



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

La fragilité osseuse dans la mucoviscidose : quoi de neuf? ☆

Rose-Marie Javier^{a,*}, Jacky Jacquot^b

^a Service de rhumatologie, hôpital de Haute-pierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

^b Inserm UMR-S 926, faculté de médecine, IFR53, 1, rue du Maréchal-Juin, 51095 Reims, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 4 novembre 2010

Disponible sur Internet le 24 décembre 2010

Mots clés :

Mucoviscidose

Ostéoporose

Fractures

Densité minérale osseuse

RÉSUMÉ

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente en France. Elle est provoquée par la mutation d'un gène appelé *cftr* codant une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), canal chlorure localisé dans la membrane plasmique des cellules épithéliales muco-sécrétantes avec de nombreuses autres fonctions récemment déterminées. L'amélioration de la survie survenue depuis 30 ans explique l'émergence de complications comme la maladie osseuse. Le risque fracturaire est augmenté à partir de la fin de l'adolescence et chez les jeunes adultes avec une prévalence des fractures vertébrales estimée à 14 %, fractures vertébrales pouvant entraîner des complications respiratoires sévères. La densité minérale osseuse est également plus basse qu'attendue pour l'âge avec une prévalence d'ostéoporose densitométrique de 23,5 % chez l'adulte jeune et des Z-scores plus bas que les témoins chez les enfants s'aggravant à l'adolescence du fait d'une mauvaise acquisition du pic de masse osseuse. Une augmentation de la résorption osseuse a été démontrée, surtout lors des infections, ainsi qu'une altération de la formation osseuse. Les mécanismes physiopathologiques de cette fragilisation osseuse sont nombreux, dont l'insuffisance pancréatique exocrine associée à une malabsorption, le déficit protéino-calorique, l'inflammation liée aux épisodes infectieux, l'hypovitaminose D et K, mais de nombreux travaux récents impliquent le déficit fonctionnel de CFTR dans l'altération de l'activité ostéoblastique présente au cours de la mucoviscidose. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose est indispensable avec correction maximale des facteurs de risque curables d'ostéoporose, voire bisphosphonates oraux en particulier chez l'adulte.

© 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La mucoviscidose ou *cystic fibrosis* (CF) est la maladie génétique autosomique récessive la plus courante dans la population caucasienne avec plus de 80 000 enfants et adultes atteints en Europe et aux États-Unis et une incidence de la maladie d'environ un sur 2000 à 3500 naissances [1]. Cette maladie mortelle est provoquée par des mutations du gène *Cftr* codant une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) qui est un canal chlorure localisé dans la membrane plasmique des cellules épithéliales [2]. Plus de 1500 mutations ont été identifiées, mais la mutation F508del qui modifie la conformation de la protéine CFTR et prévient sa localisation apicale dans les cellules épithéliales respiratoires [2,3] est responsable de la dégradation

progressive du poumon qui est la cause principale de morbidité et de mortalité de ces patients [1]. CFTR, par sa fonction canal, participe à l'hydratation et à la clairance mucociliaire dans les épithélia respiratoire et intestinal [4]. De nombreuses autres fonctions cellulaires et subcellulaires lui ont été attribuées, comme la régulation du canal sodique ENaC et de l'ATP, le transport du glutathion, le contrôle de la production mitochondriale des radicaux libres oxygénés, l'acidification des organelles intracellulaires et l'échange des ions chlorure-bicarbonate [5]. La protéine CFTR serait également impliquée dans les processus d'endocytose membranaire des cellules épithéliales rénales et respiratoires [6] et dans la structuration des radeaux lipidiques membranaires [7]. De ce fait, CFTR pourrait jouer un rôle primordial dans le contrôle de l'amplitude de la réponse inflammatoire des cellules épithéliales à différents stimuli [8–9]. Les manifestations majeures de la mucoviscidose sont une incapacité à absorber les graisses et autres nutriments dans l'intestin, une insuffisance pancréatique et une dysfonction pulmonaire grave associée à une inflammation chronique exagérée et à une surinfection bactérienne [10]. La durée moyenne de vie des patients CF a augmenté de 16 à 37 années durant les trois dernières décennies du fait d'une amélioration

☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2010.11.015).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Rose-marie.Javier@chru-strasbourg.fr (R.-M. Javier).

de la prise en charge dès l'enfance des complications comme le diabète et la fragilité osseuse qui sont en forte progression [11].

