

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17 mars 2021
Par M TACQUET Hugo**

Le syndrome de MARFAN :

**physiopathologie, prise en charge thérapeutique
et rôle du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur KAMBIA Nicolas, maître de conférence en pharmacologie, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur de le Dr. MONS Hubert, pharmacien adjoint, Pharmacie DEBARGE à Annezin.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILL

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je remercie en premier lieu les membres du jury qui me font l'honneur de juger mon travail :

A Monsieur le Professeur DINE Thierry, Président de ce jury, professeur de pharmacie clinique à l'université de Lille, praticien hospitalier au GHLH, merci d'avoir immédiatement accepté de présider ce jury. C'est un privilège d'avoir son travail jugé par l'auteur de cours toujours dispensés avec une passion contagieuse.

A Monsieur le Docteur KAMBIA Nicolas, mon directeur de thèse, maître de conférence en pharmacologie à l'université de Lille, merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail : votre disponibilité, vos conseils, votre rigueur, votre temps passé à me relire et me corriger, votre expérience et votre empathie sont autant d'outils précieux qui m'ont accompagné durant cette rédaction.

A Monsieur MONS Hubert, mon ami, Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine, adjoint à Annezin, merci d'avoir accepté d'être présent pour cette dernière étape.

(suite à compléter pour la version finale et définitive)

Je souhaite également remercier mes proches, qui me soutiennent et me supportent toujours :

A mes parents, à qui je dois tout.

A Léa, mon amour, la maman de nos deux merveilles, celle sans qui plus rien n'aurait de sens ni de saveur, qui connaît cette thèse comme si elle l'avait faite. MERCI <3

Aux copains, pour avoir mis du soleil, des rires et un peu de bière dans ce cursus universitaire dont beaucoup font également partie.

Je remercie finalement mes collègues et employeurs passés et présents pour leur participation à ma formation et l'acquisition de mon début d'expérience professionnelle.

Table des matières

Introduction.....	17
Partie 1 : Généralités sur le syndrome de Marfan.....	19
I- Historique.....	19
A) Historique de la découverte du syndrome de Marfan.....	19
B) Cas probables et connus.....	22
II- Définitions, épidémiologie et espérance de vie.....	22
A) Définition.....	22
B) Epidémiologie.....	23
C) Espérance de vie.....	24
III- Étiologies.....	26
A) Gène FBN1.....	26
1) Mutations responsables.....	27
a. mutation non-sens.....	27
b. mutation faux-sens.....	28
2) Conséquences des mutations.....	28
3) Sévérité du syndrome selon la mutation.....	28
B) Autres gènes.....	28
IV- Transmission.....	29
A) Transmission au sein d'une famille.....	29
B) Mécanisme de la transmission.....	30
C) Etude de Lipscomb et al., 1997.....	31
V- Signes biologiques et cliniques.....	32
A) Signes biologiques : moléculaires et histologiques.....	32
1) Fibrilline de type 1 et élastine.....	32
a. artères.....	33
b. alvéoles et tissus pulmonaires.....	34
c. derme.....	34
d. tendons et ligaments.....	34
2) Métalloprotéases.....	34
3) Voie TGF- β	34
B) Signes cliniques.....	35
1) Atteintes cardiovasculaires.....	35
a. atteintes majeures.....	36
b. atteintes mineures.....	36
2) Atteintes squelettiques.....	36
a. atteintes majeures.....	36
b. atteintes mineures.....	38
3) Atteintes ophtalmologiques.....	38
a. atteinte majeure.....	39
b. atteintes mineures.....	39
4) Atteintes pneumologiques.....	39
a. atteintes mineures.....	39
5) Syndrome d'Apnées du Sommeil.....	40
6) Atteintes dermatologiques.....	40
a. atteintes mineures.....	40
7) Atteintes orthodontiques.....	41

8) Atteintes neurologiques.....	41
a. atteintes majeures.....	41
b. atteintes mineures.....	41
9) Atteintes psychologiques.....	42
VI- Cas particulier de la grossesse.....	42
A) Grossesse physiologique.....	42
B) Grossesse : facteur de risque de dissection aortique.....	42
C) Grossesse et syndrome de Marfan.....	43
VII- Forme particulièrement grave : le syndrome de Marfan néonatal.....	43
VIII- Diagnostic du syndrome de Marfan.....	44
A) Orientation.....	44
B) Diagnostic clinique et paraclinique.....	45
1) Paroi aortique.....	45
2) Morphotype.....	45
3) Critères de Gand revisités.....	46
a. absence d'histoire familiale.....	48
b. présence d'histoire familiale.....	48
4) Investigations systématiques.....	49
a. échographie.....	49
b. scanner ou IRM de l'aorte.....	49
c. électrocardiogramme (ECG).....	49
d. examen ophtalmologique.....	49
e. radiographie du rachis entier, de face et de profil.....	49
f. dosage de l'homocystéinémie.....	50
g. arbre généalogique.....	50
5) Investigations optionnelles.....	50
a. radiographies du poignet.....	50
b. scanner ou IRM lombaire.....	50
c. tomographie en cohérence optique.....	50
C) Différents types de prélèvements.....	50
1) Prélèvement sanguin.....	50
2) Biopsie cutanée.....	50
3) Pièce anatomique.....	51
D) Diagnostic différentiel.....	51
E) Recherche génétique.....	53
1) technique « NGS ».....	53
2) analyse de liaison.....	54
3) résultat.....	54
F) Annonce du diagnostic et conseils en génétique.....	54

Partie 2 : Prise en charge thérapeutique du syndrome de Marfan

.....57

I- Prévention des complications du syndrome de Marfan.....	57
A) Prise en charge pharmacologique à visée cardiologique.....	57
1) Objectifs.....	57
2) Professionnels de santé impliqués.....	57
3) Thérapeutiques.....	57
a. les β -bloquants.....	57
b. inhibiteurs calciques.....	59
c. autres traitements préventifs : quelques études comparatives.....	61
i. losartan VS atenolol.....	61
ii. losartan VS placebo.....	62

iii. irbesartan VS placebo.....	63
d. traitements anticoagulants.....	64
B) Prise en charge rhumatologique.....	66
1) Objectifs.....	66
2) Professionnels de santé impliqués.....	66
3) Thérapeutiques.....	66
a. apport vitamine D et calcium.....	66
b. traitement freinateur de la croissance.....	67
c. prise en charge de la douleur ^[35]	67
i. antalgiques non opioïdes : palier I.....	67
ii. Antalgiques opioïdes faibles : pallier II.....	75
iii. antalgiques opioïdes forts : Palier III.....	79
4) Prise en charge orthopédique.....	83
5) Kinésithérapie.....	83
6) Psychomotricité.....	83
7) Ergothérapie.....	84
C) Prise en charge orthodontique/ odontologique et orthophonique.....	84
1) Objectifs.....	84
2) Professionnels de santé impliqués.....	84
3) Prise en charge.....	84
D) Prise en charge psychologique.....	85
II- Surveillance et suivi des patients Marfan.....	86
A) Objectifs.....	86
B) Suivi clinique.....	86
C) Suivi paraclinique.....	87
1) Examens biologiques.....	87
2) Suivi cardio-vasculaire.....	87
3) Suivi ophtalmologique.....	87
1. Chez l'adulte.....	87
2. Chez l'enfant.....	88
4) Autres suivis.....	88
a. suivi pulmonaire.....	88
b. suivi osseux.....	88
c. polysomnographie.....	88
III- Interventions chirurgicales et non chirurgicales.....	89
A) Chirurgie cardiovasculaire.....	89
1) Chirurgie préventive.....	89
a. chirurgie préventive de l'aorte ascendante.....	89
b. chirurgie préventive de l'aorte descendante.....	89
2) Chirurgie en urgence.....	89
B) Chirurgie orthopédique.....	89
1) En cas de scoliose.....	89
2) En cas d'hypercyphose.....	90
3) En cas de protrusion acétabulaire.....	91
4) En cas de déformations douloureuses ou évoluées des pieds.....	91
C) Interventions ophtalmologiques.....	91
1) Interventions non chirurgicales.....	91
a. En cas d'ectopie du cristallin.....	91
b. En cas de myopie.....	91
c. En cas de « trous » et déchirures de la rétine.....	91
2) Interventions chirurgicales.....	91

a. Dans le cadre d'une ectopie cristallinienne.....	92
b. Dans le cadre d'un décollement de la rétine.....	92
D) Autres interventions chirurgicales.....	92
IV- Syndrome de Marfan et procréation.....	92
A) Avant la grossesse.....	92
1) Informations.....	92
2) Examens.....	93
3) Le diagnostic préimplantatoire (DPI).....	93
B) Pendant la grossesse.....	94
1) Suivi de la grossesse.....	94
a. au niveau cardiologique.....	94
b. au niveau obstétrical.....	94
2) Le diagnostic prénatal.....	94
3) Cas particuliers.....	95
C) L'accouchement.....	95
D) Post-partum.....	95
V- Reconnaissance de la maladie.....	96
A) Législation.....	96
1) Affection longue durée.....	96
2) Carte patient.....	96
B) Handicap.....	96
1) Reconnaissance du handicap.....	96
2) Aides sociales.....	97
a. Prestation de Compensation du Handicap (PCH).....	97
b. Allocation Adulte Handicapé (AAH).....	97
c. Complément de Ressources (CPR).....	97
3) Handicap et travail.....	97
C) L'association de patients.....	98
VI- Perspectives thérapeutiques du syndrome de Marfan.....	99
A) Thérapie génique.....	99
B) Manipulation de l'activité du TGF- β	99

Partie 3 : Accompagnement du patient Marfan et rôle du pharmacien.....101

I- Bon usage des médicaments.....	101
A) β -bloquants.....	101
B) Inhibiteurs calciques.....	102
C) Antalgiques.....	103
1) Paracétamol.....	103
2) AINS.....	103
3) Néfopam.....	103
4) Opiacés.....	104
a. Généralités.....	104
b. codéine par voie orale.....	104
c. tramadol par voie orale.....	104
d. morphine et oxycodone par voie orale.....	105
e. fentanyl en patch.....	105
f. fentanyl en application buccale.....	105
g. fentanyl en sublingual.....	106
h. fentanyl par voie nasale.....	106
D) AVK.....	106
1) Bon usage des AVK.....	106

2) En cas d'oubli.....	107
3) Alimentation.....	108
4) Mesures préventives.....	108
5) Surveillance.....	108
a. surveillance des effets indésirables.....	108
b. surveillance de l'état général du patient.....	108
c. autosurveillance de l'INR grâce à un lecteur.....	109
6) En cas de voyage.....	112
7) Education thérapeutique.....	112
II- Prise en charge des douleurs musculo-squelettiques.....	113
A) Prise en charge médicamenteuse.....	113
1) Par voie orale.....	113
2) Par voie cutanée.....	114
3) Par voie injectable.....	114
B) Prise en charge orthopédique.....	114
1) orthèses.....	114
a. rachis lombaire.....	114
b. rachis cervical.....	115
2) Action locale.....	115
C) Conseils pratiques.....	115
1) se relever.....	115
2) soulager son dos.....	116
a. limiter le port de charges lourdes.....	116
b. lutter contre le surpoids.....	117
c. pratiquer une activité physique.....	117
d. conseils dans la vie quotidienne.....	117
3) se relaxer.....	118
D) Autres alternatives de la prise en charge de la douleur.....	118
1) Phytothérapie.....	118
a. Plantes à monoterpènes (iridoïdes).....	118
b. Plantes à dérivés salicylés.....	119
c. Autres plantes anti-inflammatoires.....	119
2) Aromathérapie.....	120
a. Gaulthérie couchée.....	120
b. Laurier noble.....	120
c. Katafray.....	120
d. Menthe poivrée.....	121
3) Homéopathie.....	121
4) Crénothérapie.....	122
III- Mesures préventives des entorses.....	124
A) Activité physique adaptée.....	124
B) Hygiène de vie.....	125
1) Alimentation.....	125
2) Fatigue.....	125
C) Entorses et récurrences.....	126
1) Protocole « GREC ».....	126
2) Orthèse stabilisatrice/ immobilisatrice.....	126
a. cheville.....	126
b. genou.....	126
c. poignet.....	126
d. doigts.....	127

3) Reprise des activités physiques et prévention des récives d'entorses.....	127
a. cheville.....	127
b. genou.....	127
c. poignet.....	127
D) Pratiques d'exercices spécifiques.....	127
E) Rôle du pharmacien.....	128
IV- Conseils dermatologiques.....	128
A) Vergetures.....	128
B) Cicatrices post-chirurgie.....	129
1) Limiter les tensions.....	129
2) Hydrater la cicatrice.....	129
3) Surveillance.....	129
4) Favoriser la photoprotection.....	129
5) Eviter la piscine et la mer.....	130
V- Conseils dans la vie courante.....	130
A) Conseils sur le plan cardiologique.....	130
B) Gestion de la fatigue.....	130
C) Conseils face aux chocs.....	131
D) Conseils vis à vis du pneumothorax.....	131
E) Conseils pour arrêter le tabac.....	131
F) Conseils pour les activités physiques.....	131
1) Disciplines sportives autorisées sans restriction.....	131
2) Disciplines sportives autorisées en dilettante.....	132
3) Disciplines sportives interdites.....	132
4) Disciplines sportives à pratiquer avec des enfants.....	133
G) Conseils sur le plan alimentaire.....	133
1) Apport de calcium.....	133
2) Avoir une alimentation équilibrée.....	134
H) Hygiène bucco-dentaire.....	136
Conclusion.....	137
Bibliographie.....	139

Introduction

Le syndrome de Marfan est une pathologie génétique avec une anomalie d'une protéine de type structural entraînant une atteinte du tissu conjonctif.

Les manifestations sont variables avec des atteintes squelettiques, ophtalmiques, cardiovasculaires, cutanées et pulmonaires.

Les patients atteints du syndrome de Marfan nécessitent donc une prise en charge pluridisciplinaire.

Celle-ci repose sur la prévention, la surveillance et des interventions chirurgicales ou non.

Le pharmacien est un professionnel de santé accessible, proche de ses patients, ayant des connaissances et des compétences dans différents domaines.

De plus, depuis plusieurs années, le métier de pharmacien évolue. Plusieurs missions lui sont allouées avec notamment la mise en place d'éducation thérapeutique du patient.

On peut ainsi se demander si le pharmacien a sa place, en dehors du bon usage du médicament, dans la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint du syndrome de Marfan.

Pour répondre à cette problématique, nous décrirons dans un premier temps les généralités concernant le syndrome de Marfan.

Puis nous détaillerons sa prise en charge commençant par la prévention, le suivi et les surveillances puis les différentes interventions chirurgicales ou non. Dans cette partie nous verrons également la prise en charge de la grossesse en cas de syndrome de Marfan, la reconnaissance de la maladie ainsi que les perspectives thérapeutiques.

Afin de répondre pleinement à la problématique, nous finirons par exposer l'accompagnement du patient Marfan en appuyant sur le rôle du pharmacien d'officine.

Partie 1 : Généralités sur le syndrome de Marfan

I- Historique

A) Historique de la découverte du syndrome de Marfan

Le 28 Février 1896, lors d'une séance de la Société Médicale des hôpitaux de Paris, Antonio-Bernard Jean Marfan, pédiatre, décrit le cas d'une fillette de 5 ans, Gabrielle P. ^[1]

Elle est atteinte d'une dysmorphie inhabituelle avec dolichosténomélie ; une déformation des quatre membres, comprenant des doigts en « pattes d'araignées », une dolichocéphalie ; un crâne allongé, une atrophie musculaire et des contractures fibreuses des mains et des genoux.

^[2]



Figure n°1 : Photographie de Gabrielle P.^[2]



Figure n°2 : Schéma représentant les mains et pieds de Gabrielle P.^[3]

Cette enfant sera suivie jusqu'à ses 11 ans ; âge auquel on mettra en évidence, grâce à une radiographie, une cyphoscoliose thoraco-lombaire.

Les moyens d'investigation de l'époque ne révélèrent aucune atteinte oculaire ni cardiaque.

Le cas de Gabrielle correspondait en réalité à une arachnodactylie contracturante congénitale et non à un syndrome de Marfan. ^[4]

Elle décèdera d'une tuberculose. Aucune autopsie ne sera effectuée. ^[5]

En 1914, Boerger ajoute à la description du syndrome une manifestation oculaire : l'ectopie cristallinienne. ^{[1][5]}

En 1931, Henricus Weve, ophtalmologiste néerlandais, met en évidence le caractère héréditaire et dominant de la transmission de la pathologie qu'il nomme « dystrophia mesodermalis congenita, typus Marfanis ».^[5]

Ce nom vient de son observation des anomalies du tissu mésodermique chez les personnes atteintes.

A partir de 1955, McKusick met en relation étroite le Syndrome de Marfan et d'autres maladies héréditaires du tissu conjonctif comme le syndrome d'Ehlers Danlos ou l'ostéogénèse imparfaite.

Il fait la description du syndrome en mettant l'accent sur l'atteinte cardiaque.

Il réalise alors la première nosologie cohérente qu'il nomme « Heritable connective tissues disorders ».^{[1][5]}

Il écrit en 1956 : « Ce que le ligament suspenseur du cristallin a en commun avec le media aortique est obscur. Si ce point commun était identifié, le défaut princeps (responsable) du syndrome de Marfan serait identifié ».^[4]

Il faudra attendre les années 1980 pour que la fibrilline ainsi que le réseau microfibrillaire soient identifiés.

Ceux-ci sont caractérisés comme anormaux chez 90 % des sujets atteints en 1990.

En 1993, on identifie le gène puis son organisation génomique, ce qui a permis la description des mutations de la fibrilline.

En 1986, lors du Septième Congrès International de génétique humaine, est élaborée la première classification appelée la « classification de Berlin ».^{[1][5]}

Les signes cliniques de la maladie sont alors décrits comme majeurs ou mineurs.

Pour établir le diagnostic chez un patient, il faut qu'il présente une atteinte squelettique ainsi que celle d'au moins deux autres systèmes dont au moins un de manière majeure.

Tableau n°1 : Tableau reprenant la classification de Berlin^{[1][5]}

Système	Critères majeurs	Critères mineurs	Critères d'inclusion
Histoire familiale	Un membre de la famille répondant aux critères de manière indépendante	Néant	
Génétique	- Présence d'une mutation du gène FBN1 décrite dans le syndrome de Marfan - Présence d'un haplotype aux environs du gène FBN1 associé à la présence non équivoque du syndrome dans la famille	Néant	
Squelettique	- Pectus carinatum - Pectus excavatum nécessitant une opération - ratio partie >/< du corps élevé - ratio taille/ envergure > 1,05 - signes du pouce et du poignet - scoliose > 20° ou spondylolisthésis - diminution de l'extension < 170° - pieds plats - protrusion de l'acetabulum de tout degré	- Pectus excavatum modéré ne nécessitant pas d'opération - hyperlaxité des articulations - faciès typique (dolichocéphalie, hypoplasie malaire, rétrognathie, enophtalmie) - palais ogival et dents mal alignés	2 majeurs ou 1 majeur + 2 mineurs
Cardiovasculaire	- dilatation de l'aorte ascendante avec ou sans insuffisance aortique associée mais avec atteinte des sinus de Valsalva - dissection de l'aorte ascendante	- prolapsus mitral avec ou sans insuffisance mitrale - dilatation des artères pulmonaires sans sténose pulmonaire associée ou sans autre cause possible associée, et < 40 ans - calcification de la valve mitrale < 40 ans - dilatation ou dissection de l'aorte descendante (thoracique ou abdominale) < 50 ans	1 majeur ou 1 mineur
Ophtalmique	Subluxation du cristallin	- cornée anormalement plate - augmentation de la longueur axiale du globe oculaire - hypoplasie de l'iris ou du muscle ciliaire	2 mineurs
Pulmonaire	Néant	- pneumothorax spontanés - bulles apicales	1 mineur
Cutané	Néant	- vergetures sans cause apparente - hernies récurrentes	1 mineur
Dural	Ectasie durale au niveau lombosacré	Néant	1 majeur

Cette classification sera revisitée plus tard selon des critères plus rigoureux réduisant le nombre de diagnostics positifs et permettant d'établir le diagnostic différentiel entre le Syndrome de Marfan et d'autres pathologies.

En 1996, les critères de Berlin sont révisés par De Paepe et al, proposant une nouvelle classification permettant de réduire les sur-diagnosics de syndrome de Marfan en introduisant la recherche de la présence d'une mutation de FBN1 (fibrillin 1), TGFBR1 ou TGFBR2 (transforming growth factor beta receptor 1 ou 2).

Les critères de Gand^[5] sont alors établis.^[4]

En 2010, un groupe d'experts mené par Loeys a mis en évidence les limites de ces critères.

En effet, plusieurs notions ne peuvent pas s'appliquer aux enfants ou alors demandent un coût d'investigation trop important.

Le groupe propose alors une révision de cette dernière classification appelée alors les critères revisités de Gand ^{[1][5]} que l'on détaillera ultérieurement.

B) Cas probables et connus

Au cours de l'histoire, le syndrome de Marfan a été suspecté chez plusieurs personnalités publiques comme le président américain Abraham Lincoln ^[2], le président français Charles de Gaulle, le nageur américain Michael Phelps ou encore Oussama Ben Laden.^[6]

Si beaucoup de cas ont été suspectés, d'autres ont été diagnostiqués. Parmi eux, on retrouve le chanteur du groupe Ramones Joey Ramone, le basketteur américain Isaiah Austin, l'humoriste français Greg Romano ^[6] ou encore l'acteur espagnol Javier Botet casté pour son physique afin de jouer des monstres dans de nombreux films d'horreur.^[7]

II- Définitions, épidémiologie et espérance de vie

A) Définition

Le syndrome de Marfan est une pathologie génétique monogénique et de transmission autosomique dominante ; le gène touché étant le gène FBN1 présent sur le chromosome 15.

Il comprend l'anomalie d'une protéine appelée fibrilline de type 1 entraînant une atteinte du tissu conjonctif.

Les manifestations cliniques sont variables. Différents signes sont décrits tels que :

- des signes squelettiques avec une grande taille et une arachnodactylie,
- des signes ophtalmologiques tels que l'ectopie du cristallin,
- des signes cardiovasculaires comme la dilatation aortique et le prolapsus valvulaire mitral,
- des signes cutanés comme les vergetures,
- des signes pulmonaires comme le pneumothorax.^{[5][8]}

B) Épidémiologie

La prévalence est estimée à 1 à 3 personnes atteintes pour 10 000. En France, cela représenterait environ 12 000 personnes.^{[1][5][8]}

Cette prévalence est malgré tout probablement sous estimée du fait de différents facteurs.

Tout d'abord, certains symptômes apparaissent tardivement. Les patients sont alors diagnostiqués à un âge plus avancé.

Ensuite, certains signes cliniques sont présents dans la population générale sans être la conséquence d'un syndrome de Marfan. Certaines personnes ne seront ainsi jamais diagnostiquées.

De plus, 25 % des cas sont issus d'une mutation de novo n'impliquant alors aucune histoire familiale pouvant aider au diagnostic.^[5]

L'incidence ne révèle pas de préférence de sexe, ni d'origine ethnique.^{[9][8]}

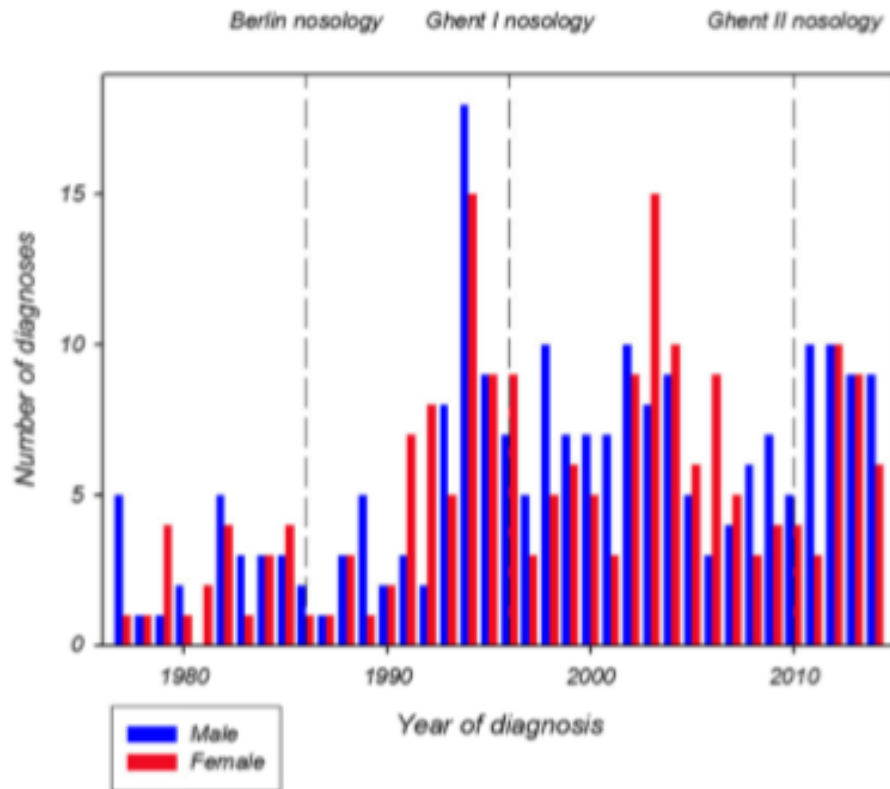


Figure n°3 : Graphique représentant le nombre de diagnostic fait de 1977 à 2014 catégorisé par sexe^[10]

Le changement de critères au fur et à mesure des années est représenté.^[10]

On voit sur ce schéma qu'il n'y a pas de prédominance significative par rapport au sexe.

Nous apporterons à ces données une explication ultérieurement.

C) Espérance de vie

Avant les années 1980, la moitié des personnes atteintes décédaient, avant l'âge de 40 ans, des suites d'une dissection aortique dans la majeure partie des cas.^[5]

La dissection aortique se fait en plusieurs étapes.

Tout d'abord, on observe une déchirure de l'intima ; paroi interne de l'aorte. Celle-ci pouvant être provoquée par la rupture d'un vasa-vasorum ; vaisseau présent sur la paroi des artères, entraînant un hématome.

Lorsque cet épanchement se rompt dans la lumière du vaisseau, cela donne le point de départ de la rupture. Majoritairement cela se produit au niveau de l'aorte ascendante et va dans le sens antérograde ; c'est-à-dire vers l'aval de l'aorte.

Ce point de rupture peut aussi se situer au niveau de l'aorte thoracique descendante, en dessous de la naissance de l'artère sous-clavière gauche, dans le sens antérograde également.

Puis, il y a constitution d'un faux chenal entre les deux couches de la média ; feuillet présent dans la paroi de l'aorte. ^[11]

On retrouve alors un flux sanguin à l'intérieur de la paroi aortique.

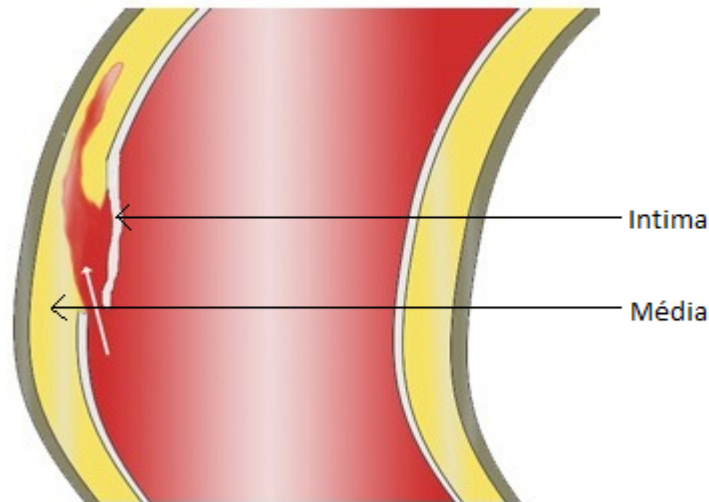


Figure n°4 : Schéma représentant une dissection aortique avec la représentation des différents feuillets ^[11]

Ce faux chenal peut se rompre et entraîner un hémopéricarde ou un hémothorax ou un hémomédiastin selon la zone de rupture. ^[2]

D'ailleurs, on différencie deux types de dissection selon la zone concernée d'après la classification de Stanford :

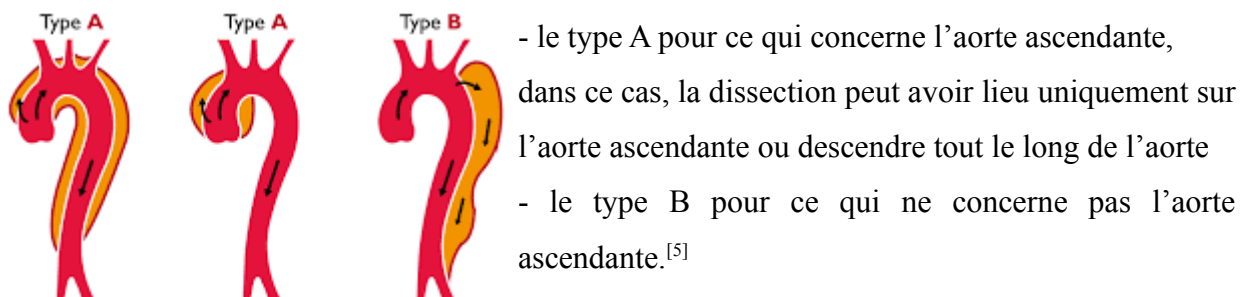


Figure n°5 : Schémas représentant les 2 types de dissections aortiques selon la classification de Stanford ^[12]

S'il y a rupture et en l'absence de traitement chirurgical, le patient décèdera de façon aiguë.

