

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

Coordonateurs :

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 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

Groupe de travail

BENHAMOU Dan, Anesthésiste Réanimateur, Hôpital A. Béclère Clamart

BOILEAU Catherine, Biologiste, Hôpital A. Paré Boulogne Billancourt.

BONNET Francis, Anesthésie Réanimation, Hôpital Tenon Paris

COLLIGNON Patrick, Généticien, CH Toulon

CORON Fanny, Conseillère en Génétique, CHU Dijon

FELTEN Marie Louise Anesthésiste, Hôpital Foch, Suresnes

GAUCHERAND Pascal, Gynécologue Obstétricien, CHU Lyon

GAXOTTE Virginia, Radiologue, Hôpital Foch, Suresnes

LANSAC Emmanuel, Chirurgien cardiaque, Hôpital Foch, Suresnes

LANSAC Jacques, Gynécologue Obstétricien, CHU Tours

LUTON Dominique, Gynécologue Obstétricien, Hôpital Beaujon, Clichy

MARCON François Cardiologue, CHU Nancy

MATET Nicole, Sage femme Direction Hospitalisation Organisation de la Santé, Paris

MORIN Paulette, Association Française pour le Syndrome de Marfan et Apparentés.

OMNES Sophie, Gynécologue Obstétricien, Hôpital Bichat, Paris

PUECH Francis, Gynécologue Obstétricien, CHU Lille.

PARIENT-KAHYAT Anne Médecin de santé publique Agence de Biomédecine

PLAUCHU Henri, Généticien, CHU Lyon

RONGIERES Catherine, Gynécologue Obstétricien, CHU Strasbourg

THEPOT François, Biologiste Agence de biomédecine, Paris

Groupe de lecture

CABANES Laure Cardiologue, Hôpital Cochin, Paris

CECCALDI, Gynécologue Obstétricien, CHU Reims

DELRUE, Généticienne, CHU Bordeaux

DETAINT Delphine, Cardiologue, Hôpital Bichat, Paris

DULAC, Yves, Cardiologue, CHU Toulouse

FAIVRE Laurence, Généticienne, CHU Dijon

GUERET Pascal, Cardiologue, Hôpital Henri Mondor Créteil

HABIB Gilbert, Cardiologue, Hôpital La Timone, Marseille

IUNG Bernard, Cardiologue, Hôpital Bichat, Paris

KHAU-VAN-KIEN Philippe, biologiste, CHU Montpellier

ODENT Sylvie, Généticienne, CHU Rennes

PRAT Alain, Chirurgien cardiaque , Hôpital Cardiologique, Lille

Chez toute femme	5
Projet parental	5
Diagnostic prénatal.....	5
1) Consultation de Génétique et avec un(e) Psychologue	5
Rôle du généticien.....	6
Rôle du ou de la Psychologue.....	6
2) Le couple décide d'une grossesse avec réalisation du DPN :	6
3) Consultation d'obstétrique :	6
4) Consultation de génétique :	7
5) Prise en charge de la patiente en obstétrique.....	7
Diagnostic préimplantatoire.....	7
Suivi pendant la grossesse	7
Cardiologique	8
Obstétrical	8
Anesthésique.....	8
Accouchement.....	8
Surveillance après l'accouchement.....	9
Contraception	9
Cas particuliers.....	9
Contre indications à la grossesse.....	9
La grossesse est contre-indiquée si la patiente :	9
Découverte d'une grossesse	9
Antécédent de chirurgie cardiaque.....	10
Dilatation aortique au cours de la grossesse	10
Dissection aiguë de l'aorte ascendante pendant la grossesse :	10
Valvulopathie.....	10
Procréation médicalement assistée avec ou sans DPI	10
Signalement d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan.....	12
Annexe 1 technique de mesure des diamètres aortiques	13
Annexe 2 : Coordonnées.....	15
Centre de Référence et Centres de Compétence labélisés par le Ministère de la santé.	15
Centre de Référence	15
Centres de Compétence.....	15
Laboratoires de DPN	17
Laboratoires de DPI	17
Annexe 3 - Document d'information à remettre à la patiente et à son conjoint.....	18
Annexe 4 - Bibliographie sélective	20

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 ou 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 (pour revue voir réf 2).

