisciplinaire, dans le but de faire le bilan complet des signes cliniques. Elle recevra également une information sur le risque de transmission à la descendance de la maladie ainsi que les problèmes éventuels posés par une grossesse.

Les patientes ayant une racine aortique de diamètre inférieur à 40 mm ont 1% de risque de dissection aortique ou de développer une complication cardiaque grave durant la grossesse. Le risque de dissection au-delà de 40 mm est plus important.

Pour les patientes dont le diamètre aortique est compris entre 40 et 45 mm, il faut prendre en compte les autres facteurs de risque de dissection aortique (antécédent familial de dissection aortique, croissance rapide du diamètre aortique) avant d'autoriser une grossesse.

Les données sur les patientes dont le diamètre aortique est supérieur ou égal à 45 mm sont faibles, il n'est donc pas recommandé d'envisager une grossesse.

Une patiente porteuse d'une valve mécanique ou ayant un antécédent de dissection aortique se voit déconseiller une grossesse.

Un antécédent de chirurgie de remplacement prophylactique de la racine aortique n'est pas une contre-indication à la grossesse.

- En cas de projet parental

Il convient de refaire une information sur le risque de transmission à la descendance. La patiente et son conjoint pourront rencontrer un généticien, ainsi qu'un psychologue si besoin est.

De plus il est recommandé d'effectuer un bilan cardiologique et une échographie cardiaque (plus ou moins complétée par une IRM ou un scanner si l'image échographique est imparfaite). Le cardiologue validera la possibilité de grossesse selon les résultats du bilan, en accord avec les recommandations précédemment citées.

Le CNGOF encourage également un bilan gynécologique et obstétrical avec un gynécologue-obstétricien qui fera les vérifications standards et se mettra en lien avec tous les intervenants du suivi de la patiente. Le médecin évaluera également la possibilité (et selon le souhait des parents) de diagnostic prénatal.

Il peut également être intéressant de pratiquer une imagerie du rachis, permettant d'évaluer précocement la possibilité d'une analgésie/anesthésie locorégionale (recherche d'une ectasie durale).

- Pendant la grossesse

La grossesse doit être suivie dans un établissement habilité à suivre des grossesses à haut risque. Ce suivi doit se faire de manière multidisciplinaire et en lien avec le

centre de référence du syndrome de Marfan ou le centre de compétences auquel est rattachée la patiente (toute grossesse chez une patiente porteuse de MFS doit être signalée).

- Au niveau cardiologique

Il est recommandé d'effectuer une échographie cardiaque à la fin des premier et deuxième trimestres, ainsi qu'une par mois au troisième trimestre (période de risque accru de dissection aortique).

La grossesse doit se dérouler sous traitement bêtabloquant à la dose efficace la plus faible possible, en accord avec l'obstétricien.

- Au niveau obstétrical

Une consultation mensuelle est recommandée, avec éventuellement mesure cervicale (vis-à-vis du potentiel risque d'accouchement prématuré). La présence de traitement bêtabloquant justifiera une surveillance Doppler ainsi que de la croissance fœtale plus accrue.

La nécessité d'une surveillance anténatale par une sage-femme libérale (enregistrement du rythme cardiaque fœtal,...) est laissée à l'appréciation du praticien.

Le terme et la voie d'accouchement seront décidés en fonction des conditions obstétricales et cardiologiques. Il peut être judicieux de limiter la durée du troisième trimestre car c'est la période la plus à risque de dissection aortique, mais rien ne justifie une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée si la situation est stable.

L'accouchement aura lieu de préférence dans un centre pratiquant la chirurgie cardiaque, notamment s'il existe des complications cardiologiques maternelles.

On pourra envisager une naissance par voie basse si le diamètre aortique est de moins de 40 mm, dans la mesure où l'analgésie péridurale est possible, et l'on proposera facilement une extraction instrumentale pour limiter la durée et la puissance des efforts expulsifs. Sinon une césarienne sera pratiquée.

Le CNGOF ne recommande pas l'antibioprophylaxie de l'endocardite en systématique même chez les patientes porteuses de valvulopathie.

- Au niveau anesthésique

Il est recommandé de pratiquer une consultation précoce d'anesthésie (si non fait en antéconceptionnel) pour évaluer la possibilité d'anesthésie locorégionale, et la compléter par une imagerie rachidienne si besoin.

Quelle que soit la voie d'accouchement, il faudra limiter au plus les variations tensionnelles pour éviter de solliciter l'aorte fragilisée.

- Au niveau pédiatrique

Lors de la naissance, le pédiatre doit être informé de la pathologie maternelle ainsi que de la prise de bêtabloquants.

Les bêtabloquants ayant un passage dans le lait plus ou moins important, l'allaitement maternel n'est pas recommandé en cas de poursuite du traitement bêtabloquant (39). Si l'allaitement maternel est un souhait de la patiente, il faudra rediscuter d'un éventuel changement de traitement avec le cardiologue.

- En post-partum

Une échographie cardiaque sera recommandée dans le mois suivant l'accouchement. Puis une surveillance annuelle est préconisée.

La surveillance gynécologique post-partum sera la même qu'une patiente non malade.

En matière de contraception, il n'existe pas de contre-indication à la contraception hormonale si la patiente atteinte de MFS est par ailleurs en bonne santé. Selon l'annexe de l'HAS en 2013 sur la contraception des femmes à risque cardiovasculaire, il existe une contre-indication relative à l'utilisation des dispositifs intra-utérins chez les patientes porteuses de valvulopathie, par rapport au risque d'endocardite. Ce moyen de contraception sera à discuter au cas par cas avec le gynécologue et le cardiologue.

- Cas particuliers

Si l'on observe chez la patiente un accroissement de la dilatation aortique supérieur à 10%, elle doit être hospitalisée dans le service de grossesses à haut risque. On pratiquera une césarienne si l'enfant est viable, dans le cas contraire on renforcera le traitement bêtabloquant chez la patiente, avec une mise au repos.

En cas de dissection aortique aiguë, deux cas de figure sont possibles. Si l'âge gestationnel est de moins de 25 semaines d'aménorrhée, on pratiquera une chirurgie aortique en urgence sous circulation extracorporelle, avec un risque majeur de décès pour la mère et l'enfant. Après 25 semaines d'aménorrhée, on effectuera une césarienne en urgence suivie immédiatement d'une réparation de la racine aortique.

## 2 DEUXIEME PARTIE : PROTOCOLE DE RECHERCHE ET PRESENTATION DES RESULTATS

### 2.1 Problématique de cette étude

Comment faut-il organiser le suivi des femmes enceintes atteintes du syndrome de Marfan pour leur garantir la prévention et la prise en charge précoce des complications, tout en assurant le meilleur pronostic fœtal ?

### 2.2 Hypothèses

A partir des données extraites de la littérature, nous avons formulé des hypothèses qui nous ont guidés dans l'extraction de nos données.

- La grossesse augmente le risque de dilatation aortique, et notamment si le diamètre aortique préconceptionnel est  $\geq 40$  mm, et cela conditionne la survenue de complications aortiques.
- La prévention par bêtabloquants ainsi que la surveillance rapprochée semble diminuer les complications cardiologiques maternelles.
- Le syndrome de Marfan semble augmenter les complications obstétricales telles que les fausses couches, les menaces d'accouchement prématuré et les ruptures prématurées des membranes.
- Il semble y avoir plus de naissances par césarienne dans la population de femmes atteintes de syndrome de Marfan et notamment si le diamètre aortique est  $> 40$  mm.
- Il ne semble pas y avoir plus de déclenchement artificiel du travail.
- Il semble y avoir plus de nouveau-nés de petits poids pour l'âge gestationnel chez ces patientes.

### 2.3 Objectifs de cette étude

- Savoir évaluer les conditions cardiologiques permettant d'autoriser une grossesse
- Connaitre les modalités de prise en charge des patientes atteintes de syndrome de Marfan, enceintes ou souhaitant une grossesse, afin de garantir un suivi multidisciplinaire adapté et de diminuer les complications materno-fœtales.
- Connaitre les risques fœtaux liés aux bêtabloquants et aux risques obstétricaux et organiser une surveillance adaptée.
- Adapter les conduites à tenir pendant la grossesse, l'accouchement et dans le post-partum en fonction des paramètres maternels, obstétricaux et fœtaux.

### 2.4 Méthodologie

Une étude rétrospective de cas a été réalisée, sur 14 patientes atteintes du syndrome de Marfan (représentant 17 grossesses), suivies au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, entre janvier 2006 et janvier 2016. Une des patientes (représentant une grossesse) a été éliminée de la cohorte après que le diagnostic de MFS a été écarté (à la suite de sa grossesse). Les patientes de ce groupe ont toutes donné naissance à des enfants vivants de plus de 24 SA. Le nombre final de cas s'élevait donc à 13 patientes représentant 16 grossesses.

Toutes les patientes avaient été diagnostiquées comme atteintes du syndrome de Marfan avant leur grossesse et ont bénéficié du suivi particulier au MFS durant leur grossesse.

3 des grossesses ont eu lieu avant et les 13 autres après l'émission des recommandations pour le suivi des syndromes de Marfan pendant la grossesse par le CNGOF, en 2010.

Nous avons réalisé une grille de critères (Annexe IV) permettant le de recueil des données, extraites des dossiers cardiologiques et obstétricaux du CHU de Nantes, mais également des dossiers médicaux d'autres centres hospitaliers (pour les patientes ayant été suivies dans plusieurs structures).

Nous avons classé ces critères en plusieurs catégories :

- Données générales (âge, mensurations)
- Antécédents médicaux, chirurgicaux et gynécologiques
- Eléments concernant le syndrome de Marfan (âge de découverte, identification de la mutation, manifestations de la maladie, antécédents familiaux)
- Antécédents obstétricaux
- Eléments concernant la grossesse (consultation préconceptionnelle, obtention de la grossesse, déroulement de la grossesse sur les plans obstétrical et cardiologique, complications éventuelles et suivis spécifiques, traitements reçus, consultation anesthésique, terme et voie d'accouchement, éventuelles complications de l'accouchement et du post-partum immédiat, état du nouveau-né, état de santé maternel dans le post-partum)
- Etat de santé actuel de la mère et de l'enfant si connu

## 2.5 Difficultés et limites de cette étude

La principale limite de cette étude réside dans le nombre très faible de cas (16 grossesses pour 13 patientes) sur un intervalle de 10 ans seulement.

D'autre part nous nous sommes heurtés au manque de données : caractère rétrospectif de l'étude, dossiers incomplets, patientes n'étant plus suivies au CHU de Nantes ou ne s'étant pas présentées à leur consultation, difficultés d'obtention des renseignements dans les structures externes au CHU etc.

Enfin, les critères de diagnostic du syndrome de Marfan ayant été modifiés en 2010, seule une patiente a été diagnostiquée selon ces nouveaux critères.

## 2.6 Résultats

### 2.6.1 Résultats généraux

- Les femmes avaient en moyenne 30 ans au moment de leur(s) grossesse(s) [23-40].
- Le poids moyen était de 74 kg [47-117] et la taille moyenne de 179 cm [169-186].
- L'Indice de masse corporelle moyen était de 23.5 [15-41].
- Trois femmes étaient tabagiques avant et deux le sont restées pendant les grossesses (<10 cigarettes par jour).
- Les femmes étaient toutes d'origine d'Europe du Nord.

