

16<sup>e</sup> congrès annuel Société des sciences vasculaires du Québec Centre Mont-Royal, Montréal, QC 19 novembre 2016

## Aortopathies héréditaires Le rôle du cardiologue

François-Pierre Mongeon MD SM FRCPC FCCS

Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal Cardiologue, Clinique des maladies du tissu conjonctif et des aortopathies Institut de Cardiologie de Montréal





Conflits d'intérêt: aucun



#### Divulgation de conflits d'intérêt potentiels

Entente de recherche Siemens 2015-2016 Subvention de recherche Bracco 2015-2016



#### Objectifs

 Décrire les différentes maladies du tissu conjonctif nécessitant une surveillance cardiovasculaire

 Expliquer le rôle du cardiologue et la prise en charge spécifique au niveau aortique & au niveau cardiaque.







#### Introduction

- Rôles du cardiologue
  - 1. Mesurer l'aorte & planifier le suivi par imagerie
  - 2. Reconnaître le patient à risque de dissection aortique
  - 3. Prescrire un traitement pharmacologique
  - 4. Recommander une chirurgie aortique
  - 5. Offrir des conseils sur les habitudes de vie & la grossesse
  - 6. Recommander un dépistage familial







# Une référence utile



Journal of the Journal de la



Société canadienne de cardiologie





#### **THEME ISSUE: Aortic Disease**

**Guest Editors:** Sarah Bowdin, Timothy Bradley, and Ismail El-Hamamsy

- 35 Biomechanics of the Ascending Aorta
- 60 Screening Children for Familial Aortopathies
- 66 Clinical Implications of Recent Drug Trials in Marfan Syndrome
- 78 Pregnancy and Thoracic Aortic Disease
- **131** Genetic Testing in Thoracic Aortic Disease—When, Why, and How?

Continued inside

www.onlinecjc.ca









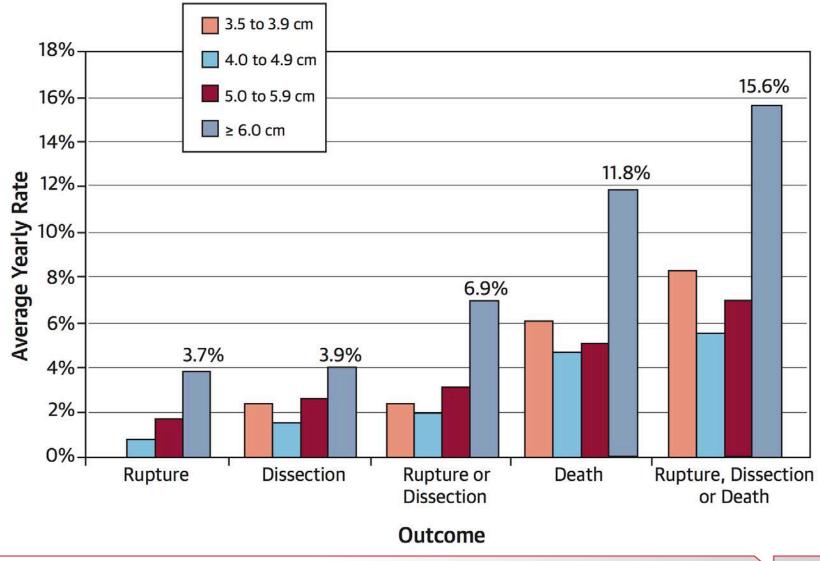
#### Anévrismes de l'aorte thoracique

- Prévalence : 4.2%
- 20% des patients auront un parent de 1<sup>er</sup> degré avec AAT
  - Histoire familiale essentielle
- Les AAT sont le plus souvent asymptomatiques jusqu'à un syndrome aortique aigu.
  - − Dissection aortique: 6 − 16.3 cas par 100 000 pts-années
- La mortalité des interventions électives (1.5%) est inférieure à celle des interventions d'urgence (11.7%).
- La décision d'intervenir prend en compte:
  - Le risque de l'intervention
  - L'histoire naturelle de l'aortopathie





## Évènements aortiques vs diamètre







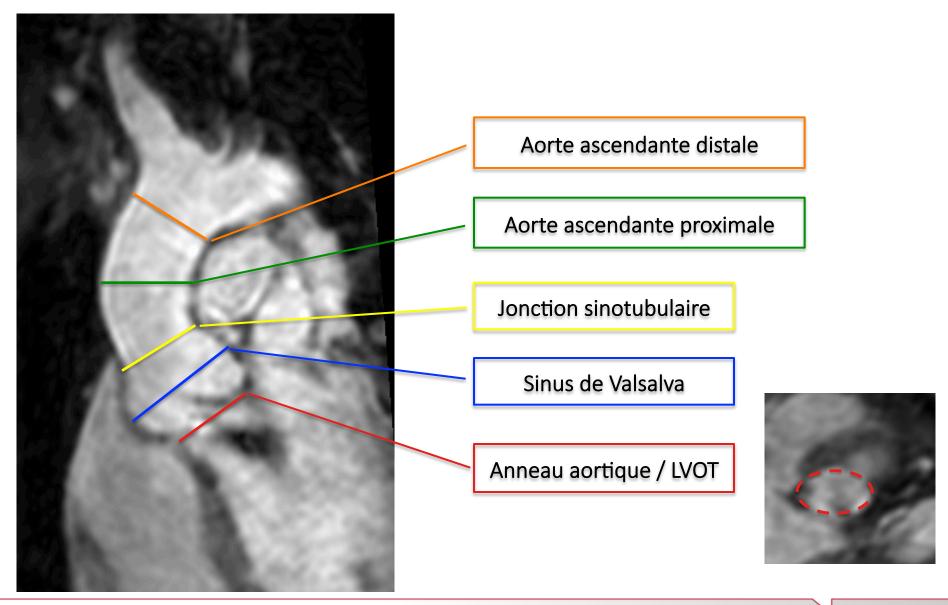


#### Question 1

• Quel % des dissections aortiques se produisent à un diamètre aortique < 5.5 cm?

- a) 10%
- b) 20%
- c) 40%
- d) 60%

## Anatomie de la racine aortique







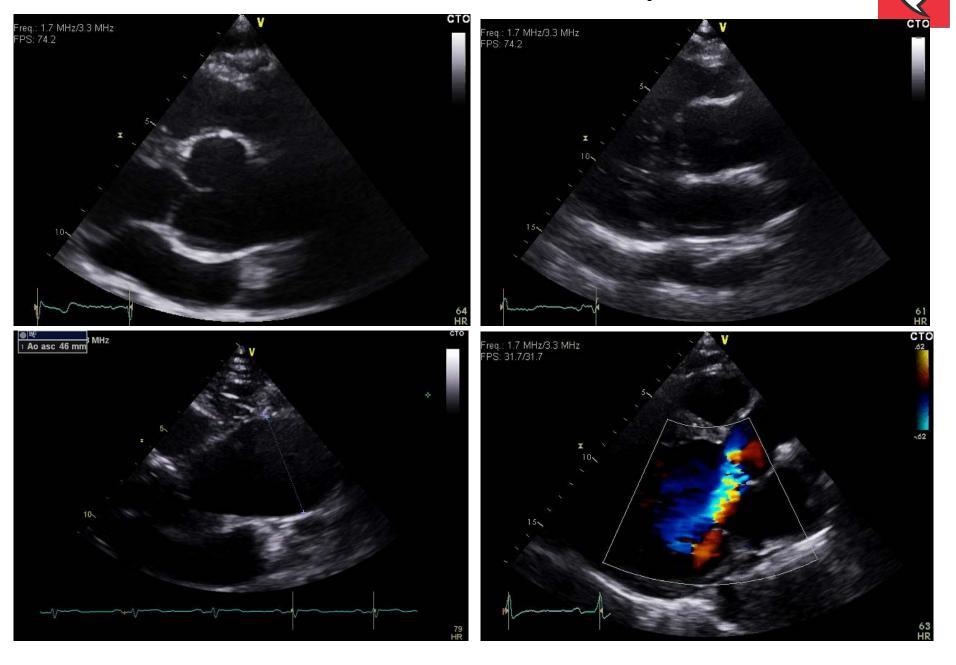
## Aorte – modalités d'imagerie

	СТ	IRM	ETT	ETO	Aorto
Contraste IV	+	+/-	-	-	+
Radiation	+	-	-	-	+
Disponible	+	-	+	+	+
Rapide	+	-	+	+	+/-
Sécuritaire	+	+/-	+	+	+/-
Opérateur dépendant	-	-	+	+	+
Flap	+	+	+/-	+	+
Branches	+	+	+/-	-	+
Coronaires	+	+/-	-	-	+
IAo	-	+	+	+	+
Aorte abdo	+	+	-	-	+
Flot dans la fausse lumière	+/-	+	+/-	+	+/-



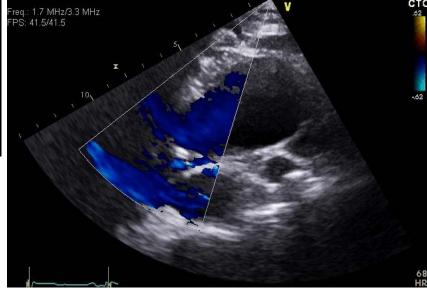


## Écho: racine aortique



## Écho: aorte ascendante en parasternal droit



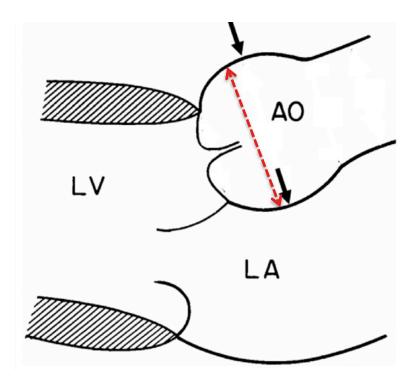






# Mesures en long axe *Écho*

- Largement utilisée
- Valeurs de référence connues
- 1 seul diamètre
- Limitée par asymétrie de la racine aortique
  - Anévrisme du sinus de Valsalva



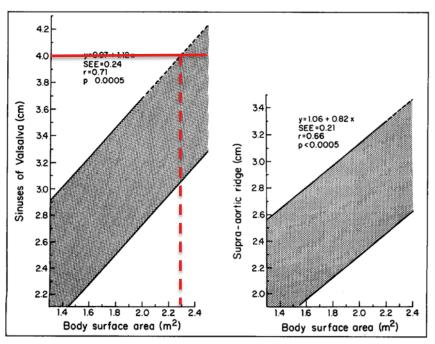
- Parasternal long-axe
- Leading edge-to-leading edge vs diamètre interne

