



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Article original

## Facteurs environnementaux associés aux formes familiales et non familiales de maladie osseuse de Paget<sup>☆</sup>

Marie-Claude Audet<sup>a,b</sup>, Sonia Jean<sup>a,c</sup>, Claudia Beaudoin<sup>c,d</sup>, Sabrina Guay-Bélanger<sup>a,d</sup>, Jeannette Dumont<sup>d</sup>, Jacques P. Brown<sup>a,b,d</sup>, Laëtitia Michou<sup>a,b,\*,d</sup>



<sup>a</sup> Département de médecine, université Laval, G1V 0A6 Québec, Québec, Canada

<sup>b</sup> Service de rhumatologie - R4774, CHU de Québec, université Laval, 2705, boulevard Laurier, G1V 4G2 Québec, Québec, Canada

<sup>c</sup> Institut national de santé publique, G1V 5B3 Québec, Québec, Canada

<sup>d</sup> Centre de recherche, CHU de Québec, université Laval, G1V 4G2 Québec, Québec, Canada

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 23 novembre 2016

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Maladie osseuse de Paget

Facteurs environnementaux

Chauffage au bois

Forme familiale

Population canadienne française

### R É S U M É

**Objectifs.** – La mutation du gène *SQSTM1* la plus fréquemment retrouvée dans la maladie osseuse de Paget (MOP), *p.Pro392Leu*, reproduit certaines caractéristiques phénotypiques de la MOP mais semble insuffisante pour aboutir au phénotype pagétique complet, ce qui suggère la possible implication de facteurs environnementaux dans la pathogénèse de la MOP. Nous avons mené une étude exploratoire afin d'identifier les facteurs environnementaux potentiellement associés aux formes familiales et non familiales de MOP dans la population canadienne-française.

**Méthodes.** – Nous avons recherché les facteurs environnementaux à partir d'un questionnaire adressé à 176 patients pagétiques dont 86 atteints d'une forme familiale et à 147 témoins sains. Tous les participants résidaient dans la même zone géographique et dans un rayon de 120 km autour de la ville de Québec. Les associations entre les facteurs environnementaux et les formes familiales et non familiales de MOP ont été recherchées.

**Résultats.** – Dans un modèle multivarié ajusté sur la corrélation intrafamiliale, la MOP était associée au chauffage au bois durant l'enfance et/ou l'adolescence (OR=2,10 ; IC 95 % 1,13–3,90,  $p=0,02$ ). Dans l'analyse multivariée, sans prise en compte de la corrélation intrafamiliale, la forme familiale de MOP était associée à la présence d'une mine à proximité du lieu de résidence (OR=11,70 ; IC 95 % 2,92–46,80,  $p<0,01$ ) et à la pratique de la chasse (OR=2,92 ; IC 95 % 1,14–7,47,  $p=0,03$ ). Le chauffage au bois durant l'enfance et/ou l'adolescence ( $p=0,02$ ) était associé aux formes familiales et non familiales.

**Conclusions.** – En conclusion, la MOP était significativement associée au chauffage au bois durant l'enfance et/ou l'adolescence, qu'il s'agisse des formes familiales ou non.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### 1. Introduction

La maladie osseuse de Paget (MOP) se caractérise par un hypermodélage osseux secondaire à une augmentation du nombre, de la taille et de la nucléarité des ostéoclastes. Cette accélération de la résorption osseuse par les ostéoclastes est couplée à une hyperactivité ostéoblastique qui se traduit par une architecture osseuse anormale et fragilisée, à risque de fractures [1]. Si la MOP est

