

Reçu le :  
14 février 2007  
Accepté le :  
11 décembre 2007  
Disponible en ligne  
5 mars 2008

## Recommandations pour la prise en charge de la déminéralisation osseuse dans la mucoviscidose

### Recommandations for the management of bone demineralization in cystic fibrosis

I. Sermet-Gaudelus<sup>1\*</sup>, R. Nove-Josserand<sup>2</sup>, G.-A. Loeille<sup>3</sup>, G. Dacremont<sup>4</sup>, J.-C. Souberbielle<sup>5</sup>, J. Fritsch<sup>6</sup>, M. Laurans<sup>7</sup>, P. Moulin<sup>8</sup>, B. Cortet<sup>9</sup>, J.-P. Salles<sup>8</sup>, J.-L. Ginies<sup>10</sup>, M. Guillot<sup>11</sup>, S. Perez-Martin<sup>12</sup>, J.-C. Ruiz<sup>13</sup>, V. Montagne<sup>3</sup>, M. Cohen-Solal<sup>14</sup>, C. Cormier<sup>13</sup>, M. Garabédian<sup>15</sup>, E. Mallet<sup>16</sup>

et la Fédération française des centres de ressource et de compétence en mucoviscidose<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *CRCM de Necker-Enfants-Malades, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France*

<sup>2</sup> *CRCM de Lyon-Sud, centre hospitalier de Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France*

<sup>3</sup> *CRCM de Dunkerque, centre hospitalier de Dunkerque, 130, avenue Louis-Herbeaux, B.P. 6-367, 59385 Dunkerque, France*

<sup>4</sup> *CRCM de Créteil, centre hospitalier Intercommunal, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil, France*

<sup>5</sup> *Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France*

<sup>6</sup> *U Inserm 806, faculté de médecine Necker, université Descartes-Paris-V, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris, France*

<sup>7</sup> *CRCM de Caen, hôpital Clémenceau, avenue Georges-Clémenceau, 14033 Caen, France*

<sup>8</sup> *Service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, B.P. 3119, 31026 Toulouse, France*

<sup>9</sup> *Service de rhumatologie, centre hospitalier régional universitaire, boulevard de Metz, 59037 Lille, France*

<sup>10</sup> *CRCM d'Angers, centre Robert-Debré, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France*

<sup>11</sup> *CRCM de Lisieux, centre hospitalier Robert-Bisson, 4, rue Roger-Aini, 14100 Lisieux, France*

<sup>12</sup> *CRCM de Dijon, hôpital du Bocage, 10, boulevard du M<sup>al</sup>-De-Lattre-de-Tassigny, 21034 Dijon, France*

<sup>13</sup> *Service de rhumatologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris, France*

<sup>14</sup> *Service de rhumatologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France*

<sup>15</sup> *CNRS UPR 1524, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74-82, avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris, France*

<sup>16</sup> *Service de pédiatrie, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France*

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

\* **Auteur correspondant.**

e-mail : isabelle.sermet@nck.aphp.fr

<sup>1</sup> **Membres du groupe de travail minéralisation osseuse et mucoviscidose de la fédération des centres de ressource et de compétence en mucoviscidose** : Laurence Bassinet, Mireille Castanet, Catherine Cormier, Bernard Cortet, Martine Cohen-Solal, Gwenaëlle Dacremont, Isabelle Durieu, Dominique Eladari, Janine Fritsch, Michèle Garabédian, Jean-Louis Ginies, Marcel Guillot, Dominique Grenet, Frédéric Huet, Muriel Laurans, Bernard LeLuyer, Guy-André Loeille, Eric Mallet, Claude Merlet, Virginie Montagne, Pierre Moulin, Raphaëlle Nove-Josserand, Jean-Pierre Salles, Stéphanie Perez-Martin, Gabrielle Plannelles, Philippe Reix, Jean-Charles Ruiz, Isabelle Sermet-Gaudelus, Jean-Claude Souberbielle, Valérie Triolo, Carine Wouters.

**Abbreviations** : *BMRD* Bone Mineral Apparent Density ; *DS* Déviation Standard ; *DMO* Densité Minérale Osseuse ; *VEMS* Volume Expiratoire Maximal Seconde CVF Capacité Vitale Forcée ; *MM* Masse Maigre ; *PTH* Parathormone ; *OC* Ostéocalcine ; *25(OH)vitD<sub>25</sub>*-hydroxy-vitamineD ; *1,25(OH)<sub>2</sub>vitD<sub>1,25</sub>*-dihydroxy-vitamineD ; *H* Homme ; *F* Femme ; *M* Malade ; *T* Témoin ; *IMC* Indice de Masse Corporelle ; *<sup>Pa</sup>CO<sub>2</sub>* Pression artérielle en CO<sub>2</sub>

## Summary

A high prevalence of low bone mineralization is documented in adult patients with cystic fibrosis (CF). Osteopenia is present in as much as 85% of adult patients and osteoporosis in 13 to 57% of them. In children, studies are discordant probably because of different control database. Denutrition, inflammation, vitamin D and vitamin K deficiency, altered sex hormone production, glucocorticoid therapy, and physical inactivity are well known risk factors for poor bone health. Puberty is a critical period and requires a careful follow-up for an optimal bone peak mass. This review is a consensus statement established by the national working group of the French Federation of CF Centers to develop practice guidelines for optimizing bone health in patients with CF. Recommendations for screening and for calcium, vitamin D and K supplementation are given. Further work is needed to define indications for treatment with biphosphonates and anabolic agents.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Résumé

L'augmentation de la survie des patients atteints de mucoviscidose a révélé une forte prévalence de la déminéralisation osseuse chez les patients adultes. L'ostéopénie concerne jusqu'à 85 % d'entre eux et l'ostéoporose entre 13 et 57 % des patients selon les séries. Chez l'enfant, les études sont discordantes probablement du fait de l'hétérogénéité des données de référence. Elles rapportent en général un faible taux de déminéralisation sévère. La dénutrition, l'inflammation, les déficits vitaminiques D ou K et en hormones sexuelles, la corticothérapie et la sédentarité sont autant de facteurs de risque et doivent être limités autant que possible. L'adolescence constitue un âge à risque et justifie une surveillance accrue pour que le pic de masse osseuse soit optimal. Ce texte présente un consensus établi par le groupe de travail de la Fédération des centres de référence et de ressources en mucoviscidose dans le but d'homogénéiser l'exploration de la déminéralisation osseuse des patients atteints de mucoviscidose. Il établit des recommandations concernant les examens de dépistage et l'apport en calcium, vitamine D et vitamine K. Les indications des biphosphonates et des agents anabolisants et leurs effets secondaires pour le traitement au long cours doivent être précisés.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Mucoviscidose, Minéralisation osseuse, Densitométrie osseuse, Vitamine D, Vitamine K, Biphosphonates

## 1. Introduction

L'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose entraîne l'apparition de complications peu décrites jusqu'alors. La déminéralisation osseuse est désormais reconnue comme une caractéristique de la maladie et ses complications sont devenues un véritable problème dans la prise en charge des patients adultes. Elle est également décrite chez l'enfant, notamment à partir de la période pubertaire.