La dissection aortique se manifeste généralement par une douleur dorsale interscapulaire irradiant vers les lombes, ou mimant une douleur d'angor.

Les facteurs de risque de dissection aortique sont la dilatation ≥ 5 cm de diamètre de la racine aortique, un antécédent familial de dissection aortique ou encore une dilatation rapide de l'aorte.

Depuis, grâce à la progression des techniques chirurgicales, la mise en place de traitements médicamenteux précoces ainsi qu'une surveillance régulière, l'espérance de vie de même que la qualité de vie ont significativement augmenté.

Elle a progressé de 30 ans et se rapproche ainsi de l'espérance de vie de la population non-malade.^[5]

III- Étiologies

Comme dit précédemment, le syndrome de Marfan est une maladie génétique monogénique à transmission autosomique dominante.

Une pénétrance complète est retrouvée : le porteur de la mutation exprimera la maladie.

A) Gène FBN1

L'étiologie la plus fréquente du Syndrome de Marfan est une mutation du gène nommé FBN1 codant pour la fibrilline de type 1.^[9]

Ce gène est situé sur le locus 21 du chromosome 15 (bras long du chromosome).

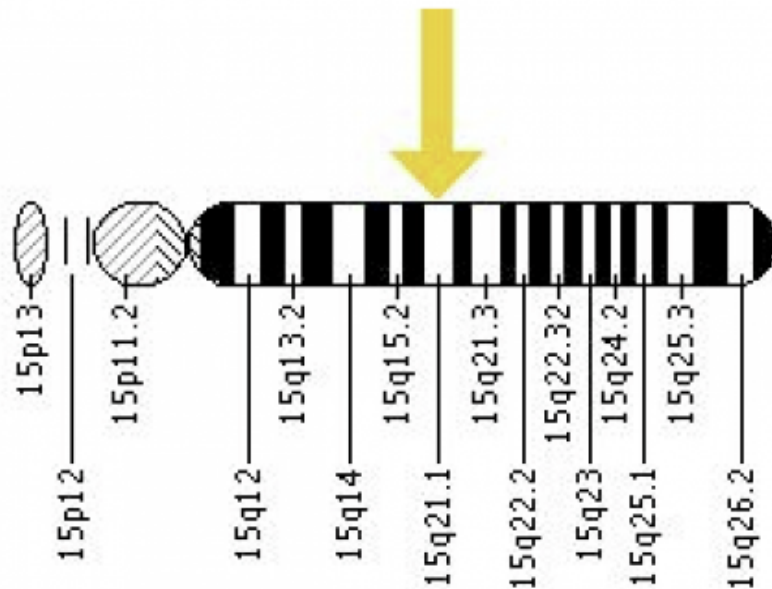


Figure n°6 : Image représentant le chromosome 15 et l'emplacement du gène FBN1 ^[13]

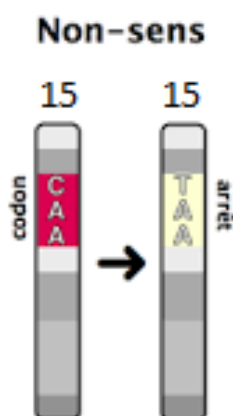
Il s'agit d'un grand gène contenant 200 kilobases, 65 exons et un ARN messager de 10 kilobases. Cela permet d'expliquer le grand nombre de mutations possibles.^{[5][14]}

Depuis 2010, les formes cliniques, se rapprochant du Syndrome de Marfan mais ne comprenant pas une mutation du gène FBN1, ne sont plus considérées comme des Syndromes de Marfan mais comme des apparentés.

1) Mutations responsables

Les mutations responsables du syndrome de Marfan sont de plusieurs types :

a. mutation non-sens



Dans 40 % des cas, il s'agit de mutations non-sens.^[5] Le codon d'origine sera alors remplacé par un codon stop. Cela aura pour conséquence de réduire la taille de la protéine produite.

Figure n° 7 : Schéma explicatif d'une mutation non-sens^[15]

b. mutation faux-sens

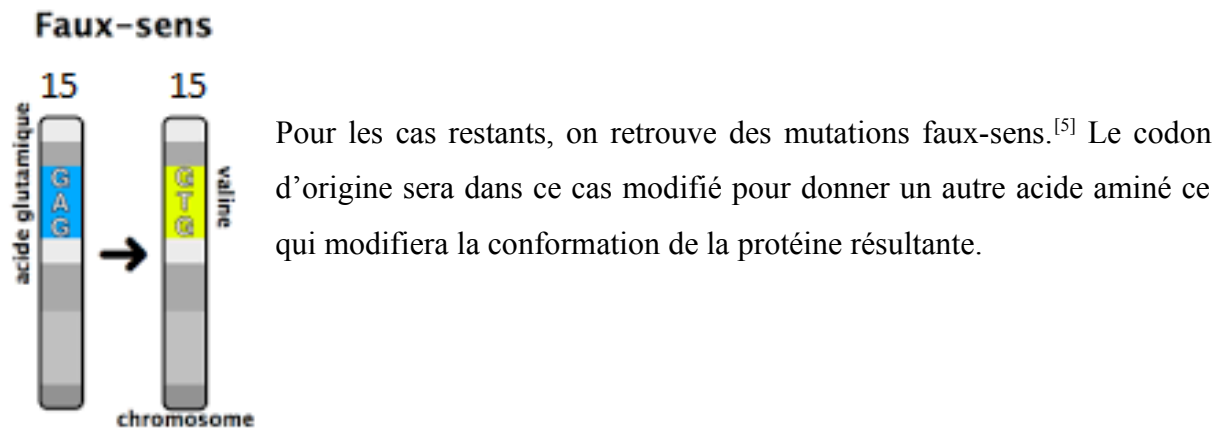


Figure n°8 : Schéma explicatif d'une mutation faux-sens^[15]

2) Conséquences des mutations

Ces mutations auront différentes conséquences :

- soit altérer le fonctionnement du gène ; la fibrilline ne sera alors pas produite,
- soit altérer le produit du gène ; la fibrilline produite sera alors anormale.

Une grande partie des gènes responsables a été identifiée ou localisée. Cependant, tous les mécanismes, entraînant des troubles cliniques suite à une mutation, ne sont pas encore connus. La pathogénie complète du syndrome de Marfan reste donc à découvrir.^[2]

3) Sévérité du syndrome selon la mutation

Les mutations entraînant la synthèse d'une fibrilline de type 1 faussée et rapidement dégradée, donnent des formes plus modérées du syndrome.

En effet, seulement la moitié de la fibrilline de type 1 sera synthétisée mais elle sera normale.

A contrario, les mutations ponctuelles entraînant la synthèse d'une protéine anormale qui s'intègre dans la matrice extracellulaire donneront des troubles plus graves.^[2]

B) Autres gènes

Toutes les mutations susceptibles d'induire un syndrome de Marfan n'ont pas été répertoriées. Ainsi, on estime qu'il y a actuellement près de 4 000 mutations identifiées dans le gène FBN1. Plus rarement, la mutation est localisée sur un autre gène.

Une dizaine de gènes ont été identifiés mais chacun ne contient que peu de mutations

responsables d'un syndrome de Marfan. Il s'agit surtout des gènes *TGFBR1*, *TGFBR2* ^[1] et *SMAD3*.^[2]

Il reste cependant des cas pour lesquels aucune mutation n'est retrouvée dans l'un de ces gènes. Deux mécanismes permettent de l'expliquer :

- il existe une mutation sur le gène *FBN1* mais elle n'est pas encore connue,
- la mutation est localisée dans un gène inconnu.

Ainsi, il sera très difficile de détecter tous les cas de syndrome de Marfan. ^[2]

IV- Transmission

A) Transmission au sein d'une famille

Afin d'expliquer la transmission du syndrome de Marfan, nous allons prendre l'exemple d'une famille.

On retrouve en gris les personnes non atteintes et en rouge les personnes atteintes.

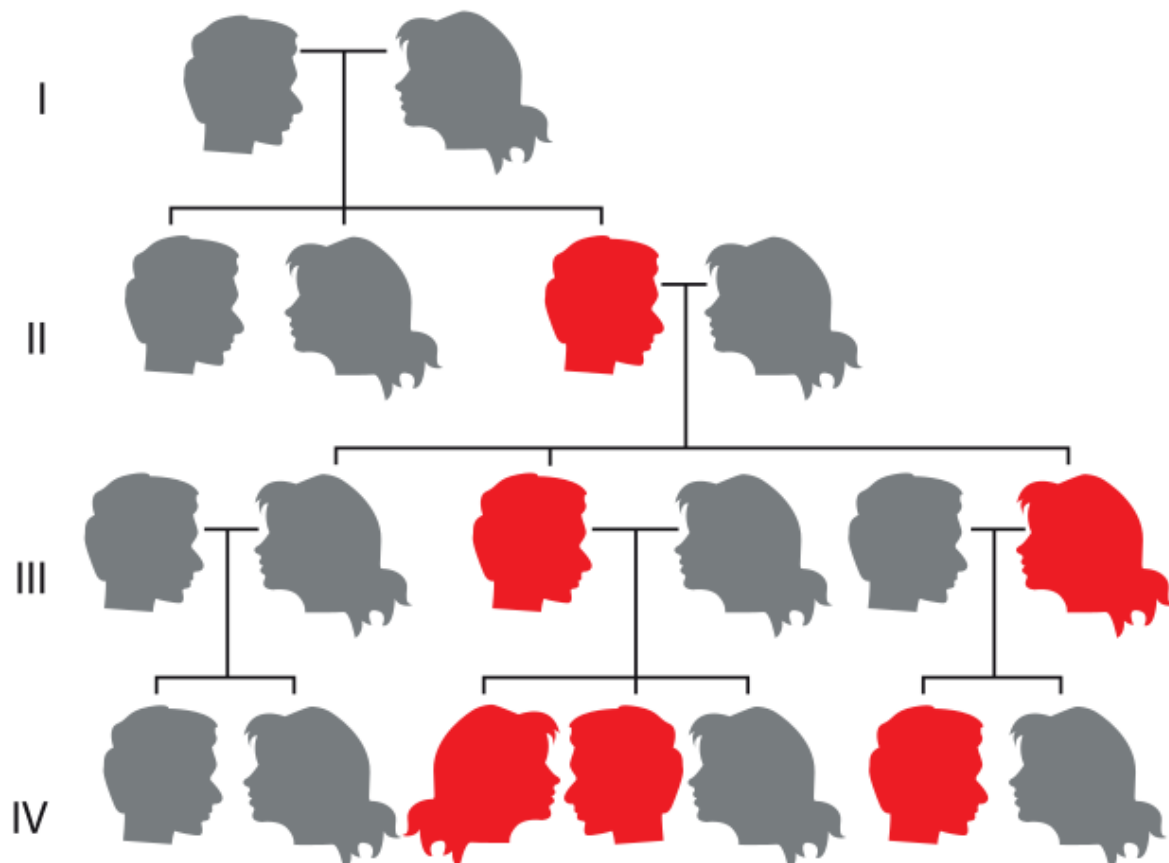


Figure n°9 : Schéma représentant la transmission du syndrome de Marfan au sein d'une famille^[2]

Dans notre exemple, la première génération n'est pas atteinte.

Dans la deuxième génération, l'un des enfants présente un syndrome de Marfan qui résulte d'une mutation spontanée qui s'est produite dans le spermatozoïde ou l'ovule des parents.

Cela représente une naissance sur 10 000.

Dans les générations futures, chacun des descendants possède un risque sur deux d'être touché. Si un descendant n'est pas touché, il n'y a aucun risque qu'il transmette le gène à sa descendance.

B) Mécanisme de la transmission

Le syndrome de Marfan a une transmission dite autosomique dominante. Le gène responsable est porté par un chromosome non sexuel appelé « autosome ». Ceci explique que la maladie concerne indifféremment les deux sexes.

Une transmission dominante implique qu'un individu est atteint dès lors qu'une seule des deux versions du gène qu'il possède porte une mutation. La version mutée s'impose à l'autre.

Un enfant peut alors être atteint si un de ses parents est atteint.

Cependant, cela n'est pas systématique car un enfant ayant un parent atteint aura 50 % de risque d'être atteint.

Pour comprendre cela, nous allons reprendre le mécanisme de la méiose.

Celle-ci se produit en deux étapes :

Tout d'abord, les chromosomes homologues sont séparés pour produire deux cellules filles ayant la moitié des chromosomes. Ces chromosomes vont alors se dédoubler.

Puis les cellules filles vont à leur tour se diviser pour donner 4 cellules sœurs haploïdes.

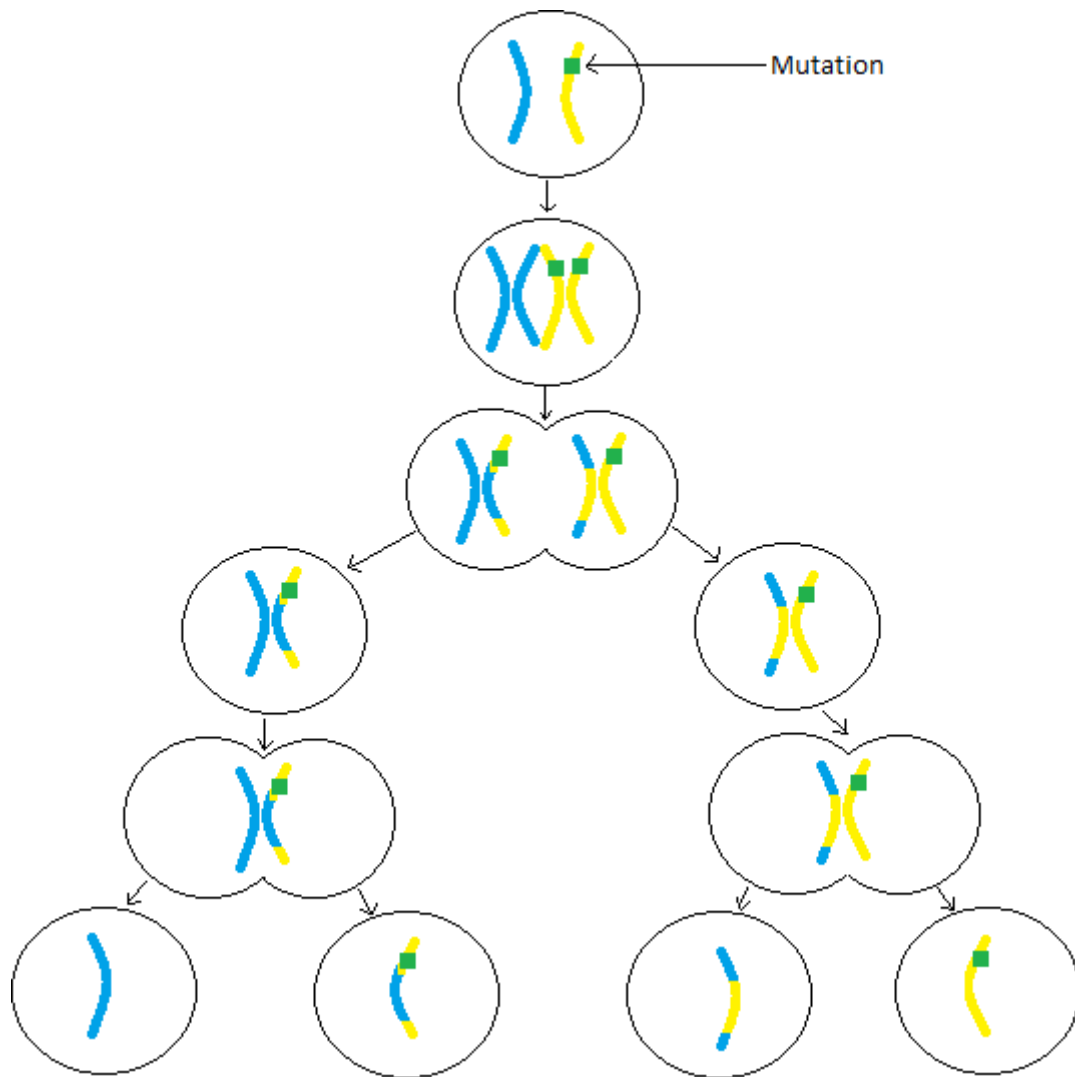


Figure n°10 : Schéma détaillant la méiose

Grâce à ce schéma, on remarque qu'à la suite de la méiose on obtient 4 cellules dont 2 contenant la mutation.^[16]

Ces cellules représentent les gamètes qui seront potentiellement fécondés. Il y a donc bien 50 % de risque d'être atteint par le syndrome de Marfan.

C) Etude de Lipscomb et al., 1997

Pour appuyer le fait qu'il y ait 50 % de risque d'être porteur de la mutation, une étude conduite par Lipscomb a été faite en 1997.

Cette étude s'est faite sur 91 grossesses chez 36 femmes atteintes du syndrome de Marfan. Aucune patiente n'avait de contre-indication à la grossesse. L'âge des patientes lors de la première conception était autour de 24 ans et l'âge de la dernière conception autour de 28 ans.

Parmi les 91 grossesses, 75 ont donné un nourrisson vivant. Parmi ses 75 enfants, 41 étaient atteints par le syndrome de Marfan.

Dans cette étude, 54 % des nouveau-nés vivants se sont révélés atteints du syndrome de Marfan, en corrélation avec les 50% théoriques attendus.^[17]

V- Signes biologiques et cliniques

Il existe une grande variabilité clinique inter et intra-familiale. Une même mutation ne donnera pas obligatoirement un phénotype ou une sévérité identiques chez deux individus, qu'ils soient de la même famille ou non.

A) Signes biologiques : moléculaires et histologiques

1) Fibrilline de type 1 et élastine

Au niveau moléculaire, deux protéines vont entrer en compte : la fibrilline de type 1 et l'élastine.

L'élastine est une protéine structurale sécrétée dans la matrice extracellulaire par les fibroblastes. Il s'agit du composant majeure des fibres élastiques.

La fibrilline de type 1 est une glycoprotéine monomérique de 350 kDa de la matrice extracellulaire, riche en cystine qui joue un rôle de « tuteur » pour les fibres d'élastine ; elle organise ces fibres.

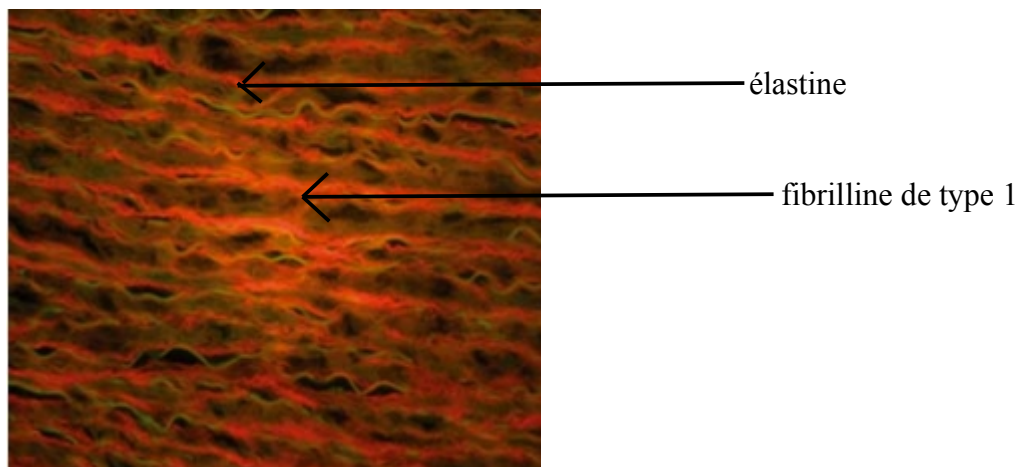


Figure n°11 : fibrilline de type 1 et élastine vues au microscope chez un individu sain^[18]

Cette image représente la paroi aortique chez un individu sain avec en vert l'élastine et en rouge la fibrilline de type 1.

On remarque une organisation des protéines entre elles.

Ces protéines permettent aux tissus de s'étirer et de retrouver leur état initial après étirement.

L'anomalie de la fibrilline de type 1 entraîne un désordre dans l'organisation de l'élastine, une perte d'élasticité et donc une fragilité.

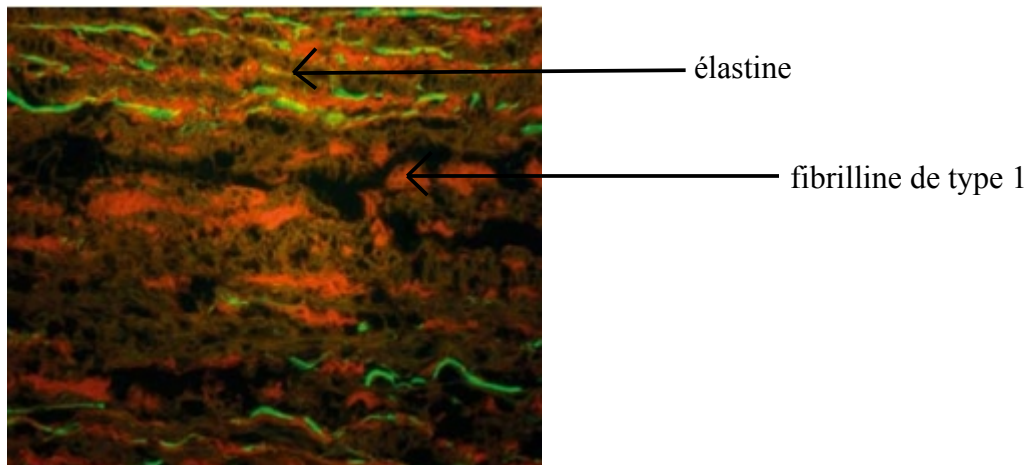


Figure n°12 : fibrilline de type 1 et élastine vues au microscope chez un individu atteint du syndrome de Marfan^[18]

Cette image reprend les mêmes éléments que la précédente mais cette dans la paroi aortique d'un patient atteint du syndrome de Marfan. On remarque alors que les protéines sont fragmentées et désorganisées. Il y a même des zones acellulaires qui expliquent la fragilité.

On retrouve ces protéines dans les tissus soumis aux déformations physiques, aux pressions et aux changements importants de tension.

a. artères

La fibrilline de type 1 et l'élastine sont présentes dans des artères élastiques telles que l'aorte, ses principaux embranchements et les artères pulmonaires.

Physiologiquement, les fibres élastiques emmagasinent de l'énergie lors de l'éjection systolique, qu'elles restituent en diastole pour assurer un débit sanguin constant.

En cas d'anomalie (perte de l'élasticité), l'aorte sera plus sensible aux contraintes de pression d'éjection cardiaque à cause de la rigidification de sa paroi.

b. alvéoles et tissus pulmonaires

Les alvéoles pulmonaires sont responsables de l'expansion alvéolaire lors de l'inspiration et de la compression alvéolaire lors de l'expiration. Or, chez le patient Marfan, la dilatation des alvéoles peut conduire à une déformation permanente de ces dernières (elles ne sont alors plus capables de revenir à leur taille initiale) en raison d'une perte d'élasticité entraînant de l'emphysème.

Cette fragilité du tissu pulmonaire augmente le risque de pneumothorax spontané.

c. derme

La fibrilline de type 1 et l'élastine ont ici le rôle de soutien. Elles permettent une tonicité et une élasticité de la peau.

La perte d'élasticité en cas d'anomalie peut entraîner l'apparition de vergetures.

d. tendons et ligaments

A cause de la mutation, les articulations deviennent trop mobiles car les ligaments et les tendons sont trop lâches. On parle d'hyperlaxité ligamentaire.

Cela pourra conduire à des entorses à répétition ou encore des douleurs articulaires.

Cette hyperlaxité est également retrouvée au niveau des ligaments tenant le cristallin dans l'oeil. D'ailleurs l'ectopie du cristallin est un signe clinique retrouvé fréquemment chez un patient atteint du syndrome de Marfan.

2) Métalloprotéases

Une hypothèse a été émise selon laquelle l'anomalie de la fibrilline de type 1 perturbe la retransmission des forces aux leïomyocytes ; cellules du tissu musculaire lisse des animaux.

Cela a pour conséquence la libération de métalloprotéases qui endommagent la paroi artérielle.^[2]

3) Voie TGF- β

Plus récemment, il a été montré, sur des souris porteuses d'une dilatation aortique avec une

désorganisation structurale de la paroi proche de celle des sujets Marfan que la voie du TGF- β était anormalement activée.

Le TGF- β est une cytokine synthétisée par les cellules musculaires lisses et stockée notamment au niveau de la fibrilline de type 1.

Lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs cellulaires TGFBR2, ceux-ci entraînent, par une cascade de réactions, une modification de l'expression de gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire.

Si la fibrilline de type 1 est anormale, il semblerait qu'elle soit incapable de stocker correctement le TGF- β et qu'il soit ainsi libéré en quantité excessive vers les cellules réceptrices.

Cela entraînerait des modifications de la paroi aortique qui deviendrait alors plus sensible à la dilatation.^[14]

En 2005, il a été montré que cette mauvaise régulation de l'activité du TGF- β jouait également un rôle dans la croissance osseuse excessive, la dégradation de la valve mitrale, les anomalies crânio-faciales et les hypotrophies musculaires retrouvées chez les patients.^[5]

B) Signes cliniques

Les signes cliniques du syndrome de Marfan sont de plusieurs types.

Pour les détailler, nous allons reprendre les critères de Gand^{[5][19][14]} établis en 1996.

Pour chaque atteinte, les signes cliniques sont répartis en 2 catégories dites majeures et mineures.

Les signes dits « majeurs » évoquent un diagnostic du syndrome de Marfan très probable car ils sont très rares chez les personnes non atteintes. Les signes dits « mineurs » sont moins spécifiques.^[2]

1) Atteintes cardiovasculaires

L'aorte reçoit le sang éjecté par le ventricule gauche de façon discontinue. A chaque contraction, le sang projeté distend cette artère. Avec le temps, les à-coup répétés sont responsables d'une dilatation progressive chez tout individu.

Or chez un patient atteint du syndrome de Marfan, la paroi aortique est fragilisée entraînant une dilatation aortique plus rapide ce qui peut engendrer de graves conséquences.

a. atteintes majeures

Parmi les atteintes cardiovasculaires majeures, on retrouve la dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva augmentant ainsi le risque de dissection aortique.^[2]

b. atteintes mineures

Parmi les atteintes mineures, on compte l'insuffisance aortique, le prolapsus valvulaire mitral, la dilatation de l'artère pulmonaire, des calcifications de l'anneau mitral ainsi qu'un anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale.^[2]

2) Atteintes squelettiques

Le syndrome de Marfan implique souvent une croissance exagérée des os longs et une faiblesse des ligaments. Cela se traduit par une grande variété de signes squelettiques.

a. atteintes majeures

Parmi les atteintes squelettiques majeures, on retrouve :

- le Pectus Carinatum ; protrusion du sternum,
- le Pectus excavatum ; enfoncement de la partie inférieure du sternum,

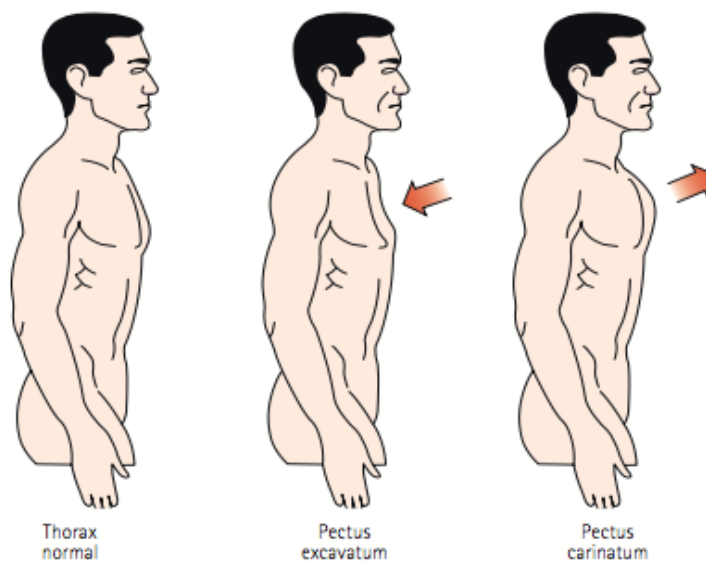


Figure n°13 : image illustrant le pectus carinatum et le pectus excavatum^[2]

- un rapport segment supérieur sur segment inférieur bas $< 0,85$ ou rapport envergure sur taille augmenté $> 1,05$

- le signe du pouce ; lorsque le pouce est placé dans la paume de la main, son extrémité dépasse le bord de la main,



Figure n°14 : Image du signe du pouce ^[20]

- le signe du poignet ; en enserrant son poignet avec l'autre main, il est possible de couvrir le pouce avec l'auriculaire, ou



Figure n° 15 : Image du signe du poignet ^[20]

- une scoliose ; déviation latérale de la colonne vertébrale $> 20^\circ$ ou spondylolisthesis ; glissement d'une vertèbre en avant de la vertèbre en dessous d'elle.

