

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Ostéoporose et β -thalassémie

V. HALKIN (1), N. FRANCOU-LEMPEREUR (2), A. DEBRUN (3), J.-Y. REGINSTER (4)

RÉSUMÉ : Cet article relate la survenue d'une ostéoporose fracturaire majeure chez une enfant de 9 ans souffrant d'une β -thalassémie majeure. Il apparaît que les manifestations ostéoporotiques reliées à la β -thalassémie ne puissent pas être systématiquement évitées par la simple équilibration de l'affection hématologique princeps. Pour ce type de pathologie, il semble important d'instaurer, le plus rapidement possible, une surveillance osseuse régulière et de veiller à l'élimination des autres facteurs de risque d'ostéoporose. La calcitonine nasale, associant une action ostéoclastique et un effet antalgique, semble permettre de contrôler la symptomatologie clinique reliée à l'ostéoporose secondaire à la β -thalassémie.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une pathologie touchant préférentiellement la femme en phase de post-ménopause ou les sujets des deux sexes au-delà de 70 ans. Elle est inhabituelle chez l'enfant et l'adolescent. Tout comme chez l'adulte, on distingue l'ostéoporose primitive, ou idiopathique, et l'ostéoporose secondaire trouvant son origine dans diverses pathologies. Une cause rare d'ostéoporose secondaire de l'enfant est la β -thalassémie (1).

Les thalassémies constituent un groupe d'anémies héréditaires caractérisées par une anomalie de synthèse de l'hémoglobine (2) et, plus spécifiquement, par un déficit de production de chaînes β . La β -thalassémie majeure, encore appelée anémie de Cooley, en constitue le syndrome clinique le plus grave. Il se caractérise par une atteinte bilatérale des loci génétiques responsables de la synthèse des chaînes β (et parfois aussi α) de l'hémoglobine. Dans cette forme, des atteintes sévères du squelette, incluant une ostéopénie, ont été rapportées (3, 4, 5, 6). Bien qu'un traitement approprié de l'affection hématologique soit généralement considéré comme une prévention efficace des

troubles osseux (7, 8, 9), nous rapportons ici l'association d'une ostéoporose sévère et d'une β -thalassémie majeure chez une enfant née en 1977.

CAS CLINIQUE

Dans les antécédents familiaux, on note une β -thalassémie mineure chez le père et un de ses frères (mutation I VS 1-1), ainsi qu'une β -thalassémie majeure chez la fille d'un cousin germain du côté maternel. La mutation responsable de la β -thalassémie mineure n'a pas été identifiée chez la mère, mais une anomalie des haplotypes du voisinage de la mutation caractéristique de la β -thalassémie a été mise en évidence.

Après une gestation et un accouchement à terme sans problème particulier, cette enfant a présenté un ictère néonatal ayant nécessité une photothérapie pendant 5 jours. Deux mois plus tard, elle fut réhospitalisée pour stagnation pondérale et réaccentuation de l'ictère néonatal jusque-là en voie de résolution. Devant un tableau biologique caractéristique (électrophorèse de l'hémoglobine montrant une absence totale d'hémoglobine A (HbA), un taux d'hémoglobine F (HbF) de 99,3 % et une hémoglobine A2 (HbA 2) à 0,7 %), le diagnostic de β -thalassémie majeure est fortement suspecté bien que l'enfant n'ait que deux mois et demi. Après confirmation, une stratégie thérapeutique constituée de transfusions mensuelles de globules rouges est mise en place dans le but de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl permettant une croissance staturo-pondérale harmonieuse, une activité physique régulière et une diminution de l'hyperplasie médullaire.

A l'âge de 6 ans, de la desferrioxamine (Desferal®) est ajoutée (2 g/iv) à chaque transfusion concomitamment à l'administration sous-cutanée (5 fois par semaine) de 0,5 g par jour à 0,75 g par jour de cette médication. Au cours des deux années suivantes, la taille de l'enfant restera aux alentours du P10, alors que son poids va progressivement s'accroître passant du P10 au P50.

