



PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE DU DIABÉTIQUE

MH LAFAGE-PROUST^{1, 2}, T THOMAS², L VICO¹

¹ U INSERM 890, Faculté de Médecine, Université Jean Monnet, Saint-Etienne,

² Service de Rhumatologie, Pôle Locomoteur, CHU Saint-Etienne.

I- Introduction

L'existence d'un diabète peut affecter directement, à divers niveaux, les différents composants du tissu osseux en induisant une dégradation progressive de la fonction des cellules et une altération de la matrice organique conduisant à des anomalies quantitatives et qualitatives du tissu osseux. Au cours de cette revue, nous allons lister les connaissances concernant les mécanismes moléculaires et cellulaires qui affectent spécifiquement l'os du diabétique. Les voies métaboliques altérées au cours du diabète sont principalement au nombre de quatre et sont très probablement intriquées dans la physiopathologie des lésions tissulaires survenant chez le diabétique et sont, de ce fait, des cibles thérapeutiques de choix. On décrit une augmentation de l'aldose réductase (voie du sorbitol), la formation des radicaux libres et des formes réactives de l'oxygène (ROS), une accumulation des produits de glycation avancée (ou AGEs pour advanced glycation end-products) et une activation de la protéine kinase C (PKC). Malheureusement, nous manquons d'informations pour chacune de ces voies et sur leur implication spécifique dans l'ostéoporose du diabétique.

De plus, comme tous les autres organes, le tissu osseux est vascularisé et innervé, et il est probable que la microangiopathie () et la neuropathie périphérique () des diabétiques soient également impliquées dans la fragilité osseuse que l'on observe dans cette pathologie. Néanmoins, très peu de données spécifiques concernant l'effet propre des complications du diabète sont disponibles ().

Enfin, le diabète peut affecter l'ensemble du système hormonal complexe qui régule le métabolisme osseux et notamment l'axe PTH / Vitamine D, l'axe IGF-1/IGFBP (), les stéroïdes sexuels chez l'homme () et la femme (), et les hormones adipocytaires comme la leptine ou l'adiponectine. Le statut osseux des patients résulte d'une interaction complexe des effets propre du diabète sur le tissu osseux et de ceux, parfois protecteurs, de l'obésité () ainsi que du syndrome métabolique (,) dont il est difficile de connaître la part relative.

II- Fractures et niveau de remodelage chez le diabétique

Les études épidémiologiques les plus récentes et portant sur de grandes cohortes de patients montrent que les diabétiques ont un risque accru de fracture (, , ,). En revanche, les

modifications de densité minérale osseuse (DMO) diffèrent selon que l'on a affaire à un diabète de type II ou un diabète insulino-dépendant : le premier est associé à une DMO élevée et le deuxième à une DMO basse, suggérant des processus physiopathologiques différents. Dans le diabète de type II, il apparaît maintenant clairement que la mesure de la DMO n'est donc pas fiable pour détecter les patients à risque de fracture (). Le remodelage osseux est parfois trouvé similaire aux contrôles ou plus souvent diminué. Dobnig H, et coll ont récemment comparé 583 diabétiques NID à plus de 1000 contrôles et rapportent que l'ostéocalcine sérique est 23% plus basse chez les diabétiques (). Les paramètres de résorption ont été également rapportés plus bas que chez les contrôles dans certaines études () mais pas dans d'autres (,)

III- Le traitement : les thiazolidinediones (TZD)

Les TZD, sous la forme de la rosiglitazone et de la pioglitazone, sont disponibles depuis quelques années pour le traitement du diabète. Ces molécules sont des agonistes de PPAR gamma, un facteur de transcription nucléaire qui joue un rôle dans le métabolisme des lipides, le contrôle de la prolifération et de la différenciation des adipocytes et dans la sensibilité à l'insuline. Ces agonistes de PPAR gamma ont des effets bénéfiques sur l'inflammation et le stress oxydant et auraient donc théoriquement améliorer les statut osseux du diabétique. Cependant des études récentes suggèrent qu'il n'en est rien.

Une vaste étude prospective a rapporté un risque de fracture deux fois plus élevé chez des diabétiques traitées par rosiglitazone comparées aux patientes traitées par metformine ou glyburide (). Dans l'étude Health ABC, des femmes âgées caucasiennes avec un diabète de Type 2 (n = 666) présentaient une plus grande diminution de DMO même après ajustement pour les modifications de poids et autres facteurs de risque, pour chaque année sous TZD (corps entier : -0.61 % /an; 95% ci, -1.02 à -0.21 % /an), rachis (-1.23 %/ an; 95% CI :-2.06 à -0.40 % /an), et trochanter (-0.65 %/an; 95% CI :-1.18 -0.12% /an). En revanche, aucune différence n'était observée pour la hanche ou chez les hommes ou les noirs (). Une cohorte de d'hommes âgés suivis 16 mois en moyenne présentaient sous rosiglitazone (n = 32) une perte osseuse à la hanche (-1.22 vs -0.2% /an) et au rachis (0.69 vs 2.3% /an) plus importante que ceux sans TZD (n = 128) (). Néanmoins, dans cette étude aucun ajustement pour les facteurs confondants n'a été réalisé. Un essai randomisé chez femmes ménopausées non diabétiques non ostéoporotiques a montré une diminution de DMO plus marquée après 14 semaines de traitement par la rosiglitazone que dans le groupe placebo (-1.9 vs -0.2%; P < 0.05). Cette perte osseuse s'accompagnait d'une diminution des marqueurs de formation de l'ordre de 10% sans modification des marqueurs de résorption (). En mars 2007, la Food and Drug Administration a émis une alerte concernant les effets potentiellement délétères des TZD sur l'os du diabétique. Ces effets démontrés chez l'homme, avaient été décrits précédemment dans des modèles animaux (,). Néanmoins, certaines études suggéraient des effets variables selon le type d'agoniste de PPAR gamma utilisé (,). Une des hypothèses évoquées pour expliquer l'action délétère des TZD sur l'os est que ces molécules favoriseraient la différenciation des cellules souches multipotentes mésenchymateuses présentes dans la moelle vers la lignée adipocytaire aux dépens de la lignée ostéoblastique (). La rosiglitazone induit également une apoptose ostéoblastique et ostéocytaire chez la souris () et diminue l'expression de la leptine par les adipocytes. Des études prospectives portant sur la pioglitazone sont nécessaires afin de savoir s'il s'agit d'un effet de classe.

IV- Conclusion

L'amélioration de la survie des diabétiques s'accompagne de l'émergence d'une pathologie fracturaire dont la réalité n'a été mise en évidence que récemment. Les effets du diabète sur l'os sont complexes car ils s'intriquent avec les troubles parfois associés de la nutrition, du poids et de l'âge. L'hyperglycémie chronique a des conséquences directes sur la matrice et les cellules osseuses mais exerce aussi des effets indirects tout aussi délétères par le biais de l'inflammation et du stress oxydant. Les modulateurs sélectifs des PPAR constituent un nouveau traitement du diabète mais certaines molécules ont potentiellement des effets nocifs inattendus sur le statut osseux des patients. De nouvelles molécules ayant des effets très sélectifs sur la sensibilité à l'insuline devraient permettre de surmonter de problème.

mise à jour : 26 janvier 2008