

LE SYNDROME DE MARFAN CHEZ L'ENFANT : OBSERVATION DE 5 CAS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SOURÔSANOU DE BOBO DILOULASSO

MARFAN SYNDROME IN CHILDREN : OBSERVATION OF 5 CASES AT THE SOURÔSANOU UNIVERSITY HOSPITAL IN BOBO DILOULASSO

JW DIALLO¹, SJB TOUGOUMA², KA OUËDRAOGO³, A NACRO³, M DOLO¹, B OUATTARA¹, A AHNOUX-ZABSONRÉ⁴

1- Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou 01BP 616 Service d'Ophtalmologie

2- Centre Hospitalo Universitaire Sourô Sanou 01BP 616 Service de Cardiologie

3- Centre Hospitalo Universitaire Sourô Sanou 01BP 616 Service de Pédiatrie

4- Centre Hospitalo Universitaire Yalgado Ouédraogo

*Correspondant: Dr Jean Wenceslas Diallo

Service Ophtalmologie CHU Sourô Sanou

BP 3362 Bobo Dioulasso Burkina Faso/email: diallojeanw@yahoo.fr

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale lors du 14^{ème} congrès de la Société Africaine Francophone d'Ophtalmologie (SAFO) tenu du 3 au 5 décembre à Bamako 2019.

RÉSUMÉ

Introduction: Le syndrome de Marfan (SDM) est une affection génétique rare du tissu conjonctif à transmission autosomique dominante. Décrite par Bernard Jean Antonin Marfan en 1896, c'est une des fibrinopathies les plus fréquentes avec un polymorphisme clinique. Nous rapportons 5 cas observés au Centre Hospitalier Universitaire SourôSanou.

Méthodologie: Il s'est agi d'une observation de cas chez 5 grands enfants colligés en 2017 et 2018. Ils ont bénéficié d'un examen clinique en ophtalmologie, pédiatrie et cardiologie. Le bilan a comporté également des radiographies, un électro cardiogramme, une échographie cardiaque et des examens biologiques. Nous avons utilisé les critères de Ghent révisés pour le diagnostic positif.

Résultats: Nous avons colligé 5 enfants dont 3 garçons âgés de 8, 9, et 12 ans, et 2 filles âgées de 10 et 11

ans. Ils présentaient tous une baisse d'acuité visuelle motif de leur consultation. L'examen ophtalmologique retrouvait chez tous une myopie et ectopie du cristallin. Ils présentaient tous également un morphotype caractéristique. Deux présentaient un chevauchement dentaire, et un une dilatation aortique.

Commentaires: Nous avons comparé nos observations avec celles de la littérature. La baisse de l'acuité visuelle est le signe fonctionnel majeur, la myopie et l'ectopie du cristallin sont les principales atteintes oculaires.

Conclusion: La maladie de Marfan est rare, son diagnostic positif est surtout clinique et sa cause est encore mal élucidée. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire.

Mots-clés: SYNDROME DE MARFAN, ECTOPIE DU CRISTALLIN, FIBRINOPATHIES

ABSTRACT

Introduction: Marfan syndrome (MS) is a rare genetic disorder of connective tissue with dominant autosomal transmission. Described by Bernard Jean Antonin Marfan in 1896, it is one of the most common fibrinopathies with clinical polymorphism. We report 5 cases observed at the SourôSanou University Hospital.

Methodology: This was a case report in 5 older children collected in 2017 and 2018. They underwent a clinical examination in ophthalmology, paediatrics and cardiology. The work-up also included X-rays, an electrocardiogram, a cardiac ultrasound and biological examinations. We used the revised Ghent criteria for the positive diagnosis.

Results: We selected 5 children including 3 boys aged 8, 9, and 12, and 2 girls aged 10 and 11. They

all presented with loss of visual acuity which was the reason for their consultation. The ophthalmologic examination found in all of them myopia and ectopia of the lens. They all also presented with a characteristic morphotype. Two of them presented with dental overlap and one with aortic dilation.

Comments: We compared our observations with those in the literature. Loss of visual acuity is the major functional sign. Myopia and ectopia of the lens are the main ocular damage.