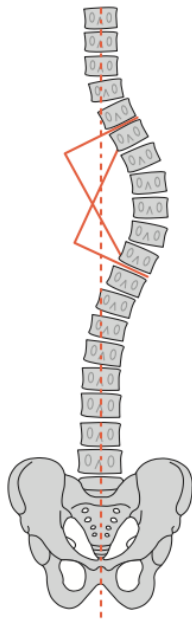


Figure n°16 : Image illustrant une scoliose^[2]

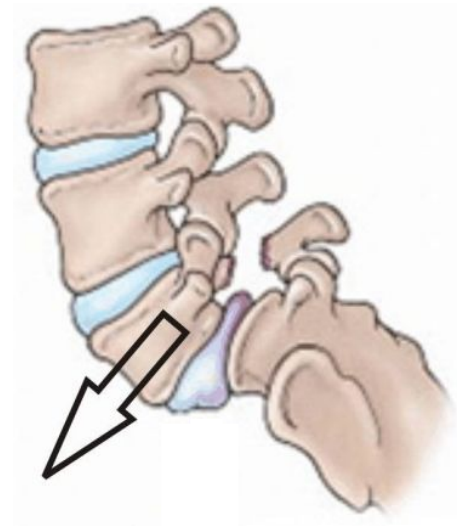


Figure n°17 : Image illustrant un spondylolisthésis^[21]

- une extension maximale des coudes $< 170^\circ$
- présence de pied plat
- une protrusion acétabulaire^[2] c'est-à-dire l'acétabulum très profondément enfoui dans l'articulation

b. atteintes mineures

Parmi les atteintes squelettiques dites mineures, on retrouve :

- une hyperlaxité ligamentaire,
- un palais ogival avec chevauchement des dents,
- un faciès caractéristique avec une dolichocéphalie c'est-à-dire un crâne allongé, une énophtalmie avec une rétrusion en arrière du globe oculaire à l'intérieur de l'orbite, des fentes palpébrales tombantes, une hypoplasie malaire comportant des pommettes peu saillantes ainsi qu'une rétrognathie ; une déformation de la mâchoire qui semble rejetée vers l'arrière.^[2]

3) Atteintes ophtalmologiques

Ces atteintes ophtalmologiques surviennent suite à la distension des ligaments maintenant en place le cristallin. Cela provoque le décentrement de celui-ci voire son détachement.

a. atteinte majeure

L'ectopie cristallinienne représente une atteinte majeure. Il s'agit d'une subluxation ou luxation du cristallin. Cela se retrouve en général de façon bilatérale.^[2]

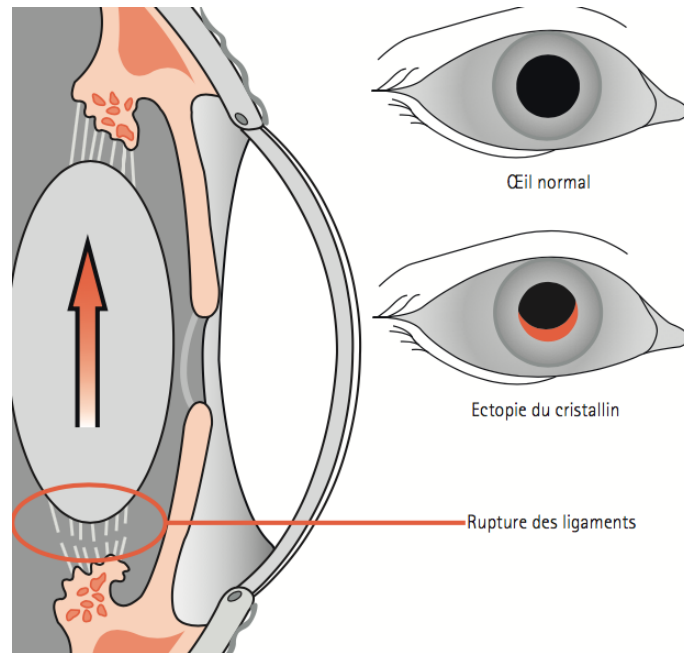


Figure n° 18 : Image illustrant l'ectopie du cristallin^[2]

b. atteintes mineures

Les atteintes mineures concernent:

- une cornée plate,
- un allongement du globe oculaire,
- un iris hypoplasique ou une hypoplasie du muscle ciliaire.^[2]

4) Atteintes pneumologiques

Les atteintes pneumologiques peuvent être expliquées par les anomalies du tissu conjonctif, la présence de bulles à la surface du sommet des poumons mais aussi par l'augmentation du stress mécanique à ce niveau liée à la grande taille des patients.

a. atteintes mineures

Les atteintes pneumologiques sont toutes mineures. On retrouve :

- le pneumothorax spontané c'est-à-dire une apparition spontanée et anormale d'air dans la cavité pleurale. Il est complet lorsque l'ensemble du poumon est décollé de la paroi et

incomplet si le décollement est localisé à une partie du poumon.

Il se manifeste généralement par un essoufflement brutal et une douleur dans la poitrine majorée par l'inspiration.

Le risque de pneumothorax est environ 50 fois plus important chez le sujet Marfan que chez le reste de la population.^[22]

- une bulle apicale (présence d'une bulle d'air au sommet du poumon).^[2]

5) Syndrome d'Apnées du Sommeil

Il s'agit ici d'une atteinte qui ne rentre pas dans le diagnostic mais que l'on retrouve dans le syndrome de Marfan. En effet, des études suggèrent que le syndrome de Marfan serait associé à une fréquence plus élevée de syndromes d'apnées du sommeil. Cela se manifeste par un ronflement, des apnées nocturnes, une fatigue avec un sentiment de sommeil non récupérateur et une somnolence au cours de la journée ainsi que des maux de tête au réveil.

Dans le syndrome de Marfan, cela pourrait être favorisé par une plus grande facilité des voies aériennes supérieures à se fermer et par certaines particularités crânio-faciales. D'autre part, ces apnées pourraient majorer les complications cardiovasculaires et accélérer la progression de la dilatation aortique.

Si un syndrome d'apnées du sommeil est suspecté, il devra être dépisté par la réalisation d'un enregistrement du sommeil (polysomnographie ou polygraphie du sommeil).

Si ce syndrome est confirmé, un appareillage nocturne avec une pression positive continue sera mis en place.^[2]

6) Atteintes dermatologiques

Les atteintes dermatologiques résultent de la dissociation des fibres élastiques de la peau.

a. atteintes mineures

Les atteintes dermatologiques sont des atteintes mineures. Elles comprennent des vergetures hors grossesse et perte de poids ainsi que des hernies récidivantes ou chirurgicales. Ces vergetures sont retrouvées dans les zones où l'élasticité de la peau est mise à contribution : épaules, hanches, bas du dos, seins.^[2]

7) Atteintes orthodontiques

Généralement, les porteurs du syndrome de Marfan ont un palais étroit et creusé dit « en ogive » avec une mâchoire inférieure étroite avec un rétrognathisme.^[3] Les dents n'ont alors pas la place nécessaire pour se disposer correctement.^[2]

8) Atteintes neurologiques

La dure-mère entourant la moelle épinière est, chez les patients Marfan, moins résistante. Elle ne peut alors contenir la pression du liquide céphalo-rachidien et fait saillie en passant entre deux vertèbres ou en agrandissant le canal rachidien.

a. atteintes majeures

Parmi les atteintes neurologiques majeures, on retrouve une ectasie de la dure-mère lombo-sacrée, c'est-à-dire une dilatation de la dure-mère dans cette zone.^[2]

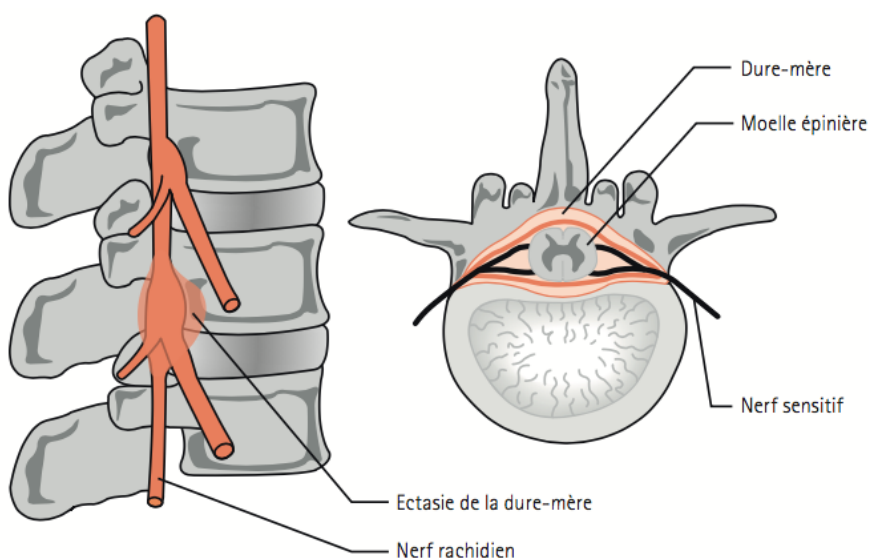


Figure n° 19 : Image illustrant un exemple d'ectasie de la dure-mère^[2]

b. atteintes mineures

Parmi les atteintes neurologiques mineures, on retrouve :

- un méningocèle et/ou élargissement du fourreau dural,
- des kystes radiculaires étagés,

- un amincissement des pédicules,
- une disparition de la graisse péri radiculaire^[2]

9) Atteintes psychologiques

L'atteinte psychologique n'est pas à négliger dans le syndrome de Marfan. En effet, la gravité potentielle, l'origine génétique, la chronicité de cette maladie bouleversent les attentes et les espoirs du patient, de sa famille et de ses proches.

Le patient au cours de sa vie sera amené à culpabiliser, à s'interroger, à angoisser et même à déprimer. Il est important de libérer la parole au sein du couple et avec ses proches.

Les professionnels de santé (médecin, pharmacien, ...) pourront au besoin orienter le patient vers des groupes de soutien, de parole (association de malades) et/ ou vers un psychologue.^[2]

VI- Cas particulier de la grossesse

A) Grossesse physiologique

Physiologiquement, lors d'une grossesse, le système cardiovasculaire de la femme est modifié afin de conserver une bonne hémodynamique tout en faisant face aux besoins vasculaires croissants du système fœto-placentaire. On observe alors une augmentation du débit cardiaque (6L/minute à terme contre 4.5 à 5L/minute chez une adulte non enceinte), grâce à une hausse de la fréquence cardiaque (de 10 à 15 battements de plus par minute en fin de grossesse) et à une vasodilatation artérielle physiologique dès le premier trimestre.

On constate également une augmentation du volume sanguin (30 à 40 % de volume plasmatique et 18 % de volume érythrocytaire supplémentaires en fin de grossesse). La tension artérielle, quant à elle, a tendance à diminuer du premier trimestre jusqu'à un minimum vers 24-28 SA pour ré-augmenter et atteindre la tension artérielle basale à terme.

Enfin, le volume du ventricule gauche augmente.

Lors de l'accouchement, on voit augmenter le débit cardiaque de 15 % et la tension artérielle de 10%.^[5]

B) Grossesse : facteur de risque de dissection aortique

D'une manière générale, la grossesse est un facteur de risque de dissection aortique^[1] car, en plus des variations hémodynamiques, il y a modification de la structure de la paroi aortique par différents mécanismes.

Les oestrogènes diminuent la fixation du collagène dans la média du vaisseau. L'élastine circulante peut dissocier les lames élastiques de l'aorte. La relaxine, hormone sécrétée par les ovaires, le tissu mammaire ou le placenta au cours des semaines qui précèdent l'accouchement, entraîne une diminution de la synthèse du collagène, rendant l'aorte plus fragile.

La grossesse représente donc, au sein de la population générale, une situation à plus haut risque de dissection aortique. Les risques de dilatation importante et de dissection sont maximaux en fin de grossesse, à l'accouchement et dans la semaine suivant l'accouchement.^[5]

C) Grossesse et syndrome de Marfan

Les patientes souffrant d'un syndrome de Marfan voient donc leur risque de dilatation et de dissection aortique d'autant plus augmenté que leur aorte est déjà fragilisée.

Lors d'un accouchement par voie basse, la douleur, l'activité musculaire utérine ainsi que les efforts expulsifs font varier la tension artérielle et la fréquence cardiaque et augmentent le débit cardiaque.

L'analgésie péridurale est intéressante pour ces femmes car en plus des effets antalgiques, celle-ci a une action hypotensive.

Cependant, elle peut être compromise du fait de la possible présence d'ectasie de la dure-mère.

La grossesse peut également augmenter le risque de fuite mitrale ayant pour conséquences une arythmie supra-ventriculaire voire une insuffisance cardiaque.

Pour toutes ces raisons, lors de la grossesse, on étudiera le diamètre aortique mais également l'ensemble de la fonction cardiaque.

Il s'agit d'une grossesse à risque avec une prise en charge particulière que l'on détaillera ultérieurement.

VII- Forme particulièrement grave : le syndrome de Marfan néonatal

Le syndrome de Marfan néonatal (ou SMN) est la forme la plus grave de Marfan.

Il persiste un débat entre les sociétés savantes pour la définition de ce syndrome selon Stheneur et al. (2011).

Il est décrit par la majorité comme diagnostiqué dans les trois premiers mois de vie. Il présente des symptômes particuliers, certains non retrouvés dans la forme classique du

syndrome de Marfan.

Les cas décrits présentent une apparence « sénile » avec une peau très relâchée, des oreilles fripées, une contracture congénitale des membres supérieurs et une arachnodactylie.

L'espérance de vie est en général de 16 mois.

Une étude sur 60 enfants porteurs, menée en 2011 par Stheneur et al., montre que :

- 56 d'entre eux avaient une dilatation aortique,
- 52 une valvulopathie à prédominance mitrale et tricuspide, souvent une polyvalvulopathie avec fuite et insuffisance valvulaire,
- 24 sur 52 enfants avaient une ectopie du cristallin,
- 2 ont présenté une dissection aortique au cours de leur vie,
- 5 sur 56 enfants ont développé un pneumothorax spontané,
- 6 une hernie diaphragmatique,
- 82 % des patients sont décédés avant l'âge d'un an et 89 % avant l'âge de deux ans.^[23]

Les paramètres les plus fréquemment retrouvés associés à un décès plus précoce sont la dilatation aortique, l'insuffisance valvulaire et la hernie diaphragmatique.

Les causes de décès étaient principalement l'insuffisance cardiaque, le décès peropératoire et l'insuffisance respiratoire.

Il semble que les traitements contre l'insuffisance cardiaque ainsi que les interventions de chirurgie réparatrice de la valve mitrale se montrent souvent inefficaces, au vu de la sévérité des atteintes.

Selon cette même étude, il semblerait que la survenue d'un syndrome de Marfan néonatal soit plus fréquemment associée à la présence d'une mutation entre les exons 24 à 32 du gène FBN1.^[5]

VIII- Diagnostic du syndrome de Marfan

A) Orientation

Le syndrome de Marfan peut être suspecté à la suite d'une consultation chez un spécialiste tel que l'ophtalmologue, le rhumatologue ou encore le cardiologue. Une suspicion peut aussi être évoquée à la suite du décès d'un parent par dissection aortique.

Les points d'appel pour le diagnostic sont :

- une histoire familiale de maladie héréditaire de l'aorte thoracique

- un anévrisme aortique ou une dissection avérée ou suspectée
- des caractéristiques squelettiques
- une ectopie du cristallin^[24]

Le patient devra alors être orienté vers un centre de référence Marfan pour y établir un diagnostic.

Le centre de référence national se situe à l'hôpital Bichat à Paris.

Il existe d'autres centres :

- constitutifs qui se situent à Marseille et Toulouse,
- de compétences se trouvant à Bordeaux, Caen, Dijon, La Réunion, Lille, Lyon, Nancy, Nantes, Rennes et Strasbourg.

B) Diagnostic clinique et paraclinique

1) Paroi aortique

La paroi aortique d'un patient atteint de Marfan est histologiquement semblable à la paroi d'un patient porteur d'un anévrisme aortique d'une autre cause. On note la disparition des cellules musculaires lisses, les fibres d'élastine sont fragmentées et l'on observe des zones acellulaires riches en polysaccharides qui représentent des zones de fragilité.

Cependant, le diagnostic du syndrome de Marfan ne peut se faire sur une simple étude histologique de la paroi aortique. D'autres investigations sont nécessaires.

2) Morphotype

Le syndrome de Marfan est une pathologie touchant différents systèmes. Même si le tableau clinique est d'apparence et de sévérité variable, il se traduit par un morphotype caractéristique.

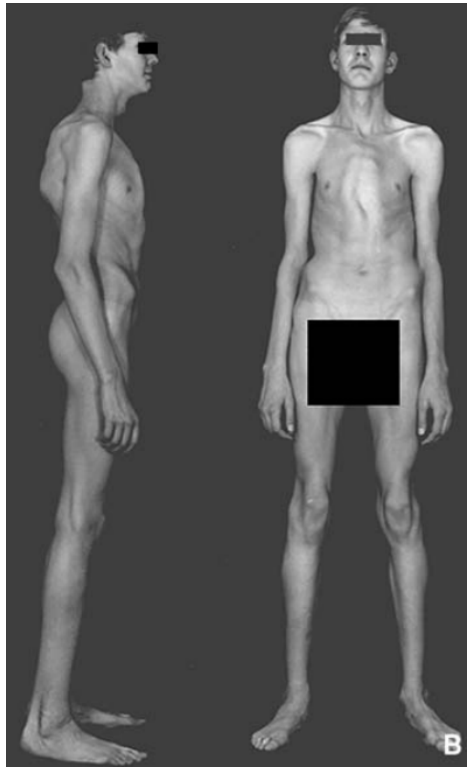


Figure n°20 : Photo d'un patient atteint du syndrome de Marfan ^[18]

Les patients sont de grande taille, en moyenne 175 cm chez la femme et chez l'homme, de grande envergure avec une arachnodactylie.

On retrouve également une hyperlaxité ligamentaire, de possibles déformations scoliotiques et thoraciques ainsi qu'un faciès caractéristique avec un crâne allongé, un visage long et fin, un rétrognathisme, un palais ogival avec un potentiel chevauchement des dents. ^{[18] [2]}

3) Critères de Gand revisités

A ce morphotype caractéristique peuvent être associées des anomalies cardiovasculaires (dilatation de la racine aortique, insuffisance mitrale, dilatation de l'artère pulmonaire,...), ophtalmiques, neuroméningées (ectasie de la dure-mère,...), cutanées (vergetures,...) et pulmonaires.

La classification du syndrome de Marfan a évolué au fur et à mesure des années. Comme vu précédemment, il y a eu d'abord les critères de Berlin puis les critères de Gand.

En 2010, Loeys et Dietz proposent une révision des critères de Gand ^{[1] [20]}, en mettant l'accent sur l'importance des symptômes propres au syndrome de Marfan ; la dilatation de la racine aortique/ la dissection aortique et l'ectopie du cristallin, pour le diagnostic.

Ainsi, la combinaison de ces deux signes peut, à elle seule, confirmer le diagnostic.

Toutes les autres manifestations contribuent à attribuer un « score systémique » qui permet d'établir le diagnostic de la maladie lorsque l'ectopie cristallinienne est absente.

Le score systémique est calculé en nombre de points et peut atteindre un maximum de 20 points.

Dans le syndrome de Marfan, ce score est significatif lorsqu'il est ≥ 7 points.

Il est établi selon le tableau suivant :

Tableau n°2 : tableau reprenant les critères de Gand revisités ^[2]

	1 point	2 points	3 points
<u>Critères squelettiques</u>			
Signes du poignet <u>ET</u> du pouce			X
Signes du poignet <u>OU</u> du pouce	X		
Pectus carinatum		X	
Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	X		
Déformation de l'arrière pied		X	
Pied plat	X		
Protrusion acétabulaire (acétabulum très profondément enfoui dans l'articulation)		X	
Rapport segment supérieur sur segment inférieur réduit ($<0,85$) et rapport envergure sur taille $>1,05$ (distance entre les extrémités des mains avec bras à l'horizontale supérieure à la taille) sans scoliose sévère	X		
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	X		
Extension maximale des coudes réduite	X		
<u>Critères non squelettiques</u>			
Caractéristiques faciales (au moins 3/5) : dolichocéphalie, énophtalmie, fentes palpébrales tombantes, hypoplasie malaire, rétrognathie	X		
Pneumothorax spontané		X	
Vergetures sans cause évidente (grossesse, variations importantes de poids, exercice physique intense)	X		
Prolapsus de la valve mitrale	X		
Ectasie durale		X	
Myopie >3 dioptries	X		

Cette classification accentue le rôle de l'analyse génétique moléculaire dans le diagnostic.

a. absence d'histoire familiale

En l'absence d'histoire familiale connue, quatre cas de figure entraînent le diagnostic du syndrome:

- aorte dilatée avec un Z-score ≥ 2 ou dissection aortique avec ectopie cristalinienne*
- aorte dilatée avec un Z-score ≥ 2 ou dissection aortique avec mutation du gène FBN1
- aorte dilatée avec un Z-score ≥ 2 ou dissection aortique avec score systémique ≥ 7 sans ectopie du cristallin ni mutation du gène FBN1 connue*
- ectopie cristalinienne et mutation du gène FBN1 avec anévrisme aortique connu

*Syndrome de Marfan seulement si absence de signes cliniques atypiques de syndrome de Marfan pouvant évoquer un diagnostic différentiel tels que le syndrome de Loeys Dietz, le syndrome de Shprintzen-Goldberg et la forme vasculaire d'Ehlers Danlos ET après analyse des gènes TGFBR 1 et TGFBR2 ou COL3A1 si besoin.^{[5][2]}

Le Z-score est un calcul incluant l'âge, le sexe et la surface corporelle du sujet grâce à sa taille et son poids, ainsi que le diamètre aortique tubulaire ou au niveau des sinus de Valsalva.

Il est utilisable en pédiatrie comme chez l'adulte mais sera calculé différemment.

Le Z-score est significativement élevé à partir de 2.

Il peut être calculé sur le site marfan.fr où les résultats seront donnés selon Campens (basé sur Campens L et al. 2014), selon Gautier jusqu'à 18 ans (basé sur Gautier M et al. 2010), selon Roman (basé sur Roman M et al. 1989) et selon Devereux (basé sur Devereux R et al 2012).

[26]

b. présence d'histoire familiale

En cas d'histoire familiale, trois cas de figure entraînent le diagnostic:

- ectopie cristalinienne et un membre de la famille atteint du syndrome de Marfan
- score systémique ≥ 7 points et un membre de la famille atteint du syndrome de Marfan*
- aorte dilatée avec un Z-score ≥ 2 chez les plus de 20 ans et ≥ 3 en dessous de 20 ans ou dissection aortique et un membre de la famille atteint du syndrome de Marfan*

*affirmation du diagnostic de syndrome de Marfan seulement si absence de signes cliniques atypiques de syndrome de Marfan pouvant évoquer un diagnostic différentiel tels que le syndrome de Loeys Dietz, le syndrome de Shprintzen-Goldberg et la forme vasculaire d'Ehlers Danlos ET après analyse des gènes TGFBR 1 et TGFBR2 ou COL3A1 si besoin.^{[5][2]}

4) Investigations systématiques

a. échographie

Elle doit être réalisée afin de rechercher :

- une dilatation aortique : pour cela, une mesure des diamètres à des zones standards comme le sinus de Valsalva, la jonction sino-tubulaire, l'aorte ascendante, la crosse aortique, l'aorte thoracique descendante ou encore l'aorte abdominale sera effectuée.

L'interprétation des diamètres se fait en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et du poids du patient.

- une bicuspidie aortique
- un prolapsus valvulaire mitral.^[24]

b. scanner ou IRM de l'aorte

Le personnel médical a recours à ces outils en cas d'anévrysme de l'aorte découvert à l'âge adulte afin de réaliser une évaluation anatomique complète et de rechercher d'autres anévrysmes.^[24]

c. électrocardiogramme (ECG)

Les anomalies de repolarisation, potentiellement associées à un risque d'arythmie, sont recherchées grâce à un électrocardiogramme.^[24]

d. examen ophtalmologique

Il doit être complet. Le fond d'oeil est observé.

Une échographie oculaire avec mesure de la longueur axiale et une kératométrie peuvent être nécessaires pour le diagnostic d'une ectopie du cristallin.^[24]

e. radiographie du rachis entier, de face et de profil

Elle permet la recherche d'une scoliose, d'une anomalie du profil rachidien et d'une protrusion acétabulaire.^[24]

f. dosage de l'homocystéinémie

Il se fait en cas d'absence de forme familiale. Il est important pour le diagnostic différentiel.^[24]

g. arbre généalogique

Il devra être établi par un généticien et/ou un conseiller en génétique.^[24]

5) Investigations optionnelles

a. radiographies du poignet

Elles sont effectuées afin d'évaluer l'âge osseux en cas de grande taille. Cela permettra d'estimer la taille adulte et d'envisager si nécessaire un traitement permettant de freiner la croissance.^[24]

b. scanner ou IRM lombaire

La réalisation d'un scanner ou d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) lombaire peut être pratiquée pour la recherche d'une ectasie de la dure-mère.^[24]

c. tomographie en cohérence optique

Cet examen se fait sur le segment antérieur en cas de subluxation du cristallin et permet de surveiller son évolution.^[24]

C) Différents types de prélèvements

Trois prélèvements peuvent être effectués en vue d'un diagnostic.^[2]

1) Prélèvement sanguin

Il est réalisé afin d'obtenir de l'ADN en vue de réaliser une recherche de mutation.

2) Biopsie cutanée

Elle sera mise en culture afin d'obtenir des fibroblastes.

Ces derniers seront utilisés pour pratiquer :

- une étude de la production de fibrilline 1 par les fibroblastes

- une extraction de l'ADN pour rechercher des mutations
- une extraction de l'ARN et/ou de protéines pour étudier les effets de la mutation

3) Pièce anatomique

Elle est prélevée au cours d'une intervention chirurgicale. Il s'agit le plus souvent d'un fragment de l'aorte.

Sur cette pièce seront réalisés différentes interventions et examens :

- examen histologique afin d'évaluer la qualité de l'aorte
- congélation immédiate et études ultérieures de structures et les composants particuliers du tissu conjonctif
- traitement immédiat pour mise en culture des cellules musculaires lisses et des fibroblastes de la paroi de l'aorte.

D) Diagnostic différentiel

Il existe de nombreuses maladies héréditaires du tissu conjonctif dont certaines présentent des signes cliniques proches de ceux du syndrome de Marfan.