Cela a justifié la constitution d'un groupe de travail au sein de la Fédération des centres de référence et de compétence en mucoviscidose (CRCM) dans le but d'harmoniser la prise en charge des problèmes de minéralisation osseuse chez les patients atteints de cette maladie. Ce groupe est constitué de pédiatres et médecins adultes s'occupant de patients atteints de mucoviscidose, mais également de rhumatologues, endocrinologues, biologistes et chercheurs sur le métabolisme osseux.

Ce texte est destiné à faire le point sur les principales données de la littérature, en privilégiant les études de niveau I pour une médecine basée sur les preuves. Il porte sur le diagnostic de la déminéralisation osseuse et son exploration

biologique complémentaire. Il précise les stratégies thérapeutiques préventives et curatives et discute les futures orientations thérapeutiques en fonction de la physiopathologie.

## 2. Épidémiologie

L'ostéoporose est définie par la réduction de la masse osseuse et une détérioration architecturale du tissu osseux [1]. Cela entraîne une fragilité osseuse et l'augmentation du risque de fracture. Depuis la conférence de consensus de 1994, l'OMS a reconnu une définition densitométrique basée sur le T-score pour l'adulte et le Z-score pour l'enfant. Le T-score et le Z-score sont définis par l'écart de la valeur de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée chez le patient par rapport à la moyenne respectivement de l'adulte jeune ou de l'enfant de même âge et même sexe et sont exprimés en écart type. La DMO est dite normale lorsque le T-score est situé entre  $-1$  et  $+1$  écart-type. Un T-score entre  $-1$  et  $-2,5$  correspond à une ostéopénie, un T-score inférieur à  $-2,5$  correspond à une ostéoporose. Chez l'enfant, on parle de déminéralisation modérée pour un Z-score entre  $-1$  et  $-2$  et de déminéralisation sévère en dessous de  $-2$ .

Reconnu dès les années 1980, le déficit minéral osseux est bien décrit chez l'adulte atteint de mucoviscidose [1]. Les études publiées portent sur une cohorte de plus de 1000 patients [2–8]. L'ostéopénie concerne jusqu'à 85 % des patients et l'ostéoporose entre 13 et 57 % selon les études. Ce déficit s'accroît chez les patients les plus sévères [2,4]. Son intensité varie selon le sexe et le site osseux exploré. La minéralisation osseuse est souvent moins déficitaire au niveau de la hanche, notamment chez les patients ayant une activité physique [5]. L'étude regroupant le plus grand nombre de patients trouve un T-score inférieur à –2,5 DS pour respectivement 27 % des hommes et 11 % des femmes au niveau du rachis, contre seulement 14 % des hommes et 10 % des femmes au niveau du fémur [4].

Dans la population pédiatrique, les résultats sont plus hétérogènes. Plusieurs études montrent que le déficit de minéralisation osseuse est présent dès l'enfance [7,9–12] (Tableau I). Le Z-score au niveau du rachis varie entre –1 et –1,8 et au fémur entre –0,7 et –1,9. L'ostéopénie concerne 33 à 47 % des enfants et l'ostéoporose 20 à 28 % d'entre eux. Ce déficit peut être

présent même chez des sujets en bon état nutritionnel, avec toutefois une nette diminution de la prévalence des déminéralisations sévères chez les patients peu symptomatiques [11–15]. D'autres études, à l'inverse, rapportent des densités minérales osseuses normales chez les enfants prépubères [6,13–15].

Ces discordances résultent de l'hétérogénéité des données de référence pour la densitométrie, ainsi que de l'interprétation des résultats bruts. En effet, chez les patients atteints de mucoviscidose, en raison du retard de croissance et de maturation osseuse, les os sont plus « petits » et plus « étroits », ce qui se traduit par une densité minérale osseuse artificiellement diminuée si elle ne tient pas compte de ce paramètre [14]. L'ajustement sur la taille du sujet, c'est-à-dire le calcul du Z-score en fonction de l'âge statural, la normalisation du contenu minéral osseux sur le volume osseux et non pas la surface, permettent des évaluations plus précises. Cela tend à diminuer le déficit minéral osseux, sans toutefois l'annuler. Des études longitudinales ont permis d'analyser l'évolution de la minéralisation osseuse. Elles suggèrent que l'intensité

**Tableau I**  
Principales études concernant la minéralisation osseuse chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Références	Âge (ans)	n	DMO surfacique du rachis exprimée en Z-score : m (DS)			Facteurs corrélés à la DMO
Buntain et al. [6]	5–10	40	M –0,28(0,15)	T 0,31(0,18)	NS	(+) : IMC (–) : nombre d'hospitalisations
Buntain et al. [18]	11–18	50	–1,26(0,11)	–0,21(0,2)	< 0,001	
	5–10	40	M –0,28(0,95)	T –0,31(0,95)	NS	(+) : MM et CVF
	11–18	45	–0,53(1,22)	–0,18(1,24)	< 0,001	(+) : MM et VEMS
Henderson et [56]	5–18	62			1,03(0,14)	
Duveau et al. [57]	6–18	45			–1,3(1,2)	(+) : taille, IMC, VEMS
Bhudhikanok et al. [10]	< 18	21			DMO surfacique : –1,7(1,4)	(+) : activité physique en charge
					DMO volumique : –1,06(1,2)	(–) : âge, retard pubertaire, dépense calorique, corticoïdes, fonction gonadique, sévérité de maladie
Gronowitz et al. [11]	< 20				–0,7(1)	(+) : VEMS, calcitonine
Ujhelyi et al. [58]	> 4	38			Stade 1 de Tanner : –1,1(1,3)	(–) : Âge
					Stade 1–4 de Tanner : –1,3(1,2)	(+) : score de Shwachman
					Stade 5 de Tanner : –1,4(0,6)	
Sermet-Gaudelus et al. [12]	3–18	114			< 6 ans : –0,96(0,3) ; 6–10ans : –0,91(0,2) ; 11–18 ans : –1,4(0,2)	(+) : MM

M : malade ; T : témoin ; IMC : indice de masse corporelle ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde ; MM : masse maigre ; CVF : capacité vitale forcée ; score de Shwachman : score de gravité de la mucoviscidose ; DMO : densité minérale osseuse surfacique (g/cm<sup>2</sup>) ; NS : Non significatif.