- Une des patientes était cousine germaine avec son conjoint

### 2.6.2 Antécédents obstétricaux avant la première grossesse suivie au CHU de Nantes

- Pour notre cohorte de patientes, les fausses couches spontanées du premier trimestre représentaient 31 % des grossesses.
- 23 % des patientes (n=3) avaient déjà accouché par les voies naturelles (2 enfants nés à terme par voie basse spontanée et un enfant né à 35 SA par forceps, tous eutrophes).
- 1 patiente avait subi une interruption médicale de grossesse à 16 SA pour cytopathie mitochondriale fœtale (fœtus porteur homozygote d'une mutation du gène *POLG*). Elle avait auparavant donné naissance à un enfant à 33 SA par césarienne pour retard de croissance intra-utérin, décédé par la suite de cytopathie mitochondriale à 6 mois de vie.
- 1 patiente avait subi une césarienne à 33 SA+ 5 jours pour retard de croissance intra-utérin et inversion des rapports cérébro-placentaires.
- 1 patiente avait eu une césarienne à terme pour contre-indication aux efforts expulsifs.
- 1 patiente avait bénéficié d'une interruption volontaire de grossesse.
- 4 patientes étaient nulligestes.
- Au total, 23 % des patientes (n=3) avaient un utérus cicatriciel.

### 2.6.3 Antécédents médicaux et chirurgicaux sans lien avec la maladie de Marfan, connus avant les grossesses étudiées

Numéro de la patiente	Antécédent
1	Hypertension artérielle essentielle sous Olmetec ®
3	Syndrome du QT long
4	Arythmie ventriculaire et supraventriculaire sans insuffisance cardiaque
5	Colectomie totale avec anastomose iléo-anale et stomie latérale sur rectocolite hémorragique
7	Porteuse d'un anticorps antiplaquettaire IIb IIIa donnant une thrombopénie (découverte en tout début de sa grossesse).
8	Appendicectomie.
9	Porteuse d'une mutation hétérozygote du gène <i>POLG</i> , ainsi que son conjoint, responsable à l'état homozygote de cytopathie mitochondriale.
11	Tachycardie jonctionnelle
13	Maladie de Verneuil (pathologie dermatologique) Diabète de type 2 sous régime puis insuline dans un contexte d'obésité morbide (BMI à 41) Glaucome bilatéral traité par collyre Bradycardie sinusale

Tableau 1: Antécédents médicaux et chirurgicaux

## 2.6.4 Antécédents gynécologiques (frotti cervico-utérin, contraception...)

- 76 % des femmes avaient un frotti cervico-vaginal de moins de trois ans normal au début de leur grossesse. 24% des dossiers ne contenaient pas ce renseignement.
- 38.4 % des femmes étaient sous contraception œstro-progestative avant la grossesse, 7.5 % sous implant progestatif, 7.5 % n'avaient pas de contraception, et 46.1 % des dossiers ne contenaient pas cette information.

## 2.6.5 Caractéristiques du syndrome de Marfan chez les patientes du groupe

### 2.6.5.1 Manifestations systémiques du syndrome de Marfan avant la grossesse

#### **Manifestations cardiologiques**

- Dilatation de la racine aortique

Nous avons choisi de considérer chaque grossesse comme un cas, par conséquent nous avons pris en compte le diamètre aortique avant chaque grossesse (16 diamètres pour 13 patientes).

- Dilatation de la racine aortique au niveau des sinus de Valsalva > 40 mm : 10 patientes sur 13. La dilatation moyenne dans ce groupe était de 41.7mm [41 – 43].
  - Dilatation de la racine aortique au niveau des sinus de Valsalva entre 35 et 40 mm : 2 patientes sur 13, respectivement 37 mm et 38 mm. La dilatation moyenne dans ce groupe était de 37.5 mm.
  - 2 patientes sur 13 n'avaient pas de dilatation aortique au niveau des sinus de Valsalva (30 mm pour les deux).
  - 1 patiente, ayant subi un remplacement de l'aorte ascendante, n'a pas été prise en compte dans le calcul de ces moyennes.
  - La dilatation moyenne de la racine aortique était de 38.7 mm [30-43].
- Autres manifestations cardiologiques
    - Insuffisance mitrale minime : 4 patientes sur 13.
    - Insuffisance aortique minime : 2 patientes sur 13, dont l'une ayant également une insuffisance mitrale dans un contexte d'hypertension artérielle essentielle.

- Dilatation ventriculaire gauche : 1 patiente sur 13, également porteuse d'un syndrome du QT long.
- 28.6 % de ces anomalies étaient retrouvées dans le groupe de patientes dont le diamètre aortique était > 40 mm, 28.6 % dans le groupe avec un diamètre aortique compris entre 35 et 40 mm, et 43 % chez les patientes dont le diamètre aortique était < 35 mm.
- Chirurgie prophylactique de remplacement de la racine aortique : 1 patiente sur 13, intervention programmée après découverte d'une racine aortique dilatée à 54 mm, 6 ans avant la grossesse.

### **Manifestations oculaires**

- Ectopie cristallinienne nécessitant une chirurgie de remplacement d'un ou des deux cristallins : 2 luxations et 1 subluxation.
- Cornée plate : 1 patiente.
- Myopie : 4 patientes.
- Décollement de rétine : 1 patiente.

### **Manifestations squelettiques**

- Scoliose : 4 patientes.
- Ectasie durale : 1 patiente.
- Pectus carinatum : 3 patientes.

### **Autres systèmes**

- Pneumothorax spontané : 1 patiente (7.6%)

#### **2.6.5.2 Recherche génétique moléculaire**

- 7 patientes sur 13 avaient eu une mutation retrouvée sur le gène *FBN1* dont 5 après la grossesse ou entre deux grossesses.
- 1 patiente avait une mutation découverte sans autre renseignement dans le dossier.
- 2 patientes étaient en cours de recherche génétique.
- 1 patiente n'a pas souhaité effectuer de recherche de génétique moléculaire.
- Chez une des femmes avaient été explorés les gènes *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2* et le gène de l'ectopie cristallinienne familiale sans aucune mutation retrouvée. Le diagnostic de syndrome de Marfan n'avait pas pu être posé avec certitude (manifestations dans plusieurs systèmes mais pas de dilatation aortique), mais la patiente est considérée comme atteinte jusqu'à preuve du contraire.

- Nous n'avions aucun renseignement à ce sujet pour l'une des patientes.

#### 2.6.5.3 Antécédents familiaux de syndrome de Marfan

Il n'était pas précisé dans les dossiers médicaux si les apparentés malades étaient porteurs de la mutation (lorsqu'elle était connue), ni si les diagnostics étaient suspectés ou avérés. Il n'était pas toujours mentionné quels étaient les signes d'appel diagnostiques chez ces apparentés (les plus fréquemment retrouvés étaient la grande taille, le morphotype marfanoïde, la dilatation et la dissection aortique).

- Pour 3 patientes, il s'agit probablement d'une forme sporadique du MFS car elles n'avaient aucun apparenté malade connu.
- 3 patientes avaient un apparenté atteint de syndrome de Marfan.
- 6 patientes avaient au moins 2 apparentés atteints de syndrome de Marfan.
- 1 patiente était adoptée.

#### 2.6.5.4 Signes d'appel diagnostiques

- Le principal signe d'appel évoqué est la présence d'une dilatation de la racine aortique (61.5%) associée dans 75 % des cas à un antécédent familial de MFS.
- Les autres signes d'appel sont la grande taille, le morphotype marfanoïde, les manifestations oculaires et ostéo-articulaires, associés dans 69% des cas à une forme familiale de MFS (tous signes confondus).
- Une des patientes ayant été suivie en Bretagne, nous n'avons pas pu connaître les signes d'appels diagnostiques de syndrome de Marfan chez elle.

#### 2.6.5.5 Age moyen de diagnostic

- L'âge moyen de diagnostic était de 15 ans [7-32 ans].
- Chez 5 patientes l'âge du diagnostic n'était pas renseigné dans le dossier.

### 2.6.6 Suivi obstétrical des grossesses de l'étude

#### 2.6.6.1 Déroulement de la grossesse

- 94 % des grossesses avaient été obtenues de manière spontanée (15 grossesses) et 1 grossesse est survenue après induction de l'ovulation.
- 100 % des grossesses étaient uniques (on note toutefois une grossesse initialement gémellaire bichoriale biamniotique avec lyse précoce d'un embryon).

- 100 % des grossesses étaient planifiées ; toutes les patientes avaient reçu l'accord du cardiologue (et des autres spécialistes les suivant) avant de débuter une grossesse.
- 3 femmes ont bénéficié d'un diagnostic anténatal lors de leur grossesse, mais aucune pour une recherche de mutation pour la maladie de Marfan (1 pour un risque combiné de trisomie 21 au 2<sup>ème</sup> trimestre de 1/205, 1 pour une recherche de mutation du gène *POLG* et 1 pour une recherche étiologique de hernie diaphragmatique). Toutes les analyses effectuées se sont révélées normales. Il est à noter qu'aucune des patientes dont la mutation pour le MFS était connue n'a souhaité effectuer de diagnostic anténatal chez leur fœtus.
- Le terme moyen de la première consultation obstétricale était d'environ 12 SA [6 SA-16 SA].
- Le suivi a été assuré dans 100 % des cas par un gynécologue-obstétricien en structure hospitalière ou en ville. Le nombre moyen de consultations de suivi était de 7 [6-8].
- Le nombre d'échographies obstétricales moyen était de 5 par femme [3-10]. Pour 11 grossesses sur 13 s'étant déroulées sous bêtabloquants, le nombre d'échographies anténatales était  $\geq 4$ .
- 75 % des grossesses ont bénéficié d'une ou plusieurs consultations dans le service de suivi intensif de grossesses au CHU.
- Dans 50 % des cas, une consultation avec un cardiopédiatre couplée à une échographie cardiaque fœtale a été réalisée. Aucune anomalie cardiologique n'a été décelée.
- 75 % des grossesses ont bénéficié d'un suivi à domicile par une sage-femme libérale (mesure de la tension artérielle et enregistrement du rythme cardiaque fœtal) à raison d'au moins une fois par semaine à partir de la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre.

- Complications obstétricales / anomalies fœtales

Type de complication	Nombre
Diabète gestationnel	2
Oligoamnios	2
Hydramnios	2
Retard de croissance intra-utérin (RCIU) / petit poids pour l'âge gestationnel (PAG)	3 (tous les 3 PAG)
Présentation du siège	2 (tous deux nés par césarienne)
Menace d'accouchement prématuré (MAP)	1
Métrorragies	2
Malformations fœtales	3

Tableau 2: Complications obstétricales

- Deux diabètes gestationnels ont été observés, l'un était bien équilibré sous régime, l'autre était déséquilibré sous insulinothérapie (et a justifié un déclenchement artificiel du travail à 40 SA).
- Nous avons également recensé deux oligoamnios du troisième trimestre, dont l'un était associé à un retard de croissance intra-utérin. Aucun des deux n'a fait l'objet d'une recherche étiologique.
- Deux hydramnios ont été observés, l'un isolé au troisième trimestre et non exploré, le deuxième associé à une hernie diaphragmatique fœtale (sans autre étiologie retrouvée) nécessitant trois amniodrainages.
- Les trois retards de croissance décelés en anténatal s'étaient manifestés par une cassure de la courbe du périmètre abdominal (2 au 10<sup>ème</sup> percentile et 1 au 3<sup>ème</sup> percentile, donnant des poids fœtaux estimés au 10<sup>ème</sup> percentile). Les Doppler utérins et fœto-placentaires étaient normaux. Le nombre moyen d'échographies était de 6, contre 5 pour le reste du groupe. Le terme moyen de naissance (environ 38 SA) était similaire au reste du groupe [35-40]. Aucun des retards de croissance n'a justifié d'hospitalisation anténatale. Une des trois patientes avait un antécédent d'accouchement prématuré à 33 SA pour retard de croissance intra-utérin (a priori d'origine vasculaire). Les trois femmes étaient sous traitement bêtabloquant durant leur grossesse (2 sous Bisoprolol et 1 sous Aténolol).