Il est cependant nécessaire de les différencier car ils n'ont pas la même implication pronostique ni la même prise en charge. La morbidité ainsi que les conséquences psychosociales ne sont pas les mêmes.^[2]

Ces maladies peuvent être classées en deux catégories :

- d'abord, les formes incomplètes ou « frustres » du syndrome de Marfan. Le patient présente alors un ou plusieurs critères du syndrome mais pas assez pour poser le diagnostic.
- puis, les « syndromes associés », plus spécifiques, dont les symptômes ne recouvrent qu'en partie ceux du syndrome de Marfan.^[19]

Tableau n°3 : Tableau reprenant les formes apparentées au syndrome de Marfan^[19]

Formes « frustes » ou apparentées		
Pathologie	Points communs avec le syndrome de Marfan	Différences marquantes avec le syndrome de Marfan
Anévrisme aortique thoracique familial	- transmission dominante - dilatation et dissection de la partie proximale de l'aorte - suivi cardiovasculaire identique	
Prolapsus familial de la valve mitrale ou syndrome de Barlow	- transmission autosomique dominante - mêmes précautions prophylactiques (prise d'antibiotiques avant toute intervention invasive)	
Phénotype MASS	- prolapsus de la valve mitrale - dilatation aortique - signes squelettiques : scoliose, pectus, hyperlaxité ligamentaire - vergetures - mutation du gène FBN1	- absence d'ectopie du cristallin - diamètre de l'Aorte ne progresse pas avec l'âge
Homocystinurie	- ectopie familiale du cristallin - traits squelettiques	- étiologie : désordre métabolique - troubles du développement cérébral, retard mental - transmission récessive
Syndrome de Weill-Marchesani	- ectopie familiale du cristallin	- petite taille, mains et pieds courts - transmission récessive
Syndrome de Stickler ou arthro-ophtalmopathie héréditaire progressive	- transmission dominante - signes oculaires : myopie, décollement rétine, etc.. - atteintes squelettiques : hyperlaxité ligamentaire	- surdité

Tableau n°4 : Tableau reprenant les syndromes associés au syndrome de Marfan^[19]

Syndromes associés		
Pathologie	Points communs avec le syndrome de Marfan	Différences marquantes avec le syndrome de Marfan
Syndrome de Beals ou arachnodactylie congénitale	- même symptômes squelettiques	- forme anormale de l'oreille - mutation gène FBN2
Syndrome de type marfanoïde	- hypotonie - pieds plats - pectus excavatum - palais ogival - grande taille	- transmission récessive - retard mental et psychomoteur
Syndrome d'Ehlers-Danlos	- anomalie du tissu conjonctif : articulation, peau, artères, intestins, yeux, coeur, vessie touchés	
Pseudo-syndrome de Marfan ou syndrome de Dinno Shearer Weisskopf	- palais ogival avec dents mal implantées - arachnodactylie - ectopie du cristallin - transmission dominante	- macrocéphalie - fente du palais - voûte crânienne épaisse
Syndrome de Loeys Dietz	- mutation TGFBR1 ou TGFBR2 - anévrysmes de l'aorte avec risque de dissection	- absence d'ectopie cristallinienne - hypertélorisme, lèvre bifide, fente palatine, craniosynostose - pied bot, malformation cervicale - peau translucide, cicatrices dystrophiques - tortuosité aortique et des vaisseaux du cou
Syndrome de Shprintzen-Goldberg	- mutation du gène FBN1 - traits squelettiques de type Marfan - transmission dominante	- crâniosténose - retard mental
Syndrome d'Hajdu-Cheney	- atteinte du tissu conjonctif - atteintes squelettiques ressemblantes	- ulcérations des paumes de mains et plantes des pieds - destruction progressive des os

E) Recherche génétique

En France, des tests génétiques ne peuvent être entrepris qu'à l'issue d'un « conseil génétique », au cours duquel un spécialiste explique les bases scientifiques de la démarche, ses limites techniques et éthiques et l'incertitude sur les résultats.

A la suite de cela, le consentement écrit sera recueilli. Il est obligatoire avant toute recherche génétique.

1) technique « NGS »

Dans une famille, la mutation responsable sera recherchée. Pour cela, une vingtaine de gènes pouvant contenir des mutations responsables du syndrome de Marfan seront séquencés par la

technique « NGS » ; « Next Generation Sequencing ».

Le premier gène analysé est le gène FBN1 qui sera comparé à la référence. Si la comparaison est négative, les autres gènes seront comparés.

Cette analyse prend plusieurs mois. Toutefois, lorsque la mutation familiale est identifiée, il sera facile et rapide de faire la recherche sur les autres membres de la famille.^{[24][27]}

2) analyse de liaison

Dans certaines situations, aucune mutation n'est mise en évidence dans les gènes connus.

Si la famille est assez grande, une analyse dite de liaison pourra être mise en place. Une collaboration de plusieurs individus sains et affectés de la famille est nécessaire. Le nombre sera déterminé par le généticien en fonction des données familiales.

Cette analyse utilise des marqueurs génétiques situés au sein et de part et d'autre du gène FBN1.

En effet, le gène FBN1 possède plusieurs séquences codantes que l'on appelle les exons séparées par des parties non codantes appelées les introns variant d'un individu à l'autre.

Ces variations servant de marqueurs sont présentes chez les personnes affectées de la famille et absentes chez les individus indemnes et devront être recherchées.

Si ces marqueurs sont retrouvés chez une personne examinée, cela signifie qu'elle a hérité du gène anormal.^[24]

3) résultat

Une analyse génétique positive ne suffit pas à poser un diagnostic. Un examen clinique sera réalisé afin de confirmer la présomption.

Une analyse négative permet en revanche d'éliminer le diagnostic dans une famille pour laquelle la mutation en cause est connue.

Dans le cas d'une mutation de novo, le dépistage ne sera réalisé qu'en présence de signes cliniques avérés.^[27]

F) Annonce du diagnostic et conseils en génétique

Sauf si le patient exprime par écrit son vœu d'être tenu dans l'ignorance, l'annonce du

diagnostic doit se faire de manière écrite et orale, de façon claire et appropriée.

Lors de cette annonce, plusieurs choses devront être expliquées : les signes cliniques que le patient présente et les conséquences plus ou moins graves de son syndrome.

Le patient apprendra également que sa maladie est définitive, transmissible à sa descendance et nécessite un suivi médical régulier.

Certaines activités lui seront interdites.

Les réactions lors de cette annonce mêlent un état de choc, du déni, de la peur avec un sentiment de perte de sécurité, de la frustration et parfois même une dépression.

Certaines personnes sont soulagées de mettre un nom sur leur mal.

Le patient devra avertir les membres de sa famille du diagnostic.

Après l'annonce, un temps est nécessaire pour « s'habituer » à la maladie d'un point de vue social, affectif, émotionnel et économique.

Dans tous les cas, l'annonce du diagnostic a un fort retentissement psychologique.^[2]

Partie 2 : Prise en charge thérapeutique du syndrome de Marfan

Une fois le diagnostic posé de façon certaine et annoncé au patient, il est important de mettre en place une prise en charge multidisciplinaire qui repose sur un triptyque : la prévention, la surveillance et les interventions.

Cela implique donc l'intervention de plusieurs professionnels de santé à tous les stades de la prise en charge.

I- Prévention des complications du syndrome de Marfan

La prévention est primordiale dans le Syndrome de Marfan car elle permet d'augmenter l'espérance de vie du patient mais aussi sa qualité de vie. Elle permet également de retarder certaines interventions voire, dans le meilleur des cas, de ne pas y avoir recours.

Cette prévention est faite selon l'âge du patient, de son atteinte et de la sévérité de celle-ci.

A) Prise en charge pharmacologique à visée cardiologique

1) Objectifs

En cas d'atteinte cardiaque, la prévention passe majoritairement par une prise en charge médicamenteuse. L'objectif est de limiter la dilatation aortique et d'améliorer le Z-score.

Si le patient doit avoir recours à une intervention chirurgicale et que ses valves n'ont pas pu être préservées, le traitement par anticoagulants aura aussi un rôle préventif dans la possible complication thrombo-embolique d'une valve mécanique.

2) Professionnels de santé impliqués

Les professionnels de santé impliqués en première ligne sont le cardiologue et l'angiologue.

Ils mettent en place le traitement adapté au patient et peuvent diagnostiquer un anévrysme vasculaire.

Le pharmacien qu'en a lui, permet une aide au suivi.

3) Thérapeutiques

a. les β -bloquants

Ils sont actuellement utilisés hors AMM, en prévention de la dilatation aortique du syndrome de Marfan.

Leur utilité est établie dans le syndrome de Marfan que l'aorte soit dilatée ou non. Il faudra les poursuivre même après une chirurgie aortique.

Une étude initiale a été réalisée avec le propranolol mais on utilise également, sans étude spécifique, le bisoprolol. Ces deux molécules sont hydrosolubles donc entraînent moins d'effets indésirables.^[28]

La dose recommandée est de 10 mg de bisoprolol en une prise chez l'adulte.

Chez l'enfant, la dose dépend du poids et de la tolérance. Généralement, on débute à 1,25 mg par jour pour le bisoprolol.^[24]

- Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un β -bloquant cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une activité faible pour les récepteurs β_2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs β_2 intervenant dans la régulation métabolique.

Cette molécule entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène. Les résistances périphériques initialement élevées diminuent.^[29]

- Effets indésirables

Parmi les principaux effets indésirables, on retrouve :

- une bradycardie,
- des vertiges et des céphalées,
- des sensations de froid ou d'engourdissement des extrémités, une hypotension,
- des troubles généraux avec de l'asthénie et de la fatigue^[29]

- Contre-indications

Les contre-indications d'un tel traitement sont :

- insuffisance cardiaque aiguë, épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque , nécessitant un traitement inotrope,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculoventriculaires des 2ème et 3ème degrés,

- maladie du sinus,
- bloc sino-auriculaire,
- bradycardie symptomatique,
- asthme sévère,
- etc..^[29]

- Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris le matin avant, pendant ou après le petit déjeuner.

Ils doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.^[29]

- Interactions médicamenteuses

Parmi les interactions contre-indiquées, on retrouve les antagonistes calciques (vérapamil et diltiazem) avec un effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire, les médicaments antihypertenseurs à action centrale (clonidine) et autres.^[29]

- Grossesse

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/ nouveau-né.

Cette classe thérapeutique diminue la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce.

Des effets indésirables comme l'hypoglycémie et la bradycardie peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né.

La poursuite de son utilisation lors de la grossesse se fera avec accord de l'obstétricien.^[29]

b. inhibiteurs calciques

Ils sont utilisés en prévention de la dilatation aortique du syndrome de Marfan, hors AMM, en cas :

- de contre-indication aux β -bloquants ; en cas d'asthme sévère le plus souvent.
- de mauvaise tolérance aux β -bloquants ; effets indésirables type fatigue ou bronchospasme trop prononcés.

Il faut cependant noter que l'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de ces alternatives dans ce cas.

La molécule utilisée est le vérapamil. La dose recommandée est de 240 mg par jour chez l'adulte et de 1 à 3 mg/kg/dose en 2 ou 3 prises par jour chez l'enfant à partir de 5 ans.^[24]

- Mécanisme d'action

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique qui diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier les mouvements des autres ions. Cela aura pour effet de ralentir la vitesse de conduction, de diminuer la contractilité du myocarde et de baisser la pression artérielle.^[29]

- Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont de plusieurs types :

- sensations vertigineuses et céphalées.
- bradycardie ou palpitations/tachycardie.
- flush, hypotension.
- constipation, nausées et douleurs abdominales.
- œdème périphérique et fatigue.^[29]

- Contre-indications

Le vérapamil ne doit jamais être utilisé en cas de :

- hypersensibilité à la substance active et aux excipients,
- blocs auriculo-ventriculaires du 2ème et 3ème degré non appareillés,
- choc cardiogénique,
- insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite,
- hypotension artérielle,
- dysfonctions sinusales,
- etc ...^[29]

- Mode d'administration

Le vérapamil doit être pris avec une quantité suffisante de liquide de préférence pendant ou

juste après le repas.^[29]

- Interactions médicamenteuses

Le vérapamil est contre-indiqué avec :

- le dantrolène en perfusion par mesure de prudence car des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés chez l'animal,
- le millepertuis car on a une réduction importante des concentrations en vérapamil avec risque de perte de son effet thérapeutique,
- l'ivabradine car on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et donc une augmentation de ses effets indésirables.^[29]

- Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du vérapamil. Il n'existe cependant pas de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique.

En conséquence, par mesure de précaution, son utilisation pendant la grossesse ne se fera qu'avec accord du gynécologue.^[29]

c. autres traitements préventifs : quelques études comparatives

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'ont pas montré d'efficacité chez l'homme malgré des résultats prometteurs chez l'animal.

Les sartans ont montré une efficacité mais ils ne sont pas encore inclus dans les protocoles de soins.

i. losartan VS atenolol

Une étude comparant le losartan et l'atenolol, menée par Lacro et al. est effectuée de janvier 2007 à février 2011.^[30]

Il s'agit d'une étude randomisée chez 608 enfants et jeunes adultes de 6 mois à 25 ans avec un syndrome de Marfan présentant une dilatation de l'aorte avec un Z-score de 3.

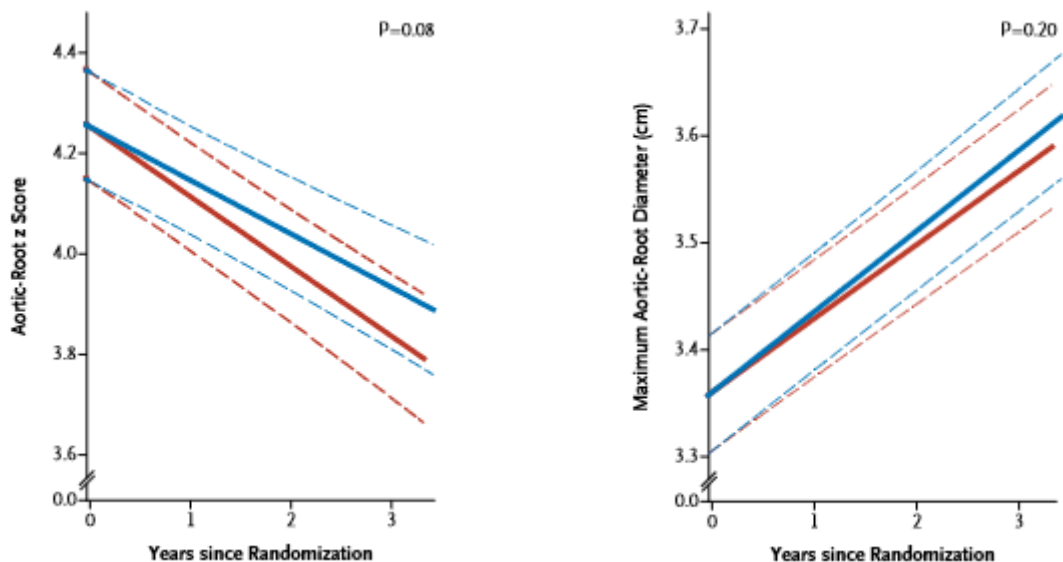


Figure n°21 : Graphes montrant l'évolution du Z-score et du diamètre de l'aorte en fonction du temps (années) pour le losartan (en bleu) et l'atenolol (en rouge) ^[30]

Les résultats de cette étude montrent une diminution du degré de la dilatation de l'aorte par rapport à la surface du corps avec l'ensemble des traitements. Par contre, il n'y a pas d'efficacité accrue d'un traitement par rapport à un autre.

ii. losartan VS placebo

Une étude randomisée en double aveugle, comparant le losartan avec un placebo, est menée par Milleron et al. de Septembre 2008 à Mars 2011 sur 303 patients atteints par le syndrome de Marfan.^[31]

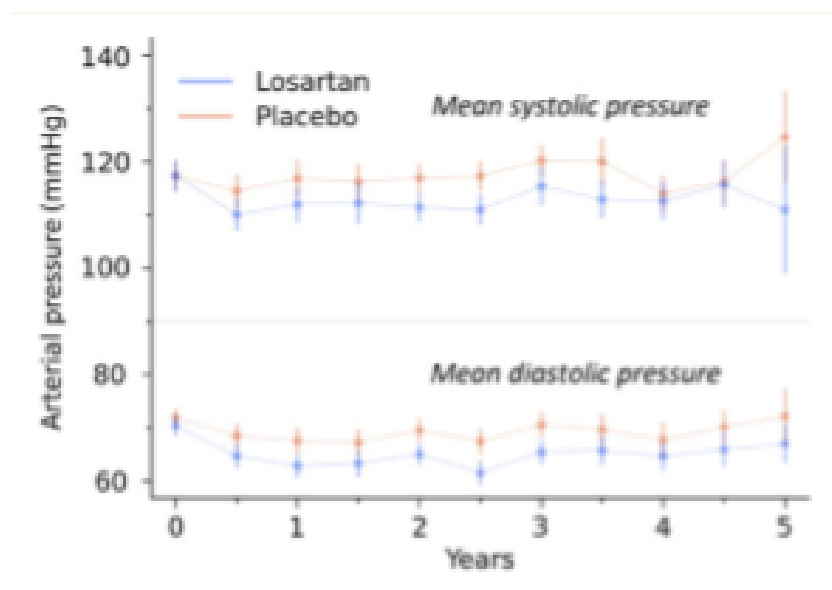


Figure n°22 : Graphe montrant l'évolution de la pression artérielle en fonction du temps (années) pour le losartan (en bleu) et un placebo (en rouge)^[31]

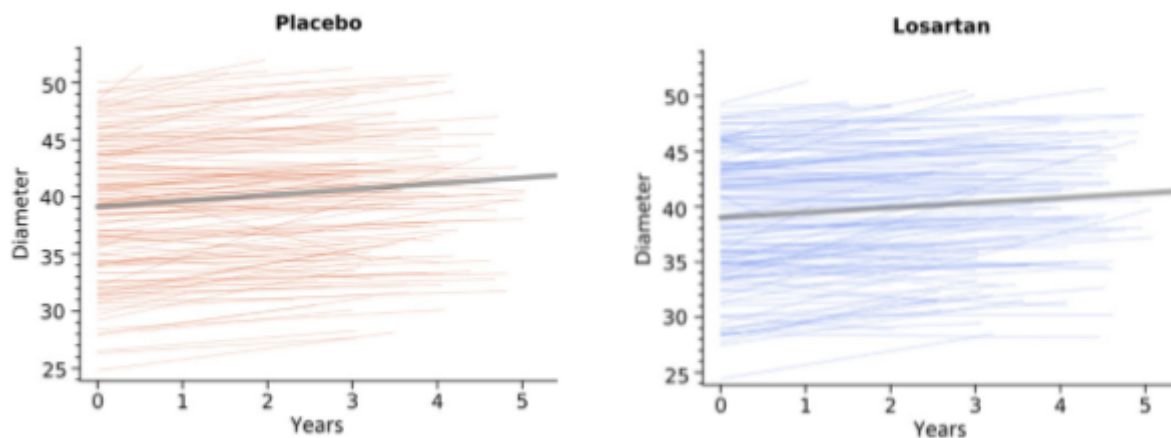


Figure n°23 : Graphes montrant l'évolution du diamètre de l'aorte en fonction du temps (années) pour le losartan (en bleu) et un placebo (en rouge).^[31]

Les résultats de cette étude montrent que le losartan permet une diminution de la pression artérielle mais ne limite pas la dilatation de l'aorte.

iii. irbesartan VS placebo

Une étude randomisée en double aveugle, comparant l'irbesartan avec un placebo, est menée par Mullen et al. de mars 2012 à mai 2015 sur 192 patients atteints du syndrome de Marfan âgés de 6 à 40 ans.^[32]

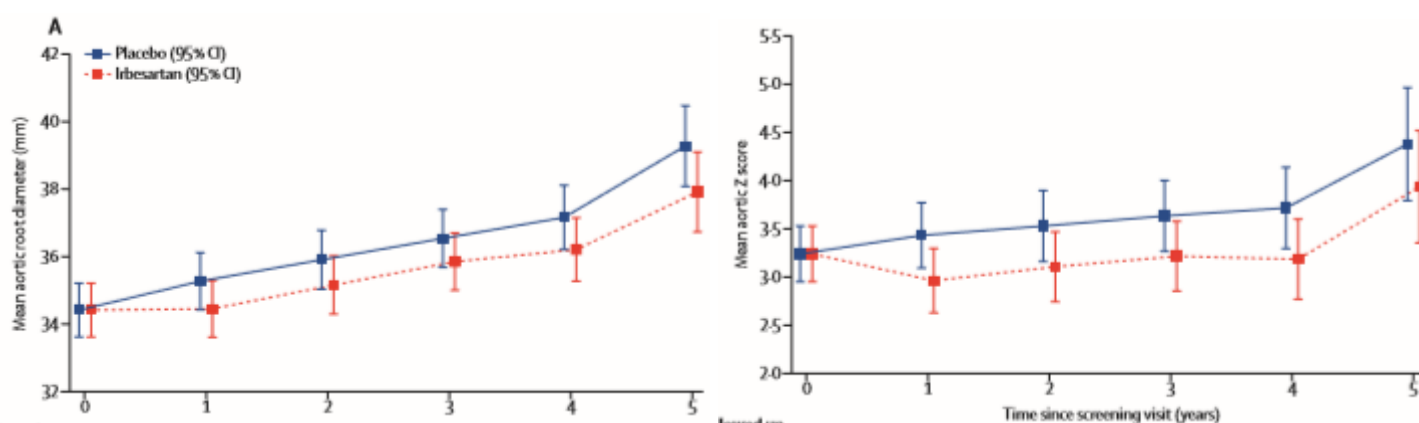


Figure n°24 : Graphes montrant l'évolution du diamètre de l'aorte et du Z-score en fonction du temps (années) pour l'irbesartan (en rouge) et un placebo (en bleu)^[32]

Les résultats de cette étude montrent que l'irbesartan entraîne une diminution du diamètre de l'aorte ainsi qu'une diminution du Z score et peut ainsi réduire l'incidence des complications de l'aorte du syndrome de Marfan.

d. traitements anticoagulants

Ils sont utilisés chez les patients Marfan porteurs d'une valve mécanique.

Suite à une étude, il a été montré que les anticoagulants oraux directs ne peuvent pas être utilisés chez ces patients.^[33] Le traitement se fera donc par anti-vitamines K (AVK). Cependant, depuis le 1^{er} décembre 2018, le PREVISCAN[®] (fluindione) est devenu une contre-indication à l'initiation du traitement anticoagulant en raison d'effets indésirables immunoallergiques rares mais très sévères.

Les AVK disponibles sont donc la Warfarine (COUMADINE[®]) et la Acénocoumarol (SINTROM[®]).

- Mécanisme d'action

La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide γ -carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) ainsi que deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus γ -carboxyglutamiques.

Les AVK interviennent donc au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Ils ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.^[29]

- Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hémorragie. Cependant, plusieurs systèmes peuvent être touchés comme :

- l'apparition de saignement gingival, l'émission de selles sanglantes et le saignement rectal,
- l'épistaxis et l'hémoptysie,
- les saignements vaginaux et les ménorragies,
- les ecchymoses et les pétéchies.

On retrouve également des manifestations immuno-allergiques avec l'apparition de prurit et

de rash, des affections musculosquelettiques avec des arthralgies isolées^[29]

- Contre-indications

Les AVK sont contre-indiqués en cas d' :

- hypersensibilité à la substance active et aux excipients,
- hypertension maligne,
- insuffisance hépatique sévère.^[29]

- Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau en une prise par jour.

Il est préférable d'effectuer la prise le soir afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.^[29]

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

- Interactions médicamenteuses

Parmi les interactions contre-indiquées, on retrouve :

- l'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire et antalgique soit au-delà de 500 mg par jour jusqu'à 1000 mg jusqu'à 3 fois par jour chez l'adulte,
- Miconazole (inhibiteur enzymatique) avec des hémorragies imprévisibles,
- Millepertuis avec une diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK et donc une diminution de son efficacité.^[29]

- Grossesse

L'exposition aux AVK pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque de malformations congénitales majeures, des hémorragies fœtales et/ ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale.

Les AVK sont donc contre-indiqués chez la femme enceinte excepté chez les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique avec un risque élevé thromboembolique et pour

lesquelles les bénéfices potentiels des AVK peuvent l'emporter sur les risques.^[29]

B) Prise en charge rhumatologique

1) Objectifs

Les objectifs de cette prise en charge sont de préserver le capital osseux du patient, de limiter ses douleurs mais aussi de corriger des troubles de la stature afin de prévenir certaines douleurs et éviter une intervention chirurgicale.

Cette prise en charge permet aussi de faciliter le quotidien du patient toujours dans le souci d'améliorer sa qualité de vie.

Cette prise en charge est aussi bien médicamenteuse que mécanique.

2) Professionnels de santé impliqués

Les professionnels de santé impliqués en première ligne sont le rhumatologue, l'orthopédiste et le médecin de médecine physique et de réadaptation mais aussi des professionnels de santé paramédicaux comme le kinésithérapeute, le/la psychomotricien/cienne et l'ergothérapeute.

3) Thérapeutiques

a. apport vitamine D et calcium

Chez les patients atteints du syndrome de Marfan, la conservation du capital osseux est très importante.

Chez les enfants et adolescents, on met en place une supplémentation en vitamine D.

En raison d'un risque d'ostéopénie, des apports optimaux en calcium via l'alimentation, doivent être assurés. La pratique d'une activité physique régulière est recommandée afin d'acquérir un bon capital osseux.

Chez l'adulte, la masse osseuse est entretenue par des règles hygiéno-diététiques : alimentation équilibrée, limitation des toxiques et pratique d'une activité physique régulière adaptée.

A la ménopause, une ostéodensitométrie est réalisée afin d'évaluer le statut osseux.

Selon le résultat, un traitement hormonal de la ménopause sera envisagé au cas par cas.^[24]

b. traitement freinateur de la croissance

Parfois, un pronostic de taille finale très élevée est posé. Une consultation est alors indispensable dans un centre pédiatrique spécialisé afin d'évaluer ce pronostic de façon plus précise et envisager un traitement si possible. L'utilisation de traitement par oestrogène ou somatostatine retard est discutée uniquement avec des équipes spécialisées, en concertation avec le patient et sa famille.

Une grande taille n'est pas en soi un handicap sauf si elle devient exceptionnelle et affecte les rapports sociaux ou affectifs en particulier chez les femmes même si actuellement la tolérance de grande taille a évolué dans notre société.

Cependant, ces traitements n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge du patient Marfan et donc la tendance actuelle est de ne pas intervenir. [2]

c. prise en charge de la douleur [35]

i. antalgiques non opioïdes : palier I

Paracétamol [29]

Le paracétamol est l'antalgique de référence. Il est utilisé en première intention en cas de douleurs.

- Mécanisme d'action

Cette molécule a une action antipyrétique et antalgique.

- Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol a une excellente tolérance, en particulier digestive. De rares manifestations cutanées allergiques et une thrombopénie sont possibles. Il existe cependant une toxicité hépatique.

- Contre-indications

Les contre-indications sont une allergie et l'insuffisance hépatique sévère.

- Mode d'administration et posologie

Le paracétamol existe sous différentes formes :

- comprimé
- gélule
- poudre pour suspension buvable
- solution buvable
- suppositoire

Tableau n°5 : posologie du paracétamol^[29]

	Adulte (> 50 kg)	Enfant
Dose max/ prise	1000 mg	15 mg/kg/prise
Dose max/ 24H	3000 mg (4000 mg si douleurs plus intenses)	60 mg/kg/j sans dépasser 3000 mg/j

- Interactions médicamenteuses

Il existe une précaution d'emploi avec les AVK, si le paracétamol est utilisé à la dose de 4 g/ j pendant au moins 4 jours de suite, entraînant une augmentation de l'INR et donc une augmentation du risque hémorragique.

- Grossesse

Le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible pour soulager les symptômes.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS^[29]

Il existe une classification des AINS.

Tableau n°6 : Classification des AINS

Classes	Molécules
AINS arylcarboxyliques	<u>Acide arylpropionique</u> Ibuprofène Kétoprofène Acide tiaprofénique Flurbiprofène Naproxène <u>Acide phénylacétique</u> Diclofénac
AINS dérivés oxicams	Meloxicam Piroxicam Ténoxicam
AINS anthraniliques	Acide niflumique Acide méfénamique
Autres AINS	<u>Inhibiteurs sélectifs de COX2 (Coxibs) :</u> Célécoxib Etoricoxib

- Mécanisme d'action

Les AINS ont des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire liées à une inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'inhibition de la COX1 ou COX2.

- Effets indésirables

Aux posologies recommandées par voie orale et pour une durée courte, les effets indésirables sont rares et bénins.

Les plus fréquents sont digestifs avec une dyspepsie, une gastralgie et des nausées.

Les effets indésirables les plus graves sont favorisés par de fortes doses ou l'association de plusieurs AINS. On retrouve notamment l'hémorragie digestive. Très exceptionnellement mais gravissimes, on trouve les nécrolyses épidermiques toxiques et également l'insuffisance rénale.

Les AINS peuvent aggraver certaines infections.