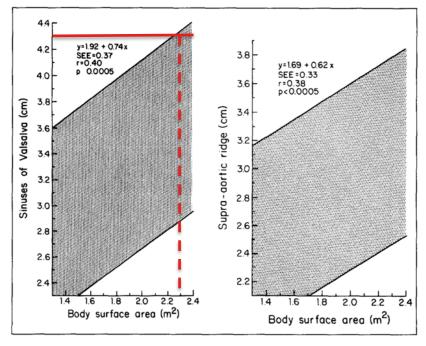




#### . . . . . . . . . . .

## Diamètres de la racine aortique: M-mode < 40 ans



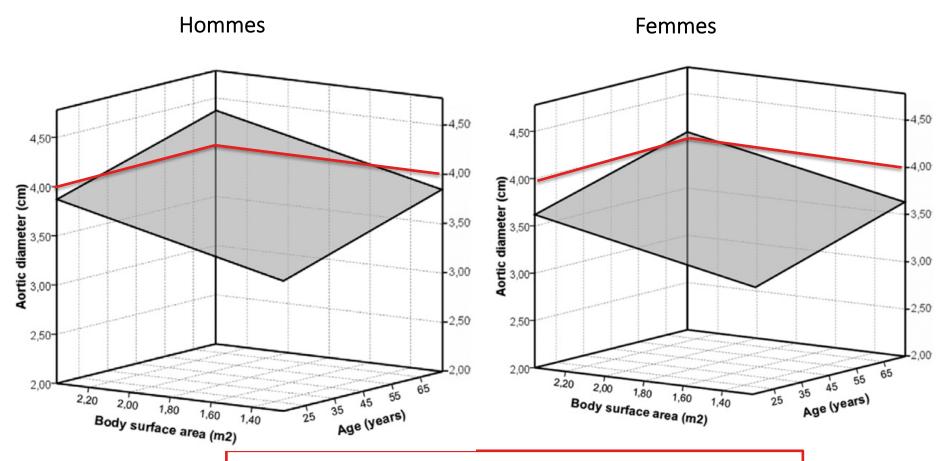


	Absolute Values (cm)			Indexed Values (cm/m²)		
	Men	p Value	Women	Men	p Value	Women
Anulus	2.6 ± 0.3	<0.001	2.3±0.2	1.3±0.1	NS	1.3±0.1
Sinuses of Valsalva	$3.4 \pm 0.3$	< 0.001	$3.0 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.2$	NS	$1.8 \pm 0.2$
Supraaortic ridge	$2.9 \pm 0.3$	< 0.001	$2.6 \pm 0.3$	$1.5 \pm 0.2$	NS	$1.5 \pm 0.2$
Proximal ascending aorta	$3.0 \pm 0.4$	< 0.001	$2.7 \pm 0.4$	$1.5 \pm 0.2$	NS	$1.6 \pm 0.3$





#### Diamètres de la racine aortique: 2D



- ETT 2D, PSLA, LE to LE, 1027 sujets normaux ≥ 15 ans
- Plan = limite supérieure de la normale (score z = 1.96)
- 👿 moyenne de 0.9-1.0 cm par an





## Diamètres de l'aorte ascendante: 2-D



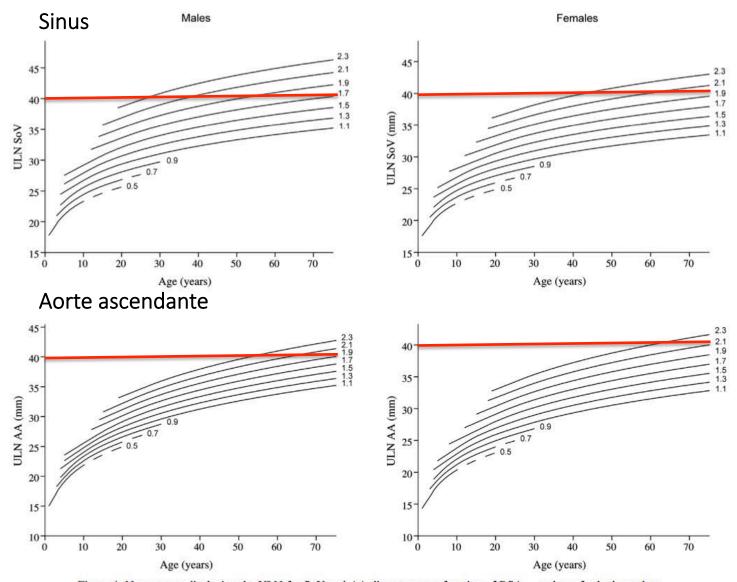


Figure 4. Nomograms displaying the ULN for SoV and AA diameters as a function of BSA<sub>DB</sub> and age for both genders.

• ETT 2D, PSLA, LE to LE, 849 pts

Campens L et al. AJC 2014 114: 914.

### ETO: dissection aortique localisée











#### Racine aortique: CT ou IRM

- Gating
- IRM
  - suivi du jeune patient
  - évaluation sans contraste
    - 3D SSFP
    - ciné SSFP
- Sinus de Valsalva plusieurs méthodes
  - Feuillet à feuillet (cusp to cusp)
  - Feuillet à commissure (cusp to commissure)
  - Moyenne de 3 diamètres

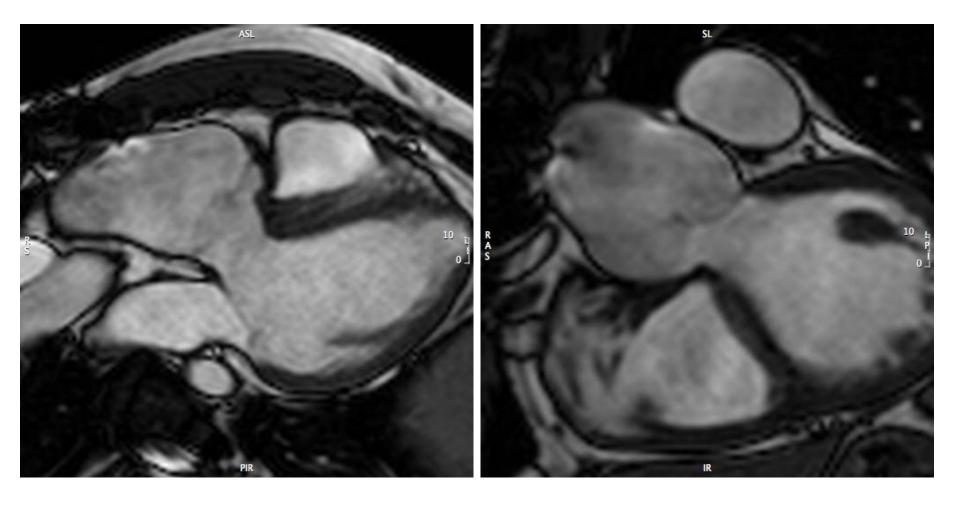






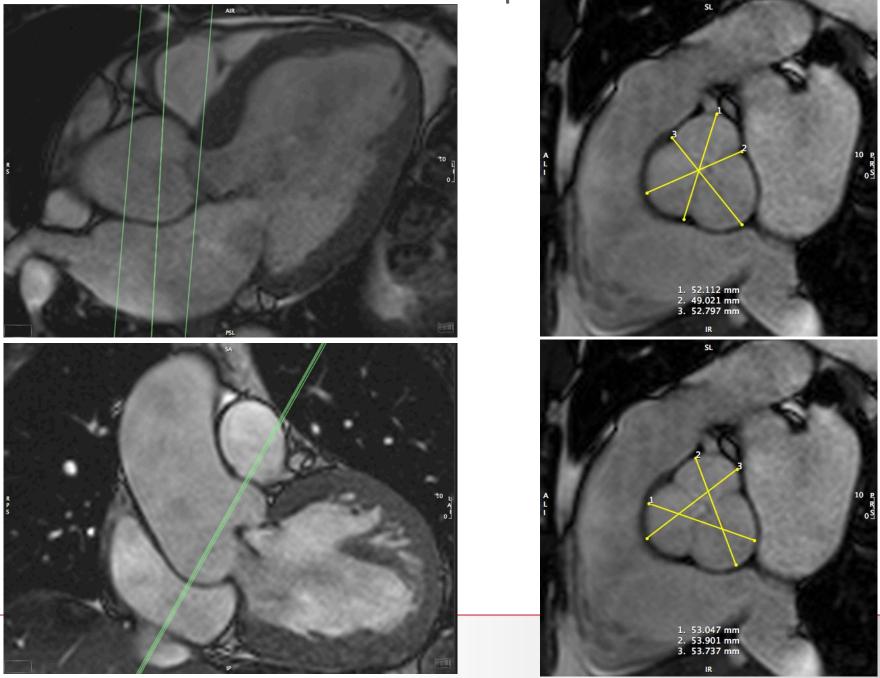
# Vues orthogonales de la racine aortique



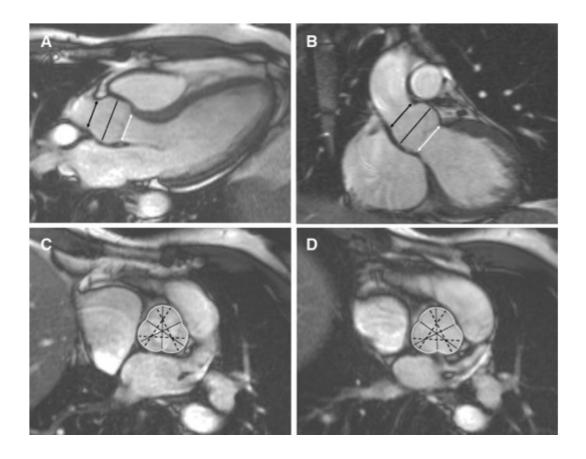


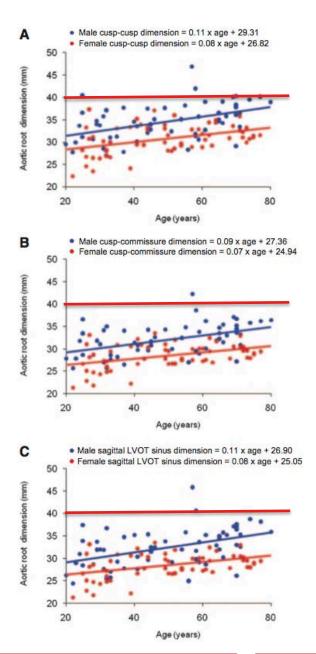
Tétralogie de Fallot réparée avec chevauchement septal: 29% des patients ont un diamètre des sinus de Valsalva > 40 mm