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

- Des risques cardiovasculaires chez la femme. Ces risques sont liés à la fragilité de la paroi aortique: le risque de dissection est plus élevé que dans la population générale, ce quelque soit le diamètre aortique. Ce risque augmente en proportion de la dilatation de la racine aortique et de sa progression. On considère généralement que le risque est acceptable en dessous de 40 mm. Existente 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 (Annexe 2). Au cours de ce bilan, le diagnostic est confirmé et les problèmes posés par la grossesse sont expliqués à la patiente, notamment :

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

Un document d'information écrit peut être remis au couple (Annexe 3)

Projet parental

La grossesse est ici programmée. On délivre alors une nouvelle information génétique quelque 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 de l'annexe 1. 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 :
 - o Le plus souvent par biopsie de trophoblaste, à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) après échographie fœtale précoce pour datation de la grossesse, ou par amniocentèse à partir de 15 SA. Les 2 techniques sont associées à un risque de fausse couche de l'ordre de 1%
 - o Le délai entre le prélèvement et le résultat est de 10 à 15 jours.
 - o Dans 50% des cas après DPN, la question de l'interruption de grossesse se pose au couple.
- Informant sur le DPI :
 - o Fécondation in vitro puis sélection des embryons obtenus puis réimplantation d'un embryon sain.
 - o Après réimplantation le taux de grossesse débutée est de l'ordre de 20 %.
 - o Délai d'au moins 18 mois pour la réalisation du DPI.
 - o Risques d'échec.
 - o Réalisé uniquement à Strasbourg et à Montpellier.

Rôle du ou de la Psychologue

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

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

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

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

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 fœtal est organisé (date et modalité)
- ainsi que l'acheminement de ce prélèvement au laboratoire. Il sera accompagné
 - o des consentements des 2 parents
 - o de l'attestation de l'information délivrée au couple
 - o du prélèvement sanguin des 2 parents.

4) Consultation de génétique :

- Rendu du résultat par le médecin prescripteur en présence du psychologue ou suivi d'un entretien avec le psychologue qui a suivi la demande de DPN.
- Le résultat est communiqué simultanément à l'obstétricien en charge de la patiente (en évitant le fax par souci de confidentialité).
- Si le fœtus est atteint et que la demande d'IMG persiste, l'IMG est organisée après discussion collégiale (CPDPN).

5) Prise en charge de la patiente en obstétrique.

- L'IMG est réalisée dans les mêmes conditions qu'un accouchement.
- La technique est choisie au cas par cas et expliquée à la patiente. Les paramètres qui vont influencer le choix de la technique sont notamment :
 - o Le terme
 - o Si la femme est atteinte
 - Le degré de dilatation aortique
 - La possibilité de réalisation de l'anesthésie péridurale
 - Les effets hémodynamiques des différentes techniques.

Diagnostic préimplantatoire

Si un diagnostic préimplantatoire est envisagé par le couple :

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

Cette technique reste actuellement très lourde médicalement.

Suivi pendant la grossesse

Il doit être réalisé dans un centre habilité à suivre des grossesses à risque et en liaison avec le centre de référence ou le centre de compétence dans lequel est suivie la patiente (Annexe 2).

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 fœtale ne pourra pas établir ou éliminer le diagnostic de maladie de Marfan.

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

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

Anesthésique

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 bêtabloquants pour la conduite de l'anesthésie ou de l'analgésie péridurale.

Accouchement

Il sera réalisé de façon anticipée au cours du troisième trimestre, période de la grossesse lors de laquelle le risque de dissection est maximal. Ceci étant, si la situation cardiaque maternelle est stable, la naissance ne doit pas être envisagée en règle avant 37 SA. L'accouchement doit être réalisé dans un centre avec chirurgie cardiaque surtout s'il existe une dilatation aortique chez la mère.

