

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1614

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Elsa HAÏNE**

Le 10 Octobre 2016

**EVALUATION OSSEUSE ET MUSCULAIRE DES ENFANTS ET JEUNES  
ADULTES PRESENTANT UN SYNDROME DE MARFAN : CORRELATION AVEC  
L'AGE ET LE GENOTYPE**

Directeur de thèse : Dr Thomas EDOUARD

**JURY**

Monsieur le Professeur Jean Pierre Salles	Président
Madame le Professeur Maité Tauber	Assesseur
Monsieur le Professeur Jérôme Sales de Gauzy	Assesseur
Monsieur le Docteur Thomas Edouard	Assesseur
Monsieur le Docteur Yves Dulac	Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HU  
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2015**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FORTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie	<b>P.U.</b>	
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale

Pr VIDAL Marc

Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L

Pr WOISARD Virginie

<b>M.C.U. - P.H.</b>		<b>M.C.U. - P.H.</b>	
M. APOIL Poi Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire		
			<b>M.C.U.</b>
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry  
Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOUJAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel  
Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALLES

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies Osseuses, Obésité et Gynécologie médicale de l'enfant

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider et de juger cette thèse.

Pour vos compétences et la formation que vous m'avez offerte.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Professeur Maïté TAUBER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies Osseuses Constitutionnelles, Obésité et Gynécologie médicale de l'enfant

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Pour vos compétences et la formation que vous m'avez offerte.

Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté et pour la confiance que vous me faites en m'accueillant dans votre équipe.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur Jérôme SALES DE GAUZY

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie orthopédique, traumatologique et plastique de l'enfant

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Yves DULAC

Praticien Hospitalier

Service de Cardiologie de l'enfant

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies Osseuses Constitutionnelles, Obésité et Gynécologie médicale de l'enfant

Pour m'avoir offert ce sujet, m'avoir guidée, soutenue et corrigée pendant la rédaction de cette thèse.

Pour tes compétences, ta rigueur, ta disponibilité, ton enseignement toujours clair et ta bonne humeur.

Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance.

Je remercie mes parents de m'avoir donné le goût des études, de m'avoir soutenue et supportée pendant ces dix longues années, à travers les concours puis la rédaction de cette thèse. Je les remercie d'avoir mis toutes les chances de mon côté. Je les remercie aussi pour l'amour qu'ils nous portent à mon frère et à moi.

Je remercie affectueusement mon frère pour son soutien, pour les dîners ensemble avant de retourner travailler, pour les rigolades. Mon frère tu es le meilleur !

Ringrazio il mio Amore e Compagno di squadra Andrea per il suo sostegno indefettibile, per la sua serenità e la sua capacità di risolvere problemi (grazie di avermi salvato con la formattazione Word e le tabelle Excel !).

Ringrazio la mia famiglia italiana per il sostegno a distanza.

Je remercie mes amies de toujours Chloé, Juliette et Sandra. Chloé avec qui j'ai fait les 400 coups, étudié en pyjama, voyagé. Juliette, ma première amie de fac de médecine, merci pour ton soutien, tes conseils avisés, ton humour. Sandra, pour ton intelligence, ta finesse, ton accueil à Paris, malgré la distance et les années, rien n'a changé. Sans vous la route aurait été beaucoup plus difficile et beaucoup moins drôle.

Je remercie Florence et Hélène, mes supers amies, que j'aimerais voir plus souvent.

Je remercie mes cousins, mes oncles et tantes, mes grands-parents, et tout particulièrement Papol qui j'espère me regarde d'en haut, qui aurait été si heureux de pouvoir être là le jour de ma soutenance.

Je remercie Emeline qui est si brillante et avec qui j'aime tant discuter.

Je remercie mes co-internes Delphine et Babeth pour m'avoir appris mon métier d'interne à mes débuts, pour m'avoir guidée, pour être devenues mes amies. Je remercie mes co-internes de promotion, Marine en particulier pour son soutien (j'aurais aimé travailler à tes côtés), mais aussi Mélanie, Marie T (merci pour ton soutien pendant nos soirées-courriers en neuro), Marie L, Laura, Pauline D., Haude, Lucas. Je remercie mes co-internes de stage Geoffroy, Jean-Fabrice, Pauline V., Magaly, Emeline, Marc, Marie, Mathias, Claire, Gaëlle, Lulu (je n'oublierai jamais ton invitation du 25 Décembre), Olivia (je prends bien soin de ton beau sac rouge), Nabil (merci pour les cours d'échographie cardiaque), Emilie, Jojo et Popo (merci de m'avoir tant fait rire, j'ai passé un semestre exceptionnel avec vous), et surtout merci à Laurie, Yolaine et Jeanne Marie pour m'avoir supportée pendant la rédaction de cette thèse, vous êtes géniales les filles ! Je n'oublie pas mes supers externes Valentin et Maëlle.

Je remercie mes co-internes des autres promos, devenues chefs pour certaines, Chloé P., Nolwenn (merci pour les TT !), Elodie et Caro (mes grandes internes !), Cathou (qui m'a appris à faire les PL), Aurélie, Julie P., Flora, Eloïse, Lucile D., Diane, Eulalie, Marie Julie, Sophie, Vianney, Marie, Mia, Claire, pour les moments passés ensemble.

Je remercie les médecins d'endocrinologie pédiatrique pour leur enseignement, Cathy Pienkowski (merci pour votre soutien), Isabelle Oliver, Béatrice Jouret, Gwenaëlle Diene,

Audrey Cartault, Zeina Ajaltouni, Valérie Porquet-Bordes, Adélaïde Durand, Céline Bar et Audrey Montout. Je remercie tout particulièrement Catie Cessans qui a été ma grande co-interne, ma copine de DIU et ma chef, pour sa rigueur, son enthousiasme, sa bonne humeur et son humour. Tu es une perle.

Je remercie les pédiatres d'Auch Valérie Asensio, Abdellatif Allia, Houda Kamali-Anxionnaz, Barbara Lesourd pour m'avoir formée pendant un an, fait confiance, pour s'être battus pour que je les rejoigne. C'eût été un honneur de travailler à vos côtés. J'ai beaucoup d'estime pour vous.

Je remercie les pédiatres d'Albi et tout particulièrement le Dr Alsharani pour m'accueillir au sein de leur équipe.

Je remercie toutes les chefs de clinique qui m'ont formée Maeva, Marie B., Julie A., Kildine et Carole. Vous êtes géniales !

Je remercie l'équipe de gastro entérologie, hépatologie, maladies métaboliques et diabétologie Jean Pierre Olives, Emmanuel Mas, Pierre Broué, Anne Breton, Claire Le Tallec, Carole Morin pour m'avoir transmis votre savoir et fait confiance alors que j'étais toute jeune interne.

Je remercie l'équipe de néonatalogie et de la maternité, Charlotte Casper, Nathalie Montjaux, Isabelle Glorieux, Mélinda Benard (qui a su me conseiller dans des moments de blues), Joëlle Tricoire, Corinne Assouline, Sandra Lescure, Hélène Lopez, Sabine Alcayde, ainsi que Julie Raignoux, Margot Nau, Odile Dicky en garde, pour m'avoir enseigné une partie si importante de la pédiatrie et pour m'avoir encouragée.

Je remercie l'équipe de réanimation Marie Odile Marcoux (merci pour ton travail de compagnonnage auprès des internes), Marie Claude Bloom, Martine Gineste, Sonia Pelluau, Lionel Berthomieu (merci pour m'avoir encouragée et pour avoir fait de ton mieux pour m'enseigner un peu d'écho), et Romain Amadiou en garde, pour leur rigueur, pour m'avoir donné confiance en moi et en ma capacité de réaliser des gestes techniques. Je vous dois beaucoup.

Je remercie l'équipe de neurologie Yves Chaix (qui est un exceptionnel coordonnateur de DES), Claude Cancès (merci pour ton encadrement lors de la rédaction de mon mémoire), Emmanuel Cheuret, Caroline Karsenty, Caroline Le Camus, pour vos compétences, pour votre enseignement, pour le soutien et l'autonomie que vous donnez à vos internes. J'applique cet enseignement tous les jours.

Je remercie les équipes infirmières et auxiliaires, ainsi que les secrétaires pour leur travail. J'ai une pensée toute particulière pour l'équipe de réanimation qui est si professionnelle, rigoureuse et enthousiaste, ainsi que pour l'équipe d'endocrinologie qui nous a bien cocoonées ce semestre.

Je remercie Julie Plaisancié et le Dr Philippe Khau Van Kien pour avoir relu la partie génétique de ma thèse.

Je remercie les patients qui ont participé à l'étude.

# TABLE DES MATIERES

1	LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
2	INTRODUCTION.....	18
2.1	LE SYNDROME DE MARFAN ET LES SYNDROMES APPARENTES.....	18
2.1.1	CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	19
2.1.1.1	Critères de Gand de 1996.....	19
2.1.1.2	Critères de Gand révisés de 2010.....	21
2.1.2	DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	24
2.1.2.1	Manifestations cardiovasculaires.....	25
2.1.2.2	Manifestations oculaires.....	29
2.1.2.3	Manifestations squelettiques.....	30
2.1.2.4	Autres manifestations.....	33
2.1.3	GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	35
2.1.3.1	La Fibrilline de type 1, gène et protéine.....	35
2.1.3.2	Les différents types de mutations et les corrélations génotype/phénotype.....	36
2.1.3.3	Fonction de la fibrilline de type 1 et voie de signalisation des TGF $\beta$ .....	39
2.1.4	SYNDROMES APPARENTES AU SYNDROME DE MARFAN ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	41
2.1.4.1	Syndromes apparentés.....	41
2.1.4.1.1	Syndrome de Loeys Dietz.....	41
2.1.4.1.2	Autres syndromes apparentés.....	45
2.1.4.2	Diagnostics différentiels.....	47
2.2	ATTEINTE OSSEUSE DANS LE SYNDROME DE MARFAN.....	49
2.2.1	ROLE DU TGF $\beta$ DANS LA PHYSIOLOGIE OSSEUSE.....	49
2.2.1.1	Régulation des ostéoblastes par le TGF $\beta$ .....	49
2.2.1.2	Régulation des ostéoclastes par le TGF $\beta$ .....	49
2.2.1.3	Couplage de la résorption et de la formation osseuse par le TGF $\beta$ .....	49
2.2.2	LES MODELES MURINS.....	52
2.2.2.1	Dans le syndrome de Marfan.....	52
2.2.2.2	Dans le syndrome de Loeys Dietz.....	52
2.2.3	DONNEES CLINIQUES.....	53

2.2.3.1	Chez les patients présentant un syndrome de Marfan.....	53
2.2.3.2	Chez les patients présentant un syndrome de Loeys Dietz .....	55
2.2.3.3	Limites de ces études .....	56
3	ARTICLE.....	58
4	DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....	67
5	CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	71
6	REFERENCES.....	72

# 1 LISTE DES ABBREVIATIONS

**aBMD:** *areal body mineral density*

**AOS:** *syndrome anévrisme-ostéoarthrite*

**ADAMTSL4:** *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif like 4*

**ADAMTS10:** *A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 10*

**ACTA2:** *actin alpha 2*

**BHI:** *bone health index*

**BMD:** *body mineral density*

**BMC:** *body mineral content*

**BMAD:** *bone mineral apparent density (g/cm<sup>3</sup>)*

**cb-EGF:** *calcium binding epithelial growth factor*

**CBS:** *cystathionine  $\beta$ -synthase*

**COL3A1:** *collagène de type 3, alpha 1*

**DS:** *déviatiion standard*

**DEXA:** *dual-energy-Xray-absorptiometry*

**Eph $\beta$ 2:** *ephrin  $\beta$ 2*

**EGF:** *epithelial growth factor*

**FBN1:** *fibrilline de type 1*

**FBN2:** *fibrilline de type 2*

**FTAA:** *familial thoracic aorta aneurysm*

**IGF1:** *insulin-like growth factor*

**LTBP:** *latent TGF $\beta$  binding protein*

**LTBP2:** *latent TGF $\beta$  binding protein 2*

**LAP:** *latency associated peptide*

**LDS:** syndrome de Loeys Dietz

**MASS :** myopie, prolapsus de la valve mitrale, dilatation aortique modérée non progressive, manifestations marfanoïdes squelettiques et cutanées non spécifiques

**MCSF:** *macrophage colony-stimulating factor*

**MMP-2:** *matrix metalloproteinase 2*

**MMP-9:** *matrix metalloproteinase 9*

**MYH11:** *myosin heavy chain 11*

**NOTCH1:** *notch homolog 1, translocation-associated (Drosophila)*

**OPG:** *ostoprotegerin*

**pQCT:** *peripheral quantitative computed tomography*

**RANKL:** *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

**R-smad:** *receptor-regulated Smad*

**Runx2:** *runt-related transcription factor*

**SKI:** *sloan kettering institute proto-oncoprotein*

**SLC:** *small latent complex*

**SPA:** *single-energy photon absorptiometry*

**SLC2A10:** *solute carrier family 2, member 10*

**TGF $\beta$ :** *transforming growth factor  $\beta$*

**TGF $\beta$ R1:** *TGF  $\beta$  receptor type 1*

**TGF $\beta$ R2:** *TGF  $\beta$  receptor type 2*

**TGF $\beta$ -BP:** *TGF  $\beta$  binding protein*

**vBMD:** *volumetric body mineral density*

## 2 INTRODUCTION

### 2.1 LE SYNDROME DE MARFAN ET LES SYNDROMES APPARENTES

Le syndrome de Marfan a été décrit pour la première fois il y a plus d'un siècle par un professeur parisien de Pédiatrie, originaire de Castelnaudary, Antoine Bernard Marfan à partir du cas d'une fillette de 5 ans présentant un morphotype longiligne (1).

Les atteintes du syndrome de Marfan impliquent principalement les systèmes cardiovasculaire, oculaire et squelettique. Cependant, des atteintes des systèmes neurologique, cutané et pulmonaire peuvent aussi être présentes (1–4).

Le syndrome de Marfan est une des pathologies du tissu conjonctif les plus fréquentes. Sa prévalence est estimée à 1/5000 sans préférence de genre ni d'ethnie (2). Chez deux tiers des patients, il existe une transmission familiale autosomique dominante alors qu'une apparition *de novo* est observée chez un tiers des patients (5). Cette maladie est causée par des mutations du gène codant pour une protéine de la matrice extracellulaire, la fibrilline de type 1 (FBN1).

Les atteintes du syndrome de Marfan n'étant pas spécifiques, des critères diagnostiques ont été établis, à savoir la nosologie de Gand (ou *Ghent* en anglais) en 1996, et la nosologie de Gand révisée en 2010 (6)

A côté du syndrome de Marfan, il existe des syndromes apparentés en rapport avec une perturbation de la voie du *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF $\beta$ ).

## 2.1.1 CRITERES DIAGNOSTIQUES

Plusieurs nosologies internationales ont été proposées pour le diagnostic du syndrome de Marfan, les deux dernières sont la Nosologie de Gand en 1996, et la Nosologie de Gand révisée en 2010.

### 2.1.1.1 Critères de Gand de 1996

Ce tableau a été réalisé d'après l'article de De Paepe et al. (7).

Systemes	Critères majeurs	Critères mineurs
<p><b>Squelettique</b>  <u>Atteinte majeure</u> si au moins 4 critères majeurs  <u>Atteinte mineure</u> si au moins 2 critères majeurs ou 1 majeur et 2 mineurs</p>	<p><u>au moins 4 signes suivants:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>pectus carinatum</i></li> <li>• <i>pectus excavatum</i> chirurgical</li> <li>• rapport envergure/taille &gt; 1,05 ou segment sup/inf &lt; 0,86</li> <li>• signes du poignet ou du pouce</li> <li>• scoliose &gt; 20° ou spondylolisthesis</li> <li>• extension des coudes &lt; 170°</li> <li>• pieds plats</li> <li>• protrusion acétabulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>pectus excavatum</i></li> <li>• hypermobilité articulaire</li> <li>• palais ogival, dents chevauchantes</li> <li>• dysmorphie caractéristique</li> </ul>
<p><b>Oculaire</b>  <u>Atteinte majeure</u> si critère majeur  <u>Atteinte mineure</u> au moins 2 critères mineurs</p>	<p>ectopie du cristallin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cornée plate</li> <li>• longueur de l'axe du globe augmentée (myopie)</li> <li>• hypoplasie de l'iris ou du muscle ciliaire (myosis)</li> </ul>
<p><b>Cardiovasculaire</b>  <u>Atteinte majeure</u> si critère majeur  <u>Atteinte mineure</u> si au moins un critère mineur</p>	<p>dilatation ou dissection aorte ascendante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prolapsus valve mitrale</li> <li>• dilatation A. pulmonaire &lt; 40 ans</li> <li>• calcification anneau mitral &lt; 40 ans</li> <li>• dilatation/ dissection aorte &lt; 40 ans</li> </ul>
<p><b>Pulmonaire</b>  <u>Atteinte mineure</u> si au moins un critère mineur</p>	<p>aucun</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pneumothorax spontané</li> <li>• bulle apicale</li> </ul>
<p><b>Cutané</b>  <u>Atteinte mineure</u> si au moins un critère mineur</p>	<p>aucun</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vergetures</li> <li>• hernie récurrente</li> </ul>
<p><b>Neurologique</b>  <u>Atteinte majeure</u> si critère majeur</p>	<p>ectasie durale lombo-sacrée</p>	<p>aucun</p>
<p><b>Histoire familiale</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parent, fratrie ou enfant atteint</li> <li>• mutation de <i>FBN1</i></li> <li>• haplotype lié <i>FBN1</i> hérité</li> </ul>	<p>aucun</p>

Le diagnostic de Marfan est porté dans les situations suivantes :

- si histoire familiale: 1 atteinte majeure dans un système + 1 autre système atteint
- si absence d'histoire familiale:
  - 1 atteinte majeure dans 2 systèmes + 1 autre système
  - ou mutation *FBNI* + 1 atteinte majeure dans 1 système + 1 autre système atteint

Cette nosologie avait une excellente spécificité pour identifier les patients avec des mutations *FBNI*, mais une moins bonne sensibilité (6), c'est pourquoi une nouvelle nosologie a été établie en 2010.

### 2.1.1.2 Critères de Gand révisés de 2010

Ce tableau a été réalisé d'après les articles de Loeys et al. et de Faivre et al. (4,6).

<p><b>Absence d'histoire familiale de syndrome de Marfan</b></p>	<p><b>Dissection/Dilatation de l'aorte ascendante</b> associée à un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ectopie du cristallin</b></li> <li>- <b>Mutation <i>FBNI</i></b></li> <li>- <b>Score systémique <math>\geq 7^*</math></b></li> </ul>
	<p><b>Ectopie du cristallin</b></p> <p><b>ET présence d'une mutation <i>FBNI</i> précédemment associée à une dilatation aortique</b></p>

4 scénarios possibles pour faire le diagnostic de syndrome de Marfan en l'absence d'histoire familiale

<p><b>Histoire familiale de syndrome de Marfan (apparentés au 1<sup>er</sup> degré)</b></p> <p>associée à un des critères suivants</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dissection/Dilatation de l'aorte ascendante</b> (<math>Z</math>-score <math>\geq 2.0</math> chez les sujets <math>\geq 20</math> ans ou <math>\geq 3.0</math> chez les sujets <math>&lt; 20</math> ans)*</li> <li>- <b>Ectopie du cristallin</b></li> <li>- <b>Score systémique <math>\geq 7^*</math></b></li> </ul>
--	--

3 scénarios possibles pour faire le diagnostic de syndrome de Marfan en présence d'une histoire familiale

\*En l'absence de critères évoquant un syndrome de Shprintzen-Goldberg, un syndrome de Loeys-Dietz ou un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, sinon tester en première intention *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* et *COL3A1*.

## Score systématique

Signes cliniques	points
Signe du poignet <b>ET</b> du pouce	3
Signe du poignet <b>OU</b> du pouce	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum ou asymétrie thoracique	1
Déformation de l'arrière-pied	2
Pieds plats	1
Pneumothorax	2
Ectasie durale	2
Protusion acétabulaire	2
Segment supérieur/inférieur < 0.86 <b>ET</b> envergure/taille > 1.05	1
Scoliose ou cyphose thoraco-lombaire	1
Extension des coudes < 170°	1
Au moins <b>3</b> des 5 signes cranio-faciaux <sup>1</sup>	1
Vergetures	1
Myopie	1
Prolapsus de la valve mitrale	1
<b>Total</b>	

<sup>1</sup>Signes cranio-faciaux : visage long et étroit avec enophtalmie, fentes palpébrales orientées vers le bas, hypoplasie malaire, microrétrognathie, palais ogival et dents chevauchantes.