Plus généralement, il existe des effets indésirables liés à leur mécanisme d'action

Parmi eux, on trouve :

- un bronchospasme
- une insuffisance rénale fonctionnelle
- une neurotoxicité avec céphalées, vertiges, ototoxicité
- retard à l'accouchement
- accidents cardiaques

- Contre-indications

Les contre-indications sont :

- hypersensibilité
- insuffisance rénale et hépatique sévères
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée
- ulcère duodénal en évolution
- 6ème mois de grossesse et allaitement

- Modes d'administration et posologies

Tableau n°7 : Mode d'administration et posologies des AINS arylcarboxyliques [29]

	Ibuprofène	Kétoprofène	Ac. tiaprofénique	Flurbiprofène	Naproxène	Diclofénac
Mode d'administration	<u>Voie orale :</u> - solution buvable (utilisable à partir de 3 mois jusqu'à 12 ans ou 30 kg) - comprimé, capsule molle, gélule, poudre pour suspension buvable <u>Voie locale :</u> - gel (réservé à l'adulte de plus de 15 ans)	<u>Voie orale :</u> - comprimé LP ou non, gélule - sirop (à partir de 6 mois jusqu'à 11 ans) <u>Voie injectable :</u> - injectable intramusculaire <u>Voie rectale :</u> - suppositoire (à partir de 15 ans)	<u>Voie orale :</u> - comprimé (à partir de 15 kg soit environ 4 ans)	<u>Voie orale :</u> - comprimés - gélule LP	<u>Voie orale :</u> - comprimé (à partir de 25 kg)	<u>Voie orale :</u> - comprimés LP ou non (utilisable chez l'enfant à partir de 6ans) - sachet dose (à partir de 15ans) <u>Voie rectale :</u> suppositoires (à partir de 15ans) <u>Voie locale :</u> - gel (non recommandé chez l'enfant) - emplâtres (non recommandé chez l'enfant)
Dose max/ prise Adulte	<u>Voie orale :</u> 400 mg	<u>Voie orale/ injectable :</u> 100-200 mg <u>Voie rectale :</u> 100 mg	200 mg	<u>Non LP :</u> 100 mg <u>LP :</u> 200 mg	750 mg	100 mg
Dose max/ 24H Adulte	<u>Voie orale :</u> 1200 mg <u>Voie locale :</u> 1 application 3 fois par jour	<u>Voie orale/ injectable :</u> 200 mg/j en 1 à 2 prises <u>Voie rectale :</u> 200 mg	600 mg	300 mg	1100 mg	150 mg
Dose max/ prise Enfant	7,5 mg/ kg	0,5 mg/kg	50-100 mg	contre-indiqué	275 mg	25mg à partir de 6 ans 50mg à partir de 12ans
Dose max/ 24H Enfant	20 à 30 mg/ kg/j	2 mg/kg/j	10 mg/kg/j	contre-indiqué	10 mg/ kg/jour	2 à 3 mg/kg/jour, à répartir en 2 ou 3 prises

Tableau n° 8 : Mode d'administration et posologies des AINS dérivés oxicams [29]

	Meloxicam	Piroxicam	Tenoxicam
Mode d'administration	<u>Voie orale :</u> - comprimé <u>Voie injectable :</u> - injectable en IM	<u>Voie orale :</u> - comprimé (sécable, effervescent, orodispersible), gélule <u>Voie injectable :</u> - injectable IM <u>Voie rectale :</u> - suppositoire <u>Voie locale :</u> - gel	<u>Voie orale :</u> - comprimé
Dose max/ prise Adulte	7,5 à 15 mg	20 mg	20 mg
Dose max/ 24H Adulte	15 mg	20 mg	20 mg
Dose max/ prise Enfant	contre-indiqué	contre-indiqué	contre-indiqué
Dose max/ 24H Enfant	contre-indiqué	contre-indiqué	contre-indiqué

Tableau n°9 : Mode d'administration et posologies des AINS anthraniliques et pyrazolés [29]

	Ac. niflumique/morniflumate	Ac. méfénamique
Mode d'administration	<u>Voie orale :</u> - gélule (à partir de 12 ans) <u>Voie rectale :</u> - suppositoire (à partir de 6 mois) <u>Voie locale :</u> - gel	<u>Voie orale :</u> - gélule (à partir de 12 ans)
Dose max/ prise Adulte	<u>Voie rectale :</u> 700 mg <u>Voie orale :</u> 250 - 500 mg	500 mg
Dose max/ 24H Adulte	<u>Voie rectale :</u> 1400 mg <u>Voie orale :</u> 1500 mg	1500 mg en 3 prises
Dose max/ prise Enfant	<u>Voie rectale :</u> <i>de 6 à 30 mois :</i> 200 mg soit ½ suppositoire <i>de 30 mois à 12 ans :</i> 400 mg soit 1 suppositoire <u>Voie orale :</u> 250mg à partir de 12 ans	contre-indiqué
Dose max/ 24H Enfant	<u>Voie orale :</u> 750mg (à partir de 12ans) <u>Voie rectale :</u> <i>de 6 à 30 mois :</i> 400 mg en 2 prises <i>de 30 mois à 12 ans :</i> 400 mg par 10kg de poids sans dépasser 3 suppositoires par jour	contre-indiqué

Tableau n°10 : Mode d'administration et posologies des autres AINS ^[29]

	Célécoxib	Etoricoxib
Mode d'administration	<u>Voie orale</u> : gélule	<u>Voie orale</u> : comprimé
Dose max/ prise Adulte	200 mg	30 - 60 mg
Dose max/ 24H Adulte	400 mg en 2 prises	60 mg
Dose max/ prise Enfant	contre-indiqué	contre-indiqué
Dose max/ 24H Enfant	contre-indiqué	contre-indiqué

- Interactions médicamenteuses

Pour les AINS, on retrouve des associations déconseillées avec :

- les AVK, les héparines non fragmentées et les héparines de bas poids moléculaire à dose curative car on a une augmentation du risque hémorragique
- le Méthotrexate à une dose supérieure à 20mg/semaine car cela majore l'hémato-toxicité du Méthotrexate
- les salicylés à dose anti-inflammatoire et antalgique, soit au-delà de 500 mg par jour jusque 1000 mg jusque 3 fois par jour chez l'adulte, car on majore le risque d'ulcère et d'hémorragie digestive
- le Lithium car cela augmente le risque d'intoxication au lithium.

- Grossesse/ Allaitement

Les AINS sont formellement contre-indiqués, même en prise ponctuelle, au-delà de 24 semaines d'aménorrhée, en raison du risque d'atteintes rénales et cardio-pulmonaires qui peuvent être irréversibles voire mortelles pour le fœtus.

La prise pendant le 2ème trimestre, en particulier si elle est prolongée, est fortement déconseillée car elle peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale.

Néfopam^[29]

Le néfopam a une action centrale et possède une AMM dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment postopératoires.

- Mécanisme d'action

Il s'agit d'un analgésique central non morphinique. Il n'a pas d'action anti-inflammatoire ou antipyrétique.

- Effets indésirables

Parmi les effets indésirables fréquents, on retrouve :

- somnolence
- vertiges
- tachycardie, palpitations
- nausée avec ou sans vomissements
- bouche sèche
- rétention urinaire
- hyperhidrose

- Contre-indications

Les contre-indications sont :

- enfant de moins de 15 ans
- convulsions ou antécédents de troubles convulsifs
- risque de glaucome par fermeture de l'angle
- troubles urétr prostatiques

- Modes d'administration et posologies

Cette molécule n'est commercialisée que sous forme injectable (IM ou IV) mais est parfois administrée, hors AMM, par voie orale.

Tableau n°11 : Mode d'administration et posologies du néfopam^[29]

Mode d'administration	Voie injectable : IM ou IV Voie orale : sur un sucre
Dose max/ prise Adulte	20 mg
Dose max/ 24H Adulte	120 mg/ 24H
Dose max/ prise Enfant	contre-indiqué
Dose max/ 24H Enfant	contre-indiqué

- Interactions médicamenteuses

Il existe une association déconseillée avec la prise d'alcool entraînant une majoration de l'effet sédatif.

- Grossesse

En l'absence d'étude et par mesure de prudence, il ne faut pas le prescrire pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

ii. Antalgiques opioïdes faibles : pallier II

Codéine, Dihydrocodéine^[29]

Ce sont des antalgiques morphiniques purs de faible activité correspondant à 1/10ème de la morphine par voie orale et 20 fois l'aspirine.

Ces molécules sont parfois associées au paracétamol.

Elles possèdent une activité antitussive par dépression des centres bulbaires. Leur durée d'action est d'environ 4 heures.

On les utilise dans les douleurs modérées à intenses non soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène seul.

- Mécanisme d'action

Ce sont des agonistes purs des récepteurs μ aux opiacés.

Ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques opioïdes liés à une protéine G induisant deux effets distincts sur les neurones :

- fermeture des canaux calciques entraînant une diminution de la libération du neuromédiateur
- hyperpolarisation entraînant une inhibition des neurones post-synaptiques en ouvrant les canaux potassiques.^[34]

- Effets indésirables

On retrouve principalement :

- constipation
- nausées, vomissements
- somnolence
- dépendance

- Contre-indications

Les contre-indications sont l'insuffisance respiratoire, l'asthme, l'allaitement et l'enfant de moins de 12ans.

Il y a aussi une contre-indication dans le cas d'un sevrage aux opiacés.

- Mode d'administration et posologies

Pour les douleurs, la voie utilisée est la voie orale avec des comprimés à libération prolongée.

Tableau n°12 : Posologies de la codéine et dihydrocodéine^[29]

Dose max/ prise Adulte	60 mg
Dose max/ 24H Adulte	120 mg en libération prolongée (Dicodin®) 240 mg en libération immédiate
Dose max/ prise Enfant	contre-indiqué
Dose max/ 24H Enfant	contre-indiqué

- Interactions médicamenteuses

On retrouve des interactions avec l'alcool et les médicaments possédant un effet sédatif avec lesquels on a une potentialisation de la sédation.

Il y a également une interaction médicamenteuse avec le naltrexone, un antagoniste des récepteurs μ .

- Grossesse

L'utilisation ponctuelle est possible sur avis médical.

Tramadol^[29]

Le tramadol est un antalgique morphinique pur de faible activité correspondant à 1/5ème de la morphine par voie orale. Il est plus puissant que la codéine.

On peut le retrouver en association avec le paracétamol.

- Mécanisme d'action

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs μ aux opiacés.

Il possède deux effets :

- effet morphinique faible
- inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

- Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, on retrouve :

- troubles digestifs
- somnolence
- convulsions
- dépendance

- Contre-indications

Les contre-indications du tramadol sont :

- insuffisance respiratoire sévère
- enfant de moins de 15 ans
- épilepsie non contrôlée par traitement
- insuffisance hépatique sévère (lors de l'association avec le paracétamol)
- sevrage aux opiacés

- Mode d'administration et posologies

La voie utilisée est la voie orale.

Tableau n°13 : Mode d'administration et posologies du tramadol ^[29]

Mode d'administration	Voie orale : gélule, solution buvable
Dose max/ prise Adulte	200 mg
Dose max/ 24H Adulte	400 mg
Dose max/ prise Enfant	Solution buvable (à partir de 3 ans) : 2 mg/kg sans dépasser 40 gouttes par prise soit 100 mg gélule : contre-indiqué
Dose max/ 24H Enfant	Solution buvable (à partir de 3 ans) : 3-4 mg/kg/j gélule : contre-indiqué

- Interactions médicamenteuses

Il existe une contre-indication avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et le bleu de Méthylène car il y a une majoration du risque de syndrome sérotoninergique avec apparition de diarrhées, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire de coma.

Il y a également une association déconseillée avec l'alcool, les médicaments sédatifs, le linézolide et la naltrexone.

- Grossesse

On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol

pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Le tramadol ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

iii. antalgiques opioïdes forts : Palier III

Morphine et oxycodone ^[29]

Il s'agit de deux antalgiques dose-dépendants, sans effet plafond.

Ils sont indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles résistantes aux antalgiques de palier II.

- Mécanisme d'action

Ce sont des agonistes purs des récepteurs μ aux opiacés. Ils possèdent une action spinale et au niveau du tronc cérébral.

Ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques opioïdes liés à une protéine G induisant deux effets distincts sur les neurones :

- fermeture des canaux calciques entraînant une diminution de la libération du neuromédiateur
- hyperpolarisation entraînant une inhibition des neurones post-synaptiques en ouvrant les canaux potassiques. ^[34]

- Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, on retrouve :

- dépression respiratoire dose dépendante
- psychodysleptie toxicomanogène
- baisse du seuil épileptogène
- dépression du système nerveux central entraînant un effet sédatif
- pro-émétisant par stimulation de la CTZ
- constipation, rétention urinaire
- action histamino-libératrice entraînant une hypotension orthostatique, flush...
- myosis
- augmentation de la pression intra-crânienne
- tolérance/dépendance physique et psychique/syndrome de sevrage à l'arrêt

- Contre-indications

Les contre-indications de ces deux molécules sont :

- insuffisance respiratoire sévère
- insuffisance hépatique sévère
- épilepsie
- traumatisme crânien et hypertension intra-crânienne
- infection
- trouble de la coagulation
- allaitement
- sevrage dépendance aux opiacés

- Mode d'administration et posologie

Les modes d'administration les plus fréquents sont la voie orale et la voie injectable.

Tableau n°14 : Mode d'administration et posologies de la morphine et de l'oxycodone ^[29]

Mode d'administration	Voie orale : gélule, comprimé à libération immédiate ou prolongée Voie injectable : IV, sous-cutanée
Dose max/ prise Adulte	Morphine en gélule (dose d'initiation) : 10 mg toutes les 4 heures Morphine en IV : 1 à 3 mg toutes les 10 minutes jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effets indésirables) Morphine en sous-cutanée : 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures Oxycodone en gélule (dose d'initiation) : 5mg toutes les 4 à 6 heures si libération immédiate et toutes les 12 heures si libération prolongée
Dose max/ 24H Adulte	Morphine en gélule (dose d'initiation) : 60 mg/j
Dose max/ 24H Enfant	Morphine (à partir de 6 mois) : 1 mg/kg/j Oxycodone : contre-indiqué

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés. ^[35]

- Interactions médicamenteuses

Les interactions contre indiquées concernent les morphiniques agonistes antagonistes.

Les associations déconseillées sont l'alcool avec une majoration de l'effet sédatif et l'altération de la vigilance. Mais aussi avec la naltrexone pour lequel on retrouve un risque de diminution de l'effet antalgique.

- Grossesse

Sous réserve de précaution, ces molécules peuvent être prescrites.

Fentanyl ^[29]

Il s'agit d'un antalgique opioïde de forte activité correspondant à 150-300 fois la morphine par voie orale.

- Indications

Il est indiqué dans les accès douloureux paroxystiques et dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes.^[28]

- Mécanisme d'action

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs μ aux opiacés. Ils possèdent une action spinale et au niveau du tronc cérébral.

Ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques opioïdes liés à une protéine G induisant deux effets distincts sur les neurones :

- fermeture des canaux calciques entraînant une diminution de la libération du neuromédiateur
- hyperpolarisation entraînant une inhibition des neurones post-synaptiques en ouvrant les canaux potassiques.^[34]

- Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, on retrouve :

- dépressions respiratoires
- insomnie, anxiété, état confusionnel, hallucinations

- somnolence, sensations vertigineuses, céphalées, tremblements, paresthésie
- manifestations cutanées
- palpitations, tachycardie
- hypertension
- dyspnée
- nausées, vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale, douleurs abdominales hautes, dyspepsie
- etc...

- Contre-indications

Les contre-indications du fentanyl sont :

- douleur aiguë ou postopératoire
- dépression respiratoire sévère

- Mode d'administration et posologie

Il existe plusieurs modes d'administration.

On retrouve la voie transdermique où le patch sera appliqué tous les trois jours et la voie trans-muqueuse : par voie buccale (sublinguale ou applicateur) et par voie nasale.

Tableau n°15 : Posologies du fentanyl ^[29]

Dose max/ prise Adulte	<u>Voie transdermique</u> : en fonction de la prise de morphine par voie orale <u>Voie buccale</u> : se détermine individuellement selon une titration <u>Voie nasale</u> : traitement de 4 épisodes d'accès douloureux paroxystiques au maximum avec pour chaque accès, administration de 2 doses au maximum, à au moins 10 minutes d'intervalle.
Dose max/ prise Enfant	<u>Voie transdermique (à partir de 2 ans)</u> : en fonction de la prise de morphine par voie orale

- Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont avec les :

- inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéases, jus de pamplemousse, etc.) et inducteurs (anti-convulsivants, millepertuis, alcool en prise chronique, etc.) du CYP 3A4
- agents pouvant augmenter les effets déprimeurs du système nerveux central

- morphiniques agonistes antagonistes partiels
- agents sérotoninergiques

- Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du fentanyl chez la femme enceinte.

Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

4) Prise en charge orthopédique

- Chez l'enfant

En cas de scoliose évolutive, de cyphose ou de pectus carinatum lors de la croissance, le port d'un corset peut être indiqué.

- Chez l'adulte

Si un patient a des douleurs dorsales avec un retentissement fonctionnel, alors un appareillage comme un collier cervical, une ceinture lombaire, etc, peut être prescrit.

5) Kinésithérapie

Le port d'un corset est le plus souvent associé à une prise en charge en kinésithérapie. Les séances permettent également de soulager les douleurs articulaires.^[8]

Le nombre de séances hebdomadaires à effectuer est à évaluer avec le patient au cas par cas.

6) Psychomotricité

Les enfants atteints du syndrome de Marfan présentent souvent des problèmes de motricité fine et de coordination. Cela entraîne des difficultés à réaliser certaines tâches comme écrire, dessiner, etc. Tout ceci peut être amélioré par une prise en charge psychomotrice.^[24]

Les séances se feront idéalement de façon hebdomadaire en variant de deux séances par semaine à une séance tous les 15 jours. Cette fréquence est réévaluée et actualisée en fonction de l'évolution du patient.^[36]

7) Ergothérapie

Chez le patient Marfan, il est indispensable d'adapter le mobilier utilisé quotidiennement tel que le mobilier scolaire et le mobilier de la maison. Ceci afin d'accompagner la croissance de la colonne vertébrale tout en limitant les contraintes en position assise.^{[8][24]}

Dans un premier temps, l'ergothérapeute établit un bilan d'évaluation afin de préparer un programme d'intervention comprenant des solutions adaptées à la situation du patient.

Pour cela, il utilise des questionnaires, des tests et des mises en situation d'activités du quotidien pour comprendre les difficultés.

A la fin de l'évaluation, l'ergothérapeute remet un rapport d'évaluation écrit proposant des conseils, des solutions techniques comme la conception d'appareillages et/ou la suggestion d'un aménagement de l'environnement afin de le rendre plus accessible, sécurisé et confortable.^[37]

C) Prise en charge orthodontique/ odontologique et orthophonique

1) Objectifs

Les objectifs de cette prise en charge sont doubles :

- augmenter la qualité de vie du patient grâce à une bonne dentition
- prévenir les endocardites.

2) Professionnels de santé impliqués

Les professionnels de santé impliqués sont l'orthodontiste et le chirurgien dentiste.

L'orthophoniste intervient lorsque la déformation du palais et de la mâchoire entraînent une mauvaise prononciation des mots ou syllabes et des problèmes de déglutition.

3) Prise en charge

Nous avons vu précédemment que les patients Marfan avaient une bouche qui laisse peu de place aux dents entraînant une disposition incorrecte de celles-ci.

La prise en charge débute pendant l'enfance. La correction s'effectue grâce à un appareil orthodontique classique voire orthopédique s'il est nécessaire d'intervenir sur l'os de la mâchoire. Parfois certaines dents doivent être extraites.

A cause de leur étroitesse du palais et de la mâchoire, certains enfants ont besoin d'une rééducation motrice voire orthophonique pour maîtriser les problèmes de déglutition et de

prononciation.

Les patients Marfan présentent généralement une atteinte cardiaque et sont plus à risque de contracter une endocardite. Or, les germes entraînant une infection cardiaque proviennent la plupart du temps de la cavité buccale. C'est pourquoi une hygiène buccale rigoureuse est donc primordiale.

Avant toute intervention, même un détartrage, un traitement antibiotique préventif doit être mis en place.^[3]

D) Prise en charge psychologique

Le retentissement psychologique de la maladie étant fort, un suivi psychologique est souvent nécessaire.

Les réactions, les questions posées et les situations étant à chaque fois différentes, cette prise en charge reste individuelle.

Une fois le diagnostic posé de façon certaine, il faut prévenir l'entourage avec les incertitudes que cela comporte.

D'une manière générale, les patients ont tendance à s'interroger :

- « pourquoi moi ? »
- « comment mon/ma conjoint/e va-t-il/elle réagir ? »
- « le regard de mes proches va-t-il changer ? »
- « mon entourage va-t-il s'éloigner ? »

Il faut à la fois se dévoiler et être porteur d'une mauvaise nouvelle car d'autres membres de la famille peuvent être potentiellement atteints.

Puis il faut vivre avec la maladie.

Certains patients se demandent : « quelle place accorder à ma maladie ? »

Cependant, le danger est que cela n'envahisse toutes les pensées du malade au point d'écraser toutes les autres préoccupations, aspirations ou problèmes. Et même parfois constituer une excuse pour ne pas entreprendre de projets de vie.

Parfois, les problèmes les plus aigus surviennent au sein du couple puisque le patient se sent coupable d'engager l'autre dans sa maladie avec la menace permanente, le soucis de l'hérédité et les contraintes diverses.

De plus, lorsqu'un enfant naît Marfan dans une famille atteinte, le parent affecté affronte cette naissance avec le sentiment de culpabilité.

Un enfant Marfan doit accepter d'être différent des autres et donc accepter de subir régulièrement des examens, des interventions, d'être restreint dans les activités et ce à tout âge.

Mais quand vient l'adolescence, vient parfois le déni de la maladie avec un refus des contraintes, des traitements et des limitations d'activités.

Chaque étape de la vie entraîne des réactions et des questions vis à vis de la maladie. C'est pourquoi libérer la parole est primordiale ! D'où le recours parfois nécessaire à un professionnel (psychologue).^[19]

II- Surveillance et suivi des patients Marfan

A) Objectifs

Les objectifs de ce suivi sont multiples :

- améliorer le pronostic et la qualité de vie du patient en lui permettant de vivre aussi normalement que possible en limitant l'isolement scolaire, social et professionnel.
- apprécier l'évolution cardiologique, ophtalmologique et rhumatologique du patient afin de proposer une intervention chirurgicale si besoin.
- rechercher les complications musculo-squelettiques, pendant le suivi, afin de limiter la douleur et le handicap.

Tout au long de la prise en charge, le patient ainsi que son entourage reçoivent des réponses à leurs questions, sont accompagnés et soutenus.

B) Suivi clinique

- Annuel

Le suivi annuel comprend un examen clinique et une échographie pour tous les patients.

Pour les enfants, on retrouve en plus un examen clinique bi-annuel chez le pédiatre comprenant le suivi de la croissance et des signes orthopédiques. On retrouve également un examen ophtalmologique.

- En fonction des patients

En plus du suivi annuel, un suivi adapté à chaque patient est mis en place.

Ce suivi peut être rhumatologique, orthopédique, orthodontique, ophtalmologique et peut aussi comprendre le suivi neuro-moteur, cognitif, scolaire et professionnel évalué par un médecin de la médecine physique et de réadaptation.^[24]

C) Suivi paraclinique

1) Examens biologiques

Si un traitement par AVK est mis en place, le suivi de l'INR est nécessaire.

Il sera évalué tous les 2-3 jours dans un premier temps puis une fois par mois quand le patient est équilibré.

Dans la plupart des cas, la valeur cible de l'INR est comprise entre 2 et 3.

2) Suivi cardio-vasculaire

Une échographie cardiaque et aortique sont réalisées au moins une fois par an. Elle peut être pratiquée de façon plus fréquente s'il existe une évolution rapide du diamètre aortique.

Un ECG peut également être réalisé si besoin.

Une imagerie de l'aorte et/ ou de l'ensemble des vaisseaux via un scanner injecté synchronisé à l'ECG peut être recommandé pour :

- avoir une imagerie de référence,
- confronter la mesure du diamètre aortique si doute à l'échographie,
- surveiller l'évolution du diamètre aortique après dissection de l'aorte descendante,
- confirmer le diamètre avant intervention, avoir un scanner de référence post-opératoire et pour juger de la qualité du montage après chirurgie aortique.
- avoir une image plus précise en cas de suspicion d'une dissection aortique

3) Suivi ophtalmologique

1. Chez l'adulte

Ce suivi se fait tous les 3 ans sauf si le premier examen révèle une luxation ; dans ce cas l'examen ophtalmologique se fait systématiquement de façon annuelle.^[24]

2. Chez l'enfant

Ce suivi se fait tous les ans.

4) Autres suivis

a. suivi pulmonaire

Si un pneumothorax est suspecté, une radiographie pulmonaire voire un scanner thoracique doivent être réalisés. Après un épisode de pneumothorax, certaines recommandations doivent être respectées :

- éviter le port de charges lourdes,
- éviter les voyages en avion pendant un mois,
- éviter la plongée sous-marine avec bouteille (formellement contre-indiquée de manière définitive).

b. suivi osseux

Chez l'enfant, l'âge osseux est évalué afin de suivre l'évolution de sa croissance.

S'il y a un doute sur un trouble de la statique rachidienne, une radiographie du rachis entier doit être réalisée.

En cas de fragilité osseuse, une ostéodensitométrie pour rechercher une ostéoporose ainsi qu'une évaluation des apports vitamino-calciques et le bilan biologique phospho-calcique sont pratiqués.

c. polysomnographie

Elle est réalisée en cas de suspicion du syndrome d'apnées du sommeil, d'hypersomnie et de fatigue.^[24]

III- Interventions chirurgicales et non chirurgicales

A) Chirurgie cardiovasculaire

1) Chirurgie préventive

a. chirurgie préventive de l'aorte ascendante

Cette chirurgie préventive est réalisée en fonction :

- du diamètre de l'aorte ascendante en valeur absolue,
- de l'évolution de ce diamètre,
- de l'histoire familiale,
- du gène muté et
- du phénotype.

Les valeurs seuil sont :

- de 50 mm pour le diamètre en valeur absolue
- une augmentation de plus de 3 mm en un an vérifiée par 2 techniques en l'absence d'augmentation de la taille corporelle, pour l'évolution du diamètre.

A partir de ces valeurs, la chirurgie préventive est proposée au patient.

Le but de cette chirurgie sera de remplacer si besoin la partie initiale de l'aorte.

Généralement, elle se fait en préservant la valve aortique du patient. Si cela n'est pas possible, le chirurgien remplace la valve aortique par une valve mécanique ou une bioprothèse.^[2]

b. chirurgie préventive de l'aorte descendante

Cette chirurgie n'est envisagée que si l'aorte se dilate au-delà d'une certaine valeur (60 mm) en cas de dissection aortique. Cependant, cette chirurgie est associée à un risque important de paraplégie et de mortalité.^{[2][24]}

2) Chirurgie en urgence

Cette chirurgie est nécessaire dans tous les cas lorsqu'il y a une dissection de l'aorte ascendante.^[24]

B) Chirurgie orthopédique

1) En cas de scoliose

Une chirurgie par arthrodèse vertébrale est pratiquée si le patient a une scoliose évoluée

définie par un angle de Cobb dépassant 45° en thoracique ou lombaire ou 35° en thoracolumbaire.^[24]

En effet, l'angle de Cobb est mesuré à partir d'une radiographie du rachis entier. Le professionnel de santé repère les deux vertèbres les plus inclinées aux extrémités de la courbure scoliothique. Deux parallèles sont tracées à partir du plateau de ces vertèbres, l'angle formé par ces droites est l'angle de Cobb.

La gravité de la scoliose est ensuite déterminée par l'amplitude de l'angle :

- une courbure supérieure à 10° définit une scoliose
- une courbure entre 10 et 15° définit une scoliose bénigne
- une courbure entre 15 et 35° définit une scoliose moyenne
- une courbure supérieure à 35° définit une scoliose importante.^[38]

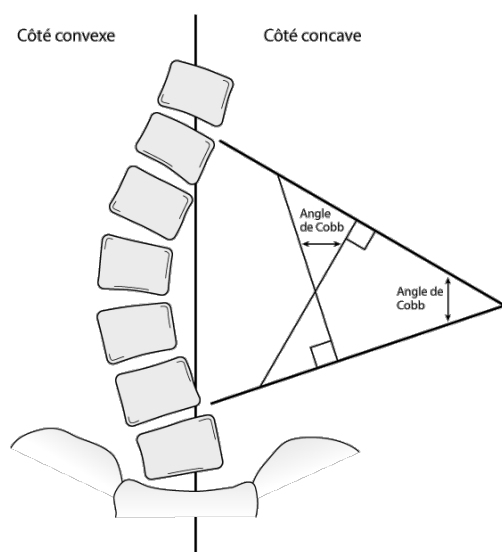


Image n°25 : Dessin explicatif de l'angle de Cobb^[39]

Cette chirurgie s'adresse à des patients ayant atteint une période de croissance pubertaire mais aussi aux adultes.^[24]

L'objectif est de corriger et de stabiliser définitivement le segment rachidien grâce à des tiges servant de tuteurs ainsi que de crochets et de vis implantés dans les vertèbres et une arthrodèse par greffe.^[24]

2) En cas d'hypercyphose

L'hypercyphose peut être éligible à l'indication chirurgicale si elle atteint le seuil de 70° selon la technique de Cobb ou si elle est mal tolérée par le patient malgré la prise en charge

orthopédique. Dans ce cas, une arthrodèse vertébrale postérieure est pratiquée.^[24]

3) En cas de protrusion acétabulaire

Une protrusion acétabulaire expose à un risque d'arthrose de hanche.