- L'état de santé d'une des patientes a nécessité 25 jours d'hospitalisation dans le service de grossesses à haut risque pour métrorragies à 27 SA sur hématome marginal (avec un placenta bipartita non bas inséré). Cette grossesse s'est également compliquée d'une angoisse majeure suite à la découverte d'une hernie diaphragmatique fœtale gauche avec estomac, foie et anses intestinales en place, sans anomalie caryotypique, associée à un hydramnios.
- Pour la seconde patiente ayant souffert de métrorragies, il s'agissait de saignements sans étiologie retrouvée, en fin de grossesse, ayant justifié un déclenchement artificiel du travail.
- Nous avons recensé également une menace d'accouchement prématuré à 32 SA ayant requis un transfert in utero, une semaine d'hospitalisation en grossesses à haut risque, une maturation pulmonaire fœtale et une tocolyse par Atosiban (le col étant peu menaçant à 34 mm, mais avec de nombreuses contractions utérines, sans étiologie infectieuse retrouvée). La patiente a finalement été césarisée à terme.
- Trois anomalies fœtales ont été décelées au cours des échographies anténatales : une hernie diaphragmatique, une ventriculomégalie gauche avec kystes arachnoïdiens (avec un périmètre céphalique très supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile) et des kystes au niveau des plexus choroïdes chez un troisième fœtus.
- Enfin, nous avons observé deux présentations du siège, ayant entraîné des naissances par césarienne.
- Au cours de cette étude rétrospective, nous n'avons pas observé d'autres complications obstétricales (telles que la pré-éclampsie, la rupture prématurée des membranes, la mort fœtale in utero, la fausse couche précoce ou tardive etc...).

#### 2.6.6.2 Accouchement

- Voie d'accouchement
  - 56.2 % des patientes avaient reçu un accord pour un accouchement par voie basse donné par l'obstétricien et le cardiologue (9 grossesses).

- Les motifs du refus d'accouchement par voie basse étaient les suivants :
  - Motifs cardiologiques : 4 contre-indications aux efforts expulsifs liées au MFS (diamètres aortiques > 40 mm)
  - Motifs obstétricaux : 1 présentation du siège sur utérus cicatriciel avec refus de version par manœuvre externe
  - Motifs autres : 1 contre-indication aux efforts expulsifs sans rapport avec le MFS (patiente ayant un réservoir digestif artificiel et une stomie), 1 césarienne de convenance pour antécédent d'accouchement traumatique.

Une des patientes ayant un accord voie basse a finalement été césarisée en urgence pour anomalies du rythme cardiaque fœtal à terme hors travail.

Le taux de césariennes était de 50 % (75 % programmées et 25 % en urgence). Parmi les accouchements par voie basse, on retrouve 68 % de voies basses spontanées et 38 % de voies basses instrumentales. Le motif d'extraction était dans les 3 cas la limitation des efforts expulsifs maternels.

Les deux naissances prématurées étaient des prématurités induites (respectivement 35 SA et 36 SA+3 jours) : 1 césarienne programmée pour RCIU et diamètre aortique > 40 mm et 1 césarienne en urgence pour anomalies du rythme cardiaque fœtal post-amniodrainage.

- 87.5 % des accouchements par voie basse étaient des déclenchements artificiels du travail (soit 7 accouchements sur 8) :
  - 3 pour protection maternelle dans un contexte de syndrome de Marfan
  - 1 pour diabète gestationnel mal équilibré
  - 1 pour diminution des mouvements actifs fœtaux dans un contexte de RCIU
  - 1 pour oligoamnios et inversion des rapports cérébro-placentaires dans un contexte de grossesse prolongée
  - 1 pour métrorragies de fin de grossesse.

Tous les déclenchements artificiels du travail ont eu lieu après 37 SA.

- La patiente porteuse d'une prothèse de racine aortique a accouché deux fois par les voies naturelles.
- Le terme moyen d'accouchement (toutes voies confondues) était de 38 SA + 4 jours [35SA - 41SA+2j].
- 100 % des accouchements par voie basse spontanée ont été effectués par une sage-femme. Pour tous les accouchements par voie basse, le gynécologue-obstétricien et l'interne de spécialité, ainsi que l'anesthésiste réanimateur étaient présents au moment de l'expulsion.

- Toutes les naissances par voie basse ont eu lieu sous analgésie péridurale. 50% des césariennes ont été effectuées sous rachianesthésie et 50% sous anesthésie générale. Seule une patiente sur les 16 grossesses avait bénéficié d'une consultation pré-anesthésique précoce (au cours du deuxième trimestre), les autres s'étant déroulées entre 30 et 37 SA + 4 jours. 75 % des femmes avaient eu un accord pour une anesthésie locorégionale (dont 41 % sans IRM rachidienne préalable). Les 25 % restantes n'avaient pas bénéficié d'une IRM rachidienne et ont donc eu une anesthésie générale.
- Il n'y a pas eu de complication particulière pendant le travail ou lors des césariennes.

	Diamètre aortique < 40 mm	Diamètre aortique ≥ 40 mm	Patiente avec prothèse aortique
Césarienne programmée	0	6	-
Césarienne en urgence	1	1	-
Voie basse spontanée	2	1	2
Voie basse instrumentale	0	3	-
Terme moyen d'accouchement	37 SA + 4 jours [36 SA+ 3 j – 40 SA]	39 SA [35 SA- 41 SA+ 2 j]	37 SA+3j [37 SA+2j – 37SA+4j]

Tableau 3: voie et terme d'accouchement en fonction du diamètre aortique au troisième trimestre

Nous avons choisi de mettre dans une catégorie à part la patiente ayant subi une chirurgie prophylactique de remplacement de l'aorte ascendante. En effet elle n'a pas de dilatation de la racine aortique car elle a une prothèse, et le reste de l'aorte était d'aspect et de taille normaux, mais elle reste à risque plus important de dilatation et de dissection du reste de l'aorte. Le fait d'avoir eu besoin d'un remplacement de l'aorte témoigne de la sévérité de la dystrophie aortique, qui ne s'arrête pas au segment ascendant mais peut bel et bien s'étendre à l'intégralité du vaisseau.

	Césarienne	Voie basse
Diamètre aortique ≥ 40 mm	7	4
Diamètre aortique < 40 mm	1	2

Tableau 4: comparaison de la voie d'accouchement selon le diamètre aortique

On obtient un Odds Ratio égal à 3.5, ce qui pourrait suggérer une association entre un taux plus important de césariennes et un diamètre aortique  $\geq 40$  mm. Cependant 1 appartient à l'intervalle de confiance IC= [0.24 – 51.9] avec  $\alpha = 0.05$ . Cela ne montre donc pas d'association significative entre un diamètre aortique  $\geq 40$  mm et un taux plus élevé de césariennes. Cela peut être dû à la petitesse de l'échantillon et à la faible puissance de l'étude.

- Traitements reçus pendant le travail :
  - Deux des patientes (ayant respectivement accouché en 2006 et 2007) ont bénéficié d'une antibioprophylaxie d'Osler (en prévention d'une endocardite) de façon systématique durant le travail.
  - Une patiente a reçu de la Nicardipine en bolus d'1 mg puis un relais à 1 mg/heure en raison d'un pic tensionnel durant le travail. Toutes les patientes déclenchées ont reçu des oxytociques.
  - Toutes les patientes, quelle que soit la voie d'accouchement, ont bénéficié d'une direction de la délivrance par oxytociques intraveineux, selon le protocole en vigueur au moment de la naissance.
- La durée des efforts expulsifs étaient en moyenne de 15 minutes [3-25].

#### 2.6.6.3 Post-partum

- Complications du post-partum immédiat (24 premières heures)
  - Si l'on définit l'hémorragie du post-partum (HPP) comme une perte sanguine  $\geq 500$  ml au cours des 24 premières heures suivant l'accouchement, quelle que soit la voie de naissance, nous n'en avons recensé chez aucune des patientes du groupe.
  - On note cependant une révision utérine chez une accouchée par voie basse pour délivrance incomplète sans perte sanguine significativement élevée.
- Déroulement du séjour en maternité
  - La durée moyenne du séjour était de 5 jours pour les accouchées par voie basse et de 6 jours pour les césariennes. Soit un jour de plus en moyenne que les femmes en bonne santé.
  - Une des patientes a été hospitalisée en systématique 24 heures en unité de soins intensifs-réanimation pour troubles du rythme cardiaque. Deux patientes ont été traitées par anxiolytiques durant le séjour pour épisodes d'anxiété majeure. Nous n'avons noté aucun autre événement majeur au cours des séjours des patientes.

- Les traitements bêtabloquants n'ont pas été modifiés durant le séjour. Un traitement par Nicardipine a été mis en place chez une patiente hypertendue chronique.
- Les autres traitements médicamenteux reçus pendant le séjour étaient les traitements usuels du post-partum (antalgiques, supplémentation en fer, héparines de bas poids moléculaire injectables pour les patientes césarisées).
- Prescriptions à la sortie de la maternité
  - 6 patientes sont sorties de la maternité avec des micro-progestatifs, 2 avec une contraception locale, 1 avec une contraception œstro-progestative ; les autres n'étaient pas renseignées.
  - Les femmes sont reparties de la maternité avec les mêmes traitements que ceux reçus pendant le séjour ; le traitement bêtabloquant n'a été modifié pour aucune d'elle.
  - Les visites post-natales étaient renseignées dans seulement 5 dossiers (souvent faites hors CHU). Nous n'avons relevé aucune anomalie sur le plan gynécologique.

#### 2.6.7 Déroulement de la grossesse sur le plan cardiologique

- Traitements avant et pendant la grossesse :
  - Avant la grossesse, 13 femmes étaient sous bêtabloquants : 7 sous Bisoprolol, 4 sous Aténolol, 1 sous Acébutolol, 1 sous Nadolol. 1 femme était traitée par Olmésartan avant la grossesse pour hypertension artérielle essentielle, qui a été stoppé avant la conception, sans mise en place de bêtabloquant en relais. Les 3 patientes n'étant pas traitées par bêtabloquants avaient un diamètre aortique compris entre 30 et 37 mm.
  - Pour deux des patientes, la posologie a été augmentée au cours du deuxième trimestre de façon systématique mais diminuée peu après pour mauvaise tolérance. Une des patientes sous Aténolol a bénéficié d'un relais par Propanolol LP 160 mg/j à 37 SA car elle avait un désir d'allaitement.
- Suivi cardiologique :
  - Le terme de la première consultation cardiologique était de 12 SA + 1 jour [6 SA – 25 SA]. Le nombre moyen de consultations était de 4 par femme [1 - 6] et d'échocardiographies de 3.8 par femme [1 - 6]. 3 des patientes ont eu une

seule échocardiographie au cours de leur grossesse, dont une avait un diamètre aortique de 41 mm au premier trimestre. Le reste des femmes en a eu au moins trois. 3 des patientes n'ont pas eu de consultation cardiologique au cours du premier trimestre [20 – 25 SA].