IRM: Racine aortique en double oblique



# Diamètres de la racine aortique: IRM

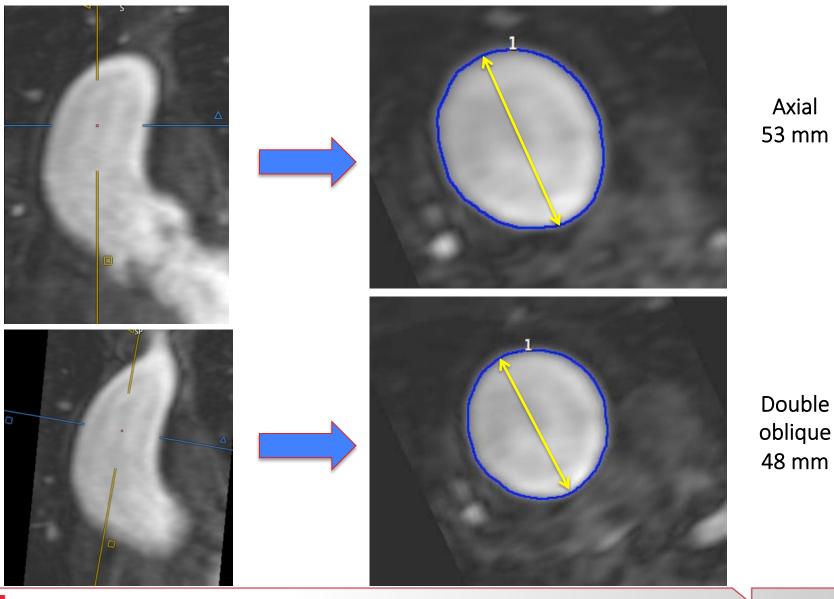








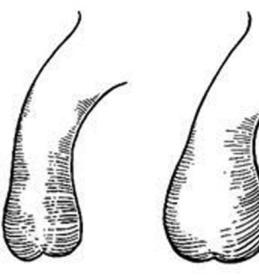
## Axial *vs* double-oblique







## Forme de la racine aortique



Normal



Marfan



Effacement de la jonction sinotubulaire



Dilatation de la jonction sinotubulaire sans effacement



Bicuspidie

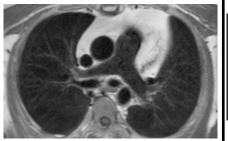




#### Protocole d'IRM – aorte & valve aortique

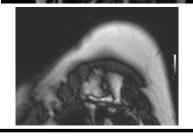




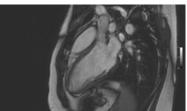


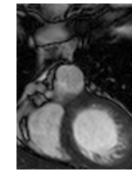
Masse, volume et fonction



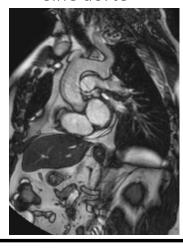


Ciné LVOT

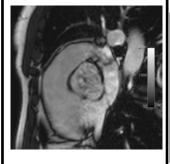




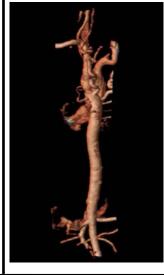
Ciné aorte



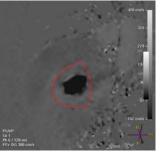
Ciné racine aortique



Angio-IRM



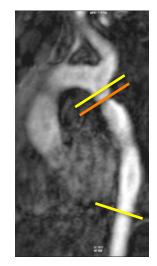
Flot racine aortique

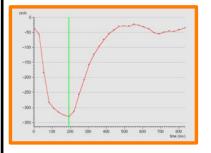




± Flot AP si Ross

Flots aorte descendante





Calcul du flot collatéral

#### Comment mesurer l'aorte?

- 1. Mesurer l'aorte sur des images synchronisées à l'ECG
- 2. Mesurer les diamètres **perpendiculaires au flot sanguin** par reconstruction multiplanaire
- 3. Mesurer au niveau de **repères anatomiques fiables** et reproductibles & au niveau du diamètre le plus large
- 4. Écho: *leading-edge to leading-edge* CT/IRM C+: diamètre interne; C- : diamètre externe
- 5. Indiquer la **méthode de mesure** dans le rapport
  - long-axe vs court-axe; axial vs reconstruction multiplanaire
- 6. Tenir compte de l'âge, du sexe, de la surface corporelle et de la phase du cycle cardiaque
  - Diastole plus reproductible
- 7. Changements significatifs: écho  $\geq$  5 mm, CT/IRM  $\geq$  3 mm
  - Mesures sériées avec la même méthodologie
- 8. Suivre avec la modalité qui démontre bien le segment aortique dilaté.



#### Une référence utile

#### **GUIDELINES AND STANDARDS**

Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic
Aorta in Adults: From the American Society
of Echocardiography and the European Association
of Cardiovascular Imaging
Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography
and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance

Goldstein SA et al. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:119-82.





#### Facteurs de risque de dissection aortique

#### Génétique

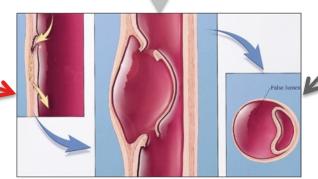
- Marfan
- Loeys-Dietz
- Ehlers-Danlos IV
- Turner
- Bicuspidie aortique
- Anévrismes thoraciques familiaux
- Reins polykystiques

#### **Artérites**

- Takayasu
- Artérite à cellules géantes
- Behçet

### Facteurs qui augmentent la tension murale

- Hypertension
- Tabac
- Phéochromocytome
- Cocaïne
- Coarctation
- Trauma avec décélération
- Exercices isométriques









#### Question 2

 Quelle condition présente l'incidence la plus élevée de dissection aortique?

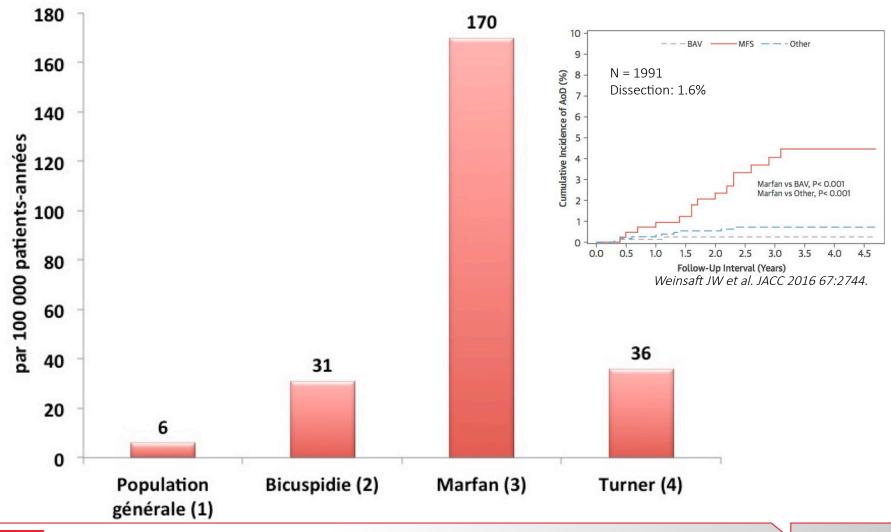
- a) Syndrome de Marfan
- b) Bicuspidie aortique
- c) Syndrome de Turner





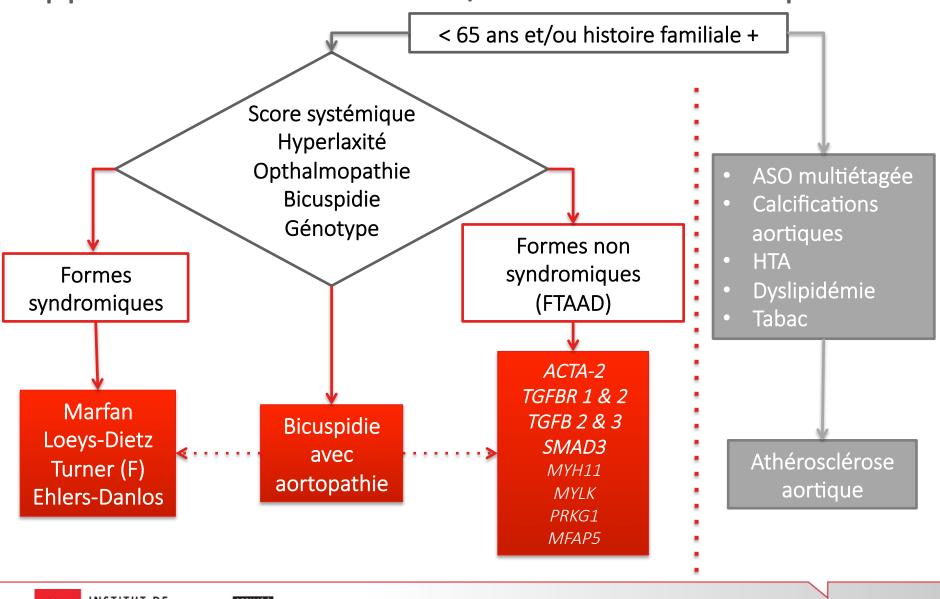
# Risque de dissection aortique selon la condition sous-jacente

- (1) Howard et al. Circ 2013 127: 2031.
- (2) Michelena et al. JAMA 2011 306: 1104.
- (3) Jondeau et al. Circ 2012 125:226.
- (4) Gravholt et al. Cardiol Young 2006 16: 436.





#### Approche des anévrismes / dissections aortiques









#### Points clés

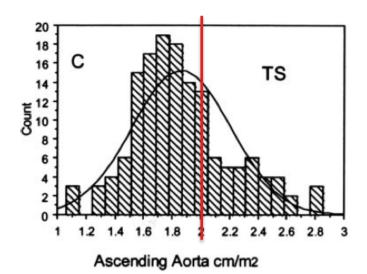
- 1. Mesurer l'aorte de façon standardisée
- 2. Rechercher les facteurs de risque génétiques et hémodynamiques de dissection aortique





#### Syndrome de Turner

- Bicuspidie aortique (18%)
- Dilatation aortique (16%)
  - -> 2.0 cm/m² = 95e percentile dans la population générale
- Coarctation (8-12%)
- Dissection aortique



- Caryotype 45, X
- 1/2000-5000 naissances

#### Clinical features of Turner syndrome



Eleven-year-old with typical appearance of 45,X gonadal dysgenesis, including short stature, lack of breast development, and shield chest with widely spaced nipples. Additional features may include webbed neck, cubitus valgus, and shortened fourth metatarsals.

www.UpToDate.com

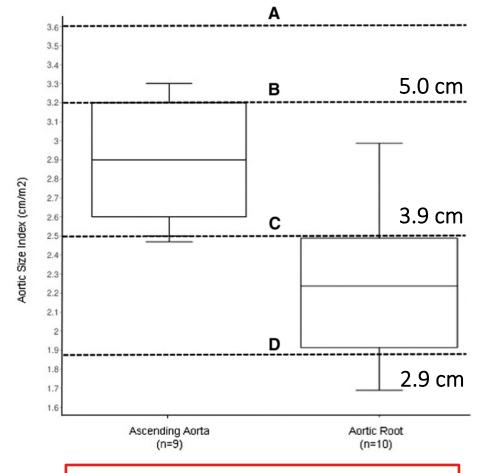




### Dissection aortique & Turner

Dimensions de la racine aortique et de l'aorte ascendante chez les patientes avec dissections de l'aorte ascendante

- 45 X
- Âge médian: 35 ans
- 36 par 100 000 patientes avec Turner – années
- Facteurs de risque
  - Bicuspidie aortique
  - -HTA
  - Grossesse
    - Don d'ovule

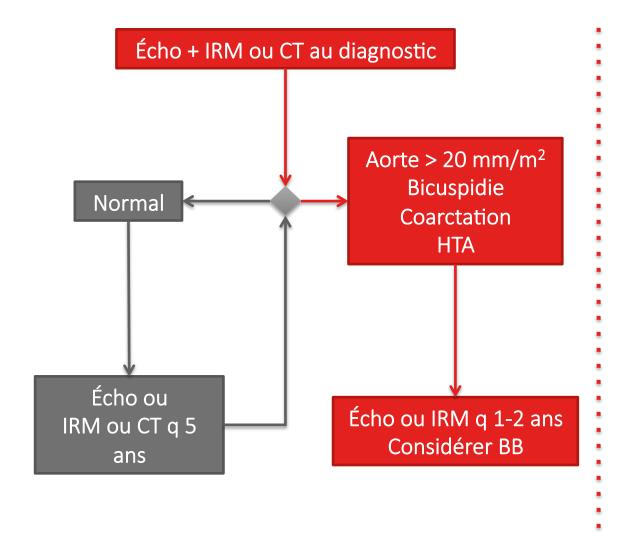


Chirurgie élective si > 2.5 cm/m<sup>2</sup>





#### Suivi: Turner



#### **Grossesse** Écho et IRM pré-grossesse

## Contre-indications à la grossesse

- 1. Chirurgie, dissection ou coarctation aortique
- 2. Aorte > 35 mm ou 25  $mm/m^2$
- 3. HTA non contrôlée
- 4. Hypertension portale avec varices