**Tableau II**  
**Études longitudinales concernant la minéralisation osseuse des patients atteints de mucoviscidose.**

Références	Durée du suivi (ans)	Âge (ans)	n	DMO surfacique du rachis exprimée en Z-score : m (DS)	Facteurs corrélés à DMO
Brenckmann et al. [59]	1	28,7(8)	40	↓ de 1,6(6,8) %	Non déterminé
Gronowitz et al. [11]	2	< 20	35	Accroissement normal de la DMO mais la déminéralisation présente au départ persiste	(+) : PTH, fonction pulmonaire
Bhuhdikanok et al. [10]	1,5	< 20	20	Perte de -0,4(0,3) DS	(-) : cures antibiotique, VS, IgG (+) : corticoïdes, IMC et CVF
Buntain et al. [18]	2	5-18	85	Gain de masse osseuse significativement diminué par rapport aux témoins	(-) : activité physique (+) : MM, fonctions respiratoires

DMO : densité minérale osseuse ; IMC : indice de masse corporelle ; CVF : capacité vitale forcée ; PTH : parathormone ; VS : vitesse de sédimentation ; IgG : immunoglobulines G.

du déficit minéral osseux s'accroît pendant l'adolescence en raison d'un pic d'acquisition de la masse osseuse insuffisant [16-18] (Tableau II). Le déficit s'accroît à l'âge adulte, puisque les patients perdent environ chaque année 2 % de masse osseuse au col fémoral et 0,7 % au rachis [17,19]. Cependant, 2 autres études signalent un déficit minéral osseux plus précoce, même chez des enfants avec une forme modérée [20], caractérisé par une perte d'environ une DS tous les 6 à 8 ans dès l'âge de 5 ans [9]. Cela suggère qu'il existe une maladie osseuse chez les sujets atteints de mucoviscidose qui se majore probablement aux alentours de la puberté et va ensuite s'aggraver avec l'âge de l'individu en fonction de multiples facteurs de risque.

### 3. Mécanismes

Les études, à visée anatomopathologique osseuse, dans la mucoviscidose sont peu nombreuses et exclusivement limitées à l'adulte jeune [21,22]. La population est hétérogène en terme de gravité clinique (patients transplantés, sous corticoïdes, patients décédés) et en terme de lieu de biopsie osseuse (aile iliaque [22], col du fémur, rachis lombaire L2-L3 [21]). Seule l'étude d'Elkin et al. [22] inclut des malades stables, non transplantés et utilise un marquage dynamique à la tétracycline en comparaison à un groupe témoin. L'analyse de ces données relève les suivants :

- la rareté des lésions osseuses de rachitisme ou d'ostéomalacie. Elles sont en général attribuées par les auteurs à une malabsorption mal compensée ;
- l'existence fréquente d'une ostéopénie spongieuse et corticale, avec un amincissement des travées d'os spongieux associé à un remaniement architectural et caractérisé par

une discontinuité, voire une « porosité » de l'os spongieux et une réduction de l'os cortical ;

- le ralentissement significatif de la vitesse d'ostéoformation au niveau des unités de remodelage avec un taux d'apposition minérale osseuse et un périmètre de minéralisation osseuse significativement diminués et dans certains cas, une nette diminution de l'activité ostéoblastique. Cela traduit un déficit d'ostéoformation ;
- la discordance des études en matière de résorption osseuse. Elkin et al. ne retrouvent pas d'éléments histopathologiques évoquant une accentuation de l'ostéorésorption : nombre normal d'ostéoclastes, diminution des surfaces des lacunes de résorption et de reconstruction, diminution de la profondeur des cavités osseuses [22]. Ils concluent à une réduction du remodelage sans hyperrésorption osseuse. À l'inverse, Haworth et al. relèvent une augmentation des surfaces de résorption avec excès du nombre des ostéoclastes [21]. Ils concluent à un découplage des processus de formation osseuse et d'ostéoclasie. Cette différence s'explique en partie par un recrutement de patients plus graves (infectés et grabataires) et par une corticothérapie largement employée dans la seconde étude. Ces données anatomopathologiques sont en faveur d'un découplage du remodelage osseux avec adynamie ostéoblastique et dans certains cas, augmentation de la résorption osseuse. Cela est confirmé par des études biologiques montrant des valeurs élevées des marqueurs de résorption (hydroxyproline urinaire [9], N télopeptides et deoxyypyridoline (Dpd) [3,16,23-26] alors que les marqueurs de formation, principalement l'ostéocalcine sont diminués [3,23-26]. Ces 2 anomalies tendent à se normaliser après traitement antibiotique [30]. Elles sont moins prononcées chez l'enfant et s'accroissent à partir de l'adolescence [26].

## 4. Complications

La déminéralisation peut être responsable de fractures pathologiques du col du fémur et de tassements vertébraux [8]. Ces fractures pathologiques sont potentialisées par les corticoïdes. Parmi les adultes, 35 % ont des antécédents de fractures, dont 9 % des fractures de côtes et 17 % des tassements vertébraux [1]. Ces anomalies s'accroissent avec la sévérité de la maladie, notamment chez les patients en insuffisance respiratoire terminale, dont le taux de fracture est 2 fois plus important que dans la population normale de même âge [4]. En revanche, chez des enfants présentant une maladie pulmonaire modérée, la fréquence des fractures est équivalente à celui d'une population témoin de même âge [27].

## 5. Facteurs de risque de la déminéralisation osseuse

Physiologiquement, la minéralisation osseuse requiert un développement pubertaire normal, un apport protéino-calorique et calcique optimal, un apport adéquat en vitamine D et K et une activité physique suffisante. Ces différents éléments peuvent être perturbés dans la mucoviscidose.

### 5.1. Puberté et hormones sexuelles

La période pubertaire est décisive car le capital osseux est en grande partie acquis pendant les différents stades de développement pubertaire et atteint un maximum vers 20 ans. L'évolution de la maladie de patients présentant des formes sévères de mucoviscidose est souvent précipitée à cette période. Cela s'associe à des difficultés psychologiques et à une mauvaise « image-de-soi » majorée en cas de retard de taille et de retard pubertaire. Une insuffisance de développement pubertaire empêche l'acquisition d'un capital osseux optimal en diminuant le pic de masse osseuse ce qui a pour conséquence une densité osseuse insuffisante à l'âge adulte [16,18].

Le retard pubertaire, défini par l'absence de caractères sexuels secondaires après l'âge de 13 ans chez la fille et de 15 ans chez le garçon, est fréquent au cours de la mucoviscidose et varie en fonction de l'état nutritionnel et de la sévérité de la maladie [28]. Une étude récente chez l'animal suggère que cette caractéristique pourrait être intrinsèque à la maladie et reliée à une dysfonction hypothalamique [29]. Toutefois, les patients présentant des formes modérées ont une puberté et une minéralisation osseuse normales en

dépit d'un retard de maturation osseuse [30]. Enfin, chez l'homme jeune mucoviscidosique, les taux de testostérone sont significativement plus bas et corrélés à la densité osseuse, ce qui suggère que l'hypogonadisme pourrait jouer un rôle dans le déficit de minéralisation osseuse des adultes.

