

LISTE DES ABREVIATIONS

cb-EGF: Calcium binding-epidermal growth factor domains

DS: Déviation standard

ECG: Electrocardiogramme

ETT: Echographie transthoracique

EGFlike: Epidermal growth factor-like

E/T: Envergure/Taille

FBN1: Fibrilline de type 1

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

HALD : Hôpital Aristide Le Dantec

HVG: Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IM : Insuffisance Mitrale

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

Kb: Kilobase

Kda: Kilodalton

Kg: Kilogramme

m: Mètre

m²: Mètre carré

MASS: Mitral valve, Aorta, Skin and Skeletal features

PVM : Prolapsus de la valve mitrale

RX : Radiographie

SDM: Syndrome de Marfan

SI : Segment inférieur

SS : Segment supérieur

TDM: Tomodensitométrie

TGF: Transforming growth factor

TGFBR1: Transforming growth factor beta receptor 1

VG: Ventricule gauche

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Photographie Antoine Bernard Marfan	6
Figure 2: Coupe sagittale du cœur.....	9
Figure 3: Aorte et ses branches	10
Figure 4: Rapports de l'aorte dans le médiastin.....	11
Figure 5: Histologie de la paroi artérielle	12
Figure 6: Structure de la molécule de fibrilline de type i.....	13
Figure 7: Modèle animal de syndrome de Marfan [36]	15
Figure 8: Voie du TGF-beta [36]	16
Figure 9: Dilatation de l'aorte ascendante en "bulbe d'oignon" au niveau du sinus de Vasalva à l'aortographie [55].....	17
Figure 10: Mesure du diamètre aortique chez les patients porteur d'un SDM en coupe parasternale grand axe	18
Figure 11: Flux régurgitant d'insuffisance aortique en Doppler couleur	19
Figure 12: Classification de Standford de la dissection aortique	21
Figure 13: Prolapsus des 2 feuillets de la valve mitrale a l'ETT en coupe parasternale grand axe	22
Figure 14: Photographie montrant une grande taille avec dolichosténométrie au cours du SDM.....	24
Figure 15: Envergure sur taille.....	25
Figure 16: Image montrant les segments supérieur et inférieur	26
Figure 17: Signes du pouce et du poignet	27
Figure 18: Photographie montrant une arachnodactylie	27
Figure 19: Illustration des manœuvres du score de Beighton.....	28
Figure 20: Photographie d'un pectus excavatum (a) et carinatum (b)	29
Figure 21: Photographie d'une scoliose.....	30
Figure 22: Photographie d'un pied plat	30
Figure 23: Photographie d'une luxation du cristallin	32

Figure 24: Image d'une ectasie duraire à l'IRM avec expansion du canal rachidien en l4-s3 b : Elargissement du sac dural en t12-l1.....	34
Figure 25: Radiographie pulmonaire montrant un pneumothorax.....	35
Figure 26: Comparaison du diamètre aortique des patients sous bêtabloquants à celui du groupe contrôle [71].	42
Figure 27: Evolution du diamètre aortique dans le temps selon le traitement temps selon le traitement.....	44
Figure 28: Intervention de Bentall.....	45
Figure 29: Photographie montrant un faciès évocateur d'un SDM: dolichocéphalie, hypoplasie malaire.	61
Figure 30: Signe du pouce (a) et du poignet (b).....	62
Figure 31: Vergetures à l'épaule et palais ogival.....	62
Figure 32: Images d'échocardiographie transthoracique montrant la dilatation anévrismale de l'aorte initiale et le flap intimal	63
Figure 33: Insuffisance aortique sévère (pisa : VR=94ml).....	64
Figure 34: Angioscanner thoracique montrant l'anévrysme fusiforme de l'aorte initiale et la dissection aortique type A de Stanford	64
Figure 35: Reconstruction d'image en 3D d'angioscanner thoracique montrant un anévrysme fusiforme de l'aorte initiale.....	65
Figure 36: Photographies de l'intervention de Bentall du sujet 1	66
Figure 37: Echocardiographie-Doppler de contrôle post-opératoire : dimensions correctes de l'aorte initiale et, au Doppler, gradient transprothétique satisfaisant.	68
Figure 38: Photographie montrant une rétrognathie	70
Figure 39: Photographie montrant une arachnodactylie	71
Figure 40: Photographie montrant des pieds plats et une déformation arrière des pieds.....	72
Figure 41: Photographie montrant les signes du pouce et du poignet	72

Figure 42: Photographie montrant des vergetures aux épaules et un pectus excavatum.....	72
Figure 43: Photographie montrant des pieds plats (a) et déformation de l'arrière des pieds (b).....	75
Figure 44: Photographie montrant des vergetures aux épaules du sujet 3	76
Figure 45: Photographie montrant une dolichocéphalie chez le sujet 4	79
Figure 46: Flap intimal sur une image d'ETT en coupe parasternale petit axe.	80
Figure 47: Image TDM thoracique mettant en évidence la dissection aortique.	80
Figure 48: Faciès évocateur d'un SDM chez le sujet 5: dolichocéphalie, hypoplasie malaire.....	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Score de Beighton	28
Tableau II: Score systémique du SDM.....	55
Tableau III: Répartition des sujets selon leur profession	87
Tableau IV: Récapitulatif des aspects cliniques des différents sujets	88
Tableau V : Récapitulatifs des aspects paracliniques	89
Tableau VI: Application des critères de Ghent pour le diagnostic aux différents sujets	91

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	5
I-Définition	6
II-Rappels	6
II.1.Historique	6
II.2. Epidémiologie	8
II.3. Anatomie	9
II.3.1. Le cœur.....	9
II.3.2. L'aorte.....	9
II.4. Histologie	11
II.4.1. Aorte.....	11
II.4.2. La fibrilline.....	13
II.5. Physiopathologie	14
II.5.1. Conception classique.....	14
II.5.2. Importance de la voie du TGF-bêta.....	14
III. Manifestations cliniques.....	17
III.1. Atteinte cardio-vasculaire.....	17
III.1.1. La dilatation aortique.....	17
III.1.2. Insuffisance aortique	19
III.1.3. Dissection de l'aorte	20
III.1.4. Atteinte mitrale.....	21
III.1.5. Autres atteintes cardio-vasculaires.....	22

III.2. Atteinte squelettique.....	23
III.2.1. Faciès typique.....	23
III.2.2. La croissance exagérée	23
III.2.3. Le rapport envergure sur taille.....	24
III.2.4. Réduction du ratio segment supérieur sur segment inférieur.....	25
III.2.5. Les signes du pouce et du poignet	26
III.2.6. Hyperlaxité ligamentaire	27
III.2.7. Réduction de l'extension du coude	29
III.2.8. Déformations thoraciques.....	29
III.2.9. Pieds plats	30
III.2.10. Protusion acétabulaire	31
III.2.11. Hypotonie musculaire.....	31
III.3 Atteinte oculaire	31
III.3.1. Ectopie cristallinienne	31
III.3.2. Allongement de la longueur axiale du globe oculaire	31
III.3.3. Hypoplasie iridienne ou du muscle ciliaire	31
III.3.4. Autres atteintes oculaires.....	31
III.4 Autres atteintes.....	33
III.4.1 Peau	33
III.4.2 Canal rachidien.....	33
IV. Diagnostic	35
V. Diagnostic differentiel	37
V.1 Les autres anomalies du tissu conjonctif.....	37

V.1.1. Maladie d'Ehler- Danlos.....	37
V.1.2. Syndrome de Loeys-Dietz	38
V.1.3. Syndrome de Beals-Hecht ou arachnodactylie congénitale avec contractures.....	38
V.1.4. Homocystinurie	39
V.1.5. Syndrome de Stickler	39
V.1.6. Syndrome de l'X fragile	39
V.2 Les autres syndromes associés à une mutation de <i>FBN1</i>	40
V.2.1. le syndrome de MASS.....	40
V.2.2. Prolapsus valvulaire mitral syndromique	40
V.2.3. Luxation du cristallin syndromique	40
V.2.4. Syndrome de Shprintzen-Goldberg.....	40
VI. Traitement.....	41
VI.1. Traitement médical	41
VI.1.1. les bêtabloquants	41
VI.1.2. Les sartans	43
VI.2 Traitement chirurgical.....	44
VI.2.1. Atteinte aortique.....	45
VI.2.2. Atteinte mitrale	47
IV.3. Traitement des autres atteintes	47
IV.3.1.Œil	47
VI.4. Conseil génétique.....	48
DEUXIEME PARTIE: NOTRE ETUDE.....	49

I. METHODOLOGIE	50
I.1 Cadre de l'étude.....	50
I.2. Patients et méthodes.....	52
I.2.1.Type et période d'étude.....	52
I .2.2. Population étudiée.....	52
I.3. Procédure.....	53
I.3.1. Considérations éthiques	53
I.3.2. Paramètres étudiés	53
II. RESULTATS	60
II.1. Sujet 1 : cas index.....	60
II.2. Sujet 2 :	69
II.3. Sujet 3:	74
II.4. Sujet 4	78
II.5. Sujet 5	82
II.6. Sujet 6	86
II.7. synthèse.....	87
II.7.1. Aspects épidemiologiques	87
II.7.2. Aspects cliniques	88
II.7.3. Aspects paracliniques	89
II.7.4. Aspects thérapeutiques	90
II.7.5. Evolution	90
II.8. Arbre généalogique de la famille	92
III. COMMENTAIRES.....	93

III.1. Les limites de l'étude	93
III.2. Données épidémiologiques.....	93
III.3. Aspects cliniques.....	94
III.4. Aspects paracliniques	97
III.5. Aspects thérapeutiques	101
CONCLUSION	103
Perspectives	106
Recommandations	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	108
ANNEXES	

INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan (SDM) est une affection d'origine génétique à transmission autosomique dominante, qui atteint l'un des composants du tissu conjonctif, la fibrilline [35,59]. Il est causé par des mutations du gène FBN1 codant la fibrilline-1, un composant des microfibrilles qui forment les fibres élastiques du tissu conjonctif.

C'est une affection rare. L'incidence du SDM est de 2-3/10000 individus sans prédisposition raciale [40].

Etant donné que les fibres élastiques sont omniprésentes dans l'organisme, le SDM affecte plusieurs organes. Les principales manifestations cliniques sont cardio-vasculaires, oculaires, musculo-squelettiques. Ceci implique plusieurs disciplines dans le diagnostic et la prise en charge de ces patients. Devant le coût et l'inaccessibilité à l'étude génétique, des critères diagnostiques ont été mis en place par un groupe d'experts : les critères de Ghent [8]. Ceci dans le but de faciliter le diagnostic et de faire une meilleure sélection de ceux devant effectuer un test génétique [27].

Dans cette affection, ce sont les atteintes cardio-vasculaires qui conditionnent le pronostic vital, du fait du risque de dissection aortique, souvent précédée de dilatation, et d'atteinte valvulaire [61]. La dissection aortique aiguë constitue la complication la plus dangereuse et la cause de décès la plus fréquente. Le risque de dissection de l'aorte ascendante augmente avec le degré de dilatation aortique.

Un rapport établi au début des années 1970 sur l'espérance de vie et la mortalité sur le syndrome de Marfan montre que l'espérance de vie des sujets atteints était environ de deux tiers de celle des sujets non affectés [61].

Les causes de mortalité étaient cardio-vasculaires (dissection aortique, insuffisance cardiaque congestive, ou atteinte valvulaire) dans plus de 90 % des cas [29]. Toutefois, une évaluation plus récente des résultats dans le syndrome de Marfan décrit une espérance de vie presque normale.

Cette amélioration tient au fait que le diagnostic est porté plus tôt en raison d'une meilleure connaissance de la maladie, du dépistage familial réalisé chez les individus asymptomatiques, de l'amélioration du diagnostic avant apparition des symptômes parmi les membres de la famille, grâce aux progrès accomplis dans l'identification des mutations génétiques, et de l'appréciation plus précise du risque aortique qu'autorisent désormais les techniques d'imagerie de mise en œuvre aisée et reproductible que sont l'échocardiographie bidimensionnelle, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique, ce qui rend possible un suivi annuel régulier [72].

Il existe très peu de données épidémiologiques en Afrique surtout concernant l'atteinte cardio-vasculaire, car les manifestations oculaires sont les plus gênantes, ses patients sont beaucoup plus vus en ophtalmologie. Une seule étude rétrospective concernant les anomalies cardio-vasculaires au cours du syndrome de Marfan, à propos de sept cas sur trois ans, a été faite il y a une vingtaine d'années dans le service de cardiologie de l'HALD [24]. C'est dans cette optique nous avons voulu faire une enquête familiale à partir d'un cas de Marfan diagnostiqué dans le service.

L'objectif général de ce travail était de dépister des anomalies cliniques caractéristiques du syndrome de Marfan et des complications cardio-vasculaires en rapport.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- rechercher des critères diagnostiques cliniques et paracliniques dans la fratrie
- rechercher des complications cardio-vasculaires chez les patients porteurs de cette affection

- dresser un arbre généalogique

Pour atteindre ces objectifs, après cette introduction, la première partie de notre travail sera consacrée aux rappels notamment sur le syndrome de Marfan, la deuxième partie concerne l'étude proprement dite avec la méthodologie, les résultats et la discussion.

PREMIERE PARTIE

I-Définition

Le syndrome de Marfan (SDM) est une maladie d'origine génétique à transmission autosomique dominante, généralement en rapport avec une mutation du gène de la fibrilline de type 1 [35,59].

Dans environ 30% des cas, des mutations de novo sont en cause [25].

Dans la littérature, il n'y a pas de distinction entre le syndrome et la maladie de Marfan.

II-Rappels

II.1.Historique

Le SDM a été décrit pour la première fois par Antoine Bernard-Jean Marfan, pédiatre à l'Hôpital des Enfants Malades et professeur à la faculté de médecine de l'université de Paris. Il décrivit une dolichosténomélie chez une petite fille de 5 ans, Gabrielle, lors d'une réunion de la Société médicale de Paris le 28 Février 1896 [49].

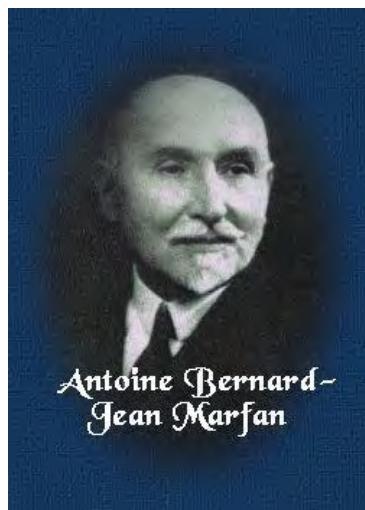


Figure 1: Photographie Antoine Bernard Marfan

(<http://www.mrcophth.com>)

En 1902, Achard à propos d'une nouvelle observation, propose le nom d'arachnodactylie et met en évidence son côté héréditaire [2].

Ce n'est qu'en 1912 que Salle rapporte la première observation avec anomalie cardiaque chez un enfant ayant des stigmates morphologiques et squelettiques du SDM, avec en plus une insuffisance aortique. En 1914, Boerger s'étend sur les anomalies oculaires dans l'arachnodactylie et rattache au syndrome l'ectopie du cristallin.

Les manifestations cardio-vasculaires commencent à être connues en 1943, lorsque Bear, Tausig et Oppenheimer, rapportent deux cas de mort subite chez deux jeunes adultes atteints de dolichosténomélie qui présentaient un anévrisme fusiforme de l'aorte ascendante. L'examen histologique des deux aortes a permis de trouver la lésion causale des manifestations cardio-vasculaires. C'est la medianécrose décrite par Gsell et Erdhein [90].

En 1956, Mc Kusick écrivait « ce que le ligament suspenseur du cristallin a en commun avec la média aortique est obscur. Si ce point commun était identifié, le défaut princeps du syndrome de Marfan serait identifié ». Il prédit que cette maladie héréditaire résulte de dysfonctionnements dans la structure ou le métabolisme des protéines de la matrice extracellulaire [5].

Les premiers critères de diagnostic du SDM ont été élaborés à Berlin en 1986 [9]. Avec le temps, des faiblesses ont émergé des critères décrits à Berlin, accentués surtout par l'arrivée des tests moléculaires, c'est ce qui a conduit De Paepe et al à réviser les critères du diagnostic du SDM en 1996, lors du quatrième symposium international à DAVOS [20].

Ce n'est qu'au début de la décennie 80 que la fibrilline et le réseau microfibrillaire ont été identifiés [44]. En 1986, il y a eu la découverte de la fibrilline, la protéine majeure de la matrice extracellulaire. En 1990, une fibrilline anormale a été mise en évidence dans la peau et l'aorte de patients atteints par le SDM [75]. Il aura donc fallu attendre près d'un siècle après la première description pour que la cause génétique de cette maladie héréditaire du tissu conjonctif soit décrite.

C'est en effet en 1991 que Dietz et ses confrères identifient les premières mutations du gène FBN1, qui code pour une importante protéine de la matrice extracellulaire, la fibrilline-1 [46]. La même année, le gène de la fibrilline a été cartographié sur le chromosome 15 et identifié comme étant le gène responsable du syndrome de Marfan [46].

En 2010 les critères diagnostiques ont été révisés afin d'éviter le diagnostic erroné chez certains patients souffrant de pathologies apparentées [8].

II.2. Epidémiologie

C'est une affection héréditaire autosomique dominante rare.

Sa prévalence varie selon les auteurs de 1/3000 à 1/5000 [13, 40, 52,74] ou 4-6/10000 [77] sans prédisposition raciale ni de sexe. Un tiers des cas est dû à des mutations spontanées (non héréditaire). Cette prévalence est sous-évaluée pour plusieurs raisons:

- on peut mieux observer le phénotype seulement lorsque l'enfant a un âge avancé
- un enfant atteint n'est pas forcément issu d'une famille Marfan (25% de cas sporadiques)
- les signes du SDM peuvent également être retrouvés dans la population générale

L'incidence dans la population européenne est estimée à 3 à 10 000 [20].

L'incidence dans la population américaine n'est pas connue avec précision, mais est estimée à 1 sur 10.000 [61].

Sa transmission est autosomique dominante, le risque de transmission à la descendance est de 50% [35].

L'atteinte cardio-vasculaire est la cause majeure de morbidité et de mortalité.

L'espérance de vie moyenne était seulement de 32 ans, mais, en raison de la chirurgie précoce, elle se rapproche maintenant de celle de la population générale [72].

II.3. Anatomie

II.3.1. Le cœur

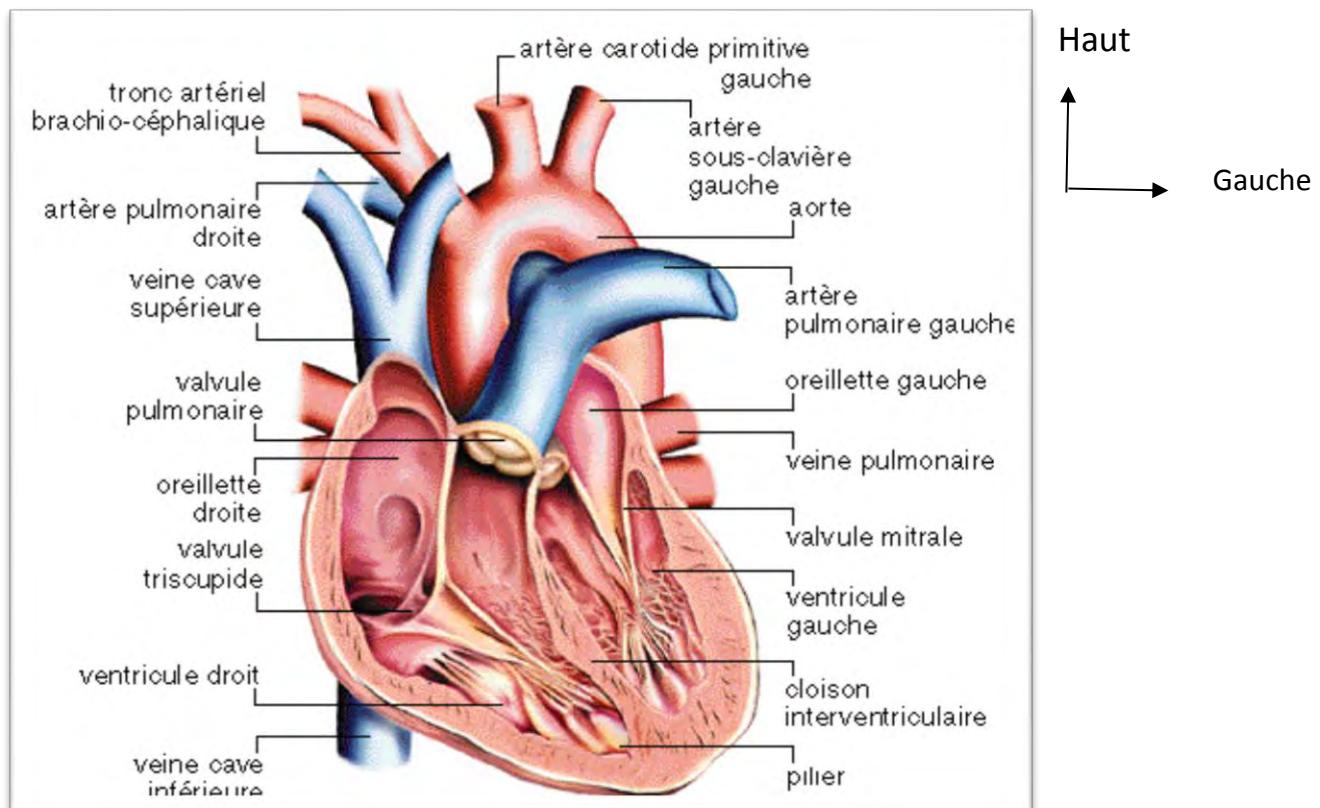


Figure 2: coupe sagittale du cœur

(<http://www.afblum.be/bioafb/coeur/coeur.htm>)

II.3.2. L'aorte

L'aorte naît de l'orifice aortique du ventricule gauche, elle présente 5 segments:

- ✓ **Le segment I (aorte ascendante):** oblique en haut, en avant et à droite puis verticale
- **Le segment II (aorte horizontale):** situé entre le début de l'artère brachio-céphalique et la fin de la sous-clavière gauche, dirigé en arrière et à gauche
- **Le segment III (aorte descendante):** descend le long de la colonne vertébrale dont il suit la courbure jusqu'au diaphragme

➤ **Le segment IV (aorte abdominale sus-rénale)**

➤ **Le segment V (aorte abdominale sous-rénale)**

Le diamètre aortique, de 25 à 30 mm à l'origine, diminue progressivement pour se retrouver entre 18 et 20 mm au niveau du segment III

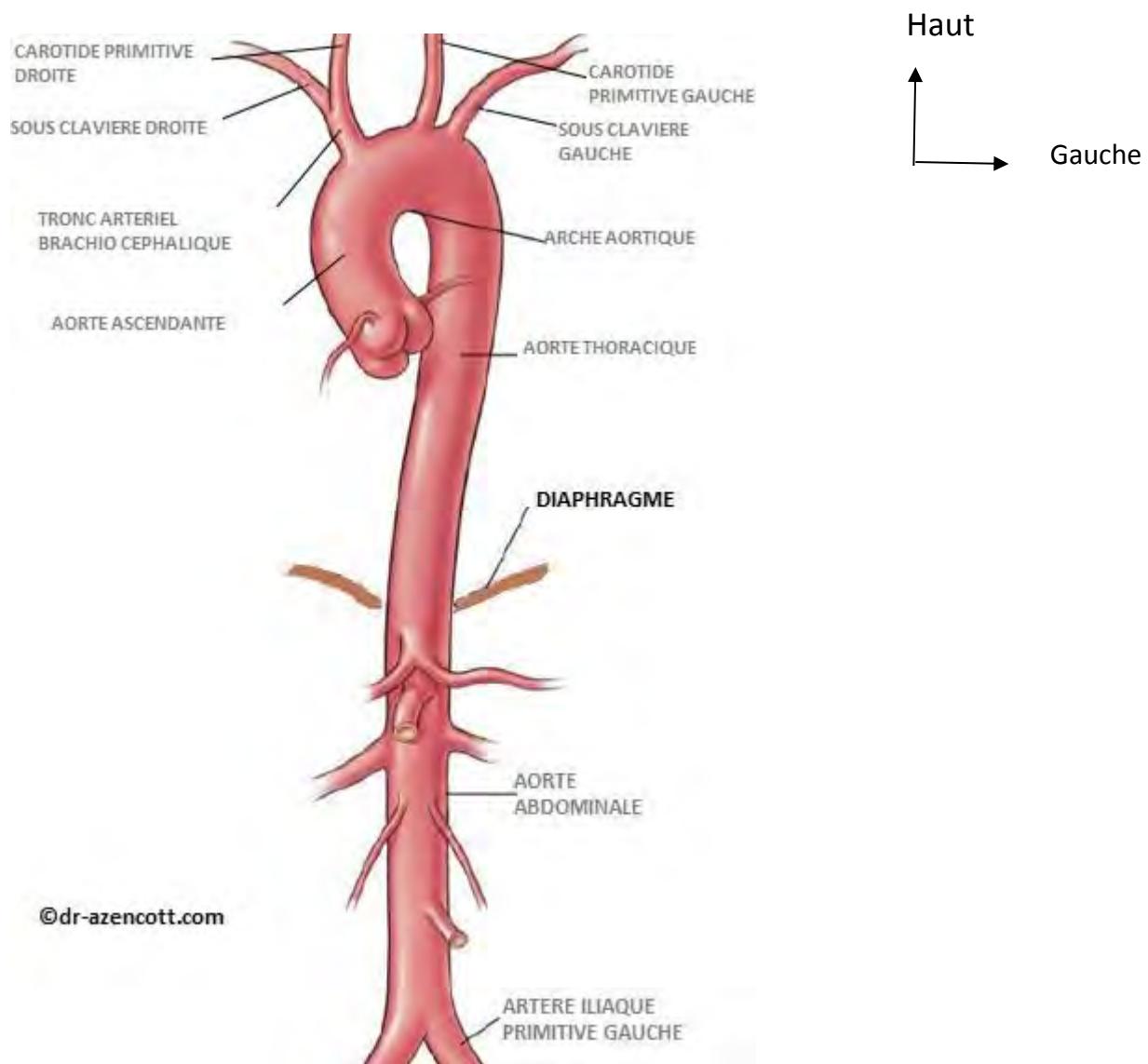


Figure 3: Aorte et ses branches

(<http://www.dr-azencott.com>)