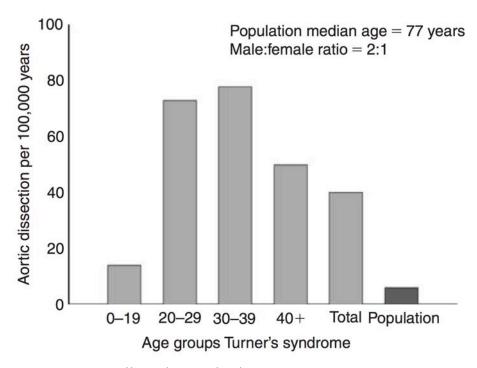




## Dissection aortique & Turner



- 783 patientes avec Turner
- 18 patientes avec dissection
  - **-** 1973-2006
  - Types: 10A, 5B, 3?
  - 10 décès
- Âge médian: 35 ans
- 36 par 100 000 patientes avec Turner – années
  - vs 6 par 100 000 dans population générale
- Facteurs de risque
  - Bicuspidie aortique: 5/10
  - **HTA**: 5/18
  - Per grossesse: 1/18
    - Don d'ovule

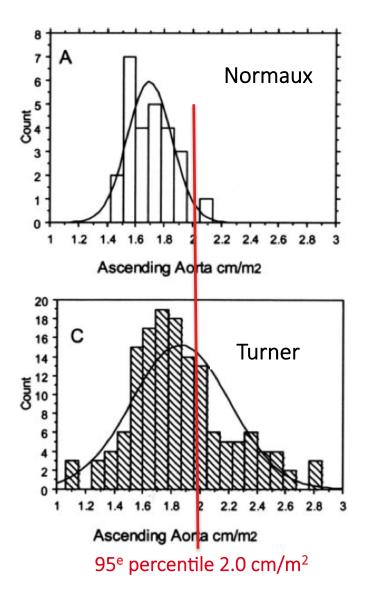


Taux d'incidence de dissection aortique en comparaison avec la population générale

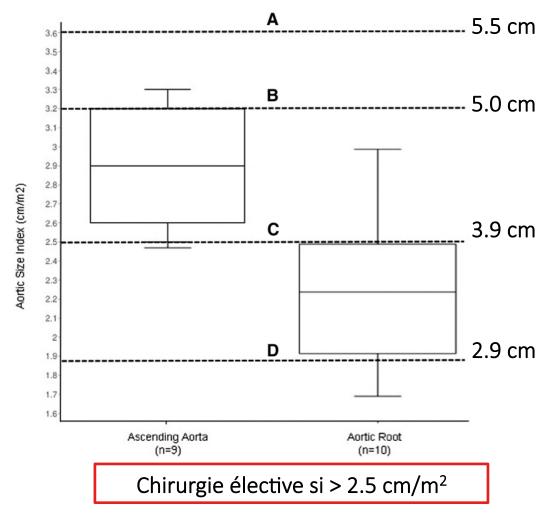
Gravholt CH et al. Cardiol Young 2006 16: 430.

## Dimensions aortiques & Turner





Dimensions de la racine aortique et de l'aorte ascendante chez les patientes avec dissections de l'aorte ascendante

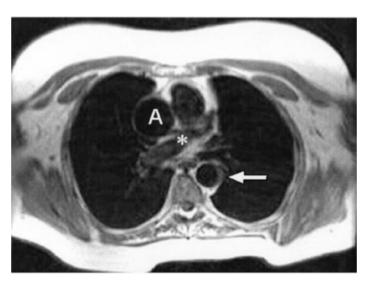


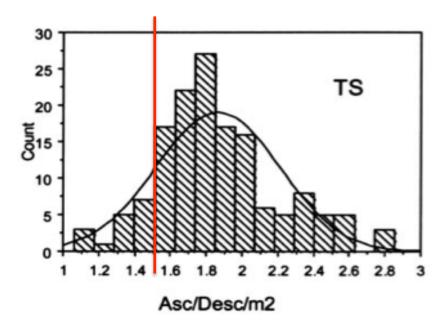
Matura LA et al. Circulation 2007 116: 1663.

Carlson M et al. Circulation 2012 126: 2220.

# Ratio AA/AD & surface aortique







- AA/AD > 1.5
   95<sup>e</sup> percentile sujets normaux
- Limité par anomalies de l'aorte descendante

Matura LA et al. Circulation 2007 116: 1663.



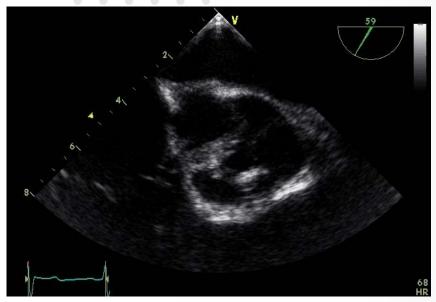
#### Points clés

- 1. Mesurer l'aorte de façon standardisée
- 2. Rechercher les facteurs de risque génétiques et hémodynamiques de dissection aortique
- 3. Méfiez vous du syndrome de Turner





#### Valve aortique unicuspide



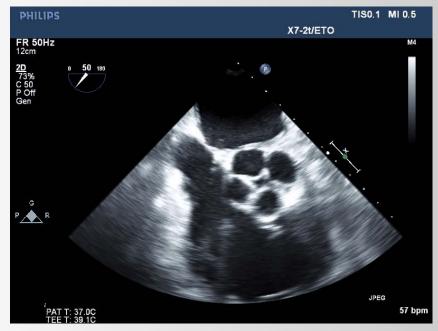
Valve aortique bicuspide; fusion D-G



#### Valve aortique normale, tricuspide

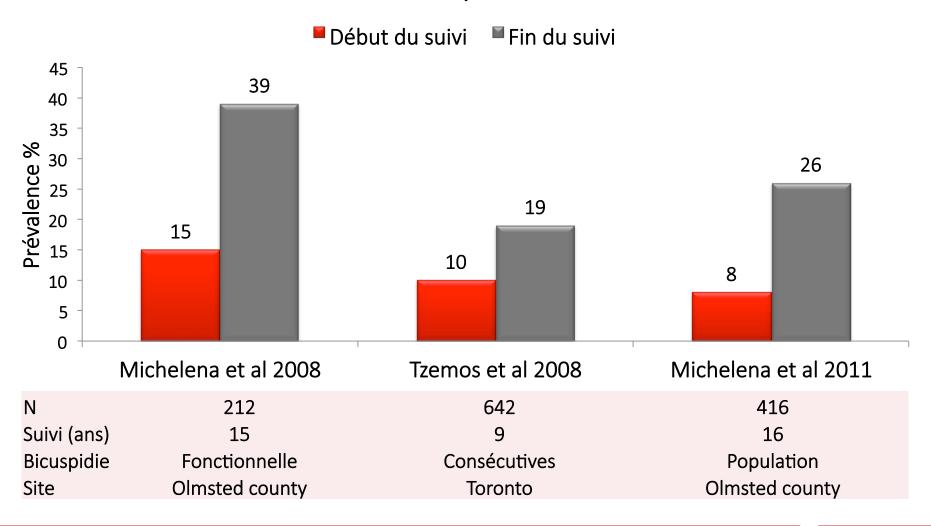


Valve aortique quadricuspide





# Anévrismes aortiques (> 40 mm) chez les patients avec bicuspidie

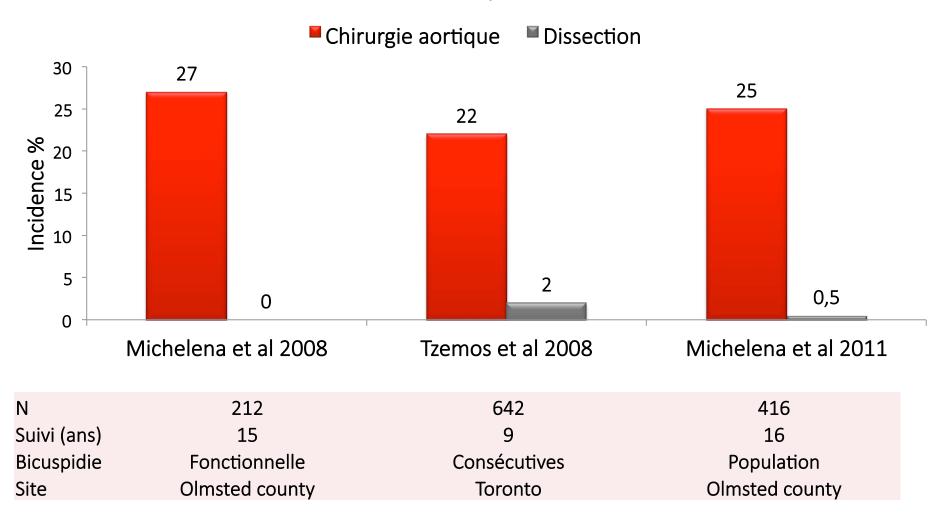








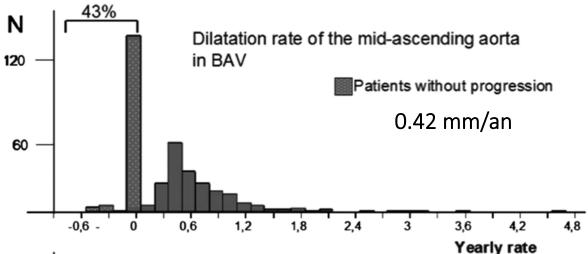
# Évènements aortiques chez les patients avec bicuspidie aortique

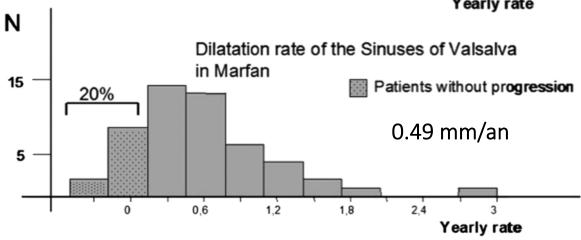






#### Progression du diamètre aortique: bicuspidie vs Marfan



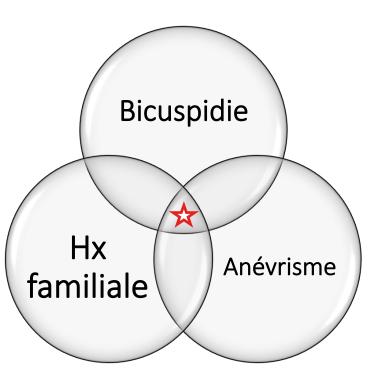


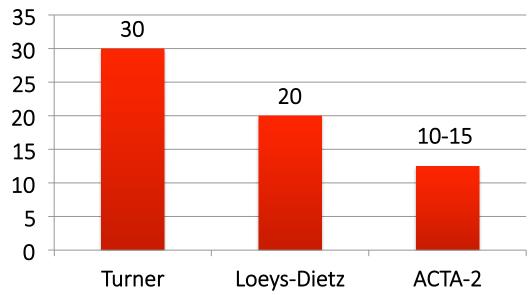
- Progression plus fréquente chez Marfan
- Pas d'association avec la morphologie de la valve





