

D. DETAINT¹, G. JONDEAU^{1, 2}

Bêtabloquants et maladie de Marfan : que sait-on vraiment ?

Le pronostic de la maladie de Marfan est conditionné par les atteintes cardiovasculaires, qui justifient la mise en place d'un traitement préventif.

Il est actuellement recommandé d'instaurer un traitement par bêtabloquant lorsque le diagnostic de maladie de Marfan est porté. En effet, les bêtabloquants, par leur action hémodynamique, ont un rôle protecteur sur la paroi artérielle. Ils permettent de diminuer la vitesse de progression des diamètres aortiques et de limiter les complications cardiaques telles que décès, dissection aortique et nécessité de chirurgie.

Ainsi, même si certaines études émettent des réserves sur leur efficacité, les bêtabloquants sont à l'heure actuelle la classe thérapeutique pour laquelle le bénéfice est le mieux établi.

La maladie de Marfan est une maladie génétique à transmission autosomique dominante dont le pronostic est conditionné par les atteintes cardiovasculaires. En effet, la dissection aortique, souvent précédée de dilatation aortique, et les atteintes valvulaires représentent les principales complications et justifient la mise en route d'un traitement préventif.

En 1971, des auteurs ont suggéré que les bêtabloquants pouvaient être utilisés comme traitement préventif des complications aortiques [1]. Depuis, de nombreuses études ont été publiées confirmant le bénéfice des bêtabloquants pour certaines, ou émettant des réserves pour d'autres.

Les objectifs de cet article sont donc, d'une part, de préciser quels sont les arguments physiologiques qui supportent le traitement par bêtabloquants et quels en sont les limites et, d'autre part, de définir quels sont les bénéfices cliniques des bêtabloquants et d'en préciser les limites.

■ ARGUMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES AU TRAITEMENT PAR BÊTABLOQUANTS

Sur le plan théorique, les bêtabloquants peuvent être bénéfiques par différents mécanismes faisant intervenir leurs propriétés hémodynamiques (inotropisme, chronotropisme) et leur rôle sur la paroi artérielle. En diminuant la fréquence cardiaque, les bêtabloquants diminuent le nombre de distensions aortiques par minute, et en diminuant la force de contraction du ventricule gauche, ils diminuent la vitesse d'augmentation de la pression aortique et du volume d'éjection en systole dans l'aorte (dp/dt et dv/dt).

Dans la maladie de Marfan, il a été montré qu'il existait des anomalies de la paroi artérielle avec en particulier la présence de fibres élastiques altérées. Ces anomalies retentissent sur les propriétés élastiques de la paroi artérielle et se traduisent par une augmentation de la "rigidité" de la paroi aortique. En effet, les patients atteints par le syndrome de Marfan ont en comparaison avec une population contrôle une "distensibilité" de la paroi aortique dimi-

1 Service de Cardiologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, PARIS.

2 Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires, Hôpital Ambroise Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.

nuée, un index de rigidité augmenté et une plus grande vitesse de propagation de l'onde de pression [2, 3]. Ces indices de "rigidité" artérielle pourraient être des marqueurs de risque indépendants de la dilatation aortique chez les patients atteints par le syndrome de Marfan [4].

Dans la plupart des études, l'introduction de bêtabloquants chez les patients atteints par le syndrome de Marfan améliore ces propriétés élastiques de la paroi avec amélioration des indices de rigidité artérielle tels qu'augmentation de la distensibilité et diminution de la vitesse de propagation de l'onde de pression [5].

■ RESERVES PHYSIOPATHOLOGIQUES AU TRAITEMENT PAR BETABLOQUANTS

Toutefois, l'amélioration des indices de rigidité artérielle après initiation du traitement par bêtabloquants est loin d'être homogène [6, 7] et certaines études ont au contraire démontré que les bêtabloquants pouvaient augmenter la rigidité de la paroi artérielle chez certains patients, en particulier lorsque la dilatation aortique est majeure [8]. Par ailleurs, la baisse de la dp/dt mesurée au repos chez les patients Marfan n'a pas été confirmée par une étude hémodynamique (réalisée au repos chez des patients présentant une dilatation aortique majeure). Dans cette étude, la pression pulsée était également augmentée par le traitement bêtabloquant.