A un stade précoce, une chirurgie conservatrice comme l'acétabuloplastie peut être réalisée.

Mais à un stade évolué, on pratique une arthroplastie de hanche.^[24]

4) En cas de déformations douloureuses ou évoluées des pieds

Ces déformations peuvent relever d'une indication chirurgicale de correction et/ ou d'arthrodèse.

C) Interventions ophtalmologiques

1) Interventions non chirurgicales

a. En cas d'ectopie du cristallin

Le traitement se résume à une correction optique restaurant une acuité visuelle correcte. Si la vision diminue fortement ou que le cristallin devient trop mobile, une intervention chirurgicale est envisagée.

b. En cas de myopie

Dans le cadre d'une myopie, la correction peut être effectuée par des verres de lunettes ou des lentilles de contact.

Certaines techniques de chirurgie réfractive sont discutées après une consultation spécialisée.

c. En cas de « trous » et déchirures de la rétine

Dès qu'ils sont détectés, ils doivent être traités par photocoagulation au laser argon. Cette intervention permet de créer des cicatrices adhérent les couches cellulaires entre elles refermant ainsi les « trous » et déchirures de la rétine.

2) Interventions chirurgicales

Les interventions chirurgicales sont pratiquées par des ophtalmologistes connaissant la pathologie car des précautions particulières doivent être prises.

a. Dans le cadre d'une ectopie cristallinienne

Une opération du cristallin est envisagée lorsque la vision diminue ou lorsqu'il existe une mobilité trop importante du cristallin suite à une ectopie cristallinienne.

La chirurgie est réalisée en urgence si le cristallin est totalement luxé dans le vitré ou dans la chambre antérieure. L'intervention chirurgicale consiste à retirer le cristallin déplacé. Dans un premier temps, l'absence de cristallin est compensée par des lentilles ou des lunettes. Secondairement, il pourra être remplacé par un implant.

b. Dans le cadre d'un décollement de la rétine

Les décollements de rétine justifient une intervention chirurgicale rapide sous anesthésie générale ou locorégionale afin de stopper le processus mécanique.^[24]

D) Autres interventions chirurgicales

D'autres interventions sont possibles comme la chirurgie viscérale en cas de hernie ou la chirurgie pulmonaire en cas de pneumothorax récidivant.^[24]

En effet, lors d'un pneumothorax, plusieurs prise en charge sont possibles :

- l'exsufflation à l'aiguille qui est l'insertion d'une aiguille entre deux côtes permettant d'évacuer l'air de la cavité à l'aide d'une seringue.
- le drainage thoracique qui est la mise en place d'un tuyau, entre deux côtes, reliant la cavité pleurale à un système d'aspiration.

Si le bullage persiste plus de 5 à 7 jours, une intervention chirurgicale sous anesthésie générale est proposée. Celle-ci permet de « coller » les deux feuillets de la plèvre de manière pérenne afin de prévenir les récives.^[24]

IV- Syndrome de Marfan et procréation

A) Avant la grossesse

1) Informations

Avant d'envisager une grossesse, une patiente atteinte du syndrome de Marfan doit être informée sur le risque de transmission de la maladie ainsi que les problèmes éventuels posés par la grossesse.

Cependant, la grossesse est une contre-indication si la patiente :

- présente une dissection aortique,
- est porteuse d'une valve mécanique
- possède un diamètre aortique supérieur à 45 mm ; toutefois, si son diamètre est compris entre 40 et 45 mm, la décision sera prise au cas par cas, selon les autres facteurs de risque de dissection aortique. ^{[1][5][40]}

2) Examens

Le couple peut rencontrer un généticien ainsi qu'un psychologue au besoin.

Il est également recommandé d'effectuer un bilan cardiologique et une échographie cardiaque. Les données recueillies seront nécessaires pour la validation de la possibilité d'une grossesse.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) encourage également d'effectuer un bilan gynécologique et obstétrical avec un gynécologue-obstétricien. Celui-ci fera les vérifications standards et transmettra les données aux professionnels de santé intervenants du suivi de la patiente. ^{[1][40]}

Un diagnostic prénatal sera effectué selon le souhait des parents. ^[5]

Il peut également être intéressant de pratiquer une imagerie du rachis afin de rechercher une éventuelle ectasie de la dure-mère et ainsi évaluer précocement la possibilité d'une analgésie/anesthésie locorégionale.

3) Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

Il s'agit d'une méthode diagnostique permettant de sélectionner un embryon exempt d'une maladie génétique, d'une anomalie chromosomique ou d'une maladie liée au sexe chez un couple à risque (et seulement de cette anomalie selon la législation française).

Pour cela, après une fécondation in vitro, est réalisée une biopsie d'une ou deux cellules vers le troisième jour puis une analyse par PCR du gène intéressé est effectuée.

L'analyse doit être faite rapidement pour que le ou les embryons (au maximum 2) puissent être transférés au cinquième jour. ^[1]

Ce parcours est très long (minimum deux ans), sans garantie de réussite (environ 20% de

réussite à chaque DPI), mais cela évite de passer par une interruption médicale de grossesse. Un dossier de demande doit être déposé par le couple auprès du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDP) afin d'être examiné.

Seuls 2 centres hospitaliers en France, ayant reçus un agrément spécial du Ministère de la Santé, peuvent pratiquer le DPI pour le syndrome de Marfan : Strasbourg et Nantes.^[5]

B) Pendant la grossesse

1) Suivi de la grossesse

Le suivi doit se faire de façon multidisciplinaire, dans un établissement habilité à suivre les grossesses à haut risque, en lien avec le centre de référence du syndrome de Marfan.^[5]

a. au niveau cardiologique

Il est recommandé d'effectuer une échographie cardiaque à la fin des premier et deuxième trimestres, ainsi qu'une par mois au troisième trimestre.

En accord avec l'obstétricien, la grossesse doit se dérouler sous traitement bêtabloquant à la dose efficace la plus faible possible.^[40]

D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), en cardiologie, les traitements bêtabloquants les plus adaptés sont le labétalol en première intention puis le métoprolol et le propranolol. Si ces molécules ne sont pas adaptées, les traitements suivants peuvent être utilisés :

- aténolol avec une surveillance de la croissance foetale car il existe un risque d'hypotrophie foetale
- bisoprolol.^[41]

b. au niveau obstétrical

Une consultation mensuelle est recommandée avec une surveillance doppler suite à la présence du traitement bêtabloquant.

Le terme et la voie d'accouchement seront décidés en fonction des conditions obstétricales et cardiologiques.^[40]

2) Le diagnostic prénatal

Si la mutation a été identifiée, le couple peut bénéficier d'analyses prénatales sur l'embryon ou le fœtus. Pour cela on réalise une biopsie du trophoblaste entre les semaines 9 et 11 de gestation.

Le syndrome de Marfan étant considéré comme pouvant être particulièrement grave et incurable, si la mutation est retrouvée dans le prélèvement, une interruption médicale de grossesse peut être proposée.^[1]

3) Cas particuliers

Si l'on observe chez la patiente un accroissement de la dilatation aortique supérieur à 10%, elle devra être hospitalisée dans le service de grossesses à haut risque.

Il sera alors réalisé une césarienne si l'enfant est viable, dans le cas contraire on renforcera le traitement bêtabloquant chez la patiente, avec une mise au repos.

En cas de dissection aortique aiguë, deux cas de figure sont possibles :

- Si l'âge gestationnel est de moins de 25 semaines d'aménorrhée, on pratiquera une chirurgie aortique en urgence sous circulation extracorporelle, avec un risque majeur de décès pour la mère et l'enfant.
- Si l'âge gestationnel est de plus de 25 semaines d'aménorrhée, on effectuera une césarienne en urgence suivie immédiatement d'une réparation de la racine aortique.^[5]

C) L'accouchement

L'accouchement devra avoir lieu de préférence dans un centre pratiquant la chirurgie cardiaque.

On pourra envisager une naissance par voie basse si le diamètre aortique est de moins de 40 mm et si l'analgésie péridurale est possible. Dans ce cas, une extraction instrumentale est proposée afin de limiter la durée et les efforts expulsifs.

Dans le cas contraire, une césarienne sera pratiquée.^{[5][40]}

D) Post-partum

Une échographie cardiaque est recommandée dans le mois suivant l'accouchement. Puis une surveillance annuelle est préconisée.

La surveillance gynécologique post-partum reste la même qu'une patiente non malade.

Les bêtabloquants ayant un passage dans le lait maternel, l'allaitement n'est pas recommandé s'il y a poursuite du traitement.^[5]

V- Reconnaissance de la maladie

A) Législation

1) Affection longue durée

Le syndrome de Marfan est considéré par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme une affection longue durée (ALD) hors liste qui lui confère un remboursement à 100% sur la base des tarifs de la sécurité sociale.^[5]

Cette ALD est uniquement décernée aux patients sous traitement et le remboursement à 100 % se fait uniquement sur les soins relatifs à ce syndrome.^[2]

2) Carte patient

Spécifique au « syndrome de Marfan et apparentés », il existe une carte confidentielle soumise au secret médical. Elle est la propriété du patient.

Elle comporte l'essentiel de ce que les professionnels de santé doivent savoir. Elle doit être portée sur soi en permanence, car elle est indispensable en cas d'urgence ou tout simplement lors d'une consultation « banale ».

Ces cartes sont distribuées par les médecins exerçant dans les centres spécialisés ou par l'association Marfan.

En pratique, le patient doit présenter sa carte au professionnel de santé lors de toute consultation afin d'assurer une coordination optimale des soins.^[2]

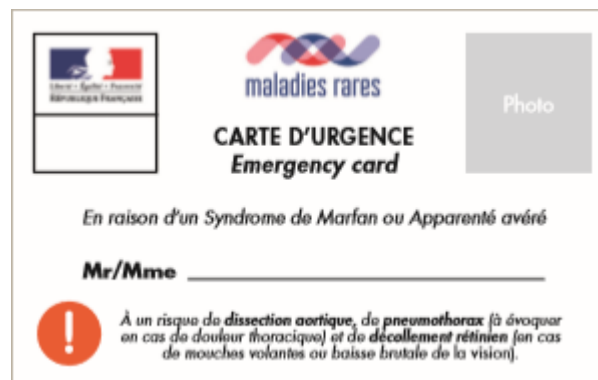


Figure n°26 : Carte d'urgence du patient Marfan ^[2]

B) Handicap

1) Reconnaissance du handicap

La loi du 11 Février 2005 indique ceci : « Constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive

d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant. »^[42]

Par cette loi et selon les atteintes du patient, le syndrome de Marfan peut donc être considéré comme un handicap qui nécessite certaines aides de l'État.

2) Aides sociales

Si le patient Marfan a un handicap reconnu, il peut bénéficier de plusieurs aides selon certains critères.

a. Prestation de Compensation du Handicap (PCH)

La PCH est une aide personnalisée permettant de financer les besoins liés à la perte d'autonomie des personnes handicapées. Elle comprend des aides humaines, techniques, de l'aménagement du logement, de la voiture, etc...

Pour en bénéficier, il faut être âgé de moins de 60 ans^[42]

b. Allocation Adulte Handicapé (AAH)

L'AAH permet de garantir un revenu minimum aux personnes handicapées.

Pour en bénéficier, il faut un taux d'incapacité supérieur à 80 %.^[42]

c. Complément de Ressources (CPR)

Le CPR est une allocation forfaitaire qui s'ajoute à l'AAH et constitue une garantie de ressources pour les personnes se trouvant dans l'incapacité de travailler.

Ce complément est valable pour les personnes de moins de 62 ans, bénéficiaires de l'AAH, ayant un logement indépendant et n'ayant pas reçu de revenu d'activité professionnelle depuis un an et ayant une capacité de travail inférieure à 5 %.^[42]

3) Handicap et travail

La Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) concerne toute personne dont les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont réduites par l'altération d'une ou plusieurs fonctions physiques, mentales ou psychiques. Elle peut être demandée à partir de 16 ans.

La demande doit être déposée auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) proche du lieu de résidence.

Cela permet d'obtenir une obligation d'emploi, un aménagement de concours, un recrutement

contractuel spécifique pour l'accès à un emploi dans la fonction publique, un aménagement d'horaire ou de poste de travail ou d'accéder à des fonds de l'Association de Gestion du Fond pour l'Insertion des Professionnels Handicapés (AGEFIPH) ou du Fond pour l'Insertion des Personnes Handicapées de la Fonction Publique (FIPHFP).

Cette reconnaissance donne accès à un réseau spécifique de recherche d'emploi.^[42]

C) L'association de patients

En France, l'association MARFANS, créée en 1995 a pour principal objectif de soutenir et informer les familles touchées par la maladie grâce à son réseau d'aide et de soutien et ses publications.



Figure n°27 : logo de l'association Marfans

Ses missions sont :

- communiquer et sensibiliser,
- informer, soutenir et écouter,
- financer la recherche,
- s'impliquer dans toutes les instances dédiées aux maladies rares
- avoir une présence internationale

Fin 2017, l'association a reçu officiellement le renouvellement de l'agrément du Ministère de la Santé. Cela lui permet de représenter les usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique.^[43]

Pour plus d'informations sur cette association, il faut se rendre sur assomarfans.fr

VI- Perspectives thérapeutiques du syndrome de Marfan

A) Thérapie génique

La thérapie génique vise à « remplacer » un gène défectueux directement dans les cellules où il s'exprime. Pour cela, le gène normal remplaçant est inséré dans un vecteur injectable ; généralement un virus ou une cellule modifiés de manière à aller directement dans les cellules cibles.

Pour le syndrome de Marfan, la thérapie génique semble compliquée car la mutation s'exprime dans toutes les cellules du tissu conjonctif présent dans quasi tous les organes.

Le vecteur devra donc être capable de distribuer le « bon » gène dans tout l'organisme. Ce qui nécessite d'injecter des quantités conséquentes sans être sûr du résultat.^[2]

B) Manipulation de l'activité du TGF- β

Les stratégies visant à renforcer le tissu conjonctif dans tout le corps sont difficiles à concevoir et encore plus à mettre en œuvre. Par contre, agir sur le rôle régulateur défaillant de la matrice extracellulaire semble envisageable.

A l'exception de l'ectopie du cristallin, la plupart des manifestations du syndrome de Marfan semblent impliquer une dérégulation de l'activité et de la signalisation du TGF- β .

Des nouvelles données, issues de modèles murins, suggèrent que ces phénotypes peuvent être modifiés dans la période post-natale par la manipulation de l'activité du TGF- β grâce à l'utilisation de médicaments déjà en développement ou utilisés pour d'autres indications.

Ces traitements auraient alors le potentiel de ralentir voire d'empêcher la progression des anévrismes de la racine aortique mais également d'atténuer la pathogénèse multisystémique de la maladie.^[14]

Partie 3 : Accompagnement du patient Marfan et rôle du pharmacien

Nous avons vu dans les parties précédentes que le patient Marfan bénéficie d'une prise en charge multidisciplinaire. En effet, au cours de sa vie, ce patient consulte de nombreux professionnels de santé. Il est important qu'une personne fasse la liaison.

Le professionnel de santé permettant de faire ce lien est le pharmacien. En effet, il est le professionnel de santé le plus facilement accessible.

Une de ses missions premières est d'expliquer le bon usage des médicaments lors de la délivrance. Il a également un rôle d'écoute et de conseils.

Il peut proposer si le patient en fait la demande, des solutions naturelles en complément de son traitement.

I- Bon usage des médicaments

A) β -bloquants

- Prise du médicament

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, sans être mastiqués. Ils doivent être pris le matin et peuvent être pris avec de la nourriture.

- Instauration du traitement

Lors de l'instauration du traitement, le pharmacien devra mettre l'accent sur le risque d'hypotension orthostatique. Le patient ne doit pas passer brusquement de la position couchée à la position debout. Il doit passer entre-temps par la position assise avec un temps de pause puis se relever doucement.

- Précaution d'emploi

La capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Le pharmacien doit signifier cette notion au patient.

Le patient ne doit en aucun cas arrêter son traitement sans avis médical au risque d'un effet rebond avec l'apparition de tachycardie/ arythmie et une élévation de la pression artérielle.

Si le patient est diabétique, il est primordial que le pharmacien lui indique que le β -bloquant peut masquer les effets d'une hypoglycémie. Le patient devra toujours être vigilant lors des mesures de sa glycémie.

- Gestion des effets indésirables

Le β -bloquant peut entraîner un essoufflement. Si le patient évoque des vacances à la montagne au comptoir, le pharmacien préviendra d'une adaptation à l'altitude plus difficile avec un possible essoufflement.

- En cas d'oubli

En cas d'oubli, le pharmacien conseillera au patient de prendre le traitement le plus rapidement possible sauf si la prochaine prise est proche. Dans ce cas, il ne faudra pas doubler la dose.

Le pharmacien pourra conseiller au patient de mettre en place une alarme sur son téléphone pour ne pas oublier de prendre son traitement.

B) Inhibiteurs calciques

- Prise du médicament

Les gélules doivent être prises avec une quantité suffisante de liquide, de préférence le matin pendant ou juste après le petit-déjeuner.

- Instauration traitement

Lors de l'instauration du traitement, le pharmacien prévient le patient de la possible apparition d'œdèmes des membres inférieurs. Si c'est le cas, il devra en informer son médecin.

Le patient devra également être vigilant au risque d'hypotension.

- Précaution d'emploi

Les inhibiteurs calciques ont de nombreuses interactions médicamenteuses. Le patient devra donc informer tous les professionnels de santé de la prise de ce traitement.

- En cas d'oubli

En cas d'oubli, le pharmacien conseillera au patient de prendre le traitement le plus rapidement possible sauf si la prochaine prise est proche. Dans ce cas, il ne faudra pas doubler la dose.

Le pharmacien pourra conseiller au patient de mettre en place une alarme sur son téléphone pour ne pas oublier de prendre son traitement.

C) Antalgiques

1) Paracétamol

La dose maximale est de 1g par prise sans dépasser 4g/24H à partir de 50kg, en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre chaque prise.

Le paracétamol existe sous de multiples présentations. Le pharmacien devra en informer le patient afin d'éviter le risque de surdosage.

Si le patient est sous traitement AVK, la prise de paracétamol est possible mais l'INR devra être contrôlé de manière plus rapprochée avec si possible une adaptation de posologie.

2) AINS

Lors de la délivrance d'un AINS à une femme en âge de procréer, le pharmacien doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte ou susceptible de l'être.

Pour la voie locale, il convient de prévenir le patient de la photosensibilité des AINS. Le patient devra également se laver les mains après l'application.

Pour la voie orale, il est préférable les prendre pendant le repas afin de protéger l'estomac. Un protecteur gastrique de type inhibiteur de la pompe à protons peut être associé.

3) Néfopam

Pour une prise orale, il faudra conseiller de mettre le produit sur un sucre.

En raison d'un risque de somnolence, la vigilance peut être altérée et rendre dangereuse la conduite de véhicule ainsi que l'utilisation de machines.

4) Opiacés

a. Généralités

- Conduite

Les opiacés induisant une baisse de la vigilance, voire une somnolence, il est déconseillé de conduire un véhicule ou engin pendant la durée du traitement.

- Constipation

Concernant le risque de constipation, la patient pourra éventuellement modifier son alimentation en augmentant la consommation de fibres. Ainsi seront favorisés les légumes verts, les produits céréaliers complets, les pruneaux et une bonne hydratation.

Le pharmacien pourra conseiller l'adjonction d'un traitement laxatif doux type macrogol si besoin en cas de traitement prolongé.

b. codéine par voie orale

La codéine étant beaucoup associée au paracétamol, le nombre de prise journalière sera limité en raison du risque hépatique lié au paracétamol.

Il faut faire attention au paracétamol caché dans les spécialités à base de codéine.

Le patient ne devra pas dépasser 1 gramme de paracétamol par prise et 4 grammes par 24 heures ainsi que 240 mg de codéine par 24 heures.

c. tramadol par voie orale

Lorsque le tramadol est associé au paracétamol, il faudra veiller à ne pas dépasser les doses usuelles et quotidiennes en paracétamol.

Il faut faire attention au paracétamol caché dans les spécialités à base de tramadol.

Le tramadol provoquant fréquemment des nausées et vertiges, l'instauration du traitement se fera par posologie progressive en fonction de la tolérance du patient.

Pour les formes à libération immédiate, la prise se fera toutes les 4 à 6 heures.

Pour les formes à libération prolongée (LP), la prise se fera matin et soir, soit toutes les 12 heures.

d. morphine et oxycodone par voie orale

Les formes à libération immédiate se prennent toutes les 4 heures.

Les formes à libération prolongée (forme LP) se prennent toutes les 12 heures.

Les gélules ne doivent pas être croquées mais avalées avec un peu d'eau. Elles peuvent également être ouvertes et leur contenu mélangé à des aliments semi-liquides (purée, yaourt...).[29]

e. fentanyl en patch

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une zone de peau sèche, exempte de lésions et de préférence sans poils (bras, torse...).

Éventuellement, le pharmacien pourra conseiller de couper les poils présents avec des ciseaux avant d'appliquer le patch. Il faut éviter de raser les poils.

Pour limiter le risque de décollement, il faut privilégier des sites d'application recouverts par un vêtement.

De plus, en cas d'application chez un enfant, favoriser la partie supérieure du dos pour empêcher le retrait du patch par l'enfant.

Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement.

Pour l'application, le pharmacien donnera les conseils suivants : immédiatement après ouverture du sachet scellé, ôter le feuillet de protection et appliquer fermement le dispositif avec la paume de la main pendant 30 secondes, en insistant d'abord sur le centre, puis sur la périphérie pour assurer une bonne adhérence.

Changer de site d'application à chaque renouvellement du dispositif, qui doit normalement être pratiqué tous les 3 jours. Après le retrait du patch, s'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau, les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. En cas de décollement prématuré, attendre au moins 48 heures avant de poser à nouveau un patch.

Le patch ne doit pas être coupé.[29]

Les patchs usagés devront être retournés en pharmacie afin d'être mis au cyclamed et ainsi suivre le protocole de destruction sécurisé des médicaments.

f. fentanyl en application buccale

Le comprimé doit être placé dans la bouche, contre la joue, où il doit fondre au contact de la

muqueuse sans être ni sucé, ni mâché, ni croqué, en une quinzaine de minutes. Si un soulagement de la douleur n'est pas obtenu dans les 15 minutes suivant la dissolution d'un comprimé, un comprimé supplémentaire peut être utilisé.

Un nouveau comprimé peut être pris après un délai minimal de 4 heures pour soulager un nouvel accès douloureux.^[29]

g. fentanyl en sublingual

Le comprimé sublingual doit être placé directement sous la langue, le plus loin possible. Il ne doit pas être avalé mais fondre complètement sous la langue, sans être mâché, ni sucé.

Le patient ne doit ni boire ni manger avant la dissolution complète du comprimé.^[29]

h. fentanyl par voie nasale

Avant la première utilisation, le flacon pulvérisateur doit être amorcé jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse ; 3 à 4 actionnements du flacon pulvérisateur sont généralement nécessaires. Pour l'administration, le patient doit être debout ou assis. L'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation.

Si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, le flacon pulvérisateur doit être actionné une fois dans l'air avant d'administrer la dose suivante. Pendant l'amorçage, du produit sera expulsé. Par conséquent, le patient doit être avisé d'effectuer cette opération dans une pièce bien aérée, sans diriger l'embout vers lui ou d'autres personnes, et à l'écart des surfaces et objets susceptibles d'être contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.

Si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez, l'utilisation d'une autre voie d'administration doit être envisagée.^[29]

D) AVK

1) Bon usage des AVK

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont :

- l'acénocoumarol (Sintrom®, 4 mg et Minisintrom®, 1 mg)
- le fluindione (Previscan®, 20 mg) qui est contre-indiqué en initiation
- la warfarine (Coumadine®, 2 et 5 mg) qui est la molécule la plus utilisée

La forme orale est sous forme de comprimés qui doivent être avalés avec un verre d'eau.

Les AVK doivent être administrés en une prise par jour. Il est préférable que la prise ait lieu le

soir afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR, le lendemain.

Le patient devra toujours signaler son traitement AVK à tout professionnel de santé et porter une carte « je prends un traitement anticoagulant par AVK » toujours sur lui avec la mention de l'AVK pris.



Je prends un traitement anticoagulant par AVK

NOM : _____

Médicament AVK prescrit : _____

Mon INR cible est de : _____

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant : _____

Tél : _____

Figure n°28 : carte AVK ^[44]

Le bon dosage de l'AVK se vérifie grâce à l'INR qui représente l'International Normalized Ratio ou en français le rapport normalisé international.

- La valeur cible se situe en général entre 2 et 3.
- < 2, il y a un risque de thrombose.
- > 3, il y a un risque hémorragique.

Au début du traitement, l'INR est contrôlé chaque jour jusqu'à obtenir un équilibre pendant trois jours puis toutes les deux semaines. Lorsque l'équilibre est obtenu, il devra être contrôlé une fois par mois de façon systématique et 48-72H après un changement de dosage de l'AVK, en cas d'ajout ou de retrait d'un traitement ainsi qu'une maladie.

Les valeurs doivent être reportées dans le carnet de suivi.

Le patient ne devra prendre aucune auto-médication, notamment d'AINS, sans un avis médical.

2) En cas d'oubli

- En cas d'oubli de moins de huit heures, le comprimé devra être pris le plus rapidement possible.
- En cas d'oubli de plus de huit heures, la prise devra être sautée mais le patient ne devra pas

doubler la dose à la prochaine prise. Il devra noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Le pharmacien peut conseiller de programmer une alarme sur le téléphone pour éviter l'oubli de prise.

3) Alimentation

Certains aliments riches en vitamine K comme le chou vert et de bruxelles, les épinards, les brocolis, la laitue, le persil, le thé vert peuvent être consommés sous traitement AVK mais de manière régulière et sans excès.

Une consommation massive et occasionnelle peut modifier l'efficacité du traitement AVK.

L'alcool peut majorer l'effet des AVK. Il faudra donc une consommation avec modération.

4) Mesures préventives

Les mesures préventives concernant le traitement par AVK portent sur le risque hémorragique. Si le patient souhaite jardiner, il devra porter des gants, des manches longues et un pantalon. En jardinant et en cuisinant, le patient devra porter une attention particulière aux objets tranchants.

Le patient devra éviter les activités à risque de choc; activités déjà contre-indiquées chez le patient atteint du syndrome de Marfan.

Il devra toujours avoir du Coalgan® sous forme de mèche ou de pansement avec lui.

5) Surveillance

a. surveillance des effets indésirables

Le pharmacien doit éduquer le patient au risque hémorragique et le médecin devra être prévenu en cas de :

- saignements répétés au niveau du nez (épistaxis), des gencives et saignements abondants qui témoignent d'une hémorragie externe
- hématome spontané, urines colorées, pâleur, fatigue, malaise inexplicable qui peuvent témoigner d'une hémorragie interne

b. surveillance de l'état général du patient

La fièvre et la diarrhée peuvent modifier l'efficacité du traitement. Si cela arrive au patient, il est important de refaire un INR afin d'ajuster la dose au besoin.

c. autosurveillance de l'INR grâce à un lecteur

La mesure de l'INR permettant de surveiller le bon dosage en AVK est habituellement effectuée dans un laboratoire d'analyse de biologie médicale grâce à une prise de sang.

Cependant, il existe maintenant un lecteur permettant d'effectuer une autosurveillance à la maison ou lors de déplacements.

Ce lecteur détermine le taux de prothrombine dans le sang capillaire frais, prélevé au bout du doigt.

Ce taux peut être exprimé, au choix, en :

- unités d'INR,
- temps de Quick (en secondes),
- taux de prothrombine (en %) ^{[45][56]}

- Prescription

La prescription initiale de ce type de lecteur doit être réalisée par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou en cardiologie d'un établissement hospitalier public ou privé.