- Parmi les complications cardiologiques apparues tout au long de la grossesse, aucune n'a mis en jeu le pronostic vital maternel. Elles étaient pour la plupart minimales :
  - 4 fuites aortiques minimales apparues au troisième trimestre
  - 3 fuites mitrales minimales apparues aux deuxième et troisième trimestres
  - 2 dilatations discrètes du ventricule gauche au troisième trimestre
  - 1 patiente présentait des extrasystoles ventriculaires discontinues dans un contexte de syndrome du QT long

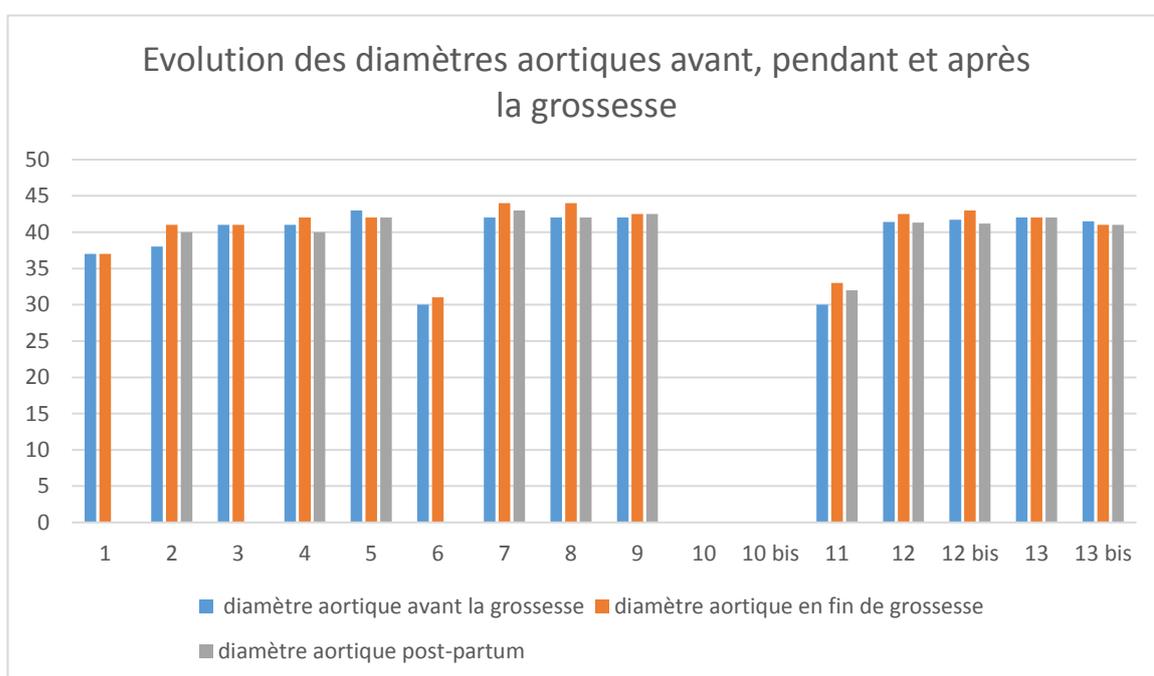


Figure 1: Diamètres de la racine aortique au niveau des sinus de Valsalva pendant et après la grossesse comparés au diamètre préconceptionnel

La patiente 10 et 10 bis avait subi une chirurgie de remplacement de la racine aortique et de l'aorte ascendante, les mesures effectuées pendant la grossesse étaient donc celles de la prothèse aortique. Nous ne les avons donc pas reportées dans le graphique.

	Nombre de patientes	Moyenne d'augmentation (mm)	Pourcentage moyen d'augmentation (%)
Diamètre aortique < 35 mm avant la grossesse	2	0 mm [-1 -1]	1.6 % [0 – 3.3]
Diamètre aortique compris entre 35 et 40 mm avant la grossesse	2	1.5 mm [0 - 3]	3.9 % [0 – 7.8]
Diamètre aortique ≥ 40 mm avant la grossesse	10	1.04 mm [-1 - 3]	2.1% [0 – 7.1]

Tableau 5: Augmentation du diamètre aortique pendant la grossesse en fonction du diamètre aortique initial

- Dans le groupe < 35 mm, 1 des patientes a eu une progression nulle du diamètre aortique, l'autre de 3.3%. Elles n'étaient pas sous bêtabloquants.
- Dans le groupe 35 mm < Diamètre < 40 mm, 1 patiente a dépassé les 40 mm durant le dernier trimestre de la grossesse, avec une progression de 7.8% par rapport au diamètre initial ; elle était sous bêtabloquants. L'autre patiente eu une progression nulle du diamètre aortique sans bêtabloquants.
- Dans le groupe ≥ 40 mm, 4 patientes ont eu une progression nulle du diamètre aortique. Toutes étaient sous traitement bêtabloquant.
- Aucune des femmes n'a atteint 45 mm de dilatation.
- Si l'on compare la moyenne des diamètres aortiques avant la grossesse avec la moyenne des diamètres aortiques en fin de grossesse, en utilisant un test de Student, on obtient une *p value* = 0.27 avec  $\alpha = 0.05$  (donc  $p > \alpha$ ). Il semblerait donc que la moyenne des diamètres aortiques en fin de grossesse ne soit pas significativement supérieure à celle des diamètres préconceptionnels. Il a été montré que l'augmentation du diamètre aortique pouvait être plus importante lorsque celui-ci était initialement ≥ 40 mm. Si l'on répète le calcul avec les femmes dont le diamètre initial était ≥ 40 mm, on trouve une *p value* = 0.096, et  $p > \alpha$ . La différence n'est, une nouvelle fois, pas significative.
- Durant la grossesse, 3 patientes ont consulté en urgence pour suspicion de dissection aortique (douleurs thoraciques aiguës), toutes infirmées. Une des patientes a été hospitalisée en cardiologie durant 24 heures.

- Toutes les patientes ont bénéficié d'une consultation cardiologique dans le post-partum (dans un délai entre 5 jours et 3 mois après l'accouchement, en moyenne 1.5 mois après). Trois des patientes n'ont pas eu de mesure du diamètre aortique lors de cette consultation. Aucune anomalie n'a été observée chez les patientes, les traitements n'ont pas été modifiés (ces renseignements manquaient dans deux des dossiers). La conduite à tenir donnée était une consultation cardiologique annuelle, dont un suivi mixte à l'hôpital Bichat pour deux des femmes.
- Sur les 11 patientes ayant eu une mesure interprétable du diamètre de la racine aortique, nous avons observé une stabilité de ce diamètre par rapport à celui mesuré en fin de grossesse chez 4 d'entre elles et une diminution chez les 7 autres. Nous avons noté un retour au diamètre préconceptionnel chez 3 femmes et à un diamètre inférieur chez 3 autres.

#### 2.6.8 Autres évènements durant la grossesse

Au cours des grossesses, deux patientes ont connu des complications non cardiologiques et obstétricales : une paraphlébite du membre supérieur (avec mise en place d'héparines de bas poids moléculaire à dose curative durant toute la grossesse) et une thrombopénie idiopathique découverte en début de grossesse.

#### 2.6.9 Résultats fœtaux et néonataux

- On définit un score d'Apgar normal entre 7 et 10 à 5 minutes de vie (on considère alors que l'adaptation à la vie extra-utérine est bonne) (38). Nous avons pu observer 100% de bonne adaptation à la vie extra-utérine chez 15 des nouveau-nés durant les 10 premières minutes de vie. 1 des nouveau-nés n'a pas eu d'évaluation du score d'Apgar car il a été intubé immédiatement (pour cause de hernie diaphragmatique) et transféré en réanimation néonatale. Un autre enfant a été admis en réanimation pour RCIU à 35 SA.
 

1 nouveau-né a montré des signes de détresse respiratoire à 2 heures de vie et a été transféré aux soins intensifs néonataux.

1 autre nouveau-né a été transféré à 20 minutes de vie aux soins intensifs néonataux pour hypoxie réfractaire à l'oxygénothérapie.

3 nouveau-nés ont été hospitalisés en unité de néonatalogie (1 pour cause de transfert maternel en réanimation, 2 pour faible poids de naissance).
- Le pédiatre était présent en salle de naissance avant la naissance dans 13 cas sur 16. Dans 1 seul des trois cas où le pédiatre était absent la mère avait un traitement bêtabloquant.

- Poids de naissance
  - Les poids de naissance étaient compris entre 1710 g et 4010 g [2<sup>ème</sup> – 90<sup>ème</sup> percentiles]. On définit le petit poids pour l'âge gestationnel comme un poids  $\leq 10^{\text{ème}}$  percentile selon les courbes Audipog.
  - Dans le tableau ci-dessous, les patients en bleu étaient connus comme étant PAG avec RCIU. Les patients en rose étaient estimés eutrophes in-utéro et découverts PAG à la naissance.

Poids de naissance (grammes)	Terme de naissance	Percentiles (selon courbes Audipog personnalisées)	Etiologie suspectée/facteur de risque de RCIU/PAG
2800	39 SA+5j	7 <sup>ème</sup>	Bêtabloquant pendant la grossesse
2745	40 SA	5 <sup>ème</sup>	Antécédent de RCIU vasculaire / Bêtabloquant pendant la grossesse
1710	35 SA	3 <sup>ème</sup>	Bêtabloquant pendant la grossesse
2160	37 SA+2j	2 <sup>ème</sup>	Bêtabloquant pendant la grossesse
2410	39 SA	3 <sup>ème</sup>	0

Tableau 6: RCIU, PAG et hypothèse étiologique

Dans le tableau ci-après, nous avons cherché à établir le lien entre la prise de bêtabloquant pendant la grossesse et la survenue d'un petit poids pour l'âge gestationnel. Nous avons exclu le patient dont la mère avait un antécédent de RCIU vasculaire car c'est un facteur de risque de récurrence.

	Nouveau-né PAG	Nouveau-né eutrophe
Grossesse sous bêtabloquant	3	9
Pas de traitement pendant la grossesse	1	2

Tableau 7: Mise en relation de la prise de bêtabloquants et du poids de naissance

L'Odds Ratio, égal à 0.67, ne semble pas suggérer un lien significatif entre la survenue de PAG et l'exposition in-utéro aux bêtabloquants. Le calcul de l'intervalle de confiance IC = [0.04 ; 10.3] comprend 1, avec  $\alpha = 0.05$ , ce qui ne montre pas que ce résultat soit vraiment significatif. Cela est probablement lié à la très faible puissance de notre étude et à la petitesse de notre échantillon.

- Examen clinique du nouveau-né

Le tableau ci-dessous expose les anomalies retrouvées à l'examen clinique au cours des premiers jours de vie, ainsi que leur association à une découverte de syndrome de Marfan a posteriori chez ces enfants. Les examens cliniques chez les autres enfants étaient sans particularité.

Patient	Signe clinique	Mutation MFS
3	Hypotonie axiale	oui
7	Arachnodactylie	oui
8	Tableau d'insuffisance cardiaque globale	oui

Tableau 8: anomalies cliniques à l'examen

- Alimentation du nouveau-né

5 nouveau-nés ont été nourris par allaitement maternel et 11 par alimentation artificielle. Toutes les patientes ayant donné le biberon étaient sous bêtabloquants. Deux des patientes ayant allaité étaient respectivement sous Propanolol et Bisoprolol.

- Surveillance spécifique du nouveau-né

Comme évoqué précédemment, 7 nouveau-nés ont été hospitalisés dans une unité pédiatrique spécifique. 3 d'entre eux y sont restés plus de 48 heures. Les autres nouveau-nés de mères sous bêtabloquants ont tous eu une surveillance rapprochée en salle de naissance (saturation en oxygène, fréquence cardiaque) ainsi qu'en suites de couches (suivi par une puéricultrice, alimentation précoce, surveillance glycémique).

## 2.6.10 Transmission du syndrome de Marfan

Dans le tableau ci-dessous nous nous sommes intéressés à la proportion de transmission du MFS.

Statut de l'enfant	Nombre de patients
Mutation MFS identifiée	6 (37.5%)
MFS fortement suspecté (signes cliniques) avec recherche génétique en cours	2 (12.5%)
Non porteur de mutation	4 (25%)
En attente de recherche génétique sans signe clinique de MFS	2 (12.5%)
Etat de santé / recherche génétique non renseignés	2 (12.5%)

Tableau 9: Taux de transmission du syndrome de Marfan

Comme évoqué précédemment, la transmission théorique de ce syndrome est de 50%. Si l'on prend en compte les enfants diagnostiqués de façon certaine et ceux avec une forte suspicion d'atteinte, le taux est de 50 %.

- A propos d'un cas de forme néonatale de syndrome de Marfan

Lors de notre étude, nous avons rencontré un cas de forme néonatale de syndrome de Marfan, chez une petite fille née en 2014. La grossesse s'était normalement déroulée, chez une patiente ayant un diamètre aortique à 42 mm, sous Aténolol puis Propranolol en fin de grossesse. Aux échographies anténatales, le fœtus était estimé eutrophe ; les seules anomalies observées étaient des kystes au niveau des plexus choroïdes, sous surveillance et stables. Il n'y avait pas eu d'échocardiographie fœtale. L'enfant est née au terme de 39 SA + 1 jour, par césarienne programmée.