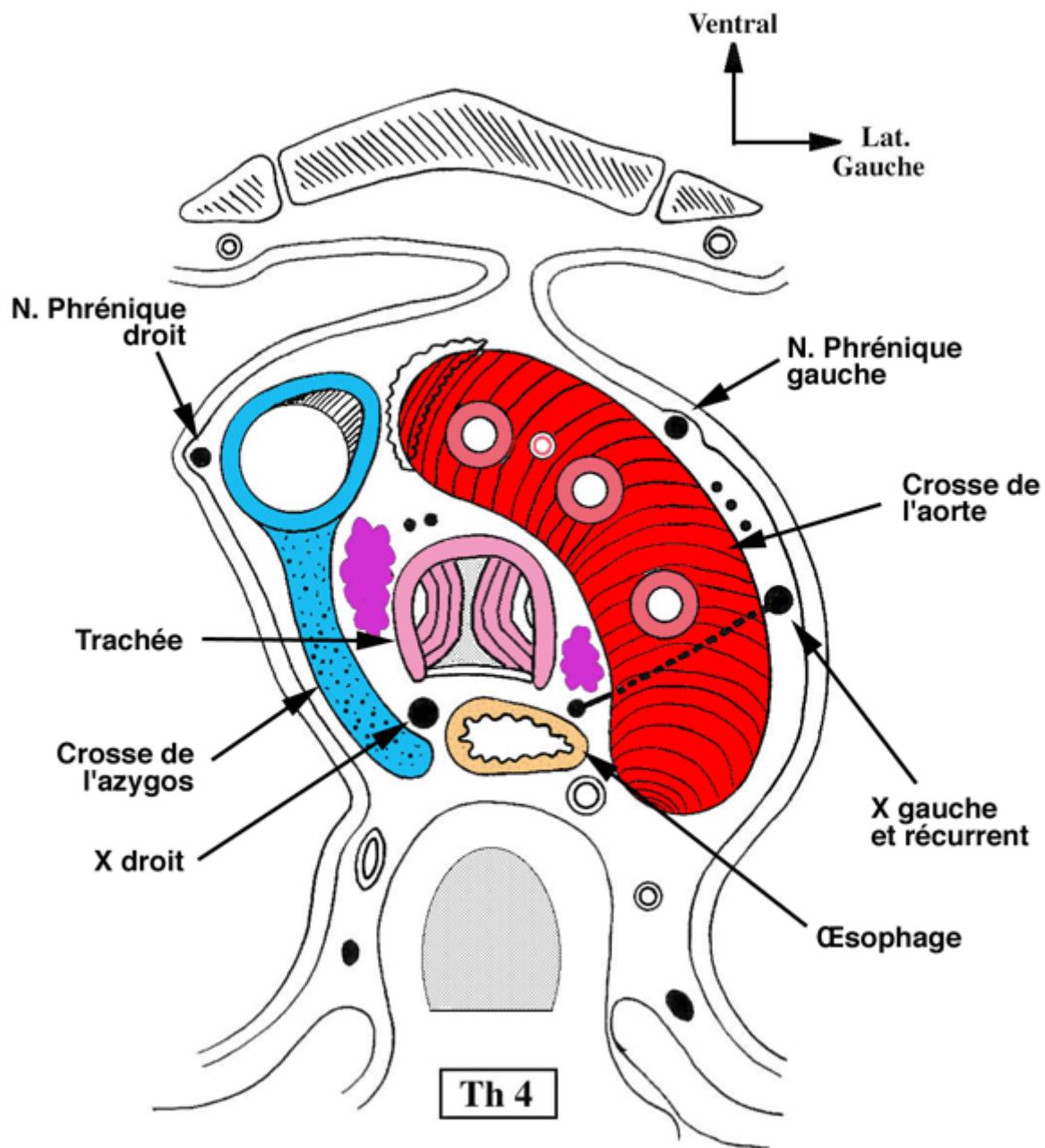


Figure 4: rapports de l'aorte dans le médiastin

(<http://www.anat-jg.com/Thorax-visc/Mediastin.html>)

II.4. Histologie

II.4.1. Aorte

L'aorte et ses branches font partie des artères élastiques.

Leur paroi est constituée de 3 couches concentriques, de dedans en dehors:

- **L'intima:** endothélium simple reposant par l'intermédiaire d'une couche basale sur une conjonctive sous-endothéliale contenant quelques cellules musculaires lisses. Une limitante élastique interne sépare l'intima de la média.
- **La média:** épaisse, environ 9/10^{ème} de la paroi, constituée de fibres élastiques disposées en lamelles concentriques discontinues qui déterminent les propriétés élastiques de la paroi. Les lamelles sont séparées par un tissu conjonctif contenant des cellules musculaires lisses. La couche la plus périphérique des lamelles élastiques constitue la limitante élastique externe.
- **L'adventice:** couche conjonctive qui couvre la média. Elle contient des vaisseaux nourriciers des artères de gros calibre: vasa-vasorum et nervi-vasorum.

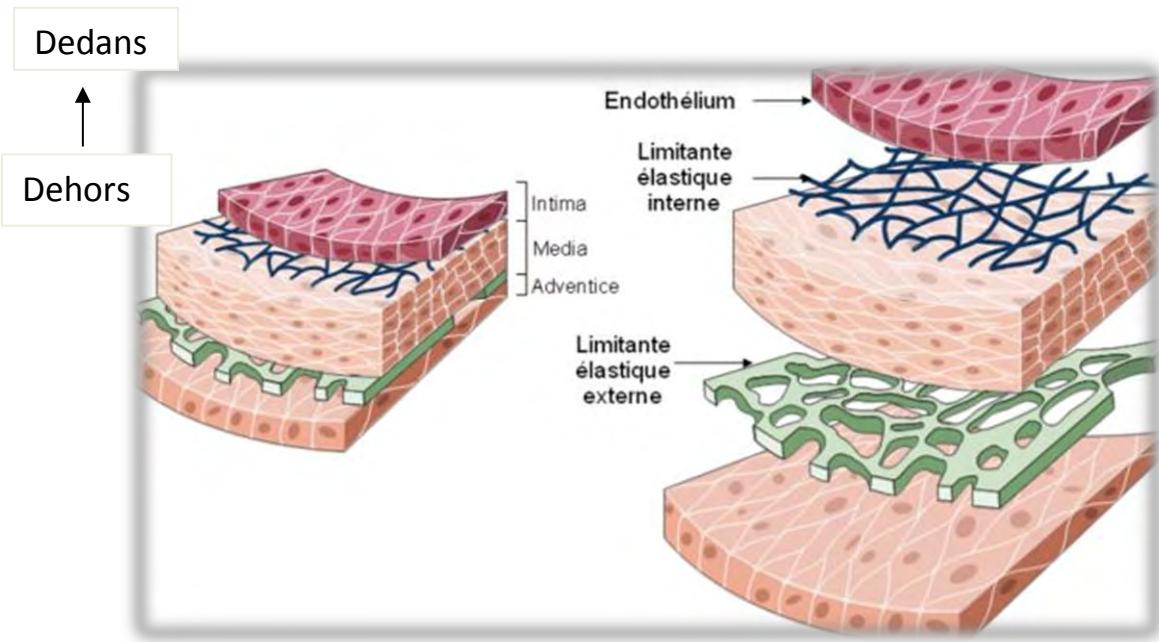


Figure 5: Histologie de la paroi artérielle
[\(<https://www.meditascardio.fr%2Fhtml>\)](https://www.meditascardio.fr%2Fhtml)

II.4.2. La fibrilline

La fibrilline-1 (FBN-1) est le principal composant des microfibrilles de la matrice extracellulaire. C'est une glycoprotéine qui appartient à une famille de protéines comprenant 3 membres : la fibrilline-1, la fibrilline-2 et la fibrilline-3. La protéine FBN-1 est codée par un gène situé dans la région 15q21.1, s'étend sur 230 kb et comporte 65 exons [44].

La FBN-1 est une glycoprotéine de 330 kDa comprenant 2 871 acides aminés formant 59 domaines : 47 sont de type « EGFlike » (epidermal growth factor-like) dont 43 domaines cb-EGF (calcium binding-epidermal growth factor domains), 8 de type TB (TGF-b-binding) participant aux interactions protéine-protéine notamment avec la LTBP- 1 (latent TGF-b-binding protein 1) ; 2 domaines hybrides combinent un domaine « EGF-like » et un domaine TB et enfin les domaines uniques amino- et carboxy-terminaux [7](figure 6).

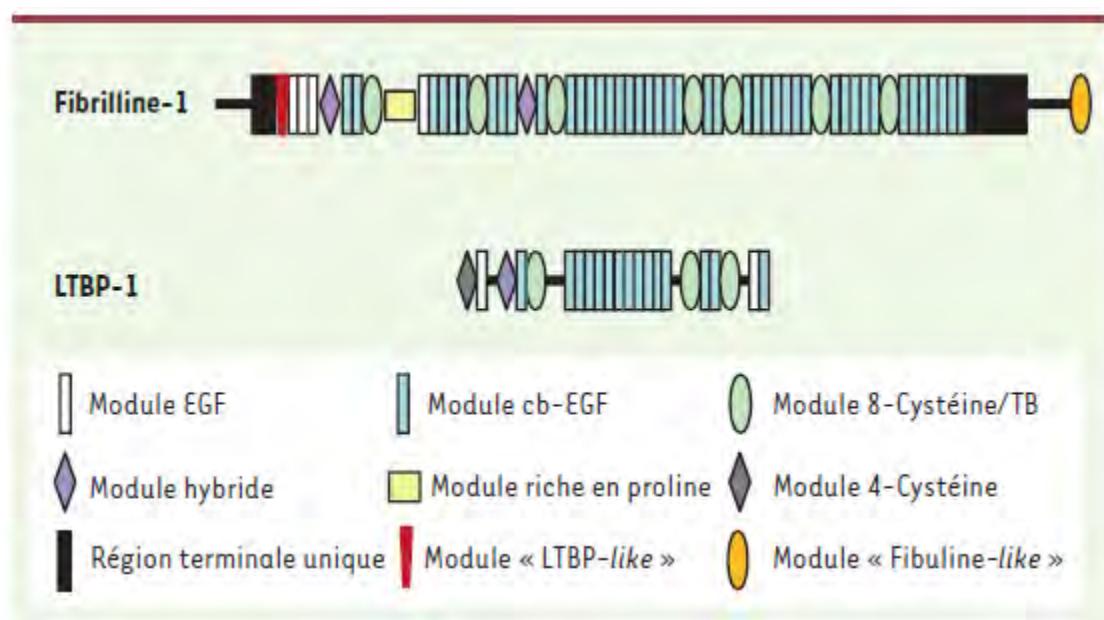


Figure 6: Structure de la molécule de fibrilline de type I
(<https://www.marfan.fr>)

La FBN-1 a une distribution ubiquitaire, mais principalement exprimée dans le muscle lisse et le placenta, sous une forme monomérique qui polymérise pour former les microfibrilles de 10 à 12 nm de diamètre.

Les microfibrilles en microscopie électronique ont un aspect particulier dit-en « collier de perle ». Ces microfibrilles participent à la constitution du tissu conjonctif divisé en tissu élastique et tissu non élastique.

II.5. Physiopathologie

Elle a beaucoup évolué ces dernières années [36 ,55].

II.5.1. Conception classique

La fibrilline de type 1 intervient lors de la mise en place des fibres d'élastine, pour lesquelles elle pourrait jouer un rôle de « tuteur ». L'anomalie de la fibrilline entraînerait donc directement une anomalie des fibres d'élastine qui explique la fragilité de la paroi aortique des patients, qui est également « rigide » avec perte de son élasticité.

On a également proposé que l'anomalie de la fibrilline soit responsable d'une anomalie de la transmission des forces à la cellule musculaire lisse, qui, de ce fait, libère des métalloprotéases qui détruisent la paroi. Cette théorie reste d'actualité.

II.5.2. Importance de la voie du TGF- β

Des études récentes ont plutôt orienté les connaissances actuelles vers un modèle de maladie trouvant son origine dans le dérèglement d'une cytokine de type facteur de croissance transformant bêta (TGF β) [11].

De grandes ouvertures ont été obtenues grâce à un modèle de souris KI pour une mutation humaine de la fibrilline de type 1. Cette souris développe des anomalies proches des anomalies observées chez les patients présentant un syndrome de Marfan (figure 7). Une des 2 mutations (souris du bas) entraîne des signes squelettiques chez les souris porteuses (scoliose et arachnodactylie, ici), alors que l'autre mutation ne s'accompagne pas de modification du phénotype (souris du centre). La souris du haut est la souris normale témoin [31].

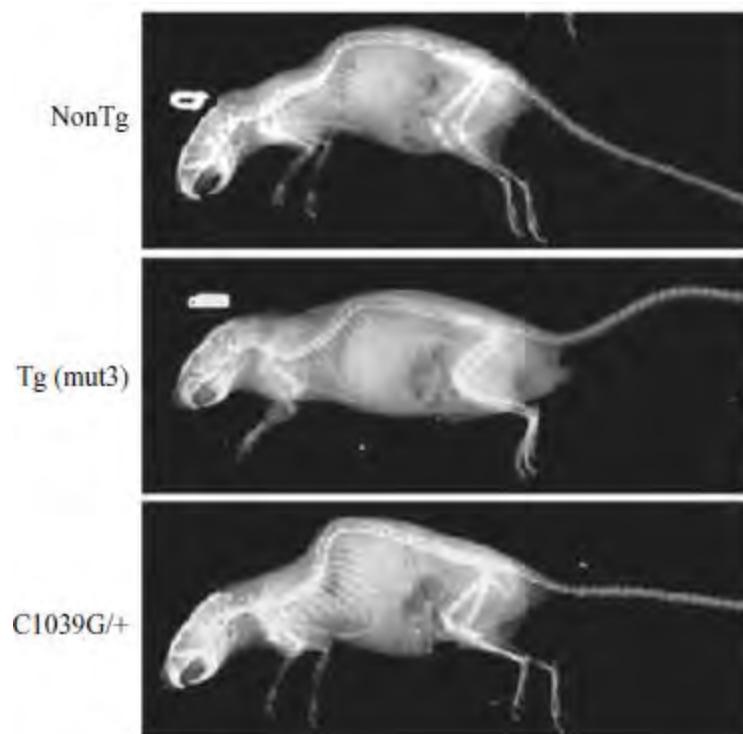


Figure 7: Modèle animal de syndrome de Marfan [36]

Une dilatation aortique survient aussi avec une désorganisation de la structure de la paroi. Les fibres d'élastine sont rompues, l'épaisseur de la paroi est augmentée. Dans ce modèle, dans lequel surviennent également un prolapsus valvulaire mitral avec épaississement des valves, un emphysème pulmonaire et une myopathie squelettique, la voie du TGF- β semble être activée de façon inappropriée. Le TGF- β est une cytokine, synthétisée par les cellules musculaires lisses sous forme de dimère (figure 8).

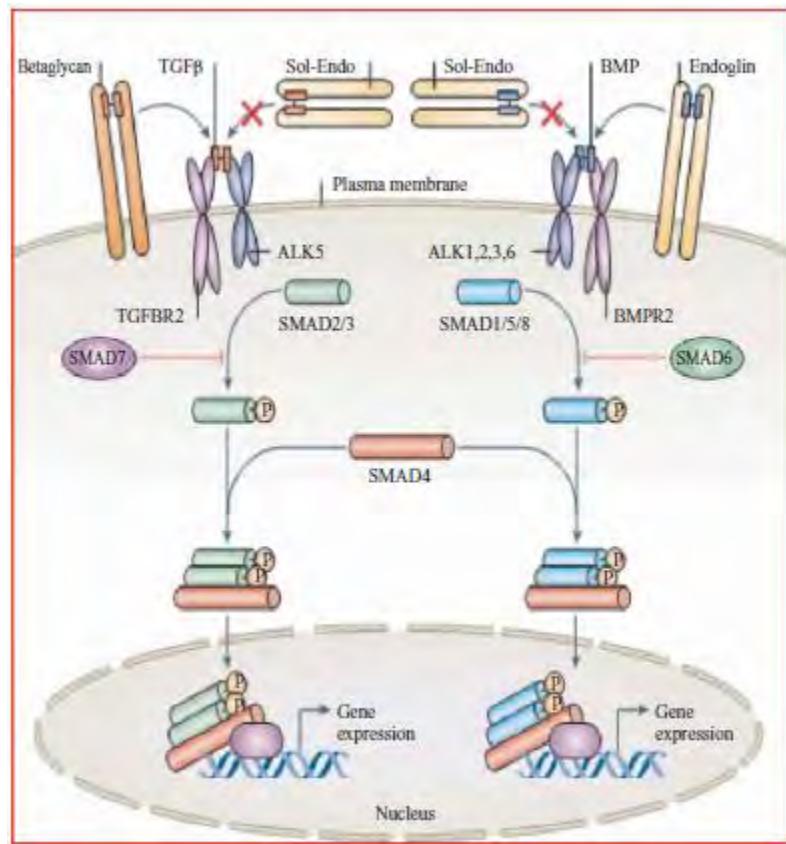


Figure 8: Voie du TGF- β [36]

L'activation du récepteur TGF- β R2 par le TGF- β entraîne une phosphorylation du TGFBR1 qui va à son tour phosphoryler smad-2, lequel va aller dans le noyau en se combinant à d'autres molécules. Dans le noyau, le complexe moléculaire va modifier l'expression génique.

Cette molécule est stockée au niveau des microfibrilles, et notamment de la fibrilline 1. Elle se fixe sur des récepteurs de type 2 (TGFBR2) qui s'associent aux récepteurs de type 1 (TGFBR1). Ces derniers se phosphorylent et phosphorylent la smad-2 intracellulaire. Cette dernière est un intermédiaire intracellulaire qui va être transloqué dans le noyau une fois phosphorylé, en association avec d'autres molécules, où il va modifier l'expression de certains gènes, notamment ceux codant pour des protéines de la matrice extracellulaire. Dans le modèle de souris Marfan KI pour une mutation humaine de la fibrilline

de type 1, le taux de smad-2 phosphorylé est élevé dans les cellules musculaires lisses de la paroi aortique notamment.

III. Manifestations cliniques

Le syndrome de Marfan est caractérisé par l'atteinte de plusieurs systèmes [29].

III.1. Atteinte cardio-vasculaire

Elle fait toute la gravité pronostique de la pathologie du fait du risque de dissection aortique et de rupture [18, 35, 44,55].

III.1.1. La dilatation aortique

La dilatation de l'aorte ascendante est observée chez 60 à 80 % des patients porteurs du syndrome de Marfan [62]. Elle représente un des critères majeurs du diagnostic de syndrome de Marfan et intéresse classiquement le sinus de Valsalva réalisant la dilatation « en bulbe d'oignon » et la partie proximale de l'aorte ascendante [23] (figure 8).



Figure 9: Dilatation de l'aorte ascendante en "bulbe d'oignon" au niveau du sinus de Valsalva à l'aortographie [55]

Cette dilatation peut toucher l'aorte descendante chez une minorité de patients [19].

La dilatation aortique étant asymptomatique, il est nécessaire de la rechercher par une échographie cardiaque transthoracique. La mesure échographique des diamètres aortiques est réalisée par voie parasternale gauche grand axe en fin de diastole. On mesure les diamètres (bords d'attaque à bords d'attaque) en prenant le plus grand diamètre en regard des sinus de Valsalva, de la jonction sinotubulaire et de l'aorte ascendante proximale (figure 20).

Les mesures obtenues doivent être comparées aux valeurs normales en tenant compte de l'âge, du poids, du sexe et de la taille. Les valeurs normales du diamètre aortique au niveau des sinus de Valsalva ont été publiées en 1989 par Roman et al [68].

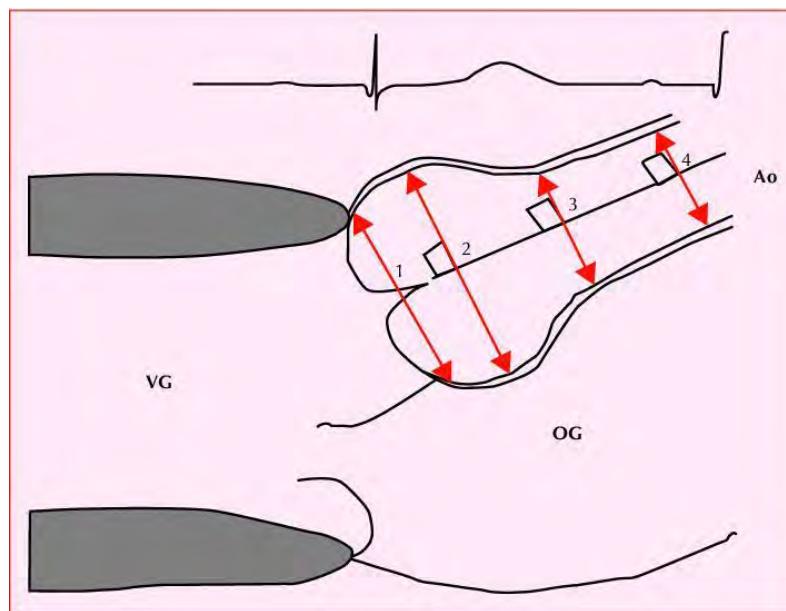


Figure 10: Mesure du diamètre aortique chez les patients porteur d'un SDM en coupe parasternale grand axe

1 : anneau aortique ; 2 : sinus de Valsalva ; 3 : jonction sino-tubulaire ; 4 : aorte ascendante proximale [33]

Les mesures peuvent aussi être réalisées par scanner spiralé ou imagerie par résonance magnétique nucléaire avec reconstruction 3D [6].

Le risque de dissection de l'aorte ascendante augmente avec le degré de dilatation aortique [55].

III.1.2. Insuffisance aortique

La dilatation de la racine aortique peut être à l'origine d'une insuffisance aortique, en l'absence d'anomalie structurelle valvulaire. Elle résulte de la désaxation des valvules aortiques semi-lunaires par la déformation de la racine de l'aorte, zone sur laquelle s'appuient les attaches des valvules. Elle croît donc généralement avec la dilatation aortique. L'insuffisance aortique peut aussi compliquer une dissection aortique proximale mais son mécanisme est alors différent [55].

Avant que la chirurgie prophylactique de remplacement de l'aorte ascendante ne soit développée, l'insuffisance aortique pouvait être massive et se compliquer d'insuffisance cardiaque. L'insuffisance aortique est actuellement rarement une indication opératoire. Cependant elle peut se compliquer d'endocardite infectieuse avec ses propres complications.

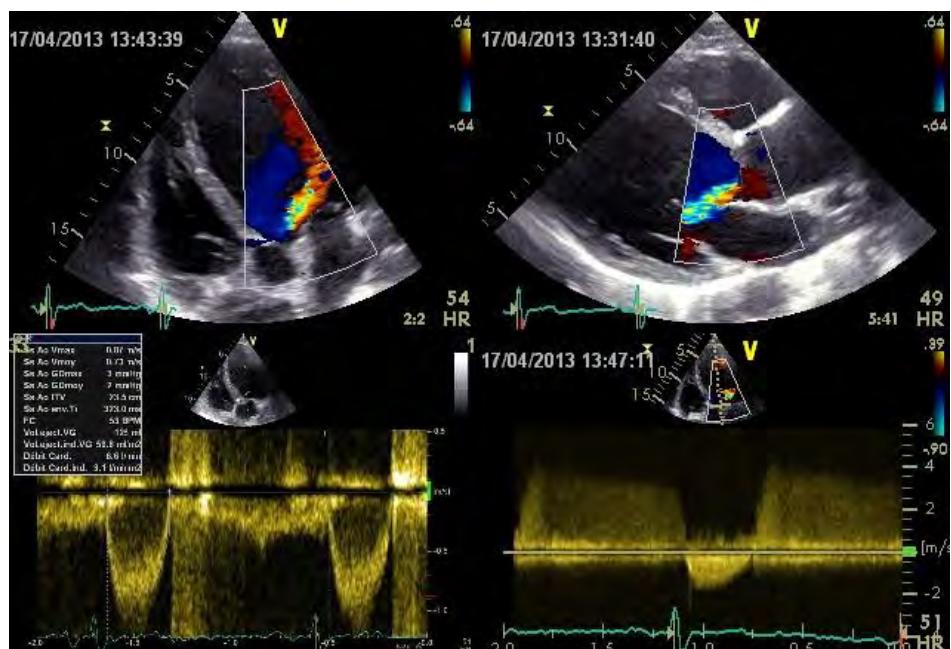


Figure 11: flux régurgitant d'insuffisance aortique en Doppler couleur

(<http://imvmontsouris.fr>)

III.1.3. Dissection de l'aorte

La dissection aortique survient généralement au niveau de l'aorte ascendante, mais peut s'étendre au niveau de la crosse, des vaisseaux du cou et de l'aorte descendante [18].