Conclusion: Marfan disease is rare; its positive diagnosis is mostly clinical and its cause is still poorly defined. Its management must be multidisciplinary.

KEYWORDS: MARFAN SYNDROME; ECTOPY OF THE LENS; FIBRINOPATHIES.

INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan (SDM) est une pathologie rare du tissu conjonctif d'origine génétique à transmission autosomique dominante¹. Décrite par Bernard JAMarfan en 1896, le SDM est une des fibrinopathies les plus fréquentes. Il est dû à une mutation du gène codant pour la fibrilline de type 1 protéine ubiquitaire constitutive de la matrice extracellulaire¹. Le syndrome de Marfan est

responsable d'un polymorphisme clinique avec des atteintes ostéo articulaires, ophtalmologiques et cardiaques². Les critères diagnostiques du SDM ont été élaborés en 1986, puis révisés en 1996 et en 2010². L'objectif de notre travail a été de décrire 5 cas cliniques de SDM que nous avons commentés.

MATERIEL ET METHODE

Il s'est agi d'une étude de cas prospective à visée descriptive chez 5 grands enfants vus entre le 1^{er} janvier 2017 et 31 décembre 2018. Elle s'est déroulée dans le département de pédiatrie et le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire SourôSanou de Bobo Dioulasso.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers et carnets de santé des patients, ainsi que l'interrogatoire des parents. Chaque enfant a eu un examen clinique complet

ophtalmologique, pédiatrique, et cardiologique. Un avis chirurgical a été demandé dans certains cas. Des examens biologiques comprenant une numération formule sanguine et un ionogramme, une radiographie du thorax, du rachis, et des membres, un électrocardiogramme et une échographie cardiaque ont été réalisés pour chaque enfant. Un consentement éclairé de chaque parent a été recueilli pour la participation à l'étude.

RESULTATS

CAS N° 1

Il s'agissait d'un garçon de 9 ans adressé pour une baisse de l'acuité visuelle évoluant depuis 3 ans. Il n'avait ni antécédents d'hospitalisation ni de tare connue. Il était enfant unique de sa mère. Le père et la mère étaient vivants. La mère présentait un morphotype Marfan longiligne avec une myopie évoluant depuis son enfance. Il n'y avait pas de notion de tare familiale et pas de liens de consanguinité.

Il était en bon état général, pesait 24kg, et mesurait 1,40m. Son segment inférieur mesurait 0,79m, le segment supérieur 0,70m, l'envergure à 1,48m, le rapport segment supérieur/segment inférieur à 0,88 et l'envergure/taille à 1,057. Il présentait une dysmorphie faciale, une dolichocéphalie, une hyperlaxité ligamentaire, une dolichosténomélie, une arachnodactylie (figure 1) avec un signe du poignet et du pouce positif.



Figure 1: une arachnodactylie

Au plan ophtalmologique on notait des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. L'acuité visuelle de loin sans correction (AVLSC) était de 1/10 à droite et 2/10 à gauche. Il présentait une myopie de -11D à droite et -10D à gauche, l'acuité visuelle de loin avec correction par verres de lunettes était de 3/10 aux 2 yeux. L'examen retrouvait une ectopie bilatérale des cristallins (figure 2), la pression intra oculaire était normale à 12mmHg ainsi que le fond d'œil.

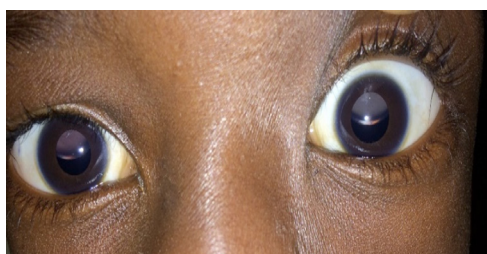


Figure 2: Ectopie du cristalin

Au plan cardiologique, les bruits du cœur étaient réguliers à 125 battements par minute avec un souffle systolique d'intensité 3/6 au foyer mitral. Les autres appareils ne présentaient pas d'anomalies, en dehors d'un chevauchement dentaire.