## Critères pour le caractère causal d'une mutation *FBN1*

1. Mutation précédemment décrite dans une famille Marfan
2. Mutation *de novo* (avec paternité prouvée et absence du syndrome chez les parents) parmi les 5 catégories suivantes :
  - Mutation non-sens (substitution nucléotidique entraînant le remplacement d'un acide aminé par un codon stop)
  - Délétions ou insertions avec ou sans décalage du cadre de lecture
  - Mutation d'un site canonique d'épissage affectant l'épissage correct de l'ARN messager
  - Mutations faux-sens (substitution nucléotidique à l'origine d'un changement d'acide aminé) entraînant la disparition ou la création de résidus cystéine pouvant altérer la fonction de la protéine.
  - Mutations faux-sens affectant des acides aminés conservés de la séquence consensus de l'*Epidermal growth Factor* (EGF) ((D/N)X(D/N)(E/Q)X<sub>m</sub>(D/N)X<sub>n</sub>(Y/F) où m et n représentent des nombres variables d'acides aminés, D acide aspartique, N asparagine, E acide glutamique, Q glutamine, Y tyrosine, F phenylalanine.
  - Autres mutations faux-sens : ségrégation familiale et absence chez 400 cas contrôles de la même ethnie ; si pas d'histoire familiale, absence chez 400 cas contrôles de la même ethnie
  - Liaison de l'haplotype (plus de 6 méioses) au locus *FBN1*

Faivre et al. ont comparé le diagnostic retenu selon la nosologie appliquée dans leur cohorte de 1009 personnes ayant une mutation de *FBN1*. Ainsi, 83% des patients ont été classés comme ayant un syndrome de Marfan avec la Nosologie de 2010 contre 89% avec l'ancienne Nosologie de 1996. Dix pour cent des patients ne présentant pas de dilatation aortique ont été reclassés comme ayant un syndrome d'ectopie isolée du cristallin ou un syndrome MASS (*myopia, mitral valve prolapse, mild and nonprogressive aortic dilatation, and nonspecific skin and skeletal marfanoid features*), soit myopie, prolapsus de la valve mitrale, dilatation aortique modérée non progressive, manifestations marfanoïdes squelettiques et cutanées non spécifiques, et à l'inverse 5 % des patients ont été reclassés comme ayant un syndrome de Marfan, en la présence d'une dilatation aortique (4).

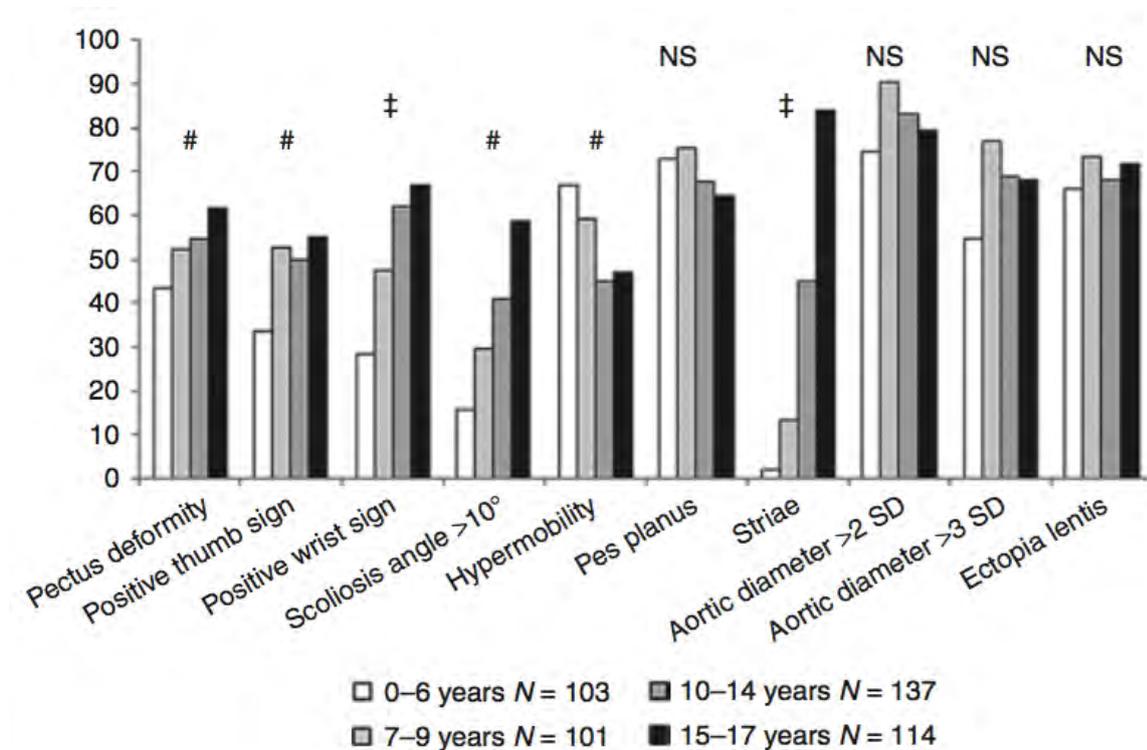
## 2.1.2 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les différentes atteintes cliniques et leurs fréquences sont résumées dans le tableau 1.

	Chez les enfants de moins de 18 ans (%)	Tous âges confondus (%)
<b><u>Système cardiovasculaire</u></b>		
Dilatation de l'aorte ascendante	71	77
Dissection de l'aorte ascendante	1	14
Dilatation ou dissection de l'aorte descendante ou de l'aorte abdominale (avant 50 ans)	2	7
Prolapsus de la valve mitrale	62	54
<b><u>Système oculaire</u></b>		
Ectopie du cristallin	55	54
Myopie	42	52
<b><u>Système squelettique</u></b>		
Arachnodactylie	83	78
Dolichosténomélie	52	55
Hyperlaxité articulaire	67	63
Scoliose >20° ou spondylolsthésis	43	53
Pectus nécessitant une prise en charge chirurgicale	27	59
Limitation de l'extension du coude	21	16
Protrusion acétabulaire	9	23
Dysmorphie faciale	58	49
Palais ogival	70	69
Malocclusion dentaire		44
Pied plat	48	47
<b><u>Peau</u></b>		
Vergetures	19	47
Hernies	7	10
<b><u>Système neurologique</u></b>		
Ectasie durale	26	53
<b><u>Système pulmonaire</u></b>		
Pneumothorax ou blebs	4	7

*Tableau 1. Fréquence des manifestations cliniques chez les enfants et les adultes porteurs d'une mutation de FBN1 (3,8)*

La pénétrance de la maladie de Marfan est complète, cependant son expressivité est variable. Les différentes manifestations apparaissent progressivement et s'aggravent avec l'âge (figure 1), ce qui explique que le diagnostic est parfois difficile à porter pendant l'enfance.



**Figure 1. Evolution de la prévalence des différentes atteintes par groupe d'âge chez les enfants Marfan selon la classification de Gand de 1996 (9)**

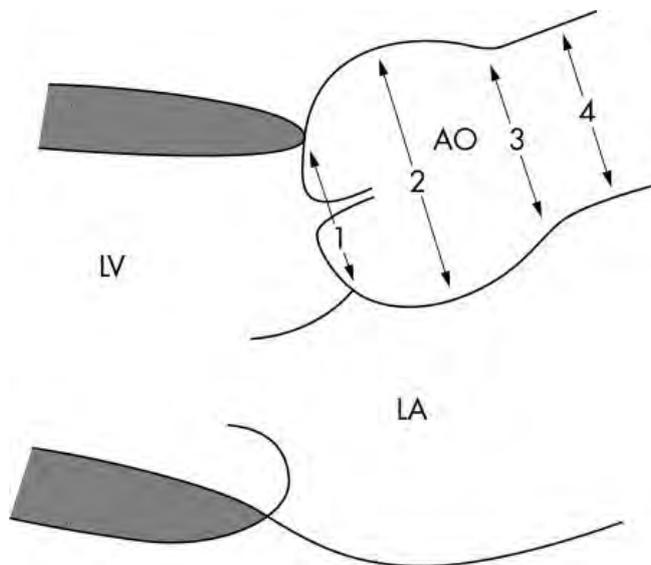
#### 2.1.2.1 Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardiovasculaires, dominées par la dilatation et la dissection aortique font la gravité du syndrome de Marfan.

- **La dilatation aortique** intéresse principalement la racine aortique au niveau du sinus de Vasalva (figure 2). Le diamètre est mesuré parallèlement au plan de la valve aortique et perpendiculaire au flux sanguin. Le plus grand diamètre correctement mesuré de l'anneau aortique, du sinus de Vasalva, de la jonction sinotubulaire, et de l'aorte ascendante doit être corrigé pour l'âge et la taille et interprété sous forme de Zscore (figure 3) (10).



**Figure 2. Dilatation de l'aorte ascendante (11)**



**Figure 3. Mesures échographiques de la dilatation de l'aorte ascendante. 1: anneau aortique. 2: sinus de Valsalva, 3: jonction sinotubulaire, 4: aorte ascendante (12)**

- Il s'agit de la manifestation la plus pourvoyeuse de mortalité dans le syndrome de Marfan. Sa fréquence a été évaluée à 77% par l'équipe de Faivre en 2007 dans une population de 1013 cas index âgés de 0 à 72 ans (3). Deux études ont évalué la prévalence de la dilatation aortique chez l'enfant. L'étude de Faivre et al. en 2009 a retrouvé une probabilité cumulée de dilatation de l'aorte ascendante de 53% à 10 ans, et la fréquence de la dilatation de l'aorte ascendante dans leur population d'enfants de

moins de 18 ans était de 71% (8). L'étude de Stheneur et al. en 2014 a retrouvé une prévalence de dilatation de l'aorte ascendante de 80% chez les enfants Marfan de moins de 18 ans, avec une prévalence stable selon les différents groupes d'âge. Tous les patients étaient traités par  $\beta$ bloquants, le diamètre aortique moyen augmentait avec l'âge mais le Zscore pour l'âge restait stable (9).

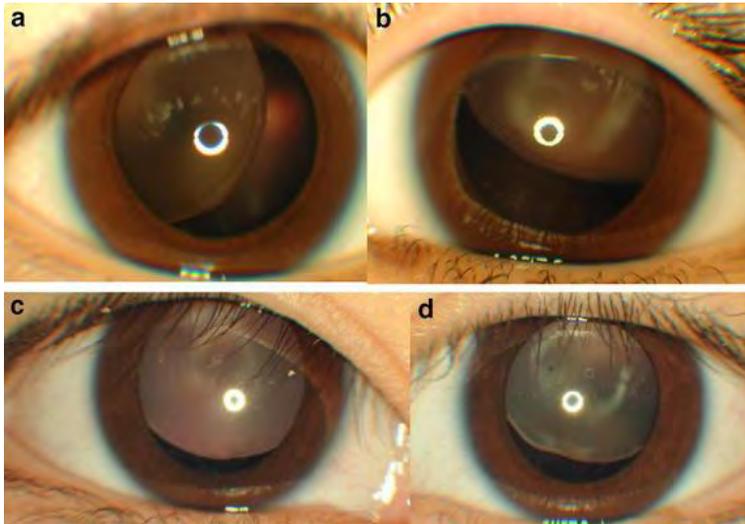
- Le risque majeur qui en découle est la dissection de l'aorte ascendante, mettant en jeu le pronostic vital. Les deux facteurs de risque de dissection aortique sont la dimension aortique et les antécédents familiaux de dissection.
- Les indications de la chirurgie de remplacement aortique sont un diamètre aortique  $>50$  mm, et/ou une augmentation de diamètre de plus d'un centimètre par an et/ou l'apparition d'une régurgitation aortique (1). L'intervention de Bentall, développée en 1968, consiste à remplacer l'aorte ascendante et la valve aortique par un tube composite, associée à diverses méthodes de réimplantation des coronaires. Cette chirurgie impose un traitement anticoagulant par anti vitamine K à vie afin d'éviter le risque thromboembolique. Une nouvelle technique chirurgicale développée par David et al. en 1992 permet de maintenir la valve native et d'éviter au patient un traitement anticoagulant (13). Une étude rétrospective réalisée aux USA de 2002 à 2015 a montré une diminution de la mortalité à moyen terme chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie épargnant la valve aortique native en comparaison avec les patients ayant bénéficié d'une valve mécanique (14).
- Le traitement par  $\beta$ bloquants est considéré comme le standard pour prévenir la limitation de la dilatation aortique à travers un effet inotrope négatif et chronotrope négatif (1). Il a été proposé en 1971 par Halpern et al. (15). La première étude randomisée contrôlée mais non en double aveugle ni contre placebo a été réalisée par Shores et al. en 1994 (16). Elle incluait 70 patients dont 32 ont été traités par propranolol. Le taux de dilatation aortique était plus faible dans le groupe traité. Une méta-analyse de 5 études chez des enfants et des adolescents présentant un syndrome de Marfan en 2011 a été réalisée par Gao et al. Ses résultats indiquent que les  $\beta$ bloquants ralentissent la progression de la dilatation aortique par rapport à des patients non traités. (17).
- Toutefois 10-20% des patients atteints d'un syndrome de Marfan sont intolérants aux  $\beta$ bloquants avec comme principaux effets indésirables l'asthme, la dépression et l'asthénie (1). Habashi et al. ont montré en 2006 que les anévrysmes de l'aorte chez des modèles de souris Marfan étaient associés à un excès de signalisation de la voie du TGF $\beta$  et pouvaient être prévenus par l'administration d'un anticorps anti-TGF $\beta$  ou par le losartan, un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II qui a également pour effet de diminuer l'activation de la voie TGF $\beta$  (18). Par la suite, plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité du Losartan (19–25). Les résultats de ces études sont discordants (26). Une méta-analyse réalisée en 2016 par Gao et al. reprenant 6 de ces études a retrouvé que le traitement par Losartan ralentit la progression de la dilatation aortique. Toutefois les mesures aortiques n'avaient pas été indexées à la surface corporelle dans ces études (27).

- Actuellement les recommandations de l'association américaine, *The Marfan Foundation*, sont d'instaurer un traitement médical par  $\beta$ bloquants ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II dès que le diagnostic est posé, à poursuivre pendant la vie entière du patient même après chirurgie (28).
- La surveillance clinique régulière, l'adhésion au traitement médicamenteux, la prise en charge chirurgicale ont permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients, d'environ 32 ans à une espérance de vie normale (29).
- **Le prolapsus de la valve mitrale** est inclus dans le score systémique. Il est défini en échocardiographie comme la protrusion d'un ou des deux feuillets de la valve à travers le plan de l'anneau mitral en systole, en coupe parasternale long axe ou apicale 2 ou 3 cavités.
- **La dilatation de l'artère pulmonaire** (définie comme un diamètre de l'artère pulmonaire  $>23$  mm chez les adultes) est souvent présente dans le syndrome de Marfan mais n'est pas spécifique du diagnostic. Par ailleurs les complications de la dilatation de l'artère pulmonaire sont rares.
- **Les dilatation et dissections de l'aorte en dehors de la racine** sont de plus en plus fréquemment diagnostiquées avec l'allongement de l'espérance de vie, mais restent rares, contrairement à d'autres syndromes apparentés comme le syndrome de Loeys Dietz (1,6).

### 2.1.2.2 Manifestations oculaires

L'atteinte oculaire est la seconde atteinte majeure du syndrome de Marfan.

- **La luxation ou ectopie du cristallin** est diagnostiquée par l'examen à la lampe à fente après dilatation pupillaire. Elle reflète une faiblesse des zonules ciliaires. Lorsqu'elle existe, elle est souvent présente dès l'enfance, sa prévalence reste donc stable avec l'âge (figure 4) (1,6,8).
- **La myopie** est très fréquente, avec un jeune âge de début, une progression rapide, et une importante sévérité (8). Une myopie > 3 dioptries contribue au score systémique (6).
- **Les autres manifestations** peuvent être une cornée aplatie, une augmentation de la longueur axiale de l'œil, une hypoplasie de l'iris. Enfin, les individus atteints du syndrome de Marfan ont une prédisposition au décollement de rétine, à la cataracte précoce et au glaucome (1,6).



*Figure 4. Luxation du cristallin (30)*

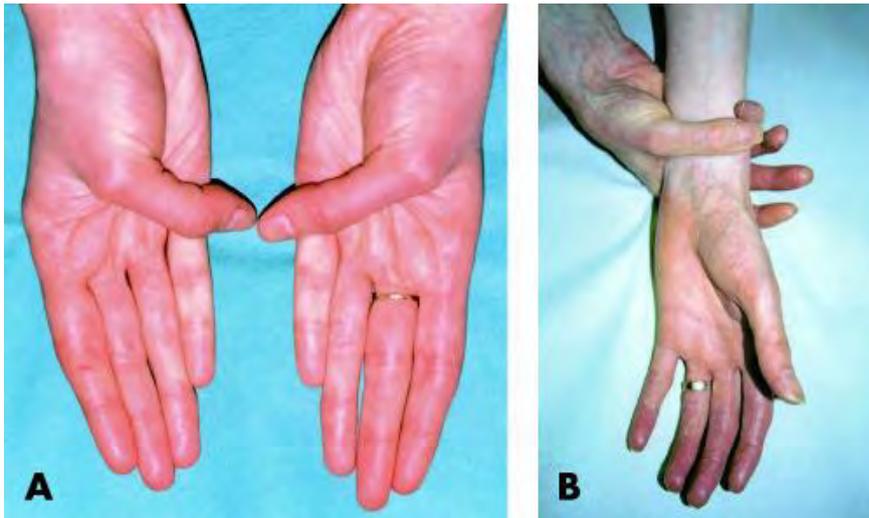
### 2.1.2.3 Manifestations squelettiques

Les manifestations squelettiques s'accroissent en prévalence et en gravité avec l'âge. Elles sont la traduction d'une croissance excessive des os longs et sont souvent les plus évidentes (9).



**Figure 5. Phénotype squelettique d'un patient atteint du syndrome de Marfan (11)**

- Tout comme les adultes, les enfants Marfan présentent une grande taille avec une **dolichosténomie** (augmentation de la longueur des membres évaluée par un rapport envergure/taille augmenté  $> 1.05$ ) (figure 5) (9).
- **L'arachnodactylie** se traduit par le signe du pouce (la phalange distale du pouce dépasse du bord ulnaire de la paume de la main quand le pouce est plié sur la paume) et le signe du poignet (les phalanges distales du pouce et du cinquième doigt se recouvrent complètement quand enroulées autour du poignet controlatéral) (figure 6) (1).



**Figure 6. Signes du pouce et du poignet (31)**

- **Une déformation thoracique** est fréquente et causée par la croissance excessive des côtes poussant le sternum vers l'avant (*pectus carinatum*) ou vers l'arrière (*pectus excavatum*) (figure 5). Elle s'aggrave avec l'âge (figure 1). Le *pectus carinatum* est plus spécifique que le *pectus excavatum* dans le syndrome de Marfan et compte plus de points dans la nosologie de Gand révisée. Ces déformations peuvent entraîner une insuffisance respiratoire restrictive (1,6).
- **Une scoliose** peut être présente et s'aggraver avec l'âge (figure 1). Douze pour cent des adultes ayant un syndrome de Marfan et présentant une scoliose nécessitent une intervention chirurgicale. Les courbures évoluent plus rapidement que chez les patients atteints d'une scoliose idiopathique et les douleurs rachidiennes sont trois fois plus fréquentes (32). Le succès du corset en traitement de la scoliose n'était que de 17 % chez des patients Marfan par rapport à 74-92 % chez des enfants présentant une scoliose idiopathique dans une étude réalisée par Sponseller et al. en 2000 (33). Selon une étude réalisée par Gjolaj et al. en 2012 sur 38 enfant et jeunes adultes Marfan présentant une scoliose, les patients Marfan nécessitent plus de correction chirurgicale, plus de fusion distale, plus de réopération, et ont plus de complications que les adolescents présentant une scoliose idiopathique (34).
- **La cyphose thoracolombaire** compte pour un point dans le score systémique de la Nosologie de Gand révisée (6).
- **Les pieds plats** sont présents chez 47 % des patients (3).
- **La protrusion acétabulaire** est définie par une hanche trop profonde et des amplitudes articulaires diminuées. Sur les radiographies de bassin de face, l'angle formé par une ligne verticale passant par le centre de la tête fémorale et une ligne

passant entre le centre et le bord latéral du toit de l'*acétabulum* est augmenté (>50%) (figure 7) (3,35).



**Figure 7. Protrusion acétabulaire (35)**

- **L'extension du coude** est considérée limitée si l'angle est inférieur à 170°.
- **Les signes faciaux** comprennent visage long et étroit avec enophtalmie, fentes palpébrales orientées vers le bas, hypoplasie malaire, microrétrognathie, palais ogival et dents chevauchantes (figure8) (6).

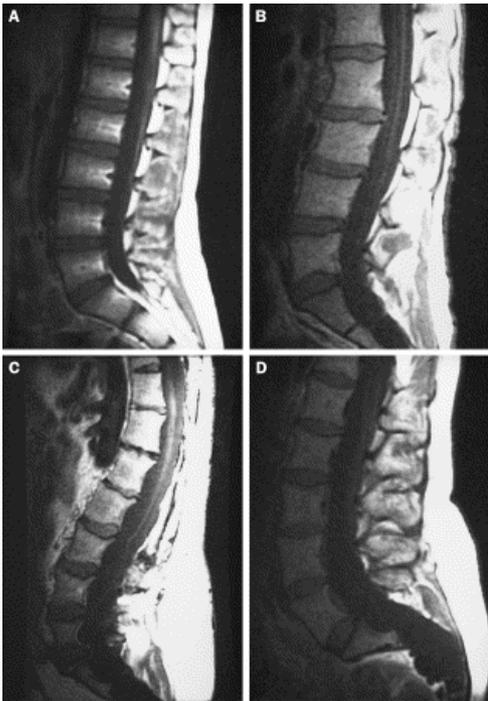


**Figure 8. Signes faciaux (36)**

#### 2.1.2.4 Autres manifestations

Elles font partie du score systémique.

