

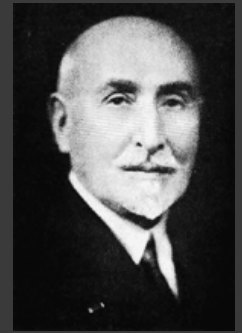
Evaluation osseuse des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan

Sophie Combelles, Julie Vial, Léa Gauthier, Sophie Simon,
Elsa Haine, Thomas Edouard, Yves Dulac, Christiane
Baunin

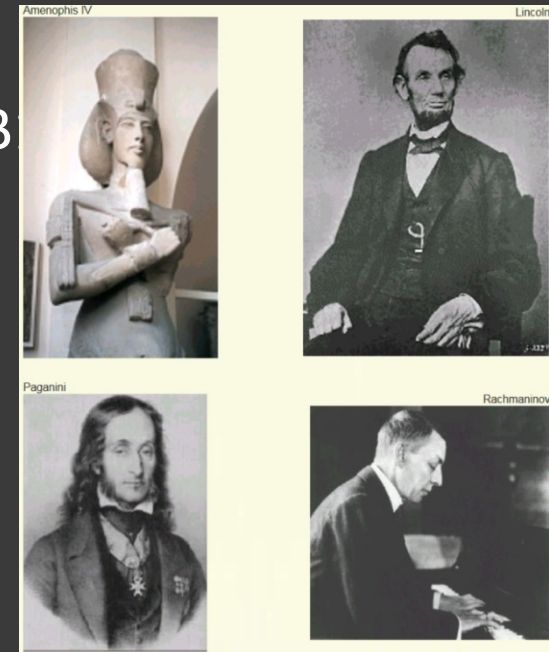
Toulouse



Syndrome de Marfan

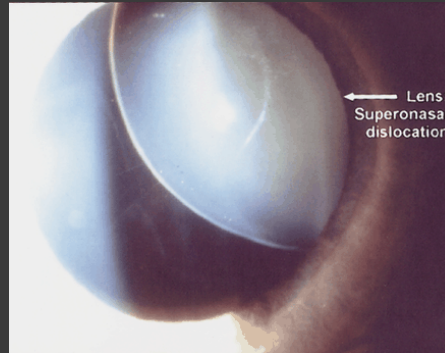
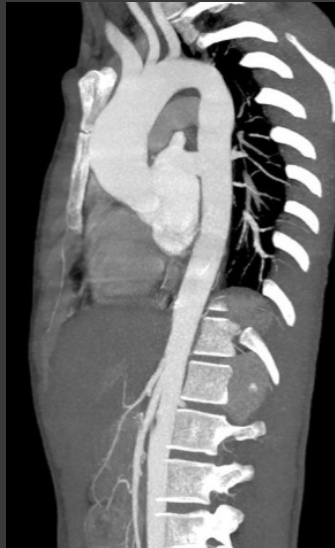


- Pathologie la plus fréquente du tissu conjonctif
Description en 1896
1/5000 naissances
Autosomique dominant ; 1/3 de novo
- Mutation du gène codant pour la protéine FNB1 (fibrilline de type 1)
- Syndromes apparentés par perturbation de la voie du TGF β (transforming growth factor béta)
= TGF β -pathies



Syndrome de Marfan et TGF β -pathies

- Atteinte multi-systémique : cardio vasculaire, oculaire, squelettique

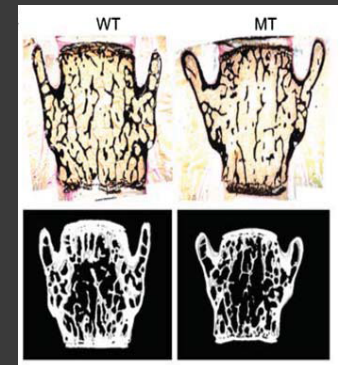


- Autres atteintes : neurologique, cutanée, pulmonaire
- Pénétrance élevée mais phénotype variable évoluant avec l'âge

Syndrome de Marfan : Santé osseuse

- La voie de signalisation du TGF β est impliquée dans le développement osseux précoce et l'ossification endochondrale.
(*Tang et al. 2013*)

- Les modèles murins Marfan développent une ostéopénie (*Nistala et al, Hum Mol Genet. 2010*)



- Les adultes ayant un syndrome de Marfan présentent:
 - Une diminution de la densité osseuse axiale et périphérique
(*Le Parc et al, Osteoporos Int. 1999*)
 - Une diminution de la masse et de la force musculaire
(*Percheron et al, Rheumatology 2007*)

Qu'en est-il chez l'enfant?