majoritairement asymptomatique, elle peut, dans environ 30 % des cas, occasionner des complications telles que douleurs osseuses, arthrose, troubles de la marche par raccourcissement et déformation des membres, fractures, céphalées, surdité, paralysie de nerf crânien et hydrocéphalie [2]. Une dégénérescence sarcomateuse peut survenir chez 0,3 % des patients [2]. Les régions du nord-ouest de l'Europe sont marquées par une prévalence plus élevée de MOP, ce qui suggère l'existence d'une contribution génétique. La prévalence et l'étendue de la maladie semblent avoir diminué tandis que l'âge au diagnostic est plus tardif comme rapporté ces dernières années [3,4], même chez les descendants ayant hérité d'une mutation du gène *SQSTM1* [5,6]. Malgré les importantes disparités régionales retrouvées dans plusieurs pays [7–10], le déclin de prévalence de la MOP a principalement été observé dans les pays ayant connu une forte prévalence initialement [11,12]. Ces

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.11.010>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [laetitia.michou@crchudequebec.ulaval.ca](mailto:laetitia.michou@crchudequebec.ulaval.ca) (L. Michou).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2017.09.006>

1169-8330/© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

données sous-entendent l'intervention de facteurs environnementaux dans la pathogénèse de la MOP [11,12]. Le déclin séculaire de la prévalence et de la sévérité de la MOP dans la population britannique permet également d'évoquer l'implication de facteurs environnementaux [11,12]. Cette observation s'explique en partie par l'afflux de migrants issus de régions à faible prévalence telles que le sous-continent Indien [13]. La prévalence élevée de la MOP dans le Lancashire (Angleterre) est sans doute liée à des facteurs environnementaux tels que la présence de mines et la pollution de l'air extérieur.

Un tiers des patients pagétiques présente une forme familiale autosomique dominante de la maladie à pénétrance élevée mais qui demeure incomplète [14]. Le risque théorique de développer la MOP chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint est de 50 % [15,16]. L'identification de mutations dans le gène *Sequestosome 1 (SQSTM1)* a mis en évidence le caractère hautement génétique de la MOP [17]. La mutation récurrente *p.Pro392Leu* du gène *SQSTM1* a été initialement retrouvée dans 46 % des formes familiales et 16 % des formes de présentation sporadique de MOP dans la population canadienne française [18]. Quelques études épidémiologiques ont été menées mais aucun facteur environnemental n'a été, à ce jour, clairement identifié chez les porteurs de la mutation *p.Pro392Leu* [19]. Une étiologie virale a été évoquée mais reste toutefois controversée [20]. Par ailleurs, certaines études ont mis en évidence une association avec le mode de vie rural et le contact avec des animaux [21-24] sans qu'aucune substance spécifique n'ait été réellement identifiée dans les études épidémiologiques.

Nous avons émis l'hypothèse que l'exposition aux facteurs environnementaux mentionnés ci-dessus pourrait être associée à la MOP. Sur la base des données de notre cohorte canadienne française, cette étude exploratoire avait pour objectif de rechercher les facteurs environnementaux potentiellement associés aux formes familiales et non familiales de MOP.

## 2. Méthodes

### 2.1. Sélection des participants

La présente étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Québec-université Laval. Après avoir été informés sur l'étude, tous les participants ont fourni un consentement éclairé préalablement à leur inclusion. Nous avons mis en place une étude cas-témoin regroupant des patients canadiens français recrutés dans le service de rhumatologie de notre hôpital universitaire de Québec ou par l'intermédiaire d'un de leurs proches. Plus précisément, des patients atteints d'une forme familiale de MOP et leurs apparentés atteints, des individus atteints sans lien de parenté (forme non familiale) et des sujets témoins ont été recrutés. Les sujets témoins étaient des adultes sains non apparentés entre eux, sans histoire familiale ou personnelle de MOP et qui présentaient des taux normaux de phosphatases alcalines totales sériques à l'inclusion. Aucun des sujets témoins n'était porteur d'une mutation du gène *SQSTM1*. Ces derniers n'ont pas été appariés selon l'âge et le sexe aux patients pagétiques. Tous les participants résidaient au sein d'une même zone géographique, dans un rayon de 120 km autour de la ville de Québec. Pour tous les participants atteints, la présence de la mutation *p.Pro392Leu*, l'âge au diagnostic, la durée de la maladie et le nombre d'os atteints le cas échéant, étaient des éléments connus au moment de la sélection [14,18], en complément de l'index de Renier pour l'étendue de la MOP [25]. Une évaluation complète de la santé osseuse comprenant la mesure du taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse totale, des radiographies du bassin et du crâne et une scintigraphie osseuse du corps entier a été effectuée pour chacun des participants. Le diagnostic de MP

