

Article original

Évolution au long cours de la densité minérale osseuse dans l'hypophosphatasie juvénile

Long-term follow-up of bone mineral density in childhood hypophosphatasia[◇]

Hermann Josef Girschick^{a,*}, Imme Haubitz^a, Olaf Hiort^b, Peter Schneider^c

^a Service de rhumatologie et d'ostéologie pédiatriques, hôpital pédiatrique universitaire, université de Würzburg, Allemagne

^b Hôpital pédiatrique, université de Lübeck, Allemagne

^c Clinique de médecine nucléaire, université de Würzburg, Allemagne

Reçu le 22 octobre 2005 ; accepté le 7 juin 2006

Disponible sur internet le 13 mars 2007

Résumé

Objectif. – L'hypophosphatasie est une maladie métabolique héréditaire (MIM #241510) due à une mutation du gène de la phosphatase alcaline sans spécificité tissulaire (TNSALP). Il n'existe pas de données sur l'évolution au long cours de la masse osseuse dans cette maladie.

Méthodes. – Nous avons suivi l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) de façon prospective pendant quatre ans chez six malades. La DMO a été mesurée par absorptiométrie et tomodensitométrie quantitative périphérique (TDMqp).

Résultats. – Au moment du diagnostic d'hypophosphatasie, une minéralisation accrue de l'os spongieux des métaphyses des os longs a été notée. Pendant les quatre années du suivi, la minéralisation de la métaphyse radiale a diminué de façon significative. En revanche, la DMO mesurée par absorptiométrie au rachis lombaire et au squelette total ne s'est pas modifiée par comparaison aux témoins bien portants. Les concentrations de prostaglandines circulantes étaient élevées chez la majorité des malades. La mesure des prostaglandines urinaires a permis de surveiller l'effet du traitement anti-inflammatoire non stéroïdien.

Conclusions. – La minéralisation accrue des métaphyses, qui compenserait la résistance mécanique insuffisante de l'os, a diminué au cours du suivi. L'élévation durable des prostaglandines circulantes pourrait contribuer à la physiopathologie de ce phénomène.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hypophosphatasie juvénile ; Densité minérale osseuse ; Excès de minéralisation ; Élévation des prostaglandines

Keywords: Childhood hypophosphatasia; Bone mineral density; Hypermineralization; Hyperprostaglandinism

Abréviations : AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien ; CMO, contenu minéral osseux ; DMO, densité minérale osseuse ; TDMqp, tomodensitométrie quantitative périphérique ; TNSALP, *tissue-nonspecific alkaline phosphatase* (phosphatase alcaline sans spécificité tissulaire).

* Auteur correspondant. Children's Hospital, Section of Pediatric Rheumatology and Osteology, Universitäts-Kinderklinik, University de Würzburg, Allemagne.

Adresse e-mail : Hermann.Girschick@mail.uni-wuerzburg.de (H.J. Girschick).

[◇] Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

1. Introduction

L'hypophosphatasie est une maladie métabolique héréditaire due à une mutation du gène de la phosphatase alcaline sans spécificité tissulaire (TNSALP, pour *tissue-nonspecific alkaline phosphatase*) [1–3]. Le tableau clinique est très variable, et cinq formes principales ont été décrites (périnatale, infantile, juvénile, de l'adulte et odontohypophosphatasie) [4]. Les données biochimiques [5] et moléculaires [6–9] montrent que la sévérité des anomalies moléculaires d'origine génétique, et donc du déficit en TNSALP, détermine en grande partie le phénotype clinique. Nous avons déjà décrit dans l'hypophosphatasie juvénile une minéralisation accrue des métaphyses des os longs au moment du diagnostic, et nous avons émis l'hypothèse d'un phénomène destiné à compenser la résistance mécanique insuffisante de l'os [10]. Nous avons aussi suggéré qu'une élévation des prostaglandines circulantes pourrait contribuer à cette minéralisation accrue. On observe dans l'hypophosphatasie une accumulation de métabolites tels que les cristaux de pyrophosphate [11,12], qui pourraient induire la synthèse de prostaglandines et la survenue d'une arthrite ou d'une myosite microcristalline [13–17]. Les formes les moins sévères de l'hypophosphatasie, telles que la forme juvénile, ne diminuent pas notablement l'espérance de vie, ce qui laisse aux phénomènes métaboliques secondaires suffisamment de temps pour modifier le tableau clinique. Les fractures, les pseudofractures et stries de Looser-Milkman, l'ostéomalacie et, d'une façon générale, les troubles de la croissance osseuse comptent parmi les anomalies architecturales qui peuvent s'observer dans l'hypophosphatasie. Au fur et à mesure de l'évolution, ces anomalies semblent s'accumuler, limitant les activités physiques de façon notable. À l'âge adulte, l'utilisation de béquilles ou d'un fauteuil roulant peut s'avérer nécessaire. La cinétique des altérations de la structure et de la densité osseuses n'est pas connue avec précision.