Etudes :

	N	M/F	Méthode	Site	Ostéopénie	Ajustement à la taille	Fractures
Kohlmeier et al. 1995	14	9M/5F	DEXA	Col fémoral	Oui	Non	12.5%
				L2L4	Non		
Giampietro et al. 2003	21	10M/11F	DEXA	Col fémoral	Non	Non	NR
				L2-L4	Non		
				Corps entier	Non		
Grover et al. 2012	20	14M/6F	DEXA	Rachis lombaire	Oui	Oui	N=2 (1 patient)
				Corps entier	Oui		
Trifiro et al. 2014	73	28M/35F	DEXA	L1L4	Oui	Oui	NR
				Col fémoral	Oui		

Limites:

- Pas d'information sur les apports calciques ou en vitamine D
- Pas d'étude de la masse musculaire
- Pas toujours d'ajustement à la grande taille
- Pas de corrélation au type de mutation : Marfan / TGF β -pathie

Objectifs

- Décrire les caractéristiques osseuses des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan ou apparenté.
- Evaluer leurs déterminants :
 - paramètres du métabolisme osseux (vitamine D, marqueurs de remodelage)
 - masses osseuse et musculaire
- Préciser leur évolution

Matériel - méthodes

- Etude transversale incluant les patients suivis au sein du Centre de Compétence de Toulouse.
- 48 enfants et jeunes adultes (22 filles, 26 garçons):
 - syndrome de Marfan (38)
 - syndrome apparenté (10)
- Agés de 5 à 25 ans et répartis en 3 groupes d'âge croissant:
 - prépuberté (n=23)
 - puberté (n=15)
 - jeunes adultes (n=10)

Matériel - méthodes

Pour chaque patient :

1. Paramètres auxologiques:

- Taille, poids, indice de masse corporelle, stade pubertaire

2. Histoire clinique:

- Oculaire, cardiaque et orthopédique
- Antécédents de fractures

3. Paramètres biochimiques:

- Bilan phosphocalcique (calcium, phosphate, phosphatases alcalines)
- 25(OH)vitamine D
- Marqueurs de remodelage osseux (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses, crosslaps)

Matériel - méthodes

4. Etude de la masse osseuse :

- au niveau axial par la réalisation d'une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) avec la mesure de la **densité minérale osseuse** (Bone Mineral Density, BMD) au niveau du rachis lombaire.
- au niveau périphérique par l'utilisation du système BoneXpert avec mesure de l'**indice de santé osseuse** (Bone Health Index, BHI) à partir de la radiographie de la main pour âge osseux.

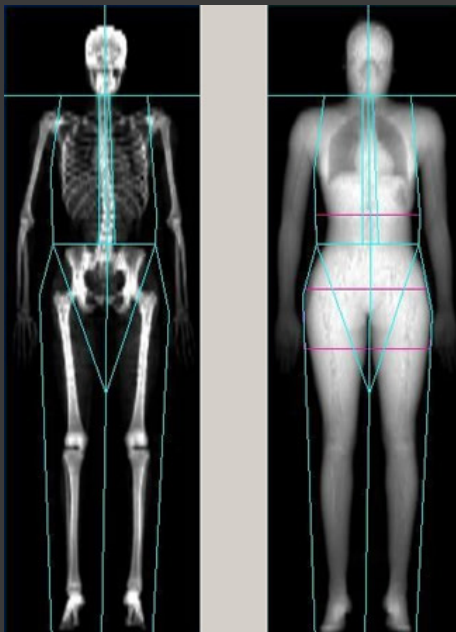
BMD / Absorptiométrie biphotonique à rayons X

(dual-energy-xray-absorptiometry, DEXA)

Lunar Prodigy device (GE Healthcare)