Elle a présenté à 10 minutes de vie, après une bonne adaptation immédiate à la vie extra-utérine, une hypoxie réfractaire à l'oxygénothérapie sans cyanose. Elle présentait une hépatomégalie avec turgescence jugulaire. Elle a été transférée aux soins intensifs néonataux ; lors des divers examens complémentaires, il a été découvert une hernie diaphragmatique postérieure droite contenant l'intestin grêle et la quasi-totalité du côlon, ainsi qu'une insuffisance mitrale et tricuspидienne et une dilatation de la racine aortique. Elle a été opérée à un mois de vie de la hernie et à deux mois pour dysplasies valvulaires. A trois mois elle a présenté plusieurs œdèmes aigus du poumon, associés à une pneumopathie, un emphysème pulmonaire et à une très faible prise de poids.

Les électroencéphalogrammes réalisés montraient des anomalies sévères de l'activité cérébrale. Elle est décédée en hospitalisation d'un arrêt cardio-respiratoire après 45 minutes d'essais infructueux de réanimation.

Une mutation au niveau de l'intron 49 du gène *FBN1* a été identifiée chez la petite fille après son décès, la même mutation que sa mère. Il s'agissait manifestement d'une forme néonatale du syndrome de Marfan, sans aucun signe anténatal.

#### 2.6.11 Etat de santé actuel des patientes

- 5 dossiers ne renseignaient pas l'état de santé actuel des patientes. 7 d'entre elles étaient en bonne santé en 2016, leur situation cardiologique était stable. Une patiente est décédée subitement en 2009 de cause inconnue et non explorée.
- La femme dont la fille est décédée d'une forme néonatale de syndrome de Marfan a bénéficié d'une interruption médicale de grossesse (IMG) en 2015, car son fœtus était porteur de la même mutation que son premier enfant. Le couple a débuté une procédure de diagnostic préimplantatoire.
- Une des patientes a également subi une IMG en 2008 pour cardiopathie fœtale sévère non liée avec le syndrome de Marfan. Elle a eu un autre enfant par la suite en 2011, non atteint de MFS.

## 3 TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS

### 3.1 Le suivi des patientes

Nous avons souhaité évaluer le suivi de notre groupe de patientes, avant, pendant et après la grossesse, par rapport aux recommandations du Collège National des Gynécologues-obstétriciens Français (CNGOF) de 2010 (37) et les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2011 (26). 3 des grossesses de notre groupe se sont déroulées avant l'émission de ces recommandations officielles, ce que nous avons pris en compte dans l'analyse de ces résultats.

#### 3.1.1 Suivi antéconceptionnel

Il est recommandé pour toutes les patientes atteintes de MFS d'avoir un suivi cardiologique régulier (ce qui était le cas chez les femmes du groupe, avec un suivi en moyenne tous les 1 à 2 ans).

Il est souhaitable que toute patiente désirant une grossesse soit informée de l'importance d'une consultation cardiologique préconceptionnelle afin d'évaluer la possibilité d'une grossesse, et l'éventuelle nécessité d'un traitement (ou modification de traitement). Dans notre groupe d'étude, toutes les patientes avaient bénéficié d'une consultation préconceptionnelle avec mesure du diamètre de la racine aortique. Elles avaient toutes reçu l'accord de leur cardiologue pour la grossesse. Cela suggère une bonne information des patientes sur leur pathologie et sur les précautions particulières à prendre en cas de grossesse.

Le CNGOF et l'ESC contre-indiquent les grossesses chez les patientes dont le diamètre aortique est  $\geq 45$  mm et suggèrent une décision au cas par cas pour un diamètre inférieur (en notifiant toutefois un risque augmenté de complications avec un diamètre compris entre 40 et 45 mm). Toutes les patientes de l'étude avaient un diamètre aortique strictement inférieur à 45 mm et ne présentaient pas d'autres complications majeures ou de facteurs aggravants, et ont donc eu un accord pour la grossesse.

#### 3.1.2 Suivi obstétrical

Il est conseillé aux patientes d'avoir un suivi régulier (une consultation au 1<sup>er</sup> trimestre puis une consultation mensuelle). Les femmes du groupe ont bénéficié en moyenne de 7 consultations de routine au cours de la grossesse [6 - 8], à un terme moyen de 12 SA [6 - 16], ce qui semble conforme aux recommandations. Le suivi était fait dans 100% des cas par un gynécologue-obstétricien en ville ou en structure hospitalière.

Le nombre d'échographies obstétricales proposées pendant la grossesse est de 3 chez les patientes sans facteurs de risques particuliers. Pour les patientes sous bêtabloquants, le CNGOF recommande un suivi accru de la croissance fœtale et des flux sanguins utéroplacentaires (ce qui peut impliquer au moins une échographie de croissance supplémentaire, classiquement vers 26-28 SA). On note que pour 11 grossesses sur 13 s'étant déroulées sous bêtabloquants, les patientes ont bénéficié d'au moins une échographie fœtale supplémentaire. Les 2 autres patientes ont eu les 3 échographies recommandées pendant la grossesse.

Les recommandations ne mentionnent pas la nécessité d'une échocardiographie fœtale par un cardiopédiatre, cependant ce suivi a été proposé dans 50 % des cas dans notre groupe.

Un suivi à domicile par une sage-femme a été effectué dans 75 % des cas, sans qu'aucune recommandation n'ait été émise dans ce sens. Toutefois, ces grossesses étant considérées comme à risque (pour la mère et le fœtus) et par conséquent vectrices de stress maternel, il peut être judicieux de proposer un suivi à domicile, tant pour des considérations médicales que psychologiques (laissé à l'appréciation du professionnel suivant la grossesse).

### 3.1.3 Suivi cardiologique

L'ESC et le CNGOF recommandent la mise en place d'un traitement par bêtabloquant avant ou au tout début de la grossesse. Sur les 13 grossesses s'étant déroulées sous bêtabloquants, toutes les femmes étaient traitées avant la grossesse. 3 femmes n'ont pas eu de bêtabloquants, cela peut être expliqué par le fait que leurs diamètres aortiques étaient compris entre 30 et 37 mm en antéconceptionnel (ce qui donne un risque de complications très faible mais non nul). Aucun traitement n'a été arrêté pendant la grossesse ou dans le post-partum, ce qui est conforme aux recommandations.

Trois des femmes n'ont pas eu de consultation cardiologique au premier trimestre comme recommandé.

Les recommandations conseillent une échocardiographie trimestrielle pour les deux premiers trimestres, et une échocardiographie mensuelle au dernier trimestre. Ce suivi a été conforme dans seulement 4 cas sur 16, avec une moyenne de 3.8 échographies par femme (au lieu de 5). 3 des patientes n'ont bénéficié que d'une seule échocardiographie au cours de leur grossesse (toutefois 2 d'entre elles ont eu leur grossesse avant les recommandations officielles de 2010). En tout 9 patientes sur les 13 grossesses déroulées après 2010 n'ont pas eu un suivi considéré comme *strictement* conforme aux recommandations.

Le CNGOF et l'ESC recommandent également une consultation cardiologique dans le post-partum avec mesure du diamètre aortique, dans un délai d'un mois après l'accouchement. Cela n'a pas été fait chez 3 des patientes. Le délai était d'un mois et demi en moyenne après l'accouchement [5 jours – 3 mois].

En revanche, la conduite à tenir pour le suivi cardiologique ultérieur était conforme aux recommandations pour chacune des patientes (consultation annuelle programmée).

#### 3.1.4 Suivi anesthésique

Une seule des patientes a bénéficié d'une consultation pré-anesthésique pouvant être considérée comme précoce (c'est-à-dire avant le 8<sup>ème</sup> mois) malgré les recommandations du CNGOF suggérant une consultation la plus précoce possible, permettant d'effectuer les examens complémentaires nécessaires.

41 % des patientes ayant bénéficié d'une anesthésie locorégionale n'avaient pas eu d'IRM rachidienne, malgré le risque d'ectasie durale dans le syndrome de Marfan.

#### 3.1.5 Voie d'accouchement

L'ESC et le CNGOF s'accordent sur le fait que le troisième trimestre de la grossesse doit être écourté (sans toutefois engendrer de prématurité si l'état de santé de la mère ne l'exige pas), par une césarienne programmée ou un déclenchement artificiel du travail. Il est conseillé de privilégier une césarienne dans le cas où le diamètre aortique est  $\geq 40$  mm, et qu'une voie basse est envisageable en dessous de 40 mm.

Dans notre groupe, nous avons observé un terme moyen d'accouchement de 38 SA + 4 jours, avec toutefois une grossesse prolongée chez une patiente dont le diamètre aortique était de 42 mm.

87.5 % des accouchements voie basse étaient des déclenchements. On peut noter que la voie d'accouchement chez les patientes ayant un diamètre aortique  $\geq 40$  mm n'était pas systématiquement une césarienne comme recommandé, mais qu'elle était discutée au cas par cas (4 cas sur 11).

100% des accouchements ont eu lieu au CHU de Nantes, un centre adapté à la chirurgie cardiaque en urgence, conformément aux recommandations.

Le CNGOF mentionne la nécessité de signaler au pédiatre de garde tout nouveau-né dont la mère est sous bêtabloquants (le pédiatre n'était pas présent en salle de naissance dans 3 cas sur 16, dont 1 avec traitement bêtabloquant).

### 3.2 Du point de vue cardiologique

- **La grossesse augmente le risque de dilatation aortique, et notamment si le diamètre aortique préconceptionnel est  $\geq 40$  mm, et cela conditionne la survenue de complications aortiques.**

Nous n'avons pas constaté au cours de cette étude de différence significative entre les diamètres aortiques préconceptionnel et en fin de grossesse, et ce que le diamètre préconceptionnel soit supérieur ou inférieur à 40 mm.

N'ayant par ailleurs pas observé de dissection ou de complication majeure au niveau aortique, nous ne pouvons pas conclure sur ce point à partir de notre étude.

Cependant, de nombreuses études convergent vers l'idée que le diamètre aortique initial conditionne l'augmentation des complications cardiologiques (Meijboom (25), Lind (30) et Pyeritz (29)). Selon tous ces auteurs, le risque de dissection aortique augmente considérablement dès 40 mm, et certains contre-indiquent même la grossesse à partir de ce diamètre. Meijboom considère le risque inacceptable à partir de 45 mm. Pacini (27) calcule un risque de complications aortiques multiplié par 4.5 lors de la grossesse quel que soit le diamètre initial.

Il semble donc, au vu des résultats dans la littérature, que le diamètre antéconceptionnel conditionne la survenue de complications aortiques graves, et d'autant plus s'il dépasse 40 mm.

- **La prévention par bêtabloquants ainsi que la surveillance rapprochée semble diminuer les complications aortiques maternelles.**

Comme évoqué précédemment, nous n'avons pas notifié au cours de notre étude de complication cardiologique majeure ou pouvant impacter directement sur le pronostic vital maternel.

Sur l'ensemble des grossesses, aucune patiente n'a excédé 7.8 % d'augmentation du diamètre aortique ou n'a atteint les 45 mm. 1 des patientes, dont le diamètre aortique était de 38 mm en anténatal, suivie régulièrement et sous bêtabloquants, a dépassé les 40 mm de dilatation aortique (+ 7.8%). 1 autre patiente a connu une augmentation de 7% du diamètre aortique, sous traitement bêtabloquant, atteignant 44 mm en fin de grossesse. Cela suggère que, malgré un suivi conforme et un traitement bêtabloquant, le diamètre aortique peut tout de même augmenter significativement.

Toutes les patientes considérées comme les plus à risque de complication aortique (c'est-à-dire avec un diamètre  $\geq 40$  mm) ont reçu un traitement par bêtabloquants et n'ont pas présenté de complication particulière. Mais, la puissance de notre étude étant faible, il est impossible de démontrer une association certaine entre la prise de bêtabloquants et la diminution des complications cardiologiques pendant la grossesse.