### 5.2. L'état nutritionnel et l'exercice physique

La dénutrition est clairement un facteur de risque de déminéralisation osseuse. Les patients dénutris sont significativement déminéralisés [3,5]. À l'inverse, les patients dont le poids est normal ont une masse osseuse normale [12,13]. Des analyses de composition corporelle suggèrent plus précisément une corrélation entre la DMO et la masse maigre, même chez les sujets de poids normal [12,13,31]. Cela est confirmé par le fait que l'ajustement de la densité minérale osseuse à la masse maigre, au stade pubertaire et à la taille du sujet annule ou en tout cas diminue le déficit osseux [15,18,30].

La dénutrition résulte de la maldigestion liée à l'insuffisance pancréatique et à l'hypercatabolisme de l'infection chronique [1]. Le déficit protéino-calorique qui en résulte diminue la synthèse des principaux facteurs de croissance, notamment l'insuline-like-growth-factor-1 (IGF-1), facteur de croissance impliqué à la fois dans l'anabolisme protéique mais aussi dans la régulation endocrine et paracrine de la prolifération et différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes [32]. Le taux anormalement bas d'immunoglobuline F-1, fréquent dans la mucoviscidose, pourrait donc être impliqué dans la déminéralisation osseuse.

Cependant, la diminution de la masse osseuse chez des enfants modérément [15] ou non dénutris [11,12,20] et chez 10 % des patients suffisants pancréatiques [1] souligne qu'il existe d'autres facteurs de risque que le poids. Le déficit en acides gras, notamment en acide palmitique et en acide docosa-hexaénoïque, serait associé à une masse osseuse déficitaire basse chez les enfants [33].

Le niveau d'activité physique est très étroitement corrélé à la DMO de façon indépendante des autres facteurs et semble influencer l'accrétion calcique et le maintien de la masse osseuse [3,5,16].

### 5.3. Métabolisme calcique

L'absorption gastro-intestinale du calcium est normale à condition que le calcium soit associé à des extraits pancréatiques [34,35]. Les pertes fécales sont accrues, vraisemblablement du fait d'une perméabilité intestinale importante par anomalie des jonctions intercellulaires [36]. L'hypercal-

ciurie est inconstante, possiblement en rapport avec l'hypernatriurée fréquente chez ces patients à alimentation spontanée fortement sodée. L'accrétion calcique est corrélée dans certaines études à l'apport alimentaire de calcium et à la concentration plasmatique de leptine. Surtout, une étude récente fait état de la diminution du taux de déposition osseuse de calcium notamment chez les filles en phase prépubère et en fin de puberté [37]. Une alimentation riche en calcium est donc absolument impérative, notamment à l'adolescence où les besoins sont majeurs [37].

#### 5.4. Vitamine D

Le déficit en vitamine D est un corollaire de la malabsorption des graisses liée à l'insuffisance pancréatique. Un taux bas de 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)vitD) induit un défaut d'absorption intestinale de calcium, une déminéralisation osseuse et biologiquement, une calcémie et une phosphorémie basses ou à la limite inférieure de la normale avec une élévation des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) et de la parathormone (PTH). La carence en 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>vitD) altère la croissance cellulaire, la différenciation des cellules souches en ostéoclastes, la régulation de la réponse immunitaire et des canaux calciques [38].

Un consensus de plus en plus large s'accorde pour conseiller un taux cible de 25(OH)vitD à 30 ng/ml car en deçà, il y a stimulation parathyroïdienne [38,39]. Les taux sériques de 25(OH)vitD sont la plupart du temps bas ou à la limite inférieure de la normale chez les patients [3]. Des taux très bas, inférieurs à 10 ng/ml (ou 25 nM/L) ne seraient observés que chez 5 à 10 % des patients plus fréquemment chez les patients les plus sévères [1]. D'autres études trouvent un taux normal de vitamine D, notamment chez les patients vivant en climat ensoleillé [6,16].

L'origine et le rôle du déficit en vitamine D dans la pathogénie de l'ostéopénie de la mucoviscidose ne sont pas clairement élucidés. Une étude retrouve une déminéralisation significativement plus importante chez les sujets ayant un taux de 25(OH)vitD inférieur à 10 ng/M, mais la plupart des études portant sur un large échantillon et comportant une analyse multivariée ne montrent pas de corrélation avec la DMO [4,6]. Le fait de trouver fréquemment un taux bas chez les patients les plus sévères suggère plutôt que le taux de vitamine D pourrait refléter l'état général du patient, notamment par le biais de la diminution de l'ensoleillement chez des patients sédentaires et le déficit en masse grasse chez les patients dénutris. D'autres études rapportent le déficit en 25(OH)vitD à un défaut d'absorption par l'entéro-

cyte ou une clairance plus élevée due à une hyperactivité du cytochrome P450 [36,37].

La cinétique de conversion de la 25(OH)vitD en 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD dans la mucoviscidose est inconnue. Une étude trouve des taux normaux de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD en dépit de taux bas de 25(OH)vitD, suggérant que l'élévation de la PTH stimulerait la 1-alpha hydroxylation de façon suffisante pour normaliser le déficit [13,24]. Trois autres études montrent un taux de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD diminué sans corrélation avec le taux de 25(OH)vitD ou la sévérité de la maladie [26]. Cela pourrait être expliqué par un défaut de la 1 $\alpha$ -hydroxylation rénale ou une consommation excessive de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD [40].

#### 5.5. Vitamine K

Des données cliniques et fondamentales suggèrent l'implication de la vitamine K dans l'ostéogenèse. La vitamine K est en effet le cofacteur d'une carboxylase permettant la transformation du glutamate en résidus gammacarboxylés. Les principales protéines dont la maturation est régie par ce mécanisme, dites glutamate-dépendantes, sont la prothrombine et l'ostéocalcine. Elles sont fonctionnellement inactives lorsque elles sont non carboxylées. Un déficit en ostéocalcine carboxylée, donc non fonctionnelle, en rapport avec un déficit en vitamine K, diminue la formation osseuse et entraîne une déminéralisation osseuse [41]. Le rapport ostéocalcine carboxylée/ostéocalcine non carboxylée est donc un marqueur du remodelage osseux. Les sujets atteints de mucoviscidose ont un déficit en ostéocalcine carboxylée [41]. Ce déficit est associé à une diminution des marqueurs de formation osseuse [42] et est corrélé à une déminéralisation osseuse, ce qui est en faveur du rôle de la vitamine K dans l'ostéopénie de la mucoviscidose.

