

## OS ET MUCOVISCIDOSE

Pr Bernard CORTET  
Service de rhumatologie - CHU Lille - 59037 Lille Cédex

La mucoviscidose est la plus fréquente des affections génétiques. Les données statistiques font état d'une incidence à la naissance de 1/2500 à 1/3500 dans les pays occidentaux. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif. La mutation F508 est la plus fréquente des mutations constatées. La mucoviscidose se caractérise par une anomalie épithéliale du transport du chlorhydrate de sodium ainsi que de l'eau à l'origine des diverses manifestations viscérales de la maladie. Celle-ci se manifeste par une atteinte respiratoire, une insuffisance pancréatique et une malabsorption. Jusqu'à il y a encore quelques années, cette maladie était hélas rapidement létale. La meilleure prise en charge de ces patients et les progrès thérapeutiques en matière d'antibiothérapie ont permis d'augmenter l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. De nouvelles manifestations ont dès lors pu être constatées. Parmi celles-ci l'atteinte osseuse est maintenant unanimement reconnue. Néanmoins la prévalence de l'ostéoporose est diversement appréciée en fonction des auteurs. Pour certains elle serait de 0,7 % chez les enfants et 9 % chez les adultes. Dans le cadre d'une étude conséquente ayant porté sur 191 patients adultes atteints de mucoviscidose (1), Rossini et al ont évalué la prévalence de l'ostéoporose en terme densitométrique à 27,3 % en vertébral chez les sujets de sexe masculin et à 14 % dans la population féminine. Les pourcentages étaient respectivement de 11,2 % et 9,9 % à la hanche totale. Les T-scores moyens chez des adultes atteints de mucoviscidose sont d'environ - 1,5 en vertébral contre - 0,6 au col fémoral. Le pourcentage de patients ayant un Z-score inférieur à - 1 est d'environ 40 % et un Z-score inférieur à - 2 d'environ 20 %. Globalement  $\frac{3}{4}$  des patients atteints de mucoviscidose aurait une ostéoporose ou minimalement une ostéopénie. Cette baisse de la densité minérale osseuse s'accompagne d'une augmentation conséquente du risque fracturaire. Là encore celle-ci est diversement appréciée en fonction des auteurs. Ainsi pour Rossini et al, la prévalence des fractures vertébrales est de 30 % dans la population masculine contre 21 % chez les sujets de sexe féminin. La prévalence des fractures vertébrales multiples dans ces deux populations est de respectivement 12 et 7,7 %.

Si la réalité de l'ostéoporose au cours de la mucoviscidose avec augmentation du risque fracturaire ne fait aucun doute, les mécanismes à l'origine de l'atteinte osseuse sont multiples et incomplètement élucidés. La malabsorption de la vitamine D en rapport avec l'insuffisance pancréatique, joue certainement un rôle. Il convient également de citer la fréquente altération des fonctions gonadiques chez ces patients. L'inflammation chronique pulmonaire avec des surinfections à répétition est aussi à prendre en compte. L'atteinte pulmonaire est à l'origine d'une sédentarité qui peut aussi participer au retentissement osseux. Ces patients ont également volontiers un abaissement de l'indice de masse corporelle. Enfin les traitements par corticoïdes parfois prescrits peuvent bien sûr également participer au retentissement osseux. Ces différents facteurs peuvent ainsi être à l'origine d'un abaissement du pic de masse osseuse chez les enfants et d'une perte osseuse accélérée à l'âge adulte. (2) Frangolias et al ont pu ainsi démontrer que la VO<sub>2</sub>max et l'indice de masse corporelle étaient les éléments les plus prédictifs de la densité minérale osseuse. Dans un ordre d'idées comparables, (3) Grey et al ont constaté que l'indice de masse corporelle et la sévérité de la maladie appréciée par la mesure du VEMS étaient 2 facteurs de risque indépendants prédictifs d'un abaissement de la densité minérale osseuse. En outre la mutation F508 pourrait aussi être un facteur indépendant de l'abaissement de la densité minérale osseuse comme l'ont démontré King et al (4). En dernier lieu comme ceci a déjà été démontré notamment au cours de l'ostéoporose cortisonique, il semblerait que le seul abaissement de la densité minérale osseuse ne soit pas suffisant pour expliquer l'importance de l'augmentation du risque fracturaire.

Compte tenu des incertitudes physiopathologiques, les attitudes thérapeutiques ne sont pas clairement définies. Quoiqu'il advienne, il apparaît cependant utile dans un premier temps d'effectuer une mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X chez les patients adultes ayant une mucoviscidose. Lorsque la densité osseuse est normale (T-score - 1), il est alors conseillé de lutter contre les facteurs de risque d'ostéoporose, d'optimiser les apports en calcium

qui doivent être compris entre 1 300 et 1 500 mg par jour. Un traitement par vitamine D apparaît également souhaitable compte tenu de la malabsorption. Lorsque le T-score est compris entre - 1 et - 2, un traitement par bisphosphonates apparaît raisonnable en cas d'antécédent fracturaire. Dans le cas contraire, les mesures sont identiques à celles préconisées lorsque la densité minérale osseuse est normale. Enfin lorsque le T-score est inférieur à - 2, un traitement par bisphosphonates est conseillé. Aucune des molécules actuellement disponibles n'a été évaluée de façon rigoureuse dans cette population. Quelques études, le plus souvent non randomisées, ont cependant été conduites avec 3 bisphosphonates, le pamidronate en intraveineux, l'alendronate et le risédronate et c'est la raison pour laquelle une de ces 3 molécules peut être conseillée.

## Références

1. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004; 35:771-6.
2. Frangolias DD, Pare PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, raboud j, Wilcox PG. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2:163-70.
3. Grey AB, ames RW, Matthews RD, Reid IR. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1993; 48:589-93.
4. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos t, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis : DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J*. 2005; 25:54-61.

*mise à jour : 2 février 2006*