Nous avons déjà montré que les douleurs des membres inférieurs sont fréquentes dans l'hypophosphatasie juvénile [18]. Le traitement symptomatique par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permet, dans notre expérience, d'améliorer significativement l'activité physique et la douleur [18]. Les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines, ce qui pourrait en théorie empêcher une minéralisation osseuse adéquate, car les prostaglandines favorisent la croissance osseuse et l'apposition d'os nouveau [19–21]. Il était donc important de réaliser une étude au long cours de la densité minérale osseuse (DMO).

L'objectif de la présente étude était de suivre l'évolution de la DMO pendant plusieurs années et de déterminer si des mécanismes secondaires au déficit en TNSALP influencent le phénotype de l'hypophosphatasie juvénile.

2. Méthodes

2.1. Patients

Nous avons déjà décrit les signes cliniques et biochimiques, les anomalies génétiques, la DMO initiale et l'efficacité cli-

nique du traitement par AINS chez les six malades étudiés ici [9,10,18] et nous avons gardé les mêmes numéros d'observation. Le malade 1 appartient à la famille C, le malade 2 à la famille E et le malade 3 à la famille A de l'étude [9]. Il s'agit de six garçons, âgés au moment de la première tomodensitométrie quantitative périphérique (TDMqp) de 2, 3 1/2, 6 1/2, 7 1/2, 9 et 13 ans et suivis pendant quatre et demi, trois et demi, quatre, quatre, quatre et quatre ans, respectivement. Chaque visite de suivi a comporté un interrogatoire, un examen clinique, des radiographies (crâne, extrémités et poignet gauche), une échographie abdominale et des examens biologiques (sérum, plasma et urine). La croissance, les anomalies dentaires, la marche, la fonction rénale et les complications craniofaciales ont été surveillées et, si nécessaire, traitées. La DMO a été mesurée par TDMqp au début de l'étude puis une fois par an. Pour des raisons anatomiques, les dates des absorptiométries ont varié selon les malades : l'absorptiométrie corps total a été réalisée après un, deux et demi, quatre, quatre, quatre et quatre ans et l'absorptiométrie du rachis lombaire après un an chez le malade 1 et après un, un, un un-quart et quatre ans chez les malades 3 à 6. Un genu varum ou valgum et une démarche dandinante ont été constatés chez tous les malades, ainsi qu'un retard à l'acquisition de la marche allant de 14 à 24 mois (moyenne : 18 mois) ; des douleurs continues des membres inférieurs réduisaient le périmètre de marche et affectaient la qualité de vie dans tous les cas. Un signe de Gower était présent chez cinq malades. Trois malades avaient une craniosténose, qui a obligé dans deux cas à deux ou trois interventions neurochirurgicales consistant en une crâniectomie avec avancement craniofacial, en raison d'une hypertension intracrânienne. Une chute et un descellement prématurés des dents de lait, principalement des incisives, ont été constatés chez tous les malades. Nous avons déjà rapporté les valeurs de la DMO et des marqueurs du métabolisme osseux au moment du diagnostic dans les cinq familles auxquelles appartiennent les six malades étudiés ici [10].

2.2. Marqueurs du métabolisme osseux

Dans le sérum, nous avons mesuré la calcémie et la phosphorémie, la parathormone intacte (PTH) (acides aminés 1 à 84), la TNSALP et la phosphatase alcaline totale. Les examens urinaires ont consisté en la mesure des rapports désoxypyridinoline/créatinine, hydroxyproline/créatinine et calcium/créatinine, ainsi que de la phosphaturie. Les concentrations de calcium ont été déterminées par absorption atomique à flamme et les concentrations de phosphore et de créatinine par les méthodes colorimétriques classiques. Pour la mesure de la PTH intacte, nous avons utilisé une méthode immunoradiométrique à deux sites (Nichols Institute, Bad Nauheim, Allemagne). La TNSALP et ses substrats ont été dosés par la Dr Y.-S. Shin (Munich, Allemagne) [22]. Les rapports désoxypyridinoline/créatinine et hydroxyproline/créatinine urinaires ont été déterminés par les Drs K. Kruse (†) et O. Hiort (Lübeck, Allemagne) grâce à des méthodes immunoenzymatiques (Metra Biosystems Inc., Palo Alto, CA) [23].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389377>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389377>

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