- **L'ectasie durale** est diagnostiquée sur l'IRM ou le scanner. Elle est définie par un élargissement du sac dural, un amincissement cortical des pédicules, un élargissement des foramens, une méningocèle antérieure. Elle est le plus souvent asymptomatique (figure 9) (1,7,37).



**Figure 9. Ectasie durale sur IRM en écho de spin** A : normal: vertèbres lombaires normales, sac dural rectiligne et régulier ; B : grade 1: élargissement du canal neural et renflement du sac dural, C : grade 2: renflement du sac dural et corps vertébraux festonnés, D : grade 3: méningocèle sacrée (38)

- **Les vergetures** ont tendance à apparaître en dehors de tout contexte d'obésité et au niveau de sites normalement non exposés à la distension cutanée comme les épaules, les aisselles, le milieu ou le bas du dos (figure 10). Les vergetures horizontales au niveau du dos sont très évocatrices d'une atteinte du tissu conjonctif et s'aggravent avec l'âge (figure 1) (1).



*Figure 10. Vergetures (39)*

- **L'atteinte pulmonaire** comprend surtout la présence de bulles apicales ou de pneumothorax spontanés (1).

### 2.1.3 GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

La première mutation mise en évidence a été celle du gène codant pour FBN1 (40). Par la suite ont été découvertes des mutations de gènes codants pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du TGF $\beta$  (2).

#### 2.1.3.1 La Fibrilline de type 1, gène et protéine.

Le gène codant FBN1 comprend 65 exons et est situé sur le bras long du chromosome 15 en position 15q15-q21.1 (figure 11). Au total, plus de 3000 mutations ont été décrites à ce jour, répertoriées dans la base de données UMD-FBN1, disponible sur internet ([www.umd.be](http://www.umd.be)).

FBN1 a un poids moléculaire de 350 kDa et comprend 2871 acides aminés. C'est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, et un composant majeur des microfibrilles. Elle est composée d'une répétition de modules riches en ponts disulfures, avec :

- 47 motifs *Epidermal Growth Factor (EGF)-like* comprenant 6 cystéines, dont 43 sont de type *calcium binding* (cb-EGF)
- 7 motifs présentant une homologie pour les protéines de liaison au TGF $\beta$  (TGF $\beta$ -binding proteins, TGF $\beta$ -BP) comprenant 8 cystéines.

Elle comprend aussi une région riche en proline, deux domaines hybrides, une région N-terminale et une région C-terminale (41,42).

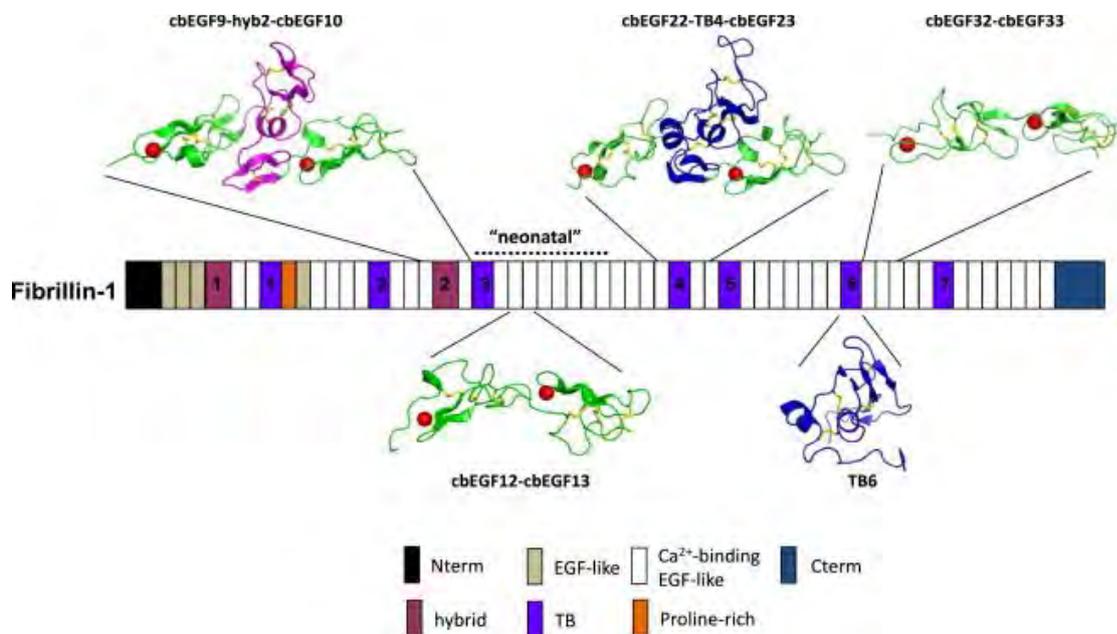
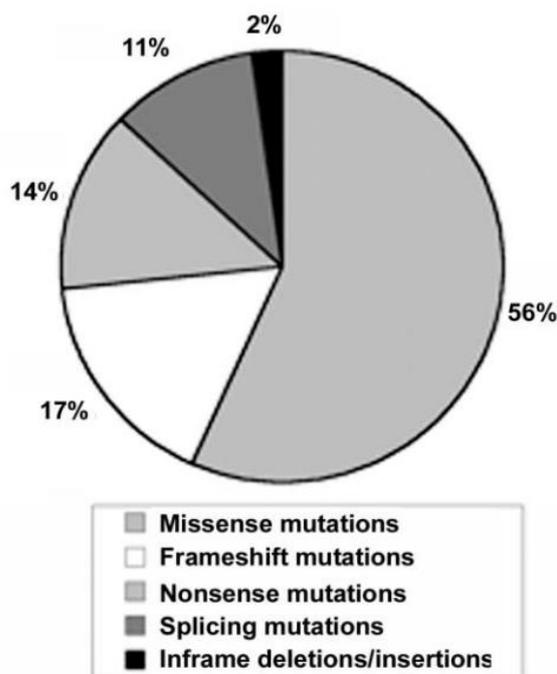


Figure 11. Structure et organisation des domaines de FBN1 (41)

### 2.1.3.2 Les différents types de mutations et les corrélations génotype/phénotype

- Les mutations de *FBNI* sont peu récurrentes (environ 10%), majoritairement privées (c'est à dire qu'il existe pratiquement une mutation par famille), et réparties tout au long du gène, ce qui explique la difficulté de mettre en évidence des corrélations phénotype-génotype dans ce syndrome (2,3,43).
- Dans la forme néonatale les mutations *de novo* surviennent principalement dans les exons 24-32. Les patients porteurs d'une mutation dans les exons 24-32 ont une forme néonatale dans 22% contre 0,6% dans les autres cas. Soixante-seize pour cent des patients porteurs d'une mutation dans les exons 24-32 sont encore vivants à 40 ans contre 98% dans les autres cas (3).
- Les mutations peuvent être de différents types (faux-sens, décalantes, non-sens, d'épissage, délétions et insertions en phase c'est à dire sans décalage du cadre de lecture). La répartition de ces mutations chez les patients présentant un syndrome de Marfan a été précisée dans une étude regroupant 1013 patients avec une mutation de *FBNI* (Figure 12) (3).



**Figure 12. Répartition des types de mutation de *FBNI* (3)**

Ces différentes mutations peuvent être regroupées en deux catégories principales aux conséquences fonctionnelles différentes (tableau 2):

- Un tiers environ des mutations conduisent à l'apparition prématurée d'un codon stop (mutations décalantes, non-sens, certaines mutations d'épissage). Ces mutations aboutissent à l'absence de peptide ou à un peptide tronqué. On parle alors d'haploinsuffisance, c'est-à-dire d'un défaut quantitatif de FBN1, qui intervient probablement sur la biodisponibilité du TGF $\beta$ .
- Deux tiers environ sont des mutations en cadre ou « *inframe* » (mutation faux-sens, délétions/ insertions de petite taille en phase, mutations d'épissage en phase). La majorité correspond à des substitutions de cystéines, impliquées dans la formation de ponts disulfures. Dans ce cas, l'effet est dominant négatif, entraînant un antagonisme entre le produit de l'allèle sauvage et de l'allèle muté au niveau des fibres élastiques. Il s'agit donc d'un défaut qualitatif, qui joue donc sur la structure des fibres élastiques.

La relation génotype phénotype a été décrite par Faivre et al. et est résumée dans le tableau 2 (3).

- Les mutations faux sens substituant ou créant un résidu cystéine entraînent une probabilité cumulée de luxation du cristallin avant l'âge de 25 ans de 59% contre 32% chez les patients porteurs d'un autre type de mutation faux sens.
- Les patients porteurs d'une mutation avec apparition prématurée d'un codon stop ont plus fréquemment une atteinte squelettique majeure (40% versus 28%) avec une proportion augmentée d'arachnodactylie, de dolichosténomélie, d'hyperlaxité, de déformation thoracique, de palais ogival, de pieds plats, ainsi qu'une fréquence augmentée de vergetures (64 % versus 40 %) par rapport aux mutations faux sens. La probabilité cumulée de dilatation de l'aorte ascendante avant 40 ans n'est pas significativement supérieure. Par contre, la probabilité cumulée de luxation du cristallin est plus faible.
- Aucune différence n'est retrouvée entre les patients porteurs d'une mutation d'un domaine EGF et ceux porteurs d'une mutation d'un domaine TGF $\beta$ -BP.
- L'hypothèse a donc été émise que l'aspect fonctionnel de FBN 1 qui est altéré chez les patients porteurs d'une luxation du cristallin n'est pas impliqué dans la voie de signalisation du TGF $\beta$  mais l'est dans la fonction structurale de la matrice extracellulaire.
- Au contraire, l'haploinsuffisance en FBN1 dans la peau et les os a un effet plus important sur la fonction de la protéine dans la voie de signalisation du TGF $\beta$  que sur sa fonction structurale, et donc que la FBN1 agit comme un médiateur de la voie de signalisation du TGF $\beta$  dans la croissance osseuse.

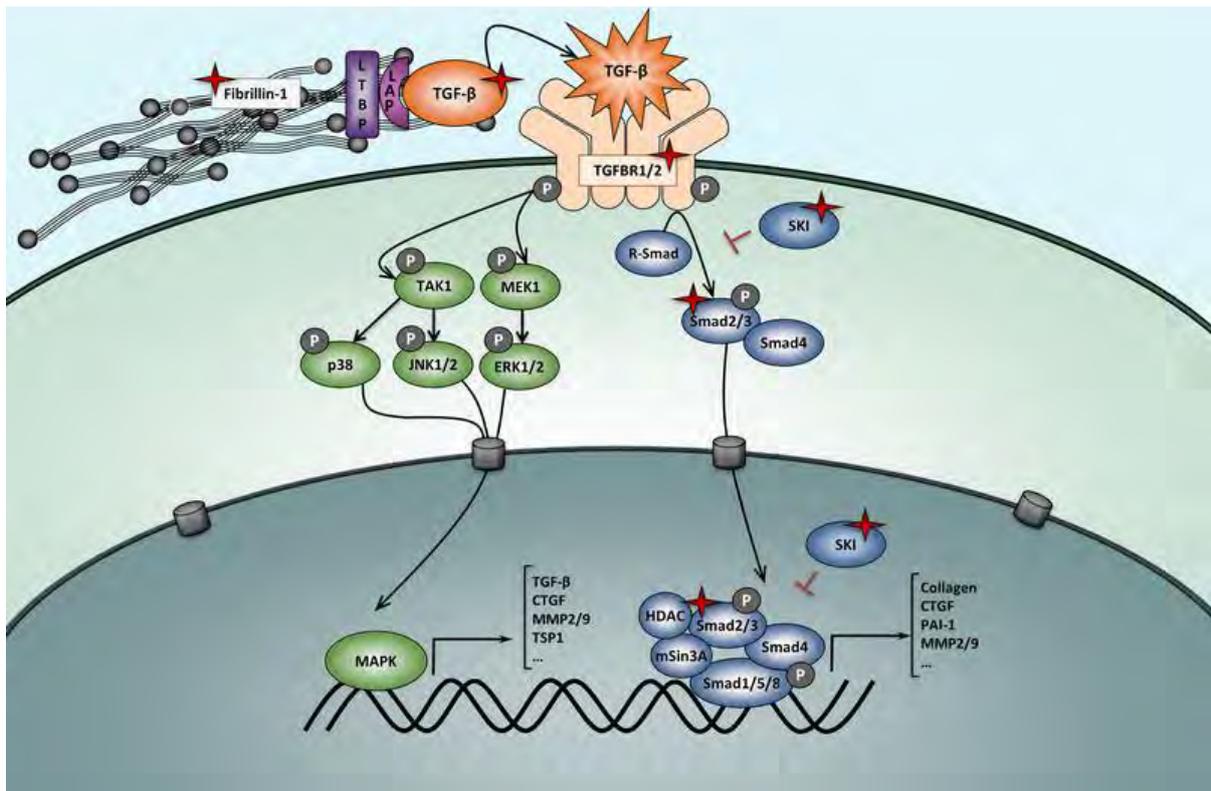
	<b>Haploinsuffisance</b>	<b>Dominant négatif</b>
<b>Type de mutation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• délétion du gène entier</li> <li>• délétions/insertions de petite taille non en phase</li> <li>• mutations non-sens</li> <li>• mutations d'épissage avec décalage du cadre de lecture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mutations faux-sens</li> <li>• délétions/insertions de petite taille en phase</li> <li>• mutations d'épissage en phase</li> </ul>
<b>Conséquences</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aboutissent à l'absence de peptide (allèle amorphe ou nul)</li> <li>• défaut quantitatif de FBN 1</li> <li>• atteinte de la biodisponibilité du TGFβ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antagonisme entre le produit de l'allèle sauvage et de l'allèle muté au niveau des fibres élastiques</li> <li>• défaut qualitatif de FBN1</li> <li>• atteinte de la structure des fibres élastiques</li> </ul>
<b>Atteintes préférentielles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte squelettique</li> <li>• vergetures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• luxation du cristallin</li> </ul>

**Tableau 2. Les différents types de mutation, conséquences, et implications phénotypiques**

- Certaines mutations du gène *FBNI* peuvent avoir pour conséquence un syndrome d'ectopie isolée du cristallin familiale. Ce diagnostic ne doit pas être évoqué si la mutation a été décrite comme entraînant des dilatations ou dissections de l'aorte thoracique ascendante. Le diagnostic ne doit pas non plus être posé chez des patients de moins de 20 ans. Les patients doivent tout de même bénéficier d'une échocardiographie annuelle, puisque même dans des familles d'ectopie isolée du cristallin familiale secondaire à une mutation de *FBNI*, des cas de pathologie aortique tardive ont été décrits (6,44).

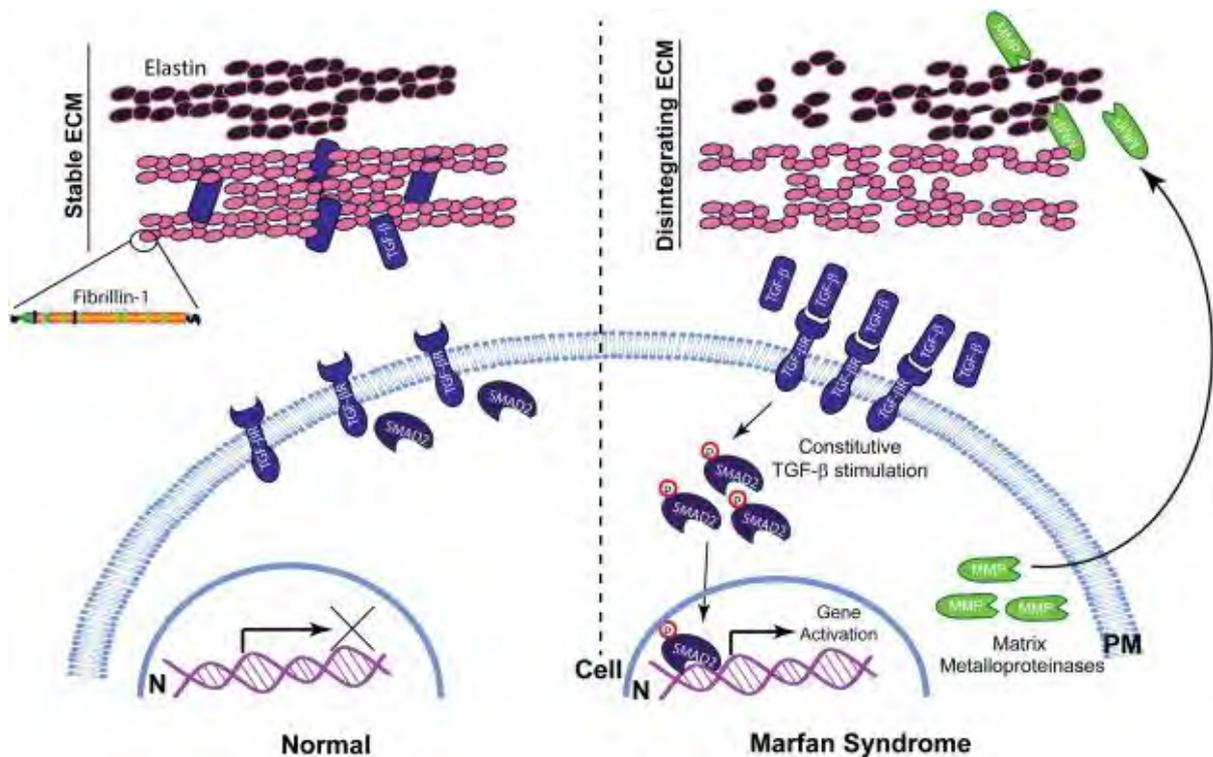
### 2.1.3.3 Fonction de la fibrilline de type 1 et voie de signalisation des TGFβ.

- A côté de son rôle de protéine de structure, FBN1 a également un rôle fonctionnel par son interaction avec la voie du TGFβ. Ainsi, FBN1 possède de nombreuses analogies avec la « *latent TGFβ binding protein* » (LTBP). LTBP se fixe au complexe associant 2 molécules de TGFβ et son propeptide, et le maintient isolé (et donc inactif) dans la matrice extracellulaire. Le TGFβ agit en provoquant la phosphorylation de Smad2 en pSmad2, lequel peut entrer dans le noyau cellulaire et stimuler l'expression de certains gènes (figure 13) (2,5,43).



**Figure 13. Voies de signalisation canonique et non canonique des TGFβ (2)** « Des complexes latents de petite taille (SLC pour Small Latent Complex) composés d'homodimères de TGFβ inactifs associés avec les peptides LAP (Latency associated peptide) et la protéine Latent TGFβ Binding-1 (LTBP1) interagissent avec l'extrémité N-terminale de FBN1 pour former des complexes latents de grande taille (LLC pour Large Latent Complex). Les homodimères de TGFβ peuvent être libérés du complexe LLC et constituer le ligand de la sous unité II du récepteur du TGFβ (TGFβR2) qui en association avec une sous unité I (TGFβR1), recrute d'autres sous-unités I et II pour former un complexe récepteur tétrahétérodimérique transmembranaire qui, une fois reconstitué, aboutit à la phosphorylation des sous unités I. Une fois activé, le domaine sérine/thréonine kinase des sous unités I phosphoryle la protéine Receptor-regulated Smad (R-smad) qui, en association avec la protéine Smad-4 est transloquée dans le noyau. Dans le noyau, ce complexe protéique Smad s'associe à des facteurs et des cofacteurs de transcription pour former un complexe se liant sur des éléments promoteurs des gènes cibles, régulant ainsi leur transcription. » (43). Cette voie est nommée voie de signalisation canonique. Il existe une voie de signalisation non canonique via les MAPK.

- L'implication du TGF $\beta$  dans le syndrome de Marfan a été mise en évidence suite aux travaux de Neptune et al. en 2003, qui ont étudié le développement des poumons de modèles de souris Marfan invalidées pour le gène *FBN1* (45). Des taux élevés de TGF $\beta$  coïncidaient avec une anomalie primitive de la septation alvéolaire. L'administration d'anticorps anti-TGF $\beta$  restaurait les anomalies pulmonaires. Par la suite, Ng et al en 2004 ont montré que des souris ayant un déficit en FBN1 présentaient une altération post natale acquise dans l'architecture de leur valve mitrale en rapport entre autres avec un excès de signalisation de la voie du TGF $\beta$ , et que l'administration in vivo d'un antagoniste du TGF $\beta$  restaurait le phénotype valvulaire (46). Enfin Habashi et al. ont montré en 2006 que les anévrismes de l'aorte chez des modèles de souris Marfan étaient associés à un excès de signalisation de la voie du TGF $\beta$  et pouvaient être prévenus par l'administration d'un anticorps anti-TGF $\beta$  ou par le losartan, un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (18).
- Schématiquement, les mutations de *FBN1* entraînent un relargage incontrôlé de TGF $\beta$  et ainsi une hyperactivation des voies de signalisation canonique et non canonique et une augmentation de la transcription des gènes cibles (figure 14) (2).