Comme évoqué précédemment, le suivi de ces patientes n'a pas été optimal (si l'on se réfère aux recommandations de 2010 et 2011) dans 9 cas sur 13 après 2010. Par ailleurs on note tout de même un excellent taux de consultation préconceptionnelle de 100%.

Comme le rapportait Curry en 2014 (22), les complications sévères observées dans son étude étaient survenues chez des femmes dont le suivi n'avait pas été optimal (absence de consultation préconceptionnelle,...).

Bien que notre étude ne puisse rien démontrer de façon certaine, il semble que la surveillance rapprochée et le traitement préventif par bêtabloquants restent indispensables dans le suivi de ces grossesses à risques.

### 3.3 Du point de vue obstétrical

- **Le syndrome de Marfan semble augmenter les complications obstétricales telles que les fausses couches, les menaces d'accouchement prématuré et les ruptures prématurées des membranes, en raison de la fragilité du tissu conjonctif et de l'hypotonie des tissus.**
  - Les fausses couches du 1<sup>er</sup> trimestre (jusqu'à 14 SA) : durant la période de notre étude, aucune des patientes du groupe n'a connu de fausse couche du 1<sup>er</sup> trimestre. Si l'on considère leurs antécédents obstétricaux, 31 % d'entre elles avaient eu des fausses couches, ce qui *semble* plus élevé que dans la population générale, sans pour autant pouvoir l'affirmer (selon la Haute Autorité de Santé, les fausses couches dans la population générale surviennent dans 15 % des grossesses). Dans la littérature, le taux de fausses couches précoces n'était pas significativement augmenté.
  - Les fausses couches tardives (>14 SA et < 22 SA) : nous n'avons retrouvé aucune fausse couche tardive compliquant les grossesses de notre période d'étude, ni dans les antécédents des patientes.
  - Les menaces d'accouchement prématuré (MAP) et accouchements prématurés (AP) ( $\geq 22$  SA et < 37 SA) : au cours de notre étude, nous n'avons recensé qu'une MAP non sévère (col légèrement modifié à 34 mm, contractions utérines nécessitant une tocolyse) à 32 SA, chez une femme qui a été césarisée à terme. Nous avons retrouvé 2 AP lors de notre étude, qui étaient 2 prématurités induites (35 SA pour RCIU et 36SA+3 jours pour anomalies du rythme cardiaque fœtal). Dans les antécédents des patientes, nous avons pu noter 3 autres prématurités consenties, et sans lien avec le MFS. Ces résultats ne sont pas interprétables en faveur de l'hypothèse disant que le MFS augmente les MAP et les AP spontanés.
  - Rupture prématurée des membranes : nous n'en avons observé aucune, ni pendant les grossesses de notre étude ni dans les antécédents des patientes.
  - Hémorragie du post-partum : nous n'en avons observé aucune durant cette étude. Par ailleurs, la littérature ne rapporte pas de tendance à l'augmentation du taux d'HPP chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan comparées à la population générale.

- Les autres complications obstétricales recensées (métrorragies, diabète gestationnel, anomalies de la quantité de liquide amniotique,...) n'ont jamais été rapportées comme augmentées chez les patientes atteintes de MFS dans la littérature, et au vu de la faiblesse de notre échantillon, il semble impossible d'en tirer une conclusion.

Nous avons vu précédemment dans la littérature que plusieurs études convergeaient vers cette hypothèse que le MFS augmenterait les AP et les MAP (par exemple Meijboom en 2006 (28)). *A partir de notre étude*, il semble que cette soit hypothèse ne puisse être validée. Cependant il reste de mise de surveiller le risque d'accouchement prématuré chez les patientes atteintes de MFS, par mesure de prudence, comme le recommande le CNGOF en 2010.

- **Il semble y avoir plus de naissances par césarienne dans la population de femmes atteintes de syndrome de Marfan et notamment si le diamètre aortique est > 40 mm.**

En 2006, Meijboom (28) retrouve un taux plus important de césariennes programmées à des fins cardio-protectrices dans la population des patientes atteintes de MFS.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 50 % de naissances par césarienne, dont 75% étaient programmées. Le taux de césarienne en France étant de 21% dans la population générale, il semblerait qu'il y ait eu une proportion de césariennes supérieure dans notre groupe d'étude (sans pour autant pouvoir affirmer qu'il s'agisse d'une différence significative, au vu de la faiblesse de notre échantillon). Ces chiffres paraissent également supérieurs aux taux observés dans la littérature, notamment chez Lind (30) qui retrouve 6 % de césariennes et Meijboom (28) qui en retrouve 31% (ce qui peut être expliqué pour ce dernier par le fait qu'une partie des patientes de sa cohorte n'étaient pas connues comme malades au moment de leur grossesse).

Nous n'avons pas démontré de lien significatif entre l'association d'un plus grand nombre de césariennes et la présence d'un diamètre aortique  $\geq 40$  mm, encore une fois probablement en lien avec la faiblesse de notre étude.

- **Il ne semble pas y avoir plus de déclenchement artificiel du travail**

Selon les auteurs, en particulier Lind (30), il ne semble pas y avoir plus de déclenchements artificiels du travail dans leurs études. Le taux de déclenchements en France est d'environ 20 % (enquête périnatale 2003). Dans notre échantillon, nous avons observé 43 % de déclenchements, toutes grossesses confondues, ce qui semblerait supérieur au taux attendu (sans toutefois pouvoir le démontrer au vu de la faiblesse de l'échantillon). Cet élément va dans le sens des recommandations, qui conseillent d'écourter le troisième trimestre de la grossesse pour diminuer les risques cardiovasculaires liés à la fin de grossesse.

### 3.4 Du point de vue fœtal/néonatal

- **Il semble y avoir plus de nouveau-nés de petits poids pour l'âge gestationnel chez ces patientes.**

Le taux de petit poids pour l'âge gestationnel (poids  $\leq$  10<sup>ème</sup> percentile) est par définition de 10 % dans la population générale. Selon Ersboll (34), ainsi que d'autres auteurs, l'exposition aux bêtabloquants in utero augmenterait le taux de retards de croissance et de PAG, indépendamment de tous les autres facteurs pouvant influencer sur la croissance intra-utérine.

Lors de notre étude, nous avons observé 3 RCIU décelés en anténatal, associés à de petits poids pour l'âge gestationnel à la naissance, ainsi que 2 PAG découverts à la naissance. Pour 3 des PAG, la mère avait reçu un traitement bêtabloquant pendant la grossesse et ce dernier constituait le seul facteur de risque de PAG. Pour 1 autre, la prise de bêtabloquant était associée à un antécédent de RCIU vasculaire. Pour le 5<sup>ème</sup>, aucune étiologie n'a été retrouvée (pas de bêtabloquant). Au total, 31% des nouveau-nés étaient PAG.

Nous n'avons pas relevé de relation significative entre l'exposition aux bêtabloquants in utero et une plus forte prévalence de PAG dans notre population.

Cependant, au vu des bénéfices probables du traitement prophylactique par bêtabloquants chez les patientes atteintes de MFS sur le pronostic cardiologique maternel, il semble évident que la balance penche vers la mise en place de ce traitement, comme le recommande le CNGOF. Il convient néanmoins de surveiller la croissance fœtale et les Doppler utérins et ombilicaux de façon plus rapprochée, au vu des risques de RCIU et de PAG.

## 4 QUATRIEME PARTIE : ROLE DES SAGES-FEMMES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES ATTEINTES DE SYNDROME DE MARFAN

Les grossesses chez les patientes atteintes du syndrome de Marfan sont considérées comme des grossesses à haut risque, nécessitant un suivi médical spécialisé et multidisciplinaire. Cependant les sages-femmes trouvent leur place dans la surveillance de ces grossesses, en collaboration avec les gynécologues-obstétriciens, à tous niveaux de la surveillance : services de Diagnostic Anténatal, d'urgences obstétricales, de grossesses à haut risque, d'échographies anténatales, de suivi intensif de grossesse, de salle de naissance et de suites de couches. Elles ont également un rôle dans les suivis anténatal et postnatal à domicile.

Bien qu'étant une pathologie rare, les sages-femmes doivent connaître les particularités de ce syndrome, ainsi que les paramètres de surveillance (notamment les risques et symptômes de la dissection aortique, mais également les effets des traitements bêtabloquants sur le fœtus et le nouveau-né, ainsi que les modalités de transmission de ce syndrome).

Elles accueillent les patientes aux urgences obstétricales et les orientent en respectant les conduites à tenir données par les spécialistes qui les suivent. Elles doivent pouvoir dépister les complications et demander des avis complémentaires spécialisés en cas de doute ou d'anomalie.

Elles participent à la surveillance en hospitalisation des patientes en grossesses pathologiques.

Elles assurent le suivi des patientes en travail (entre-autres la surveillance tensionnelle, en collaboration avec l'équipe d'anesthésie et l'obstétricien), dépistent les complications, effectuent l'accouchement par voie basse spontané, la surveillance post-partum (voie basse ou césarienne), ainsi que la surveillance néonatale selon les conduites à tenir pédiatriques (risques de bradycardie et d'hypoglycémie).

Enfin elles peuvent guider les patientes dans l'organisation de leur suivi post-grossesse (visites post-natales gynécologique et cardiologique).

## CONCLUSION

Cette revue de la littérature et des recommandations, ainsi que les résultats de notre étude renforcent le caractère essentiel de la consultation préconceptionnelle pour déceler les contre-indications éventuelles, instaurer/réadapter le traitement bêtabloquant. Elle permet également de rappeler au couple le mode de transmission de ce syndrome à la descendance et d'évaluer la possibilité et le souhait de diagnostic anténatal voire de diagnostic préimplantatoire.

Le suivi pendant la grossesse doit être régulier tant sur le plan obstétrical (dépistage et prise en charge des éventuelles complications, surveillance à domicile,...), cardiologique (échocardiographies et consultations cardiologiques régulières) que foetal (surveillance clinique et paraclinique de la croissance).

Nous n'avons observé aucune complication sévère pendant la grossesse, toutes les patientes avaient eu un accord pour une grossesse et avaient un diamètre aortique inférieur à 45 mm. Nous avons cependant rencontré un évènement rare et particulièrement grave, un nouveau-né décédé d'une forme néonatale de syndrome de Marfan.

Ce travail rappelle donc l'importance de l'information des femmes malades en âge de procréer, de la planification de la grossesse et de son suivi étroit, sur les plans cardiologique, obstétrical et foetal, dans l'application rigoureuse des recommandations.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) PYERITZ R., DIETZ H. The Marfan syndrome and other microfibrillar disorders. In: ROYCE P., STEINMAN B. Connective tissues and its heritable disorders, 2nd edition. New York : Wiley-Liss ; 2002 p 586.
- (2) MAC KUSICK V. The Marfan syndrome: from clinical delineation to mutational characterization, a semiautobiographic account. In: ROBINSON P., GODFREY M. Marfan syndrome: a primer for clinicians and scientists. New York : Kluwer Academic & Plenum Publisher ; 2004 p 1-3.
- (3) PYERITZ E., FISHMANJ E. K., BERNAHRDT B. et al. Dural Ectasia Is a Common Feature of the Marfan Syndrome Reed. Am. J. Hum. Genet. 1988 ; 43:726-732.
- (4) MAC KUSICK V. Hereditary disorders of connective tissues. Bull. NY Acad. Med. 1959; 35:143-156.
- (5) JONDEAU G. Maladies du tissu conjonctif. In : BELMATOUG N., COHEN A. Cœur et médecine interne, tome I. Estem ; 2002 p 1673-1680.
- (6) LOEYS B., NUYTINCK L., DELVAUX I. et al. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the Fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan Syndrome. Arch Intern Med. 2001 ; 161 : 2447-2454.
- (7) LOEYS B., DIETZ H., BRAVERMAN A. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Journal of Medical Genetics, BMJ Publishing Group. 2010 ; 47 : 476.
- (8) FAIVRE L., MASUREL-PAULET A., COLLOD-BÉROUD G. Clinical and Molecular Study of 320 Children With Marfan Syndrome and Related Type I Fibrillinopathies in a Series of 1009 Proband With Pathogenic FBN1 Mutations. Pediatrics. 2009 ; 123 : 391-398.
- (9) Genetics Home Reference. FBN1. (Consulté le 19/07/2016). Mise à jour juillet 2016. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FBN1#conditions>.
- (10) JUDGE D., DIETZ H. Marfan's syndrome. National institutes of health. 2005 ; 366 :1965-1976.