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

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

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

Surveillance après l'accouchement

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

Contraception

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

Cas particuliers

Contre indications à la grossesse

La grossesse est contre-indiquée si la patiente :

- A présenté une dissection aortique
- Est porteuse d'une valve mécanique
- A un diamètre aortique est 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 ; Annexe 2).
- Une échographie cardiaque est réalisée rapidement
 - o Si le diamètre aortique est inférieur à 45 mm, la grossesse peut être poursuivie quelque soit le terme.
 - o Si le diamètre est supérieur à 50 mm, une interruption médicale de grossesse doit être proposée du fait du risque vital, et la patiente transférée dans un centre expert avec chirurgie cardiaque. En cas de refus, une surveillance étroite (échographie hebdomadaire au moins au début) avec repos au lit est indiquée. L'attitude pratique est à discuter au cas par cas par le centre qui suit la patiente. Une césarienne précoce après maturation pulmonaire sera réalisée.
 - o Si le diamètre est entre 45 et 50 mm, la discussion doit être au cas par cas en fonction notamment de l'évolution des diamètres aortiques, du traitement suivi, des antécédents familiaux de dissection aortique, du type de mutation présente si elle est connue... La césarienne précoce sera systématique.

Antécédent de chirurgie cardiaque

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

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

Dilatation aortique au cours de la grossesse

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

Les options sont alors :

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

Dissection aiguë de l'aorte ascendante pendant la grossesse :

La chirurgie aortique en urgence s'impose sans particularité liée à la présence du syndrome de Marfan :

La conduite à tenir varie en fonction du terme de la grossesse. Schématiquement :

- 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

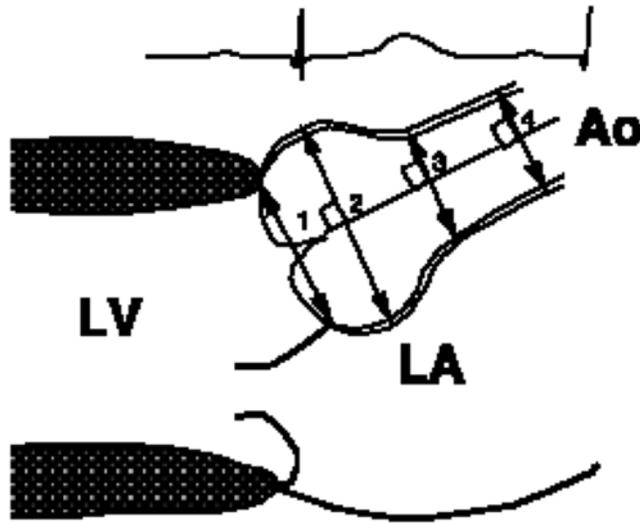
La déclaration doit se faire :

- au centre de référence ou au centre de compétence qui suit la patiente ou va la voir (par mail ou lettre à l'adresse des centres Annexe 2)
- dans tous les cas au centre de référence pour constituer un registre aussi exhaustif que possible (consultation.marfan@bch.aphp.fr)
- Les données à fournir sont :
 - o Traitement en cours.
 - o Diamètres aortiques mesurés : technique et date.
 - o 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 (JO n° 0301 du 27 décembre 2008, page 20184, texte n° 69, NOR: SJSP0830456A).

Annexe 1 technique de mesure des diamètres aortiques

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



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

Recueil des données échographiques

	Avant grossesse	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre			1 mois p partum
				1 ^{er} mois	2 ^{ème} mois	3 ^{ème} mois	
Date de l'examen							
Diamètre 1 : anneau							
Diamètre 2 : sinus de Valsalva							
Diamètre 3 : jonction sino-tubulaire							
Diamètre 4 : aorte sus-coronaire							
Insuffisance aortique (1+, 2+ 3+ ou 4+)							
Insuffisance mitrale (1+ 2+ 3+ ou 4+)							

Annexe 2 : Coordonnées

Centre de Référence et Centres de Compétence labélisés par le Ministère de la santé.

Centre de Référence

Coordonnateur Pr Guillaume Jondeau, Cardiologue
Centre de référence Syndrome de Marfan et Apparentés
Hôpital Bichat
46 rue Henri Huchard
75018 Paris
Tel : 01 40 25 68 11
Fax : 01 40 25 67 32
E-mail : consultation.marfan@bch.aphp.fr
Site web : www.marfan.fr

Centres de Compétence

Bordeaux, coordonnateur, Dr Marie Ange Delrue, Généticienne
Service de Génétique Médicale , Hôpital Pellegrin-Enfants, Bat ESF. Place Amélie Raba-Leon, 33076 BORDEAUX Cedex
tel : 05 57 82 03 63
fax : 05 56 79 56 48
E-mail : marie-ange.delrue@chu-bordeaux.fr