Cette prescription doit être accompagnée d'un courrier adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant du patient :

- médecin traitant,
- cardiologue,
- pharmacien,
- laboratoire d'analyses de biologie médicale qui réalise habituellement les contrôles de l'INR. ^[45]

- Remboursement

Il existe actuellement un seul lecteur, le coaguchek INRange[®], commercialisé sous forme de kit avec un autopiqueur, des lancettes et des bandelettes, par la laboratoire Roche[®]. ^[45]



Figure n°29 : kit coaguchek INRange^[45]

Ce kit est inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) avec une base de remboursement fixé.

Ce remboursement est réservé :

- aux adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par AVK ;
- aux enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours.^[45]

- Formation

Une formation préalable est requise pour l'utilisation du lecteur. Elle peut être dispensée dans :

- un service de chirurgie cardiaque ou de cardiologie ;
- une structure d'encadrement, de suivi de l'anticoagulation et de formation à l'automesure de l'INR, de type clinique des Anticoagulants (CAC), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) ou centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV).

A la suite de cette formation, un certificat est délivré.

La formation initiale du patient comprend :

- une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi ;
- une formation pratique à l'autopiquête et à l'utilisation du dispositif d'automesure.^[45]

- Utilisation du lecteur

Tout d'abord, l'appareil doit être préalablement paramétré. Lors de cette étape, le patient choisit l'unité qu'il souhaite utiliser (INR, temps de Quick ou taux de prothrombine).

Le patient devra ensuite se laver les mains à l'eau chaude avec du savon et les sécher.

Puis, il allume le lecteur et sélectionne le menu « test ».



Quand le symbole de la bandelette apparaît, le patient insert la bandelette dans l'appareil jusqu'à la butée (une nouvelle bandelette doit être utilisée à chaque mesure). Un signal sonore vient indiquer que le lecteur a détecté la bandelette.

Figure n°30 : photo illustrant l'insertion de la bandelette dans le lecteur^[46]

Les symboles de la bandelette et de la goutte de sang indiquent que le lecteur est prêt à effectuer la mesure.



Le sang capillaire est prélevé à l'aide d'un autopiqueur. Le patient doit se piquer la pulpe du doigt (une nouvelle lancette doit être utilisée à chaque piqûre). Il est conseillé de faire le prélèvement sur le majeur, l'annulaire ou l'auriculaire afin de préserver la pince pouce-index.

Figure n°31 : photo illustrant l'utilisation de l'autopiqueur^[46]



La goutte de sang doit alors être déposée sur la bandelette :

- dans un délai de 180 secondes après apparition des symboles,
- dans un délai de 15 secondes après avoir piqué le doigt ; passé ce délai, le processus de coagulation a déjà commencé et le résultat risque d'être erroné.^[45]

Figure n°32 : photo illustrant le dépôt de la goutte de sang sur la bandelette^[46]

- Contrôle des résultats

Afin de contrôler les résultats, il est important de faire une comparaison avec les résultats obtenus en laboratoire.

A l'initiation du traitement par AVK, un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante (à intervalle de moins de 3 heures). Ce contrôle est recommandé tous les 6 mois.^[45]

- Fréquence des automesures

Au début, au moins 1 INR/semaine par automesure est effectué jusqu'à stabilisation de l'INR. Par la suite, lorsque l'INR est stabilisé, il est recommandé de réaliser une automesure toutes les 2 semaines.

Un contrôle par le lecteur peut être effectué 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.^[45]

6) En cas de voyage

Si le patient prévoit un voyage avec un décalage horaire, le pharmacien devra lui expliquer la marche à suivre et même lui prévoir un plan de prise précis avec les dates et heures à respecter.

Le patient, avant son départ, devra décaler petit à petit son heure de prise afin de finir par une heure correcte de prise quand il sera sur place.

Il devra avoir la même démarche au retour.

En cas de séjour court, le patient doit prévoir une quantité suffisante de médicaments.

7) Education thérapeutique

Un traitement par AVK nécessite une éducation thérapeutique du patient. C'est une mission reconnue du pharmacien et rémunérée.

Elle se fait sous forme d'entretien.

Dans un premier temps, le patient fera sa présentation avec la description de son mode de vie.

Puis le pharmacien fera une évaluation des connaissances du patient.

Cette évaluation porte sur différents domaines.

Pour chaque item, il faut définir si c'est acquis, en cours ou non acquis.

- Le premier item abordé est le patient, son traitement et sa maladie.

Le pharmacien demandera l'indication du traitement, son nom, le mécanisme d'action et le lien avec la maladie, l'heure de prise et la conduite à tenir en cas d'oubli.

- Le deuxième item porte sur la conduite à tenir pour contrôler l'efficacité du traitement.

L'intervenant cherchera à savoir le nom de l'examen biologique et suivi et sa valeur cible, la fréquence de réalisation de cet examen, les aliments et autres facteurs faisant varier la valeur.

- L'item suivant touche la conduite à tenir en cas de saignements.

Le patient devra décrire les signes de surdosage et la conduite à tenir si saignements ou INR incorrect.

- Enfin, seront décrites les conduites à tenir liées aux risques du traitement.

Le pharmacien recherchera alors le fait de prévenir les professionnels de santé du traitement et le port de la carte AVK.

A la fin de la séance, si certaines notions ne sont pas acquises, elles feront l'objet d'un approfondissement.

L'éducation thérapeutique permet donc d'acquérir des compétences utiles pour devenir acteur de sa santé.

A la suite du programme, le patient est en mesure de mieux comprendre son traitement, de connaître ses bénéfices et ses effets secondaires. Il est également en mesure de connaître les mesures préventives et les bons gestes à adopter. Il peut également reconnaître les situations nécessitant d'aller voir son médecin.

II- Prise en charge des douleurs musculo-squelettiques

Les douleurs musculo-squelettiques sont de deux types :

- On distingue les douleurs articulaires mécaniques qui touchent les membres, la colonne vertébrale et la mâchoire.

- Et les douleurs musculaires secondaires à l'instabilité et à une baisse de la force musculaire.

A) Prise en charge médicamenteuse

1) Par voie orale

En première intention, le paracétamol reste la molécule de référence de la prise en charge des douleurs. Si cela ne suffit pas, une association avec de la codéine, du tramadol ou de la

caféine se fait en deuxième intention. Pour ces associations, la délivrance se fait uniquement sur ordonnance.

Si l'association n'est pas suffisante, on passera aux opioïdes.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine peuvent être utilisés ponctuellement. Ils sont à éviter si le patient a un traitement par AVK.

2) Par voie cutanée

Localement, des topiques à base d'anti-inflammatoires sont utilisés. Il faut les appliquer en massant localement et se laver les mains ensuite.

Le pharmacien devra insister sur la photosensibilité des AINS en application locale et encourager le patient à éviter l'exposition au soleil.

3) Par voie injectable

S'il n'y a pas d'amélioration des douleurs, le rhumatologue peut envisager des injections de corticoïdes ou d'acide hyaluronique. Ces injections sont contre-indiquées chez le patient prenant un traitement par AVK.

B) Prise en charge orthopédique

1) orthèses

Les douleurs rachidiennes comme la lombalgie, la cervicalgie mais aussi les douleurs des membres peuvent aussi être soulagées par le port d'orthèses.

Les orthèses des membres seront décrites ultérieurement.

a. rachis lombaire

Concernant les lombalgies, le pharmacien orthésiste peut conseiller le port d'une ceinture lombaire.

Celle-ci aura pour effet de restreindre l'amplitude articulaire, de diminuer la pression intradiscale et d'augmenter localement la température. Tous ces mécanismes entraînent la diminution de la douleur.

La ceinture lombaire a également un effet de rappel de posture lié au contrôle proprioceptif avec prise de conscience de la position du bassin et de la colonne vertébrale. Grâce à sa ceinture lombaire, le patient perçoit mieux son propre corps et ses limites. Ainsi il contrôle davantage ses mouvements et évite les positions inadaptées pouvant être nocives.

Le pharmacien devra accompagner le patient dans le choix de sa ceinture. Il prendra les mesures pour ajuster au mieux l'orthèse, proposer des modèles en fonction de la douleur mais aussi de la morphologie du patient. Il conseillera tous les essayages.

Pour cibler au mieux la douleur, le pharmacien pourra proposer une ceinture avec double serrage. En fonction de la morphologie, il proposera différents positionnements des baleines.

Le pharmacien devra également expliquer comment installer la ceinture lombaire sans douleur.

b. rachis cervical

Pour les cervicalgies, le pharmacien conseillera un collier cervical de type 1 pour un soutien léger ou de type 2 pour un soutien moyen. Cela permet de limiter la flexion et l'extension ainsi que l'inclinaison latérale. Le collier permet également un rappel de posture en évitant les amplitudes extrêmes et un rôle proprioceptif. Le port du collier permet une diminution de la douleur grâce à la restriction des amplitudes extrêmes, une baisse de sollicitation musculaire mais aussi un effet thermique.

Le pharmacien prendra les mesures du tour de cou et de la longueur du cou pour ajuster au mieux le collier cervical.

2) Action locale

Le patient peut utiliser le chaud/ froid pour soulager ses douleurs.

En cas de douleurs de type inflammatoire avec rougeur, gonflement, chaleur, il faut privilégier le froid. Ainsi on conseillera au patient de placer localement une poche de froid en protégeant la peau à l'aide d'un tissu.

Si les douleurs sont musculaires, on conseillera au patient d'appliquer une poche chauffante permettant de relaxer les fibres musculaires et ainsi diminuer la douleur.

C) Conseils pratiques

1) se relever

En cas de lombalgie chronique, il est important d'apprendre au patient comment se relever de la position couchée.

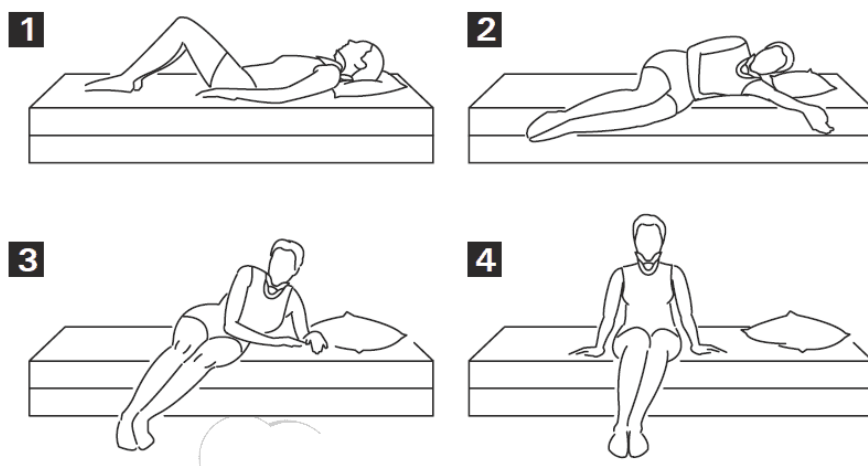


Figure n°33 : Schéma des différentes étapes pour passer de la position allongée à assise ^[47]

1 : Tout d'abord, il faut se mettre sur la dos et replier ses jambes.

2 : Puis on bascule tout son corps sur le côté.

3 : A l'aide de son bras placé en dessous, on se remonte doucement.

4 : Enfin on peut passer de la position assise à la position debout.

2) soulager son dos

a. limiter le port de charges lourdes

Le premier conseil pour soulager le dos est de limiter le port de charges lourdes.^[8]

Pour ce faire, lors des courses par exemple, il faut favoriser le caddie ou le chariot à roulettes aux gros sacs.

Si l'on doit soulever un objet lourd du sol, il faut plier les jambes en gardant le dos droit, puis descendre et remonter de la même façon comme l'indique le schéma ci-dessous.

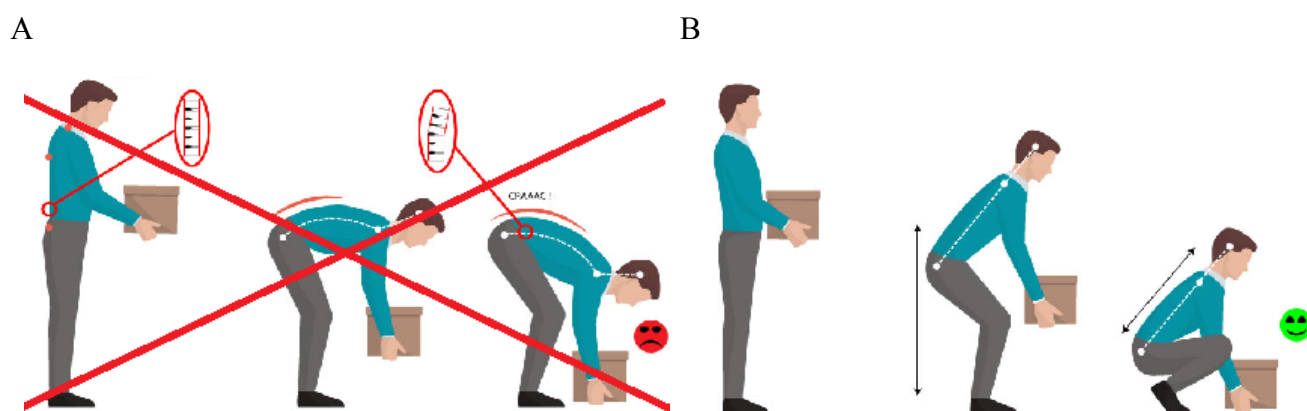


Figure n°34 : Schémas montrant les mauvaises positions (A) et les bonnes positions (B) pour porter des charges lourdes^[48]

b. lutter contre le surpoids

Pour éviter les douleurs lombaires, il est important de lutter contre le surpoids en adoptant une alimentation équilibrée et en pratiquant une activité physique régulière et adaptée.

c. pratiquer une activité physique

Il faut pratiquer une activité physique adaptée, afin de muscler le dos.

Les exercices d'assouplissements sont aussi importants. Pour cela, le patient se met debout, pieds joints et descend lentement jusqu'à toucher ses pieds avec ses mains sans flexion des genoux, reste dans cette position quelques secondes puis remonte lentement.

Cet exercice peut aussi se faire assis, jambes tendues et on cherchera à toucher ses pieds avec ses mains.

d. conseils dans la vie quotidienne

- Dormir

A la maison, il est important d'avoir une bonne literie et de privilégier la position en chien de fusil pour dormir. Il est possible d'ajouter un coussin entre les genoux afin de relâcher complètement les muscles au niveau lombaire.

- Position assise

Pour la position assise, on préférera une chaise rigide à un canapé mou ou un pouf par exemple. Il est possible également d'ajouter un coussin fin au niveau des lombaires et sous les fesses pour plus de confort. Le dos devra être contre le dossier de l'assise.

- Position devant écran

L'écran devra se situer à hauteur du regard.

- Port du sac

Pour les femmes, on privilégie le port du sac à dos plutôt que le sac à main.

3) se relaxer

La douleur est liée aux émotions. La relaxation peut avoir un effet antalgique bénéfique.

Ainsi on peut conseiller au patient d'écouter de la musique, de regarder un film, de sortir, de faire des activités, de pratiquer la relaxation, du yoga, de la méditation, etc..

Il est important que le patient poursuive les activités nécessaires à son équilibre.^[8]

D) Autres alternatives de la prise en charge de la douleur

Les médecines dites « naturelles » peuvent être un complément aux médicaments.

Cette solution ne doit pas être envisagée seule car elle encourage l'automédication, source d'interactions médicamenteuses.

Le pharmacien peut conseiller et accompagner tout patient qui en fait la demande.

1) Phytothérapie

En phytothérapie, il existe plusieurs plantes anti-inflammatoires pour le traitement symptomatique des douleurs.

a. Plantes à monoterpènes (iridoïdes)

- Harpagophyton (Griffe du diable)

Cette plante est déconseillée en cas de maladies cardio-vasculaires. Elle ne sera donc pas conseillée chez le patient atteint du syndrome de Marfan.

- Cassissier

Aussi appelé Ribes Nigrum, il fait parti des grossulariaceae. La partie utilisée est la feuille.

Cette plante est :

- contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale sévères.
- déconseillée chez les sujets de moins de 18 ans et chez les femmes enceintes et allaitantes.

Ayant un effet diurétique, elle ne doit pas être associée à un autre médicament diurétique.

Le pharmacien insistera sur le fait de boire suffisamment pour éviter la déshydratation.

En pratique, elle est utilisée sous forme de tisane, de poudre ou d'extrait aqueux.

b. Plantes à dérivés salicylés

Elles sont donc à éviter chez les patients sous traitement AVK car ces plantes contenant des dérivés salicylés, on retrouve une augmentation du risque hémorragique.

- Saule

Aussi appelé *Salix purpurea*, *Salix daphnoides*, *Salix fragilis*, c'est une plante de la famille des *Salicaceae*. La partie utilisée est l'écorce.

En pratique, elle est utilisée sous forme de tisane, d'extrait sec hydro-alcoolique, de poudre, d'extrait liquide et teinture.

- Reine des près

Aussi appelée *Filipendula ulmaria*, elle fait partie de la famille des *rosaceae*. Les parties utilisées sont la fleur et les sommités fleuries.

En pratique, elle est utilisée sous forme de tisane, de poudre et d'extrait sec aqueux.

Ces deux plantes sont déconseillées chez les sujets de moins de 18 ans, chez la femme enceinte de moins de 6 mois et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte de plus de 6 mois, en cas d'hypersensibilité aux salicylés, d'asthme et d'ulcère gastroduodéal évolutif.

c. Autres plantes anti-inflammatoires

- Ortie dioïque (*Urtica dioica*) et Ortie brûlante (*Urtica urens*)

Ce sont des plantes de la famille des *urticaceae*. Les parties utilisées sont la feuille et la partie aérienne.

En pratique, elles sont utilisées sous forme de tisane et d'extrait sec aqueux.

- Frêne

Aussi appelé *Fraxinus excelsior*, il fait parti de la famille des *oleaceae*. La partie utilisée est la feuille utilisée sous forme de tisane.^[49]

2) Aromathérapie

En aromathérapie, il existe plusieurs huiles essentielles utilisées en cas de douleurs articulaires. Elles sont utilisées en massage local, le plus souvent diluées avec une huile végétale. On utilise l'huile de noisette polyvalente et facilement utilisable pour les massages.

a. Gaulthérie couchée

Aussi appelée Gaultheria procumbens, la feuille est utilisée en distillerie pour extraire l'huile essentielle utilisée localement.

Le pharmacien conseillera de diluer trois gouttes de cette huile essentielle avec 3 gouttes d'huile de noisette et d'utiliser ce mélange en massage jusqu'à trois fois par jour.

Il faut la diluer car une irritation cutanée est possible à l'état pur.

Elle est déconseillée chez les enfants de moins de 6 ans et chez la femme enceinte.

Elle est contre-indiquée en cas d'allergie aux salicylés et de prise d'anticoagulants.

b. Laurier noble

Aussi appelé Laurus nobilis, la feuille est utilisée en distillerie pour extraire l'huile essentielle utilisée par voie externe en association avec une huile végétale.

Le pharmacien conseillera 2 à 3 gouttes de cette huile essentielle dans 2 gouttes d'huile végétale de noisette jusqu'à trois fois par jour en massage.

Le Laurier noble est déconseillé dans les 3 premiers mois de la grossesse et une sensibilisation de type allergique est possible.

c. Katafray

Aussi appelé Cedrelopsis grevei, l'écorce est utilisée en distillerie pour extraire l'huile essentielle utilisée par voie externe en association avec une huile végétale.

Le pharmacien conseillera 4 à 5 gouttes de cette huile essentielle dans 4 gouttes d'huile végétale jusqu'à trois fois par jour en massage.

Elle est déconseillée dans les 3 premiers mois de la grossesse.

d. *Menthe poivrée*

La partie aérienne est utilisée en distillerie pour extraire l'huile essentielle utilisée localement. Le pharmacien conseillera 3 à 4 goutte de cette huile essentielle jusque 3 fois par jour en massage. Pour des surfaces étendues ou pour des applications répétées, cette huile essentielle devra être diluée avec 4 gouttes d'huile végétale.

Cette huile essentielle est déconseillée chez les enfants de moins de 6 ans et chez la femme enceinte et allaitante.^[50]

3) Homéopathie

Cette thérapeutique repose sur trois principes :

- le principe de similitude où un médicament provoque chez un sujet sain et sensible des symptômes identiques à ceux qu'il est susceptible de guérir chez un sujet malade.
- l'infinitésimalité qui désigne le fait que la substance utilisée est fortement diluée, infiniment petite, ce qui fait disparaître sa toxicité.
- le principe de globalité où le malade sera pris dans son intégralité, en tenant compte de sa maladie, de ses réactions et de son environnement.

Plusieurs souches sont disponibles. Le choix de telle ou telle souche dépend de plusieurs critères d'où l'importance de l'interrogatoire du patient.^{[51][52]}

Tableau n°16 : Souches homéopathiques utilisées dans la prise en charge de la douleur

Nom de la souche	Indications suivant symptômes caractéristiques	Posologie
Douleurs musculaires		
ARNICA MONTANA 9 CH	- aggravation par le toucher, le mouvement et le froid humide - amélioration par le repos et la position couchée tête basse	5 granules 4 fois par jour
Arthralgie		
BRYONIA ALBA 5 CH	- aggravation par le mouvement et le contact - amélioration par le repos et la pression forte	5 granules 1 à 4 fois par jour selon l'intensité des symptômes
RHUS TOXICODENDRON 9 CH	- aggravation par le repos, les premiers mouvements et l'humidité - amélioration par le mouvement lent, le changement de position et la chaleur	5 granules 1 à 4 fois par jour selon l'intensité des symptômes
DULCAMARA 9 CH	- aggravation par l'humidité et le froid humide - amélioration par la chaleur et les mouvements	5 granules par jour
Lombalgie		
DIOSCOREA VILLOSA 9 CH	Si la flexion du tronc est douloureuse	5 granules 1 à 4 fois par jour selon l'intensité des symptômes
KALIUM CARBONICUM 9 CH	Si impression de faiblesse au niveau lombaire	5 granules 1 à 4 fois par jour selon l'intensité des symptômes
Cervicalgie		
ACTAEA RACEMOSA 5 CH	Si douleur en relation avec l'inflammation	5 granules à la demande

4) Crénothérapie

La crénothérapie est l'utilisation à visée thérapeutique des eaux minérales issues de nappes ou de gisements souterrains et présentant une composition chimique spécifique en bicarbonates, sulfures, sulfates, minéraux (calcium, magnésium, sodium, potassium), halogènes (brome, iode, fluor...) et oligo-éléments ainsi qu'une température qui leur confère des vertus thérapeutiques.

Il existe 4 soins crénothérapiques.

- la douche

La douche regroupe :

- la douche à forte pression où un jet sous-marin à direction et pression variables effectue un massage profond des masses musculaires et des articulations. Ce soin a un effet décontractant et antalgique ;
- la douche générale au jet qui possède une pression variable entraînant une tonification posturale ;
- la douche sous-marine qui s'effectue en baignoire ou en piscine. Ce soin a une action antalgique et décontractante.

- le bain

Le bain regroupe :

- l'aérobain qui est un bain d'eau thermale entre 32 et 36°C parcouru d'air comprimé. Il s'agit d'un soin relaxant ;
- le bain d'eau thermale dans lequel l'eau thermale circule en permanence.

- les massages

Les massages regroupent :

- l'hydromassage qui est un bain d'eau thermale parcouru de nombreux jets d'eau à pression variable. Il a un effet décontractant, tonifiant et drainant ;
- les massages réalisés par un kinésithérapeute à base de baume thermal ;
- les massages sous l'eau d'une durée de 10 à 20 minutes.

- les soins annexes

Parmi les soins annexes, on retrouve :

- la mobilisation en piscine où dans une piscine d'eau thermale, on effectue le travail de toutes les articulations et du rachis grâce à des exercices. Ce soin apporte une action décontractante et une amélioration de la mobilité articulaire ;
- la pélothérapie qui est l'application de boue thermale sur certaines articulations pendant une durée de 15 minutes à une température de 41 à 44°C. Cela a un effet antalgique et anti-

inflammatoire.^[53]

La cure dure conventionnellement 3 semaines associant la prescription de 72 soins.

Ces soins sont souvent complétés par d'autres approches psychocorporelles (relaxation, gymnastique...).

Dans le cadre d'un patient Marfan souffrant de douleurs musculo-squelettiques, les cures thermales sélectionnées seront celles ayant la vertu de soulager les douleurs et d'agir sur la détente musculaire et la souplesse articulaire.

III- Mesures préventives des entorses

Les entorses sont fréquentes chez les patients atteints du syndrome de Marfan. Elles peuvent toucher différentes articulations comme la cheville, le genou, le poignet et même les doigts.

Il est donc important que le patient mette en place des mesures de prévention permettant de les éviter.

A) Activité physique adaptée

Il est recommandé de pratiquer régulièrement une activité physique adaptée. En effet, celle-ci contribue à renforcer les articulations. Dans le cas d'un patient Marfan, une liste des activités sportives recommandées a été établie et sera décrite ultérieurement.

Il faut prévoir un bon équipement avec des chaussures adaptées (type baskets, des chaussures montantes pour les randonnées, etc). La hauteur optimale du talon est comprise entre 2 et 4 cm.

Pour préparer l'organisme à l'effort, on recommande un échauffement progressif pendant au moins dix minutes.

On conseille de pratiquer différents mouvements :

- Tout d'abord, faire des mouvements lents de rotations des articulations dans un sens puis dans l'autre.
- Puis, se mettre sur la pointe des pieds, tenir quelques secondes et se remettre lentement pied à plat et répéter ce mouvement.
- Terminer son échauffement en sautant sur place quelques minutes.

Cet échauffement ne doit en aucun cas provoquer des douleurs.

En hiver, le pharmacien pourra conseiller des solutions chauffantes pour aider à préparer le muscle et préserver la chaleur.

Si l'échauffement est important, la récupération l'est tout autant. Il faut donc respecter un temps de repos suffisant pour récupérer après l'effort.

B) Hygiène de vie

La fatigue, la déshydratation et une mauvaise alimentation peuvent augmenter le risque de survenue d'entorses ou de récurrences. L'amélioration de l'hygiène de vie permet donc de diminuer ces risques.

1) Alimentation

La prévention des entorses passe également par une alimentation saine et équilibrée.

Le pharmacien proposera au patient Marfan de suivre les recommandations de l'OMS^[54] :

- limiter l'apport énergétique provenant de la consommation de graisses en réduisant la consommation de graisses saturées et d'acides gras trans et en privilégiant les graisses insaturées,
- consommer davantage de fruits et légumes ainsi que de légumineuses, de céréales complètes et de fruits secs,
- limiter la consommation de sucres simples,
- limiter la consommation de sel toutes sources confondues et veiller à consommer du sel iodé.

2) Fatigue

Une bonne récupération passe par un bon sommeil. C'est pourquoi le pharmacien peut accompagner le malade en prodiguant des conseils pour mieux dormir :

- Le coucher doit être ritualisé en respectant des horaires précis afin d'habituer l'organisme.
- Les écrans doivent être évités avant le coucher ; préférer la lecture.
- Il faut installer une ambiance calme, paisible, sans lumière trop vive.
- Idéalement la chambre doit être fraîche et aérée.
- Il faut éviter les douches trop chaudes, les exercices physiques et les repas copieux qui stimulent l'organisme ; préférer la méditation et les repas légers.

C) Entorses et récurrences

Lorsqu'on est victime d'une entorse, il faut la traiter sans tarder.

1) Protocole « GREC »

Dans un premier temps, il est important de mettre en place le protocole « GREC », c'est-à-dire :

- Glace appliquée pendant dix minutes, quatre fois par jour pendant au moins trois jours, en protégeant la peau,
- Repos en décharge du membre lésé,
- Élévation du membre lésé en position assise ou couchée,
- Compression par un bandage anti-œdémateux.

2) Orthèse stabilisatrice/ immobilisatrice

Cette compression peut se faire à l'aide d'une orthèse permettant un effet antalgique et protecteur de par l'immobilisation plus rigoureuse. L'effet compressif de cette attelle permet de réduire l'œdème.

Le pharmacien, en fonction de la situation, peut proposer différentes orthèses en fonction du type d'entorse.

a. cheville

L'orthèse stabilisatrice de cheville possède plusieurs déclinaisons. Elle existe avec des inserts gonflables ou une structure en nid d'abeille permettant une meilleure adaptation à la morphologie mais aussi avec des inserts pouvant être réfrigérés afin de réduire l'œdème.

Toutes ces orthèses contiennent des coques rigides permettant la stabilisation de la cheville.

b. genou

Pour le genou, il s'agit d'une attelle d'immobilisation allant de 0° à 20°.

L'attelle prend toute la jambe et maintient le genou grâce à des sangles de serrage.

c. poignet

L'orthèse du poignet en cas d'entorse est le plus souvent évolutive. Elle contient plusieurs jeux de baleines permettant une immobilisation évolutive du poignet et la possibilité de modifier la position du poignet dans l'orthèse.

d. doigts

Les patients atteints du syndrome de Marfan ont des doigts longs sujets aux entorses.