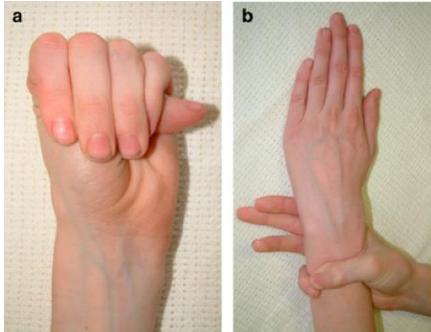
- (11) JONDEAU G., DETAINT D., ARNOULT F. Le syndrome de Marfan. Sang Thrombose Vaisseaux. 2008 ; 10 : 511-20.
- (12) Marfan (consulté le 19/07/2016). Mise à jour en 2016. [www.marfan.fr](http://www.marfan.fr).
- (13) LE PARC JM. Le syndrome de Marfan. Encyclopédie Orphanet. 2005.
- (14) ROBINSON P., GODFREY M. The molecular genetics of Marfan's syndrome and related microfibrillopathies. Journal of medical genetic. 2003 ; 37 :9-25.
- (15) VON KODOLITSCH Y., DE BACKER J., SCHULER H. et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. 2015 ; 8 :137-155.
- (16) LAFFARGUE F., LIENHART-ROUSSIE A., LACOMBE D. et al. Clinical signs of Marfan syndrome in children under 10 years of age. Archives de pédiatrie. 2013 ; 20 : 1193-1200.
- (17) LADOUCEUR M., FERMANIAN C., LUPOGLAZOFF JM. et al. Effects of beta blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan Syndrome. AM J cardiol. 2007 ; 99 : 406-409.
- (18) STHENEUR C., FAIVRE L., COLLOD BEROUD G. et al. Prognosis factors in probands with an FBN1 mutation diagnosed before the age of 1 year. Pediatr RES. 2011 ; 69 : 265-270.
- (19) GHANDI Y., ZANJANI KS., MAZHARI-MOUSAVI SE. et al. Neonatal Marfan Syndrome: report of two cases. Iran J pediatr. 2013 ; 23 : 113-117.
- (20) SHORES J., BERGER K., MURPHY E. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long term beta adrenergic blockade in MFS. New england journal of medicine. 1994 ; 12 : 1335-1341.
- (21) HIRATZAKA L BAKRIS G BECKMAN J et al guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aorte disease. Accf/aha guideline. 2010 ; 121.
- (22) CURRY RA., GELSON E., SWAN L., et al. Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. BJOG. 2014;121:610–617.
- (23) Besançon-cardio.org. La dissection aigue de l'aorte (consulté le 18/07/2016). Mis à jour en avril 2001. [www.besancon-cardio.org/cours/50-dissect-aor.php](http://www.besancon-cardio.org/cours/50-dissect-aor.php).
- (24) DESCAMPS P., MARRET H., BINELLI C. et al. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. Neurochirurgie. 2000 ; 46 : 68-76.

- (25) MEIJBOOM L.J., VOS F., TIMMERMANS J. et al. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *European Heart Journal*. 2005 ; 26 : 914-920.
- (26) REGITZ-ZAGROSEK V., LUNDQVIST C., BORCHI C. et al. The task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011 ; 32 : 3147-3197.
- (27) PACINI L., DIGNE F., BOUMENDIL A. et al. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2009 ; 136 :156-161.
- (28) MEIJBOOM L., DRENTHE W., PIEPER P. et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* .2006; 110:53–9.
- (29) PYERITZ RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med*. 1981;71:784–90.
- (30) LIND J. WALLENBURG H. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98:28–35.
- (31) KATSURAGI S., UEDA K., YAMANAKA K et al. Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan syndrome. *Circ J* 2011;75:2545–51.
- (32) ROSSITER J., REPKE J., MORALES A., MURPHY E., PYERITZ R. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *American Journal of obstetric and gynecology*. 1995 ; 173 :1599-1606.
- (33) LIPSCOMB K., SMITH J., CLARKE B. et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:201–6.
- (34) ERSBOLL AS., HEDEGAARD M., SONDERGAARD L. et al. Treatment with oral beta blockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG*. 2014 ; 121:618-626.
- (35) TABASCOVA S., KIMMEL C., WALL K. et al. Atenolol developmental toxicity: animal to human comparison. *Birth defect research*. 2003; 67: 181-192.
- (36) ALMANGE C., SCHLEICH JM., LAURENT M. cardiopathies et grossesse. *Encyclopédie médicale et chirurgicale, cardiologie*. 2003 ; 11-940-K-40 : 1-12.

- (37) JONDEAU G., LANSAC J. et al. Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse chez les femmes présentant un syndrome de Marfan ou apparenté. 2010.
- (38) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS, COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The Apgar score. Pediatrics. 2006; 98: 141.
- (39) ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNEACOLOGISTS. Hypertension in pregnancy : the management of hypertensive disorders in pregnancy. 2010. NHS Evidence. P 179-184.

# ANNEXES

## Annexe I : Iconographie



*Figure 2: Signe du pouce : lorsque le pouce placé au niveau de la paume dépasse du bord latéral de la main (a) et signe du poignet : pouvoir entourer son poignet entre son pouce et son auriculaire (b).*

([www.marfan.fr/?page\\_id=216](http://www.marfan.fr/?page_id=216), consulté le 20/07/2016)



*Figure 3: pectus excavatum (thorax en forme d'entonnoir par renforcement du sternum)*

([www.marfan.fr/?page\\_id=216](http://www.marfan.fr/?page_id=216), consulté le 20/07/2016)



*Figure 4: Pectus carinatum (thorax en forme de carène avec protubérance sternale)*

([www.marfan.fr/?page\\_id=216](http://www.marfan.fr/?page_id=216), consulté le 20/07/2016)



Figure 5 : Dolichosténomélie

[http://www.mayoclinic.org/~media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2016/03/08/12/26/mcdc7\\_marfan\\_measuring-8col.jpg](http://www.mayoclinic.org/~media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2016/03/08/12/26/mcdc7_marfan_measuring-8col.jpg) (consulté le 20/07/2016)

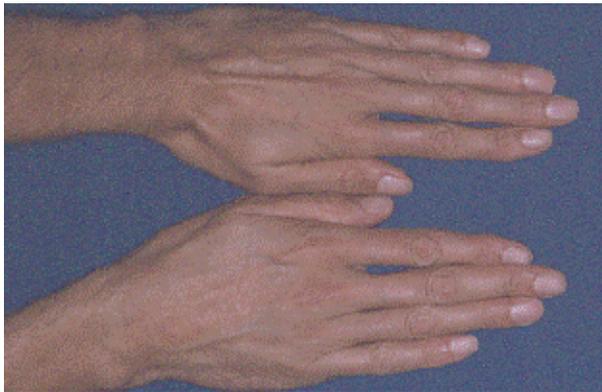


Figure 6: Arachnodactylie

[http://www.medecine-integree.com/wp-content/uploads/2012/11/photo\\_marfan.gif](http://www.medecine-integree.com/wp-content/uploads/2012/11/photo_marfan.gif) (consulté le 16/07/2016)



Figure 7: Scoliose

[http://sciencepost.fr/wp-content/uploads/2016/06/Marfan\\_Patient.jpeg](http://sciencepost.fr/wp-content/uploads/2016/06/Marfan_Patient.jpeg) (consulté le 20/07/2016)

Annexe II : classifications des critères diagnostiques

## Critères de BERLIN (1986)

- En l'absence de parent direct porteur du syndrome, le diagnostic est posé sur 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 atteinte d'au moins 2 systèmes doit être retrouvée. La présence d'une manifestation majeure (en **gras**) est souhaitée, mais ce dernier point est à moduler en fonction du morphotype de la famille.

### Squelettiques

- Déformation thoracique telle que pectus excavatum ou carinatum
- Dolichosténomélie 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
- Spondylolsthésis
- Grande taille, surtout en comparaison avec parents non atteints
- Palais ogival
- Chevauchement des dents
- Protusion acétabulaire
- Hyperlaxité ligamentaire
- Contractures congénitales en flexion
- Hypermobilité

### Oculaires

- **Ectopie du cristallin**
- Cornée plate
- Globe oculaire allongé
- Décollement rétinien
- Myopie

### Cardio-vasculaires

- **Dilatation de l'aorte ascendante**
- **Dissection aortique**
- Insuffisance aortique
- Insuffisance mitrale due à un prolapsus valvulaire sur valves myxoïdes
- Prolapsus valvulaire mitral sur valves myxoïdes
- Calcifications de l'anneau mitral
- Anévrysme de l'aorte abdominale
- Troubles du rythme
- Endocardite

- Prolapsus valvulaire mitral sans évidence d'anomalie tissulaire mitrale

### Pulmonaires

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

### Cutanés et tégumentaires

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

### Neurologiques

- **Ectasie de la dure mère**
- Méningocèle lombo-sacré
- Élargissement du canal lombaire et spina bifida
- Troubles de l'apprentissage
- Hyperactivité avec ou sans déficit de l'attention

### Génétiques

- Transmission autosomique dominante
- 25-30% des cas sont sporadiques
- Implication de l'âge du père

### Critères de Ghent (1996)

#### **Interprétation des critères diagnostiques**

- si histoire familiale : 1 critère majeur + 1 autre système atteint
- si absence d'histoire familiale : 1 critère majeur dans 2 systèmes + 1 autre système atteint ou mutation FBN1 + 1 critère majeur dans 1 système + 1 autre système atteint

### Squelettiques

Au moins 4 signes majeurs (pour une atteinte squelettique majeure), ou 2 signes majeurs ou 1 signe majeur + 2 mineurs

#### **Majeurs**

- **Pectus carinatum**
- **Pectus excavatum nécessitant chirurgie**
- **Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas < 0.85 ou rapport envergure sur taille augmenté > 1,05**
- **Signe du poignet ou du pouce (anciennement Arachnodactylie)**
- **Scoliose > 20° ou spondylolisthésis**
- **Extension maximale des coudes < 170° (flessum)**
- **Pied plat**
- **Protrusion acétabulaire quel qu'en soit le degré**

### **Mineurs**

- Pectus excavatum modéré (ne requérant pas de chirurgie)
- Hyperlaxité ligamentaire
- Palais ogival avec chevauchement des dents
- Faciès caractéristique (Les traits du visage (3/5) : dolichocéphalie, énoptalmie, fentes palpébrales tombantes, hypoplasie malaire, rétrognathie).