La dissection de l'aorte ascendante a d'autant plus de risque de survenir que :

- la dilatation est importante : on considère que le risque est faible (bien que non nul) lorsque le diamètre aortique au niveau des sinus de Valsalva reste en dessous de 50 mm. Une dissection est exceptionnelle en l'absence de dilatation. Le diamètre aortique est considéré comme le facteur prédictif le plus puissant de dissection aortique [30];
- la dilatation est rapide : cela doit faire répéter l'examen afin de confirmer la valeur par une autre technique d'imagerie;
- la dilatation aortique est diffuse et s'étend au-delà de la jonction sinotubulaire ;
- un parent ayant présenté une dissection aortique sans dilatation importante;
- l'existence d'une hypertension artérielle

La dissection de l'aorte descendante sans dissection de l'aorte ascendante est plus rare, car elle est généralement une extension de la dissection ascendante [19].

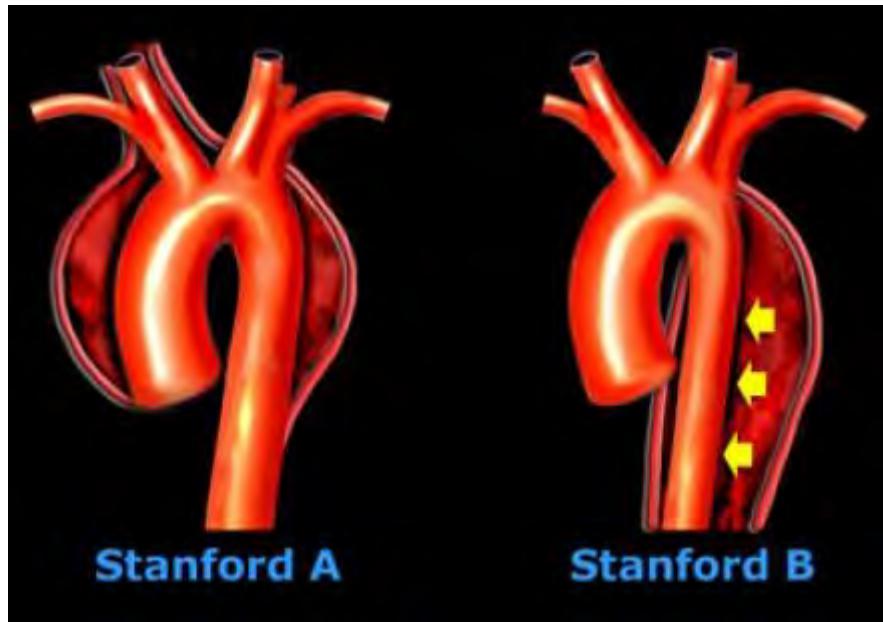


Figure 12: classification de Stanford de la dissection aortique

<http://www.radiologyassistant.nlaorta.jpg>

III.1.4. Atteinte mitrale

L'atteinte mitrale est fréquente, mais se limite généralement à un prolapsus avec fuite minime ou modérée. Le remaniement de la valve est souvent moins marqué que lors d'une maladie de Barlow habituelle, même s'il arrive qu'un aspect franchement myxoïde soit retrouvé. La valve mitrale est souvent redondante, avec allongement des cordages et dilatation de l'anneau mitral, comme dans la maladie de Barlow avec un prolapsus. Celui-ci peut entraîner une dysfonction importante de la valve mitrale. Il peut en résulter une insuffisance mitrale parfois importante ; il s'agit de la principale complication cardiaque chez les patients jeunes. Mais la fuite valvulaire peut aussi se développer avec le temps et un quart des patients qui ont un prolapsus valvulaire mitral développera des régurgitations valvulaires au cours de l'évolution [12,63].

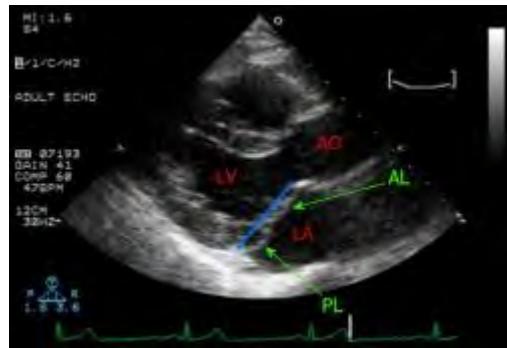


Figure 13: prolapsus des 2 feuillets de la valve mitrale à l'ETT en coupe parasternale grand axe
[\(http://wikiimages.qwika.com\)](http://wikiimages.qwika.com)

III.1.5. Autres atteintes cardio-vasculaires

Il semble que la prévalence des arythmies ventriculaires et supraventriculaires soit plus importante chez les patients atteints de syndrome de Marfan que dans la population générale et ce, même en l'absence de fuite valvulaire [80].

De rares cas de dilatation cardiaque sans rapport avec une fuite valvulaire éventuelle ont été rapportés. Ils pourraient témoigner d'une anomalie primitive du muscle cardiaque. Quelques cas de troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés [61,70].

Des lésions sur l'artère pulmonaire sont moins fréquentes que les lésions aortiques il faut cependant savoir penser au syndrome de Marfan devant une dilatation isolée de l'artère pulmonaire.

III.2. Atteinte squelettique

Les atteintes squelettiques apparaissent dès l'enfance et sont responsables de l'aspect classique dans le SDM [22,44] (figure 14).

Les premières atteintes du squelette apparaissant chez l'enfant sont en général, l'arachnodactylie, l'hyperlaxité ligamentaire et la platypodie (pieds plats). Le nombre de systèmes augmente avec l'âge [74].

III.2.1. Faciès typique

Les caractéristiques faciales majeures sont au nombre de cinq [22,44]:

- La dolichocéphalie : la face est étroite et longue ; ils ont donc un profil dolicho-facial en axe antéro-postérieur.
- les fentes palpébrales obliques en bas et en dehors
- L'énophtalmie : les yeux paraissent enfoncés.
- La rétrognathie : déformation de cette la mâchoire, qui semble rejetée en arrière, quand elle est observée de profil.
- L'hypoplasie malaire

Les autres caractéristiques sont un palais ogival et des chevauchements dentaires.

III.2.2. La croissance exagérée

Les patients atteints du SDM ont une croissance disproportionnée et exagérée au niveau des os longs appelée dolichosténomélie [44].

La taille est typiquement élevée : chez les enfants comme chez les adultes, elle dépasse le 97° percentile pour le sexe et l'âge. Néanmoins, la taille est rarement celle de vrais géants : elle est inférieure à 1,95m chez l'homme et 1,85 m chez la femme avec une moyenne respectivement de 1,87m et 1,76m [15,44].



Figure 14: Photographie montrant une grande taille avec dolichosténomélie au cours du SDM

(<https://www.google.archive.bu.univ-nantes.fr>)

III.2.3. Le rapport envergure sur taille

L'envergure, c'est-à-dire la distance entre l'extrémité des doigts des deux mains lorsque les bras sont écartés de la poitrine à l'horizontale, est souvent supérieure à 1,05 fois la taille. Il est de 1 dans la population normale [44].

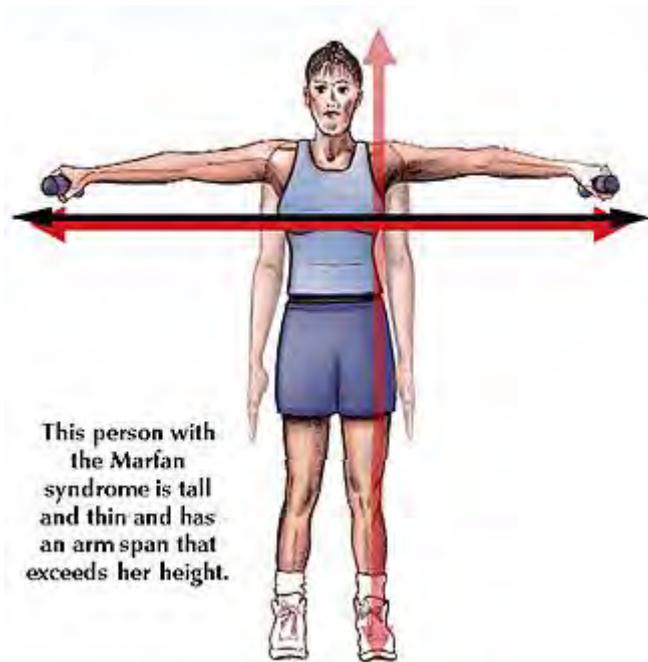


Figure 15: Envergure sur taille
(<https://www.hughston.com>)

III.2.4. Réduction du ratio segment supérieur sur segment inférieur

Au cours du SDM, le rapport SS/SI c'est-à-dire la distance haut du crâne (vertex)/pubis sur celle du pubis/sol est en général abaissé par rapport aux sujets normaux. Normalement il est autour de 0,93 dans la population normale et considéré comme abaissé dans le SDM lorsqu'il est inférieur à 0,78 chez les sujets de race noire et à 0,85 chez les blancs [22, 51,52].

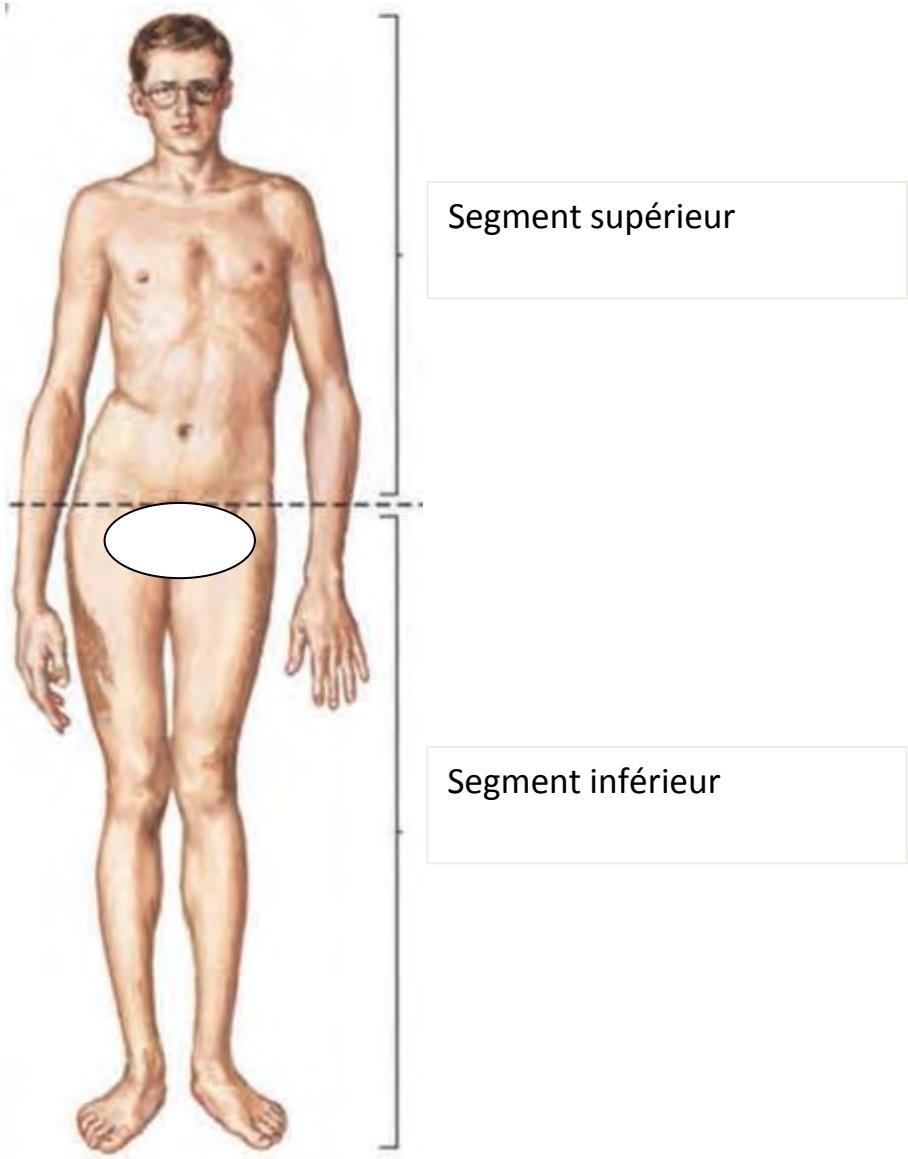


Figure 16: Image montrant les segments supérieur et inférieur
(www.netterimages.com.)

III.2.5. Les signes du pouce et du poignet

Le signe du pouce de Walker-Murdoch ou signe de Steinberg et le signe du poignet sont des critères majeurs pour le diagnostic de SDM. Le signe du pouce est caractéristique : lorsque le pouce est placé en opposition avec la paume, son extrémité dépasse le bord cubital de la main. Le signe du poignet quant à lui est lorsqu'en enserrant le poignet controlatéral le pouce recouvre d'une phalange l'auriculaire [44,52].



Figure 17: Signes du pouce et du poignet

(<https://www.revuedesante.com%maladie-de-marfan-512.html>)

III.2.6. Hyperlaxité ligamentaire

Ces signes du pouce et du poignet sont les témoins d'une longueur et d'une finesse des doigts communément retrouvées dans le SDM que l'on nomme arachnodactylie (doigts en pattes d'araignée figure 18) ainsi que d'une hyperlaxité ligamentaire [15,44].



Figure 18: Photographie montrant une arachnodactylie

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d5/Aracnodactilia.jpg>

Cette hyperlaxité ligamentaire touche les doigts, les doigts, les coudes et les genoux. Elle est définie et mesurée par le score de Beighton s'il est supérieur ou égal à 5/9 :

Tableau I: Score de Beighton

Manœuvres	Points
Dorsiflexion passive du 5^e doigt au-delà de 90°	1 point par main
Opposition passive du pouce sur l'avant-bras	1 point par main
Recurvatum des genoux	1 point par genou
Hyperextension des coudes > 180°	1 point par coude
Paume des mains à plat au sol sans fléchir les genoux	1 point

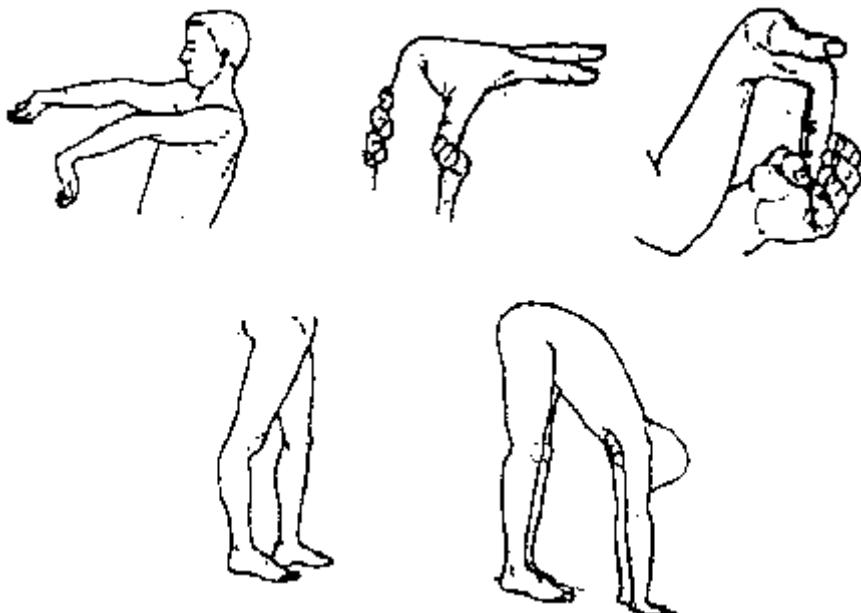


Figure 19: Illustration des manœuvres du score de Beighton
[\(<https://s-media-cache-ak0.pinimg.com>\)](https://s-media-cache-ak0.pinimg.com)

III.2.7. Réduction de l'extension du coude

Malgré l'hyperlaxité ligamentaire, une limitation de l'extension du coude inférieure à 170° peut être observée du fait de la coexistence des contractures articulaires souvent au niveau des doigts et des coudes [74].

III.2.8. Déformations thoraciques

La déformation thoracique est la conséquence d'une croissance excessive des côtes, ce qui peut entraîner une déformation antérieure du thorax en excavation : *pectus excavatum* ou un en carène : *pectus carinatum* (figure 20). Cependant le *pectus excavatum* n'est pas spécifique du SDM, car on le retrouve dans sa forme élémentaire dans la population générale contrairement au *pectus carinatum* qui est rare chez le sujet sain [52,44].



Figure 20: Photographie d'un pectus excavatum (A) et carinatum (B)
(https://www.ucdmc.ucdavis.edu/pediatricheartcenter/images/pectus_carinatum.jpg)

La colonne vertébrale peut être le siège d'une cyphoscoliose et/ou d'un dos plat correspondant à la disparition d'une cyphose dorsale. Ces déformations se développent surtout au cours de la puberté.

La scoliose est un signe majeur du SDM, et est présente chez 50 à 60% des sujets atteints de SDM (figure 21). Elle est généralement sévère, à double rayon

et supérieure à 20%. Elle donne des déformations marquées qui peuvent entraîner des douleurs et des déficits ventilatoires.



Figure 21: Photographie d'une scoliose
(http://www.eurospine.org/cm_data/Scoliosis_Fig03_en.jpg)

III.2.9. Pieds plats

L'hyperlaxité ligamentaire peut être responsable d'une instabilité des articulations. Le pied plat est une complication classique et fréquente (figure 22)



Figure 22: Photographie d'un pied plat
<https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images>

III.2.10. Protusion acétabulaire

C'est une malformation de la hanche, associant une hanche profonde et des amplitudes articulaires diminuées. Selon Mc BRIDE et al [52], elle atteint 77% des sujets Marfan. Elle est généralement asymptomatique chez les jeunes adultes et c'est l'imagerie radiologique qui permet le mieux son diagnostic [40].

III.2.11. Hypotonie musculaire

On retrouve en cas d'atteinte du SDM, des muscles qui sont hypotoniques. Il s'agit d'une faiblesse musculo-ligamentaire, responsable de fatigue et de douleurs spinales [13].

III.3 Atteinte oculaire

III.3.1. Ectopie cristallinienne

C'est le principal signe oculaire [44]. Elle est à une faiblesse ou à une cassure des ligaments suspenseurs de l'œil.). La subluxation du cristallin peut conduire à l'ectopie cristalline. La prévalence de cette dernière varie selon les auteurs entre 40 et 80% des patients atteints du SDM [15, 22, 74] ;

III.3.2. Allongement de la longueur axiale du globe oculaire

Le globe oculaire est souvent allongé, ce qui contribue au développement d'une myopie, elle-même facteur de risque d'un décollement rétinien.

III.3.3. Hypoplasie iridienne ou du muscle ciliaire

La cornée est plus plate que normalement et la dilatation de la pupille plus difficile à obtenir par rapport aux sujets sains en raison de l'hypoplasie du muscle pupillaire [74].

III.3.4. Autres atteintes oculaires

La cataracte survient plus rapidement chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan. Le glaucome est aussi fréquent mais insidieux.

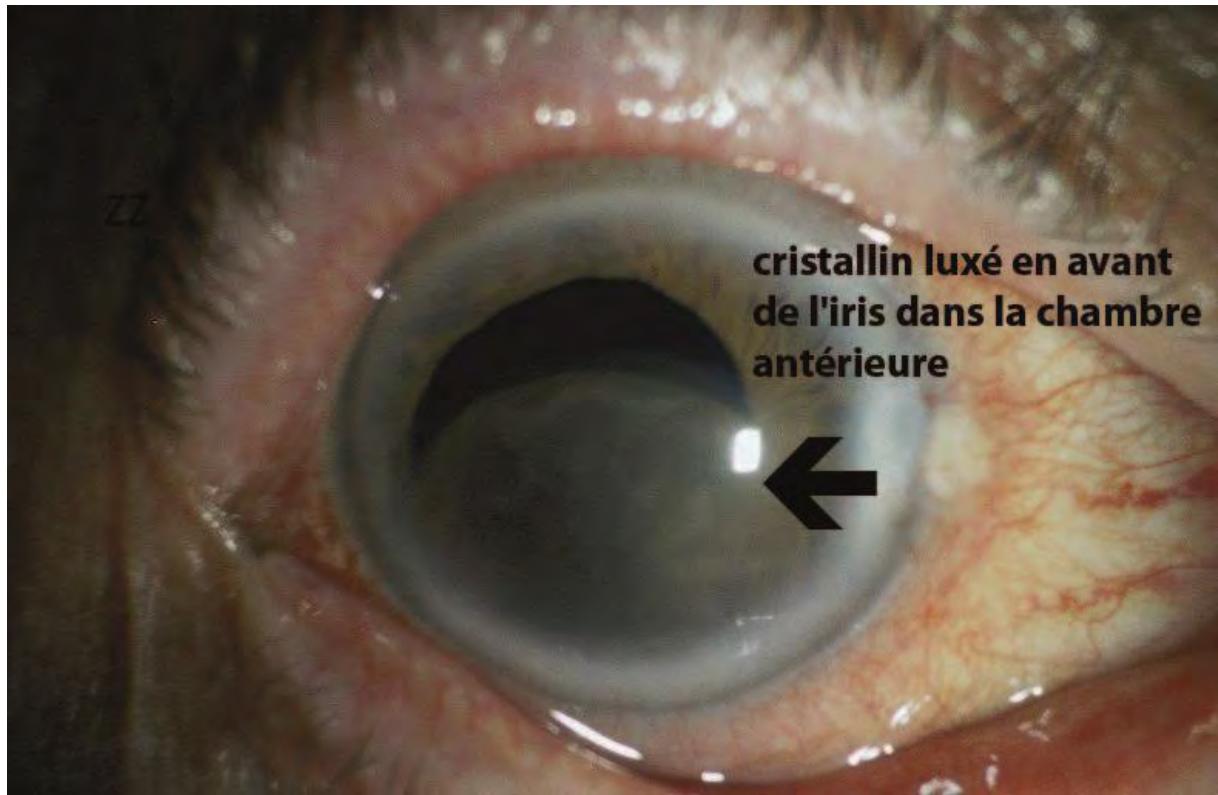


Figure 23: Photographie d'une luxation du cristallin
([http://www.usherbrooke.ca/archives-web/ophtalmologie/Predoc/cd-
etudiants/images/Traumatismes/Sub-luxation-cristallin.jpg](http://www.usherbrooke.ca/archives-web/ophtalmologie/Predoc/cd-etudiants/images/Traumatismes/Sub-luxation-cristallin.jpg))

III.4 Autres atteintes

III.4.1 Peau

Les patients atteints de Marfan ont une texture et une élasticité de la peau normales. Il est rare que l'élasticité cutanée soit très augmentée (ce qui suggérerait une élastorrhémie d'Ehlers-Danlos) [40].

En revanche, les vergetures sont fréquentes et s'observent chez deux tiers des patients, aux endroits où l'élasticité de la peau est particulièrement sollicitée, comme la région lombaire, les épaules, les seins. Elles résultent de la dissociation des fibres élastiques, visible en histologie [40,74].

Les hernies sont plus fréquentes chez les patients atteints de syndrome de Marfan que dans la population générale et récidivent fréquemment après chirurgie, nécessitant souvent l'utilisation de plaques.

III.4.2 Canal rachidien

Le signe à ce niveau est l'ectasie de la dure mère lombo-sacrée. Il s'agit d'un élargissement ou dilatation du sac dural essentiellement au niveau de L5-S1. Cliniquement, cette anomalie est le plus souvent asymptomatique, mais elle peut entraîner une compression, généralement radiculaire. Il n'y a généralement pas de symptôme associé (rarement céphalées). Elle est essentiellement visible au scanner ou à l'IRM (figure 24).