### Bicuspidie isolée, familiale ou avec aortopathie





- Imagerie de l'aorte complète au diagnostic puis q 3-5 ans; annuel ou biannuel si > 40 mm
- Dépistage des parents de 1<sup>er</sup> degré
- Bilan génétique si signes d'un syndrome ou d'une maladie monogénique



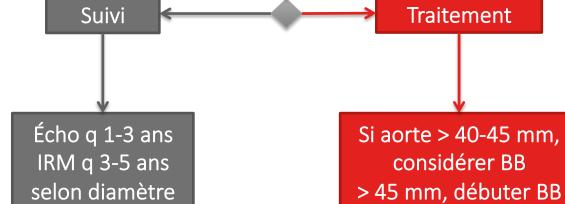


#### Suivi: bicuspidie aortique

Sujet atteint – cas index

- TA MS-MI r/o coarctation
  - Écho cardiaque
  - IRM ou CT aortique

Imagerie aortique dans 6 mois si diamètre limite



Parents de 1<sup>er</sup> degré

#### Écho de dépistage

- Controversé
- Parents adultes
- Enfants avec examen anormal ou avant sport de compétition

± IRM si aorte mal visualisée ou forte suspicion de parent atteint





# Aortopathies héréditaires

	Gènes	Phénotypes	
	FBN1	Marfan Dislocation cristallin, prolapsus mitral (sans Marfan)	
Matrice extracellulaire	COL3A1	Ehlers-Danlos vasculaire (type IV)	
	COL4A5	Alport	
	ELN	Cutis laxa	
TGF-β	TGFBR1 TGFBR2 TGFB2 TGFB3	Loeys-Dietz Anévrismes & dissections aortiques familiaux	
	SMAD3	Loeys-Dietz Anévrismes & dissections aortiques familiaux Anévrismes & arthrose précoce	
	ACTA2	Anévrismes & dissections aortiques familiaux	
Cellules musculaires	MYH11	Anévrismes & dissections aortiques familiaux canal artériel	
lisses	MYLK	Dissections aortiques familiales	
	PRKG1	Anévrismes & dissections aortiques familiaux	
	FLNA	Hétéropies cérébrales & anévrisme aortique	
	TSC2	Sclérose tubéreuse	
Autres	JAG1	Syndrome d'Alagille	
	SLC2A10	Syndrome de tortuosité artérielle	

Adapté de Pyeritz RE. Curr Opin Cardiol 2014 29:97.



#### Points clés

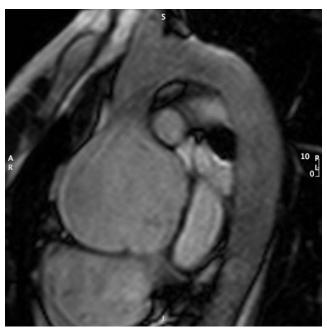
- 1. Mesurer l'aorte de façon standardisée
- 2. Recherche les facteurs de risque génétiques et hémodynamiques de dissection aortique
- 3. Méfiez vous du syndrome de Turner
- 4. Si l'aorte est dilatée, regardez la valve aortique; si la valve aortique est bicuspide, regardez l'aorte
- 5. La bicuspidie avec aortopathie familiale est associée à certaines conditions génétiques (Turner, Loeys-Dietz, ACTA2)

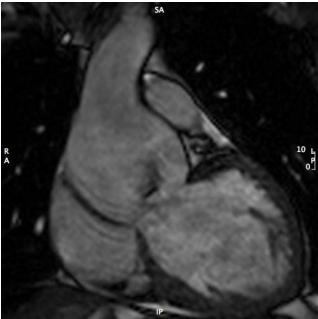




### Syndrome de Marfan

- Mutations dans FBN1
  - Autosomal dominant
  - 25% cas sporadiques
- Critères de Ghent revisés
- Ectasie annulo-aortique
- Atteinte oculaire & squelettique
  - Ectopia lentis
  - Myopie
  - Ectasie durale, scoliose & pectus
  - Surcroissance des os long
- Prolapsus mitral
- Pneumothorax



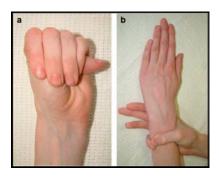




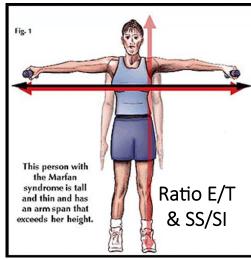


## Marfan: reconnaître le patient

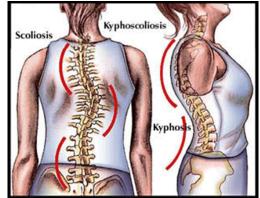




Signes du pouce & du poignet



Kyphoscoliosi



Cyphoscoliose Réduction de l'extension des coudes



Pieds plats & pied bot



ctasie durale & protusio acetabulae



Dysmorphisme



Vergetures



**Pectus** 

Crédit: John Hopkins – Ghent criteria

### Marfan: évènements aortiques

Diamètre aortique	Risque annuel en absence de chirurgie (%)		
Total	0.17		
< 40 mm	0.09		
40-44 mm	0.10		
45-49 mm	0.30		
50-54 mm	1.33		
55-59 mm	8.14		

Risque annuel de 0.05% en excluant les patients avec diamètre aortique > 50 mm

# Facteurs de risque d'évènements aortiques dans le syndrome de Marfan:

- 1. Dilatation aortique
- 2. Effacement de la jonction sinotubulaire
- 3. Progression rapide du diamètre aortique (≥ 2.5 mm/an)
- 4. Histoire familiale de dissection précoce
- 5. Hypertension
- 6. Absence de bêta-bloqueurs
- 7. Sports de contact & exercice isométriques
- 8. Apnée du sommeil

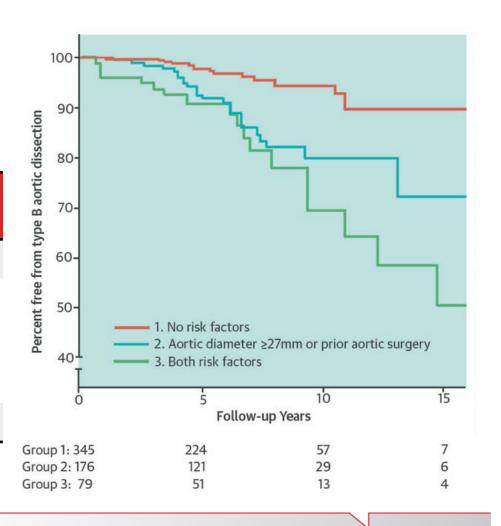
Jondeau G et al. Circulation 2012 125: 226.



### Marfan: dissection de type B

- 54 dissections de type B / 600 pts avec Marfan suivis 6 ans (9%)
- Diamètre moyen: 31 ± 7 mm

Facteurs de risque	Risque cumulatif à 10 ans		
Aucun	6%		
Ao desc <u>&gt;</u> 27 mm ou Chirurgie aortique prophylactique	19%		
2	34%		









### Risque de dissection aortique récurrente

- 204 pts avec dissection aortique récurrente, registre IRAD
- 5% des pts avec dissection aortique ont une récurrence
  - -Type B > A
- Marfan: HR 8.6; 95% CI, 5.8–12.8; *P*<0.001
- Dissection aortique récurrente: r/o Marfan

Table 5. Independent Predictors of Recurrent Aortic Dissection

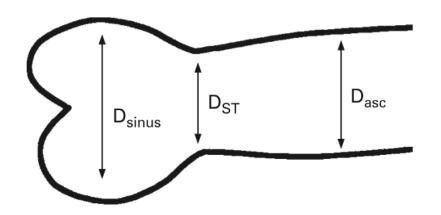
	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Patients with Marfan syndrome			
Age <55 y	0.24	0.06-0.90	0.035
History of aortic valve replacement	9.51	4.06-22.27	< 0.001
Patients without Marfan syndrome			
Known aortic aneurysm	8.28	5.80-11.82	<0.001
History of aortic valve replacement	3.57	2.09-6.10	<0.001
Race (nonwhite)	2.07	1.34-3.20	0.001

Considered variables were race, age, sex, diabetes mellitus, bicuspid aortic valve, atherosclerosis, prior cardiac surgery, prior aortic valve replacement, prior mitral valve replacement, coronary artery bypass graft, known aortic aneurysm, and history of familial aortic disease.

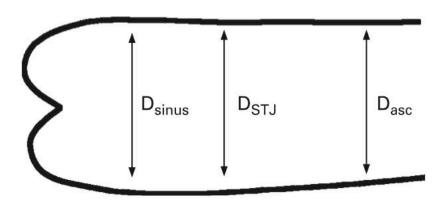


# Marfan: importance de la jonction sinotubulaire





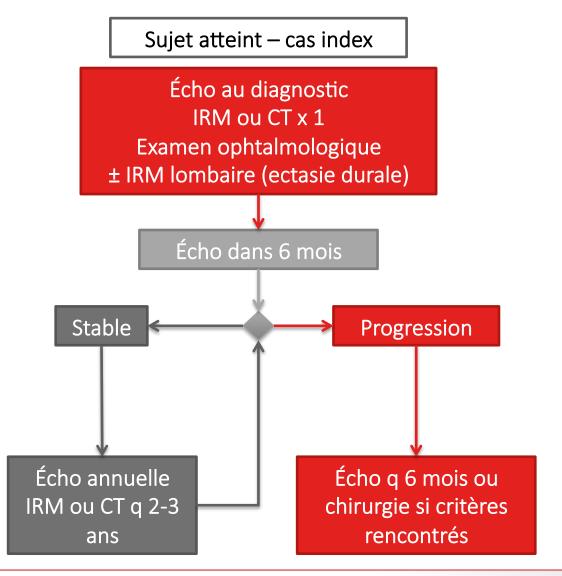
- Dilatation localisée sinus
- 32/90 (28%)
- Progression 7 mm/an
- IAo 9%
- 2 complications aortiques



Schémas: Schaefer BM et al. Heart 2008 94:1634.