**Figure 14. Représentation schématique de la désintégration de la matrice extra cellulaire dans le syndrome de Marfan, associée à une sur libération de TGF $\beta$  (5)**

## 2.1.4 SYNDROMES APPARENTES AU SYNDROME DE MARFAN ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

### 2.1.4.1 Syndromes apparentés

Des syndromes phénotypiquement très proches du syndrome de Marfan sont causés par des mutations de gènes codant des protéines impliquées dans la voie de signalisation des TGF $\beta$ .

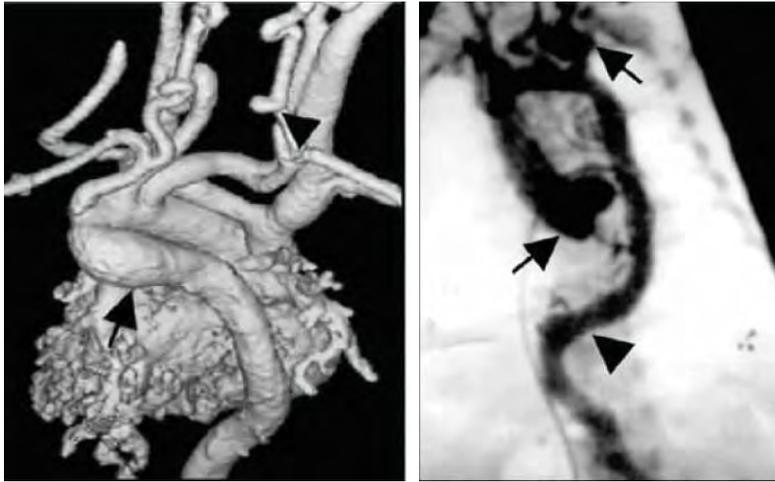
Les principales caractéristiques des syndromes apparentés sont résumées dans les tableaux 4 et 5 (2,43).

#### 2.1.4.1.1 Syndrome de Loeys Dietz

- Les caractéristiques cliniques de ce syndrome ont été décrites en 2005 par Loeys et al. (47), chez les membres de familles présentant une mutation soit du récepteur au TGF $\beta$  de type 1 (TGF $\beta$ R1) soit du récepteur au TGF $\beta$  de type 2 (TGF $\beta$ R2). Ces caractéristiques comprennent un hypertélorisme, une lèvre bifide (figure 15) ou une fente palatine, une tortuosité artérielle (figure 16) et des anévrismes de l'aorte ascendante associés à des dissections. Les autres atteintes pouvant être présentes sont une craniosténose, des anomalies de structure cérébrale, un retard mental, des pathologies cardiaques congénitales et des anévrismes avec dissection de tout l'arbre artériel. Les anévrismes ont tendance à entraîner des ruptures à un jeune âge et pour des diamètres plus petits que dans le syndrome de Marfan. L'ectopie du cristallin est toujours absente.
- D'autres syndromes apparentés impliquant des mutations d'autres protéines de la voie de signalisation des TGF $\beta$  à savoir Smad3 (48), TGF $\beta$ 2 (49,50), TGF $\beta$ 3 (51,52), Smad2 (Micha et al. 2015) ont été décrits ces dernières années. Ces syndromes sont répertoriés dans le tableau 4.
- Il existe des patients présentant des manifestations de syndrome de Loeys Dietz pour lesquels aucune de ces mutations n'a été retrouvée à l'heure actuelle, il reste donc probablement de nouveaux gènes à découvrir (2).
- Il a été montré que paradoxalement, les mutations perte de fonction de TGF $\beta$ R1 et 2, Smad 2, Smad 3, TGF $\beta$  2 et 3 entraînent une surexpression (et non pas un sous expression) de la voie de signalisation du TGF $\beta$  dans les tissus humains. Plusieurs explications ont été proposées, dont la possibilité que le dysfonctionnement d'un des composants de la voie de signalisation canonique entraînerait une augmentation disproportionnée des composants de la voie de signalisation non canonique (2).



**Figure 15. Lucette bifide dans le syndrome de Loeys Dietz (47)**



**Figure 16. Tortuosité artérielle dans le syndrome de Loeys Dietz (47)**

Cliniquement, le diagnostic de syndrome de Loeys Dietz est parfois difficile à différencier du syndrome de Marfan. Les corrélations génotype-phénotype sont décrites dans le tableau 3.

Manifestations	TGFβR1/2	Smad 3	TGFβ2	FBN1
Fente palatine/ lucette bifide	++	+	+	-
Hypertélorisme	++	+	+	-
Luxation du cristallin	-	-	-	++
<i>Pectus</i>	++	++	++	++
Scoliose	+	+	++	++
Spondylolisthésis	+	++	+	+
Ostéoarthrite	+	+++	+	++
Pieds bots	++	+	++	-
Anévrisme de la racine aortique	++	++	++	++
Tortuosité artérielle	++	++	++	+/-
Autres anévrysmes/ dissections	++	++	+	+
Hyperlaxité	++	+	++	+
Hernies	+	++	++	+
Allergies	+	inconnu	inconnu	-
Pathologies gastro-intestinales	+	inconnu	inconnu	-

**Tableau 3. Corrélation génotype-phénotype dans le syndrome de Marfan, le syndrome de Loeys Dietz et les syndromes apparentés (1,47–50)**

Syndromes	Signes cliniques	Gènes
<b>Loeys-Dietz syndrome</b>  <b>LDS 1 et 2</b>	LLETTE bifide/fente palatine, hypertélorisme  Tortuosités artérielles, anévrismes artériels diffus  Craniosténose, pieds bots, instabilité cervicale  Peau fine et veloutée, hématomes fréquents	<i>TGFBR1/2 (47)</i>  <i>Autosomique dominant</i>
<b>Syndrome anévrisme ostéoarthrite (AOS)</b>  <b>Ou LDS 3</b>	Ostéoarthrite précoce  Dymorphie faciale modérée (hypertélorisme, anomalies du palais, lLETTE bifide, malocclusion dentaire)  Pas de craniosténose, pas de retard mental  Anévrismes artériels diffus, rupture précoce et à un plus petit diamètre que dans le syndrome de Marfan  Médiane de survie 22 ans  Cardiopathies congénitales  Hernies ombilicales ou inguinales, vergetures, peau veloutée, varices	<i>Smad3 (48)</i>  <i>Autosomique dominant</i>
<b>LDS4</b>	Anévrisme de l'aorte ascendante et dissection  Anévrismes intracrâniens  Hémorragies sous arachnoïdiennes	<i>TGFBR2 (49,50)</i>  <i>Autosomique dominant</i>

	<p>Cardiopathies</p> <p>Hernies inguinales bilatérales</p> <p>Vergetures</p> <p>Laxité articulaire, arachnodactylie, <i>pectus</i>, scoliose</p> <p>Pas d'ectopie du cristallin</p> <p>Pas d'ostéoartrite précoce</p>	
<b>LDS5</b>	<p>Anévrismes et dissections thoraciques et abdominales</p> <p>Pathologie de la valve mitrale</p> <p>Fente palatine, luvette bifide</p> <p>Atteinte de la croissance (grande ou petite taille)</p> <p>Instabilité cervicale</p> <p>Déformation du pied, <i>pectus</i>, scoliose</p> <p>Peau veloutée, varices, hernie hiatale</p>	<p><i>TGFβ3</i> (51,52)</p> <p><i>Autosomique dominant</i></p>
<b>Syndrome non déterminé</b>	<p>Anévrismes et dissections aortiques</p> <p>Arachnodactylie</p> <p>Pied plat</p> <p>Dysmorphie</p> <p>Douleurs articulaires, ostéoartrite</p>	<p><i>Smad2</i> (53)</p>

**Tableau 4. Caractéristiques cliniques et gènes impliqués dans le syndrome de Loays Dietz**

### 2.1.4.1.2 Autres syndromes apparentés

Syndromes	Signes cliniques	Gènes
<b>Shprintzen-Goldberg</b>	<p>Craniosténose, déficience intellectuelle, hypotonie néonatale</p> <p>Dysmorphie faciale (hyperthélorisme, exophtalmie, fentes palpébrales tombantes, hypoplasie mandibulaire)</p> <p>Signes squelettiques (arachnodactylie, pectus, scoliose, pied plat, scoliose sévère)</p> <p>Anévrismes aortiques plus rares et moins sévères que dans le LDS</p> <p>Camptodactylie</p> <p>Prolapsus de la valve mitrale</p> <p>Hernies, peau fine translucide</p>	<p><i>SKI</i> (54,55)</p> <p><i>Autosomique dominant</i></p>
<b>Arachnodactylie Congénitale avec Contractures (Syndrome de Beals)</b>	<p>Contractures articulaires</p> <p>Oreilles "gaufrées"</p> <p>Caractéristiques squelettiques (grande taille, arachnodactylie, dolichosténomélie, cyphoscoliose, <i>pectus</i>)</p> <p>Dilatation et dissection aortique</p>	<p><i>FBN2</i> (56,57)</p> <p><i>Autosomique dominant</i></p>
<b>Syndrome de Weill-Marchesani</b>	<p>Petite taille</p> <p>Raideur articulaire, brachydactylie</p>	<p><i>FBN1</i> (<i>autosomique dominant</i>) et <i>ADAMTS10</i> (<i>autosomique récessif</i>)</p>

	Microspherophakie, myopie sévère, glaucome, cataracte, ectopie du cristallin.	(58–61)
<b>Ectopie du cristallin isolée familiale</b>	Absence de dilatation de l'aorte ascendante  Si mutation de FBN1, mutation non connue pour donner des anévrismes de l'aorte thoracique	<i>FBN1</i> (44)  <i>LTBP2</i> (62)  <i>ADAMTSL4</i> (Ahrum et al. 2009)
<b>Syndrome MASS</b>	Dilatation aortique ( $Z < 2$ ) et score systémique $\geq 5$ avec au moins une manifestation squelettique)  Sans ectopie du cristallin  Diagnostic établi après 20 ans	<i>FBN1</i> (2,6)

**Tableau 5. Caractéristiques cliniques et gènes impliqués dans les syndromes apparentés au syndrome de Marfan**

Le syndrome de Shprintzen Golberg est secondaire à une mutation du gène codant SKI, qui active un rétrocontrôle négatif en empêchant la translocation du complexe Smad2/3-Smad4 dans le noyau. (54,55).

Les mutations d'ADAMTSL4 semblent entraîner une luxation du cristallin beaucoup plus précoces que les mutations de *FBN1* (63).

### 2.1.4.2 Diagnostics différentiels

Syndromes	Signes cliniques	Gènes
<b>Homocystinurie</b>	Thromboses, déficience intellectuelle	<i>CBS</i> (64)
<b>Anévrisme familial de l'aorte thoracique (FTAA)</b>	Coronaropathie, AVC précoce, anévrisme cérébral, Moya Moya  Livedo reticularis  Flocule irien  Bicuspidie aortique, persistance du canal artériel	<i>ACTA2</i> (65,66)
<b>FTAA avec persistance du canal artériel</b>	Persistance du canal artériel	<i>MYH11</i> (67)
<b>FTAA avec bicuspidie aortique</b>	Bicuspidie aortique	<i>NOTCH1</i> (McKellar et al. 2007)
<b>Tortuosité artérielle</b>	Tortuosités artérielles généralisées, sténoses artérielles, anévrismes artériels, dissection artérielle  Dysmorphie faciale  Manifestations squelettiques (scoliose, <i>pectus</i> )  Manifestations oculaires (kératocone, myopie)  Hernies inguinales, diaphragmatiques	<i>SLC2A10</i> (68,69)  (transporteur <i>GLUT10</i> )
<b>Ehler Danlos vasculaire type IV</b>	Ecchymoses faciles, peau transparente avec veines	<i>COL3A1</i> (70)

	<p>apparentes</p> <p>Dysmorphie faciale</p> <p>Dissection aortique, rupture utérine, intestinale</p>	
--	--	--

*Tableau 6. Caractéristiques cliniques et gènes impliqués dans les diagnostics différentiels non apparentés du syndrome de Marfan*

## 2.2 ATTEINTE OSSEUSE DANS LE SYNDROME DE MARFAN

### 2.2.1 ROLE DU TGF $\beta$ DANS LA PHYSIOLOGIE OSSEUSE

Les valeurs de densité osseuse d'un individu sont liées à un équilibre permanent entre l'activité des ostéoblastes (cellules impliquées dans la formation osseuse) et les ostéoclastes (cellules impliquées dans la dégradation osseuse), au cours du processus de remodelage osseux.

Ce remodelage osseux implique le recrutement et la différenciation des ostéoclastes, la résorption de la matrice osseuse, et le recrutement des ostéoblastes sur ces sites de résorption afin qu'ils y déposent une nouvelle matrice osseuse. Pour finir, les ostéoblastes matures se retrouvent inclus dans la matrice en tant qu'ostéocytes. Le TGF $\beta$  est impliqué dans chacune de ces étapes du remodelage osseux (71).

#### 2.2.1.1 Régulation des ostéoblastes par le TGF $\beta$

Le TGF $\beta$  recrute les ostéoprogéniteurs vers les sites de formation et de remodelage osseux et stimule leur prolifération. Le TGF $\beta$  inhibe secondairement la différenciation ostéoblastique terminale et la synthèse de matrice osseuse par un mécanisme de répression de l'expression de *runt-related transcription factor 2* (Runx2), dépendant de Smad3 (figure 17) (71).

#### 2.2.1.2 Régulation des ostéoclastes par le TGF $\beta$

Le TGF $\beta$  stimule le chimiotactisme des précurseurs ostéoclastiques vers l'os, puis leur prolifération et différenciation. Le TGF $\beta$  agit de deux façons sur les ostéoclastes :

- directement via ses récepteurs TGF $\beta$ R1 et 2
- indirectement via les ostéoblastes (figure 18) (71).

#### 2.2.1.3 Couplage de la résorption et de la formation osseuse par le TGF $\beta$

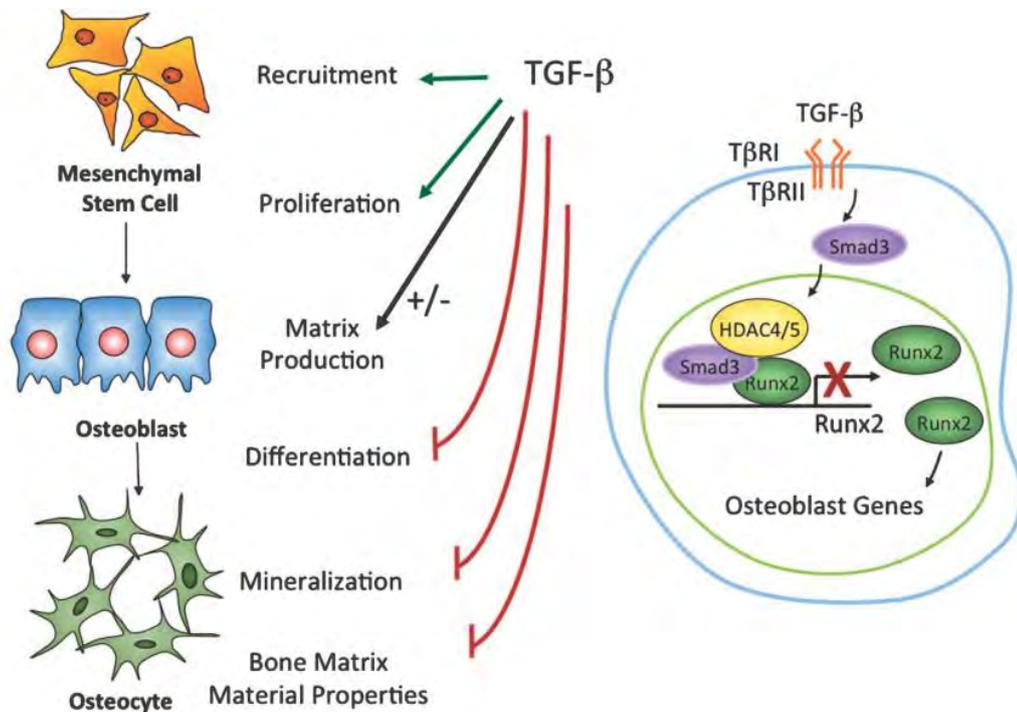
Le TGF $\beta$  couple la formation et la résorption osseuse en contrôlant les facteurs de régulation des ostéoclastes sécrétés par les ostéoblastes.

Le TGF $\beta$  produit par les ostéoblastes ou les cellules stromales entraîne la différenciation des monocytes en lignée ostéoclastique en présence du *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL).

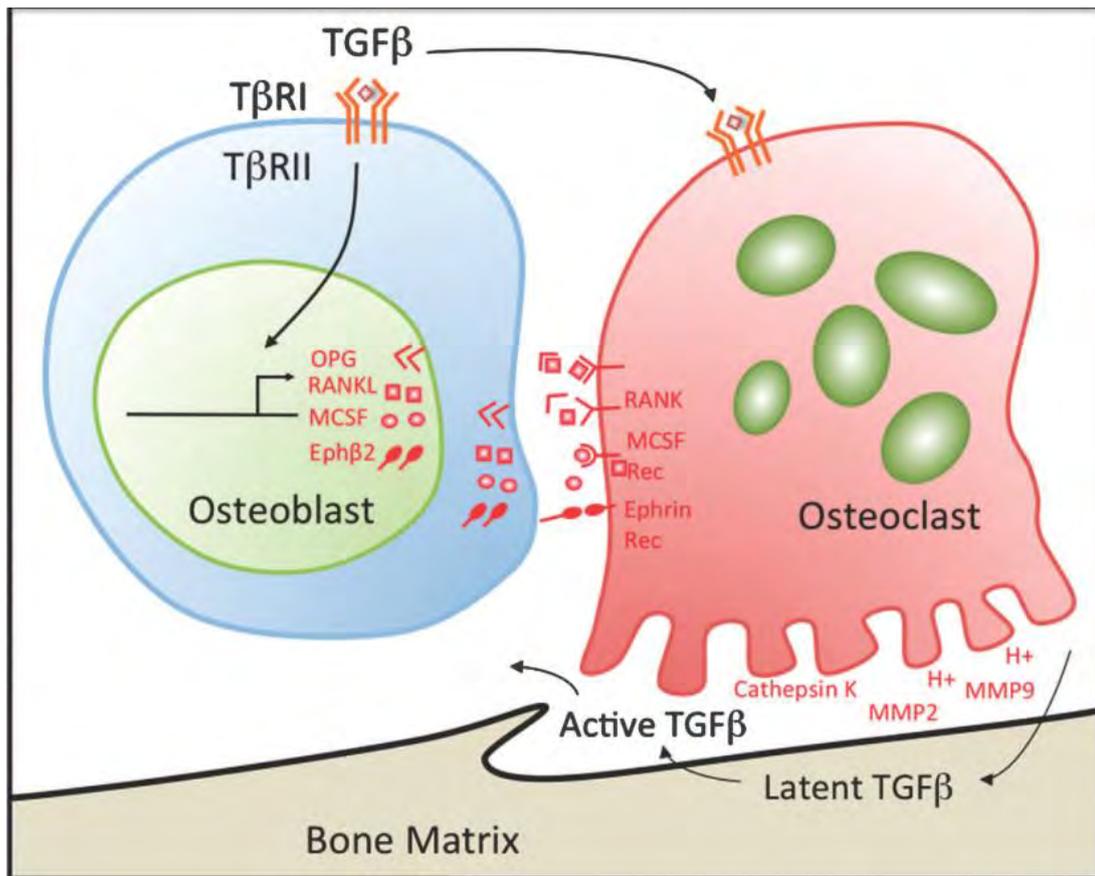
Pendant la résorption osseuse, les ostéoclastes libèrent et activent le TGF $\beta$  retenu dans le complexe latent. Cette libération de TGF $\beta$  induit le recrutement et la prolifération des ostéoblastes sur le site de résorption.

Paradoxalement, le rôle du TGF $\beta$  intervient aussi dans la limitation du nombre d'ostéoclastes et d'une résorption osseuse excessive. En réalité de faibles niveaux de TGF $\beta$  augmentent la

production de RANKL et donc la différenciation des ostéoclastes. Au contraire, des concentrations plus élevées de TGF $\beta$  secondaires au relargage par la matrice pendant la résorption inhibent RANKL et donc la différenciation des ostéoclastes (71,72).



**Figure 17 Régulation du recrutement, prolifération et fonction des ostéoblastes via le TGF $\beta$ .** Le TGF $\beta$  régule le recrutement, la différenciation et la fonction des ostéoblastes. Smad3, activé par le TGF $\beta$  réprime la fonction de Runx2 pour inhiber la différenciation des ostéoblastes (71).