### **Oculaires**

1 signe majeur ou 2 mineurs

### **Majeurs**

- **Ectopie cristallinienne quel qu'en soit le degré**

### **Mineurs**

- Cornée plate
- Allongement du globe oculaire (>23.5 mm)
- Iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire

### **Cardio-vasculaires**

Au moins 1 signe (majeur ou mineur)

### **Majeurs**

- **Dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva**
- **Dissection aortique**

### **Mineurs**

- Insuffisance aortique
- Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite
- Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans
- Calcifications de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans
- Anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans

### **Pulmonaires**

Au moins 1 signe

### **Mineurs**

- Pneumothorax spontané
- Bulle apicale

### **Cutanés**

Au moins 1 signe

### **Mineurs**

- Vergetures (à l'exclusion de : grossesse, perte de poids)
- Hernies récidivantes ou chirurgicales

## Neurologiques

Au moins 1 signe

### **Majeur**

- **Ectasie de la dure-mère lombo-sacrée**

### **Mineurs**

- Méningocèle et/ou élargissement du fourreau dural
- Kystes radiculaires étagés
- Amincissement des pédicules
- Scalloping vertébral (face postérieure des vertèbres concaves)
- Disparition de la graisse péri radiculaire

## Histoire familiale / Génétique

**1 signe majeur**

### **Majeurs**

- **Un parent direct ayant les critères diagnostiques**
- **Mutation de FBN 1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan ou mutation TGF- $\beta$  R1 ou R2**
- **Présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type I, se transmettant avec la maladie dans la famille**

## Critères révisés de Ghent (2010)

En l'absence d'histoire familiale:

1. diamètre de la racine aortique (Z-score  $>$  ou  $=2$ ) et ectopie cristallinienne = MFS\*
2. diamètre de la racine aortique (Z-score  $>$  ou  $=2$ ) et mutation FBN1 = MFS
3. diamètre de la racine aortique (Z-score  $>$  ou  $=2$ ) et score systémique  $>$  ou  $=7$  points = MFS\*
4. ectopie cristallinienne et mutation FBN1 identifiée avec dilatation de la racine aortique connue = MFS

En cas d'antécédent familial:

5. ectopie cristallinienne et histoire familiale de syndrome de Marfan (comme défini ci-dessus) = MFS
6. score systémique  $>$  ou  $=7$  points et histoire familiale de syndrome de Marfan (comme défini ci-dessus) = MFS\*
7. diamètre de la racine aortique (Z-score  $>$  ou  $=2$  au-dessus de 20 ans,  $>$  ou  $=3$  en dessous de 20 ans) et histoire familiale de syndrome de Marfan (comme défini ci-dessus) = MFS

Notation des caractéristiques systémiques du MFS

1. Signes du poignet et du pouce – 3 points, signe du poignet ou du pouce – 1 point
2. Pectus carinatum – 2 points, pectus excavatum – 1 point
3. Déformation de l'arrière-pied – 2 points, pied plat – 1 point
4. Protrusion acétabulaire – 2 points

5. Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas (rapport segment supérieur/segment inférieur réduit)  $< 0.85$  et rapport envergure sur taille augmenté  $> 1,05$  Et pas de scoliose sévère – 1 point
6. Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire – 1 point
7. Extension maximale des coudes réduite – 1 point
8. Caractéristiques faciales (3/5) – 1 point (dolichocéphalie, énoptalmie, fentes palpébrales tombantes, hypoplasie malaire, rétrognathie)
9. Pneumothorax – 2 points
10. Vergetures – 1 point
11. Myopie  $> 3$  dioptries – 1 point
12. Prolapsus de la valve mitrale (tous types) – 1 point
13. Ectasie durale – 2 points

Les caractéristiques systémiques numérotées de 1 à 13 sont utilisées dans le score systémique de la classification de Ghent-2, qui peut atteindre un maximum de 20 points. Les critères numérotés de 1 à 8 sont les critères du « score squelettique » et les critères numérotés de 9 à 13 sont ceux du score « non squelettique ».

Annexe III : recommandations du CNGOF pour la prise en charge des femmes enceintes atteintes de MFS

## **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**

### **Coordonnateurs :**

Pr Guillaume JONDEAU, coordonnateur du Centre National de Référence sur le Syndrome de Marfan et Apparentés,

Hôpital Bichat, Paris,

Pr Jacques LANSAC, président du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

### **Sociétés savantes et associations professionnelles**

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations et les ont endossées:

Agence de la Biomédecine

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Haute Autorité de Santé

Société Française d'Anesthésie Réanimation

Société Française de Cardiologie

Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

Société Française de Médecine Périnatale

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique, dominante autosomique, le plus souvent due à une mutation du gène codant pour la fibrilline de type 1, une protéine ubiquitaire constitutive de la matrice extracellulaire qui participe à la solidité des tissus. Le risque vital est en rapport avec l'atteinte aortique (dissection, rupture) et le risque fonctionnel en rapport avec l'atteinte ophtalmologique (qui peut conduire à la cécité) et l'atteinte squelettique (complications articulaires).

Le diagnostic de maladie de Marfan est rendu complexe du fait de l'expressivité très variable de la maladie. Il suppose la présence de signes dans différents systèmes (d'où la nécessaire coopération de différents spécialistes). On utilise les critères cliniques parfois complétés de la génétique moléculaire pour le diagnostic (voir réf. 1 et 2), et le traitement repose sur la prescription de bêtabloquants, la surveillance échographique aortique, la chirurgie de remplacement de la racine aortique avant qu'une dissection ne survienne, le traitement symptomatique des complications rhumatologiques, l'ablation du cristallin dans certains cas d'ectopie.

On connaît peu de choses de l'épidémiologie de la maladie. Les chiffres qui suivent sont donc des estimations. La fréquence du syndrome de Marfan est estimée à 3 -5/10 000 soit environ 12 000 patients en France.  $\frac{3}{4}$  des patients présentent une dilatation aortique,  $\frac{1}{4}$  des femmes ont été opérées de l'aorte à l'âge de 40 ans, 3% de la valve mitrale. La dissection aortique est rapportée au cours d'environ 4% des grossesses chez les femmes qui ont été vues au centre de référence (souvent après que la dissection révèle la maladie). A l'inverse, le taux de dissection chez les femmes suivies semble beaucoup plus faible. Le risque semble plus important au cours du troisième trimestre de la grossesse. Les progrès de la prise en charge au cours des 30 dernières années ont permis une augmentation de l'espérance de vie de l'ordre de 30 ans. De nombreux progrès dans la compréhension de la maladie laissent espérer d'autres avancées thérapeutiques.

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 quel que 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, quel que 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 périurale : 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 :
  - Le plus souvent par biopsie de trophoblaste, à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) après échographie foetale 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%
  - Le délai entre le prélèvement et le résultat est de 10 à 15 jours.

- Dans 50% des cas après DPN, la question de l'interruption de grossesse se pose au couple.
- Informant sur le DPI :
  - Fécondation in vitro puis sélection des embryons obtenus puis réimplantation d'un embryon sain.
  - Après réimplantation le taux de grossesse débutée est de l'ordre de 20 %.
  - Délai d'au moins 18 mois pour la réalisation du DPI.
  - Risques d'échec.
  - 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 :
  - des consentements des 2 parents
  - de l'attestation de l'information délivrée au couple
  - 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 foetus 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 :
  - Le terme
  - 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 bêtabloquant 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 foetale 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 foetale sera surveillée par échographies ainsi que les flux sanguins utéroplacentaires. 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**

Evaluation 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 bétabloquants 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 bétabloquants par la mère. Aucune prophylaxie de l'endocardite ne doit être réalisée lors d'un accouchement quelle que 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 :
  - Si le diamètre aortique est inférieur à 45 mm, la grossesse peut être poursuivie quel que soit le terme.
  - 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.
  - 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 bêtabloquant 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 :

- 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 ;
- 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.

### **Signalement d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan**

La déclaration doit se faire :

- au centre de référence ou au centre de compétence qui suit la patiente ou va la voir
- dans tous les cas au centre de référence pour constituer un registre aussi exhaustif que possible
- Les données à fournir sont :
  - Traitement en cours.
  - Diamètres aortiques mesurés : technique et date.
  - Les images pour relecture centralisée

Par ailleurs, dans le cadre de l'AMP avec DPI, en cas d'événement indésirable, une déclaration sera faite à l'Agence de la biomédecine le correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation ou par tout professionnel ayant connaissance de la survenue d'un tel incident ou effet indésirable.

## Annexe IV : Grille de relevé d'informations pour notre étude

année de naissance
taille
poids
gestité
parité
nombre de FCS
nombre de FCT
nombre d'IVG
nombre de GEU
nombre d'accouchements, terme
année de diagnostic de Marfan/âge du diagnostic (signes d'appel diagnostiques)
mutation identifiée
antécédents familiaux de Marfan
symptômes de Marfan avant grossesse, sévérité des symptômes
antécédents médicaux
antécédents chirurgicaux (en lien avec Marfan ou non)
antécédents gynécologiques (contraception antérieure...)
année de la grossesse
grossesse spontanée/induite
DAN, DPI
singleton/gémellaire
grossesse planifiée/inopinée
consultation préconceptionnelle
terme de la première consultation obstétricale
nombre de consultations obstétricales, terme, anomalie
nombre de consultations d'urgence, terme, motif, issue de la consultation
nombre d'échographies obstétricales, nombre d'échographies de croissance, terme, anomalie écho, Doppler, estimation poids fœtal, croissance
complications obstétricales pendant la grossesse (MAP, FC, Diabète gestationnel, rupture des membranes...)
nombre de jours d'hospitalisation, motif, terme, issue
suivi SIG, terme, nombre de consultation, issues des consultations
Sage-femme libérale
accord voie basse
motifs du refus voie basse si non
terme de la première consultation cardiologique
Traitement avant la grossesse
Traitement pendant la grossesse
diamètre aortique avant la grossesse
diamètres aortiques pendant la grossesse T1

diamètres aortiques pendant la grossesse T2
diamètres aortiques pendant la grossesse T3
diamètre aortique post-partum
ECG
TA/FC pendant la grossesse
nombre de consultations cardiologiques, anomalie décelée
autres examens complémentaires pendant la grossesse (autres que les examens classiques de la grossesse)
complications non obstétricales pendant la grossesse
consultation précoce d'anesthésie
terme de la consultation anesthésie
accord analgésie péridurale/rachianesthésie
consultation avec un autre praticien au cours de la grossesse
terme de l'accouchement
travail spontané/déclenchement/maturation (motif d'induction du travail) /césarienne programmée (motif)
voie d'accouchement
durée du travail
évènements survenus pendant le travail, complications
traitements reçus pendant le travail
durée des efforts expulsifs
délivrance
hémorragie du post-partum
autre complication du post-partum immédiat
adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine: Apgar, pH
poids de naissance
transfert du nouveau-né
examen clinique du Nouveau-né : anomalie morphologique ?
Surveillance néonatale spécifique
Alimentation nouveau-né
durée du séjour en maternité
complications des suites de couches
traitement reçu pendant le séjour
prescriptions (dont contraception)
visite post natale: délai, anomalie décelée, traitement, contraception
visite cardiologue: délai, échographie cardiaque, anomalie décelée, changement de traitement
visite autre praticien
CAT pour la suite: fréquence des contrôles,...
état de santé de la patiente actuellement (si connu)
état de santé de l'enfant actuellement (si connu)

# RESUME

Le syndrome de Marfan est une pathologie génétique héréditaire du tissu conjonctif, se manifestant entre autres par une dilatation aortique, pouvant conduire à la dissection aortique, complication parfois mortelle. La survenue d'une grossesse (avec toutes les variations hormonales et hémodynamiques qui lui sont associées) chez les patientes atteintes de ce syndrome est une période particulièrement à risque de dissection aortique. Des complications obstétricales (telles que les menaces d'accouchement prématuré, les ruptures prématurées des membranes) et fœtales/néonatales (liées particulièrement à la prise de bêtabloquants par la mère) ont également été décrites. Le suivi, étroit et régulier, comprend une prise en charge de la période préconceptionnelle jusqu'au post-partum.

Ce travail s'intéresse au déroulement de 16 grossesses suivies entre 2006 et 2016 au CHU de Nantes par une étude de cas rétrospective, comprenant l'étude de la survenue des complications, mais également de la conformité de la surveillance par rapport aux recommandations du CNGOF en 2010.

Mots-clés :

- syndrome de Marfan
- dissection aortique
- dilatation aortique
- cardiopathie et grossesse
- pathologie du tissu conjonctif
- retard de croissance intra-utérin
- bêtabloquants