#### 5.6. Autres facteurs de risque résultant de l'infection pulmonaire chronique

##### 5.6.1. Inflammation

L'infection pulmonaire favorise la synthèse en grande quantité dans les sécrétions bronchiques, le liquide alvéolaire et la circulation sanguine de médiateurs de l'inflammation stimulant la prolifération des précurseurs des ostéoclastes et la résorption ostéoclastique comme le *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), l'Interleuline-1 et -6 (1 (IL-1, IL-6)[43].

Plusieurs études montrent une corrélation entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), les marqueurs de résorption (déoxypyridinoline et N tèlepeptide urinaire) et la densité minérale osseuse, alors qu'il existe une relation inverse avec les marqueurs de formation (ostéocalcine) [23].



Ces anomalies ont tendance à se normaliser après cure antibiotique intraveineuse [43]. Chez l'adulte, la cinétique de perte osseuse est corrélée au taux d'IL-6 et à la fréquence des cures antibiotiques par voie intraveineuse [44]. Cela reflète en partie la gravité de la maladie comme le démontre le fait que le taux des marqueurs de résorption est corrélé à l'état nutritionnel [45] et à la fonction pulmonaire [46].

### 5.6.2. La transplantation pulmonaire

Les patients en attente de transplantation ont la plupart du temps une déminéralisation très importante avec des cyphoses marquées et des complications fracturaires. La moyenne de leur DMO est à  $-2$  DS de la moyenne au niveau de la colonne vertébrale et du fémur et plus de 90 % des patients ont une DMO inférieure à  $-1$  DS. Cette notion de fragilité osseuse revêt une telle importance qu'elle peut être considérée par certains groupes comme un facteur d'exclusion pour la transplantation [1].

Les études longitudinales réalisées en postgreffe montrent une baisse de 1 à 5 % de la minéralisation osseuse dans les 6 à 12 mois après la greffe, une aggravation du taux de fracture et de la cyphose en rapport avec un hyperremodelage osseux [4]. Curieusement, chez les patients atteints de mucoviscidose, la perte serait plus faible que dans les autres pathologies. Cela pourrait être du au fait que l'atteinte osseuse avant la greffe est tellement importante que les différents mécanismes habituellement incriminés au décours des greffes, notamment la corticothérapie, jouent un rôle moindre, de manière « relative », par rapport aux autres pathologies que la mucoviscidose.

### 5.6.3. Les corticoïdes

Les corticoïdes, par voie inhalée ou orale, en traitements continus ou séquentiels, majorent la résorption osseuse, ralentissent la formation osseuse, diminuent le périmètre de minéralisation, retardent la croissance, la puberté et compromettent le pic de masse osseuse pubertaire. Plusieurs études montrent une association entre la déminéralisation osseuse et la corticothérapie, qui disparaît toutefois lorsqu'on rajoute les facteurs reflétant la gravité de la maladie [4,17].

## 5.7. Existe-t-il un lien direct entre la déminéralisation osseuse des patients et le défaut de CFTR ?

Une première étude rapporte une déminéralisation plus importante chez les sujets homozygotes F508del [47,48]. L'étude est cependant peu convaincante compte tenu des

faibles effectifs et du fait que le caractère homo- ou hétérozygote de cette mutation ne semble pas influencer le résultat. D'autres anomalies géniques associées à un défaut de minéralisation osseuse (récepteur de la vitamine D (VDR), récepteur de l'estrogène (ESR1), récepteur à la calcitonine (CALCR) et collagène alpha-1 de type I (COL1A1)), n'ont pas été trouvées chez les patients déminéralisés [49].

Le fonctionnement des organes impliqués dans l'homéostasie calcique pourrait être modifié par l'anomalie de CFTR. Au niveau rénal, la protéine est exprimée au niveau de différents segments du tubule rénal et pourrait interagir avec d'autres transporteurs anioniques affectant les transports de sodium, phosphore ou calcium [47]. Au niveau de la parathyroïde, le fait que la protéine-kinase C soit impliquée à la fois dans la régulation de CFTR et de PTH, via les récepteurs sensibles au calcium (CaR) pose la question d'une interaction, tout au moins indirecte, entre CFTR et PTH.

Au niveau du tissu osseux, la mise en évidence d'un défaut de minéralisation chez les animaux invalidés pour le gène *cftr* [50] suggère un rôle de CFTR dans la formation osseuse. CFTR a pu être mise récemment en évidence au sein des ostéoblastes et des ostéoclastes [51]. Dans les ostéoblastes provenant de calottes crâniennes de rats nouveaux-nés normaux, il a pu être mis en évidence un transport de chlorure activé par l'élévation de la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique, dont les propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques diffèrent néanmoins en partie de celles de CFTR [52]. Cela suggère l'implication d'un autre canal chlorure, peut être coexprimé avec CFTR.

Ainsi, l'hypothèse d'une relation directe entre l'absence ou la dysfonction de CFTR et l'anomalie du processus de minéralisation osseuse ne peut être définitivement confirmée pour l'instant. Si certains patients pourraient présenter une déminéralisation très précoce en rapport avec des caractéristiques génétiques encore non identifiées, les conséquences de la maladie (dénutrition, sédentarité, inflammation, carence vitaminique et hormonale) demeurent les principaux facteurs de risque.

## 6. Exploration

### 6.1. Ostéodensitométrie

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) mesure la DMO à partir de la projection des surfaces de la pièce osseuse explorée : vertèbres lombaires, extrémité supérieure du fémur, poignet, corps entier. La DMO surfacique est exprimée en gramme d'hydroxyapatite par centimètre carré. L'examen est rapide et l'irradiation environ 10 fois moindre

que celle reçue lors d'un cliché thoracique. L'intérêt de l'absorptiométrie est surtout dans le suivi longitudinal. Un abaissement d'un écart-type de la DMO correspond approximativement à un doublement du risque fracturaire chez la femme ménopause ; le risque fracturaire est majeur en deçà de  $-3$  DS [53]. Le problème majeur de cet examen est que le déficit est artificiellement majoré. Il faut alors normaliser sur l'âge statural ou encore mieux, l'âge osseux et éventuellement le volume osseux (calcul de la *bone mineral apparent density* ou BMAD ou densité minérale volumique) [3,10].

D'autres méthodes de mesure sont en cours d'exploration. L'évaluation par ultrason n'est pas recommandée car cet examen ne comporte pas de définition consensuelle de l'ostéoporose et est moins reproductible que la densitométrie. Le site le plus souvent exploré, le calcanéum, est peu sensible aux changements.

La densitométrie quantitative permet de mesurer la DMO volumique. D'autres techniques, comme l'évaluation par résonance magnétique (IRM), pourraient avoir des applications très intéressantes car elles permettent d'appréhender la microarchitecture osseuse.