**Figure 18. Régulation du recrutement, prolifération et fonction des ostéoclastes et des ostéoblastes via le TGFβ.** Le TGFβ couple la formation et la résorption osseuse à travers le contrôle des facteurs de régulation des ostéoclastes sécrétés par les ostéoblastes (osteoprotegerin OPG, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand RANK-L, macrophage colony-stimulating factor MCSF, Ephrinβ2 Ephβ2). Pendant la résorption, les ostéoclastes libèrent et activent le TGFβ stocké sous forme de complexe latent, via entre autres la sécrétion de métalloprotéases comme matrix metalloproteinase 2 et 9 (MMP-2 et MMP-9). Le TGFβ actif libéré entraîne la migration des progéniteurs ostéoblastiques vers les sites de résorption (71).

Le TGFβ est impliqué dans la régulation du remodelage osseux. Les syndromes de Marfan et de Loeys Dietz ayant pour conséquence des anomalies de signalisation dans la voie du TGFβ, des modèles murins ont été étudiés pour évaluer la conséquence de ces anomalies de signalisation sur l'os.

## 2.2.2 LES MODELES MURINS

### 2.2.2.1 Dans le syndrome de Marfan

Plusieurs études sur des modèles murins ont porté sur le rôle de la voie du TGF $\beta$  dans la densité osseuse. Nistala et al. ont montré que des souris Marfan invalidées pour le gène *fbn1* développent une ostéopénie par augmentation de l'ostéoclastogénèse médiée par le TGF $\beta$ . Dans ce modèle murin, le losartan n'a pas d'impact sur l'ostéopénie alors qu'il restaure le phénotype vasculaire (73). Ces résultats sont concordants avec ceux d'Erlebacher et al., réalisés sur des souris transgéniques surexprimant le TGF $\beta$ 2 spécifiquement dans les ostéoblastes. Les taux élevés de TGF $\beta$ 2 entraînent une mauvaise minéralisation osseuse, une diminution de masse osseuse et une hypoplasie sévère des clavicules. Ce phénotype est progressif, d'autant plus sévère que le niveau de TGF $\beta$ 2 est élevé. Ce phénotype résulte d'une augmentation du remodelage osseux, qui entraîne un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse, et donc une perte de masse osseuse progressive, âge dépendante (74).

### 2.2.2.2 Dans le syndrome de Loeys Dietz

Une étude a été réalisée en 2015 par Dewan et al. sur un modèle de souris Loeys Dietz mutées de manière hétérozygote pour le gène *tgfb2* (75). Cette étude a retrouvé des anomalies de l'os cortical avec une diminution de l'apposition minérale et une diminution sévère de la solidité mécanique. L'apposition minérale trabéculaire était beaucoup moins diminuée. Parallèlement, des ostéoblastes de ces souris Loeys Dietz ont été mis en culture. Leur fonction et différenciation en réponse à l'administration de TGF $\beta$ 1 exogène était très altérée, avec une diminution de signalisation des voies canonique et non canonique, et notamment une diminution des niveaux de Smad2. Cela n'est pas le cas *in vivo*, avec des taux de Smad2 paradoxalement augmentés. Les auteurs ont proposé comme explication qu'un type cellulaire particulièrement vulnérable aux conséquences d'une dysrégulation dans la voie du TGF $\beta$  pourrait compenser en sécrétant plus de TGF $\beta$ . Cela aurait pour conséquence une action paracrine multipliée sur les cellules environnantes moins vulnérables.

Mohammad et al. ont étudié chez la souris les conséquences de l'inhibition pharmacologique de TGF $\beta$ R1. Ils ont retrouvé qu'elle augmente la masse osseuse, améliore l'architecture trabéculaire et les caractéristiques mécaniques de l'os vertébral, en augmentant la différenciation ostéoblastique, la formation osseuse, et en réduisant la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse (76). Balooch et al. ont aussi retrouvé ces résultats chez des souris invalidées pour Smad3, chez qui la diminution de la signalisation du TGF $\beta$  augmente la masse (77).

### 2.2.3 DONNEES CLINIQUES

A côté des manifestations squelettiques habituellement décrites (*pectus*, scoliose, pieds plats...), certaines études se sont intéressées à la masse osseuse des patients présentant un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté. La plupart de ces études suggèrent une diminution de la masse osseuse dans ces syndromes.

#### 2.2.3.1 Chez les patients présentant un syndrome de Marfan

A notre connaissance, la masse osseuse a été évaluée chez l'adulte dans 8 études et chez l'enfant dans 4 études (78–87). Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 7.

La méthode principalement utilisée dans ces études est l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (*dual-energy-xray-absorptiometry*, DEXA) qui permet de mesurer le contenu minéral osseux (*bone mineral content*, BMC) en grammes et la densité minérale osseuse (*bone mineral density*, BMD) en mg/cm<sup>2</sup>. Une seule étude a utilisé l'absorptiométrie à photons simple énergie (*single-energy photon absorptiometry*, SPA) (79).

Sept des études réalisées chez l'adulte retrouvent une diminution de densité osseuse au moins au niveau du col fémoral, exceptée celle de Gray et al. en 1993 (tableau 7) (78–84,87).

Peu d'études ont été réalisées chez l'enfant. Trois études suggèrent que la diminution de densité osseuse est déjà présente chez l'enfant (80,85,86). Une seule étude ne le confirme pas (tableau 8) (87).

Trifiro et al. ont retrouvé une diminution du BMD du rachis lombaire, du col fémoral, et du fémur entier ajusté pour la taille selon la méthode de Zemel. Ils n'ont pas montré de différence entre le groupe des moins de 10 ans et le groupe des plus de 10 ans pour la BMD du rachis lombaire, ce qui suggérerait qu'il n'y a pas d'aggravation de la densité minérale osseuse avec l'âge (86).

Comme dans les autres systèmes, il a été fait l'hypothèse que la diminution de la masse osseuse pourrait être secondaire à une hyperactivation de la voie des TGFβ. Certains auteurs se sont donc intéressés aux conséquences d'un traitement par losartan, qui diminue l'activation de cette voie de signalisation, sur les manifestations osseuses. Ainsi, Trifiro et al. ont retrouvé qu'il n'y a pas de différence de BMD au niveau du fémur entre les patients traités par losartan et les patients non traités par losartan. Les patients traités par losartan ont même un BMD au niveau du rachis lombaire plus faible que les autres patients. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude de Nistala et al. dans laquelle le losartan n'améliore pas le BMD chez la souris Marfan (73,86).

	Nombre de patients	M/F	Méthode	Site	Ostéopénie	Ajustement à la taille	Fractures
<b>ADULTES</b>							
<b>Kohlmeier et al. 1993</b>	17	17F	DEXA	L2L4 Fémur Corps entier	Non Oui Oui	Oui (BMAD)	<b>N=0</b>
<b>Gray et al. 1993</b>	14	10M/4F	SPA	Radius	Non		<b>NR</b>
<b>Tobias et al. 1995</b>	14	14F	DEXA	L2L4 Trochanter	Non Oui	Oui (cas contrôles de même taille)	<b>NR</b>
<b>Kohlmeier et al. 1995</b>	32	32F	DEXA	Col fémoral L2L4	Oui Oui	Non	<b>50%</b>
<b>Le Parc et al. 1999</b>	60	20M/40F	DEXA	Poignet Trochanter	Oui Oui	Oui (cas contrôles de même taille)(M) Non (F)	<b>N=2</b>
<b>Carter et al. 2000</b>	25	12M/13F	DEXA	L1L4 Hanche	Oui Oui	Non	<b>NR</b>
<b>Giampietro et al. 2003</b>	30	11M/19F	DEXA	Col fémoral L2-L4 Corps entier	Oui(H)  Non Non	Non	<b>N=16 sur la cohorte entière enfants/adultes (13 traumatismes)</b>
<b>Moura et al. 2006</b>	130	50M/70F	DEXA	Hanche Poignet	Oui Oui	Oui (cas contrôles de même taille)	<b>24.6%</b>
<b>ENFANTS</b>							
<b>Kohlmeier et al. 1995</b>	14	9M/5F	DEXA	Col fémoral L2L4	Oui Non	Non	<b>12.5%</b>
<b>Giampietro et al. 2003</b>	21	10M/11F	DEXA	Col fémoral L2-L4 Corps entier	Non Non Non	Non	<b>N=16 sur la cohorte entière enfants/adultes (13 traumatismes)</b>
<b>Grover et al. 2012</b>	20	14M/6F	DEXA	Rachis Lominaire Corps entier	Oui Oui	Oui	<b>N=2 (1 patient)</b>
<b>Trifiro et al. 2014</b>	73	28M/35F	DEXA	L1L4 Col fémoral	Oui Oui	Oui	<b>NR</b>

**Tableau 7. Etudes sur la densité osseuse antérieurement réalisées chez des adultes et/ou enfants atteints d'un syndrome de Marfan.**

M=mâles, F=femmes, NR= non renseigné, BMAD= *Bone Mineral Apparent Density* (g/cm<sup>3</sup>)

### 2.2.3.2 Chez les patients présentant un syndrome de Loeys Dietz

Loeys et al. ont été les premiers à décrire une ostéoporose avec multiples fractures chez 4 sujets de leur cohorte de 40 patients présentant un syndrome de Loeys Dietz avec mutation hétérozygote du gène codant pour TGFβR1 ou TGFβR2 (88).

Par la suite Kirmani et al. puis Ben Amor et al. ont rapporté chacun deux cas de patients atteints du syndrome de Loeys Dietz par mutation du gène du TGFβR2 présentant une ostéoporose sévère, associée à des fractures multiples chez 3 des patients (tableau 8) (89,90). Qui plus est, dans l'étude de Ben Amor et al., des biopsies osseuses transiliaques ont été réalisées avant traitement par biphosphonates, retrouvant un amincissement des corticales, un volume trabéculaire diminué, ainsi qu'un taux de formation osseuse élevé.

Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés par Dewan et al. sur modèle de souris Loeys Dietz mutées de manière hétérozygote pour le gène TGFβR2 (75).

	Patient	Mutation	Ostéoporose	Multiples fractures	Traitement par biphosphonates
<b>Kirmani et al. 2010</b>	Patient 1	mutation hétérozygote du gène codant pour TGFβR2	Oui	Oui	Oui
	Patient 2	mutation hétérozygote du gène codant pour TGFβR2	Oui : BMD L2L4 : Zscore = -5	Oui	Non
<b>Ben Amor et al. 2012</b>	Patient 1	mutation hétérozygote du gène codant pour TGFβR2	Oui : BMD L2L: Zscore=-4	Oui	Oui
	Patient 2	mutation hétérozygote du gène codant pour TGFβR2	Oui : BMD L2L4 : Zscore=-3.4	Non	Oui

**Tableau 8 : Ostéoporose chez 4 patients atteints du syndrome de Loeys Dietz par mutation du gène du TGFβR2 (89,90)**

L'ostéopénie semblerait donc être plus sévère dans le syndrome de Loeys Dietz par mutation du gène du TGFβR1 ou du TGFβR2 que dans le syndrome de Marfan.

### 2.2.3.3 Limites de ces études

Ces études ont plusieurs limites :

- Tout d'abord le petit nombre de patients (entre 14 et 73 patients par étude, 128 patients au total)
- Ensuite, aucune de ces études ne précise le type de mutation (mutation aboutissant à un peptide tronqué, mutation « *in frame* »), ce qui empêche d'établir une corrélation génotype-phénotype.
- Qui plus est, les valeurs de BMD ne sont pas corrigées à la grande taille des patients

Dans deux des études portant sur les enfants, les méthodes utilisées n'ont pas pris en compte la grande taille des enfants atteints d'un syndrome de Marfan (80,87). Par la suite, Zemel et al. ont développé des modèles prédictifs pour ajuster le BMD et le BMC à la taille pour l'âge sur plus de 1500 enfants, qu'ils ont validé en réalisant une étude transversale sur plus de 900 enfants sains (91). Les études de Grover et al. et de Trifiro et al. ont utilisé ces modèles pour ajuster les résultats obtenus à la taille des enfants (85,86).

- Par ailleurs, il n'y a pas eu d'évaluation des apports calciques, du statut vitamérique et des marqueurs de remodelage osseux.

Les apports calciques et le statut en vitamine D n'ont pas été étudiés dans deux des études (80,85).

Les marqueurs de remodelage osseux n'ont pas été étudiés dans deux des études (85,87).

- Enfin, il n'y a pas eu d'étude sur les relations os/muscle.

Il existe une corrélation forte entre la masse musculaire et la masse osseuse. Ainsi, l'activité physique exerce un effet anabolique sur le squelette par des forces mécaniques générées par l'action des muscles et par des facteurs endocrines (hormone de croissance et *insulin-like growth factor-1*, IGF1). L'os et le muscle squelettique dérivent tous deux du mésoderme et leur masse augmente proportionnellement, atteignant un pic vers 25-35 ans (92).

Quelques études ont évalué la masse musculaire des patients ayant un syndrome de Marfan. Deux ont rapporté une diminution de masse et de force musculaire chez les adultes atteints d'un syndrome de Marfan (93,94). Percheron et al. ont étudié des femmes adultes atteintes d'un syndrome de Marfan. Leur masse musculaire, évaluée par DEXA, était diminuée par rapport aux cas contrôles. Leur force musculaire déterminée par des tests de flexion et d'extension maximale du genou était plus faible que chez les cas contrôles, même après ajustement à la faible masse musculaire. Cette réduction de la force musculaire n'est donc pas complètement expliquée par une diminution de masse musculaire et suggère donc un rôle de

l'altération qualitative de FBN1 dans le tissu conjonctif musculaire (93). Plus particulièrement, Behan et al. ont décrit en 2003 une famille de sujets présentant un syndrome de Marfan avec une mutation du gène *FBN1* conduisant à un peptide tronqué. Quatre des patients de cette famille avaient une myopathie dont un avec atteinte pulmonaire sévère (95).

Des 10 études de la densité osseuse chez les patients Marfan, seule celle de Giampietro et al. décrit l'activité physique des patients. Contrairement à ce qui serait attendu, il n'a pas été retrouvé de différence significative de Tscores de BMD entre les adultes rapportant un exercice physique régulier et ceux ne le rapportant pas (87).

Ces études n'ont pas décrit la masse musculaire des patients, et n'ont donc pas pu corrélérer la diminution de la masse osseuse à la masse musculaire.

Notre étude vise à étudier de manière approfondie les caractéristiques osseuses et musculaires des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan.

### **3 ARTICLE**

## Muscle and Bone Impairment in Children With Marfan Syndrome: Correlation With Age and *FBN1* Genotype

Elsa Haine,<sup>1</sup> Jean-Pierre Salles,<sup>1,2</sup> Philippe Khau Van Kien,<sup>3</sup> Françoise Conte-Auriol,<sup>2,4</sup> Isabelle Gennero,<sup>2,5</sup> Aurélie Plancke,<sup>3</sup> Sophie Julia,<sup>6</sup> Yves Dulac,<sup>7</sup> Maithé Tauber,<sup>1,2</sup> and Thomas Edouard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>2</sup>INSERM UMR 1043, Centre of Pathophysiology of Toulouse Purpan (CPTP), University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

<sup>3</sup>Medical Genetics Unit, Nîmes University Hospital, CHU Carêmeau, Nîmes, France

<sup>4</sup>Pediatric Clinical Investigation Center, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>5</sup>Biochemical Laboratory, Institut Fédératif de Biologie, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>6</sup>Genetics Unit, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>7</sup>Cardiology Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

### ABSTRACT

Marfan syndrome (MFS) is a rare connective tissue disorder caused by mutation in the gene encoding the extracellular matrix protein fibrillin-1 (*FBN1*), leading to transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signaling dysregulation. Although decreased axial and peripheral bone mineral density (BMD) has been reported in adults with MFS, data about the evolution of bone mass during childhood and adolescence are limited. The aim of the present study was to evaluate bone and muscle characteristics in children, adolescents, and young adults with MFS. The study population included 48 children and young adults (22 girls) with MFS with a median age of 11.9 years (range 5.3 to 25.2 years). The axial skeleton was analyzed at the lumbar spine using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), whereas the appendicular skeleton (hand) was evaluated using the BoneXpert system (with the calculation of the Bone Health Index). Muscle mass was measured by DXA. Compared with healthy age-matched controls, bone mass at the axial and appendicular levels and muscle mass were decreased in children with MFS and worsened from childhood to adulthood. Vitamin D deficiency (<50 nmol/L) was found in about a quarter of patients. Serum vitamin D levels were negatively correlated with age and positively correlated with lumbar spine areal and volumetric BMD. Lean body mass (LBM) Z-scores were positively associated with total body bone mineral content (TB-BMC) Z-scores, and LBM was an independent predictor of TB-BMC values, suggesting that muscle hypoplasia could explain at least in part the bone loss in MFS. Patients with a *FBN1* premature termination codon mutation had a more severe musculoskeletal phenotype than patients with an inframe mutation, suggesting the involvement of TGF- $\beta$  signaling dysregulation in the pathophysiologic mechanisms. In light of these results, we recommend that measurement of bone mineral status should be part of the longitudinal clinical investigation of MFS children. © 2015 American Society for Bone and Mineral Research.

**KEY WORDS:** MARFAN SYNDROME; FIBRILLIN-1; TGF- $\beta$ ; BONE MINERAL DENSITY; DXA; PUBERTY

### Introduction

Marfan syndrome (MFS) (MIM 154700) is a rare autosomal dominant connective tissue disorder involving the cardiovascular (aortic root dilatation and mitral valve prolapse), ocular (ectopia lentis and myopia), and skeletal (disproportionate tall stature, arachnodactyly, pectus deformity, and scoliosis) systems.<sup>(1)</sup> It is caused by mutation in the gene encoding the extracellular matrix protein fibrillin-1 (*FBN1*). Although it was first believed that quantitative and/or qualitative abnormalities in *FBN1* underlie the different manifestations, recent studies have demonstrated the implication of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signaling

dysregulation in the pathophysiology of MFS.<sup>(2)</sup> Thus, *FBN1* regulates the bioavailability of TGF- $\beta$  through its interaction with latent TGF- $\beta$  binding proteins (LTBPs), and loss of *FBN1* leads to a release of TGF- $\beta$ , which activates the TGF- $\beta$  signaling pathway. Interestingly, downregulation of TGF- $\beta$  signaling, via TGF- $\beta$  neutralizing antibodies or losartan, an angiotensin II receptor antagonist, rescues the different manifestations of MFS in *Fbn1*-deficient mice, including aortic root dilatation.<sup>(3)</sup> Several trials are currently being conducted worldwide to test the potential benefit of losartan in patients with MFS.<sup>(4)</sup>

Skeletal findings are frequent in MFS and are thought to be caused by disproportionate overgrowth of the long bones.<sup>(5)</sup>

Received in original form December 18, 2014; revised form January 22, 2015; accepted January 31, 2015. Accepted manuscript online February 6, 2015.

Address correspondence to: Thomas Edouard, MD, PhD, Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, 330 Avenue de Grande-Bretagne TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France. E-mail: edouard.t@chu-toulouse.fr

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 30, No. 8, August 2015, pp 1369–1376

DOI: 10.1002/jbmr.2471

© 2015 American Society for Bone and Mineral Research

Several studies of adults with MFS have also reported decreased axial and peripheral bone mineral density (BMD),<sup>(6-13)</sup> suggesting an increased risk of fractures. However, the precise incidence of fractures in patients with MFS is still unknown.

Three studies using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) suggested that low bone mass is already present in MFS children,<sup>(7,9,14)</sup> but they were limited by the small number of patients and the absence of information about calcium intake, vitamin D status, and bone turnover markers. Moreover, in two of these studies, patients with MFS (who have tall stature) were compared with healthy age-matched individuals of normal height. Many parameters for bone mass are height-dependent and, therefore, problems with the interpretation of results can arise when comparing groups that differ in height.<sup>(15)</sup> Last, the effect of MFS on muscle-bone relationships has never been specifically addressed.

The goal of the present study was to evaluate the bone and muscle characteristics in children, adolescents, and young adults with MFS. The axial skeleton was analyzed at the lumbar spine using DXA, whereas the appendicular skeleton (hand) was evaluated using the BoneXpert system. Muscle mass was measured by DXA.

## Materials and Methods

### Patient population

This cross-sectional study comprised patients followed by the multidisciplinary team for MFS at Purpan University Hospital in Toulouse, France. Inclusion criteria were a diagnosis of MFS according to the new Ghent nosology<sup>(16)</sup> and age from 5 to 25 years. Patients receiving corticosteroids or any other medications affecting bone metabolism were excluded.

A total of 48 patients (22 girls, 26 boys) with a median age of 11.9 years (range 5.3 to 25.2 years) were included. Forty patients (83%) had a mutation in the *FBN1* gene.

For the purpose of the present analysis, three patient groups were distinguished according to growth status. The "children group" consisted of 23 children who had not started puberty, the "adolescent group" consisted of 15 children who had entered puberty (defined as Tanner stage  $\geq 2$ ), and the "young adult group" consisted of 10 patients who had achieved their final height (defined as growth velocity  $< 2$  cm per year or bone age  $> 16$  years in girls and 18 years in boys).

The study protocol was approved by the Research Ethics Committees of the Purpan University Hospital in Toulouse, France. Written informed consent was obtained from parents and from children older than 12 years. Assent was obtained from children younger than 12 years.