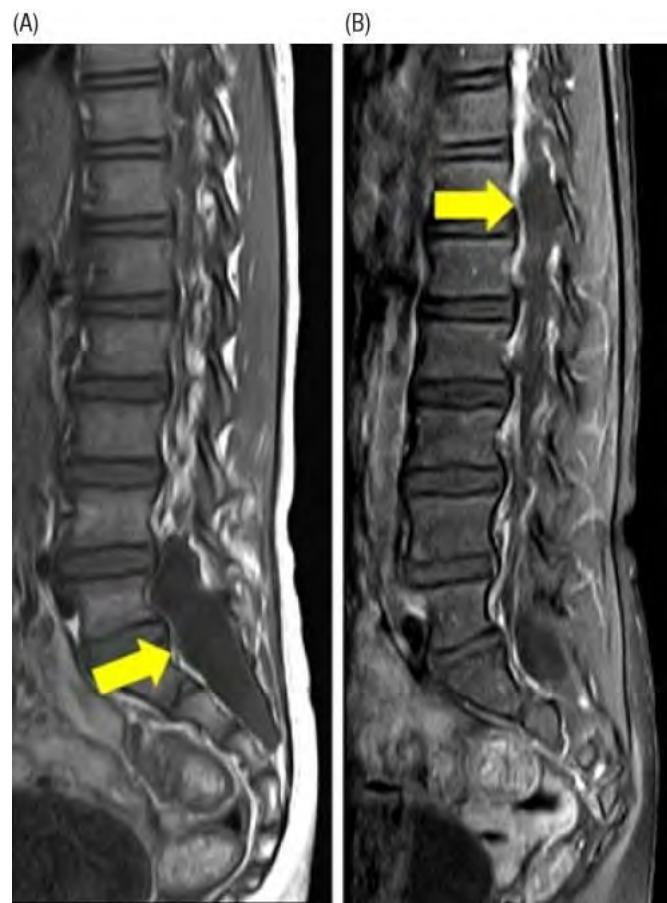


Figure 24: Image d'une ectasie dura à l'IRM. A : avec expansion du canal rachidien en L4-S3 B : élargissement du sac dural en T12-L1

(<http://synapse.koreamed.org/ArticleImage/0062JGM/jgm-11-83-g001-l.jpg>)

III.4.3. Poumons

Un quart des patients atteints du SDM présente une atteinte pulmonaire. La complication pulmonaire la plus classique est le pneumothorax spontané, par rupture d'une bulle apicale. Les anomalies observées, lors des épreuves fonctionnelles respiratoires, sont la conséquence des déformations thoraciques.



Figure 25: Radiographie pulmonaire montrant un pneumothorax
(http://www.laparoscopyindia.com/wp-content/uploads/2012/06/Spontaneous_4.jpg)

IV. Diagnostic

La diversité des systèmes atteints par le syndrome de Marfan et l'évolutivité de ses manifestations rendent le diagnostic parfois difficile à établir, surtout chez l'enfant. Le diagnostic de syndrome de Marfan fait appel à une consultation multidisciplinaire spécifique avec la collaboration de différents spécialistes de la maladie.

C'est pourquoi un ensemble de critères diagnostiques a été établi. La complexité du diagnostic est illustrée par l'évolution des critères dans le temps. Depuis 2010, de nouveaux critères sont utilisés : les nouveaux critères de Ghent ou critères de Ghent révisés [8]. Cette nouvelle classification est plus simple d'utilisation pour les praticiens qui ne seraient pas spécialistes du SDM et permettra donc probablement un meilleur dépistage [27]. Dans cette nouvelle classification, un poids plus important est donné à deux signes : la dilatation ou la dissection aortique et l'ectopie du cristallin ; la dilatation aortique en raison de sa gravité potentielle et l'ectopie du cristallin en raison de sa grande spécificité.

Dans ces nouveaux critères, la recherche d'une mutation dans le gène FBN1, mais aussi dans d'autres gènes comme TGFBR1 et TGFBR2 revêt également une importance accrue [73].

Statistiquement, la nosologie de Ghent permet de diagnostiquer ou d'exclure un SDM dans environ 90% des cas [22]. Loeys et al ont trouvé une mutation de la FBNI dans 97% des cas chez les patients remplissant les critères diagnostiques de Ghent [48,49]. Il existe une équivalence d'environ 90% entre les anciens critères et les nouveaux critères de Ghent [8]. Ces derniers s'énoncent comme suit :

En l'absence d'histoire familiale :

- ✓ Un diamètre de l'aorte \geq 2DS et une ectopie du cristallin = SDM
- ✓ Un diamètre de l'aorte \geq 2DS et une mutation FBN1 = SDM
- ✓ Un diamètre de l'aorte \geq 2DS et critères systémiques \geq 7 = SDM
- ✓ Une ectopie et une mutation FBN1 = SDM (même sans aorte)
- ✓ Un diamètre de l'aorte \leq 2DS et critères systémiques \geq 5 sans ectopie = MASS

En présence d'une histoire familiale :

- ✓ Une ectopie = SDM
- ✓ Des critères systémiques \geq 7 = SDM
- ✓ Un diamètre de l'aorte \geq 2DS chez les personnes âgées de plus de 20 ans et \geq 3DS chez les personnes de moins de 20 ans = SDM

Le score des critères systémiques est établit comme suit :

- Signes du poignet et du pouce = 3 ou = 1
- Pectus carinatum = 2 excavatum ou asymétrique = 1
- Déformation de l'arrière pied = 2 pieds plats = 1
- Pneumothorax = 2
- Ectasie durale = 2
- Protusion acétabulaire = 2
- E/T > 1.05 sans scoliose sévère = 1

- Scoliose ou cyphose = 1
- Extension des coudes 3 = 1
- Prolapsus valvulaire mitral = 1

La nosologie de Ghent est fiable chez les adultes mais peu fiable chez les enfants car certains signes tels que l'ectopie cristallinienne, la scoliose et la protusion acétabulaire apparaissent avec l'âge [22].

Chez les patients âgés de moins de 20 ans et ne remplissant pas les critères, le terme de « Marfan potentiel » est proposé [27].

V. Diagnostic différentiel

Devant la grande hétérogénéité clinique et génétique de la maladie de Marfan ; il faudra exclure d'autres syndromes apparentés:

V.1 Les autres anomalies du tissu conjonctif

V.1.1. Maladie d'Ehler- Danlos

C'est une dysplasie héréditaire du tissu conjonctif caractérisée cliniquement par une hyperélasticité et une fragilité cutanée associées à une hyperlaxité ligamentaire. L'extensibilité anormale de la peau est tout à fait caractéristique.

La fragilité et la minceur de la peau expliquent la fréquence des lésions traumatiques cicatrisant lentement et mal et donnant lieu à des cicatrices atrophiques. Les hématomes sous cutanés sont fréquents, survenant pour des traumatismes minimes.

L'hyperlaxité ligamentaire explique le genou recurvatum, les pieds plats et les luxations récidivantes [44].

On distingue six formes de la maladie d'EHLER- Danlos :

Les types I, II, III et IV sont à transmission dominante, le type V est récessif lié au sexe et le type VI qui est en rapport avec un déficit en hydroxylisine est autosomique récessif.

Des complications proprement cardiaques peuvent s'observer surtout dans les types I et VI : ballonisation mitrale, Insuffisance aortique, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, mais aussi des cardiopathies congénitales (communication inter-auriculaire, tétralogie de Fallot).

Le type IV semble cliniquement se rapprocher de la maladie de Marfan et il est dû à un déficit en collagène type III. Le diagnostic est établi grâce à l'anatomopathologie, l'enzymologie et la génétique [76].

V.1.2. Syndrome de Loeys-Dietz

Le syndrome de Loeys-Dietz est un trouble génétique causé par une mutation dans le gène TGFB1 ou TGFB2, le gène SMAD3 ou le gène TGFB2 [43].

Il a un mode de transmission autosomique dominant et comporte de nombreux signes communs avec le SDM : le faciès, l'arachnodactylie, pectus, scoliose, l'ectasie durale et l'anévrisme de la racine aortique.

Les signes distinctifs sont l'absence d'ectopie du cristallin, l'hypertélorisme, la luette épaisse ou bifide, fente palatine, les troubles d'apprentissages (rares), les sclérotiques bleues, la peau transparente ou veloutée, ecchymoses faciles, la tortuosité artérielle, les anévrismes et dissections en tout point de l'arbre artériel.

V.1.3. Syndrome de Beals-Hecht ou Arachnodactylie congénitale avec contractures

Il s'agit d'une mutation *FBN2* en 5q23. Sa transmission est autosomique dominante.

Ce syndrome comprend les signes squelettiques de la maladie de Marfan tels que l'arachnodactylie, la dolichosténomélie et les déformations rachidiennes, associées à des contractures congénitales et des anomalies de l'oreille externe.

Il n'existe pas d'atteinte oculaire et cardio-vasculaire.

V.1.4. Homocystinurie

Elle est de transmission autosomique récessive liée à un déficit enzymatique ; en cystathionine synthétase requise pour la conversion de l'homocystéine, acide aminé dérivé de la méthionine, en cystathionine précurseur de la cystéine. Ce déficit aboutit à une accumulation anormale d'homocystéine.

On retrouve les mêmes anomalies squelettiques et oculaires que dans le SDM notamment la luxation du cristallin et/ou myopie sévère une grande taille et dolichosténomélie, une scoliose, un pectus [43].

L'atteinte cardio-vasculaire est dominée par des accidents thrombo-emboliques.

De plus on peut retrouver une déficience intellectuelle.

V.1.5. Syndrome de Stickler

Ce syndrome est très rare et de transmission autosomique dominante ou récessive. Il est dû à une mutation des gènes *COL2A1* (collagen type II alpha 1), *COL11A1* (collagen type XI alpha 1), *COL11A2* (collagen type XI alpha 2).

Cette affection associe des atteintes squelettiques faites de dysplasie spondylo-épiphysaire, d'une arthrose précoce. Les atteintes ophtalmiques retrouvées sont la myopie sévère, la cataracte, le décollement de rétine. Quant aux anomalies faciales, ce sont l'hypoplasie de l'étage moyen, la fente palatine et le syndrome de Pierre-Robin contrairement au SDM.

V.1.6. Syndrome de l'X fragile

Il s'agit d'une mutation de *FMR1* (fragile X mental retardation1).

Le faciès est évocateur avec une grosse tête, un visage long, un front et menton proéminents et de grandes oreilles.

Les anomalies génitales peuvent être retrouvées chez les hommes (gros testicules).

Il y'a une déficience intellectuelle et des troubles du comportement.

V.2 Les autres syndromes associés à une mutation de *FBNI*

V.2.1. le syndrome de MASS

Il s'agit d'une mutation (*FBNI*), sa transmission est autosomique dominante.

Cette maladie est constituée par une association de signes affectant ces 4 éléments:

- 1- Prolapsus de la valve mitrale ;
- 2- Dilatation de l'aorte ;
- 3- Signes cutanés tels des vergetures ;
- 4- Troubles du squelette avec déformation de la cage thoracique.

La dilatation aortique est inférieure à 2DS et il n'y a pas de luxation du cristallin.

V.2.2. Prolapsus valvulaire mitral syndromique

La transmission est autosomique dominante (*FBNI*) et la dilatation de l'aorte est inférieure à 2DS.

Il n'y a pas de luxation du cristallin.

VI.2.3. Luxation du cristallin syndromique

Sa transmission est autosomique dominante (*FBNI*) ou autosomique récessive.

V.2.4. Syndrome de Shprintzen-Goldberg

Ce syndrome se transmet sur le mode dominant et est dû à une mutation particulière du gène de la fibrilline (*FBNI*).

Ce syndrome comprend les manifestations cliniques de la maladie de Marfan telles que le palais ogival, la micrognathie, l'arachnodactylie, la scoliose, les déformations thoraciques, l'hyperlaxité articulaire, les anomalies cardio-vasculaires (prolapsus de la valve mitrale et dilatation aortique) et les anomalies oculaires (ectopie cristallienne et myopie).

Mais la grande différence est l'existence d'un important retard mental associé à une anomalie crânio- faciale.

VI. Traitement

La prise en charge des patients atteints de syndrome de Marfan consiste principalement à la prévention des complications cardio-vasculaires de la maladie, et en particulier de la dissection aortique. Il repose sur l'éducation du patient, les bêtabloquants, la surveillance échocardiographique régulière, la chirurgie de remplacement de l'aorte préventive ou curative et un traitement optimal des autres facteurs de risque tel le tabagisme et la dyslipidémie [16].

Le patient doit éviter les efforts au cours desquels la pression artérielle systolique, et donc la contrainte appliquée sur la racine de l'aorte, s'élève brutalement et de façon importante. Il faut également éviter les sports comportant des accélérations et des décélérations brutales, ainsi que les sports de contact pour limiter les risques oculaires [34,50].

VI.1. Traitement médical

VI.1.1. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants diminuent la vitesse d'éjection aortique et ainsi la vitesse de distension de l'aorte, et probablement surtout la fréquence cardiaque. Leur bénéfice a été confirmé par une étude randomisée contre placebo en simple insu, réalisée par l'équipe de l'hôpital John Hopkins, chez 70 patients de plus de 12 ans [71]. Dans le groupe de patients recevant le bêtabloquant (32 patients), la dilatation aortique était moins rapide, la survenue d'une dissection aortique plus rare (2 contre 4 dans le groupe placebo) et le taux global de complications (décès, dissection, diamètre supérieur à 60 mm, insuffisance aortique chirurgicale) moindre (5/32 patients recevant un bêtabloquant et 9/38 patients recevant un placebo) (figure 26).

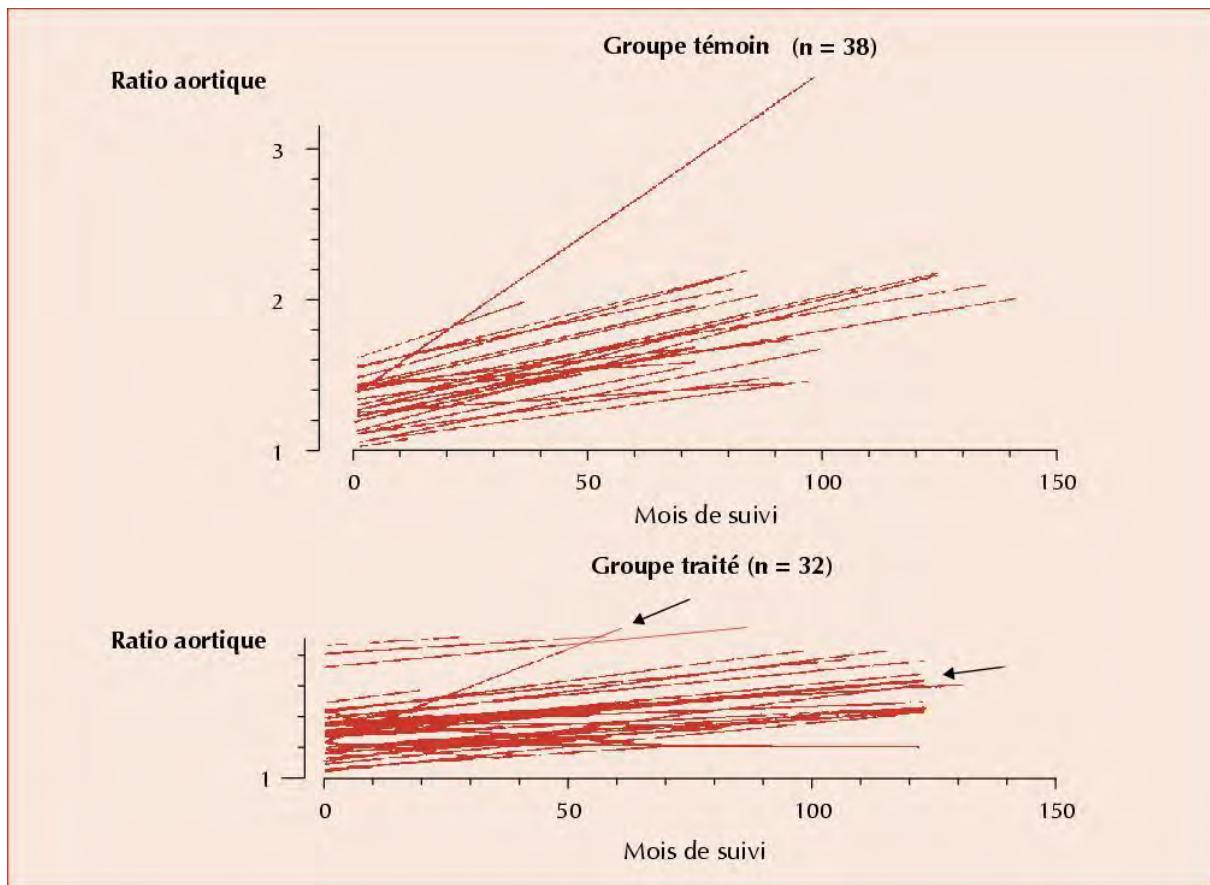


Figure 26: Comparaison du diamètre aortique des patients sous bêtabloquants à celui du groupe contrôle [71].

Chez les enfants, aucune étude n'a définitivement établi un bénéfice équivalent, en partie au moins à cause de la difficulté de réalisation d'une étude de ce type (le diagnostic est difficile chez les enfants du fait de l'apparition progressive des signes au cours de la vie).

Il semble logique de protéger l'aorte avant qu'une dilatation (qui témoigne déjà d'un remaniement important de l'aorte) ne soit survenue, dès que la fragilité de l'aorte est établie. Le bénéfice des bêtabloquants est établi y compris pour les patients dont le diamètre aortique est initialement normal [66]. La molécule généralement utilisée est l'aténolol, à la dose de 100 mg si possible. Le traitement bêtabloquant doit être poursuivi après chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante, car l'ensemble de l'aorte est modifié par la maladie et une dissection de l'aorte descendante reste possible.

Les alternatives au traitement bêtabloquant ne doivent s'envisager aujourd'hui qu'en cas d'intolérance. Les inhibiteurs calciques bradycardisants sont les alternatives les plus acceptées.

VI.1.2. Les sartans

Des études chez la souris mutante Marfan K1 avaient montré que le blocage du récepteur de type 1 de l'angiotensine 2 par de très fortes doses de Losartan diminuait la vitesse de dilatation de l'aorte ascendante de façon plus efficace que les bêtabloquants [31].

L'étude multicentrique française Marfan Sartan randomisée en double aveugle vs placebo, ayant inclus 300 patients ne montre pas de bénéfice évident par rapport à un traitement bêtabloquant [37].

Une étude américaine sur des enfants et de jeunes adultes atteints du syndrome de Marfan avec une dilatation significative de la racine de l'aorte recevant du losartan, un bêtabloquant ou placebo comparant l'évolution du diamètre aortique et la survenue d'évènements cardio-vasculaires ne montre pas une différence significative entre l'aténolol et le losartan [71].

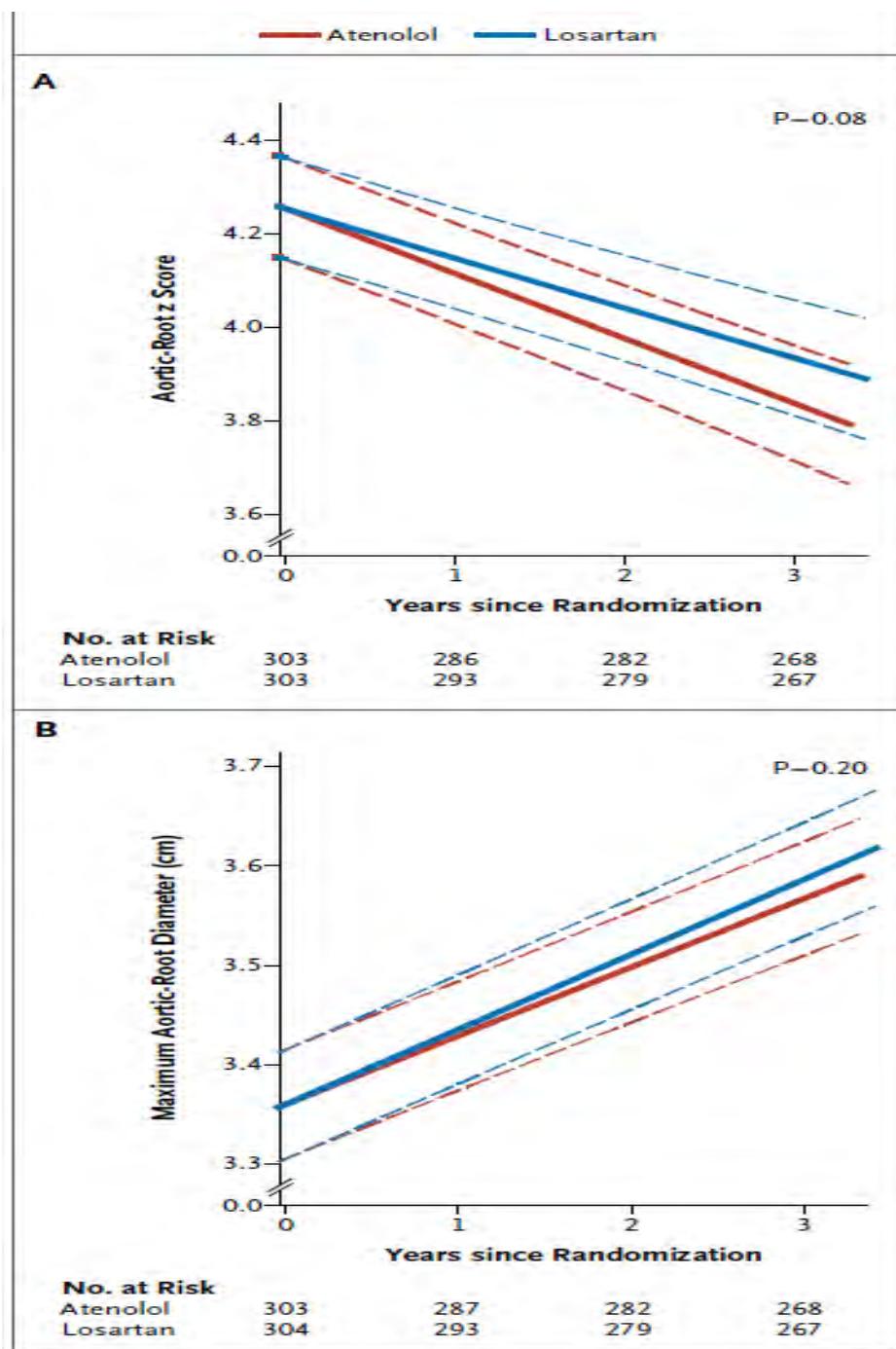


Figure 27: Evolution du diamètre aortique dans le temps selon le traitement temps selon le traitement

VI.2 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical repose sur le remplacement de l'aorte ascendante. On peut ou non y associer un remplacement valvulaire.

VI.2.1. Atteinte aortique

➤ L'intervention de Bentall

Elle consiste à remplacer l'aorte ascendante et la valve aortique par un tube en dacron dans lequel a été cousue une valve prothétique généralement mécanique. Les coronaires sont réimplantées ensuite dans le tube en dacron aortique de préférence directement.



Figure 28: Intervention de Bentall

(<http://www.brusselsheartcenter.be/images/surgery/valvular/06.zoom.png>)

➤ Préservation de la valve aortique

En dehors du contexte d'urgence, on peut conserver la valve aortique native lors du remplacement de l'aorte ascendante : c'est l'intervention de Yacoub ou de Tyrone David. Ces interventions comprennent une résection complète de l'aorte ascendante, et ne laissent aucune collerette aortique au-dessus des valves. Elles nécessitent une grande expertise de la part du chirurgien et l'acceptation de la part du patient de 2 risques : tout d'abord, que le résultat de la plastie soit mauvais; il faut également être conscient du risque de l'apparition d'une fuite secondairement ou de l'aggravation d'une fuite initialement minime qui nécessitera une réintervention dont le risque est donc plus élevé.

➤ Indication opératoire

L'indication opératoire est portée du fait de la dilatation aortique sur un faisceau d'arguments [73]:

- le diamètre aortique maximal, généralement au niveau des sinus de Valsalva : on propose généralement une intervention lorsque le diamètre aortique est de 50 mm avec l'idée de limiter le risque de dissection, mais surtout de permettre une chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante qui préserve les valves aortiques natives et évite ainsi au patient les problèmes liés aux valves mécaniques et au traitement anticoagulant. Les recommandations de l'ESC récentes parlent même d'une indication opératoire à porter à 45 mm, mais de nombreuses équipes préfèrent attendre 50 mm [73,26].
- l'augmentation du diamètre aortique, ce qui ne saurait trop souligner l'importance d'une surveillance régulière, annuelle et semestrielle, lorsque l'on s'approche des diamètres où la chirurgie, est recommandée. Il faut apporter le plus grand soin à la réalisation de l'examen (généralement échocardiographique), standardiser les méthodes de mesure et comparer les résultats obtenus aux valeurs normales compte tenu de l'âge, du poids, du sexe et de la taille. Des valeurs normales du diamètre au niveau du sinus de Valsalva ont été publiées par Roman et sont largement utilisées pour les adultes [68].
- Une incontinence valvulaire : en effet, les valves aortiques sont appuyées sur la paroi aortique, et une modification de la géométrie de la racine aortique modifie la géométrie des valves et peut faire perdre la continence valvulaire. C'est ce mécanisme qui est en cause le plus souvent, et la fuite est grossièrement proportionnelle à la dilatation aortique, rare avant 50 mm. Le deuxième mécanisme qui peut également être en cause, moins fréquemment, est le prolapsus d'une des valves aortiques, et enfin une endocardite peut aggraver une fuite. En pratique, de nos jours, les fuites

aortiques observées chez les patients sont généralement modérées et l’indication est portée sur le diamètre aortique ou son évolution.