Dijon, coordonnateur Pr Laurence Faivre, Généticienne
Centre de Génétique, Hôpital d'Enfants, 10 bd Maréchal De Lattre de Tassigny, 21034 Dijon Cedex
Tel : 03 80 29 33 00
Fax : 03 80 29 32 66
E-mail : laurence.faivre@chu-dijon.fr

Lyon, coordonnateur Pr Henri Plauchu, Généticien
Hôpital Hôtel-Dieu - 69228 LYON Cedex 02
Tel : 04-72-41-32-93
Fax : 04-72-41-31-46
E-mail : henri.plauchu@chu-lyon.fr

Marseille, coordonnateur Dr Patrick Collignon, Généticien
Département de génétique médicale, Hôpital de la Timone - 13385 Marseille cedex 05
Tel : 04 91 38 67 34

Fax : 04 91 38 46 04
E-mail : Patrick.Collignon@ch-toulon.fr

Nancy, coordonnateur Pr Bruno Leheup, Généticien
Address : Hôpital d'Enfants CHU de Nancy 54500 VANDOEUVRE LES NANCY
Tel : 3 33 83 15 45 00
Fax : 3 33 83 15 46 47
E-mail : b.leheup@chu-nancy.fr

Rennes, coordonnateur Pr Sylvie Odent, Généticienne
Génétique Médicale, Hôpital Sud, 16 Bd de Bulgarie, BP 90 347, 35 203 RENNES cedex 2,
France
Tel : (33) 2 99 26 67 44
Fax : (33) 2 99 26 67 44
E-mail : sylvie.odent@chu-rennes.fr

Toulouse, coordonnateur Dr Yves Dulac, Cardiologue
Pédiatrie – Cardiologie. Pôle Enfants. Hôpital des Enfants
330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9
Tel : 05-34-55-85-97
Fax : 05-34-55-86-63
E-mail : dulac.y@chu-toulouse.fr

Laboratoires de DPN

Boulogne-Billancourt. Pr Catherine Boileau
Biochimie Hormonologie et Génétique Moléculaire
Hôpital Ambroise Paré
9 av Charles de Gaulle
92100 Boulogne-Billancourt
Tel : 01 49 09 55 31
Fax : 01 49 09 58 63

Montpellier. Pr. Mireille CLAUSTRES
IURC, Institut Universitaire de Recherche Clinique
641 avenue du Doyen Gaston Giraud
34095 MONTPELLIER cedex 5
Tél. 33 (0) 4 67 41 53 60
Fax 33 (0) 4 67 41 53 65

Laboratoires de DPI

Montpellier. Pr. Mireille CLAUSTRES
IURC, Institut Universitaire de Recherche Clinique
641 avenue du Doyen Gaston Giraud
34095 MONTPELLIER cedex 5
Tél. 33 (0) 4 67 41 53 60
Fax 33 (0) 4 67 41 53 65

Strasbourg. Pr Viville
Unité Fonctionnelle de Diagnostic préimplantatoire
SERVICE DE BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION
19 rue Louis Pasteur BP120
67803 SCHILTIGHEIM
tel: 03 88 62 82 80

Annexe 3 - Document d'information à remettre à la patiente et à son conjoint

Madame,

Vous présentez un syndrome de Marfan et vous désirez une grossesse. Pour cela il faut