- Si le pouce est atteint, il existe des attelles permettant son immobilisation depuis sa base.
- Si un autre doigt est atteint, on mettra en place une attelle contenant une partie rigide mise au contact du doigt et maintenue grâce à des sangles permettant l'immobilisation.

Ces attelles sont attachées au poignet.

3) Reprise des activités physiques et prévention des récurrences d'entorses

Afin de prévenir les récurrences d'entorses, il faut entreprendre une réadaptation complète.

Lors de la reprise de l'activité physique, l'articulation devra donc être soutenue et contenue à l'aide d'une bande ou d'une orthèse.

a. cheville

Les orthèses de cheville pour une reprise d'activité physique sont en tricot élastique permettant des mouvements de flexion et d'extension. Des sangles de renfort peuvent s'ajouter.

b. genou

Les orthèses de genou contiennent également une structure en tricot élastique. Cela exerce une compression homogène et améliore ainsi la proprioception et la perception sensorielle de l'articulation.

A cette structure en tricot peuvent s'ajouter des renforts latéraux plus ou moins souples.

c. poignet

Comme vu précédemment, les orthèses de poignet sont évolutives. Dans le cadre d'une reprise d'activité physique, il faut ajuster les baleines ou les enlever.

D) Pratiques d'exercices spécifiques

Si une articulation est sujette aux entorses, il est possible de la stabiliser en renforçant les muscles la soutenant grâce à des exercices bien adaptés tels que des exercices de proprioception, des exercices avec des bandes élastiques ou sur planche d'équilibre.

Il existe des séries d'exercices très simples qui peuvent être réalisées à la maison telles que :

- flexions/ extensions de l'articulation,
- se tenir sur une jambe pieds nus en regardant loin devant soi,
- se mettre debout sur une planche posée sur une balle.

E) Rôle du pharmacien

Dans la prévention des entorses et récurrences, le pharmacien peut intervenir à plusieurs niveaux pour accompagner le patient :

- conseiller des exercices d'échauffements avant l'effort physique,
- respecter les règles hygiénodététiques reprenant l'alimentation, la gestion de la fatigue,
- en cas d'entorse, respecter le protocole « GREC ».
- Si le patient a besoin d'une orthèse, le pharmacien l'aidera à choisir celle qui est adaptée à ses besoins (prise de mesure, analyse de la situation du patient) et lui fournir toutes les explications d'usage (mise en place de l'orthèse et conseils de lavage).

IV- Conseils dermatologiques

A) Vergetures

Nous l'avons vu précédemment, le patient atteint du syndrome de Marfan a une perte d'élasticité du derme entraînant des vergetures localisées essentiellement sur le ventre, la poitrine, les épaules et les cuisses.

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique. Certains dermatologues prescrivent des crèmes à base de vitamine A ou pratiquent des séances de laser ce qui permet d'atténuer ces vergetures.

Il est primordial d'éviter les régimes à effet « yoyo » entraînant de brusques variations de poids. Une alimentation équilibrée et une activité physique adaptée et régulière sont préférables.

Il est important également d'hydrater quotidiennement la peau.

Sur le marché, il existe des produits locaux hydratant et stimulant le métabolisme des fibroblastes afin d'améliorer la tonicité et l'élasticité de la peau.

Ces produits contiennent des extraits végétaux, comme l'aloé vera par exemple, ainsi que des actifs nutritifs comme des huiles et beurre végétaux, de l'amande douce, de la glycérine, etc.

Les soins locaux doivent être appliqués une à deux fois par jour en massage pendant plusieurs

minutes. Il faut préalablement préchauffer le produit entre les mains afin de fluidifier sa texture et ainsi favoriser son application et sa pénétration.

B) Cicatrices post-chirurgie

Le patient atteint du syndrome de Marfan peut, tout au long de sa vie, subir plusieurs interventions chirurgicales telles que la chirurgie cardio-vasculaire, orthopédique mais aussi viscérale ou pulmonaire.

Le pharmacien peut apporter à ce patient, différents conseils pour une bonne cicatrisation.

1) Limiter les tensions

Le patient devra faire attention de ne pas exercer de tension excessive au niveau de la plaie afin d'éviter l'écartement des berges, la désunion de la suture. Pour cela, il lui sera interdit le port de charges dans les semaines suivants son opération (si chirurgie thoracique ou du rachis par exemple).

2) Hydrater la cicatrice

La cicatrice doit évoluer naturellement mais on peut conseiller l'application de produits hydratants afin de limiter l'apparition de croûtes ou de démangeaisons. Ces produits sont sensiblement les mêmes que ceux utilisés pour les vergetures.

Les démangeaisons au début du processus cicatriciel sont normales et ne doivent pas inquiéter le patient.

En prévention des cicatrices chéloïdes ou lorsque la cicatrice semble ferme, ces produits peuvent être utilisés en massage sur celle-ci afin de l'assouplir.

3) Surveillance

Le patient doit surveiller sa cicatrice quotidiennement. Si celle-ci devient inflammatoire, purulente, hémorragique, il devra en informer son médecin sans délai.

En plus de la cicatrice, il devra également surveiller sa température. En cas de fièvre, signe d'une infection, il faut rapidement contacter son médecin traitant.

4) Favoriser la photoprotection

Une cicatrice exposée au soleil, aux UV, présente un risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, le patient devra couvrir sa cicatrice avec un vêtement et veiller à appliquer régulièrement, toutes les deux heures, une protection

solaire avec un indice élevé. Cette protection ne devra pas s'effectuer uniquement l'été.
Le risque d'hyperpigmentation reste réel pendant 6 mois et peut durer jusqu'à 2 ans.

5) Eviter la piscine et la mer

Il est conseillé d'éviter, pendant une période de 6 mois, la piscine, qui peut contenir des bactéries, mais aussi les bains de mer afin d'éviter le sel et le sable sur la cicatrice.

Il est également conseillé d'éviter de mettre de l'eau en jet direct sur la cicatrice pendant la douche.

V- Conseils dans la vie courante

A) Conseils sur le plan cardiologique

Afin d'éviter l'augmentation de la pression artérielle et la fréquence cardiaque qui accélère la dilatation aortique, il convient d'éviter les efforts intenses. Le patient :

- ne doit pas porter des charges lourdes,
- se faire aider, diviser les paquets, prendre son temps, ne pas forcer.
- Ne doit pas couper sa respiration en poussant à la selle.
- Ne doit pas avoir un métier exigeant des efforts physiques intenses comme terrassier, déménageur, etc...
- Ne doit pas faire d'efforts à glotte fermée.

Il existe une technique utilisée par les urgentistes pour baisser rapidement le rythme cardiaque. Il s'agit d'appuyer sur les yeux. Cette technique est contre-indiquée pour les patients atteints de Marfan en raison de l'ectopie du cristallin.

Dans un tel cas, le patient devra donc indiquer sa pathologie.

Il est également impératif de respecter les consignes lorsque les personnes cardiaques sont interdites ; par exemple dans les manèges à sensations.

B) Gestion de la fatigue

Chez les patients atteints par le syndrome de Marfan, une fatigue chronique peut être ressentie.^[8]

Le pharmacien peut proposer des compléments alimentaires à base de vitamines, de gelée royale, de ginseng pour apporter du tonus et de la vitalité.

Les produits à base de guarana et de caféine seront eux déconseillés car ils peuvent entraîner des arythmies.

C) Conseils face aux chocs

Les chocs devront être évités à tout prix. Il faut porter un casque pour faire du vélo, éviter de faire des auto-tamponneuses, etc.^{[2][8]}

D) Conseils vis à vis du pneumothorax

Le syndrome de Marfan donne une susceptibilité accrue au pneumothorax. Les activités entraînant des variations brusques de pression, comme la plongée sous-marine et l'aviation légère, sont donc proscrites.^[2]

E) Conseils pour arrêter le tabac

Fumer détruit l'élastine et est nocif sur le plan cardiovasculaire. Le tabac est donc à éviter chez les patients atteints du syndrome de Marfan.

F) Conseils pour les activités physiques

L'exercice physique est essentiel, il est un facteur de bien-être physique et mental. Les patients devront cependant adapter leur pratique.^[8]

Tous les efforts ne sont pas équivalents. Il faut différencier les activités statiques où le muscle se contracte contre une résistance (ex : l'haltérophilie) et les activités dynamiques où le corps est en mouvement sans opposition de résistance (ex : course, natation).

Les activités dynamiques sont recommandées car le diamètre des vaisseaux sanguins augmente si bien que le débit cardiaque plus élevé n'entraîne pas d'augmentation importante de la pression artérielle. Cependant, l'effort devra se faire de façon modérée sans chercher à atteindre ses limites et tout en surveillant son rythme cardiaque.

C'est pourquoi, il est vivement recommandé que le patient discute avec son médecin avant de s'engager dans une pratique sportive.

1) Disciplines sportives autorisées sans restriction

- billard
- bowling

- cricket
- golf
- tir à la carabine ou à l'arc
- taï chi
- yoga^[2]

2) Disciplines sportives autorisées en dilettante

Pour ces activités, la compétition est exclue.

Il y a :

- baseball
- cyclisme
- danse
- équitation
- course (footing)
- marche
- natation
- ping-pong
- voile
- ski de fond^[2]

3) Disciplines sportives interdites

Ces activités sont interdites car elles sont trop intenses ou impliquent du contact.

Il y a :

- haltérophilie
- athlétisme
- arts martiaux
- aviron
- badminton
- basket
- bobsleigh
- boxe
- canoë-kayak
- course auto ou moto
- décathlon
- escalade

- escrime
- football
- gymnastique
- handball
- hockey
- luge
- musculation
- planche à voile
- plongée sous-marine avec bouteilles ou apnée
- plongeon
- rugby
- squash
- ski alpin
- ski nautique
- sprint
- sport de combat
- step
- tennis^[2]

4) Disciplines sportives à pratiquer avec des enfants

Avec les enfants, il est possible de pratiquer :

- jeux de volants
- football
- tennis en double
- volleyball^[2]

G) Conseils sur le plan alimentaire

1) Apport de calcium

Comme nous l'avons vu précédemment, un apport en calcium chez les patients Marfan est primordial. Il peut être assuré grâce à des médicaments mais doit avant tout provenir de l'alimentation.

Ainsi, le pharmacien pourra accompagner le patient en lui prodiguant des règles hygiéno-diététiques telles que la consommation de :

- fromage : gruyère, emmental, parmesan parmi les plus riches en calcium,

- boissons à base de soja,
- produits de la mer : sardines à l'huile, le saumon,
- produits laitiers : le lait fermenté, le lait de chèvre, les yaourt nature, le lait de vache 0 %-3,25 % de matières grasses,
- légumes : le poireau, le chou frisé,
- fruits à coques : amandes grillées,
- légumes secs : les haricots noirs et blancs cuits,
- herbes aromatiques et d'épices : basilic et sarriette séchés.

Certaines eaux plus riches en calcium sont aussi à recommander comme l'Hépar, la Courmayeur, la Contrex, la Salvetat et la Quézac.

2) Avoir une alimentation équilibrée

Il existe différentes recommandations pour adopter une alimentation équilibrée.

Le pharmacien, en plus de ses conseils, pourra donner l'adresse internet mangerbouger.fr pour davantage d'informations, idées recettes etc.

Il convient de manger un peu de tout de façon modérée. Il faudra néanmoins :

- Augmenter la consommation de fruits et légumes

Il est recommandé d'en consommer au moins 5 portions par jour. Une portion correspond à 80-100 grammes.

L'idéal est d'alterner les fruits et les légumes, d'en diversifier les variétés et de les intégrer le plus souvent possible dans les recettes car riches en vitamines, minéraux et fibres.

Il faut privilégier les fruits et légumes de saison, bio de préférence et les consommer sous toutes leurs formes ; frais, surgelé, en conserve, cuit ou cru mais aussi sous forme de compote sans sucre ajouté et soupe.

Cependant , il existe certains faux amis comme les jus de fruits quels qu'ils soient car très sucrés et pauvres en fibres. C'est pourquoi il ne faut pas en consommer plus d'un verre par jour et préférer les fruits pressés.

Les yaourts et gâteaux aux fruits ne comptent pas comme une portion car ne contiennent qu'une faible quantité de fruits dans leur composition.

Quant aux fruits séchés (dattes, raisins secs, abricots secs par exemple), il est préférable d'en consommer occasionnellement car très sucrés.

En plus de cela, il est recommandé de consommer par jour une poignée de fruits à coques

(noix, noisettes, amandes, pistaches non salées par exemple)

Les légumes secs sont naturellement riches en fibres et contiennent des protéines végétales. Il est donc important de les intégrer dans l'alimentation (lentilles, haricots, pois chiches, etc...)

- Privilégier les féculents complets

Ils peuvent être consommés tous les jours. Ils sont riches en fibres et permettent de tenir plus longtemps entre les repas et évitent ainsi les grignotages.

- Privilégier le poisson

Le poisson doit être consommé deux fois par semaine dont un poisson gras (sardine, hareng, maquereau, saumon). Une portion de poisson équivaut à 100 grammes.

Le poisson apporte des protéines d'excellente qualité ainsi que du fer.

Les poissons gras sont riches en acide gras omega 3.

Il est important de varier les espèces car certains poissons peuvent contenir des polluants.

- Privilégier l'huile de colza, d'olive, de noix

Les matières grasses à privilégier sont les huiles végétales riches en oméga 3. Cependant, elles ne sont pas à consommer à volonté.

- Enrichir son alimentation de produits laitiers (lait, yaourt, fromage et fromage blanc)

Ils sont à favoriser car riches en calcium.

- Réduire certains aliments

Le pharmacien précisera dans ses conseils de réduire la consommation de certains aliments comme l'alcool, les boissons sucrées, les aliments gras, sucrés, salés et très transformés, la viande, le sel ainsi que la charcuterie.^[55]

H) Hygiène bucco-dentaire

Nous l'avons vu précédemment, une bonne hygiène bucco-dentaire est primordiale chez les patients atteints par le syndrome de Marfan en raison du risque plus accru d'endocardite. C'est pourquoi, il est conseillé à ces patients de se brosser les dents après chaque repas (ou au moins deux fois par jour) avec un dentifrice adapté, riche en fluor.

Pour être efficace, le brossage doit être minutieux, de 2 à 3 minutes, en brossant séparément le haut du bas avec un mouvement rotatif de la gencive vers la dent.

Les brossettes inter-dentaires, fil dentaire et bain de bouche peuvent y être associés.

Conclusion

Le syndrome de Marfan est une pathologie monogénique à transmission autosomique dominante. Il est dû à une anomalie de la fibrilline de type 1 ce qui entraîne une atteinte du tissu conjonctif retrouvé dans plusieurs organes. Cette maladie nécessite une prise en charge multidisciplinaire reposant sur la prévention, la surveillance et des interventions chirurgicales ou non.

Les atteintes majeures de cette maladie sont de plusieurs types :

- les atteintes les plus visibles sont des atteintes squelettiques avec un pectus carinatum ou excavatum ou une scoliose ;
- les atteintes pour lesquelles une investigation est nécessaire comme les atteintes neurologiques avec une ectasie de la dure-mère lombo-sacrée ;
- les atteintes les plus graves sont les atteintes ophtalmologiques avec l'ectopie cristallinienne mais aussi les atteintes cardiovasculaires avec une dilatation de l'aorte ascendante entraînant une augmentation du risque de dissection aortique.

Avant les années 1980, les personnes atteintes par ce syndrome décédaient avant l'âge de 40 ans. Mais grâce à la progression des techniques chirurgicales, à la mise en place précoce de traitements médicamenteux et à une surveillance régulière, l'espérance de vie a augmenté et tend vers celle des individus non malades.

Au delà des conseils de bon usage du médicament, le pharmacien, acteur principal en matière de conseils, a un rôle très important dans la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint du syndrome de Marfan.

En effet, le pharmacien interviendra :

- dans la prise en charge des douleurs musculo-squelettiques en apportant une solution médicamenteuse notamment en homéopathie, en phytothérapie ou en aromathérapie mais aussi orthopédique si le patient en fait la demande ;
- dans la prévention des entorses, les atteintes dermatologiques comme les vergetures ou les cicatrices post-chirurgicales en proposant les produits appropriés ;

Son rôle de conseil pourra aussi s'étendre dans la vie quotidienne grâce à des conseils sur le plan cardiologique vis à vis des chocs, du pneumothorax ; sur l'hygiène bucco-dentaire ; l'arrêt du tabac ; sur le plan alimentaire etc...

En plus de son rôle de conseil, le pharmacien, professionnel accessible et proche de ses patients a un rôle d'écoute.

De par sa gravité et son origine génétique, le syndrome de Marfan a un retentissement psychologique important. Le pharmacien en faisant preuve d'empathie doit avoir une oreille attentive pour ces patients Marfan afin de les orienter si nécessaire.

Le pharmacien s'inscrit donc de façon complémentaire dans cette prise en charge multidisciplinaire. Il permet un meilleur accompagnement du patient ce qui permet de retarder certaines complications.

Ce maillage pluriprofessionnel concourt à une amélioration de la qualité de vie du patient et donc à une augmentation de son espérance de vie.

Avec les années, la prise en charge de cette pathologie va évoluer grâce au perfectionnement des techniques chirurgicales et la possible mise en place de nouvelles thérapeutiques.

L'espérance de vie pourra encore augmenter et se rapprocher de celle des personnes non malades.

Bibliographie

- [1] Dumont, A (2011) « Suivi de grossesse de femmes atteintes du Syndrome de Marfan. A propos d'une série rétrospective à l'Hôpital Bichat » Mémoire : Sage-femme. Paris : Université Paris Descartes, (93 pages)
- [2] Philippon, P mis à jour par association MARFANS (2019) « Les syndromes de Marfan et apparentés » Paris : Fondation d'entreprise Groupama. (108 pages)
- [3] Dronet, L (2010) « Particularités odontologiques du Syndrome de Marfan » Thèse : diplôme docteur en chirurgie dentaire. Nantes : Université de Nantes, (113 pages)
- [4] Leparc, J.M (2000) « Le syndrome de Marfan et les fibrillinopathies » *Revue du Rhumatisme*, vol (n°67), pages 613-620 [en ligne] consulté en mai 2019
- [5] Guillermo, S (2016) « Syndrome de Marfan et grossesse. A propos de 16 cas et revue de la littérature » Mémoire : Sage-femme. Nantes : Université de Nantes UFR Médecine, (76 pages)
- [6] Syndrome de Marfan [en ligne] consulté en juillet 2019
https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Marfan
- [7] Javier Botet [en ligne] consulté en juillet 2019
https://fr.wikipedia.org/wiki/Javier_Botet
- [8] Orphanet (2014) « Le syndrome de Marfan » Encyclopédie orphanet grand public [en ligne] consulté en mai 2019
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Marfan-FRfrPub109.pdf>
- [9] Chan, Y.C et al. (2008) « Revue épidémiologique à dix ans des patients hospitalisés pour syndrome de Marfan » *Annales de chirurgies vasculaires*, pages 661-666 [en ligne] consulté en avril 2019
- [10] Groth K. (2015) « Prevalence, incidence, and age at diagnostic in Marfan Syndrome ».

Orphanet Journal of rare diseases, vol (n° 10) [en ligne] consulté en mai 2019

[https://www.researchgate.net/publication/](https://www.researchgate.net/publication/285577573_Prevalence_incidence_and_age_at_diagnosis_in_Marfan_Syndrome)

[285577573_Prevalence_incidence_and_age_at_diagnosis_in_Marfan_Syndrome](https://www.researchgate.net/publication/285577573_Prevalence_incidence_and_age_at_diagnosis_in_Marfan_Syndrome)

[11] Chirurgiens cardiaques. Origine, symptômes et traitements chirurgicaux de la déchirure aortique [en ligne] consulté en juin 2019

<https://www.chirurgien-cardiaque.com/chirurgie-de-l-aorte/dechirure-aortique/>

[12] Hôpitaux universitaires de Marseille. Maladies de l'aorte [en ligne] consulté en juin 2019

<http://fr.ap-hm.fr/site/centre-aorte-timone/maladies-de-l-aorte>

[13] Genomic sequencing. Human FBN1 genomic sequencing [en ligne] consulté en juin 2019

<http://waclawikgen677s10.weebly.com/genomic-sequencing.html>

[14] Judge, D et Dietz, H (2005) « Marfan's syndrome » *Lancet*, pages 1965-1976 [en ligne] consulté en avril 2019

[15] Mutation non sens [en ligne] consulté en juillet 2019

https://fr.wikipedia.org/wiki/Mutation_non-sens

[16] La Méiose [en ligne] consulté en novembre 2020

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-meiose-193/>

[17] Lipscomb et al. (1997) « Outcome of pregnancy in women with Marfan syndrom ». *Br J Obstet Gynaecol*, vol (n° 104), pages 201-204

[18] Jondeau et al. (2010) « Syndrome de Marfan » *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Angéiologie* pages 19-1840

[19] Philipon, P (2004) « Le syndrome de Marfan » *Publication de l'Association française du syndrome de Marfan*, (64 pages)

[20] Marfan. Rhumatologie [en ligne] consulté en juillet 2019

<https://www.marfan.fr/questions-des-patients/rhumatologie/>

[21] Washington University Orthopedics. Spondylolithesis [en ligne] consulté en août 2019
<https://www.ortho.wustl.edu/content/Patient-Care/6882/Services/Pediatric-and-Adolescent-Orthopedic-Surgery/Overview/Pediatric-Spine-Patient-Education-Overview/Spondylolithesis.aspx>

[22] Atteinte pulmonaire, syndrome de marfan [en ligne] consulté en novembre 2020
<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-rares/syndrome-de-marfan>

[23] Stheneur et al. (2011) « Prognosis Factor in Probands With an FBN1 Mutation, Diagnosed Before the Age of 1 Year» *Pediatric Research* 69, pages 265-270

[24] Centre de référence Syndrome de Marfan et apparentés (2018) « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Marfan et apparentés » (41 pages)

[25] Loeys, B.L et al. (2010) « Critères diagnostiques pour le syndrome de Marfan Adapté des critères de Gand (Ghent) » *J Med Genet* vol (n°47). Pages 476-485

[26] Calcul Z-Score, site marfan.fr [en ligne] consulté en novembre 2020
<https://www.marfan.fr/accueil/zscore/>

[27] Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Le diagnostic génétique [en ligne] consulté en janvier 2020
alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/09/p—richard-diagnostic-gntique.pdf

[28] Le traitement par les bêta-bloquants, site marfan.fr [en ligne] consulté en novembre 2020
<https://www.marfan.fr/prise-en-charge/traitement-medical/>

[29] site Vidal recos. Mise à jour 2020. www.vidal.fr consulté en juillet 2020

[30] Lacro, R.V (2014) « Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome » *The new england journal of medicine*, vol (n° 371), pages 2061-2071

- [31] Milleron. O (2015) « Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial » *European Heart Journal*. Vol (n°36), pages 2160-2166
- [32] Mullen. M (2019) « Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS) : a double-blind, placebo-controlled randomised trial » *Lancet*. Vol (n°394). Pages 2263-2270
- [33] Dr Lapébie. F-X. (juin 2019) Diaporama « Antivitamine K et anticoagulants oraux directs »
<https://www.laropha.org/assets/docs/115/AVK%20et%20AOD%20Lap%C3%A9bie.pdf>
- [34] Bonsergent. M. (2019) diaporama « Pharmacologie des morphiniques et antalgiques » consulté en 10/2020
https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/iade-medicaments-de-l-anesthesie-0810_1570550139202-pdf?ID_FICHE=20771&INLINE=FALSE
- [35] site Vidal recos. Mise à jour 2020. www.vidal.fr consulté en 10/20
https://www.vidal.fr/recommandations/1775/douleur_de_l_adulte/prise_en_charge/
- [36] Guillossou. B. « Le bilan psychomoteur » consulté en 08/2020
<https://www.psychomotricien-chartres.fr/psychomotricite-bilan-psychomoteur-et-seances-de-reeducation/le-bilan-psychomoteur.html>
- [37] Pediact. Quel est le rôle de l'ergothérapeute ? Consulté en 08/2020
<http://www.pediact.com/quel-est-le-role-de-l-ergotherapeute/>
- [38] Site ooreka santé. L'angle de Cobb. Consulté en 09/2020
<https://mal-de-dos.ooreka.fr/astuce/voir/628115/angle-de-cobb>
- [39] Illustration de l'angle de Cobb
https://www.msdmanuals.com/-/media/manual/professional/images/ped-cobb-angle-v2_fr.gif?la=fr&thn=0
- [40] Jondeau. G. Lansac. J et al. (2010) « Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté »

Publication de l'agence de la biomédecine et du collège national des gynécologues et obstétriciens français. (21 pages)

[41] Site du centre de référence sur les agents teratogènes. Béta-bloquants et grossesse. Consulté en 08/20

https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=733

[42] Assomarfans. Handicap et travail [en ligne] consulté en 08/2020

<https://www.assomarfans.fr/page/122472-handicap-et-travail>

[43] Assomarfans. L'association [en ligne] consulté en 08/2020

<https://www.assomarfans.fr/page/85397-notre-mission>

[44] TMES. AVK explication [en ligne] consulté en 08/2020

<http://www.tmes.fr/entretien/avk-explications/avk-explication23.html>

[45] Site vidal.fr. « Coagucheck INRange : nouveau dispositif pour l'automatisme de l'INR »

[46] Coaguchek. L'autosurveillance : comment faire les tests soi-même [en ligne] consulté en 10/2020

<https://www.coaguchek.ca/fr/patient/lautosurveillance>

[47] Osteopathe Toulouse. 12 conseils pour prévenir du mal de dos [en ligne] consulté en 08/2020

<https://osteopathe-toulouse-mouries.fr/post/12-conseils-de-l-ost%C3%A9opathe-pour-pr%C3%A9venir-du-mal-de-dos-d-un-lumbago-ou-d-une-sciatique/>

[48] Connaître les bons gestes [en ligne] consulté en 08/2020

aist84.fr/la-manutention-pas-sans-riques/

[49] Sahpaz S (2017) « Plantes anti-inflammatoires » Lille : Faculté des sciences biologiques et pharmaceutique de Lille. Cours de 4ème année du diplôme de docteur en pharmacie.

[50] Zhiri A, et al (2013) « Huiles essentielles chémotypées » Bruxelles : J.O.M. (96 pages)

[51] Chemouny B (2000) « Le guide de l'homéopathie » Paris : Editions Odile Jacob. (784 pages)

[52] Masson JL (2013) « L'homéopathie de A à Z : mieux connaître l'homéopathie pour bien l'utiliser au quotidien » Marabout. (315 pages)

[53] Cures thermales conventionnées en rhumatologie [en ligne] consulté en 10/2020
<https://www.thermes-dax.com/cures-thermales-conventionnees/rhumatologie/>

[54] Organisation mondiale de la Santé. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé [en ligne] consulté en 10/2020
who.int/dietphysicalactivity/diet/fr/

[55] Mangerbouger Programme national nutrition santé. Les recommandations [en ligne]
mangerbouger.fr/Les-recommandations

[56] Avis de la CNEDiMTS (10 janvier 2017) sur COAGUCHEK INRANGE, dispositif d'automesure de l'INR
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5222_COAGUCHEK%20INRANGE_10_janvier_2017_\(5222\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5222_COAGUCHEK%20INRANGE_10_janvier_2017_(5222)_avis.pdf)

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : TACQUET

Prénom : Hugo

Titre de la thèse : Le syndrome de MARFAN : physiopathologie, prise en charge thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : Marfan, Physiopathologie, thérapeutique, multidisciplinaire, génétique, mutation, FBN1, grossesse, prévention, accompagnement, pharmacien, cardiologie, AVK, conseils, bêta-bloquants

Résumé : Le syndrome de Marfan est une pathologie monogénique à transmission autosomique dominante. Les mutations génétiques responsables provoquent une anomalie de la fibrilline de type 1 entraînant une atteinte du tissu conjonctif retrouvé dans plusieurs organes (aorte, ligaments, derme, etc). Cette maladie nécessite donc une prise en charge multidisciplinaire reposant sur la prévention, la surveillance et des interventions chirurgicales ou non.

Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans le parcours thérapeutique multidisciplinaire du patient Marfan. De par sa connaissance des médicaments utilisés, il saura conseiller et éduquer le patient aux outils de sa thérapie qu'elle soit préventive ou curative. Il pourra également aider à la gestion et la prévention des maux et difficultés du quotidien du malade (entorses, vergetures, etc).

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur KAMBIA Nicolas, maître de conférence en pharmacologie, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur de le Dr. MONS Hubert, pharmacien adjoint, Pharmacie DEBARGE à Annezin.