➤ **Surveillance après intervention**

Après remplacement de l'aorte ascendante, les patients justifient toujours d'une surveillance régulière :

- le traitement bêtabloquant doit être poursuivi après l'intervention. Ce traitement est encore plus impératif lorsqu'une dissection de l'aorte a touché l'aorte descendante qui n'a très généralement pas été remplacée, au moins d'emblée;
- l'aorte doit être surveillée par un examen permettant de la visualiser dans son intégralité, tel que le scanner spiralé synchronisé à l'ECG ou l'IRM, à réaliser dans des centres habitués à la mesure des paramètres aortiques. On peut proposer une surveillance, tous les 2 ans, en l'absence de dissection ou de dilatation importante, surveillance à renforcer en cas de complication.

VI.2.2. Atteinte mitrale

L'intervention sur la valve mitrale n'est nécessaire que chez une minorité des patients présentant un syndrome de Marfan et un prolapsus valvulaire [12,63]. Cela étant, les indications sont les mêmes que dans la population non Marfan, avec 2 particularités :

- il est souvent possible de faire une plastie valvulaire, dont les bons résultats sont maintenus dans le temps, même si le prolapsus est volontiers bivalvulaire. Parfois, la dilatation importante de l'anneau complique le geste ;

IV.3. Traitement des autres atteintes

IV.3.1. Œil

La baisse de la vision se corrige par des lunettes ou des lentilles de contact. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médical de l'ectopie cristallinienne.

À des stades plus avancés, la baisse de vision s'accentue, et il existe des risques de vision dédoublée et d'éblouissements ; et nécessite un traitement chirurgical. Celui-ci est aussi indiqué lorsque le cristallin devient mobile. Le principe est de retirer le cristallin et de corriger la puissance de l'œil par un système optique adapté.

VI.3.2. Musculo-squelettique

La croissance exagérée et l'hyperlaxité ligamentaire peuvent nécessiter une prise en charge orthopédique. Une chirurgie pour corriger un pectus carinatum ou excavatum peut être indiquée.

VI.4. Conseil génétique

Tous les patients porteurs d'un syndrome de Marfan doivent être vus en consultation de génétique. Son objectif est double : Premièrement, un examen clinique approfondi avec réalisation de radiographies du squelette, d'une échocardiographie et d'un examen à la lampe à fente des parents est nécessaire afin de rechercher des signes évocateurs de la maladie. Si les deux parents ne présentent a priori aucun signe évocateur un suivi sera nécessaire dans une consultation multidisciplinaire tous les deux ans pour éliminer une forme frustre de la maladie. De même, tous les apparentés des patients porteurs d'un syndrome de Marfan doivent être examinés [35].

Le deuxième objectif de la consultation de génétique est d'expliquer au patient le mode de transmission de la maladie. Il faudra donc examiner régulièrement les enfants à la recherche de signes évocateurs de la maladie et mettre en route le traitement adapté le plus précocement possible. Les enfants ne présentant aucun signe devront être examinés tous les trois ans jusqu'à l'âge de 18 ans car la pénétrance de la maladie n'est complète qu'à l'âge adulte. Enfin, il est également important de préciser aux futurs parents que le diagnostic anténatal reste difficile à réaliser et n'est possible que lorsque la mutation familiale est connue.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I. METHODOLOGIE

I.1 Cadre de l'étude

Cette étude s'est déroulée dans le service de cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec (CHU-HALD) de Dakar (Sénégal).

Le CHU-HALD est une structure hospitalière de niveau 3, constituée de services de médecine, de chirurgie, de biologie, d'imagerie médicale et de maintenance.

La clinique cardiologique est située à 300 mètres environ de la porte principale, derrière le service de stomatologie et à côté du service de bactériologie. Elle comprend :

- une unité de consultation comportant trois salles où sont reçus les urgences cardio-vasculaires et les malades suivis en ambulatoire ;
- une unité d'hospitalisation qui comporte 47 lits, avec une unité d'hospitalisation à froid et une unité de soins intensifs :
 - ✓ L'unité d'hospitalisation à froid est constituée de salles communes et de cabines qui font au total 43 lits. Elle est divisée en :
 - ✓ une salle commune pour les femmes avec 9 lits ;
 - ✓ une salle commune pour les hommes avec 12 lits ;
 - ✓ des cabines à deux lits au nombre de 8 ;
 - ✓ des cabines individuelles au nombre de 6.
 - ✓ L'unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) est équipée de 4 lits dotés de scope, de matériel de réanimation cardio-vasculaire, d'un défibrillateur externe, d'un appareil d'électrocardiographie de marque Edan SE-Express[®], d'un appareil d'échocardiographie portatif de marque MyLabTM 30 Gold - Esaote[®].

- Une unité d'exploration non invasive comprenant :
 - ✓ une salle d'électrocardiographie dotée d'un appareil de marque Schiller AT-2 Plus® ;
 - ✓ deux salles d'échocardiographie-Doppler comportant deux appareils de marque Vivid 7®, avec des sondes cardiaques adulte et pédiatrique, une sonde vasculaire et une sonde multi plan transœsophagienne ;
 - ✓ une salle de Holter ECG (3 appareils), de MAPA (3 appareils) de marque Schiller® et de test d'inclinaison ou tilt test composée d'une table basculante motorisée, d'un monitoring et de matériel de réanimation ;
 - ✓ une salle d'épreuve d'effort équipée d'un tapis roulant de marque Schiller® couplé à un ECG de marque Schiller AT-104 PC®.
- ✓ Une unité d'exploration invasive avec deux salles d'angiographie.
- ✓ Différents programmateurs de pacemaker: Biotronik®, Medtronic®, Merlin Saint Jude®, Ela Sorin®, Guidant®.
- Les locaux administratifs :
 - ✓ les bureaux qui sont au nombre de cinq ;
 - ✓ la salle de réunion qui abrite les staffs du matin et les enseignements post-universitaires ;
 - ✓ une salle de bibliothèque et des archives ;
 - ✓ une salle d'informatique ;
 - ✓ les secrétariats qui sont au nombre de trois.

- Le personnel du service
 - ✓ Le personnel médical est composé de trois (03) professeurs titulaires, d'un (01) maître de conférences agrégé, de deux (02) maîtres assistants, d'un (01) assistant-chef de clinique, de médecins en formation dans le cadre du diplôme d'études spécialisées au nombre de 47 et de cinq (05) internes des hôpitaux.
 - ✓ Le personnel paramédical comprend une infirmière d'état, une infirmière brevetée, onze (11) aide-infirmières, six (06) vacataires (infirmières d'état et aide-infirmières), six (06) garçons de salle dont trois(03) vacataires et une (1) fille de salle.
 - ✓ Le personnel administratif est composé de trois (3) secrétaires, un agent coursier et d'un commis d'administration.
- Les activités du service :

Elles comprennent les consultations, les hospitalisations, les explorations non invasives et invasives.

De Janvier à Décembre 2015:

- 7230 patients ont été reçus en consultation externe,
- 1221 ont été hospitalisés,
- 5718 ECG ont été enregistrés et 4018 ETT faites.

I.2. Patients et méthodes

I.2.1. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive longitudinale qui s'est déroulée sur la période du 10 Février au 10 Septembre 2015.

I.2.2. Population étudiée

Elle était constituée des apparentés d'un sujet (cas index ou proposant) chez qui un syndrome de Marfan a été diagnostiqué lors d'une consultation dans le service de cardiologie de l'HALD.

➤ Critères d'inclusion

L'enquête s'est adressée aux apparentés de sexe féminin et masculin du cas index chez qui le SDM a été posé.

➤ Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude:

- Les apparentés ayant refusé de participer à l'étude
- Les enfants de moins de 12 ans

I.3. Procédure

Nous avons procédé par une séance d'information et d'éducation sanitaire sur le SDM. Il était question de donner des informations et de répondre si nécessaire aux questions des sujets en vue d'obtenir un consentement éclairé. Après avoir obtenu le consentement éclairé, les sujets étaient ensuite enregistrés. Ils étaient examinés sur le plan clinique, puis nous avions fait systématiquement des explorations cardiologiques et tomodensitométrique au besoin. Pour le suivi, les rendez-vous étaient fixés quelques jours à l'avance par téléphone.

I.3.1. Considérations éthiques

Cette étude ne présentait pas de risque pour les participants, le but de l'étude leur était clairement exposé afin qu'ils puissent donner leur consentement. Une fiche a été établie à cet effet. Les résultats leur ont été communiqués et une prise en charge était proposée aux sujets qui présentaient des anomalies nécessitant un suivi médical.

I.3.2. Paramètres étudiés

L'analyse a porté sur différents points qui ont été recueillis à l'aide d'une fiche d'enquête (voir annexe) :

➤ Les données socio-démographiques:

Elles concernaient l'identité du sujet, le lieu de résidence, le contact téléphonique, l'âge, le sexe, la race, l'ethnie, le statut matrimonial, le niveau d'instruction et l'activité professionnelle.

➤ **Les antécédents**

Il s'agissait d'antécédents personnels et familiaux, notamment de mort subite.

➤ **Les données cliniques**

Tous les sujets ont eu une évaluation clinique axée sur:

- la recherche de signes fonctionnels,
- les constantes et données anthropométriques suivantes: poids, taille, indice de masse corporelle, tour de taille, pression artérielle aux deux bras, envergure sur la taille (E/T), segment supérieur sur le segment inférieur (SS/SI).
- un examen physique complet, en nous intéressant particulièrement aux anomalies cardio-vasculaires, morpho-squelettiques et oculaires à la recherche des nouveaux critères diagnostiques de Ghent. Ils incluaient:
 - une dilatation / dissection aortique;
 - une (sub)luxation du cristallin/ectopie du cristallin;
 - des antécédents familiaux;
 - une mutation pathogène au niveau du gène FBN1.
 - une atteinte systémique qui se définit par un score ≥ 7 (Tableau II)

Tableau II: Score systémique du SDM [20]

Atteinte systémique	Points
Signe du pouce et du poignet	3 (chacun seulement 1)
Thorax en carène	2 (Thorax en entonnoir ou asymétrie thoracique, chacun 1 point)
Pied valgus	2 (uniquement pied plat seulement 1 point)
Pneumothorax	2
Ectasie durale	1
Protusion acétabulaire	2
SS/SI bas et E/T élevée et absence de scoliose sévère	1
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1
Extension maximale des coudes limitée	1
Altérations faciales (3 sur 5 : dolichocéphalie, énophtalmie, obliquité antimongoloïdes des fentes palpébrales, hypoplasie malaire, rétrognathie)	1
Vergetures	1
Myopie >3 dioptries	1
Prolapsus de la valve mitrale	1

Le diagnostic était retenu selon les différentes possibilités suivantes :

Sans anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan:

1. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$) ou dissection aortique et (sub)luxation du cristallin = syndrome de Marfan
2. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$) ou dissection aortique et mutation de FBN1 = syndrome de Marfan
3. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$) ou dissection aortique et score systémique ≥ 7 points = syndrome de Marfan
4. (Sub) luxation du cristallin et mutation de FBN1 avec dilatation de la racine aortique connue ou dissection aortique connue = syndrome de Marfan

Avec anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan:

5. (Sub) luxation du cristallin et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan
6. Score systémique ≥ 7 points et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan
7. Dilatation de la racine aortique (Z-score $\geq 2,0$ en cas d'âge supérieur à 20 ans, Z-score $\geq 3,0$ en cas d'âge inférieur à 20 ans) ou dissection aortique et anamnèse familiale positive pour le syndrome de Marfan = syndrome de Marfan

Le matériel utilisé était :

- un sphygmomanomètre électronique de type OMRON M6.
- un pèse-personne de marque OMRON
- une toise
- un mètre ruban
- un goniomètre
- un stylo

Tous les sujets ont été consultés par un ophtalmologue.

➤ **Les données paracliniques**

✓ **ECG de repos**

Nous avons utilisé, pour l'enregistrement de l'ECG, un appareil de marque EDAN. L'analyse précisait la nature du rythme, recherchait des anomalies du rythme ou de la conduction, des troubles de la repolarisation ou encore des signes d'hypertrophie auriculaire ou ventriculaire.

✓ **Echographie transthoracique**

Elles ont été faites par un seul opérateur avec l'appareil d'échographie de marque Vivid 7®. Nous nous sommes intéressés à l'aorte à la recherche d'une éventuelle dilatation, associée ou non à une dissection. Les mesures étaient effectuées successivement en coupe longitudinale grand axe (aorte initiale), en coupe supra-sternale (crosse) et en coupe sous-costale (aorte abdominale). Nous nous sommes intéressés aussi aux structures valvulaires à la recherche de ballonisation ou de prolapsus, de fuite valvulaire. Les dimensions cavitaires étaient aussi appréciées de même que la fonction systolique des deux ventricules.

✓ **Examens radiologiques**

Ils ont été effectués au service d'imagerie médicale de l'HALD. Il s'agissait de :

- la radiographie de thorax : elle était faite chez tous les patients et recherchait un pneumothorax
- la radiographie du bassin : elle était faite chez tous les patients et recherchait une protusion acétabulaire
- l'angioscanner thoracique : il était fait en cas d'anomalies de l'aorte à l'échocardiographie Doppler. Il précisait les dimensions de l'aorte, l'existence et l'étendue de la dissection aortique de même que celle de complications liées à cette dernière.

Après le recueil des données cliniques et paracliniques, nous avons calculé le score d'atteinte systémique (tableau II) et la dilatation de l'aorte sur le site www.marfan.org/dx/score.

➤ **Aspects thérapeutiques et évolution**

Au terme de l'évaluation clinique et paraclinique, selon les atteintes retrouvées, il leur était proposé une prise en charge médicale et/ou chirurgicale. Ils ont été revus tous les deux mois, pour évaluer l'évolution des symptômes dans le cas échéant. Un contrôle échocardiographique était également effectué selon le cas.

RESULTATS

II. RESULTATS

Durant l'enquête, en plus du sujet cas index, nous avons inclus 5 personnes d'une même famille dont 3 de la même fratrie utérine et 2 enfants de leur frère décédé. Leur sœur avait refusé de participer à l'enquête.

II.1. Sujet 1 : cas index

A.D., est âgé de 29 ans, de sexe masculin et jardinier de profession. Il appartient à l'ethnie Sérère et réside à Nianing, un village du département de Mbour dans la région de Thiès.

➤ Motif de consultation

Il a consulté dans notre service en Février 2015 pour des palpitations isolées, intermittentes, sans facteur déclenchant ni périodicité, qui évoluait depuis environ trois mois.

➤ Antécédents

Il a rapporté une mort subite chez trois (03) membres de sa famille : chez sa mère à l'âge de 63 ans dans un contexte de douleur thoracique, chez deux (02) demi-frères à l'âge de 35 ans environ suite à des douleurs thoraciques brutales associées chez l'un à des palpitations et dans un contexte d'effort physique.

Il est issu d'une fratrie utérine de sept (07) enfants, dont cinq garçons et une sœur.

Le niveau socio-économique était jugé bas, il est pris en charge par lui-même.

➤ Examen clinique

Le patient avait un bon état général.

Les constantes étaient:

Une pression artérielle à 148/65mmHg au bras droit et 145/60mmHg au bras gauche, la fréquence cardiaque de 67 battements/min, la fréquence respiratoire 20 cycles/min et la température de 36,3°C.

Il était grand et mince avec une taille de 1m88, un poids de 69Kgs et un indice de masse corporelle (IMC) de 19,5 Kg/m².

Il avait un faciès évocateur (figure 29) notamment une dolichocéphalie, une énophtalmie, une hypoplasie malaire et une rétrognathie avec chevauchement des dents.



Figure 29: Photographie montrant un faciès évocateur d'un SDM: dolichocéphalie, hypoplasie malaire.

L'auscultation cardiaque retrouvait un souffle diastolique en latéro-sternal gauche 2-3/6^e.

✓ Système musculo-squeletique :

Le rapport SS/SI était abaissé à 0,74 et l'E/T augmenté à 1,09.

Il présentait un léger pectus excavatum et des pieds plats.

On retrouvait les signes du pouce et du poignet (figure 30).

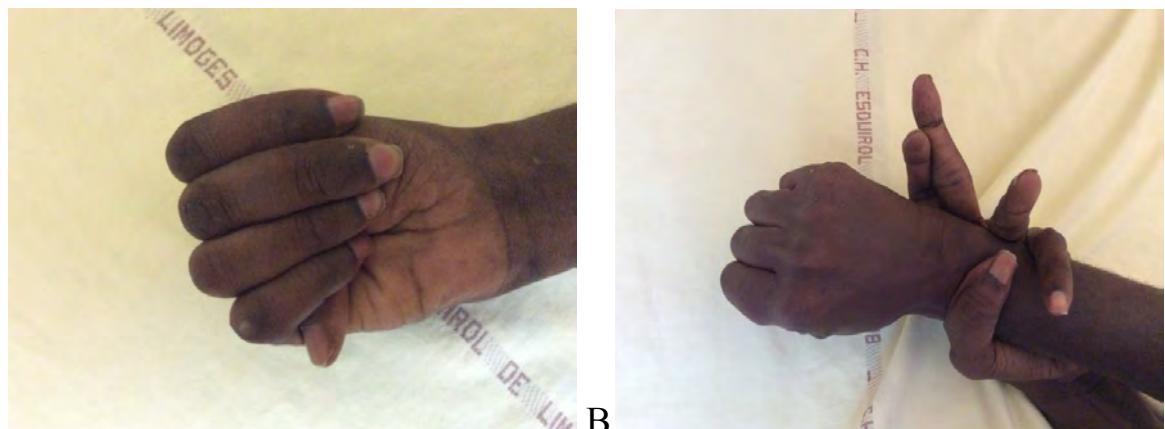


Figure 30: Signe du pouce (A) et du poignet (B)

Il présentait également des vergetures à l'épaule et un palais ogival (figure 31).

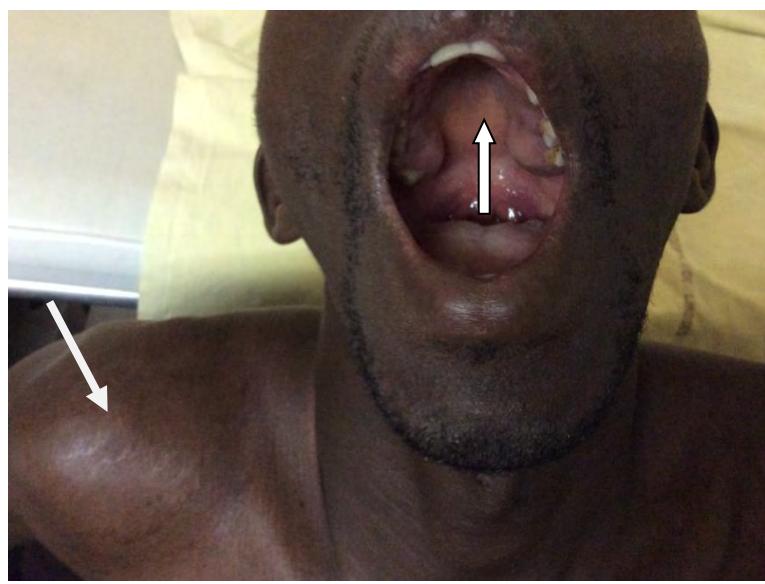


Figure 31: Vergetures à l'épaule et palais ogival.

✓ L'examen ophtalmologique

Il a retrouvé une fente pupillaire par hypoplasie, une ectopie cristallinienne et une myopie de - 5 dioptries de l'œil droit.

➤ **Paraclinique**

✓ ECG :

L'ECG retrouvait un rythme sinusal régulier, hypertrophie ventriculaire gauche.

✓ ETT :

L'échocardiographie-Doppler transthoracique mettait en évidence une dissection de l'aorte s'étendant jusqu'en aval de l'origine des troncs supra-aortiques (figure 32). Il y avait un anévrysme volumineux de l'aorte initiale qui atteignait 82 mm de diamètre maximal, avec un Z score de 3,01 une fuite aortique sévère (figure 33), un ventricule gauche dilaté (67/48mm).



Figure 32 : Images d'échocardiographie transthoracique montrant la dilatation anévrismale de l'aorte initiale et le flap intimal en coupe parasternale grand axe

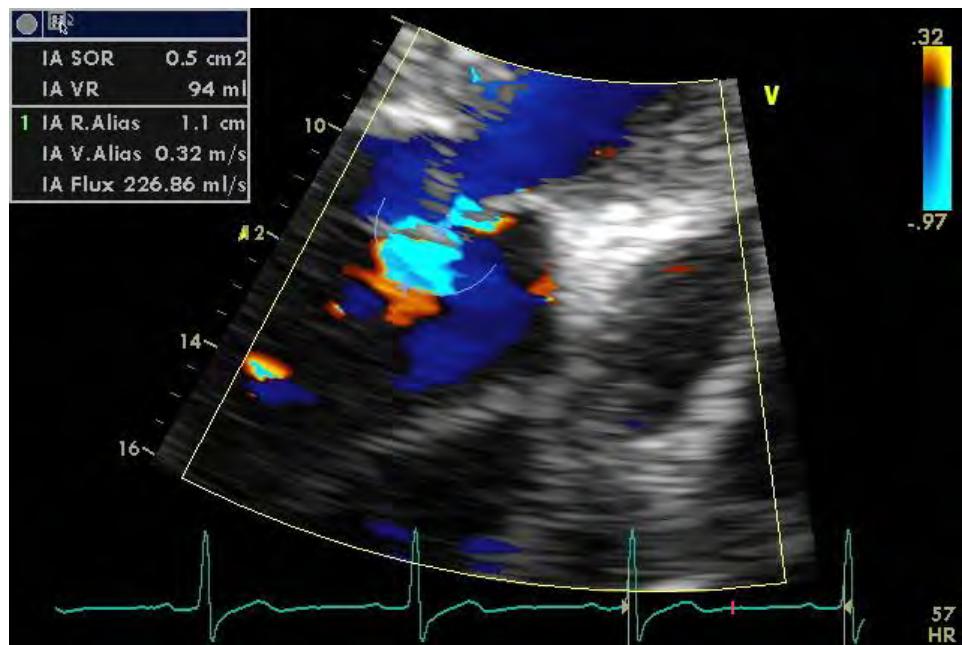


Figure 33 : Insuffisance aortique sévère (PISA : VR=94ml)

✓ Radiographie de bassin

Elle était normale.

✓ TDM thoracique

L’angioscanner thoracique confirmait la dissection aortique de type A de Stanford avec un anévrysme fusiforme mesuré à 82mm(figure 34,35).



Figure 34: Angioscanner thoracique montrant l’anévrysme fusiforme de l’aorte initiale et la dissection aortique type A de Stanford



Figure 35 : Reconstruction d'image en 3D d'angioscanner thoracique montrant un anévrysme fusiforme de l'aorte initiale

➤ **Calcul du score d'atteinte systémique**

- Signes du poignet et du pouce = 3
- Pectus excavatum = 1
- Déformation de l'arrière pied = 0 pieds plats = 1
- Pneumothorax = 0
- Ectasie durale = 0

- Protrusion acétabulaire = 0
- Ratio segment supérieur/segment inférieur diminué à 0,74 et ratio longueur E/T augmenté à 1, 09 sans scoliose sévère = 1
- Scoliose ou cyphose = 0
- Extension des coudes limitée = 0
- Prolapsus valvulaire mitral = 0
- Myopie supérieure à 3 dioptries = 1
- Minimum 3 signes du faciès (dolichocéphalie, enophthalmie, hypoplasie malaire, rétrognathie) = 1
- Vergetures = 1

Total = 9/20

➤ **Aspects thérapeutiques**

- ✓ Traitement médical

Il a été mis sous bisoprolol 10mg/ jour avant de réunir les fonds nécessaire pour la cure chirurgicale, ainsi qu'une limitation des efforts physiques intenses.

- ✓ Traitement chirurgical

Une intervention de Bentall a été faite avec mise en place d'un tube valvé et ré-implantation des ostia coronaires à la clinique internationale de Marrakech au Maroc (figure 36).



Figure 36 : Photographies de l'intervention de Bentall du sujet 1

➤ Evolution

Elle était favorable sur le plan clinique avec une disparition de la symptomatologie initiale et sur le plan échocardiographique avec un diamètre de l'aorte à 27mm (figure 37) et une valve mécanique aortique continent et non sténosante.

Il est régulièrement suivi dans le service et est sous anticoagulation efficace (AVK) et bêtabloquant. Les résultats du contrôle échocardiographique à 4 mois étaient satisfaisants comme l'illustrent les figures ci-après.