Les examens biologiques étaient sans anomalies, les radiographies du thorax et du rachis normales. L'échographie cardiaque avait noté une insuffisance mitrale sur feuillets mitraux épaissis et remaniés. Le ventricule gauche était dilaté et de fonction normale. On notait une hypertension artérielle pulmonaire avec une pression artérielle pulmonaire systolique estimée à 54mmHg et une dilatation de l'aorte initiale (figure 3). La prise en charge cardiologique a consisté en un traitement médical à base de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

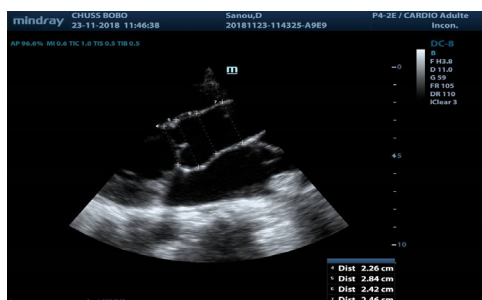


Figure 3: Dilatation aortique

CAS N°2

Fille de 11 ans avait été adressée pour baisse de l'acuité visuelle évoluant depuis 5 ans. Elle n'avait pas d'antécédents d'hospitalisation et pas de tares connues. Elle était la 3^{ème} d'une fratrie utérine de 4 enfants. Les autres étaient vivants et en bonne santé apparente. Le père et la mère étaient vivants. Le père était en apparente bonne santé. La mère présentait un morphotype Marfan longiligne

avec une malvoyance depuis l'enfance. Il n'y a pas de notion d'autres tares familiales et pas de lien de consanguinité.

Au plan général, elle présentait une dysmorphie faciale, une dolichosténomélie, une arachnodactylie et un signe du pouce et du poignet positif. Elle pesait 28kg pour 1,43m, le segment inférieur mesurait 0,80m, le segment supérieur 0,63m. L'envergure à 1,51m, le rapport segment supérieur/segment inférieur à 0,78 et le rapport envergure/taille à 1,055.

L'examen ophtalmologique notait une AVLSC limitée à compte les doigts aux 2 yeux non améliorable en rapport avec une amblyopie et une myopie forte de -10D et -13D, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. Elle présentait une ectopie bilatérale des cristallins, la tension oculaire était normale aux deux yeux à 11mmHg ainsi que le fond d'œil.

L'examen cardio respiratoire était normal, il présentait des caries dentaires dont le traitement a été assuré par le service d'odontomatologie. Le reste des autres appareils était normal.

Les examens biologiques et radiographiques étaient sans anomalies ainsi que l'échographie cardiaque.

CAS N°3

Il s'agissait d'un garçon de 12 ans vu pour une baisse de l'acuité visuelle évoluant depuis 8 ans. Il n'avait pas d'antécédents d'hospitalisation et pas de tare connue. Il était 2^{ème} d'une fratrie utérine de 3 enfants. Les autres étaient vivants et en bonne santé apparente sans notion de troubles de vision. Le père et la mère étaient vivants et en apparente bonne santé. Il n'y a pas de notion d'autres tares familiales, et pas de lien de consanguinité. Par ailleurs, il n'y a pas de cas similaires dans la famille.

Il avait un bon état général et présentait une dysmorphie faciale, une dolichocéphalie et un signe du pouce positif. Le poids était de 37,5 kg pour à 1,57m, le segment inférieur à 0,95m, le segment supérieur à 0,67m, l'envergure à 1,58m, le rapport segment supérieur/segment inférieur à 0,70 et le rapport envergure/taille à 1,006.

L'examen ophtalmologique notait une AVLSC de 1/10 à droite et compte les doigts à gauche avec une myopie de -8D et -9D.

Des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. Il présentait une ectopie bilatérale des cristallins associée à des cataractes. La tension oculaire était normale à 12mmHg, le fond d'œil peu accessible.

L'examen clinique des autres appareils était normal en dehors d'une carie dentaire prise en charge par le service d'odontostomatologie.

Les examens biologiques étaient normaux, ainsi que les radiographies du thorax du rachis et des membres. L'échographie cardiaque était sans anomalie.