- Masse musculaire
- BMC : Contenu minéral osseux (*bone mineral content*)
- BMD : Densité minérale osseuse (g/cm^2)
 - Densité minérale osseuse du rachis lombaire (*Lumbar spine areal bone mineral density, LS-aBMD*)
 - Densité minérale osseuse volumétrique au rachis lombaire (*Lumbar spine volumetric BMD, LS-vBMD*)

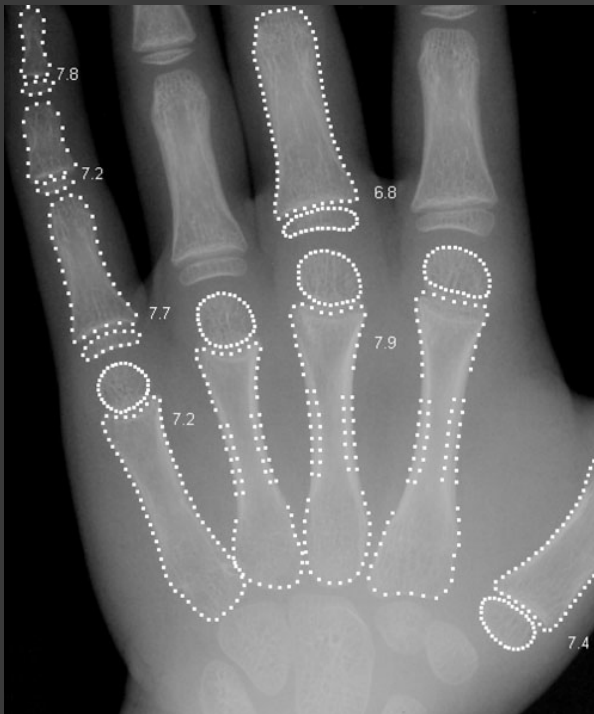


Formule de Kroger :

$$\text{vBMD (g/cm}^3\text{)} = \text{aBMD} \times [4 / (\pi \times \text{largeur vertèbre})]$$

BHI / BoneXpert system

(Visiana, Holte, Denmark)



- Indice de santé osseuse (*Bone Health Index, BHI*)
- Calculé en utilisant l'épaisseur corticale (E), la largeur (I) et la longueur (L) des trois métacarpiens médians

$$BHI = \pi \times E \times (1 - E / I) / (L \times I)^{0.33}$$

Résultats

1. Caractéristiques des patients : Paramètres auxologiques

Variable	N	Total	P
Genre (F/M)	48	22/26	
Age (ans)	48	11.9 (5.3; 25.2)	
Taille (z-score)	48	3.0 (-2.0; 4.9)	< 0.0001
Poids (z-score)	48	0.4 (-2.1; 5.3)	0,0013
IMC (z-score)	48	-1.4 (-3.7; 2.2)	< 0.0001

Taille > 2 DS chez 36 patients (75%)

IMC < -2 DS chez 17 patients (35%)

*Les valeurs exprimées sont la médiane (min, max)
p calculé avec le one-sample t-test*

Résultats

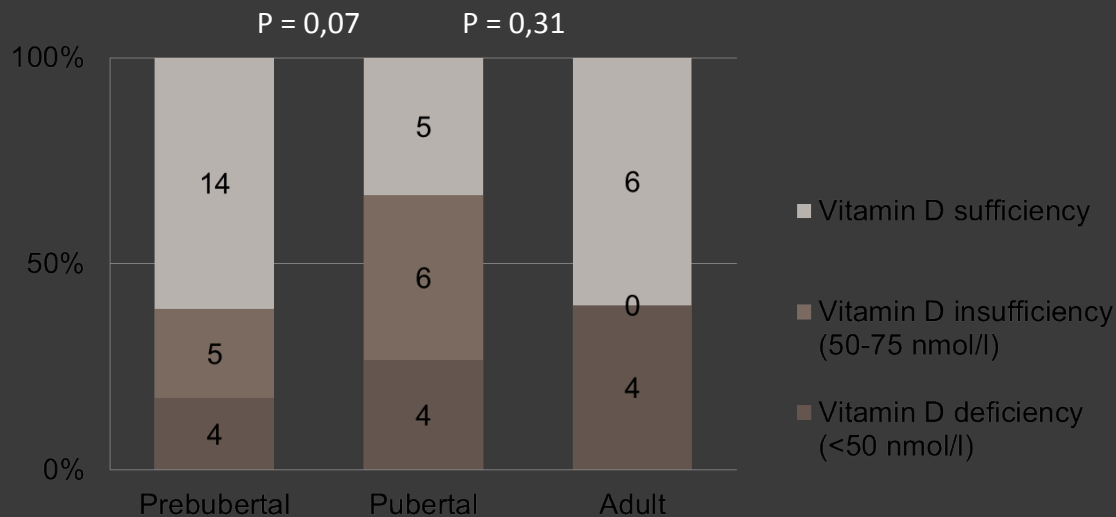
2. Caractéristiques des patients : histoire clinique