## 6.2. Marqueurs osseux

Les marqueurs du remodelage osseux permettent de quantifier l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. On les classe en marqueurs de la formation ou de la résorption osseuse. Les marqueurs de formation osseuse considérés aujourd'hui comme les plus intéressants sont l'ostéocalcine (Oc), la phosphatase alcaline osseuse (PAO) et le propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (P1NP). Le P1NP est caractéristique de la phase de prolifération/maturation de l'ostéoblaste (formation de la substance ostéoïde), la PAO est produite à l'initiation de la minéralisation osseuse et l'Oc pendant la phase de minéralisation proprement dite. Les marqueurs de résorption considérés comme les plus performants aujourd'hui sont des produits de dégradation de la principale protéine osseuse, le collagène de type 1. Il s'agit de la déoxyypyridinoline mais surtout des télopeptides C-terminaux (CTX ou *Cross-laps*) ou N-terminaux (NTX). Les marqueurs osseux pourraient donc documenter le type de remodelage (haut remodelage, bas remodelage, découplage entre la formation et la résorption...). Ils doivent par ailleurs permettre comme chez l'adulte, s'ils sont mesurés régulièrement, l'impact de modifications métaboliques sur le remodelage osseux.

Chez le patient atteint de mucoviscidose, les marqueurs sériques sont préférables aux marqueurs urinaires qui sont exprimés par rapport à la créatininurie, ce qui les rend

dépendant de la masse musculaire. Chez l'enfant, les valeurs de référence disponibles ne sont pas satisfaisantes. En effet, comme pour la vitesse de croissance avec laquelle ils sont corrélés, leurs concentrations sont élevées pendant les deux premières années de vie, puis diminuent pour augmenter de nouveau pendant la puberté. En 2006, les marqueurs les mieux (les moins mal ?) documentés en pédiatrie sont l'Oc pour la formation osseuse et le CTX sérique ou le NTX urinaire pour la résorption osseuse.

## 7. Traitement

Le traitement préventif de la déminéralisation osseuse dans la mucoviscidose nécessite la prise en charge de tous les aspects de la maladie, notamment le maintien d'une bonne fonction respiratoire et le traitement des surinfections bronchiques, un apport calcique optimal et une activité physique en charge régulière.

### 7.1. Vitamine D

Le traitement au long cours repose sur l'administration quotidienne de vitamine D. Il est insuffisant en cas d'insuffisance vitaminique D ou de déficit osseux avéré. Plusieurs stratégies peuvent être alors proposées.

L'administration à forte dose quotidienne par voie orale (de l'ordre de 2000 UI/j) ou intramusculaire (500 000 UI) n'induit pas une augmentation de la 25(OH)vitD [1]. L'association au calcium oral ne majore pas l'effet. Chez des adultes non déficitaires ayant une déminéralisation osseuse en dessous de  $-1$  DS, l'administration quotidienne de 1600 UI de vitamine D<sub>3</sub> et de 1 g de calcium ne ralentit que faiblement la perte osseuse par rapport au groupe témoin qui recevait une supplémentation habituelle de 900 UI [1].

Les doses de charge de vitamine D<sub>2</sub> 1 à 2 fois par semaine pendant 8 semaines, à la dose de 1000 à 5000 UI chez l'enfant de moins de 5 ans ; 5000 à 12 000 UI chez l'enfant de plus de 5 ans et 50 000 UI chez l'adulte sont en cours d'évaluation. Une première étude ne montre pas d'efficacité [39]. D'autres approches sont discutées : plus fortes doses ou traitement plus prolongé (50 000 UI/j sur 30 j, injection intramusculaire et surtout administration de composés plus polaires  $-25$ (OH)vitD,  $1,25$ (OH)<sub>2</sub>vitD – afin de favoriser l'absorption intestinale [1,39]. À titre d'exemple, la 25(OH)vitD (0,7 gamma/kg/j en association à 1 g de calcium) augmente la minéralisation osseuse par rapport à un groupe témoin traité par calcium seul. La  $1,25$ (OH)<sub>2</sub>vitD, à la posologie de 0,5 gammas 2/j pendant 14 j, diminue le taux sérique de PTH et l'excrétion des marqueurs de résorption (Ntx) mais



n'augmente pas la formation de 25(OH)vitD. Il ne semble pas y avoir d'effet secondaire à type de hypercalcémie ou hypercalciurie. Enfin, la puvathérapie pourrait être un traitement d'appoint mais reste très discutée du fait d'un potentiel cancérogène non négligeable.

## 7.2. Vitamine K

La substitution en vitamine K se justifie d'un point de vue théorique. La seule étude publiée à ce jour montre une augmentation du taux sérique d'ostéocalcine carboxylée et des taux de PTH, mais pas d'amélioration de la minéralisation osseuse [42].

## 7.3. Biphosphonates

Les biphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate qui est un inhibiteur naturel de la résorption osseuse. Une fois fixés aux cristaux d'hydroxyapatite de la structure minérale osseuse dont ils augmentent la résistance, ils diminuent l'activité et la durée de vie des ostéoclastes [54]. Leur utilisation est large chez l'adulte dans la maladie de Paget, les douleurs osseuses néoplasiques et chez l'enfant pour les hypercalcémies et ostéogenèse imparfaites. Dans la mucoviscidose, leur indication est très discutée, compte tenu de l'absence de preuves histologiques claires de l'hyperrésorption. Néanmoins, une étude très récente [44] a montré, en contexte de surinfection pulmonaire, un pourcentage anormalement élevé du taux circulant des précurseurs des ostéoclastes ainsi qu'une capacité augmentée de leur capacité d'activation, ce qui est en faveur de leur utilisation.

L'expérience dans la mucoviscidose des traitements par inhibiteurs de la résorption osseuse par voie veineuse et maintenant orale est encore limitée. Plusieurs études ont été menées chez l'adulte. Le Pamidronate® intraveineuse à la posologie de 30 mg/j tous les 3 mois, chez des sujets ayant un T-score inférieur à -2 montre un gain significatif par rapport à un groupe témoin traité par calcium et vitamine D seul [1]. Le gain est également net chez des sujets transplantés après 2 ans de traitement [55]. Une étude récente, non encore publiée, avec le zolédronate chez des patients douloureux montre la réduction des symptômes et du taux des C-télopeptides. L'utilisation des biphosphonates intraveineuse est toutefois limitée du fait d'effets secondaires à type de douleur osseuse ou de syndrome grippal peut être lié à la libération en excès de TNF-alpha. Les corticoïdes limitent cet effet secondaire s'ils sont prescrits avant et pendant l'administration de Pamidronate®. Les biphosphonates oraux, comme l'Étidronate® ou l'Alendronate® [19] sont également

efficaces avec un gain au niveau du rachis de 5 % (3) et de 3 % (3) au niveau du fémur après 1 an de traitement. Les formes orales peuvent toutefois entraîner des troubles digestifs à type d'épigastralgies, diarrhée, voire des ulcérations œsophagiennes chez les patients ayant un reflux gastroœsophagien. Elles doivent donc être prises à distance des repas. Il faut être vigilant sur l'éventualité de troubles du remodelage osseux lors de l'utilisation au long cours. Certains patients traités au long cours par Étidronate® ou Pamidronate® développent des ostéomalacies. Chez l'enfant, des fragilisations osseuses analogues mimant l'ostéopétrose sont rapportées.