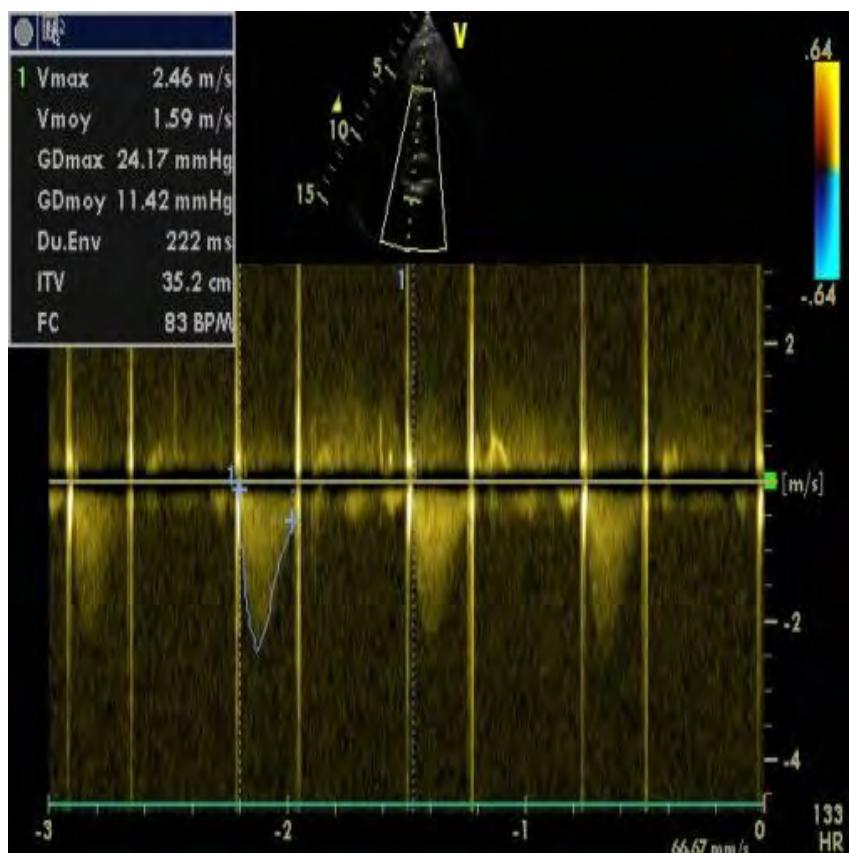
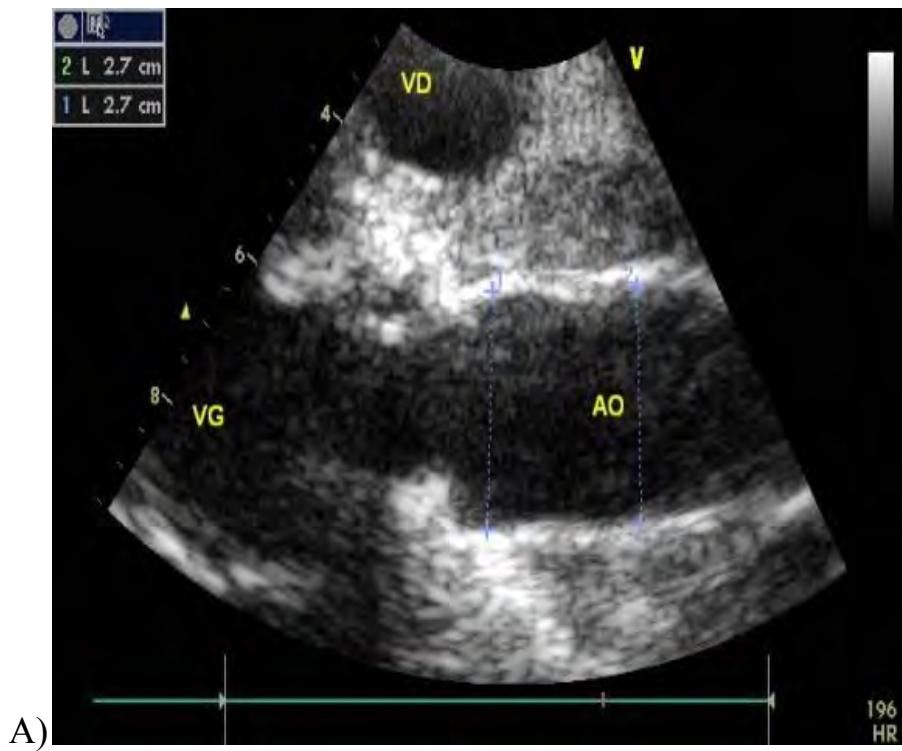


Figure 37: Echocardiographie-Doppler de contrôle post-opératoire :

- A) dimensions correctes de l'aorte initiale en coupe parasternale grand axe.
- B) Gradient transprothétique satisfaisant au Doppler.

➤ **Génétique**

Un prélèvement sanguin dans le but d'un diagnostic génétique a été fait et est toujours en cours.

➤ **Résumé :**

il s'agit d'un patient de 29 ans avec une notion de mort subite de la mère dans un contexte de douleur thoracique chez cette dernière et chez deux demi-frères dans un contexte de palpitations. Il est venu consulter pour des palpitations et une dissection de l'aorte de type A de Standford sur une aorte anévrismale avec un Z score de 3,01 et une ectopie cristallinienne de l'œil droit ont été retrouvées. Ces 2 éléments nous permettent de poser le diagnostic d'un syndrome de Marfan en l'absence d'une histoire familiale, selon les nouveaux critères de Ghent de 2010.

Par ailleurs, il présente une atteinte systémique avec un score à 9/20.

II.2. Sujet 2 :

M.D. âgé de 22 ans, de sexe masculin, élève en classe de terminale. Il appartient à l'ethnie Sérère et réside à Nianing.

➤ **Lien de parenté avec le cas index :**

Il est le frère de même mère et père que sujet 1.

Il a été convoqué dans notre service dans le cadre d'une enquête familiale suite au diagnostic de syndrome de Marfan chez son frère (sujet 1).

➤ **Plaintes**

Il n'avait pas de plaintes.

➤ **Antécédents personnels**

Le niveau socio-économique était jugé bas, il est pris en charge par lui-même.

➤ **Examen clinique**

Le patient avait un bon état général

Les constantes étaient:

Une pression artérielle à 140/70mmHg au bras droit et 130/70mmHg au bras gauche, la fréquence cardiaque de 62 battements/min, la fréquence respiratoire 18 cycles/min et la température de 36,1°C.

Il était grand et mince avec une taille de 1m92, un poids de 65Kgs et un indice de masse corporelle (IMC) de 17,6 Kg/m².

Il avait un faciès évocateur fait d'une dolichocéphalie, une énophtalmie, une hypoplasie malaire et une rétrognathie avec chevauchement des dents (figure 38).



Figure 38: Photographie montrant une rétrognathie
L'examen cardio-vasculaire était sans particularité.

✓ Système musculo-squeletique :

Le rapport SS/SI était abaissé à 0,77 et l'E/T augmenté à 1,09.

Il présentait une arachnodactylie, un pectus excavatum, des pieds plats et une déformation arrière des pieds (figures 39 et 40).

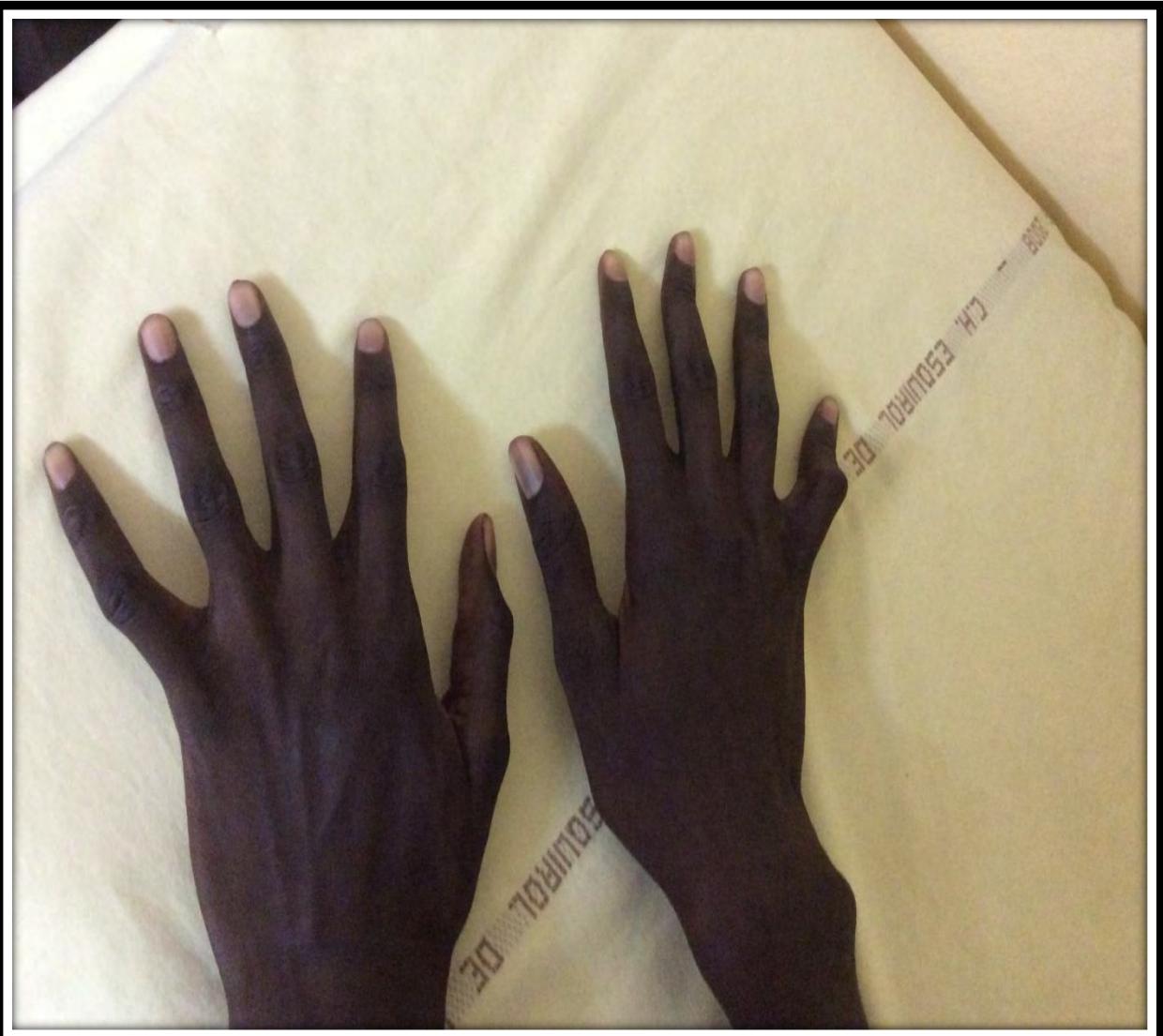


Figure 39 : Photographie montrant une arachnodactylie



Figure 40 : Photographie montrant des pieds plats et une déformation arrière des pieds

Les signes du pouce et du poignet étaient présents (figure 41).



Figure 41: Photographie montrant les signes du pouce et du poignet



Figure 42 : Photographie montrant des vergetures aux épaules et un pectus excavatum

- ✓ Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique était normal.

➤ **paraclinique**

- ✓ ECG :

L'ECG inscrivait un rythme sinusal régulier, et était normal.

- ✓ L'ETT

Elle mettait en évidence une insuffisance mitrale petite, un excès de tissus sur la valve mitrale et une pseudo-ballonisation avec un VG non dilaté et une bonne FEVG. Il y avait une dilatation modérée de l'aorte initiale sans image de flap, avec un Z score de 1,63.

- ✓ Radiographie de bassin

La radiographie du bassin avait objectivé une protusion acétabulaire.

- ✓ TDM thoracique

Elle confirmait la dilatation modérée de l'aorte initiale (sinus = 46 mm, jonction sino-tubulaire et aorte tubulaire = 40 mm).

➤ **Calcul du score d'atteinte systémique**

- Signes du poignet et du pouce = 3
- Pectus excavatum = 1
- Déformation de l'arrière pied = 2 pieds plats = 1
- Pneumothorax = 0
- Ectasie durale = 0
- Protusion acétabulaire = 2
- Ratio segment supérieur/segment inférieur diminué (0,77) et ratio E/T augmenté (1,09) sans scoliose sévère = 1
- Scoliose ou cyphose = 0
- Extension des coudes limitée (168°) = 1
- Prolapsus valvulaire mitral = 1
- Minimum 3 signes du faciès (dolichocéphalie, enophtalmie, hypoplasie malaire, rétrognathie)=1

- Vergetures = 1
- Myopie supérieure à 3 dioptries =0

Total score de l'atteinte systémique = 14/20

➤ **Aspects thérapeutiques**

✓ **Traitements médicaux**

Il a été mis sous bêtabloquant (bisoprolol 10 mg/jour) et régulièrement suivi dans le service.

II.3. Sujet 3:

N.D. âgé de 25 ans, de sexe masculin et pêcheur de profession. Il appartient à l'ethnie Sérère et réside à Nianing.

➤ **Lien de parenté avec le cas index**

Il est son frère de même père et même mère.

Il a été convoqué dans notre service dans le cadre d'une enquête familiale suite au diagnostic de syndrome de Marfan chez son frère (sujet 1).

➤ **Plaintes**

Il n'avait pas de plainte.

➤ **Antécédents personnels**

Le niveau socio-économique était jugé bas, il est pris en charge par lui-même.

➤ **Examen clinique**

Il avait un bon état général.

Les constantes étaient:

Une pression artérielle à 123/63mmhg au bras droit et 128/75mmhg au bras gauche, la fréquence cardiaque de 63 battements/min, la fréquence respiratoire 16 cycles/min et la température de 36,5°C.

Il avait une taille de 1m78, un poids de 56Kg et un indice de masse corporelle (IMC) de 16,41 Kg/m².

L'examen cardio-vasculaire était sans particularité.

✓ Système musculo-squeletique :

Le rapport SS/SI était abaissé à 0,71 et l'E/T augmenté à 1,05.

Il ne présentait pas des signes d'hyperlaxité ligamentaire ni articulaire.

Il avait un pectus excavatum, des pieds plats et une déformation arrière des pieds (figure 43).



Figure 43 : Photographie montrant des pieds plats (A) et déformation de l'arrière des pieds (B)

Il avait également des vergetures aux épaules (figure 44).

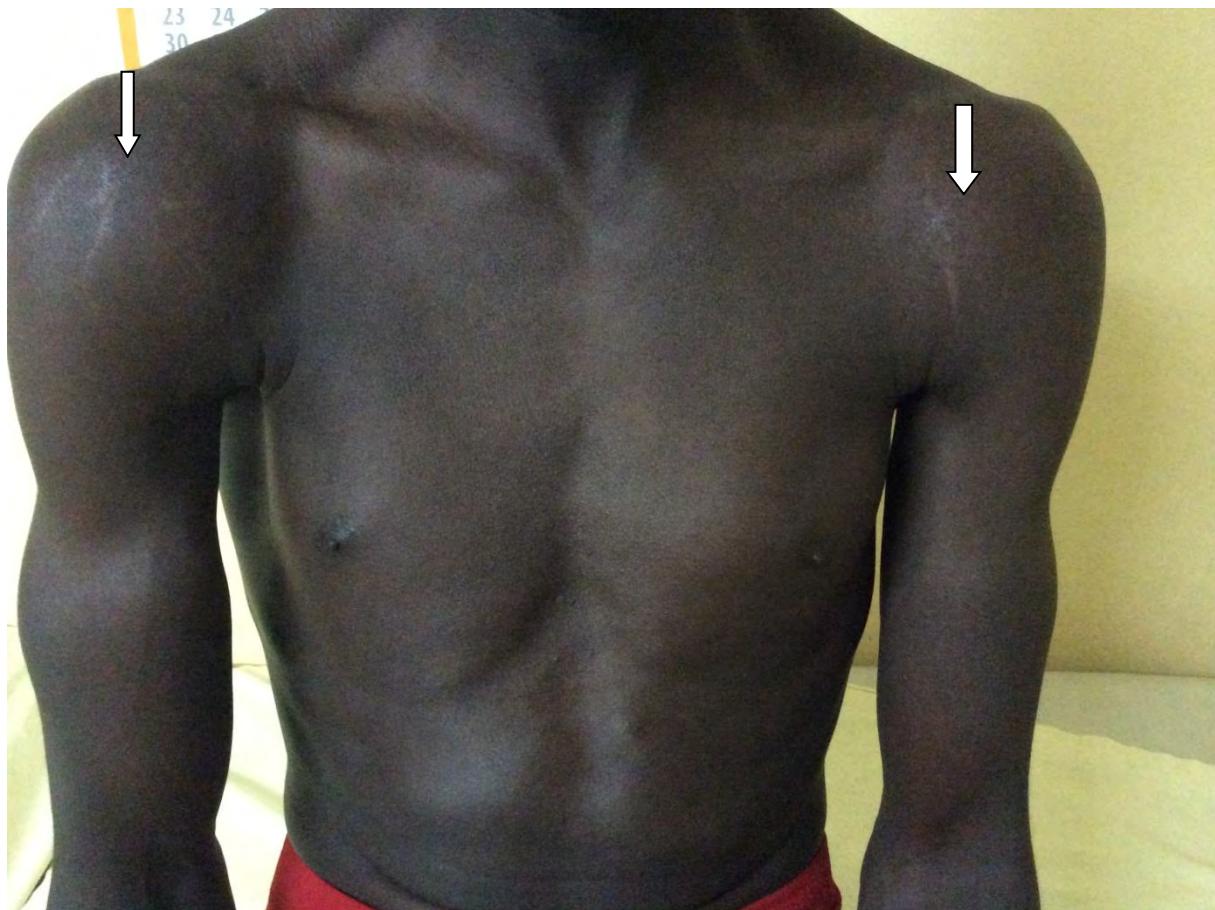


Figure 44 : Photographie montrant des vergetures aux épaules du sujet 3

✓ Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique a mis en évidence une ectopie cristallinienne bilatérale et une myopie de - 3,5 dioptries.

➤ **Paraclinique**

- ✓ L'ECG inscrivait un rythme sinusal régulier et était par ailleurs normal.
- ✓ L'ETT mettait en évidence une insuffisance mitrale petite. Un excès de tissu sur la valve mitrale et les cordages avec un VG non dilaté avec une bonne FEVG. L'aorte n'était pas dilatée (Z score 1,14).

➤ Radiographie de bassin

Elle était normale.

➤ TDM thoracique

La TDM thoracique n'avait pas été faite.

➤ **Calcul du score de l'atteinte systémique**

- Signes du poignet et du pouce = 0
- Pectus excavatum = 0
- Déformation de l'arrière pied = 2 pieds plats = 1
- Pneumothorax = 0
- Ectasie durale = 0
- Protusion acétabulaire = 0
- Ratio segment supérieur/segment inférieur diminué (0,71) et ratio longueur E/T augmenté (1,05) sans scoliose sévère = 1
- Scoliose ou cyphose = 0
- Extension des coudes limitée (160°) = 1
- Prolapsus valvulaire mitral = 0
- Minimum 3 signes du faciès (dolichocéphalie, enophtalmie, hypoplasie malaire= 1
- Vergetures = 1
- Myopie supérieure à 3 dioptries =1

Total score de l'atteinte systémique = 8/20

➤ **Aspects thérapeutiques**

✓ Traitement médical

Il a été mis sous bêtabloquant (bisoprolol 10 mg/jour) et régulièrement suivi dans le service.

Il doit subir une intervention de l'œil.

II.4. Sujet 4

M.D. âgé de 42 ans, de sexe masculin et pêcheur de profession. Il appartient à l'ethnie Sérère et réside à Nianing.

➤ Lien de parenté avec le cas index

Il est son demi-frère de même mère.

➤ Plainte

Il se plaignait de douleur précordiale à type de piqûre, brève d'environ 2 minutes, de façon intermittente, irradiant dans le dos, sans facteur déclenchant ni d'accalmie.

➤ Antécédents personnels

On notait un tabagisme actif à raison de 8 paquets-années.

Le niveau socio-économique était jugé bas, il est pris en charge par lui-même.

➤ Examen clinique

Le patient avait un bon état général

Les constantes étaient:

Une pression artérielle à 129/60mmhg au bras droit et 117/55mmhg au bras gauche, la fréquence cardiaque de 55 battements/min, la fréquence respiratoire 18 cycles/min et la température de 36,3°C.

Il avait une taille de 1m83, un poids de 73Kg et un indice de masse corporelle (IMC) de 21,7 Kg/m².

L'examen cardio-vasculaire était sans particularité.

Il avait un faciès évocateur avec une dolichocéphalie, une hypoplasie malaire et une rétrognathie.



Figure 45 : Photographie montrant une dolichocéphalie chez le sujet 4

✓ Système musculo-squeletique :

Le rapport SS/SI était abaissé à 0,74 et l'E/T augmenté à 1,11.

Il avait des pieds plats et une déformation de l'arrière des pieds.

Il avait présentait le signe du pouce tandis que celui du poignet n'était pas retrouvé.

Il avait aussi des vergetures aux épaules.

✓ Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique était normal.

➤ **paraclinique**

✓ ECG : rythme sinusal régulier, et était normal

✓ L'ETT mettait en évidence une insuffisance aortique modérée avec une dissection aortique de type A de Standford (figure 46) sur une aorte dilatée avec un Z score de 2,28. Le VG n'était pas dilaté avec une bonne FEVG.



Figure 46 : Flap intimal sur une image d'ETT en coupe parasternale petit axe.

✓ Radiographie de bassin

La radiographie du bassin montrait une protusion acétabulaire.

✓ TDM thoracique

Elle montrait une dissection aortique de type A de Stanford avec un anévrysme fusiforme mesuré à 62/63mm.

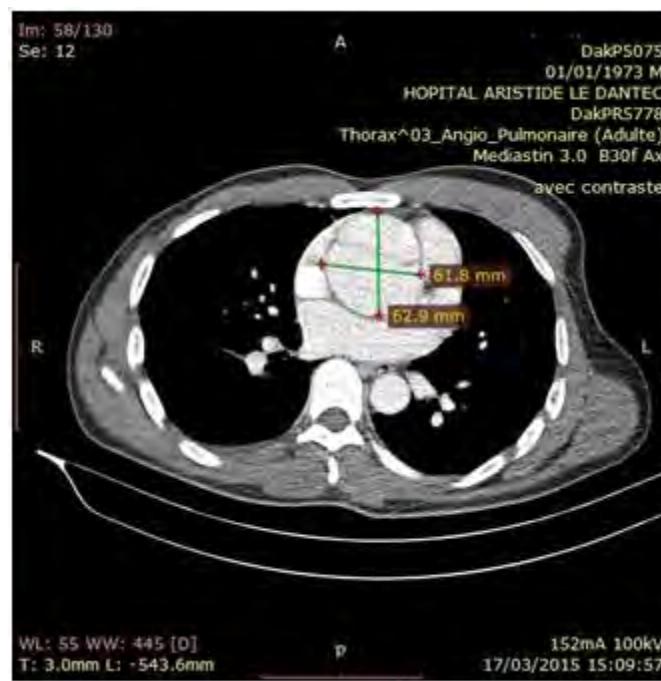


Figure 47: Image TDM thoracique mettant en évidence la dissection aortique.

➤ **Calcul du score d'atteinte systémique**

- Signe du pouce = 1
- Pectus excavatum = 0
- Déformation de l'arrière pied = 2 pieds plats = 1
- Pneumothorax = 1
- Ectasie durale = 0
- Protusion acétabulaire = 1
- Ratio segment supérieur/segment inférieur diminué (0,74) et ratio E/T augmenté (1,11) sans scoliose sévère = 1
- cyphose = 1
- Extension des coudes limitée (180°) = 0
- Prolapsus valvulaire mitral = 0
- Minimum 3 signes du faciès (dolichocéphalie, enophtalmie, hypoplasie malaire, rétrognathie)= 1
- Vergetures = 1
- Myopie supérieure à 3 dioptries =0

Total score de l'atteinte systémique = 11/20

➤ **Aspects thérapeutiques**

✓ Traitement médical

Il a été mis sous bêtabloquant (bisoprolol 10 mg/jour) et est régulièrement suivi dans le service en attendant une cure chirurgicale.

II.5. Sujet 5

C.D. âgé de 14 ans, de sexe masculin et écolier au cours moyen 1.

Il appartient à l'ethnie Sérère et réside à Nianing.

➤ Lien de parenté avec le cas index

Il est le fils de son demi-frère.

➤ Plaintes

Il n'avait aucune plainte.

➤ Antécédents

Le niveau socio-économique était jugé bas, il est pris en charge par son oncle pêcheur.

➤ Examen clinique

Il avait un bon état général.

Les constantes étaient:

Une pression artérielle à 109/65mmhg au bras droit et 111/68mmhg au bras gauche, la fréquence cardiaque de 58 battements/min, la fréquence respiratoire 16 cycles/min et la température de 36,3°C.

Il avait une taille de 1m68, un poids de 35Kg et un IMC de 12Kg/m².

Il avait un faciès évocateur avec une dolichocéphalie, une hypoplasie malaire et une rétrognathie (figure 48).



Figure 48 : Faciès évocateur d'un SDM chez le sujet 5: dolichocéphalie, hypoplasie malaire.