	N	Total
Luxation du cristallin (%)	47	23 (49%)
Chirurgie du cristallin (%)	46	8 (17%)
Dilatation de la racine aortique (%)	45	18 (40%)
Bbloquants (%)	43	27 (63%)
Dissection aortique (%)	48	0
Chirurgie cardiaque (%)	48	1 (2%)
Scoliose (%)	47	20 (43%)
<i>Pectus</i> (%)	48	32 (67%)
Pneumothorax (%)	48	5 (10%)
Fractures non traumatiques (%)	48	0
Mutation du gène <i>FBN1</i> (%)	48	38 (79%)

Résultats

3. Paramètres biochimiques

- Bilan phosphocalcique normal
- **Vitamine D :**
 - **Déficit chez 12 patients (27%)**
 - **Insuffisance chez 11 patients (25%)**



- Marqueurs de remodelage osseux dans la norme et corrélés aux paramètres osseux (BMC, LS-aBMD, LS-vBMD)

Résultats

4. Masse musculaire et masse osseuse : diminution significative

Variable	N	Total	P
Masse musculaire (z-score)	43	-1.0 (-4.1; 3.5)	< 0.0001
BMC corps entier (z-score)	44	-0.6 (-2.5; 2.7)	0.0086
LS-vBMD (z-score)	44	-0.9 (-3.2; 2.0)	0.0360
BHI (z-score)	35	-0.9 (-2.9; 1.5)	0.0062

Les valeurs exprimées sont la médiane (min, max)

p calculé avec le one-sample t-test

Résultats

5. En fonction de l'âge évolution dans les 3 groupes d'âge

Variable	N	Total	N	Prépubertaire	N	Pubertaire	N	Adulte	P
M a s s e musculaire (z-score)	43	-1.0 (-4.1; 3.5)	23	-0.8 (-2.0; 1.5) ^b	15	-1.3 (-3.2; 3.5)	8	-2.1 (-4.1; 0.0)	0.0736
B M C corpse entier (z-score)	44	-0.6 (-2.5; 2.7)	20	-0.5 (-1.6; 2.0)	15	-0.2 (-2.5; 2.7)	9	-0.9 (-2.4; 1.1)	0.4569
L S - v B M D (z - score)	44	-0.9 (-3.2; 2.0)	23	-0.6 (-1.6; 2.0) ^b	15	-0.6 (-3.2; 1.1)	9	-1.7 (-2.9; 0.2)	0.0440
BHI (z-score)	35	-0.9 (-2.9; 1.5)	20	-0.8 (-2.5; 1.5)	11	-0.9 (-2.9; -0.1)	4	-1.2 (-1.9; 0.4)	0.7759

Résultats : synthèse

- Il existe une **diminution de la masse osseuse axiale et périphérique** chez les patients avec un syndrome de Marfan ou apparenté par rapport aux sujets sains du même âge et même sexe.
- Ces anomalies sont corrélées:
 - au déficit en vitamine D
 - à une diminution de la masse musculaire
- Ces anomalies sont **précoces et s'aggravent avec l'âge.**

Conclusion

- Ces résultats soulèvent la question du risque de fracture à l'âge adulte chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan ou d'un syndrome apparenté
- Quels moyens de prévention?
 - Apports en calcium et en vitamine D adaptés
 - Prévention de la diminution de la masse musculaire
- Quels moyens de surveillance?
 - Une évaluation musculo-squelettique régulière doit être proposée, au cours de laquelle le système BoneXpert peut trouver toute sa place pour la mesure du BHI en plus du calcul de l'âge osseux.