Une élégante explication de ces réponses discordantes a été proposée par Nollen *et al.* [9], qui ont mis en évidence une réponse délétère chez les patients présentant une courbe pression/surface biphasique (linéaire aux basses pressions et exponentielle pour des pressions élevées). La diminution de la pression artérielle chez de tels patients va s'accompagner d'une augmentation de la distension aortique puisque la baisse de la pression artérielle entraîne un déplacement des points dans la partie linéaire de la courbe (*fig. 1*).

Parallèlement à ces données physiologiques, il semble que pour améliorer les propriétés élastiques de la paroi, les bêtabloquants doivent être donnés par voie orale, à dose adaptée et tôt dans l'histoire de la maladie. Une administration intraveineuse, un poids élevé et un diamètre de la racine aortique > 40 mm sont en effet associés à une moindre réponse, voire un effet délétère du traitement par bêtabloquant sur des indices indirects [7, 10].

D'autres réserves physiopathologiques à l'utilisation des bêtabloquants – comme l'augmentation des résistances périphériques à l'origine d'une potentielle augmentation du stress

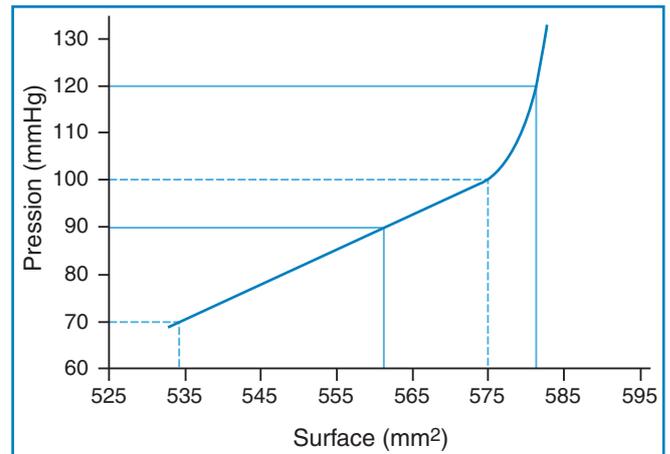


Fig. 1 : Courbe de relation pression/surface aortique chez un patient ayant un syndrome de Marfan (Nollen GJ et al. Heart, 2004 ; 90 : 314-8). Courbe de relation pression/surface aortique chez un patient ayant un syndrome de Marfan, montrant l'influence de la baisse de pression sur la distensibilité. Les lignes pleines indiquent les modifications de surface à 120/90. La baisse de la pression à 100/70 (lignes pointillées) va entraîner une augmentation dans les changements de surface, les points se déplaçant sur la partie linéaire de la courbe.

de la paroi aortique et comme une efficacité limitée à l'exercice – ont été évoquées [2]. Cependant, elles n'ont jamais été formellement démontrées.

Ainsi, sur le plan physiopathologique, il a été clairement démontré que les bêtabloquants par leurs propriétés hémodynamiques avaient un rôle protecteur sur la paroi artérielle. Toutefois, l'efficacité du traitement n'est pas homogène et des "échappements" au traitement pourraient être observés lorsque les bêtabloquants sont institués tardivement, au stade où la dilatation de la racine aortique est majeure.

■ ARGUMENTS CLINIQUES POUR LE TRAITEMENT PAR BETABLOQUANTS

Sur le plan clinique, aucune étude randomisée, en double aveugle, n'a été menée pour affirmer ou infirmer le bénéfice des bêtabloquants chez les patients ayant un syndrome de Marfan.