CAS N°4

C'était un garçon de 8 ans adressé pour une baisse de l'acuité visuelle évoluant depuis l'âge de 5 ans. Il n'avait ni d'antécédents médicaux ni chirurgicaux. Il était le dernier d'une fratrie utérine de 5 enfants. Les quatre premiers étaient tous vivants en bonne santé apparente sans notion de trouble de la vision. Le père et la mère étaient tous vivants et en apparente bonne santé. Il n'y avait pas d'autres tares familiales et pas de lien de consanguinité. Par ailleurs, il n'y avait pas de cas similaires ou d'autres malformations rapportées dans la famille.

Au plan général il présentait une dysmorphie faciale, une dolichosténomélie et une arachnodactylie, une grande taille, un signe du pouce et un signe du poignet positif. Le poids était de 35 kg pour 1,49m, le segment inférieur à 0,84m, le segment supérieur à 0,65m et l'envergure à 1,57m. Le rapport segment supérieur/segment inférieur à 0,77 et le rapport envergure/taille à 1,053.

L'examen ophtalmologique notait une AVLSC à droite de 2/10 et de 3/10 à gauche, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors associée à une myopie forte (-7D et -6D), et une ectopie bilatérale des cristallins. La tension oculaire et le fond d'œil étaient normaux.

L'examen cardio vasculaire était normal. L'examen des autres appareils était sans anomalies en dehors d'un chevauchement dentaire (figure 4).



Figure 4: Chevauchement dentaire

Les examens paracliniques biologiques et morphologiques étaient normaux.

CAS N°5

C'était une fille de 10 ans adressée pour baisse de l'acuité visuelle évoluant depuis l'âge de 5 ans. Elle n'avait pas d'antécédents particuliers. Elle était la deuxième d'une fratrie utérine de 4 enfants. Les trois autres étaient tous vivants et en bonne santé apparente sans notion de trouble de la vision. Le père et la mère étaient tous vivants et en apparente bonne santé. Il n'y avait pas de tares familiales et pas de lien de consanguinité. Par ailleurs, il n'y avait pas de cas similaires rapportés dans la famille.

Elle était en bon état général pesait 22 kg pour 1,35m, le segment inférieur à 0,71m, le segment supérieur à 0,64m, l'envergure des bras à 1,38m, le rapport segment supérieur/segment inférieur à 0,90 et le rapport envergure/taille à 1,02. Elle présentait une dysmorphie faciale avec dolichocéphalie, un signe du pouce et poignet positif.

L'examen ophtalmologique notait une AVL SC de 2/10 à droite et de 3/10 à gauche, avec des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. Elle était myope de -8D et -6D. Elle présentait une ectopie cristallinienne bilatérale. Le fond d'œil était normal ainsi que la tension oculaire à 12 mmHg.

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

Les examens paracliniques biologiques et morphologiques étaient sans anomalies.

Tableau : Récapitulatif des signes cliniques chez les 5 enfants.

Signes cliniques	Cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°4	Cas N°5
Morphotype	+	+	+	+	+
Dysmorphie faciale	+	+	+	+	+
Arachnodactylie	+	+	-	+	+
Signe du pouce	+	+	+	+	+
Signe du poignet	+	+	-	+	+
Ectopie du cristallin	+	+	+	+	+
Dilatation aortique	+	-	-	-	-
Chevauchement dentaire	+	-	-	+	-

COMMENTAIRES

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le SDM est une affection rare. Nous avons rapporté 5 cas sur 2 ans, il n'existe pas de données disponibles publiées à ce sujet au Burkina Faso. En Afrique quelques cas ont été rapportés. N'dongo et al au Cameroun en 2016 rapportait également un cas³. Au Sénégal Diéné et al de 1990-1994⁴ et Rachidi Alaoui et al de 2009-2015⁵ ont rapporté chacun 7 cas. Un nombre plus élevé entre 1981 et 1996 a été rapporté par Chefchaouniet al. au Maroc avec 20 cas⁶. Les données de la littérature européenne indiquent une fréquence faible de 3-5/10000⁷. Le SDM affecte les 2 sexes dans les données de la littérature.