était posé si le participant répondait à au moins deux des critères suivants :

- une élévation du taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse totale ;
- un aspect radiographique typique de la MP ;
- des anomalies à la scintigraphie osseuse du corps entier, tel que précédemment rapporté [18,26].

### 2.2. Évaluation par questionnaire de l'exposition aux facteurs environnementaux

Après sélection des participants atteints et des sujets témoins sur une période allant de juin à septembre 2011, nous avons recherché les facteurs environnementaux par l'intermédiaire d'un questionnaire proposé lors d'une entrevue téléphonique. Le questionnaire a été administré par deux enquêteurs (JD, MCA) entre août 2011 et mai 2012 et comprenait les sections suivantes : données sociodémographiques (sexe, date de naissance, niveau d'instruction), caractéristiques physiques (poids, taille, couleur des yeux, perte de poids), maladies et vaccins durant l'enfance (varicelle, rougeole, oreillons, coqueluche, rubéole), exposition au tabac, régime alimentaire (blé, produits laitiers non pasteurisés, épinards, champignons, poissons, fruits de mer, viande crue, abats), boissons consommées (origine de l'eau consommée, alcool), lieu de résidence (lieu de naissance, lieu de résidence, chauffage au bois, proximité géographique (<1 km) d'une ferme ou d'une mine), activité professionnelle, loisirs et contacts avec des animaux. L'exposition aux facteurs environnementaux couvrirait la période de l'enfance/adolescence ou celle de l'âge adulte.

### 2.3. Analyses statistiques

Nous avons tout d'abord recherché les associations entre les facteurs environnementaux et la MOP en comparant les 176 participants atteints d'une forme familiale ou non familiale et les 147 témoins sains. Les analyses ajustées sur le sexe, avec et sans corrélation intrafamiliale, ont été réalisées pour chaque facteur environnemental, et les *odds ratio* (OR) et leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés. Tous les facteurs ayant une valeur de  $p < 0,10$  ont été inclus dans un modèle de régression logistique multivariée mixte. Un algorithme de récurrence arrière a ensuite été appliqué et les facteurs ayant une valeur de  $p < 0,05$  ont été retenus dans le modèle final.

Les associations entre les facteurs environnementaux et les formes familiales et non familiales ont également été recherchées en comparant les 86 individus atteints d'une forme familiale, les 88 participants ayant une forme non familiale et les 147 témoins sains non apparentés. Des analyses multinomiales ajustées sur le sexe ont tout d'abord été réalisées, puis les *odds ratio* (OR) et leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés. Un modèle multinomial multivarié final a été construit incluant les facteurs ayant une valeur de  $p$  ajustée selon le sexe  $< 0,10$  et utilisant un algorithme de récurrence arrière pour retenir les facteurs ayant une valeur de  $p < 0,05$ . Pour cette analyse, des modèles sans corrélation intrafamiliale ont été construits puisque les sujets témoins et les individus atteints d'une forme non familiale de MOP n'ont pas d'apparentés dans l'étude, ce qui évite toute variation des effets aléatoires associés à la famille pour ces participants. Cependant, une analyse intégrant la corrélation familiale et n'incluant que les individus atteints d'une forme familiale de MOP et les sujets témoins a été réalisée afin de confirmer que les résultats observés avec le modèle précédent sans corrélation étaient cohérents avec ceux obtenus lorsque la corrélation était prise en compte.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8743242>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8743242>

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