- Dilatation généralisée
- Effacement de la jonction sinotubulaire
- 58/90 (51%)
- Progression 11 mm/an
- IAo 36%
- 19 complications aortiques

#### Suivi: Marfan



Parent 1er degré

Écho de dépistage

± IRM ou CT si aorte mal visualisée ou forte suspicion de parent atteint

Recherche de mutation si connue chez le cas index





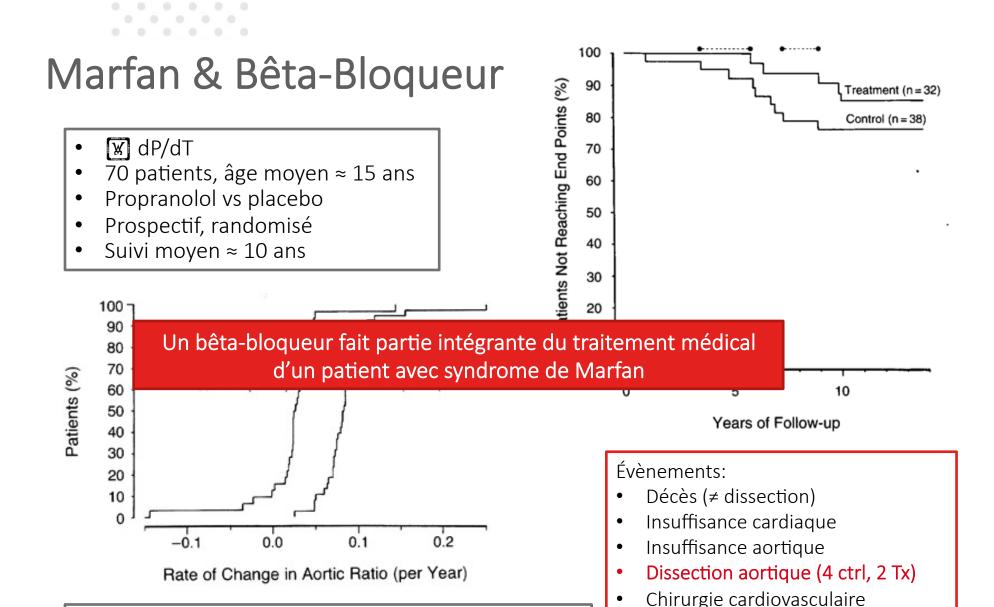


#### Question 3

- À propos du traitement médical des anévrismes aortiques, quel énoncé est vrai?
- a) Un B-Bloqueur et le losartan préviennent les dissections aortiques dans le syndrome de Marfan.
- b) Un B-Bloqueur et le losartan réduisent la croissance de l'aorte dans le syndrome de Marfan.
  - c) Un B-Bloqueur ne prévient pas les ruptures ou dissections artérielles et les ruptures viscérales dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.
  - d) a et b



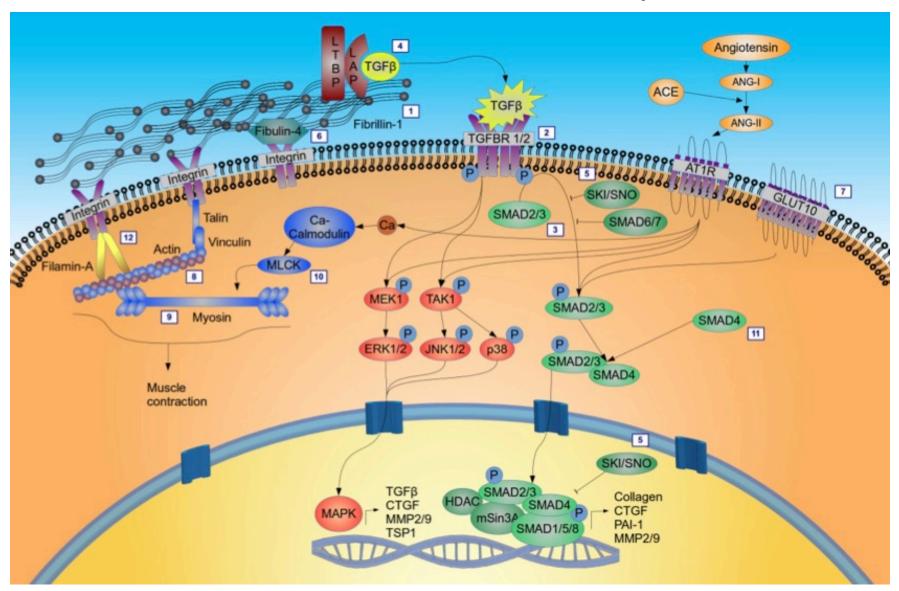


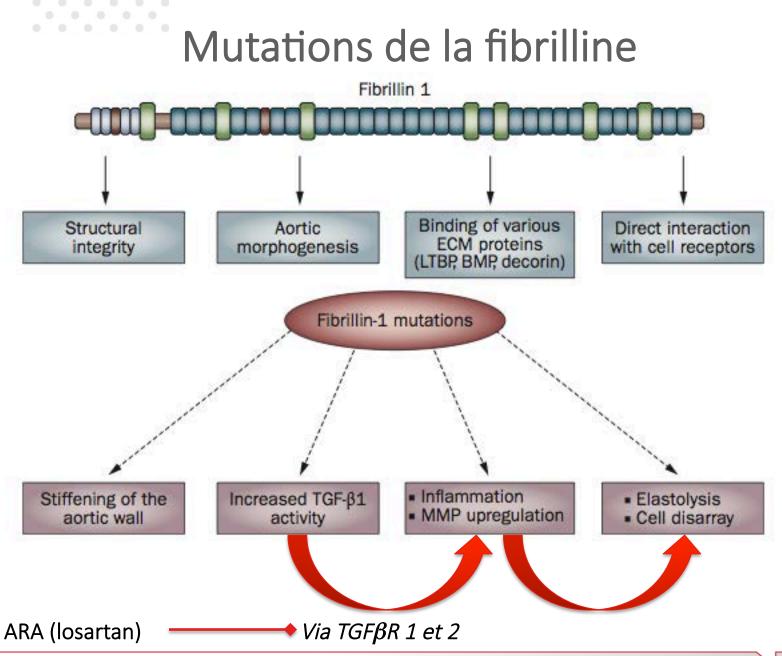






### Voies d'action du TFG-β











#### Marfan & Losartan

- 233 pts, > 18 ans, suivi 3.1 ans
- Losartan 100 mg die vs Rx de base
  - atteint chez 54% de pts; 15% arrêt
- 70-75% sous β-Bloq concomitants
  - -2.6 % BCC
- Pas d'effet de la TA
- Dilatation de la crosse aortique si remplacement de la racine:
  - Losartan 0.50 vs 1.01 mm / 3ans

**Table 2** Primary outcomes in the intention-to-treat population during the study period<sup>a</sup>

Outcome	Control, n = 105	Losartan, n = 113	<i>P</i> -value <sup>†</sup>
Aortic dilatation rate	by MRI		
Aortic root <sup>b</sup>	$1.35 \pm 1.55$	$0.77 \pm 1.36$	0.014
Ascending aorta	0.85 ± 1.23	0.78 ± 1.32	0.726
Aortic arch	$0.61 \pm 1.35$	$0.52 \pm 1.37$	0.598
Descending aorta			
Pulmonary artery	0.72 ± 1.40	0.54 ± 1.40	0.366
Diaphragm	$0.43 \pm 1.13$	$0.31 \pm 1.13$	0.472
Abdominal	$0.37 \pm 1.12$	$0.51 \pm 2.18$	0.594
Aortic volume	12 ± 16	12 ± 14	0.812
Aortic dilatation rate	by TTE	9.90	101
Aortic root	1.93 ± 1.39	1.34 ± 1.51	0.021

TTE, transthoracic echocardiography; MRI, magnetic resonance imaging.

Le losartan  $+ \beta$ -Bloqueur ralentissent la dilatation de la racine aortique chez les patients avec un syndrome de Marfan.





<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Data are change in millimetre per 3 years, with the exception of aortic volume (millilitre per 3 years) (Plus-minus values are means  $\pm$  SD).

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Aortic root assessed in 145 patients (67 in the control group, 78 in the losartan group).

<sup>&</sup>lt;sup>†</sup>P-value after multiple testing correction.



#### Analyse moléculaire pour choisir le traitement? Sous-étude de COMPARE

Mutations FBN1	n	Croissance aorte	р	
		Losartan 100 mg die	Placebo	
Global	117	0.8	1.3	0.009
Haploinsuffisance	38 (32.5%)	0.5	1.8	0.001
Dominant negative	79 (67.5%)	0.8	1.2	0.197

- Les patients avec haploinsuffisance répondent mieux au losartan.
- Haploinsuffisance: quantité de fibrilline diminuée
- Dominant negative: fibrilline anormale incorporée dans la matrice

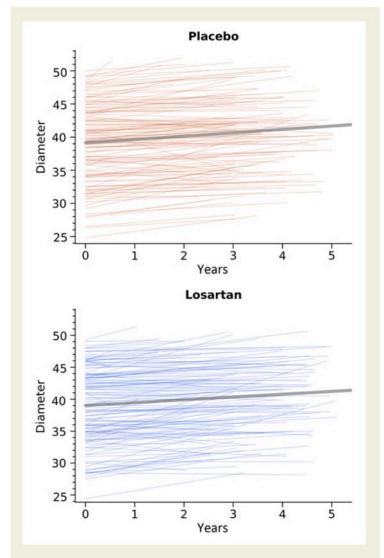






#### Marfan & Losartan

- 299 pts, > 10 ans (moy 29.9 ans)
- Suivi 3.5 ans, echo q 6 mois
- Losartan 50-100 mg + Rx de base vs placebo + Rx de base
  - -86% sous  $\beta$ -bloq
- TA plus basse sous losartan
- L'ajout de losartan n'a pas diminué la croissance de l'aorte sur 3 ans.
- Pas d'effet de âge (< vs > 18 ans),
   diamètre de base ou mutation
  - -85% mutation connue; 78% FBN1



**Figure 3** Mean and individual slopes of aortic root dilatation in the population receiving placebo (top) or Losartan (bottom). Diameters are expressed in millimeter.

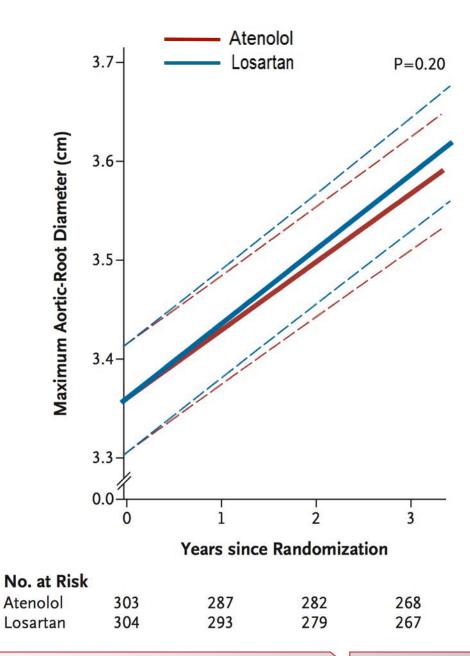




#### Losartan vs Aténolol

#### Diamètre aortique maximal

- Étude prospective randomisée, surtout pédiatrique
- 608 pts, 6 mo-25 ans, moy 11 ans
- Marfan; z > 3 & aorte ≤ 5 cm
- Losartan max 100 mg die vs Aténolol max 250 mg die
  - Aténolol titré pour X 20% Fcsur Holter
- Pas de différence de la vitesse de croissance du diamètre aortique entre losartan & aténolol
- Pas d'effet de l'âge ou du diamètre aortique de base