2. Mucoviscidose et maladie osseuse

Depuis la première description de densité minérale osseuse (DMO) basse au cours de la mucoviscidose en 1979, les mécanismes physiopathologiques précis de cette fragilisation osseuse n'étant pas encore clairement élucidés malgré des centaines de publications, le terme de « maladie osseuse » a été choisi afin de bien le différencier de l'ostéoporose (OP) post-ménopausique [11].

2.1. Augmentation du risque fracturaire

Le risque fracturaire est augmenté chez les jeunes adultes CF (à partir de la fin de l'adolescence), en particulier chez les femmes [12]. Ces fractures sont principalement vertébrales, mais toutes les localisations fracturaires ont été rapportées [12,13] dont une fracture spontanée du sternum avec une insuffisance respiratoire mortelle chez une jeune fille de 16 ans [14].

Dans une méta-analyse représentant 1055 patients âgés de 18,5 à 32 ans, la prévalence poolée des fractures vertébrales (FV) radiologiques et des fractures non vertébrales (souvent sans vérification radiologique) est de 14 % (95 % CI, 7,8–21,7) et 19,7 % (95 % CI, 6,0–38,8) [15]. La prévalence des FV varie de 5,7 à 31,3 % selon la technique : lecture standardisée des radiographies systématiques de profil de la colonne dorsale et lombaire, analyse standardisée de la colonne dorsale sur les radiographies du thorax de profil, auto-questionnaire de fractures, radiographies en fonction des signes cliniques [16–21]. L'analyse selon la classification de Genant du thorax de profil de 144 adultes CF a permis de diagnostiquer 71 FV chez 27 %, surtout des grades 1 (86 %) mais 6 % ont des FV multiples (trois ou plus) [19]. Ces FV, majoritairement thoraciques inférieures, et les fractures de côtes sont particulièrement délétères pour la fonction respiratoire en diminuant la capacité vitale, en empêchant la toux et l'expectoration et en favorisant les infections pulmonaires [11,16,18]. Les FV peuvent être une contre-indication à la transplantation pulmonaire.

Chez l'enfant, les données sont plus contradictoires, rapportant chez les enfants atteints de formes pulmonaires modérées et sans signe de malnutrition tantôt l'absence d'augmentation du risque fracturaire [20,22,23], tantôt une augmentation de l'incidence fracturaire [24]. Dans une étude transversale comprenant 107 enfants âgés de cinq à 16 ans, quelle que soit la sévérité de leur maladie [25], 22 fractures en général post-traumatiques (20 sur 22) ont été retrouvées à l'interrogatoire chez 15 enfants (14 %), prévalence fracturaire identique à celle des témoins.

2.2. Densité minérale osseuse basse

Chez l'adulte, la prévalence d'une OP densitométrique serait de 23,5 % (95 % CI, 16,6–31,0) avec des chiffres allant de 9 à 59,1 % du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées [15,18,26]. Les T-scores moyens chez les adultes seraient d'environ –1,5 en vertébral et de –0,6 au col fémoral [27]. Cette fragilité osseuse augmente avec la sévérité de la maladie pulmonaire (volume expiratoire maximum seconde), l'utilisation des corticoïdes oraux et les signes de malnutrition [21,28,29]. Les patients ayant les formes les plus sévères adressés pour bilan prégreffe ont les DMO les plus basses avec à 30 ans les mêmes DMO que les patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive évoluée âgés en moyenne de 56 ans [12,13,30]. Cependant, une DMO plus basse qu'attendue pour l'âge est déjà présente chez les patients peu sévères en bon état clinique, jamais traités par des corticoïdes [29].

Chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic de fragilité osseuse est défini pour l'International Society for Clinical Densitometry par un Z-score inférieur ou égal à –2, ajusté pour l'âge, le sexe et la taille [31] avec une interprétation plus délicate en cas de retard de croissance. Dans une étude française comprenant 114 enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans, ambulatoires, le Z-score lombaire moyen chez les enfants de moins de six ans est significativement plus bas que chez les témoins appariés (–0,96), est corrélé avec la masse maigre en analyse par régression multiple suggérant que, chez ces enfants très jeunes, l'atteinte osseuse peut être indépendante du statut nutritionnel ou de la sévérité de la maladie [32]. Chez 81 enfants âgés de 12,6 ans sans signe de malnutrition avec une maladie pulmonaire modérée à légère, des Z-scores situés entre –1 et –2 sont présents chez 38 % des enfants au corps entier et 28 % à la colonne [33]. Comme chez l'adulte, une DMO basse est corrélée avec la sévérité de la maladie pulmonaire, la dose de corticoïdes et la présence d'une atteinte hépatique [34]. En longitudinal, le gain de DMO à deux ans dépend principalement de la fonction respiratoire, puis de la puberté avec des gains qui, moins importants que chez les témoins appariés, permettent d'expliquer l'altération progressive de la DMO à partir de l'adolescence du fait d'une mauvaise acquisition du pic de masse osseuse [22,34].

2.3. Anomalies des marqueurs du remodelage osseux

Plusieurs études transversales ont mesuré le niveau du remodelage osseux au cours de la mucoviscidose, montrant principalement une augmentation variable de la résorption osseuse mais avec des données contradictoires pouvant être liées à l'hétérogénéité des populations étudiées incluant des sujets de tout âge, à différents stades de sévérité de la maladie, sous corticothérapie ou infectés mais aussi pour certaines études, à des conditions techniques non optimales avec des prélèvements non réalisés à jeun [35–38]. Une augmentation nette de la résorption osseuse est observée lors des épisodes infectieux avec une baisse des marqueurs de résorption mais sans normalisation à la fin de l'antibiothérapie [38–40]. Une étude transversale australienne a inclus une large cohorte de 149 enfants, adolescents ou adultes, pour la plupart non hospitalisés pour leur mucoviscidose. Une augmentation des marqueurs de résorption osseuse (déoxypyridinoline libre et totale urinaires) a été mise en évidence chez les adolescents et les adultes comparativement aux sujets témoins. L'ostéocalcine n'est diminuée que chez les adultes. Le rapport ostéocalcine/déoxypyridinoline totale mesurant le couplage entre résorption et formation n'est normal que chez les enfants, suggérant que l'altération de la formation osseuse apparaît dès l'adolescence et persiste chez les adultes [37]. De même, une baisse de la formation osseuse avec augmentation de la résorption osseuse a été constatée dans une étude canadienne transversale menée chez 81 enfants âgés en moyenne de 12,6 ans avec une maladie pulmonaire modérée à légère et pour la plupart non infectés [33], suggérant une altération dans le couplage résorption/formation.

2.4. Histomorphométrie

Deux études histomorphométriques réalisées chez des patients adultes atteints de mucoviscidose permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques. Haworth et al. [41], dans une étude rétrospective cadavérique comprenant 11 patients en post-transplantation et quatre non transplantés, ont constaté au sein de biopsies vertébrales de L2 et L3 une ostéopénie sévère, trabéculaire et corticale, ostéopénie plus marquée après transplantation. Malheureusement, cette étude cadavérique n'a concerné que les patients ayant une atteinte très sévère menant au décès et aucun marquage aux cyclines n'a été réalisé, ne permettant donc pas de connaître l'étude dynamique du remodelage osseux.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388537>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388537>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)