L'examen cardio-vasculaire retrouvait un souffle systolique apexien, irradiant vers l'aisselle d'intensité 2/6^e.

✓ Système musculo-squeletique :

Le rapport SS/SI était abaissé à 0,71 et l'E/T était de 1,02.

Il avait un léger pectus excavatum, des pieds plats et une déformation de l'arrière des pieds.

Les signes du pouce et du poignet étaient retrouvés.

Il avait aussi des vergetures aux épaules.

- ✓ Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique était normal.

➤ **paraclinique**

- ✓ ECG :

L'ECG inscrivait un rythme sinusal régulier, et était normal

- ✓ L'ETT

Elle mettait en évidence une insuffisance mitrale modérée par prolapsus mitral, avec excès de tissu sur les valves. Un appareil sous-valvulaire dystrophique avec des cordages qui étaient longs et le VG non dilaté avec une bonne FEVG.

- ✓ Radiographie de bassin

La radiographie du bassin était normale.

- ✓ TDM thoracique

Elle n'avait pas été faite.

- ✓ Radiographie pulmonaire

Elle n'avait pas objectivée de pneumothorax ni de bulles.

➤ **Calcul du score d'atteinte systémique**

- Signes du poignet et du pouce = 3
- Pectus excavatum = 1
- Déformation de l'arrière pied = 2 pieds plats = 1
- Pneumothorax = 0
- Ectasie durale = 0
- Protusion acétabulaire = 0
- Ratio segment supérieur/segment inférieur diminué (0,71) et ratio longueur E/T augmenté (1,02) mais inférieur à 1.05 sans scoliose sévère = 0
- Cyphose = 1
- Extension des coudes limitée (180°) = 0
- Prolapsus valvulaire mitral = 0
- Minimum 3 signes du faciès (dolichocéphalie, enophtalmie, hypoplasie malaire, rétrognathie, fissures palpébrales obliques en bas et en dehors)= 1
- Vergetures = 1
- Myopie supérieure à 3 dioptries =0
- **Total score de l'atteinte systémique = 11/20**

➤ **Aspects thérapeutiques**

Il a été mis sous bêtabloquant et est régulièrement suivi dans le service.

II.6. Sujet 6

S.D. âgé de 16ans, de sexe masculin et élève en classe de 5e.

Il appartient à l'ethnie Sérère et réside à Nianing.

➤ Lien de parenté avec le cas index

Il est le fils de son demi-frère.

➤ plaintes

Il n'avait pas de plaintes.

➤ Antécédents

Le niveau socio-économique a été jugé bas, il est pris en charge par son oncle pêcheur.

➤ Examen clinique

L'état général était bon.

Les constantes étaient:

Une pression artérielle à 110/70mmhg au bras droit et 120/80mmhg au bras gauche, la fréquence cardiaque de 100 battements/min, la fréquence respiratoire 18 cycles/min et la température de 36°C.

Il avait une taille de 1m69, un poids de 48Kg et un IMC de 16,8 Kg/m².

L'examen cardio-vasculaire et celui des autres appareils était normal.

✓ Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique était normal.

➤ paraclinique

✓ ECG

Il inscrivait un rythme sinusal régulier, et était normal

✓ L'ETT

Elle était normale.

✓ Radiographie de bassin

Elle était normale

II.7. Synthèse

II.7.1. Aspects épidémiologiques

➤ Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen était de 24 ans, avec des extrêmes de 14 et 42 ans.

➤ Répartition des patients selon le genre

Tous les patients étaient de genre masculin.

➤ Répartition selon l'ethnie

Tous les patients étaient sénégalais et appartenaient à l'ethnie sérère.

➤ Répartition des patients selon leur profession

Tableau III: Répartition des sujets selon leur profession

Profession	Nombre
Pêcheur	2
Elève	3
Jardinier	1

➤ Répartition selon le statut matrimonial

Parmi les patients inclus, 3 étaient mariés et 3 célibataires.

II.7.2. Aspects cliniques

Tableau IV: Récapitulatif des aspects cliniques des différents sujets

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Suj et 6	Total
Symptômes	palpitations	-	-	Précordial gie	-	-	2
TA	148/ 65 (différentielle élargie)	140/ 70	128/75	129/ 60	111/ 68	120/ 70	
Examen cardio-vasculaire	Souffle diastolique 2-3/6 ^e en latérosternal	-	-	-	Souffle systolique 2/6 ^e apexien		
Taille	1,88	1,83	1,78	1,92	1,68	1,6 9	1,79 (taille moyenne)
Envergure sur taille >1,05	oui	oui	oui	oui	non	non	4
Rapport SS/SI bas	oui	oui	oui	oui	oui	non	5
Faciès : -Dolichocéphalie -Enophthalmie -Fentes palpébrales en bas et en dehors -Hypoplasie malaire -Rétrognathisme	oui oui non	oui oui non	oui oui non	oui oui non	oui oui oui	non non non	5 5 1
Pectus carinatum	non	non	non	non	non	non	0
Pectus excavatum	oui	Oui	oui	Non	oui	non	4
Signe du pouce	oui	Oui	non	Oui	oui	non	4
Signe su poignet	oui	Oui	non	Non	oui	non	3
Scoliose Cyphose	non non	non non	non non	Non oui	non oui	non non	0 2
Pieds plats	oui	Oui	oui	Oui	oui	non	5
Extension maximale du coude limitée	oui	Non	oui	Non	non	non	2
Vergetures	oui	Oui	oui	Oui	oui	non	5
Oculaire	Ectopie du cristallin droit Myopie	Non	Ectopie bilatérale Myopie	Non	non	non	2

II.7.3. Aspects paracliniques

Tableau V : Récapitulatif des aspects paracliniques

	Sujet1	Sujet2	Sujet3	Sujet4	Sujet5	Sujet6	Nombre
ECG	HVG diastolique	Normal	normal	normal	normal	Normal	
ETT Dilatation du VG FEVG(%)	oui 54	non 72	non 74	non 72	non 70	non 70	1 69 (FEVG moyenne)
Dissection de l'aorte	Oui	Non	non	oui	non	non	2
Dilatation de l'aorte	Oui	Oui	non	oui	non	non	3
Insuffisance aortique	Oui	Non	non	oui	non	non	2
Prolapsus mitral	Non	Non	non	non	oui	non	1
Insuffisance mitrale	Non	Oui	oui	non	oui	non	3
Rxbassin : Protusion acétabulaire	Non	Oui	non	oui	non	non	2
TDM thoracique Dissection aortique Pneumothorax Ectasie durale	oui non non	non non non	-	oui oui non	-	-	2 1 0

En somme, le bilan paraclinique, outre chez le sujet index, aura permis de dépister sur le plan cardio-vasculaire:

- un cas de dissection aortique de type A
- deux cas de dilatation de l'aorte initiale
- trois cas d'insuffisance mitrale modérée dont un prolapsus valvulaire

II.7.4. Aspects thérapeutiques

Cinq (05) sujets reçoivent comme traitement des bêtabloquants, une prévention oslérienne et une surveillance clinique et paraclinique (racine de l'aorte, évolution des atteintes valvulaires)

Un seul sujet (sujet 1) a été traité chirurgicalement sur le plan cardiaque, et en plus des bêtabloquants, il est sous anticoagulation efficace.

Le sujet 4 est en attente d'une chirurgie cardiaque.

Les sujets 1 et 3 sont en attente d'un traitement chirurgical de l'œil.

II.7.5. Evolution

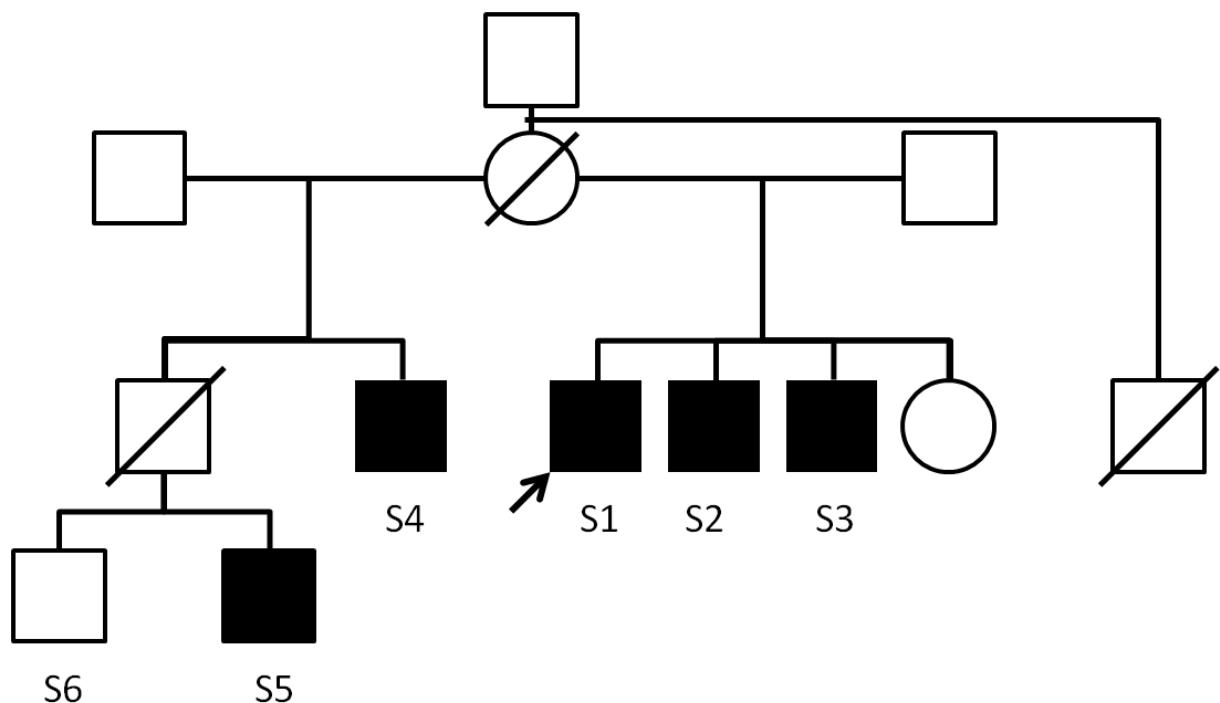
L'évolution a été favorable chez le patient traité chirurgicalement du point de vue clinique et échocardiographique avec une régression des symptômes.

Elle était stable chez les autres. Nous n'avons pas noté de greffe oslérienne, ni de rupture de l'aorte.

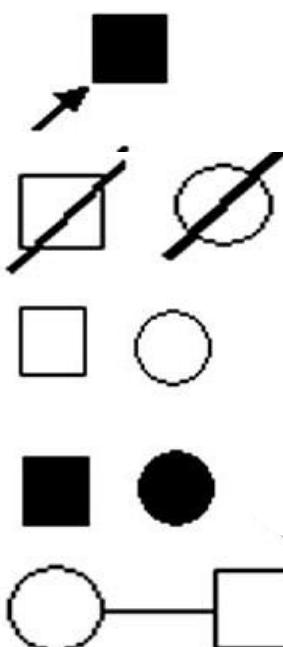
Tableau VI: Application des critères de Ghent pour le diagnostic aux différents sujets

		Sujet 1(cas index)	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6
Aorte	Dilatation	oui : Z score 3,01	Oui	Non	Oui	non	Non
	Dissection	oui	Non	Non	Oui	non	Non
Ectopie du cristallin		oui	Non	Oui	Non	non	Non
Atteinte systémique		oui	Oui	Oui	Oui	oui	Non
Histoire familiale Marfan		non connue	Oui	Oui	Oui	oui	Oui
Etude génétique		en cours	-	-	-	-	-
Diagnostic retenu		SDM	SDM	SDM	SDM	SDM	Aucun

II.8. Arbre généalogique de la famille



Légende:



S : Sujet

III. COMMENTAIRES

III.1. Les limites de l'étude

Notre étude a connu les limites suivantes :

- L'étude génétique étant toujours en cours, nous n'avons pas pu dans ce travail déterminer le type de mutation génétique retrouvée dans cette famille, en sachant que chaque famille à une mutation propre à elle.
- Un membre de la famille, à savoir la sœur, n'a pas voulu participer à l'étude.
- Tous les sujets chez qui une indication opératoire était posée n'ont pas pu être opérés faute de moyens financiers.

III.2. Données épidémiologiques

Il s'agissait d'une étude descriptive longitudinale de Février à Septembre 2015 qui a porté sur une famille, suite au diagnostic du SDM chez un de ses membres (cas index).

➤ Population d'étude

Six sujets ont été évalués durant l'étude. Tous étaient de genre masculin or la transmission du SDM est autosomique dominante, sans distinction de race ni de sexe [35, 40, 59]. Cette discordance avec les données de la littérature pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une famille où on remarque une nette prédominance masculine et le seul sujet de sexe féminin de la fratrie a refusé de participer à l'étude.

L'âge moyen était 24 ans. DIENE avait eu un âge moyen de 20 ans et un sexe ratio de 1,33 [24].

➤ Profession

2/6 sujets étaient des pêcheurs, ce qui nécessite le port de charges lourdes contre-indiqué chez les personnes atteintes de Marfan. Le port de charges lourdes augmenterait le risque de dissection aortique [16].

➤ Antécédents

Dans notre enquête, il a été retrouvé des antécédents de mort subite chez 3 membres de la famille; ceci rejoint les données de la littérature où dans le SDM il existe une histoire familiale de mort subite. En effet, YETMAN et al avaient retrouvé une histoire familiale dans 49% des cas, avec une histoire familiale de mort subite dans 27% des cas durant le suivi de 70 patients atteints de SDM [80].

➤ Mode de vie

Un tabagisme actif a été retrouvé chez le sujet 4. Ce tabagisme multiplie deux à trois fois le risque de décès par anévrysme de l'aorte [45]. L'abstinence tabagique, de même la prise en charge de l'hyperlipidémie par statines est tout aussi essentielle qu'un bon contrôle de la pression artérielle dans le SDM [16]. FINKBOHNER et al ont retrouvé lors du suivi de 192 patients traités chirurgicalement que le tabagisme, l'HTA et la présence d'une dissection aortique au moment de la chirurgie étaient des facteurs qui augmentaient de façon significative l'indication d'une nouvelle intervention chirurgicale au fil du temps [28].

TIJANI et al ont rapporté un cas d'association exceptionnelle d'anévrysme poplité et de l'aorte abdominale au cours d'un syndrome de Marfan à Rabat, et le tabagisme était le principal facteur de risque [77].

III.3. Aspects cliniques

➤ Signes fonctionnels

Seuls les sujets 1 et 4 présentaient un signe d'appel cardio-vasculaire respectivement à type de palpitations et précordialgies. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que c'étaient ceux-là qui avaient une dissection aortique. Dans la série de DIENE, la dyspnée était le signe le plus fréquent (5/7) suivie des palpitations chez 2/7 et la douleur thoracique chez 1 patient.

➤ Signes généraux et physiques

Le sujet 1 avait une pression artérielle de 148/65 mmHg au bras droit et 145/60 mmHg avant prise en charge et présentait aussi une dissection aortique. Le contrôle de la pression artérielle en cas de dissection aortique est primordial. Pour la société européenne de cardiologie, il s'agit d'une recommandation de classe IA [26]. L'objectif tensionnel doit être une PAS entre 100 et 120mmHg. Chez ce patient on ne retrouvait pas d'anisotension décrite dans la dissection aortique, mais une différentielle élargie. Celle-ci pourrait s'expliquer par l'insuffisance aortique sévère retrouvée chez ce patient.

La taille moyenne était de 1m79. Ce résultat rejoint celui de DIENE qui avait trouvé une taille moyenne de $1,80 \pm 1,08$. En effet la grande taille est classique dans la description du SDM, avec un sujet grand et mince [15,44]. On considère que 9 sujets sur 10 ont une grande taille et une dolichosténomélie [44]. Cependant, tout patient grand et mince n'est pas atteint de SDM, la taille ne rentrant pas dans les critères diagnostiques [74].

Concernant le faciès, il était évocateur chez tous les sujets atteints du SDM. Dans la littérature, il faudrait avoir au minimum 3 anomalies sur 5, ce qui est le cas dans notre enquête. Les signes retrouvés dans notre étude étaient la dolichocéphalie, l'hypoplasie malaire et le rétrognathisme.

L'auscultation cardiaque était anormale chez seulement 2 sujets qui avaient une insuffisance aortique sévère et une insuffisance mitrale modérée.

L'auscultation cardiaque était normale chez le patient 4 qui avait une insuffisance aortique modérée et chez les patients 2 et 3 qui avaient une insuffisance mitrale modérée. Cette discordance entre la clinique et l'échographie est retrouvée dans certaines études [12,63].

✓ Atteinte musculo-squelettique

Les atteintes squelettiques sont au premier plan de l'expression clinique. Le rapport SS/SI était bas chez 5/7 patients. DIENE avait retrouvé un rapport abaissé chez tous les patients.

Normalement dans le SDM ce rapport est abaissé [44]. La dolichosténomélie est un signe caractéristique et, pour l'évaluer, on utilise le rapport E/T élevé. La normale est de 1 dans la population générale et il avoisine 1,03 chez plus de 80% des personnes malades et devient un critère à partir de 1,05 [44]. Dans notre étude, ce rapport était augmenté chez 4/6 sujets.

Les signes du pouce et du poignet sont importants pour le diagnostic. Ils sont les témoins d'une arachnodactylie ainsi que d'une hyperlaxité ligamentaire [15,44]. L'arachnodactylie peut être masquée par une légère contracture des phalanges distales et proximales [44].

Le signe du pouce et du poignet n'avait pas été retrouvé chez le sujet 3.

Paradoxalement à l'hyperlaxité observée, on peut avoir une réduction de l'extension du coude, inférieure à 170° [15]. Nous l'avons retrouvée chez 2 sujets (1 et 3).

Concernant les déformations thoraciques, 2 sujets présentaient une cyphose (sujets 4 et 5). Chez DIENE, c'était également l'anomalie vertébro-thoracique la plus fréquente.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé de scoliose qui est pourtant un signe caractéristique du SDM.

Aucun cas de thorax en carène n'a été retrouvé. Nous avons retrouvé 4 pectus excavatum. Il faut noter que le thorax en carène est plus spécifique du SDM que celui en excavation qui peut être retrouvé dans la population générale [44].

Les sujets atteints de SDM présentent des pieds plats valgus dès l'enfance [44,74], conséquence de l'hyperlaxité. Dans notre étude, tous les sujets chez qui le SDM a été évoqué présentaient des pieds plats.

Quant aux vergetures, 5/6 sujets avaient des vergetures aux épaules. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui stipulent que les vergetures sont typiques du SDM et surviennent généralement au niveau des épaules et du dos [16].

✓ Anomalies oculaires

Les anomalies oculaires sont essentiellement la myopie et l'ectopie cristallinienne. Cette dernière est la manifestation oculaire la plus fréquente et la plus caractéristique. Elle a une grande valeur sémiologique. Sa fréquence a été diversement évaluée par les auteurs de 50 à 80%. Elle est généralement bilatérale. Dans la série de CHARIF-CHEFCHAOUNI, elle avait été retrouvée dans 95% des cas [14]. Dans la série de DIENE, elle représentait 43% des cas. RAMLINGAM [65] en Inde, en s'aidant aussi des nouveaux critères de Ghent, avait retrouvé une ectopie bilatérale et une myopie comme atteintes oculaires.

III.4. Aspects paracliniques

➤ **ECG de surface**

La seule anomalie électrique retrouvée était une HVG diastolique chez le sujet1. Cette HVG diastolique serait la conséquence de l'insuffisance aortique sévère. Par ailleurs, il n'y avait de troubles de rythme objectivés; YETMAN et al avaient également retrouvé dans leur série un rythme sinusal chez tous les patients [80]. Cependant, à l'ECG des 24 heures, ils ont retrouvé des troubles du rythme ventriculaire à type d'extrasystolie ventriculaire dans 21% des cas, avec 6% de tachycardie ventriculaire non soutenue. La tachycardie ventriculaire soutenue n'avait pas été retrouvée. 16% avaient un QT corrigé allongé. L'extrasystolie ventriculaire était associée à une grande prévalence de PVM associée à une insuffisance mitrale et une dilatation du VG. Ces patients avaient une forte prévalence de troubles de la repolarisation à type de QT anormaux. Tous nos patients avaient des QT normaux. Nous n'avons pas enregistré un ECG de 24h chez ces patients.

SAVOLAINEN [70] et al avaient comparé un groupe de 45 patients à un groupe contrôle et avaient montré que les personnes atteintes avaient des troubles du rythme cardiaque de façon significative par rapport aux sujets sains, et que ceux-ci n'étaient pas en rapport avec une dilatation de la racine de l'aorte, des cavités cardiaques, ni de la fonction systolique ventriculaire. Ce qui suggèrerait une possible altération des propriétés électriques du myocarde dans le SDM.

➤ ETT

L'ETT est un examen de routine dans le dépistage familial en cas de suspicion de SDM et dans la surveillance de la taille de l'aorte aussi [76]. L'ETT devrait être réalisée au moins une fois par an. Une étude comparant l'ETT et l'IRM a montré que malgré le fait que l'IRM offre une reproductibilité plus élevée de la mesure des diamètres de la racine aortique que l'échocardiographie, les résultats étaient comparables sans une différence clinique significative [6].

✓ Dilatation aortique

L'atteinte aortique constitue une place importante dans le diagnostic et est présente dans 80% dans le SDM [16,19]. La dilatation de l'aorte constitue la manifestation la plus dangereuse du SDM car le risque de dissection l'aorte ascendante augmente avec le degré de dilatation aortique [76]. Une dilatation du sinus aortique est retrouvée dans 60-80% chez les adultes atteints de SDM [16]. Au-delà de 50 mm, un anévrisme présente des risques de complications et constitue une indication opératoire [26].

Nous avons retrouvé une dilatation de l'aorte chez 3 sujets sur les 6.

✓ Dissection aortique

Le syndrome de Marfan et les dissections aortiques familiales sont souvent diagnostiqués pour la première fois lors d'un dépistage asymptomatique d'un autre membre de la famille. Chez les patients de moins de 40 ans avec une dissection aortique, le SDM est la cause dans 50% des cas alors que les patients âgés présentant une dissection aortique ont plus rarement un SDM [16].

Les dissections aortiques rencontrées dans le SDM sont le plus souvent des dissections de type A, mais les dissections de type B, en partie localisées au niveau de l'aorte abdominale, sont également possibles [16]. Nous avons retrouvé 2 dissections aortiques de type A. La dissection de type B n'avait pas été retrouvée mais ne pouvait pas être exclue de façon formelle car la TDM n'avait pas été réalisée chez tous les sujets.

✓ **Atteintes mitrales**

Le prolapsus de la valve mitrale est l'anomalie valvulaire la plus fréquente dans le SDM avec une prévalence de 75% contre 1,3% dans la population générale. Il peut se compliquer d'insuffisance mitrale. Le prolapsus mitral a été retrouvé chez le plus jeune de sujets [12,63]. Elle est prépondérante chez l'enfant. Ceci se vérifie dans notre étude, où le PVM était retrouvé chez le plus jeune des patients (sujet 5) L'insuffisance mitrale avait été retrouvée chez 3 sujets sur 6.

✓ **Fraction d'éjection du VG**

Tous les patients avaient une bonne FEVG, avec une FEVG moyenne de 69%. Il faut noter que nous avons utilisé une échographie bidimensionnelle. En effet en utilisant l'échographie 3D et l'imagerie « strain » ou l'IRM cardiaque, on retrouve une dysfonction systolique latente du VG de façon significative entre les patients et le groupe contrôle [1,3 ,21]. Certains ont suggéré qu'il s'agissait d'un problème intrinsèque avec le myocarde due à l'atteinte de la fibrilline qui est un constituant du myocarde [3, 17,21].

✓ **Dilatation des cavités cardiaques**

Nous avons retrouvé une dilatation du VG chez 1 seul sujet (sujet 1). Ceci pourrait s'expliquer par l'insuffisance aortique sévère qu'il avait. La dilatation des cavités cardiaques varie selon les études. MEIJBOOM et al avaient retrouvé des dimensions et une FEVG normales chez la plupart des patients atteints de SDM [54].

➤ **TDM thoracique**

Elle n'est pas nécessaire en routine, mais peut se révéler indispensable pour visualiser les parties de l'aorte qui ne l'ont pas bien été par l'échographie trans-thoracique, préciser une indication opératoire, être un examen complet de référence de l'ensemble de l'aorte (et du sac dural).

La TDM thoracique avait confirmé les 2 dissections aortiques retrouvées à l'ETT.

Elle avait permis de retrouver un pneumothorax chez le patient 4, probablement suite à une rupture de bulles apicales.

L'ectasie durelle n'avait pas été retrouvée. Elle est fréquemment retrouvée dans le SDM, 40% contre 5 à 7% chez les sujets sains [28]. Cependant, elle n'est pas spécifique car retrouvée dans d'autres affections génétiques. Ce pourcentage monte à 92% avec l'utilisation systématique de l'IRM dans le diagnostic de l'ectasie durelle qui est plus sensible [22]. Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé d'IRM lombo-sacrée.