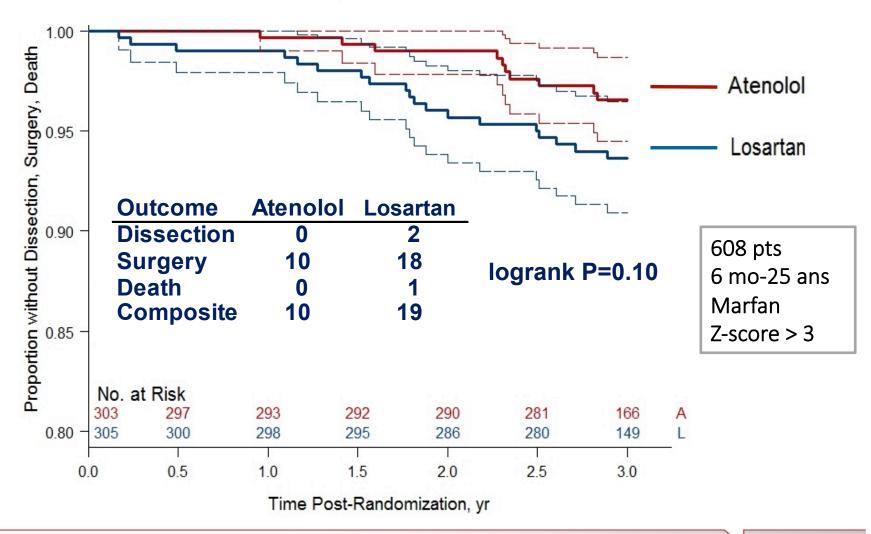






#### Losartan vs Aténolol

Freedom from Dissection, Surgery, Death









#### IECA vs Marfan

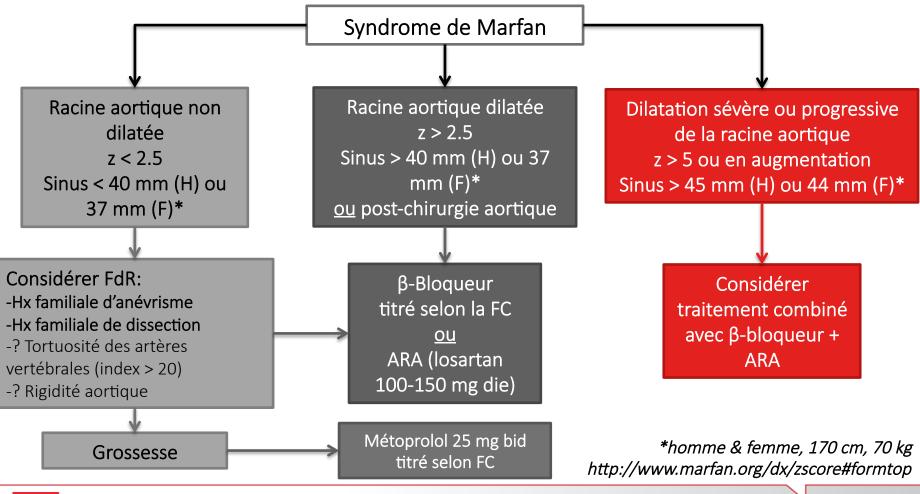
- Petites études: 58 67 patients
- Résultats discordants
- Énalapril vs propranol ou aténolol
  - Énalapril améliore la distensibilité aortique & réduit la rigidité aortique, la croissance aortique et les évènements clinique
- BB vs IECA vs aucun traitement; étude rétrospective
  - Vitesse de croissance aortique quasi-normale sous BB mais augmentée sous IECA ou sans traitement





### Traitement médical & syndrome de Marfan

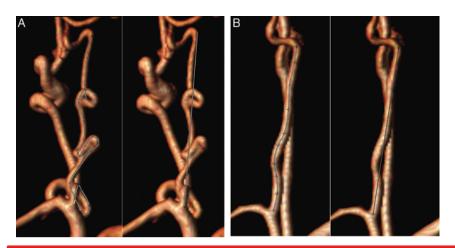
• Individualisé selon tolérance, âge, diamètre aortique & histoire familiale de dissection aortique, mutation, grossesse



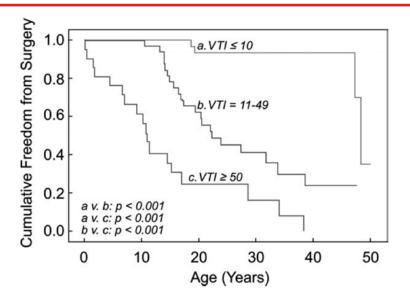




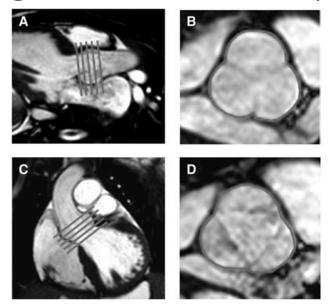
#### Index de tortuosité vertébrale



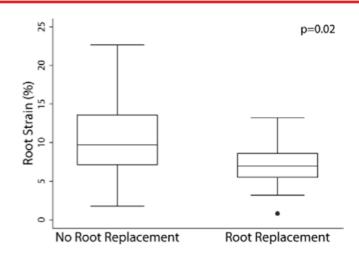
VTI = [(longueur du vaisseau/longueur linéaire)-1] x 100



#### Rigidité de la racine aortique



Strain = (aire systo – aire diasto)/aire diasto

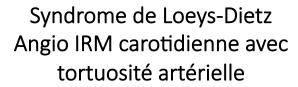






### Syndrome de Loeys-Dietz

- TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD3
- Anévrismes et dissections artérielles
  - Aorte & ses branches
  - En jeune âge (26 ans)
  - Avec diamètre normal
- Bicuspidie, CA perméable, CIA
- Tortuosité artérielle
- Luette bifide ou fente palatine
- Anomalies craniofaciales
- Anomalies squelettiques ≈ Marfan
- Peau fine et translucide ≈ EDS
- Allergies







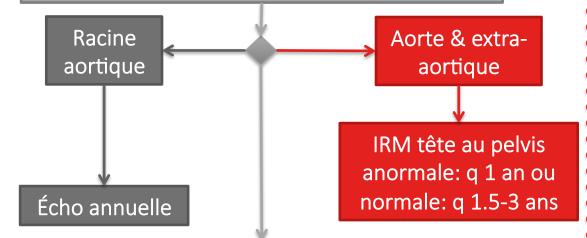


# Suivi: Loeys-Dietz

Sujet atteint – cas index

- Écho cardiaque
- Angio-IRM ou CT tête au pelvis
- RX cervical en flexion/extension
- Recherche de mutation causale

Angio-IRM ou CT tête au pelvis dans 6 mois



Si aorte > 35-40 mm: débuter ARA ou BB

> 40 mm: ARA + BB

Parents de 1<sup>er</sup> degré

Écho de dépistage

± IRM ou CT si aorte mal visualisée ou forte suspicion de parent atteint

Recherche de mutation causale connue & counseling génétique





# **Aortic Disease Presentation and Outcome Associated**With *ACTA2* Mutations

- 277 pts avec 41 mutations dans ACTA-2
  - Mutations p.R179 & p.R258 = haut risque
- Risque d'événement aortique à vie: 76%
- 1/3 des dissections < 5 cm
  - Chirurgie aortique élective: 4.2 6.5 cm
  - Dissection aortique: 3.8 9.5 cm
  - Seuil chirurgical proposé : 4.5 cm
- Autres associations:

. . . . . .

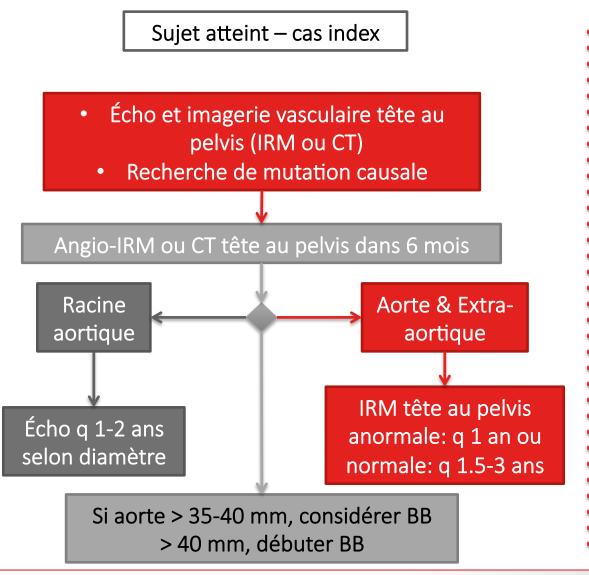
- MCAS & AVC précoces, bicuspidie, canal artériel perméable
- Moyamoya & hypertension pulmonaire
- Maladie diffuse des muscles lisses





#### 

#### Suivi: anévrismes et dissections aortiques familiales



Parents de 1<sup>er</sup> degré

Écho de dépistage

± IRM ou CT si aorte mal visualisée ou forte suspicion de parent atteint

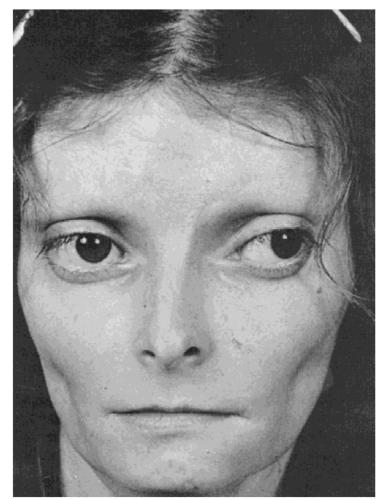
Recherche de mutation causale connue & counseling génétique





### Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (IV)

- Défaut du collagène de type III
- Fragilité du tissu conjonctif
- Critères
  - 1. Ecchymoses faciles
  - 2. Peau fine avec veines visibles
  - 3. Facies caractéristique
  - 4. Ruptures artérielle, utérine et intestinale
- Hyperlaxité peu fréquente
- Fistule carotido-caverneuse
- Éviter les angiographies invasives
- Chirurgie si menace à la vie



Nez fin, lèvres fines, peau tendue, joues creuses, yeux globuleux







### Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

- Anévrisme & dissection
  - Aorte et ses branches

- Fistule AV
  - Artère carotide sinus
     caverneux

 28 décès / 69 chirurgies vasculaires (41%)

Table 2. Causes of Death in 26 Index Patients with Ehlers-Danlos Syndrome Type IV and 105 Affected Relatives.

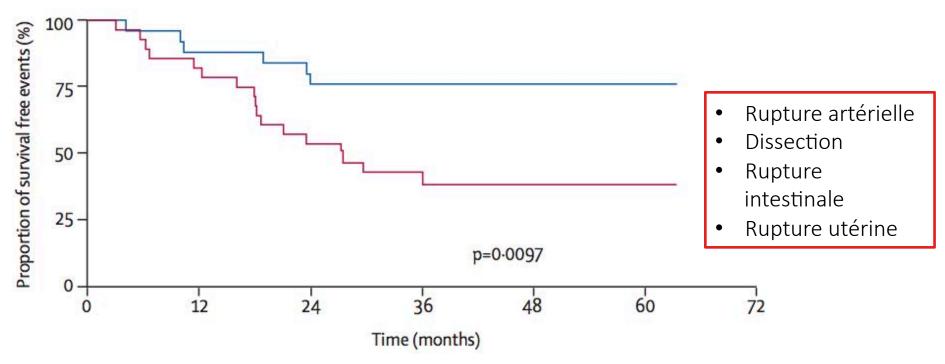
CAUSE OF DEATH	TOTAL	MALE SUBJECTS	FEMALE SUBJECTS	
	no. of subjects			
All causes	131	77	54	
Arterial rupture	103	62	41	
Organ rupture	13	7	6	
Uterus	5	0	5	
Heart*	3	2	1	
Liver or spleen	5	5	0	
Gastrointestinal rupture	10	7	3	
Other causes†	5	1	4	

<sup>\*</sup>The cause of death was left ventricular rupture.