### Personal history and clinical evaluation

Cardiac, ocular, and orthopedic histories were recorded for all subjects. Echocardiographic measurements (outflow tract diameter, sinuses of Valsalva, sinotubular junction, and tubular ascending aorta) were also collected and converted to Z-scores.<sup>(17)</sup>

Height was measured using a Harpenden stadiometer (Holtain, Crymych, UK). Weight was determined using digital electronic scales for infants and mechanical scales for older children and adults (Healthometer, Bridgeview, IL, USA). Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight in kg divided by the square of height in meters. Height, weight, and BMI measurements were converted to age- and sex-specific Z-scores on the basis of published reference data. Pubertal

development was assessed by physical examination and scored by the Tanner criteria. The onset of puberty was defined clinically by the appearance of breast development in girls and a testicular volume of 4 mL or more in boys.

### Biochemical measurements

Blood samples were drawn in the fasting state.

Total, HDL, and LDL cholesterol, triglyceride concentrations, as well as plasma total calcium, phosphate, and alkaline phosphatase were measured using standard colorimetric or colorimetric enzymatic methods on the Cobas 8000 modular analyzer series, using the C701 module, from Roche Diagnostics (Mannheim, Germany); the results were converted to age- and sex-specific Z-scores.<sup>(18)</sup>

Serum concentration of total 25OH vitamin D was measured by chemiluminescent immunoassay method on the Cobas 8000 modular analyzer series, using the E602 module, from Roche Diagnostics. Bone alkaline phosphatase was measured by enzyme immunoassay supplied by Quidel (San Diego, CA, USA), and serum CTX was measured with IDS-iSYS immunoassay system using chemiluminescent detection; the results were converted to age- and sex-specific Z-scores on the basis of published reference data.<sup>(19)</sup>

### Sequence analysis of the *FBN1* gene

Mutation screening, allowing the scanning of the 65 *FBN1* exons and flanking regions including the splice sites up to the branching regions, was performed in patients with a robot-assisted and single-condition PCR/direct sequencing strategy, as described elsewhere.<sup>(20)</sup>

Mutation numbering refers to the *FBN1* cDNA GenBank reference sequence: NM\_000138.4, with the A of the ATG translation initiation codon as nucleotide +1 ([www.hgvs.org/mutnomen](http://www.hgvs.org/mutnomen)).

Two major mutation categories were distinguished: premature termination codons (PTCs) and inframe mutations. PTC mutations were classified as those that would be likely to produce no or an instable/truncated *FBN1* remnant peptide (deletion of the whole gene, frameshifts, stop codons, and out-of-frame splice mutations), whereas inframe mutations were classified as missense mutations, inframe deletions/duplications, or inframe splice mutations.

### Bone health index

The radiographs of the left hand and wrist were collected as Dicom-files. Images were analyzed using the BoneXpert system (BoneXpert, version 2.1.0.12, Visiana, Holte, Denmark) that automatically generates the following outcome variables: bone age based on Greulich and Pyle's method, Z-scores of bone age (compared with a healthy reference population), the bone health index (BHI), and Z-scores of BHI.<sup>(21)</sup> The Z-score is computed relative to normal children of the same bone age and sex, except when the bone age is above 15 for girls and 17 for boys; then the Z-score is computed relative to normal children of the same age and sex.

BHI is calculated using the cortical thickness (T) of the three middle metacarpals and the metacarpal width (W) and length (L) to compensate for the variation in stature of growing children, using the following formula:  $BHI = \pi \times T \times (1 - T / W) / (L \times W)^{0.33}$ .

As a result, BHI can be considered as an estimate of cortical volume at the metacarpal level, corrected for the length and width of the bones.

## Dual-energy X-ray absorptiometry

Bone mineral content (BMC), fat body mass (FBM), and lean body mass (LBM) of the total body, as well as lumbar spine (L<sub>2</sub> to L<sub>4</sub>) areal bone mineral density (LS-aBMD, unit: mg/cm<sup>2</sup>) were measured by DXA using a Lunar Prodigy device (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA). Fat body mass was expressed as a percentage of total body mass. In two patients who had hardware inserted for scoliosis surgery, lumbar spine densitometry could not be performed. An estimate of three-dimensional bone density, commonly called volumetric BMD (vBMD, unit: mg/cm<sup>3</sup>), was calculated as described by Kroger and colleagues<sup>(22)</sup> using the formula: vBMD = aBMD × [4 / (π × width)], width being the mean width of vertebral bodies L<sub>2</sub> to L<sub>4</sub>.

The LS-aBMD results were transformed to age-specific Z-scores using data provided by the densitometer manufacturer. The lumbar spine vBMD (LS-vBMD), percentage of fat body mass, and absolute lean body mass results were transformed to age-specific Z-scores using data published by van Der Sluis and colleagues.<sup>(23)</sup>

## Statistical analyses

The raw results were transformed to age- and sex-specific Z-scores from the average result in the reference population using the published reference data cited in the description of the measurement techniques. The expected mean result of these transformed values in a healthy population is 0. The significance of the difference from 0 was calculated by the one-sample *t* test.

Differences between the groups were tested for significance using Mann-Whitney's *U* test for pairwise group comparisons and the Kruskal-Wallis test for comparisons between more than two groups. After comparison between the prepubertal, pubertal, and adult groups using the Kruskal-Wallis test, the three groups were compared two by two using Mann-Whitney's *U* test with Bonferroni's adjustment to adjust for multiple testing; in this case, a *p* value <0.0167 (0.05 divided by three) was considered significant.

Group differences in dichotomous variables were tested for significance using the chi-square test.

Associations are given as Pearson correlations or Spearman rank correlations, as appropriate.

Multiple regression analysis was used to assess potential predictors of 25OH D levels, Age, sex (coding: male = 1; female = 2), Marfan severity (coding: absence of ectopia lentis and aortic root dilatation = 1; presence of ectopia lentis and aortic root dilatation = 2; presence of ectopia lentis and aortic root dilatation = 3), and season (coding: 1 = autumn, 2 = winter, 3 = spring, 4 = summer) were introduced as independent variables.

Multiple regression analysis was also used to assess potential predictors of total body BMC (TB-BMC). Age, sex (coding: male = 1; female = 2), Marfan severity (coding: absence of ectopia lentis and aortic root dilatation = 1; presence of ectopia lentis and aortic root dilatation = 2; presence of ectopia lentis and aortic root dilatation = 3), type of *FBN1* mutation (coding: PTC mutation = 1; inframe mutation = 2), 25OH D levels (nmol/L), and LBM (gr) were introduced as independent variables.

The effect of potential predictor variables was assessed in the stepwise mode.

All tests were two-tailed, and throughout the study *p* < 0.05 was considered significant. These calculations were performed using the SPSS software, version 11.5 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

Clinical, biochemical, and radiological characteristics were similar in girls and boys (Supplemental Table S1), and, therefore, the results of the patients were analyzed as a single group.

### Medical and surgical patient histories

The cardiac, ocular, and orthopedic histories are summarized in Table 1.

No patient reported a history of nontraumatic fractures; however, 5 patients had experienced fractures of wrists (2 patients), clavicle, radius, or tibia with trauma.

### Clinical and biochemical data (Table 2)

As expected, compared with age- and sex-specific reference ranges, MFS patients on average were taller (median Z-score: 3; *p* < 0.0001) and had lower BMI (median Z-score: -1.4; *p* < 0.0001). Thirty-six patients (75%) had tall stature defined as a height Z-score above 2, and 17 patients (35%) had leanness defined as a BMI Z-score below -2. Tall stature and BMI Z-scores were unchanged from childhood to adulthood.

All patients had appropriate pubertal development for age.

Fasting lipid blood work was available in 22 (46%) patients. Compared with the age- and sex-specific reference ranges, MFS patients on average had normal triglycerides levels (median Z-score: -0.2, range: -2.8 to 2.7; *p* = 0.7411), lower cholesterol levels (median Z-score: -0.6, range: -2.4 to 0.5; *p* = 0.0002), lower LDL levels (median Z-score: -1.4, range: -3.6 to -0.4; *p* < 0.0001), and normal HDL levels (median Z-score: 0.4, range: -1.2 to 2.1; *p* = 0.0852).

Mineral homeostasis parameters (ie, serum total calcium, phosphate, and alkaline phosphatase) were in the normal range for all patients.

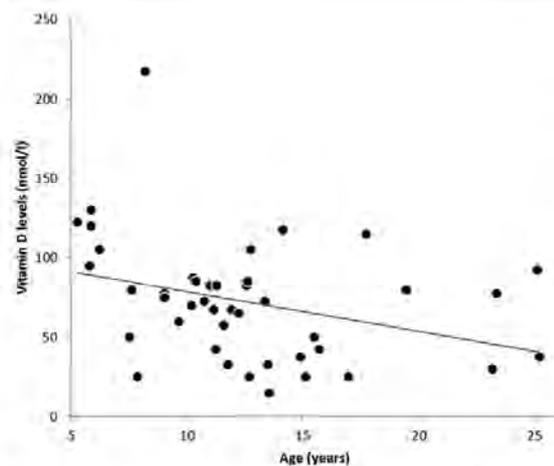
The median serum vitamin D concentration was 72 nmol/L (range: 15 to 217 nmol/L), with vitamin D deficiency (defined as concentrations <50 nmol/L) in 12 patients (27%) and vitamin D insufficiency (defined as concentrations from 50 to 75 nmol/L) in 11 patients (25%).

Serum vitamin D levels were negatively correlated with age (*r* = -0.332; *p* = 0.0273) (Fig. 1). Frequency of vitamin D deficiency increased from childhood to adulthood (18% in the

**Table 1.** Cardiac, Ocular, and Orthopedic Histories of Patients With Marfan Syndrome

	<i>n</i>	Total
Ectopia lentis (%)	47	23 (49%)
Lens surgery (%)	46	8 (17%)
Aortic root dilatation (%)	45	18 (40%)
Outflow tract diameter (Z-score)	45	1.1 (-1.3; 5.6)
Sinuses of Valsalva (Z-score)	45	1.7 (-2.4; 4.4)
Sinotubular junction (Z-score)	45	0.5 (-2.5; 6.3)
Tubular ascending aorta (Z-score)	45	0.5 (-3; 5.1)
Beta blocker therapy (%)	43	27 (63%)
Aortic dissection (%)	48	0
Cardiac surgery (%)	48	1 (2%)
Scoliosis (%)	47	20 (43%)
Pectus (%)	48	32 (67%)
Pneumothorax (%)	48	5 (10%)

Values are medians (range).



**Fig. 1.** Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D levels and age in patients with Marfan syndrome ( $r = -0.332$ ;  $p = 0.0273$ ).

prepubertal group, 29% in the pubertal group, and 50% in the young adult group), but this difference was not statistically significant.

Serum vitamin D levels were also positively correlated with LS-aBMD Z-scores ( $r = 0.477$ ;  $p = 0.0014$ ) and LS-vBMD Z-scores ( $r = 0.351$ ;  $p = 0.0239$ ) but not with BHI.

Multiple regression analysis was performed to evaluate which putative determinants (age, sex, MFS severity, and season) were independently associated with 25OH D levels. This revealed that age ( $p = 0.0455$ ) and MFS severity ( $p = 0.0386$ ), but not season or sex, were significant independent predictive factors of 25OH D levels. In this model, the regression equation was: serum 25OH D levels (nmol/L) =  $-1.3 \times \text{age (years)} + 7 \times \text{MFS severity} + 38.6$ .

Compared with age- and sex-specific reference ranges, MFS patients had higher levels of bone alkaline phosphatase (median Z-score: 0.5;  $p = 0.011$ ) and CTX (median Z-score: 2.2;  $p < 0.0001$ ) (Table 2). Bone turnover markers were correlated with all bone parameters (ie, TB-BMC, LS-aBMD, LS-vBMD, and BHI).

#### Radiological measurements (Table 2)

Compared with age- and sex-specific reference data, FBM was normal ( $p = 0.8025$ ) and LBM was significantly decreased ( $p < 0.0001$ ). LBM Z-scores were negatively correlated with age ( $r = -0.541$ ;  $p = 0.0001$ ), underlining that the decrease in muscle mass was exacerbated from childhood to adulthood (Fig. 2).

TB-BMC, LS-aBMD, LS-vBMD, and BHI Z-scores were significantly decreased ( $p = 0.0086, 0.0057, 0.0360, \text{ and } 0.0062$ , respectively) (Table 2). This decrease was more pronounced at the end of growth.

Muscle and bone parameters showed no difference between patients with and without beta blocker therapy and with and without aortic root dilatation (Supplemental Tables S2 and S3). In contrast, compared with patients with ectopia lentis, patients with normal ocular examination had significantly lower LBM, LS-aBMD, and LS-vBMD Z-scores ( $p = 0.0085, 0.0046, \text{ and } 0.0117$ , respectively). Although TB-BMC Z-score values tended to be lower in patients without ectopia lentis, this did not reach significance ( $p = 0.060$ ) (Supplemental Table S4).

#### Genotype-phenotype relationships

As shown in Table 3, patients with PTC mutations had significantly lower TB-BMC, LS-aBMD, and LS-vBMD Z-scores compared with patients with inframe mutations. The LBM Z-score was lower in the patients with PTC mutations, but this did not reach significance.

The type of mutation and the main ocular, cardiac, and orthopedic manifestations of the patients are summarized in Supplemental Table S5.

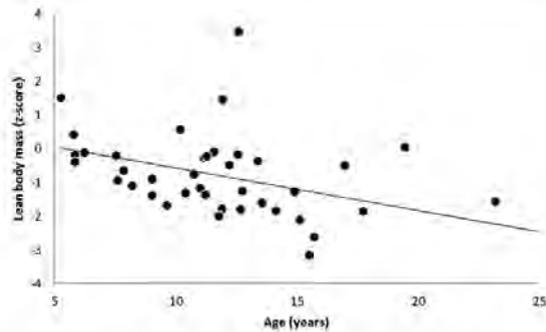
**Table 2.** Clinical, Biochemical, and Radiological Results of Patients With Marfan Syndrome

Variable	n	Total	$p^1$	n	Prepubertal	n	Pubertal	n	Young adult	$p^2$
Sex (female/male)	48	22/26		23	5/18	15	10/5	10	8/2	
Age (years)	48	11.9		23	9.0	15	12.7	10	19.4	<0.0001
		(5.3; 25.2)			(5.3; 13.5) <sup>a,b</sup>		(10.8; 16.6) <sup>c</sup>		(15.7; 25.2)	
Height (Z-score)	48	3.0 (-2.0; 4.9)	<0.0001	23	3.1 (-0.3; 4.9)	15	3.1 (0.2; 4.9)	10	2.4 (-2.0; 4.3)	0.1752
Body mass index (Z-score)	48	-1.4 (-3.7; 2.2)	<0.0001	23	-1.6 (-3.6; 2.2)	15	-0.7 (-3.7; 1.5)	10	-1.6 (-3.6; 1.2)	0.5842
Serum 25OH vitamin D (nmol/L)	44	72 (15; 217)		23	77 (25; 217)	15	67 (15; 117)	8	60 (25; 115)	0.2005
BAP (Z-score)	40	0.5 (-2.6; 3.7)	0.011	20	0.5 (-1.1; 2.6)	11	0.1 (-2.6; 3.7)	9	0.6 (-1.2; 3.4)	0.8196
CTX (Z-score)	39	2.2 (-1.0; 4.8)	<0.0001	20	2.3 (-1.0; 4.8)	13	2.2 (-1.0; 3.8)	6	1.1 (-0.5; 2.7)	0.4035
Fat body mass % (Z-score)	44	0.2 (-4.5; 2.7)	0.8025	23	0.4 (-4.5; 2.2)	15	0.0 (-2.4; 2.0)	9	0.3 (-2.1; 2.7)	0.5183
Lean body mass (Z-score)	43	-1.0 (-4.1; 3.5)	<0.0001	23	-0.8 (-2.0; 1.5) <sup>b</sup>	15	-1.3 (-3.2; 3.5)	8	-2.1 (-4.1; 0.0)	0.0736
Total body BMC (Z-score)	44	-0.6 (-2.5; 2.7)	0.0086	20	-0.5 (-1.6; 2.0)	15	-0.2 (-2.5; 2.7)	9	-0.9 (-2.4; 1.1)	0.4569
LS-aBMD (Z-score)	45	-0.9 (-2.9; 2.4)	0.057	23	-0.9 (-2.0; 2.4)	15	-0.9 (-2.8; 0.7)	9	-1.1 (-2.9; 0.8)	0.4896
LS-vBMD (Z-score)	44	-0.9 (-3.2; 2.0)	0.0360	23	-0.6 (-1.6; 2.0) <sup>b</sup>	15	-0.6 (-3.2; 1.1)	9	-1.7 (-2.9; 0.2)	0.0440
Bone health index (Z-score)	36	-0.8 (-2.9; 1.5)	0.0062	19	-0.7 (-2.5; 1.5)	12	-0.8 (-2.9; -0.1)	5	-1.0 (-1.9; 0.4)	0.7759

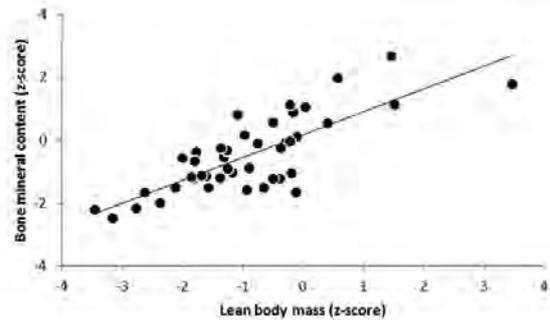
BAP = bone alkaline phosphatase; BMC = bone mineral content; LS-aBMD = areal bone mineral densitometry of the lumbar spine; LS-vBMD = volumetric bone mineral densitometry of the lumbar spine.

Values are medians (range). The  $p^1$  values represent the comparison with normal reference data (one-sample *t* test). The  $p^2$  values represent the significance of the difference between the three groups (Kruskal-Wallis test).

Results of post hoc analyses: <sup>a</sup>significantly different between prepubertal and pubertal groups; <sup>b</sup>significantly different between prepubertal and adult groups; <sup>c</sup>significantly different between pubertal and adult groups.



**Fig. 2.** Relationship between lean body mass and age ( $r = -0.541$ ;  $p = 0.0001$ ).



**Fig. 3.** Relationship between lean body mass and total body bone mineral content ( $r = 0.797$ ;  $p < 0.0001$ ).

### Relationships between muscle mass and bone mineral content

LBM Z-scores were positively associated with TB-BMC Z-scores ( $r = 0.797$ ;  $p < 0.0001$ ) (Fig. 3). Multiple regression analysis was performed to evaluate whether LBM values were independent predictors of BMC values after accounting for age, sex, MFS severity, type of mutation, and vitamin D levels. This revealed that age, sex, and LBM were independently associated with whole-body BMC ( $p < 0.0001$  for LBM,  $p = 0.0123$  for age, and  $p = 0.0191$  for sex), but not with MFS severity, mutation category, or vitamin D levels.

The regression equation was:  $BMC = 0.054 \times LBM$  (gr)  $+ 26.746 \times \text{age}$  (years)  $+ 220.269 \times \text{gender} - 658$ .

### Discussion

In this study, we found that about a quarter of the children and young adults with Marfan syndrome had vitamin D deficiency ( $< 50$  nmol/L). Serum levels of 25OH D decreased with age, and lower serum 25OH D levels were associated with lower LS-BMD Z-scores.

The proportion of MFS patients with vitamin D deficiency was similar to the findings in children and adolescents with bone

fragility<sup>(24)</sup> and osteogenesis imperfecta,<sup>(25)</sup> but was lower than that reported in healthy children living at the same latitude.<sup>(26,27)</sup> This difference with healthy children might be because of a generally higher awareness of the importance of vitamin D in patients with MFS. The finding that the serum 25OH D levels were lower in the teenagers of our population than in the younger children has already been described in North American and European youths.<sup>(27-29)</sup> Similar to the findings in healthy school children,<sup>(30,31)</sup> we observed that serum 25OH D levels were independently associated with LS-BMD Z-scores in MFS patients, underlining the importance of supplementing these patients to prevent bone loss.

Compared with healthy age-matched controls, the children and young adults with MFS had lower bone mass at the axial and appendicular levels, which is in accordance with previous studies of children with MFS.<sup>(7,9,14)</sup> Interestingly, this finding was unchanged for bone size-independent parameters (ie, LS-vBMD and BHI), which take into account the tall stature of MFS patients. This decrease in bone mineral content was already present in younger children and worsened from childhood to adulthood, leading to decreased peak bone mass.