- 1) Que le diagnostic de syndrome de Marfan soit clairement établi à l'issue d'un bilan clinique réalisé par le centre de référence ou un centre de compétence
- 2) Que vous connaissiez les risques
 - a. risque de transmission à l'enfant (50% quelque soit le sexe)
 - b. risques maternels du fait de la fragilité de la paroi aortique (le vaisseau qui sort du cœur) qui pourrait se déchirer au cours de la grossesse avec un risque vital pour vous et votre enfant. Ce risque justifie un bilan cardiaque et peut conduire à vous déconseiller une grossesse. Le risque est moindre lorsque l'aorte est peu dilatée, il est donc préférable d'envisager la grossesse tôt au cours de la vie. Ce risque justifie que l'accouchement ait lieu dans un centre avec chirurgie cardiaque surtout si l'aorte est dilatée.
- 3) Que vous connaissiez la possibilité de :
 - a. diagnostic prénatal, possible si votre mutation est connue, avec ses conséquences (Interruption Médicale de Grossesse si l'enfant est atteint, risque de fausse couche de 1% lié au prélèvement nécessaire pour l'étude)
 - b. diagnostic préimplantatoire, qui nécessite une fécondation in-vitro, et est une procédure longue et difficile.
 - c. Ces 2 procédures ne modifient pas directement le risque aortique pour vous mais elles sont longues. De ce fait, elles peuvent retarder le début de la grossesse qui arrive à terme et l'aorte peut continuer à se dilater entretemps.
- 4) Que vous connaissiez la surveillance à réaliser si une grossesse est possible :
 - a. Echocardiographies répétées pour rechercher une progression de la dilatation aortique
 - b. Traitement bêta-bloquants sans interruption ou modification
 - c. Accouchement par césarienne si l'aorte est trop dilatée, parfois difficultés de la péridurale, mais l'anesthésie reste toujours possible.

Vous pouvez poser les questions à votre médecin, au centre de référence ou de compétence qui vous suit, et dont les coordonnées sont ci-dessous.

Vous pouvez également consulter le site www.marfan.fr

Annexe 4 - Bibliographie sélective

Revue générale

1: De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Apr 24;62(4):417-26.

1-G Jondeau, D Detaint, F Arnoult, G Delorme, M Gauthier. Le syndrome de Marfan Encyclopédie médico-chirurgicale, sous presse.

2-Jondeau G, Barthelet M, Baumann C, Bonnet D, Chevallier B, Collignon P, Dulac Y, Edouard T, Faivre L, Germain D, Khau Van Kien P, Lacombe D, Ladouceur M, Lemerrer M, Leheup B, Lupoglazoff JM, Magnier S, Muti C, Plauchu PH, Raffestin B, Sassolas F, Schleich JM, Sidi D, Themar-Noel C, Varin J, Wolf JE; Recommandations pour la prise en charge médicale des complications aortiques du syndrome de Marfan. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006 May;99(5):540-6 (disponible sur le site internet de la Société Française de Cardiologie <http://www.cardio-sfc.org/recommandations/sfc>)

3-Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 2005 Mar 22;111(11):e150-7.

4-Goland S, Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):619-23.

5: Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003 Apr;24(8):761-81.

Problèmes maternels de la grossesse

6-Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2009 Aug 14;136(2):156-61.

7-Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J.* 2005 May;26(9):914-20.

8-Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Nov;173(5):1599-606

Problèmes obstétricaux de la grossesse

9-AA, Roos-Hesselink JW, van Veldhuisen DJ, Mulder BJ; ZAHARA investigators. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 7;110(1):53-9.

10-Abecassis P, Lecinq A, Roger-Christoph S, Mercier FJ, Benhamou D. Prise en charge d'un accouchement chez une patiente porteuse d'une maladie de Marfan avec dilatation aortique *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:416-420.

11-Lambaudie E, Depret-Maussser S, Occelli B, Papageorgiou T, Dognin A, Bertrand M. Syndrome de Marfan et grossesse *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:567-575.

12-Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M, van der Post JA, Timmermans J, Voors Lacassie HJ, Millar S, Leithe LG, Muir HA, Montaña R, Poblete A, Habib AS. Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome. *Br J Anaesth.* 2005 Apr;94(4):500-4.

13-Lunel A, Audra P, Plauchu H, Gaucherand P. Syndrome de Marfan et grossesse *J. Gynecol . Obstet . Biol . Reprod .* 2006;35:607-613.

Chirurgie et grossesse

14-Chavanon O, Rama A, Leprince P, Bonnet N, Pavie A, Jondeau G, Gandjbakhch I. Valve-sparing operation in a young woman with Marfan syndrome: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Sep;132(3):683-4.

15- Jondeau G, Nataf P, Belarbi A, Farcot JC, Iung B, Delorme G, Gandjbakhch I, Bourdarias JP. Dissection aortique à 6 mois de grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan. Intervention de Bentall et césarienne simultanées. *Arch Mal Cœur Vaiss.* 2000 Feb;93(2):185-7.

Endocardite et grossesse

16- Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer *European Heart Journal* (2009) 30, 2369–2413
<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>