A l'âge de 7 ans, la fillette, présentant alors une hémoglobine moyenne et une ferritine stabilisée, respectivement à 12 g/dl et à 2.000 mg/ml, se plaint de douleurs récurrentes de la région interscapulaire et lombaire. A ce moment, l'observation de l'enfant permet de relever un effa-

(1) Consultante, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), Université de Liège.

(2) Département Pédiatrie, Clinique St-Joseph, Montegnée-Liège-Rocourt.

(3) Chef de Département, Service de Médecine de l'Appareil locomoteur, Clinique St-Joseph, Liège.

(4) Chargé de Cours, Service d'Epidémiologie et de Santé publique (Pr. J.Y. Reginster), Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire, Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), Université de Liège, Liège, Professeur Adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.

gement de la cyphose dorsale et une accentuation de la lordose lombaire. Un examen radiographique du rachis objective un affinement des structures corticales, un allègement diffus de la trame spongieuse et une déformation trapézoïdale à petit côté antérieur des corps vertébraux de D5 à D8. Le bilan biologique phosphocalcique ne met en évidence aucune perturbation majeure, si ce n'est une valeur de 25-OH vitamine D sérique dans la partie inférieure de la norme à 12 mg/dl. L'enfant est alors placée sous une supplémentation de cholécalférol (25.000 UI tous les 15 jours, puis mensuellement) en association avec une supplémentation de 30 ml par jour de Neocalcigenol® Forte (méthylarsine 0,5 mg, phosphate tricalcique 96,2 mg, sodium fluorure 0,5 mg/5 g). Un traitement de kinésithérapie est également mis en place de manière à renforcer la musculature paravertébrale et à corriger les troubles statiques du rachis. L'enfant est autorisée à poursuivre des cours de gymnastique et de danse de manière prudente.

Nonobstant cette prise en charge cohérente, les plaintes de l'enfant concernant ses douleurs dorso-lombaires ne cessent de s'accroître. Un contrôle radiographique réalisé un an après le précédent confirme l'accentuation des courbures vertébrales dans le plan sagittal et de la déformation des corps vertébraux. La kinésithérapie est alors intensifiée et le port d'un corset "Milwaukee" adapté à la cyphose est recommandé pour la nuit. En février 1995, devant une augmentation des besoins transfusionnels, une splénectomie est pratiquée. L'enfant nous est adressée, en octobre 1995, pour mise au point de son problème d'ostéoporose.

A ce moment, l'enfant, âgée de 9 ans, présente une obésité relative avec un poids de 31,8 kg pour une taille de 1,28 m. On note une accentuation importante des courbures vertébrales dans le plan sagittal. La flèche cervicale et la flèche lombaire mesurent 35 mm, alors que les valeurs normales pour l'âge pouvaient être inférieures à 20 mm. Dans le plan frontal, on remarque une légère scoliose lombaire sinistro-convexe avec saillie paraspinale lombaire gauche de 1 mm. Associé à ce trouble statique vertébral, il existe un déséquilibre du thorax sur le bassin de 1 cm vers la gauche.

Ces modifications statiques sont objectivées lors du bilan radiographique (fig. 1) montrant une cyphose dorsale de 55° et une lordose lombaire de 37°. La morphologie des corps vertébraux est fortement perturbée avec déformation cunéiforme majeure des corps vertébraux des corps de D5 à L1 et un aspect biconcave des corps vertébraux lombaires. L'âge osseux, cal-