Childhood is a critical period for the acquisition of bone mass.<sup>(32)</sup> This bone mass increases until the age of 25 years,

**Table 3.** Clinical, Biochemical, and Radiological Results of Patients According to Genotype

Variable	n	PTC mutations	n	Inframe mutations	p
Sex (female/male)	16	9/7	22	9/13	
Age (years)	16	14.5 (5.8; 25.2)	22	11.7 (5.3; 25.1)	0.0978
Height (Z-score)	16	2.7 (-0.3; 4.9)	22	3.0 (-2.0; 4.9)	0.6898
Body mass index (Z-score)	16	-1.9 (-3.7; 0.7)	22	-0.6 (-3.6; 1.9)	0.0625
Serum 25OH vitamin D (nmol/L)	15	65 (15; 130)	21	72 (25; 217)	0.7121
BAP (Z-score)	11	0.6 (-1.1; 2.8)	20	0.6 (-2.7; 3.7)	0.5915
CTX (Z-score)	11	1.9 (-1.0; 3.8)	19	2.3 (-1.0; 4.8)	0.1752
Fat body mass % (Z-score)	14	-0.1 (-2.4; 2.1)	21	0.3 (-4.5; 2.0)	0.1430
Lean body mass (Z-score)	14	-1.6 (-3.2; 0.0)	21	-0.7 (-3.5; 3.5)	0.0923
Total body BMC (Z-score)	14	-1.2 (-2.5; 1.1)	21	-0.1 (-2.2; 1.8)	0.0027
LS-aBMD (Z-score)	14	-1.5 (-2.8; 0.7)	21	-0.7 (-1.9; 2.4)	0.0018
LS-vBMD (Z-score)	14	-1.5 (-3.2; 1.1)	21	-0.4 (-1.6; 2.0)	0.0016
Bone health index (Z-score)	10	-0.4 (-2.9; 1.2)	19	-1.0 (-2.6; 1.5)	0.5059

Values are medians (range). The  $p$  values represent the significance of the difference between the two groups (Mann-Whitney test).

when it reaches its maximum value, the peak bone mass. Peak bone mass is correlated with the risk of developing osteoporosis in later life: The lower the peak bone mass is, the greater the risk of osteoporosis. Although none of our patients had sustained pathological fractures, they may be at risk in later life. The incidence of fractures in MFS adults is unknown and needs further evaluation.

A striking result of our study was the correlation between bone involvement and genotype. Two major mutation categories have been reported in the *FBN1* gene: PTC mutations, predicting haploinsufficiency (quantitative defect), and inframe mutations, predicting a dominant negative effect (qualitative defect). Several studies have reported that PTC mutations are associated with a more severe skeletal (ie, pectus deformity, scoliosis, joint laxity, dolichostenomelia, and arachnodactyly) and skin phenotype, whereas inframe mutations are associated with ectopia lentis.<sup>(33,34)</sup> In line with these findings, we observed that the decrease in bone mass was more severe in the patients with PTC mutations. Interestingly, low bone mass and skeletal fragility have been described in Loeys-Dietz syndrome, an overlapping syndrome with MFS caused by loss-of-function mutations in the TGF- $\beta$  receptor, paradoxically leading to TGF- $\beta$  activation, whereas ectopia lentis is absent in this syndrome.<sup>(35,36)</sup> This suggests that abnormal TGF- $\beta$  signaling activation may underlie bone involvement, whereas structural defects in *FBN1* fibers may underlie ocular involvement. The relationship between bone involvement and TGF- $\beta$  signaling dysregulation has also been suggested by mouse models. Indeed, *Fbn1*-deficient mice develop osteopenia owing to TGF- $\beta$ -driven osteoclastogenesis,<sup>(37)</sup> which is in accordance with the higher bone resorption marker levels<sup>(38)</sup> observed in our study. In this mouse model, losartan treatment had no impact on bone loss. Similarly, low bone mass was also observed in mice with increased TGF- $\beta$  production,<sup>(39)</sup> whereas mice with reduced TGF- $\beta$  signaling had increased bone mass.<sup>(40)</sup>

We demonstrated that children and young adults with MFS had lower muscle mass compared with healthy age-matched controls. Because muscle size correlates with height,<sup>(41)</sup> it is likely that the decrease in muscle mass would be more severe if our patients were compared with height-matched healthy subjects.

Poor muscle development was noted by Marfan in his original description. Since then, several studies have reported a decrease in skeletal muscle mass and strength in adults with MFS.<sup>(42–45)</sup> Histological analyses of skeletal muscle from patients with MFS and *Fbn1*-deficient mice have shown a decrease in the number and size of myofibers associated with an increase in fragmented fibers.<sup>(42,46)</sup> More recently, it was shown that the TGF- $\beta$  signaling pathway is involved in muscle growth regulation and that chronic activation of TGF- $\beta$  is linked to muscle atrophy and impaired muscle regeneration.<sup>(47)</sup> Interestingly, when the TGF- $\beta$  signaling pathway was downregulated via TGF- $\beta$  neutralizing antibodies or losartan, *Fbn1*-deficient mice exhibited normal muscle architecture and regeneration.<sup>(46)</sup> Depending on the risk of aortic dissection, most patients with MFS report that they modify their physical activities as a result of their diagnosis,<sup>(48)</sup> and this may worsen the primary muscle defect.

In our study, muscle mass was an independent predictive factor of bone mass, suggesting that muscle hypoplasia could explain at least in part the bone loss in MFS. Indeed, the mechanostat theory postulates that bone adapts to the mechanical forces to which it is subjected in order to keep the strain on the bone at a constant set point (functional

muscle-bone unit).<sup>(49)</sup> Thus, a decrease in muscle mass corresponds to a decrease in bone strength. In this case, individuals with MFS may benefit from physical training. It can, therefore, be proposed that in the absence of severe cardiovascular or musculoskeletal disease, patients with MFS should participate in sports and exercise, with the exception of contact sports. Exercise programs starting in childhood need to be investigated for individuals with MFS, keeping in mind the relationship of such exercise to quality of life, peak bone mass, and cardiovascular complications.

Several recent clinical trials conducted in patients with MFS demonstrated that losartan was as efficient as atenolol in slowing down aortic root dilatation.<sup>(50)</sup> A secondary effect of this treatment may be improved muscle and bone mass.

Although our study is original, it has several limitations. The sample size was limited, despite it being greater than that of previous studies of children with MFS. Moreover, physical activity and muscle strength were not investigated.

Compared with healthy age-matched controls, bone mass at the axial and appendicular levels and muscle mass were decreased in children with MFS and worsened from childhood to adulthood.

Muscle mass was an independent predictive factor of bone mass, suggesting that muscle hypoplasia could explain at least in part the bone loss in MFS. Patients with a *FBN1* premature termination codon mutation had a more severe musculoskeletal phenotype than patients with an inframe mutation, suggesting the involvement of TGF- $\beta$  signaling dysregulation in pathophysiologic mechanisms.

Measurement of bone mineral status should be part of the longitudinal clinical investigation of MFS patients. In light of our findings, we recommend optimizing bone mineral acquisition in childhood by providing adequate calcium and vitamin D intake and safe weight-bearing activity.

## Disclosures

All authors state that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgments

We are grateful for the participation of the children and their parents, which made the study possible.

We thank Mr HH Thodberg, Visiana, for providing access to the BoneXpert program, and C Stott for the review of the manuscript.

Authors' roles: Study design and study conduct: TE. Data collection: TE and EH. Mutation screening: PKVK and AP. Data analysis: TE and EH. Data interpretation: TE, PKVK, and EH. Drafting manuscript: TE, PKVK, and EH. Revising manuscript content: TE, EH, PKVK, JPS, MT, IG, AP, SJ, and YD. Approving final version of manuscript: TE, EH, PKVK, JPS, MT, IG, AP, SJ, and YD. TE takes responsibility for the integrity of the data analysis.

## References

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1965–76.
2. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(3):252–8.
3. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117–21.

4. Lacro RV, Guey LT, Dietz HC, et al. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J*. 2013;165(5):828–35. e3.
5. Loeys BL, Mortier G, Dietz HC. Bone lessons from Marfan syndrome and related disorders: fibrillin, TGF- $\beta$  and BMP at the balance of too long and too short. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(Suppl 2):417–23.
6. Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(3):307–9.
7. Giampietro PF, Peterson M, Schneider R, et al. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporos Int*. 2003;14(7):559–63.
8. Giampietro PF, Peterson MG, Schneider R, et al. Bone mineral density determinations by dual-energy x-ray absorptiometry in the management of patients with Marfan syndrome—some factors which affect the measurement. *HSS J*. 2007;3(1):89–92.
9. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res*. 1995;10(10):1550–5.
10. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med*. 1993;95(6):568–72.
11. Le Parc JM, Plantin P, Jondeau G, Goldschild M, Albert M, Boileau C. Bone mineral density in sixty adult patients with Marfan syndrome. *Osteoporos Int*. 1999;10(6):475–9.
12. Moura B, Tubach F, Sulpice M, et al. Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):733–5.
13. Tobias JH, Dalzell N, Child AH. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. *Br J Rheumatol*. 1995;34(6):516–9.
14. Grover M, Brunetti-Pierri N, Belmont J, et al. Assessment of bone mineral status in children with Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(9): 2221–4.
15. Schonau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(5):420–9.
16. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–85.
17. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):888–94.
18. Mellerio H, Alberti C, Druet C, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1020–9.
19. Fischer DC, Mischek A, Wolf S, et al. Paediatric reference values for the C-terminal fragment of fibroblast-growth factor-23, sclerostin, bone-specific alkaline phosphatase and isoform 5b of tartrate-resistant acid phosphatase. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 6): 546–53.
20. Khau Van Kien P, Baux D, Pallares-Ruiz N, et al. Missense mutations of conserved glycine residues in fibrillin-1 highlight a potential subtype of cb-EGF-like domains. *Hum Mutat*. 2010;31(1):E1021–42.
21. Thodberg HH, van Rijn RR, Tanaka T, Martin DD, Kreiborg S. A paediatric bone index derived by automated radiogrammetry. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1391–400.
22. Kroger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone*. 1995;17(2):157–9.
23. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):341–7; discussion 341–7.
24. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics*. 2008;121(6):31585–90.
25. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3193–8.
26. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, et al. [Vitamin D status in 6- to 10-year-old children: A French multicenter study in 326 children]. *Arch Pediatr*. 2014;21(10):1106–14.
27. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1607–17.
28. Mark S, Gray-Donald K, Delvin EE, et al. Low vitamin D status in a representative sample of youth from Quebec, Canada. *Clin Chem*. 2008;54(8):1283–9.
29. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417.
30. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irlja KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1446–53.
31. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):405–12.
32. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10(3):172–9.
33. Schrijver I, Liu W, Odom R, et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2002;71(2):223–37.
34. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):454–66.
35. Ben Amor IM, Edouard T, Glorieux FH, et al. Low bone mass and high material bone density in two patients with Loeys-Dietz syndrome caused by transforming growth factor beta receptor 2 mutations. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):713–8.
36. Kirmani S, Tebben PJ, Lteif AN, et al. Germline TGF-beta receptor mutations and skeletal fragility: a report on two patients with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):1016–9.
37. Nistala H, Lee-Arteaga S, Carta L, et al. Differential effects of alendronate and losartan therapy on osteopenia and aortic aneurysm in mice with severe Marfan syndrome. *Hum Mol Genet*. 2010;19(24):4790–8.
38. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):693–701.
39. Mohammad KS, Chen CG, Balooch G, et al. Pharmacologic inhibition of the TGF-beta type I receptor kinase has anabolic and anti-catabolic effects on bone. *PLoS One*. 2009;4(4):e5275.
40. Balooch G, Balooch M, Nalla RK, et al. TGF-beta regulates the mechanical properties and composition of bone matrix. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(52):18813–8.
41. Neu CM, Rauch F, Rittweger J, Manz F, Schoenau E. Influence of puberty on muscle development at the forearm. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(1):E103–7.
42. Behan WM, Longman C, Petty RK, et al. Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(5):633–8.
43. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendriksen S, Strom V, WilhelmSEN JE, Roe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med*. 2003;35(5):221–8.
44. Percheron G, Fayet G, Ningler T, et al. Muscle strength and body composition in adult women with Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):957–62.
45. Jadro-Santel D, Grcevic N, Dogan S, Franjic J, Benc H. Centronuclear myopathy with type I fibre hypotrophy and "fingerprint" inclusions associated with Marfan's syndrome. *J Neurol Sci*. 1980;45(1):43–56.
46. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med*. 2007;13(2):204–10.

47. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med.* 2011;3(82):82ra37.
48. Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clin Genet.* 2001;60(4):283–92.
49. Frost HM. Perspective: genetic and hormonal roles in bone disorders: insights of an updated bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2003;3(2):118–35.
50. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2061–71.

## 4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Notre étude a permis de mettre en évidence plusieurs données importantes concernant la santé osseuse et musculaire des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan. Ces données originales ouvrent de nombreuses perspectives qui sont décrites dans le chapitre suivant.

### **Les enfants avec un syndrome de Marfan présentent une diminution de la masse osseuse précoce et qui s'aggrave avec l'âge.**

Notre étude a mis en évidence que les enfants et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Marfan, comparés à des enfants sains du même âge et du même sexe, ont une masse osseuse diminuée au niveau axial et au niveau périphérique. Ces données sont concordantes avec les études déjà réalisées (80,85,86).

L'intérêt de notre étude est d'avoir utilisé des paramètres prenant en compte la grande taille des patients Marfan que cela soit au niveau axial (*volumetric BMD*, *vBMD*) et au niveau périphérique (*bone health index*, *BHI*). En effet, la plupart des paramètres évaluant la masse osseuse (notamment les valeurs de *BMD* mesurées par la *DEXA* et exprimées en  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) sont dépendants de la taille de l'enfant, il est donc très important de corriger ces différents paramètres.

Dans notre étude, la diminution de la masse osseuse est précoce et s'aggrave avec l'âge, entraînant un moins bon pic de masse osseuse. De la petite enfance à la fin de l'adolescence, la formation osseuse prédomine sur la résorption, avec pour conséquence une accumulation de masse osseuse, qui passe de 70-95g à la naissance, à 2400g chez les jeunes femmes et 3300g chez les jeunes hommes. L'âge auquel est atteint le pic de masse osseuse, qui correspond à la masse osseuse maximale accumulée, dépend du site osseux et varie entre 16-18 ans pour le rachis et le col du fémur et 35 ans pour le crâne. Plus le pic de masse osseuse acquis est important, plus la réserve de masse osseuse est importante pour le sujet âgé, réduisant le risque d'ostéoporose et donc de fracture (96). Chez nos patients, la diminution du pic de masse osseuse pourrait être responsable d'un risque fracturaire plus élevé avec l'âge, d'autant plus que l'espérance de vie augmente depuis la prise en charge médicamenteuse préventive de la dissection de l'aorte ascendante et l'amélioration des techniques chirurgicales. L'incidence des fractures chez les sujets atteints d'un syndrome de Marfan est inconnue et nécessite des investigations complémentaires.

Pour optimiser la masse osseuse de ces patients dès le plus jeune âge, il est important de déterminer les facteurs prédictifs de la masse osseuse de ces patients.

### **Le taux de vitamine D est un facteur prédictif important de la masse osseuse chez les patients présentant un syndrome de Marfan.**

La proportion de patients atteints d'un syndrome de Marfan présentant un déficit en vitamine D dans notre étude est équivalente à celle décrite dans la littérature chez des enfants présentant une fragilité osseuse (97), ou une ostéogénèse imparfaite (98), mais plus faible que dans la population d'enfants sains vivant à la même latitude (99,100). Cette différence avec les enfants non malades pourrait être due à une meilleure connaissance de l'importance de la vitamine D chez les patients atteints du syndrome de Marfan.

Nous avons observé que les taux de vitamine D sont indépendamment associés à la masse osseuse, soulignant l'importance des apports en calcium et en vitamine D afin d'optimiser le pic de masse osseuse.

### **Les enfants avec un syndrome de Marfan présentent une diminution de la masse musculaire qui est corrélée à la diminution de la masse osseuse.**

Notre étude a également mis en évidence que les enfants et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Marfan ont une masse musculaire diminuée. Il a été montré dans le passé que les fibres musculaires de ces patients sont fragmentées et diminuées en nombre et en taille (95). Ces données sont concordantes avec celles des études réalisées chez les souris invalidées pour *fbn1*, chez lesquelles l'augmentation d'activité de TGF $\beta$  entraîne une atrophie et un défaut de régénération musculaire. De manière intéressante, l'administration d'anticorps anti-TGF $\beta$  ou de losartan restaure l'architecture et la fonction musculaire *in vivo* (101).

Dans notre étude, la masse musculaire est un facteur prédictif indépendant de la masse osseuse, ce qui suggère que le déficit de masse musculaire puisse expliquer, au moins en partie, la diminution de la masse osseuse. Environ 80% des patients atteints d'un syndrome de Marfan modifient leur activité physique selon les recommandations de leur médecin après que le diagnostic ait été posé, afin de diminuer le risque de dissection de l'aorte et de luxation du cristallin (29). Ce fait pourrait participer à l'aggravation du déficit primaire de masse musculaire et en conséquence de la masse osseuse.

Il serait intéressant d'évaluer de manière plus précise les relations entre masse osseuse et masse musculaire (unité os-muscle) chez ces patients. De nouvelles techniques disponibles au centre d'investigation clinique de Toulouse pourraient être utilisées, telles que la tomодensitométrie quantitative périphérique (*peripheral quantitative computed tomography*, pQCT) haute résolution et la méchanographie. La pQCT haute résolution qui peut être réalisée au niveau du radius ou du tibia permet de mesurer des valeurs vraies de densité osseuse (exprimées en mg/cm<sup>3</sup>) au niveau des différents compartiments osseux (cortical et trabéculaire) (102). De plus, cette technique permet de préciser les relations os/muscle sur des coupes anatomiques. Cette exploration peut être couplée à une exploration plus dynamique en utilisant la méchanographie. Cette technique qui utilise des plateformes de force permet de mesurer de manière dynamique et fonctionnelle la force et la puissance musculaire (103,104).

A côté de ce versant exploratoire, il pourrait être intéressant de proposer une prise en charge fonctionnelle pour corriger les anomalies osseuses et musculaires observées chez les patients Marfan. Des recommandations spécifiques ont été éditées par l'association Américaine *The Marfan Foundation* (105) : « Les patients atteints d'un syndrome de Marfan doivent pratiquer une activité physique régulière, de faible intensité, de faible impact, adaptée à leurs besoins spécifiques. L'activité physique doit être modifiée pour éliminer le stress sur l'aorte, et éviter les traumatismes oculaires, du thorax et des articulations. Les sports de compétition et la musculation doivent être évités. L'activité la plus adaptée est un sport non compétitif, isocinétique, pratiqué à un rythme non ardu ». Il est aussi spécifié que le traitement par  $\beta$ bloquants réduit la fréquence cardiaque pendant l'exercice physique, pouvant le rendre plus difficile. Ces recommandations sont en accord avec celles proposées par l'*American Heart Association* pour les jeunes patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire génétique (106). Peters et al. ont montré que la modification de l'activité était corrélée à la perception par les patients que le syndrome de Marfan a des conséquences négatives sur leur vie (29). Il convient donc d'améliorer les programmes de prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Marfan afin de leur proposer l'activité physique la plus adaptée dans l'objectif d'améliorer leur masse musculaire tout en privilégiant leur sécurité et en préservant une qualité de vie acceptable. C'est dans ce sens qu'un programme de rééducation fonctionnelle pour les enfants atteints d'un syndrome de Marfan est en cours de mise en place au Centre Paul Dottin de Ramonville, sous la direction du Docteur Catherine Donskoff.

### **Le phénotype osseux est corrélé au génotype.**

Enfin, un élément important souligné par notre étude a été la mise en évidence de corrélations génotype-phénotype. Jusqu'ici du fait du très grand nombre de mutations de *FBNI* (presque toujours une mutation par famille), les corrélations phénotype-génotype avaient difficilement été individualisées, hormis pour les formes néonatales. L'originalité de notre étude est d'avoir regroupé les différentes mutations en 2 grands groupes : les mutations responsables d'une haploinsuffisance et celles responsables d'un effet dominant négatif. Le premier type de mutation conduit à la formation d'un codon stop et donc à l'absence de production de protéine ou à la production d'un peptide tronqué. On parle alors d'haploinsuffisance qui correspond à un défaut quantitatif en fibrilline de type 1. Il est suggéré que ce défaut quantitatif puisse intervenir sur la biodisponibilité du TGF $\beta$ . Le deuxième groupe de mutation correspond aux mutations en cadre, ou « inframes ». Dans ce cas, l'effet est dominant négatif, entraînant un antagonisme entre le produit de l'allèle sauvage et de l'allèle muté au niveau des fibres élastiques. Il s'agit donc d'un défaut qualitatif, qui joue sur la structure des fibres élastiques. Les mutations aboutissant à une haploinsuffisance ont été décrites comme étant plus associées aux anomalies squelettiques et cutanées, tandis que celles aboutissant à un effet dominant négatif semblent plus pourvoyeuses d'ectopie du cristallin (3). Dans notre étude, les patients porteurs d'une mutation aboutissant à une haploinsuffisance ont une diminution de masse osseuse plus importante, ce qui suggère l'implication d'une dysrégulation de la voie du TGF $\beta$ . Les mêmes résultats ont été retrouvés dans les modèles murins. Les souris invalidées pour *fbn1* développent une ostéopénie par

augmentation de l'ostéoclastogénèse médiée par le TGF $\beta$ . Dans ce modèle murin, le losartan n'a pas d'impact sur l'ostéopénie alors qu'il restaure le phénotype vasculaire (73).