Toutefois, une étude ouverte randomisée [10] a apporté de forts arguments pour un effet protecteur des bêtabloquants chez les patients de plus de 12 ans atteints par le syndrome de Marfan : en effet, la comparaison de 32 patients traités et 38 non traités a permis de mettre en évidence que :

– les bêtabloquants réduisent la vitesse de progression de la dilatation de l'aorte ascendante (*fig. 2*),

- cet effet protecteur n'est pas influencé par le diamètre initial, l'effet bénéfique étant également observé lorsque les diamètres initiaux sont normaux (il n'est pas nécessaire d'attendre une dilatation aortique pour justifier la mise en route du traitement),
- le nombre d'événements indésirables (insuffisance aortique, dissection aortique, décès, insuffisance cardiaque, nécessité de chirurgie) est plus faible chez les patients traités que chez les patients non traités,
- le taux de survie sans événement a tendance à être plus important chez les patients traités que chez les patients non traités (fig. 3).

Le bénéfice du traitement bêta-bloquant n'est pas limité à cette

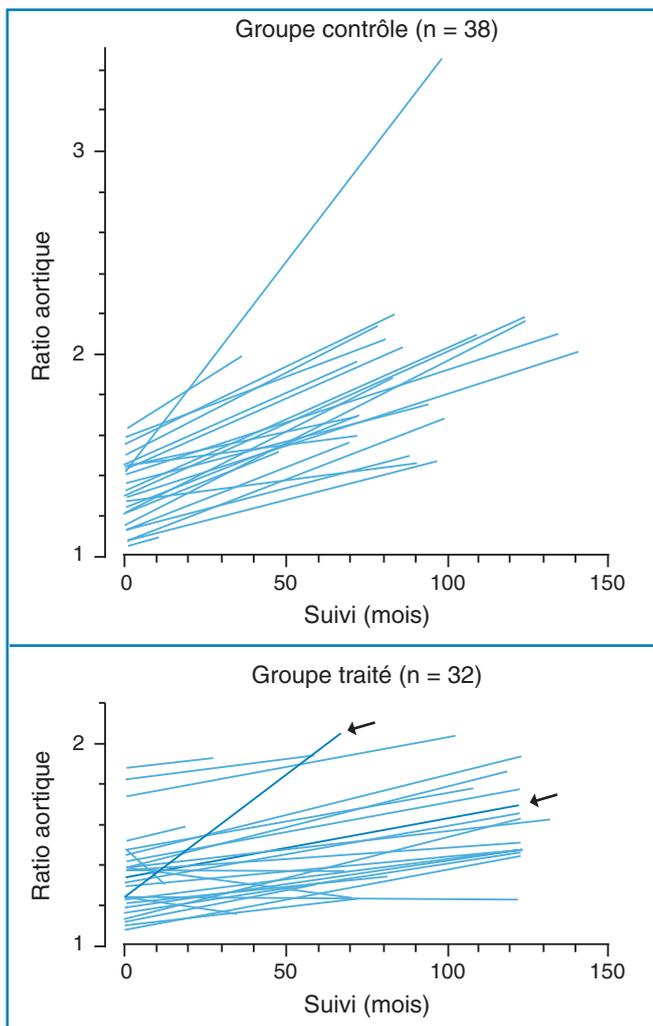


Fig. 2 : Modification du ratio aortique dans le groupe traité et le groupe contrôlé (Shores J et al. N Engl J Med, 1994; 330: 1 335-41). Le ratio aortique est le rapport du diamètre de l'aorte mesuré chez un patient sur le diamètre d'un sujet de même "body-surface area" et âge. La longueur de chaque ligne indique la durée de suivi. Un patient dans le groupe contrôlé avait un ratio aortique exceptionnellement élevé à 100 mois. Deux patients dans le groupe traité (flèches) n'ont pas été compliant avec la prise de bêta-bloquant.

tranche d'âge et plusieurs études rétrospectives non randomisées ont confirmé ces résultats chez les enfants [11-13]. En particulier, la comparaison de 77 enfants < 12 ans traités et 78 non traités [13] a permis de démontrer que chez les enfants :

- les bêta-bloquants diminuaient également la vitesse de progression des diamètres aortiques (fig. 4), et ce d'autant plus