PATHOGÉNIE

Le SDM est une maladie du tissu conjonctif pouvant de ce fait affecter tous les organes du corps⁸. Il est dû le plus souvent à l'atteinte du gène de la fibrilline, protéine fibreuse de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs particulièrement abondante dans le tissu conjonctif élastique². Découvert en 1991 sur le chromosome 15, le gène FBN1 code pour une protéine appelée fibrilline-1, principal composant des microfibrilles qui s'assemblent en fibres-élastiques ou non, caractéristiques du tissu conjonctif^{2,9}. Le SDM est dû à des mutations ponctuelles du gène FBN1 qui, selon les cas, entraînent la synthèse d'une fibrilline 1 anormale ou empêche toute synthèse⁹. Ceci va affaiblir le tissu conjonctif des cartilages, des tendons, des os, les valves cardiaques et une grande partie des vaisseaux sanguins. La mutation d'un autre gène situé sur le chromosome 3 appelé MFS2 serait présente chez environ

15% des personnes atteintes. Ce gène code pour un récepteur d'une cytokine régulatrice de certaines voies métaboliques dans la cellule et dans la matrice extracellulaire, le TGFBR1 et 2¹⁰. Toutefois les mécanismes par lesquels certaines mutations de FBN1 ou de MFS2 déclenchent les atteintes cliniques ne sont pas clairement élucidés.

ASPECTS CLINIQUES

La baisse de l'acuité visuelle a constitué le motif de consultation chez tous nos patients ce qui est habituellement rapporté. Le caractère familial est variable, près de 25% des cas sporadiques sont dus à des mutations nouvelles du gène MFS et la notion d'hérédité familiale n'est pas toujours un facteur de risque¹¹.

La moyenne d'âge des patients était de 9,8 ans avec des extrêmes de 8 à 12 ans, elle varie de 7 à 24 ans selon les séries^{5,6}. Cette disparité observée s'expliquerait aussi par le fait que le diagnostic reste parfois difficile particulièrement en pédiatrie en raison de la grande variabilité d'expression de la maladie.

Les anomalies morphologiques que nous avons observées sont également rapportées par Chefchaouniet al. au Maroc⁶ et Rachidi Alaoui et al. au Sénégal⁶. Dans une très grande série de 183 patients Sponseller et al. aux Etats-Unis avait noté une envergure/taille > 1,05 chez 35% des patients, le signe du pouce chez 80% des patients le signe du poignet chez 73% des patients, le signe du pouce et du poignet chez 66% des patients, et une dysmorphie faciale chez 89% des patients⁸.

Au plan ophtalmologique la baisse d'acuité visuelle inférieure à 3/10 de loin est

rapportée dans toutes les séries et elle est souvent inférieure à 1/10^{5,6}. Nous avons noté une ectopie cristallinienne chez tous les cas. Dans la littérature, elle représente 50 à 80%, généralement bilatérale et symétrique^{5,6,12}.

La myopie est la 2^{ème} manifestation oculaire la plus fréquente dans la SDM avec une incidence importante des myopies fortes (>6 dioptries)⁵. Le strabisme est également fréquent de l'ordre de 19 à 45%¹³. Dans notre série, tous nos patients étaient myopes forts. Nos résultats sont similaires à ceux de Rachidi Alaoui et al. au Sénégal qui avait rapporté 100% de myopie dont 71% de myopie forte⁵.

Les anomalies cardiovasculaires font toute la gravité de cette maladie et doivent être systématiquement recherchées. En Afrique de l'ouest quelques cas ont été rapportés⁴⁻⁶. Chez les enfants les atteintes cardiovasculaires peuvent atteindre 7,6%¹⁴.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

L'ectopie cristallinienne est l'anomalie oculaire la plus fréquente dans le SDM. La correction optique est l'un des moyens thérapeutiques adaptés, lorsque l'ectopie est simple, non compliquée et sans erreurs réfractives importantes. Dans notre cas 1 une correction optique par des verres de lunettes a permis une amélioration. La chirurgie peut être indiquée dans certaines

circonstances mais elle ne fait pas l'unanimité. Elle est indiquée pour l'ectopie lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 3/10 pour certains auteurs^{19,20}. La phacoplagie associée à une vitrectomie antérieure par la pars plana reste la plus utilisée 78% chez Chefchaouniet al.⁶ Elle diminuerait le risque de décollement de rétine post opératoire en réduisant les forces de traction sur la base du vitré. Certains auteurs ont proposé après phaco-émulsification, une correction optique par lentille intraoculaire en chambre postérieure, à fixation sclérale¹⁵.