Qui plus est, la diminution de masse osseuse a aussi été décrite chez les patients présentant un syndrome de Loeys Dietz, un syndrome apparenté secondaire à des mutations de TGF $\beta$ R1 et 2 (88–90). Ces données ont été confirmées sur des modèles murins dans lesquels une augmentation de la production de TGF $\beta$  entraîne une diminution de masse osseuse (75). L'évaluation de la masse musculaire et de la masse osseuse est donc aussi à envisager chez les patients atteints d'un syndrome de Loeys Dietz ou autres syndromes apparentés associés à une dysrégulation de la voie des TGF $\beta$ . Cela est d'autant plus vrai que leur phénotype semble plus sévère, avec quatre cas d'ostéoporose sévère associée à de multiples fractures ou à la nécessité de traitement par biphosphonates décrits dans la littérature (89,90).

## 5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le syndrome de Marfan est une maladie du tissu conjonctif caractérisée par l'association d'une atteinte cardiaque, oculaire et squelettique. Cette maladie est causée par des mutations du gène codant pour une protéine de la matrice extracellulaire, la fibrilline de type 1 (FBN1). Ces mutations sont responsables d'une dysrégulation de la voie de signalisation du *transforming growth factor-β* (TGFβ). Une diminution de la masse osseuse a été suggérée chez les adultes présentant un syndrome de Marfan, cependant les données pendant l'enfance et l'adolescence sont limitées.

Notre étude a évalué les caractéristiques osseuses et musculaires, de l'enfance à l'âge adulte, de 48 patients présentant un syndrome de Marfan. Nous avons mis en évidence, qu'en comparaison avec des sujets sains du même âge et du même sexe, il existe une diminution de la masse osseuse (axiale et appendiculaire) et de la masse musculaire chez ces patients. Ces anomalies s'aggravent avec l'âge. La masse musculaire est un facteur prédictif indépendant de la masse osseuse suggérant que le déficit en masse musculaire puisse être responsable au moins en partie de la diminution de masse osseuse. Les patients porteurs d'une mutation de *FBN1* aboutissant à une haploinsuffisance (déficit quantitatif) ont un phénotype musculosquelettique plus sévère que ceux porteurs d'une mutation responsable d'un effet dominant négatif (déficit qualitatif), suggérant l'implication de la voie de signalisation du TGFβ dans le mécanisme physiopathologique.

La diminution de la masse osseuse observée chez l'enfant et le jeune adulte soulève la question du risque de fracture pathologique à un âge plus avancé. Des études complémentaires sur l'incidence des fractures chez le sujet adulte ou âgé sont nécessaires, afin d'optimiser leur prise en charge dès le plus jeune âge. Nous proposons d'ores et déjà que les enfants, adolescents et jeunes adultes bénéficient d'une évaluation régulière musculosquelettique et d'apports en calcium et en vitamine D adaptés.

Qui plus est, la diminution de masse osseuse semble être en partie liée à un défaut de masse musculaire, ouvrant la perspective de programmes de rééducation fonctionnelle adaptés, prenant en compte le risque de dilatation/dissection aortique, et de luxation du cristallin.

Enfin, l'évaluation de la masse musculaire et de la masse osseuse est aussi à envisager chez les patients atteints de syndromes apparentés impliquant également la voie TGFβ notamment le syndrome de Loeys Dietz où le risque fracturaire semble plus important.

## 6 REFERENCES

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9501):1965–1976.
2. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*. juin 2016;37(6):524–31.
3. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Effect of Mutation Type and Location on Clinical Outcome in 1,013 Proband with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and FBN1 Mutations: An International Study. *Am J Hum Genet*. sept 2007;81(3):454–66.
4. Faivre L, Collod-Beroud G, Adès L, Arbustini E, Child A, Callewaert B, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet*. mai 2012;81(5):433–42.
5. Ramachandra CJA, Mehta A, Guo KWQ, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. mai 2015;187:585–91.
6. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–485.
7. De Paepe. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. 1996 [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <zotero://attachment/14/>
8. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Beroud G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and Molecular Study of 320 Children With Marfan Syndrome and Related Type I Fibrillinopathies in a Series of 1009 Proband With Pathogenic FBN1 Mutations. *PEDIATRICS*. 1 janv 2009;123(1):391–8.
9. Stheneur C, Tubach F, Jouneaux M, Roy C, Benoist G, Chevallier B, et al. Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med*. mars 2014;16(3):246–50.
10. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol*. mars 2010;105(6):888–94.
11. Stheneur C, Laffond C, Rioux S, Benoist G, Chevallier B, Jondeau G. Nouveautés dans le syndrome de Marfan. *Arch Pédiatrie*. mai 2012;19(5):551–5.
12. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol*. mars 2010;105(6):888–94.
13. TE David. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. - PubMed - NCBI [Internet]. 1992 [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532219>

14. Esaki J, Leshnowar BG, Binongo JN, Lasanajak Y, McPherson L, Halkos ME, et al. The David V Valve-Sparing Root Replacement Provides Improved Survival Compared With Mechanical Valve-conduits in the Treatment of Young Patients With Aortic Root Pathology. *Ann Thorac Surg* [Internet]. juin 2016 [cité 27 juill 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497516304271>
15. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J*. sept 1971;129(3):123-9.
16. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 12 mai 1994;330(19):1335-41.
17. Gao L, Mao Q, Wen D, Zhang L, Zhou X, Hui R. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis: Beta-blocker therapy in young patients with MFS. *Acta Paediatr*. sept 2011;100(9):e101-5.
18. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117-121.
19. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, van Dijk FS, et al. Beneficial outcome of losartan therapy depends on type of FBN1 mutation in Marfan syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(2):383-388.
20. Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, Lu C-W, Chiu S-N, Chen C-A, et al. Losartan added to  $\beta$ -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*. mars 2013;88(3):271-6.
21. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 26 juin 2008;358(26):2787-95.
22. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 27 nov 2014;371(22):2061-71.
23. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 21 mars 2016;37(12):978-85.
24. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 1 déc 2013;34(45):3491-500.
25. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 21 août 2015;36(32):2160-6.

26. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini G, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* mai 2016;55.
27. Gao L, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, Wang R, et al. The effect of losartan on progressive aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis of prospective randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* août 2016;217:190-4.
28. Marfan Foundation. Overview of Cardiac Management In Marfan Syndrome 2015. <https://www.marfan.org/download/file/fid/3688/Cardiac%20Management%202015.pdf>
29. Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clin Genet.* 2001;60(4):283-292.
30. Matsuo T. How far is observation allowed in patients with ectopia lentis? SpringerPlus [Internet]. déc 2015 [cité 23 août 2016];4(1). Disponible sur: <http://www.springerplus.com/content/4/1/461>
31. Dean JC. 32 MANAGEMENT OF MARFAN SYNDROME. *Educ In.* 2003;32.
32. Jones KB, Sponseller PD, Erkula G, Sakai L, Ramirez F, Dietz HC, et al. Symposium on the musculoskeletal aspects of marfan syndrome: Meeting report and state of the science. *J Orthop Res.* mars 2007;25(3):413-22.
33. Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, Dormans JP. Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine.* 2000;25(18):2350-2354.
34. Gjolaj JP, Sponseller PD, Shah SA, Newton PO, Flynn JM, Neubauer PR, et al. Spinal Deformity Correction in Marfan Syndrome Versus Adolescent Idiopathic Scoliosis: Learning From the Differences. *Spine.* août 2012;37(18):1558-65.
35. Chun KJ, Yang JH, Jang SY, Lee SH, Gwag HB, Chung T-Y, et al. Analysis of Protrusio Acetabuli Using a CT-based Diagnostic Method in Korean Patients with Marfan Syndrome: Prevalence and Association with Other Manifestations. *J Korean Med Sci.* 2015;30(9):1260.
36. Gray JR, Davies SJ. Marfan syndrome. *J Med Genet.* 1996;33(5):403.
37. Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans F-J, Mulder BJ, van der Wall EE, Smit R, et al. Quantitative Assessment of Dural Ectasia as a Marker for Marfan Syndrome 1. *Radiology.* 2001;220(2):514-518.
38. Fattori R, ANienaber C, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of M arfan's syndrome. *The Lancet.* 1999;354(9182):910-913.
39. Elshimy N, Gandhi A. A teenager with lumbar striae distensae (when a bruise is not a bruise). *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013201962.

40. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 25 juill 1991;352(6333):337-9.
41. Jensen SA, Robertson IB, Handford PA. Dissecting the Fibrillin Microfibril: Structural Insights into Organization and Function. *Structure*. févr 2012;20(2):215-25.
42. Handford PA. Fibrillin-1, a calcium binding protein of extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta BBA-Mol Cell Res*. 2000;1498(2):84-90.
43. Khau Van Kien P. Syndromes aortiques aigus par Hervé Rousseau. Springer 2009. pages 3-16.
44. Chandra A, Patel D, Aragon-Martin JA, Pinard A, Collod-Bérout G, Comeglio P, et al. The revised ghent nosology; reclassifying isolated ectopia lentis: Reclassifying isolated ectopia lentis. *Clin Genet*. mars 2015;87(3):284-7.
45. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. mars 2003;33(3):407-11.
46. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, et al. TGF- $\beta$ -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 1 déc 2004;114(11):1586-92.
47. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. mars 2005;37(3):275-81.
48. van de Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*. févr 2011;43(2):121-6.
49. Boileau C, Guo D-C, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet*. 8 juill 2012;44(8):916-21.
50. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*. 8 juill 2012;44(8):922-7.
51. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF- $\beta$  Ligand, TGFB3, Cause Syndromic Aortic Aneurysms and Dissections. *J Am Coll Cardiol*. avr 2015;65(13):1324-36.
52. Kuechler A, Altmüller J, Nürnberg P, Kotthoff S, Kubisch C, Borck G. Exome sequencing identifies a novel heterozygous TGFB3 mutation in a disorder overlapping with Marfan and Loeys-Dietz syndrome. *Mol Cell Probes*. oct 2015;29(5):330-4.

53. Micha D, Guo D, Hilhorst-Hofstee Y, van Kooten F, Atmaja D, Overwater E, et al. *SMAD2* Mutations Are Associated with Arterial Aneurysms and Dissections: HUMAN MUTATION. *Hum Mutat.* déc 2015;36(12):1145-9.
54. Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, Maragh S, Lindsay ME, Schepers D, et al. Mutations in the TGF- $\beta$  repressor *SKI* cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. *Nat Genet.* 30 sept 2012;44(11):1249-54.
55. Carmignac V, Thevenon J, Adès L, Callewaert B, Julia S, Thauvin-Robinet C, et al. In-frame mutations in exon 1 of *SKI* cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2 nov 2012;91(5):950-7.
56. Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, et al. Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case report and review of literature. *Am J Med Genet A.* oct 2015;167(10):2382-7.
57. Frédéric MY, Monino C, Marschall C, Hamroun D, Faivre L, Jondeau G, et al. The *FBN2* gene: new mutations, locus-specific database (Universal Mutation Database *FBN2* ), and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* févr 2009;30(2):181-90.
58. Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S, Alembik Y, Mégarbané A, Samples J, et al. Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome: Weill-Marchesani Syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 déc 2003;123A(2):204-7.
59. Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, Godfrey M, Dagonneau N, Samples JR, et al. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet.* 2003;40(1):34-36.
60. Cecchi A, Ogawa N, Martinez HR, Carlson A, Fan Y, Penny DJ, et al. Missense mutations in *FBN1* exons 41 and 42 cause Weill-Marchesani syndrome with thoracic aortic disease and Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* sept 2013;161(9):2305-10.
61. Pimienta AL, Wilcox WR, Reinstein E. More than meets the eye: The evolving phenotype of Weill-Marchesani syndrome-diagnostic confusion with geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet A.* déc 2013;161(12):3126-9.
62. Désir J, Sznajder Y, Depasse F, Roulez F, Schrooyen M, Meire F, et al. *LTBP2* null mutations in an autosomal recessive ocular syndrome with megalocornea, spherophakia, and secondary glaucoma. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(7):761-767.
63. Chandra A, Aragon-Martin JA, Hughes K, Gati S, Reddy MA, Deshpande C, et al. A genotype-phenotype comparison of *ADAMTSL4* and *FBN1* in isolated ectopia lentis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 2012;53(8):4889-96.
64. Miles EW, Kraus JP. Cystathionine -Synthase: Structure, Function, Regulation, and Location of Homocystinuria-causing Mutations. *J Biol Chem.* 16 juill 2004;279(29):29871-4.
65. Guo D-C, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (*ACTA2*) Cause Coronary Artery Disease,

- Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. *Am J Hum Genet.* mai 2009;84(5):617-27.
66. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle  $\alpha$ -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* déc 2007;39(12):1488-93.
  67. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* mars 2006;38(3):343-9.
  68. Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, Callewaert B, Zoppi N, De Backer J, et al. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet.* avr 2006;38(4):452-7.
  69. Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, De Backer J, Devriendt K, Albrecht B, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat.* janv 2008;29(1):150-8.
  70. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* 2000;342(10):673–680.
  71. Tang SY, Alliston T. Regulation of postnatal bone homeostasis by TGF $\beta$ . *BoneKey Rep [Internet].* 9 janv 2013 [cité 26 août 2016];2. Disponible sur: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bonekey.2012.255>
  72. Fox SW, Lovibond AC. Current insights into the role of transforming growth factor- $\beta$  in bone resorption. *Mol Cell Endocrinol.* nov 2005;243(1-2):19-26.
  73. Nistala H, Lee-Arteaga S, Carta L, Cook JR, Smaldone S, Siciliano G, et al. Differential effects of alendronate and losartan therapy on osteopenia and aortic aneurysm in mice with severe Marfan syndrome. *Hum Mol Genet.* 15 déc 2010;19(24):4790-8.
  74. Erlebacher A, Derynck R. Increased expression of TGF-beta 2 in osteoblasts results in an osteoporosis-like phenotype. *J Cell Biol.* 1996;132(1):195–210.
  75. Dewan AK, Tomlinson RE, Mitchell S, Goh BC, Yung RM, Kumar S, et al. Dysregulated TGF- $\beta$  signaling alters bone microstructure in a mouse model of Loeys-Dietz syndrome: BONE MICROSTRUCTURE IN LOEYS-DIETZ SYNDROME. *J Orthop Res.* oct 2015;33(10):1447-54.
  76. Mohammad KS, Chen CG, Balooch G, Stebbins E, McKenna CR, Davis H, et al. Pharmacologic Inhibition of the TGF- $\beta$  Type I Receptor Kinase Has Anabolic and Anti-Catabolic Effects on Bone. *Calbet JAL, éditeur. PLoS ONE.* 16 avr 2009;4(4):e5275.

77. Balooch G, Balooch M, Nalla RK, Schilling S, Filvaroff EH, Marshall GW, et al. TGF- $\beta$  regulates the mechanical properties and composition of bone matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(52):18813–18818.
78. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med*. déc 1993;95(6):568–72.
79. Gray JR, Bridges AB, Mole PA, Pringle T, Boxer M, Paterson CR. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J*. 1993;69(811):373–375.
80. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res*. 1995;10(10):1550–1555.
81. Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology*. 2000;39(3):307–309.
82. Le Parc JM, Plantin P, Jondeau G, Goldschild M, Albert M, Boileau C. Bone mineral density in sixty adult patients with Marfan syndrome. *Osteoporos Int*. 1999;10(6):475–479.
83. Tobias JH, Dalzell N, Child AH. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. *Br J Rheumatol*. juin 1995;34(6):516–9.
84. Moura B, Tubach F, Sulpice M, Boileau C, Jondeau G, Muti C, et al. Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study. *Joint Bone Spine*. déc 2006;73(6):733–5.
85. Grover M, Brunetti-Pierri N, Belmont J, Phan K, Tran A, Shypailo RJ, et al. Assessment of bone mineral status in children with Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. sept 2012;158A(9):2221–4.
86. Trifirò G, Marelli S, Viecca M, Mora S, Pini A. Areal bone mineral density in children and adolescents with Marfan syndrome: Evidence of an evolving problem. *Bone*. avr 2015;73:176–80.
87. Peterson M, Schneider R, Davis JG, Raggio C, Myers E, Burke SW, et al. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporos Int*. 1 juill 2003;14(7):559–63.
88. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- $\beta$  receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788–798.
89. Ben Amor IM, Edouard T, Glorieux FH, Chabot G, Tischkowitz M, Roschger P, et al. Low bone mass and high material bone density in two patients with Loeys-Dietz syndrome caused by transforming growth factor beta receptor 2 mutations. *J Bone Miner Res*. mars 2012;27(3):713–8.

90. Kirmani S, Tebben PJ, Lteif AN, Gordon D, Clarke BL, Hefferan TE, et al. Germline TGF- $\beta$  receptor mutations and skeletal fragility: A report on two patients with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. avr 2010;152A(4):1016-9.
91. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height Adjustment in Assessing Dual Energy X-Ray Absorptiometry Measurements of Bone Mass and Density in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2010;95(3):1265-73.
92. DiGirolamo DJ, Kiel DP, Esser KA. Bone and Skeletal Muscle: Neighbors With Close Ties: BONE AND SKELETAL MUSCLE: NEIGHBORS WITH CLOSE TIES. *J Bone Miner Res*. juill 2013;28(7):1509-18.
93. Percheron G, Fayet G, Ningler T, Le Parc J-M, Denot-Ledunois S, Leroy M, et al. Muscle strength and body composition in adult women with Marfan syndrome. *Rheumatology*. 27 mars 2007;46(6):957-62.
94. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strom V, Wilhelmsen J-E, Roe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med*. 2003;35(5):221-228.
95. Behan WMH, Longman C, Petty RKH, Comeglio P, Child AH, Boxer M, et al. Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(5):633-638.
96. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Min Bone Metab*. 2013;10(3):172-9.
97. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics*. juin 2008;121(6):e1585-1590.
98. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and Correlates of Vitamin D Status in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2011;96(10):3193-8.
99. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Basuyau J-P, et al. Statut en vitamine D des enfants de 6 à 10ans: étude nationale multicentrique chez 326 enfants. *Arch Pédiatrie*. 2014;21(10):1106-1114.
100. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. déc 2013;172(12):1607-17.
101. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- $\beta$ -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med*. févr 2007;13(2):204-10.

102. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects—new reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008;8(3):217–26.
103. Edouard T, Deal C, Van Vliet G, Gaulin N, Moreau A, Rauch F, et al. Muscle-Bone Characteristics in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2012;97(2):E275-81.
104. Veilleux L-N, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(4):256–66.
105. Marfan Foundation. Physical activity Guidelines.  
<https://www.marfan.org/resource/fact-sheet/physical-activities-guidelines#.V-Fwe09N8sw>
106. Maron BJ. Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients With Genetic Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 8 juin 2004;109(22):2807-16.

---

**EVALUATION OSSEUSE ET MUSCULAIRE DES ENFANTS ET JEUNES  
ADULTES PRESENTANT UN SYNDROME DE MARFAN : CORRELATION AVEC  
L'AGE ET LE GENOTYPE**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

Contexte : Le syndrome de Marfan est une maladie du tissu conjonctif caractérisée par l'association d'une atteinte cardiaque, oculaire et squelettique. Cette maladie est causée par des mutations du gène codant pour une protéine de la matrice extracellulaire, la fibrilline de type 1 (FBN1). Ces mutations sont responsables d'une dysrégulation de la voie de signalisation du *transforming growth factor-β* (TGFβ). Une diminution de la densité minérale osseuse axiale et périphérique a été rapportée chez les adultes présentant un syndrome de Marfan, mais les données pendant l'enfance et l'adolescence sont limitées.

Objectif : Evaluer les caractéristiques osseuses et musculaires chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes porteurs du syndrome de Marfan.

Patients et méthodes : 48 enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan selon les critères de Ghent ont été inclus ; 40 patients (83%) présentaient une mutation de *FBN1*. Le squelette axial a été analysé au niveau du rachis lombaire par absorptiométrie biphotonique à rayons X (*dual-energy-xray-absorptiometry*, DEXA). Le squelette appendiculaire a été évalué par le calcul de l'indice de santé osseuse (*Bone Health Index*, BHI) au niveau de la main au moyen du logiciel *Bone Expert*. La masse musculaire a été mesurée par DEXA.

Résultats : En comparaison avec des sujets sains du même âge et du même sexe, il existait une diminution de la masse osseuse, axiale et appendiculaire, et de la masse musculaire chez les enfants présentant un syndrome de Marfan; ces anomalies s'aggravaient avec l'âge. La masse musculaire était un facteur prédictif indépendant de la masse osseuse suggérant que le déficit en masse musculaire puisse être responsable au moins en partie de la diminution de masse osseuse. Les patients porteurs d'une mutation de *FBN1* aboutissant à une haploinsuffisance (déficit quantitatif) avaient un phénotype musculosquelettique plus sévère que ceux porteurs d'une mutation responsable d'un effet dominant négatif (déficit qualitatif), suggérant l'implication de la voie de signalisation du TGFβ dans le mécanisme physiopathologique.

Conclusion : A la lumière de ces résultats, nous recommandons l'évaluation régulière de la densité minérale osseuse chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan ou d'un syndrome apparenté.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Musculoskeletal health in patients with Marfan syndrome from childhood to adulthood: correlation with age and *FBN1* genotype

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** syndrome de Marfan, fibrilline-1, TGFβ, densité minérale osseuse, masse musculaire, DEXA, puberté.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Dr Thomas EDOUARD

---