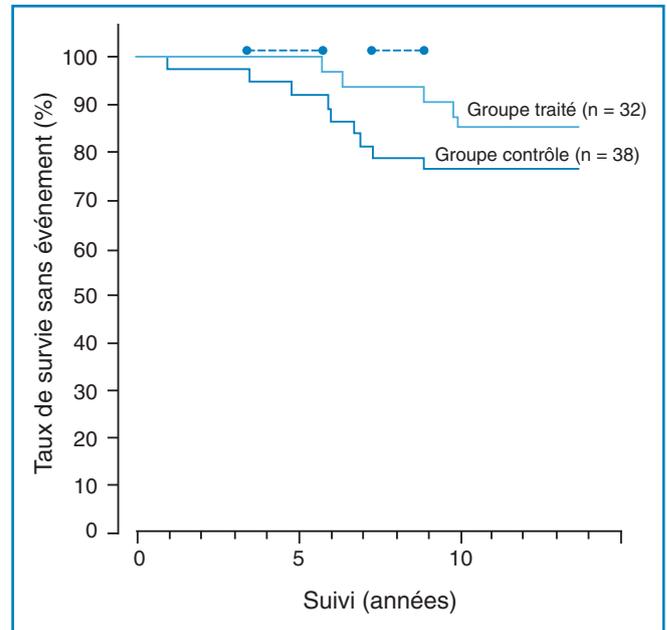


Fig. 3 : Survie sans événement dans le groupe traité et dans le groupe contrôlé (Shores J et al. N Engl J Med, 1994; 330: 1 335-41). Courbes de Kaplan-Meier indiquant la survie sans événements (décès, insuffisance cardiaque, insuffisance aortique, dissection aortique, chirurgie cardiaque) dans le groupe traité et chez les contrôles. Les lignes en pointillés indiquent les périodes où la différence entre les deux groupes est statistiquement significative.

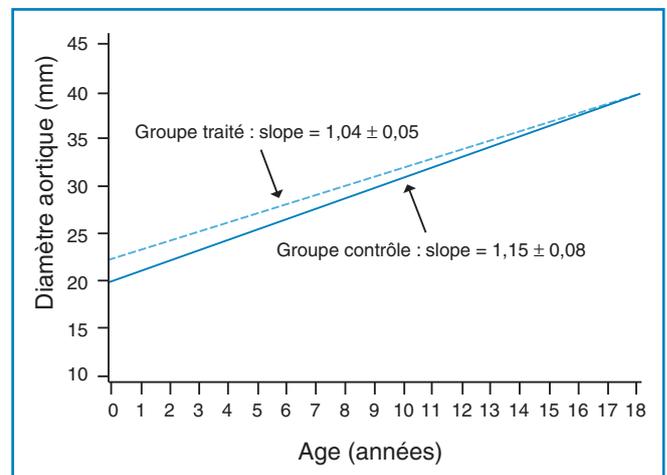


Fig. 4 : Impact des bêta-bloquants sur les diamètres de la racine aortique (Ladouceur M et al. Am J Cardiol, 2007; 99: 406-9). Les droites de régressions indiquent la relation entre diamètre aortique au niveau des sinus de Valsalva en fonction de l'âge, dans le groupe traité (en pointillés) et chez les contrôles.

que le traitement avait été donné pendant longtemps, – le taux d'événements indésirables tels que décès d'origine cardiaque, dissection aortique et nécessité de chirurgie avaient tendance à être moins importants dans le groupe traité.

■ LIMITES

Sur le plan clinique, il existe plusieurs réserves à l'utilisation des bêtabloquants. Si le traitement par bêtabloquant diminue effectivement la vitesse de progression de la dilatation aortique, il devrait également avoir une incidence sur le taux d'événements indésirables tels que dissection, nécessité de chirurgie, décès d'origine cardiaque. Cependant, en l'absence d'étude randomisée, aucune étude n'a pu démontrer que les bêtabloquants diminuaient significativement la survenue de ces événements. Il faut toutefois souligner que la plupart des études sur le sujet sont des études rétrospectives, non randomisées, dans lesquelles le traitement par bêtabloquants a été le plus souvent introduit chez les patients ayant des diamètres aortiques les plus larges, donc les plus à risque [12], et chez lesquels l'efficacité du traitement est peut-être plus limitée [8, 10].