## 7.4. Agents anaboliques

L'hormone de croissance est un agent anabolisant favorisant la croissance et l'accroissement de la masse maigre. Sous ce traitement, la masse osseuse augmente également de façon significative et la puberté se normalise [1]. Les mécanismes évoqués sont la diminution du catabolisme protéique, l'augmentation de la masse maigre, l'optimisation du pic de masse osseuse et la diminution du taux des cytokines activant les ostéoclastes. IgF-1 recombinante humaine et la déhydroépiandrosterone permettent l'augmentation de l'ostéosynthèse sans augmentation de la résorption. L'administration de doses intermittentes de tériparatide ou PTH recombinante humaine (uniquement autorisée chez l'adulte), qui accélère la maturation des précurseurs des ostéoblastes et active l'immunoglobuline F-1, les anticytokines, comme l'infliximab et l'étanercept, constituent une autre voie de recherche.

# 8. Recommandations du groupe de travail pour la prévention et la prise en charge de la déminéralisation osseuse des patients atteints de mucoviscidose

## 8.1. Étude de la minéralisation osseuse

Elle se fait par densitométrie osseuse. Le contrôle qualité de ces appareils est une obligation légale depuis avril 2005 et doit être réalisé par un organisme agréé (Amtech, Socotec, à titre d'exemple). Les valeurs de référence doivent être établies sur l'appareil utilisé à partir des caractéristiques de la population locale. Pour les enfants, les normes doivent être ajustées sur l'âge statural ou l'âge osseux et pondérées sur le stade pubertaire.

Chez l'enfant, l'examen est recommandé à partir de 8 ans tous les 2 ans si le Z-score est au dessus de -1, tous les ans si le

Z-score est en dessous de  $-1$ . Le rachis lombaire doit être évalué de préférence.

Chez l'adulte, l'examen est recommandé tous les 5 ans si le T-score est au dessus de  $-1$ , tous les 2 ans s'il est compris entre  $-1$  et  $-2$ ; tous les ans s'il est en dessous de  $-2$ . Une radio du rachis doit être effectuée en cas de diminution de taille.

## 8.2. Bilan biologique annuel

### 8.2.1. Bilan phosphocalcique et vitaminique D

Le bilan phosphocalcique et vitaminique D révèle les suivants :

- calcémie corrigée sur l'albumine et phosphorémie à jeun le matin. Si le patient a une nutrition entérale nocturne, celle-ci doit être annulée la veille du bilan ;
- calcium, créatinine, sodium urinaires en conditions standardisées sur la deuxième miction du matin, à jeun, après élimination des urines de la nuit. Ces dosages permettent de calculer le rapport calcium/créatinine urinaire (normalement compris entre 0,1 et 0,5) et de repérer une hypercalciurie induite par une hypernatrurie ;
- 25(OH)vit D et 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD, PTH ; on vise une concentration sérique de 25(OH)vitD entre 30 et 60 ng/ml (78 à 156 nmol/ml). Le suivi sous vitamine D doit tenir compte de la forme administrée : vitamine D<sub>2</sub> ou vitamine D<sub>3</sub> car les trousseaux de dosages sont spécifiques du métabolite ;
- ponctuellement et en fonction des résultats du bilan habituel pourront être indiqués un dosage de la magnésémie ou une évaluation du taux de réabsorption des phosphates (TRP).

### 8.2.2. Marqueurs osseux

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, il est recommandé de mesurer une fois par an un marqueur de la formation osseuse (Oc) et un marqueur de la résorption osseuse (CTX sérique). Les normes ont été validées chez l'enfant en fonction du stade pubertaire [54]. Comme pour les autres paramètres biologiques, en particulier ceux du bilan phosphocalcique, les prélèvements doivent être réalisés le matin à jeun.

## 8.3. Recommandations hygiéno-diététiques et médicamenteuses

Une attention particulière doit être portée à l'état nutritionnel avec maintien d'un poids idéal pour la taille supérieur à 85 %. Il faut contrôler le niveau d'apport protéique et calorique en fonction des recommandations pour l'âge et la maladie. Une activité physique en charge (bénéficiant de la force de gravité) est recommandée, à raison de 3/4 d'heure

3 fois par semaine au minimum. Les traitements par corticoïdes, y compris inhalés, doivent être évités si possible.

### 8.3.1. Apport calcique

L'apport minimum de calcium élément est de 500 mg/j chez l'enfant de moins de 3 ans, 800 mg entre 3 et 8 ans, 800 à 1000 mg entre 8 et 10 ans, 1200 à 1500 mg de calcium/j entre 10 et 18 ans et 1200 mg chez l'adulte. On peut s'aider des eaux riches en calcium (Contrex, Hépar et Courmayeur) et des préparations commerciales.

### 8.3.2. Vitamine D

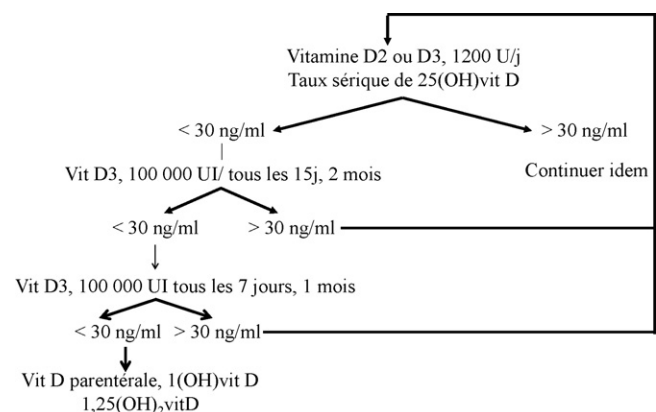
La vitamine D<sub>2</sub> est recommandée à la dose quotidienne de 400–600 UI/j chez le nourrisson, 800 à 1200 UI/j et chez l'enfant de plus de 1 an. Cette modalité d'administration peut être remplacée par 50 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> 1 fois par mois, ou 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les trimestres. En cas de taux sérique de 25(OH)vitD bas malgré ce traitement, il est conseillé d'augmenter la dose à 2000 unités quotidiennes et si échec à un traitement de charge avec la formulation UVdose<sup>®</sup> selon le schéma de la *fig. 1*.