La prise en charge cardiologique est basée sur les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion^{5,6}. La chirurgie est indiquée dans les dissections aortiques.

La fréquence des anomalies orthodontiques avec chevauchement des dents est très variable dans la littérature de 39 à 69% des cas¹³.

ASPECTS PRONOSTIQUES

Sponselleret al. aux USA rapportait 2,8% de décès suite à des dissections aortiques et un âge médian de survenue de 20,3 ans [8]. Une surveillance clinique et échocardiographique à long terme s'impose chez tous les sujets présentant un SDM. Une psychothérapie au profit des patients et des parents est également recommandée. Elle doit être associée à un conseil génétique.

CONCLUSION

Le syndrome de Marfan est une affection peu fréquente dans notre pratique, le signe majeur en ophtalmologie reste l'ectopie du

cristallin et un trouble de la réfraction. Une exploration cardiologique doit être systématique.

RÉFÉRENCES

1. Jondeau G, Boileau C, Chevallier B, Delorme G, Digne F, et al. Le syndrome de Marfan. Arch Mal Coeur Vaiss. 2003;96(11):1081-8.
2. Loeyls B.L, Dietz H.C, Braverman A.C, Callewaert B.L., De Backer J et Al. The revised Ghent nology for the Marfan syndrome. J Med genet 2010;47(7):476-85.
3. N'dongo S, Ateba A.N, N'dogmo A. Dissection aortique dans le syndrome de Marfan. A propos d'un cas au CHU de Yaoundé. Revue Africaine de Chirurgie et Spécialités. 2016;10(03):18-21.
4. Diene E.S. Anomalies cardiovasculaires au cours du syndrome de Marfan: à propos de 7 observations. Université Cheikh Anta Diop Faculté de médecine et de pharmacie. Thèse de médecine 1994;N°34.
5. Rachidi Alaoui F.E. Les manifestations oculaires de la maladie de Marfan à propos de 7 cas colligés à la clinique ophtalmologique de l'hôpital Aristide Le Dantec Dakar. 2015. Université Cheikh Anta Diop Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie. Thèse de médecine 2015;N°112.
6. Charif-Chefchaouni, Z. Hajji, M. El Bakkali, A. Boulanouar, A. Berrahoet. Les manifestations oculaires au cours du syndrome de Marfan: propos de 20 cas. Médecine du Maghreb. 2001;87:33-37.

7. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaus-tadnes M, Vejlstrup N, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;2(10):153.
8. Sponseler P.D, Erkula G. Improving clinical recognition of Marfan syndrome. *J Bone Joint surg. Am.* 2010;92:1868-75.
9. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet.* 1995;4(1):799-809.
10. De Cario R, Sticchi E, Lucarini L, Attanasio M, Nistri S, et al. Role of TGFBR1 and TGFBR2 genetic variants in Marfan syndrome. *J Vasc-Surg.* 2018;68(1):225-233.
11. Dietz H.C, Cutting G.R, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakal LY et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-39.
12. Laffargue F, Lienhardt-Roussie A, Lacombe D, Delrue MA. Clinical signs of Marfan syndrome in children under 10 years of age. *Arch Pediatr.* 2013;20(11):1193-200.
13. Salchow DJ, Gehle P. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(1):38-43.
14. Hascoet S, Edouard T, Plaisancie J, Arnoult F, Milleron O, et al. Incidence of cardiovascular events and risk markers in a prospective study of children diagnosed with Marfan syndrome. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(1):40-49.
15. Sen P, Attiku Y, Bhende P, Rishi E, Ratra D, et al. Outcome of sutured scleral fixated intra-ocular lens in Marfan syndrome in pediatric eyes. *Int Ophthalmol.* 2020;40(6) :1531-1538.