Une méta-analyse récemment publiée conclut que le bénéfice clinique des bêtabloquants reste incertain chez les patients ayant un syndrome de Marfan [14]. Cependant, cette méta-analyse est très discutable. En effet, elle a inclus des études dont la plus récente a été publiée il y a plus de 10 ans, études dont l'objectif n'était pas de tester l'efficacité des bêtabloquants. Alors que les méta-analyses portant sur des études prospectives randomisées sont soumises à des critiques (biais de publication, reprise des données individuelles pour une meilleure fiabilité), cette étude porte presque exclusivement sur des études rétrospectives, et de plus n'inclut pas les études récentes. Celles-ci indiquent un effet protecteur des bêtabloquants [12, 13]. Il est très discutable de publier des études de ce type qui jettent le trouble dans les esprits au risque de faire perdre des chances aux patients. Elles soulignent l'importance de l'esprit critique que doit garder le praticien.

■ CONCLUSION

Il est vrai que le bénéfice des bêtabloquants sur la progression des diamètres aortiques n'a jamais été démontré de façon formelle par un essai clinique randomisé en double aveugle et qu'il n'y a pas de publication montrant que les bêtabloquants réduisent de manière significative les événements indésirables (dissection aortique, recours à la chirurgie, décès d'ori-

gine cardiaque).

Toutefois, l'efficacité du traitement sur l'évolution des diamètres aortiques a fait sa preuve chez les patients de plus de 12 ans et chez les enfants sur de petits effectifs [12, 13]. Ces études reposent également sur de forts arguments physiopathologiques et ont ainsi été jugées suffisantes pour recommander d'introduire un traitement bêtabloquant préventif dès que le diagnostic a été porté [15].

D'autres études prospectives seraient nécessaires pour préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués et pour confirmer le bénéfice des bêtabloquants sur la survenue d'événements défavorables ; il est impossible qu'elles soient réalisées du fait de la perte de chances des patients non traités qui serait perçue comme inacceptable par tous les comités d'éthique. Il est possible que l'arrivée de nouvelles thérapeutiques transforme le paysage thérapeutique de la prise en charge de cette pathologie dans les années à venir [16] et que le traitement bêtabloquant perde de ce fait la place prééminente qui est la sienne aujourd'hui dans cette pathologie. ■

Bibliographie

1. HALPERN BL *et al.* A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J*, 1971 ; 129 : 123-9.
2. JEREMY RW *et al.* Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 1994 ; 74 : 369-73.
3. HIRATA K *et al.* The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol*, 1991 ; 18 : 57-63.
4. JONDEAU G *et al.* Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation*, 1999 ; 99 : 2 677-81.
5. GROENINK M *et al.* Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 1998 ; 82 : 203-8.
6. HAOUZI A *et al.* Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am Heart J*, 1997 ; 133 : 60-3.
7. RIOS AS *et al.* Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J*, 1999 ; 137 : 1 057-61.
8. YIN FC *et al.* Arterial hemodynamic indexes in Marfan's syndrome. *Circulation*, 1989 ; 79 : 854-62.
9. NOLLEN GJ *et al.* Aortic pressure-area relation in Marfan patients with and without beta blocking agents: a new non-invasive approach. *Heart*, 2004 ; 90 : 314-8.
10. SHORES J *et al.* Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994 ; 330 : 1 335-41.
11. SALIM MA *et al.* Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 1994 ; 74 : 629-33.
12. ROSSI-FOULKES R *et al.* Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 1999 ; 83 : 1 364-8.
13. LADOUCEUR M *et al.* Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 2007 ; 99 : 406-9.
14. GERSONY DR *et al.* The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2007 ; 114 : 303-8.
15. JONDEAU G *et al.* Recommendations for the medical management of aortic complications of Marfan's syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2006 ; 99 : 540-6.