### 8.3.3. Vitamine K

Une supplémentation de 0,5 mg/j ou 10 mg par semaine de vitamine K est conseillée de façon préventive. En cas de déminéralisation, une supplémentation quotidienne de 2 mg/j est conseillée.

### 8.3.4. Puberté retardée, hypogonadisme

À partir de l'âge de 12 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon, l'absence de caractères sexuels secondaires doit être explorée sur le plan biologique. L'étude de l'âge osseux doit être



**Figure 1.** Protocole de recharge en vitamine D en cas de taux insuffisant de 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)vitD) sérique sous substitution habituelle de vitamine D. 25(OH)vitD : 25-hydroxy-vitamine D ; 1(OH)vitD : 1-hydroxyvitamine D ; 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD : dihydroxy-vitamine D.

réalisée et complétée par une échographie pelvienne chez la fille.

Un retard pubertaire patent (14 ans chez la fille, 15 ans chez le garçon) doit être l'indication d'une hormonothérapie substitutive. Les formes à application cutanée (patch, crème) ou injectable (testostérone) sont à privilégier étant donné la malabsorption digestive et l'atteinte hépatique fréquente. Le traitement doit permettre le développement complet des caractères sexuels secondaires, associé à une poussée de croissance et chez la fille l'apparition de cycles menstruels réguliers, témoins de la bonne imprégnation estrogénique.

### 8.3.5. Les biphosphonates

Ils doivent être réservés aux adultes dont la déminéralisation osseuse est sévère, avec une DMO inférieure à  $-2,5$  DS par rapport aux valeurs attendues et non améliorée par une prise en charge nutritionnelle et une supplémentation calcique et vitaminique D, en particulier lorsqu'il existe une pathologie fracturaire et/ou si l'indication d'une transplantation implique une corticothérapie. Chez l'enfant, compte tenu des incertitudes de l'effet du traitement au long cours sur le remodelage osseux, les biphosphonates doivent être réservés aux patients présentant une déminéralisation sévère et inscrits sur liste de transplantation.

## 9. Conclusion

La déminéralisation osseuse est une des complications majeures altérant la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. Des études récentes suggèrent qu'elle peut être retrouvée chez les patients présentant une atteinte pulmonaire modérée. Cela souligne la nécessité de la rechercher de façon systématique et d'avoir une prise en charge préventive.

## Références

1. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-96.
2. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109:1176-83.
3. Haworth CS, Selby PI, Webb AK, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:961-7.
4. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004;35:771-6.
5. Frangolias DD, Paré PD, Kendler DL, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2:163-70.
6. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 2004;59:149-55.
7. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, et al. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:388-96.
8. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, et al. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest* 2006;130:539-44.
9. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:80-4.
10. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, et al. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:103-11.
11. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, et al. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688-93.
12. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:951-7.
13. Salamoni F, Roulet M, Gudinchet F, et al. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child* 1996;74:314-8.
14. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, et al. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;81:235-40.
15. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, et al. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:363-8.
16. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr* 1998;133:18-27.
17. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002;57:719-23.
18. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:146-54.
19. Aris RM, Lester GE, Camaniti M, et al. Efficacy of Alendronate® in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:77-82.
20. Gronowitz E, Mellström D, Strandvik B. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004;114:435-42.
21. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:434-9.
22. Elkin SL, Vedi S, Bord S, et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1470-4.
23. Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1674-8.
24. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int* 2002;13:151-7.
25. Baroncelli GI, De Luca F, Magazzu G, et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr Res* 1997;41:397-403.
26. Greer RM, Buntain HM, Potter JM, et al. Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. *Osteoporos Int* 2003;14:404-11.
27. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, et al. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr* 2005;147:327-31.

28. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99:29-34.
29. Jin R, Hodges CA, Drumm ML, Palmert MR. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (Cftr) modulates the timing of puberty in mice. *J Med Genet* 2006;43:e29.
30. Buntain HM, Greer RM, Wong JC, et al. Pubertal development and its influence on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;41:317-22.
31. Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, et al. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2003;124:2220-8.
32. Gordon CM, Binello E, LeBoff MS, et al. Relationship between insulin-like growth factor I, dehydroepiandrosterone sulfate and proresorptive cytokines and bone density in cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006;17:783-90.
33. Gronowitz F, Mellstrom D, Strandvik B. Serum phospholipid fatty acid pattern is associated with bone mineral density in children, but not adults, with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2006;95:1159-65.
34. Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 1999;10:102-8.
35. Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, et al. Efficiency of calcium absorption is not compromised in clinically stable prepubertal and pubertal girls with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2003;78:110-6.
36. Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, et al. Endogenous fecal losses of calcium compromise calcium balance in pancreatic-insufficient girls with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;143:765-71.
37. Schulze KJ, Cutchins C, Rosenstein BJ, et al. Calcium acquisition rates do not support age-appropriate gains in total body bone mineral content in prepuberty and late puberty in girls with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006;17:731-40.
38. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin-D sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3501-4.
39. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, et al. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:212-7.
40. Brown SA, Ontjes DA, Lester GE, et al. Short-term calcitriol administration improves calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2003;14:442-9.
41. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325-31.
42. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006;165:540-5.
43. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, et al. Inflammatory related-changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:613-7.
44. Shead EF, Haworth CS, Gunn E, et al. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:306-11.
45. Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: associations between the IGF system and inflammatory cytokines. *Horm Res* 2006;66:162-8.
46. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:495-500.
47. Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur Respir J* 2005;25:9-11.
48. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis:  $\Delta F508$  mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005;25:54-61.
49. Castellani C, Malerba G, Sangalli A, et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J Cyst Fibros* 2006;5:229-35.
50. Dif F, Marty C, Baudouin C, et al. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone* 2004;35:595-603.
51. Shead EF, Haworth CSZ, Condliffe AM, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax* 2007;62:650-1.
52. Chesnoy-Marchais D, Fritsch J. Chloride current activated by cyclic AMP and parathyroid hormone in rat osteoblasts. *Pflügers Arch* 1989;415:104-14.
53. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144:253-7.
54. Koné-Paut I, Gennari JM, Retornaz K, et al. Les biphosphonates chez l'enfant : présent et avenir. *Arch Pediatr* 2002;8:836-42.
55. Ringuier B, Leboucher B, Leblanc M, et al. Efficacité des biphosphonates oraux sur la déminéralisation osseuse des patients atteints de mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2004;11:1445-9.
56. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;128:28-34.
57. Duveau E, Beringue F, Pellier I, et al. Étude de la minéralisation osseuse de patients mucoviscidosiques par absorptiométrie biphotonique à rayons X. *Arch Pediatr* 1999;6:720-4.
58. Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, et al. Bone mineral density acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2004;38:401-6.
59. Brenckmann C, Papaioannou A, Freitag A, et al. Osteoporosis in Canadian adult cystic fibrosis patients: a descriptive study. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4-13.