### Céliprolol & syndrome d'Ehlers-Danlos



- Antagoniste  $\beta_1$  & agoniste  $\alpha_2$  et  $\beta_2$
- Non disponible en Amérique du Nord
- Étude randomisée multicentrique arrêtée prématurément pour bénéfice
- Céliprolol 400 mg bid vs placebo pendant 3.9 ans
- 53 patients, dont 33 avec mutation COL3A1 (+)
- Grossesses exclues





## 

# Suivi: syndrome D'Ehlers-Danlos vasculaire (type IV)

Sujet atteint – cas index Écho et imagerie vasculaire tête au pelvis (IRM ou CT) Recherche de mutation causale Angio-IRM ou CT tête au pelvis dans 6 mois Aorte & Extra-Racine aortique aortique IRM tête au pelvis Écho q 1-3 ans anormale: q 1 an ou selon diamètre normale: q 1.5-3 ans Manifestation aortique, vasculaire ou viscérale: considérer BB

Parents de 1<sup>er</sup> degré

Écho de dépistage

± IRM ou CT si aorte mal visualisée ou forte suspicion de parent atteint

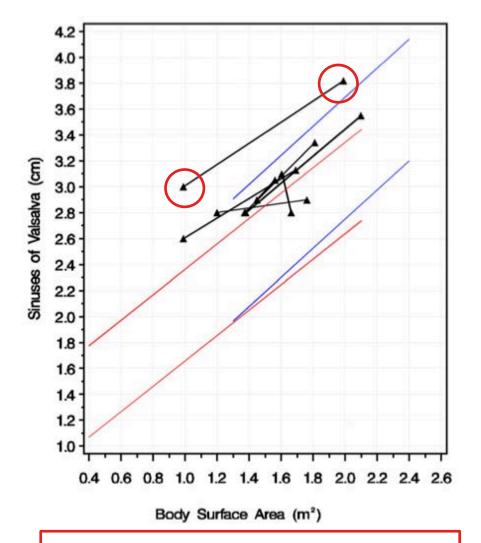
Examen & counseling génétique
Recherche de mutation causale





# EDS classique (I et II) & hypermobilité (III)

- Dilatation aortique
  - -23/213 pts (10.8%); H > F
  - Hypermobile (12%) > classique (6%)
- 27 pts avec 2 mesures de l'aorte
  - 7 avec aorte dilatée < 14 ans</p>
- Prolapsus mitral: 6%
- Écho de suivi
  - Enfance: q 2-3 ans
  - Adulte avec écho N: pas de suivi ou écho q 5-10 ans



Un seul patient avec dilatation aortique pendant l'enfance conserve une dilatation aortique à l'âge adulte.





# Seuils chirurgicaux pour les anévrismes aortiques asymptomatiques

(mm)	Sinus	Ascendante	Crosse	Descendante
Dégénératif / ASO	55	55	55 <sup>2</sup> -60	TEVAR 55 <sup>2</sup> Chir 60 <sup>2</sup>
Bicuspidie	55 50 si FdR <sup>2*</sup>	50-55	55	65
Marfan	50	50	55-60	55-60
Marfan pré-grossesse	41-45			
Loeys-Dietz <sup>1</sup>	40	42-45 (?)		45-50
Turner <sup>2</sup>	25-27.5 mm/m <sup>2</sup>			
Aortopathie familiale	45-50	45-50	55-60	55-60
Chirurgie cardiaque		45		

<sup>\*</sup>Histoire familiale, HTA, coarctation, progression > 3 mm/an





<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>MacCarrick G et al. Genet Med. 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Erbel et al. 2014 ESC Guidelines. EHJ.



# Points clés

- 1. Mesurer l'aorte de façon standardisée
- 2. Rechercher les facteurs de risque génétiques et hémodynamiques de dissection aortique
- 3. Méfiez vous du syndrome de Turner
- 4. Si l'aorte est dilatée, regardez la valve aortique; si la valve aortique est bicuspide, regardez l'aorte
- 5. La bicuspidie avec aortopathie familiale est associée à certains génotypes (Turner, Loeys-Dietz, *ACTA2*)
- 6. Les β-bloqueurs préviennent les événements aortiques chez les patients avec Marfan et Ehlers-Danlos vasculaire
- Les ARA préviennent la dilatation aortique chez les patients avec Marfan et sont suggérés dans le syndrome de Loeys-Dietz







# Traitement médical

- Traitement médical précoce (< 40 mm)</li>
  - Histoire d'événement(s) vasculaire(s)
  - Histoire familiale de dissection aortique
  - Dilatation aortique > 5 mm/an
  - Grossesse: métoprolol
  - Préférence du patient
- Cible TA < 140/80; < 130/80 si diabète
  - ? Contrôle plus sévère < 120</p>







## Autres mesures

- Éviter
  - Tabac
  - Stimulants puissants (cocaïne)
  - Vasoconstricteurs: tryptan
- Statine selon indications usuelles
- Conduite automobile déconseillée
  - Privée: si aorte asc > 6 cm & desc > 6.5 cm
  - Commerciale: si aorte asc > 5.5 cm & desc > 6 cm



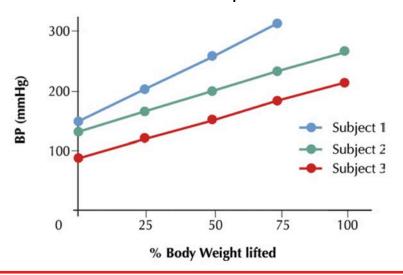




# Exercice & aortopathies

- 31 pts avec dissection postexercice
  - diamètre moyen 46 mm
  - 1 seul patient avec histoire familiale de dissection
- Exercices répétés chez athlètes d'élite
  - progression de 3.2 mm des sinus de Valsalva vs ctrls
- Rupture aortique: 2% des morts subites chez jeunes athlètes

# Réponse tensionnelle à un exercice isométrique



#### Éviter

- Exercice isométrique (> 50 lbs)
- Effort avec Valsalva
- Sports de contact
- Sport de compétition
- Sports avec décélération subite

Ajuster les conseils au diamètre aortique





# Dépistage

- Échocardiographie transthoracique pour la racine aortique
  - Considérer imagerie de l'aorte complète
- Dépistage des parents de premier degré d'un patient avec
  - Anévrisme ou dissection de l'aorte thoracique I
  - Bicuspidie aortique Ila
- Dépistage aux 5 ans des individus en santé, mais à risque
  - Turner
- Référence en génétique
  - Bilan familial
  - Recherche de mutation
  - Conseils







Indications de recherche de mutation

- 1. Clarifier le diagnostic
  - Marfan vs Loeys-Dietz
- 2. Clarifier le risque de dissection ou le seuil opératoire
  - Marfan vs Loeys-Dietz vs ACTA-2
- 3. Évaluation des cas sporadiques
  - Premier cas d'une famille avec un phénotype particulier
- 4. Diagnostic prénatal
- 5. Dépistage des membres de la famille







# Diagnostic moléculaire

Attention aux variants de signification indéterminés

 Ne remplace pas le dépistage par imagerie (écho) des parents de 1<sup>er</sup> degré, en particulier lorsqu'aucune mutation n'est identifiée

 Peut permettre d'écarter les parents non porteurs de la mutation d'un suivi contraignant





# Points clés

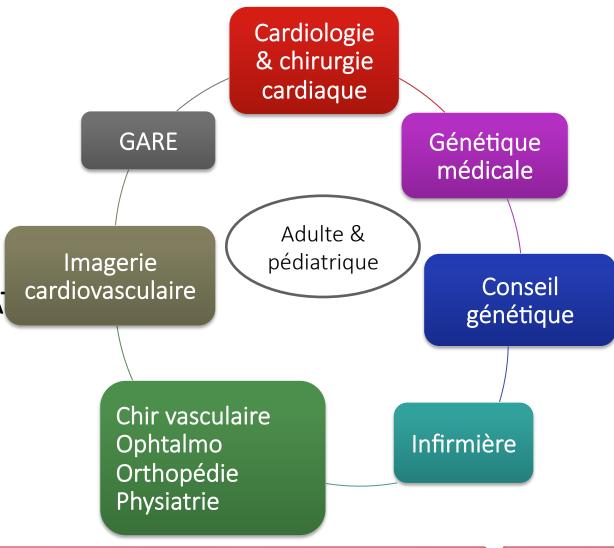
- 1. Mesurer l'aorte de façon standardisée
- 2. Rechercher les facteurs de risque génétiques et hémodynamiques de dissection aortique
- 3. Méfiez vous du syndrome de Turner
- 4. Si l'aorte est dilatée, regardez la valve aortique; si la valve aortique est bicuspide, regardez l'aorte
- 5. La bicuspidie avec aortopathie familiale est associée à certaines conditions génétiques (Turner, Loeys-Dietz, *ACTA2*)
- 6. Les β-bloqueurs préviennent les événements aortiques chez les patients avec Marfan et Ehlers-Danlos vasculaire
- 7. Les ARA préviennent la dilatation aortique chez les patients avec Marfan et sont recommandés dans le syndrome de Loeys-Dietz
- 8. 20% des patients avec AAT auront un parent de 1<sup>er</sup> degré atteint: le bilan familial est essentiel





# Cliniques multidisciplinaires d'aortopathies

- AAT ou dissection aortique < 65 ans</li>
- AAT syndromique
- Anévrismes extraaortiques
- Histoire familiale d'A
- Histoire familiale de mort subite
- Dissection aortique récurrente









#### Points clés

- 1. Mesurer l'aorte de façon standardisée
- Rechercher les facteurs de risque génétiques et hémodynamiques de dissection aortique
- 3. Méfiez vous du syndrome de Turner
- 4. Si l'aorte est dilatée, regardez la valve aortique; si la valve aortique est bicuspide, regardez l'aorte
- 5. La bicuspidie avec aortopathie familiale est associée à certaines conditions génétiques (Turner, Loeys-Dietz, *ACTA2*)
- 6. Les β-bloqueurs préviennent les événements aortiques chez les patients avec Marfan et Ehlers-Danlos vasculaire
- 7. Les ARA préviennent la dilatation aortique chez les patients avec Marfan et sont recommandés dans le syndrome de Loeys-Dietz
- 8. 20% des patients avec AAT auront un parent de 1<sup>er</sup> degré atteint: le bilan familial est essentiel
- Les patients avec aortopathies suspectée devraient bénéficier d'une approche multidisciplinaire.











#### **Adultes**

- Cardiologie adulte
  - François-Pierre Mongeon
- Chirurgie cardiaque
  - Philippe Demers
  - Ismail El-Hamamsy
- Génétique médicale
  - Anne-Marie Laberge
- Conseillère en génétique
  - Laura Robb
  - Johannie Gagnon
- Infirmière
  - Évelyne Naas

#### Mères – Enfants

- Cardiologie pédiatrique
  - Gregor Andelfinger
- Génétique médicale
  - Anne-Marie Laberge
- Chirurgie cardiaque
  - Nancy Poirier
- Obstétrique
  - Lyne Leduc

Cliniques multidisciplinaires des maladies de l'aorte et du tissu conjonctif (ACTC)

# Questions & Références?

## Clinique ACTC

Centre de génétique cardiovasculaire

Institut de Cardiologie de

Montréal

Tél: 514-593-2498

Fax: 514-593-2158

# Clinique PACTC

**CHU Sainte-Justine** 

## Cardiologie

Tél: 514 345-4654

Fax: 514-345-4989

## Génétique

Tél: 514-345-4727

Fax: 514-345-4766