➤ **Radiographie du bassin**

Deux sujets sur 6 avaient une protusion acétabulaire. KWANG et al l'avaient retrouvée chez 77% des patients atteint de SDM. Cependant, sa présence n'a pas un impact sur le diagnostic final du fait de son étiologie qui est variable et n'était pas corrélée à la présence d'une ectopie du cristallin ou une atteinte aortique [53]. Sa présence permet de conforter un diagnostic en cas de forte suspicion de SDM s'il ya association avec des signes cardinaux.

➤ **Génétique**

Une étude génétique est en cours et les résultats ne sont pas toujours disponibles. En effet, la plage de temps est variable, allant de 15 jours à plusieurs années avec des "moyennes cibles" de 18 mois pour une première recherche de mutation dans une famille.

Si le syndrome de Marfan, suivant les critères de Ghent, a pu être posé aisément chez le sujet 1, sans la preuve d'une mutation, chez le sujet 3, on pouvait

évoquer un phénotype MASS devant l'atteinte aortique, mitrale et squelettique sans ectopie du cristallin. Un syndrome d'Ehlers Danlos pouvait être évoqué, mais l'absence d'une hyper-élasticité et d'une fragilité de la peau n'était pas en faveur.

III.5. Aspects thérapeutiques

✓ Médical

Tous les patients chez qui le diagnostic de SDM avait été retenu étaient sous bêtabloquants car reconnus dans la réduction de la dissection aortique et la mort subite [69,71], diminuent la pression sur les parois de l'aorte. La confirmation clinique de l'effet protecteur des bêtabloquants par une étude randomisée en ouvert a été apportée par SHORES et al [71].

Le traitement préventif de la dilatation aortique par les bêtabloquants est donc fortement recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant pour lequel le diagnostic de syndrome de Marfan a été porté et doit être commencé le plus tôt possible [22,66].

Ils sont indiqués même après la chirurgie aortique. Le traitement bêtabloquant doit être poursuivi dans la période postopératoire, le remplacement de l'aorte ascendante laissant en place l'aorte thoracique descendante et l'aorte abdominale, également fragilisées par la maladie. C'est le cas du sujet 1 qui continue son traitement après sa chirurgie.

✓ Chirurgical

L'indication opératoire était posée chez 2 patients, pour dissection aortique de type A de Standford (sujets 1 et 4). Seul le sujet 1 a subi l'intervention de Bentall, ceci après une collecte de fonds. Il s'agit d'une intervention coûteuse, par conséquent difficilement accessible pour nos sujets qui sont tous de bas niveau socio-économique et ne disposant pas de prise en charge.

Le traitement de la dissection aortique est le même chez les patients Marfan que dans la population générale : la dissection de l'aorte ascendante justifie une intervention en urgence [36]. L'espérance de vie des patients a augmenté avec la chirurgie [61].

➤ Evolution

L'évolution a été bonne, sur le plan clinique et échocardiographique chez le patient 1. Il existe cependant un risque de complications en aval du remplacement prothétique [35].

Les sujets avec atteinte mitrale quant à eux étaient stables, on n'a pas noté au cours du suivi une greffe oslérienne ou une majoration de la régurgitation ou encore une rupture de cordage qui sont les complications décrites dans la littérature [63].

CONCLUSION

Le syndrome de Marfan est une affection génétique rare, à transmission autosomique dominante sans distinction de sexe ni de race, d'où l'intérêt du dépistage familial. Il a principalement comme manifestations des atteintes musculo-squelettiques, cardio-vasculaires et oculaires. Son diagnostic est basé sur les critères de Ghent, qui sont d'une grande importance dans un contexte où l'étude génétique est inaccessible, coûteuse avec une attente des résultats qui est longue.

En prenant comme base les nouveaux critères de Ghent, nous avons mené un dépistage familial à partir d'un cas index chez qui le diagnostic de SDM a été posé. Ce travail avait pour objectif général le dépistage des anomalies cliniques caractéristiques du syndrome de Marfan et des complications cardio-vasculaires en rapport. Les objectifs spécifiques étaient de:

- rechercher des critères diagnostiques cliniques et paracliniques dans la fratrie et les descendants,
- rechercher les complications cardio-vasculaires chez les patients porteurs de cette affection,
- dresser un arbre généalogique.

Pour cela nous avons mené une étude descriptive qui s'intéressait à toute la fratrie utérine et aux descendants, de Février à Septembre 2015. Les sujets ont été convoqués au service de cardiologie de l'hôpital Aristide Le Dantec, étaient examinés sur le plan clinique. Des explorations complémentaires tels l'ECG et l'échocardiographie-Doppler étaient systématiques ; la tomodensitométrie était utilisée en cas de besoin.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

➤ **Sur le plan épidémiologique**

- Six personnes d'une même famille dont 4 de la même fratrie utérine et 2 enfants de leur frère décédé ont été évaluées. Tous étaient de sexe masculin, avec un âge moyen de 24 ans, avec des extrêmes de 14 et 42 ans. On retrouvait une histoire familiale de mort subite (3 cas).

On a retrouvé un tabagisme actif chez un patient. Ils étaient tous de bas niveau socio-économique.

➤ **Sur le plan clinique**

- La taille moyenne était de 1m79 avec des extrêmes de 1m68 (sujet 5) et 1m92.
- Deux patients sur les six (2/6) présentaient des signes fonctionnels : l'un des palpitations, et l'autre des précordialgies atypiques.
- Cinq patients sur les six (5/6) présentaient une atteinte systémique avec un score ≥ 7 .
- Concernant l'atteinte oculaire, deux patients sur les six (2/6) avaient simultanément une ectopie du cristallin et une myopie.

➤ **Sur le plan paraclinique**

- Sur le plan électrique, tous les patients avaient un rythme sinusal régulier. Une HVG diastolique était retrouvé chez un patient.
- A l'ETT, on avait trois cas de dilatation de la racine de l'aorte, deux dissections aortiques de type A de Standford avec insuffisance aortique sévère chez l'un, modérée chez l'autre, et enfin trois insuffisances mitrales modérées dont un cas de prolapsus valvulaire. On retrouvait une dilatation du VG chez un seul patient, celui qui avait une dissection de l'aorte avec insuffisance aortique sévère.
- La TDM thoracique avait confirmée les 2 dissections aortiques et avait retrouvé un pneumothorax chez un des patients et pas d'ectasie durelle.
- La radiographie du bassin avait retrouvé chez deux patients sur les six (2/6) une protusion acétabulaire.

Sur les six sujets qui ont participé à l'étude, nous avons retenu le diagnostic de SDM chez cinq d'entre eux.

➤ **Sur le plan thérapeutique**

- Un patient a eu une intervention de Bentall, avec une évolution favorable et est resté sous bêtabloquant.
- Tous les cinq patients chez qui le diagnostic de SDM avait été retenu recevaient des bêtabloquants, notamment le bisoprolol.

Perspectives

Au cours de notre travail, nous avons utilisé les critères diagnostiques de Ghent dans le cadre d'un dépistage familial. Cependant, il existe des centres de référence dans le diagnostic et la prise en charge du SDM et apparentés, notamment le centre de référence de Bichat de Paris. Nous envisageons donc une collaboration avec celui-ci pour une meilleure prise en charge de nos patients actuels et si nécessaire pour les futurs patients.

Recommandations

Au terme de ce travail, nous remarquons l'importance du dépistage familial dans le SDM et l'utilité des critères diagnostiques de Ghent. Le problème du coût de la prise en charge dans un contexte où il n'existe pas de sécurité sociale ce retarde le traitement. Ainsi nous recommandons:

➤ **Aux personnels de santé:**

- d'effectuer un interrogatoire, un examen minutieux des patients et un dépistage familial chez tous ceux suspects de SDM,
- de promouvoir une bonne collaboration entre les différents services notamment ceux d'ophtalmologie, d'orthopédie, de radiologie et de cardiologie,
- de mener des études multicentriques sur une durée plus longue et de créer un registre.

➤ **Aux autorités administratives:**

- une amélioration du plateau technique dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique, notamment celle de l'aorte,
- une subvention dans la prise en charge des patients nécessitant une évacuation sanitaire,
- la création d'une structure pour le dépistage des maladies rares, notamment celui du SDM.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **ABD EL RAHMAN M, HAASE D, RENTZSCH A et al.** Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS One* 2015; 10:112-124.
2. **ACHARD C.** Arachnodactyly. *Bull Med Soc Hop* 1902; 19:834-840.
3. **ALPENDURADA F, WONG J, KIOTSEKOGLOU A et al.** Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1085–1091.
4. **ANGTUACO MJ, VYAS HV, MALIK S et al.** Early detection of cardiac dysfunction by strain and strain rate imaging in children and young adults with **Marfan** syndrome. *J Ultrasound Med.* 2012; 31(10):1609-1616.
5. **BAER RW, TAUSSIG HB, OPPENHEIMER EH.** Congenital anevrysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Hopkins Hosp* 1943; 72:309-331.
6. **BANNAS P, RYBCZYNSKI M, SHEIKHZADEH S et al.** Comparison of Cine-MRI and Transthoracic Echocardiography for the Assessment of Aortic Root Diameters in Patients with Suspected Marfan Syndrome. *Rofo*. 2015; 187(11):1022-1028.
7. **BARRETT PM, TOPOL EJ.** The fibrillin-1 gene: unlocking new therapeutic pathways in cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99:83-90.
8. **BART L, LOEYS, HARRY C et al.** The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
9. **BEIGHTON P, DE PAEPE A, DANKS D et al.** Internationnal nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-594.
10. **BOILEAU C, JONDEAU G, MIZUGUCHI T et al.** Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20(3):194-200.

- 11.BOLAR N, VAN LAER L, LOEYS BL.** Marfan syndrome: from gene to therapy. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(4):498-504.
- 12.BROWN OR, DEMOTS H, KLOSTER FE et al.** Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation* 1975; 52: 651–657.
- 13.CALLEWAERT B, MALFAIT F, LOEYS B et al.** Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(1):165-189.
- 14.CHARIF-CHEFCHAOUNI M, HAJJI Z, EL BAKKALI M et al.** les manifestations oculaires du syndrome de Marfan à propos de 20 cas. *Médecine du Maghreb* 2001; 87:33-37.
- 15.CHEVALLIER B, OBERKAMPF B, STHENEUR C.** Suivi et prise en charge multidisciplinaire du syndrome de Marfan de l'enfant. *Arch Pediatr* 2008; 15:582-583.
- 16.CHRISTINE H, JOST A, ROHRBACH M et al.** Syndrome de Marfan. *Forum médical suisse* 2015; 15:674–683.y
- 17.COOK JR, CARTA L, BENARD L et al.** Abnormal muscle nb mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2014; 124: 1329–1339.
- 18.CRAWFORD ES, COSELLI JS, SVENSENSSON LG.** Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan and mega aorta syndrome) and multiple aneurysm. *Ann Surg* 1990; 211:521.
- 19.DE BACKER J, LOEYS B, DE PAEPE A.** Marfan and Marfan-like syndromes. *Artery Res* 2009; 3 :9-16.
- 20.DE PAEPE A, DEVEREUX RB, DIETZ HC ET al.** Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417-426.
- 21.DE WITTE P, AALBERTS JJ, RADONIC T ET AL.** Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart* 2011; 97: 2063–2068.

- 22.DEAN JCS.** Marfan syndrome : clinical diagnosis and management. Eur J Genet 2007; 15 :724-733.
- 23.DEVEREUX RB, ROMAN MJ.** Aortic disease in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1999; 340:1358-1359.
- 24.DIENE ES.** Anomalies cardio-vasculaires au cours du syndrome de Marfan. Thèse Médecine. Université Cheikh Anta Diop de Dakar 1994; N°34.
- 25.DIETZ HC, CUTTING GR, PYERITZ RE et al.** Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. Nature 1991; 352:337-339.
- 26.ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J 2014; 35:2873–2926.
- 27.FAIVRE L, COLLOD-BEROUUD G, ADES L et al.** The new Ghent criteria for Marfan syndrome: What do they change? Clin Genet 2012; 81:433–442.
- 28.FINKBOHNER R, JOHNSTON D, CRAWFORD ES.** Marfan Syndrome:Long-term Survival and Complications After Aortic Aneurysm Repair. Circulation 1995; 91:728-733.
- 29.GRAHAM A, WILLIAMS A.** Marfan's syndrome and the heart. Arch Dis Child 2007; 92:351–356.
- 30.GOTT V, GREENE P, ALEJO D et al.** Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. N Engl J Med 1999; 340:1307-1313.
- 31.HABASHI JP, JUDGE DP, HOLM TM et al.** Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science 2006; 312:117-121.
- 32.HABBAL E,SOMMERVILLE J.** Size of the normal aortic root in normal subjects and in those with left ventricular outflow obstruction. Am J Cardiol 1989; 63:322-326.

- 33. HIRATA K, TRIPOSKIADIS F, SPARKS E et al.** The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 57-63.
- 34. HIRTH A, REYBROUCK T, BJARNASON-WEHRENS B, et al.** Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease: a consensus document. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:293-299.
- 35. JONDEAU G, BOILEAU C, CHEVALLIER B et al.** Syndrome de Marfan. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2003; 96:1081-1088.
- 36. JONDEAU G, DETAINT D, ARNOULT F et al.** Le syndrome de Marfan. *STV* 2008; 20(10):511-520.
- 37. JONDEAU G, DETAINT D, AERGERTER P et al.** Etude randomisée « MarfanSartan » comparant un antagoniste de l'angiotensine II au placebo chez des patients présentant un syndrome de Marfan. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2010; 105:317-325.
- 38. JONDEAU G, BARTHELET M, BAUMANN C et al.** Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan *Arch Mal Cœur Vaiss* 2006; 99:540-546.
- 39. JUDGE D, BIERY N, KEENE D et al.** Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:172.
- 40. JUDGE DP, DIETZ HC.** Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366:1965-1976.
- 41. KEANE MG, PYERITZ RE.** Medical management of Marfan syndrome. *Circ* 2008; 117:2802-2813.
- 42. LACRO RV, DIETZ HC, SLEEPER LA et al.** Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med* 2014; 22:2061-2071.

- 43. LAER LV, SCHEPERS D, LOEYS B.** Nouveaux éléments sur le syndrome de Marfan et les affections apparentées. *Percentile* 2012; 5(17):1-5.
- 44. LE PARC JM, MOCLARD S, TUBACH F et al.** Le syndrome de Marfan et les fibrillinopathies. *Rev Rhum* 2000; 67:613-620.
- 45. LEDERLE FA, NELSON DB, JOSEPH AM.** Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *BJS* 2003; 38(2):329-334.
- 46. LEE B, GODFREY M.** Linkage of Marfan syndrome and a pherotipically related disorder to two different fibrilline gene. *Nature* 1991; 352: 330-334.
- 47. LOEYS B, DE BACKER J, VAN ACKER P et al.** Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 2004; 24:140-146.
- 48. LOEYS B, NUYTINCK L, DELVAUX I et al.** Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161:2447-2454.
- 49. MARFAN AB.** Un cas de deformation congenitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop* 1896; 13:220-221.
- 50. MARON BJ, CHAITMAN BR, ACKERMAN MJ ET AL.** Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 109:2807–2816.
- 51. MC KUZICK VA.** The cardio vascular aspects of Marfan's syndrome: A Heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 1955, 11(3):321-342.

- 52. MCBRIDE A, GARGAN M.** Marfan syndrome. *Curr Orthopaed* 2006; 20:418-423.
- 53. MCBRIDE MT, MULDOON MP, SANTORE R et al.** Protrusio acetabuli: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:79-88.
- 54. MEIJBOOM LJ, TIMMERMANS J, VAN TINTELEN JP et al.** Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 795-797.
- 55. MEULEMAN C, JONDEAU G.** Atteinte aortique dans le syndrome de Marfan. *mt cardio* 2005; 1:570-577.
- 56. MILEWICZ DM, DIETZ HC, MILLER DC.** Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005; 111(11): 150-157.
- 57. MILEWICZ DM, GROSSFIELD J, CAO SN et al.** A mutation of FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J clin Invest* 1995; 95:2376-2378.
- 58. MILEWICZ DM.** Molecular genetics of Marfan syndrome and Ehlers Danlos type IV. *Curr opin cardiol* 1998; 13(3):198-204.
- 59. MIZUGUCHI T, COLLOD-BEROUUD G, AKIYAMA T et al.** Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36:855-860.
- 60. MOURA B, TUBACH F, SUPLICE M et al.** Densité minérale osseuse et syndrome de Marfan : étude comparée de 130 patients et comparaison avec une série témoin. *Rev Rhum* 2006 ;73; 1405-1408.
- 61. MURDOCH JL, WALKER BA, HALPERN BL et al.** Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286:804-808.

- 62. PYERITZ RE, MC KUSICK VA.** The Marfan syndrome-diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979; 300:772.
- 63. PYERITZ RE, WAPPEL MA.** Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med* 1983; 74: 797–807.
- 64. PYERITZ RE.** The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51:481–510.
- 65. RAMLINGAM G, MAHESWARI TU, NATARAJASUNDARAM.** Ghent Criteria an Aid to Diagnose Latent Systemic Diseases in Marfan Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(5): ZJ01-ZJ02.
- 66. RIOS AS, SILBER EN, BAVISHI N et al.** Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J* 1999; 137:1057-1061.
- 67. ROBINSON PN, GODFREY M.** The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. *J Med Genet* 200; 37:9–25.
- 68. ROMAN MJ, DEVEREUX RB, KRAMER-FOX R et al.** Two dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64:507-512.
- 69. SALIM MA, ALPERT BS, WARD JC et al.** Effect of beta-adrenergic blockage on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74:629–633.
- 70. SAVOLAINEN A, KUPARI M, TOIVONEN L.** Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome. *J Intern Med* 1997; 241:221–226.
- 71. SHORES J, BERGER KR, MURPHY EA et al.** Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:1335-1341.

- 72. SILVERMAN DI, BURTON KJ, GRAY J et al.** Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1995; 75:157–160. . .
- 73. STHENEUR C, LAFFOND C, RIOUX S et al.** Nouveautés dans le syndrome de Marfan. *Arch pédiat.* 2012; 19 : 551–555.
- 74. STHENEUR C, OBERKAMPF B, CHEVALLIER B.** Syndrome de Marfan : critères diagnostiques et apport de la biologie moléculaire. *Arch Pediatr* 2008; 15(5):564-567.
- 75. STUART G, WILSON D.** Marfan syndrome : is early diagnosis useful ? *Curr Paediatr* 1998; 8:121-125.
- 76. SVENSSON LG, KHITIN L.** Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:360-361.
- 77. TIJANI Y, MAMELI A, CHTATA H.** Association exceptionnelle d'un anévrysme poplité bilatéral et d'un anévrysme de l'aorte abdominale au cours d'un syndrome de Marfan. *J Mal Vascul* 2014; 4(29):278–281.
- 78. VERNANT P, CASOPAPRANA A.** Cœur et vaisseaux dans les affections génétiques. *Engel Med Chir* 1986; 1105:1118.
- 79. WEISSMAN NJ, PINI R, ROMAN MJ et al.** In vivo mitral valve morphology and motion in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1994; 73:1080-1110
- 80. YETMAN AT, BORNEMEIER RA, MCCRINDLE BW.** Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 15; 41(2):329-332.

ANNEXES

Fiche d'enquête :

Nº :

Date :

I- Etat civil

Nom :

Prénom :

Age : ans

Sexe : Féminin

Masculin □

Race :

Ethnie :

Nationalité :

Lieu de résidence :

Adresse :

Téléphone :

Niveau d'instruction :

Profession :

Revenu mensuel :

II- Antécédents

1- Personnels

Chirurgicaux : Non oui cause et date de l'intervention (si oui)

Médicaux :

HTA : oui non

Diabète : oui oui

Cardiopathie : oui non

Autres :

2- Familiaux

Mort subite : non oui

Contexte :

III-Symptômes : Non Oui

Si oui, le type :

Douleur thoracique si oui caractéristiques :

Dyspnée

Palpitations

Vertiges Lipothymie Autres

Description :

IV-Examen physique :

Examen général : Bon passable Altéré

➤ Faciès :

Dolichocéphalie : oui non hypoplasie malaire : oui non

Rétrognathisme : oui non énophthalmie : oui non

Fentes palpébrales obliques en dehors en bas : oui non

Constantes :

Poids : Taille : IMC :

TA bras droit : TA bras gauche :

FC : FR : T° :

1-système cardio-vasculaire :

Choc de pointe : visible palpable

Bruits du cœur : bien perçus assourdis
réguliers irréguliers

Bruits surajoutés

Souffle : oui Non

Siège : Irradiation

Temps : Intensité :

Autres :

Pouls :

Axes vasculaires :

2-Système musculo-squelettique :

Pectus carinatum : oui non

Pectus excavatum : oui non

Rapport segment supérieur sur segment inférieur :

Envergure sur taille :

Signe du poignet : oui non

Signe du pouce : oui non

Hyperlaxité ligamentaire : non oui

Scoliose : oui non si oui pourcentage :

Cyphose : oui non

Extension maximale du coude :

Pieds plats : non oui

Déformation de l'arrière-pied : oui non

Palais ogival avec chevauchement des dents : non oui

3-Atteintes cutanées

Vergetures : non oui

Si oui site :

Hernies récidivantes ou chirurgicales : non oui

4-Examen ophtalmologique

Ectopie du cristallin : non oui

Cornée plate : oui non

Globe oculaire allongé : non oui

Iris hypoplasique : non oui

Hypoplasie du muscle ciliaire : non oui

V- Paraclinique

1-Electrocardiogramme :

Rythme : sinusale non sinusale

Régulier irrégulier

Fréquence cardiaque : Axe :

Ondes et segments :

Conclusion :

2-Echocardiogramme :

Cinétique :

Normale

Hypokinésie

Akinésie

Hyperkinésie

Valves

Épaissies : oui non

Calcifiées : oui non

Végétations : oui non

Atteinte de l'appareil sous-valvulaire : oui non

Atteinte rhumatismale : oui non

Etude des cavités :

Surface OG :

Surface OD :

Thrombus intra-cavitaire

Fraction d'éjection :

Péricarde : sec épanchement

Diamètre du VG en diastole

Diamètre du VG en systole

Diamètre du VD

Diamètre de l'aorte :

Anneau : sinus de Vasalva :

Jonction sino-tubulaire : crosse :

Dilatation non oui ;

Dissection non oui si oui Type

Anévrisme non oui

Artère pulmonaire : dilatation non oui

Epaisseur septum en diastole

Epaisseur du septum en systole

Epaisseur de la paroi postérieure en diastole

Epaisseur de la paroi postérieure en systole :

FEVG FR

Doppler

Atteintes valvulaires :

Insuffisance

Rétrécissement

Pressions de remplissage du VG

PAPS

Autres

Conclusion :

3-TDM thoracique

4-Radiographie de thorax de face

5- Radiographie du bassin : protusion acétabulaire : non oui

6-Génétique

VI –Prise en charge

Médical :

Chirurgical :

Evolution :

- Au 2^e mois :
- Au 4^e mois :
- Au 6^e mois :

FICHE CONSENTEMENT ECLAIRE

Sujet de recherche : «Syndrome de Marfan et ses complications cardio-vasculaires: résultats d'une enquête familiale à Dakar (Sénégal)»

▪ Investigateur principal : SIDDIKATOU Djibrilla

▪ Directeurs : - Pr Serigne Abdou BA

- Dr Simon A. SARR

▪ But de la Recherche :

Dépister des anomalies cliniques caractéristiques du syndrome de Marfan et des complications cardio-vasculaires en rapport dans le cadre d'une enquête familiale.

Procédure :

Il sera proposé aux membres de la famille du cas index de participer à l'étude. Une évaluation clinique, ophtalmologique et paraclinique fait d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque transthoracique sera effectuée, avec au besoin une tomodensitométrie thoracique. Les sujets nécessitant un suivi seront revus au cours de consultations.

▪ Bénéfices :

○ Pour les patients

Connaître leur statut et bénéficier des recommandations en rapport avec celui-ci dans le but de prévenir une mort subite.

○ Pour notre système de santé

Complément d'information sur le syndrome de Marfan

- **Risques** : l'étude ne présente pas de risque pour le sujet, sinon minime (lié aux irradiations des examens radiologiques)

- **Confidentialité** :

La confidentialité sera de règle. Des codes seront attribués aux participants. Les résultats obtenus lors de l'étude ne seront discutés qu'avec le participant.

- **Consentement** : *Je soussigné avoir lu et compris le contenu du présent formulaire. Par conséquent, j'accepte de participer volontairement à l'étude et me réserve le droit d'y renoncer à quelque moment que ce soit.*

- Nom du participant (CODE) :

.....Signature :.....

Nom du requérant du consentement

.....Signature :.....

Nom du témoin :.....Signature :.....

témoin :.....Signature :.....

- Contact des investigateurs :

SIDDIKATOU Djibrilla

Tel :+221 77 350 67 26

E-Mail: djibrillasid@gmail.com

Simon A. SARR

Tel: +221 70 762 37 73

Dakar, le/2015

N.B: *Trois copies de ce formulaire doivent être remplies. Une copie sera remise au participant (parent ou tuteur), une autre sera mise dans le dossier médical du patient et la dernière sera conservée par les investigateurs.*