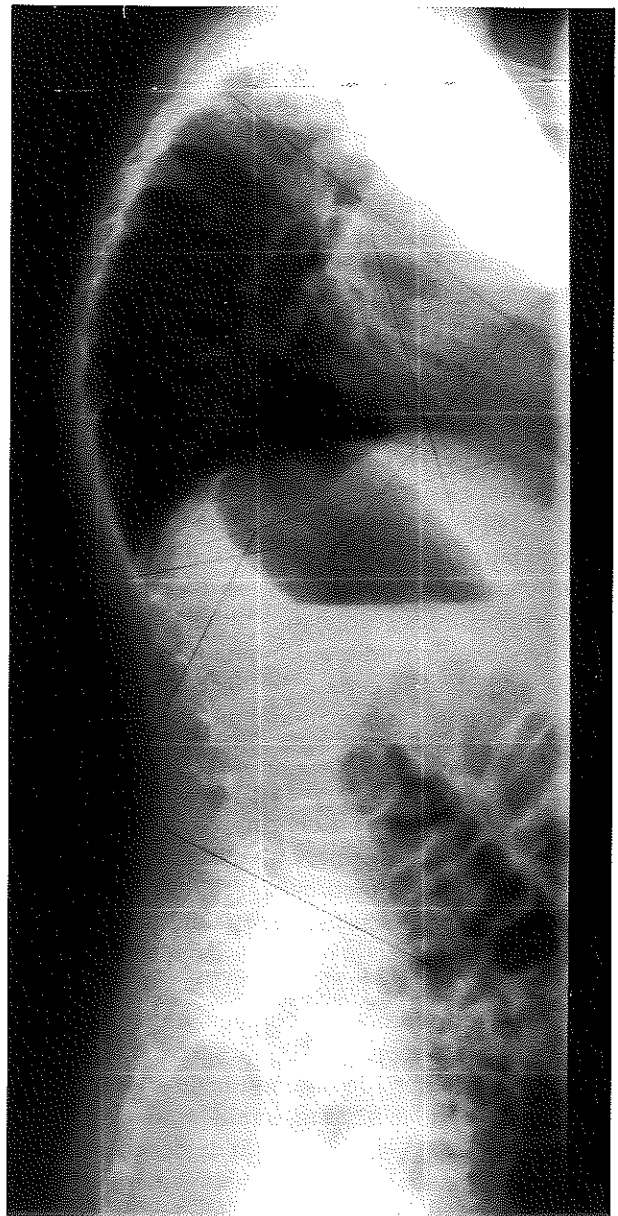


Fig. 1. Aspect radiographique de profil de la colonne dorso-lombaire de B.G. à 9 ans.

culé par la méthode de Tanner, se situe légèrement au-dessus du P50, l'indice de Risser est à 0. Un examen d'absorptiométrie biphotonique radiologique révèle une valeur de densité minérale osseuse lombaire nettement inférieure à ce que l'on peut attendre pour une enfant de cet âge (Z-score : - 4,3). Tenant compte de l'absence d'ossification de l'extrémité supérieure du fémur, une densitométrie fémorale ne peut être réalisée chez une enfant de cet âge. Sur le plan phosphocalcique, on note principalement une légère augmentation du phosphore sérique et un remodelage osseux nettement accentué comme en témoignent les valeurs, supérieures à la norme, du rapport hydroxyproline/créatinine urinaire et des isoenzymes osseux des phosphatases alcalines sériques.

DISCUSSION

La β -thalassémie majeure a été associée à de nombreuses anomalies du squelette, parmi lesquelles une ostéopénie dont les mécanismes ne sont toutefois pas complètement élucidés (10). Plusieurs hypothèses ont été évoquées. L'hyperplasie médullaire pourrait modifier la morphologie interne de l'os, entraînant un élargissement des cavités médullaires, un amincissement de l'os cortical et un remaniement anormal de l'os trabéculaire (11, 12). En analogie avec les hémochromatoses primaires, la fonction ostéoblastique pourrait être perturbée par la surcharge en fer (13, 14). Une toxicité directe de la desferrioxamine, par chélation du zinc et du cuivre (15, 16) pourrait être à l'origine d'une ostéoporose iatrogène. Enfin, un déficit d'hydroxylation du cholécalférol (17, 18) ou l'existence d'endocrinopathies secondaires telles que le diabète, l'hypoparathyroïdie et l'hypogonadisme ont été évoqués dans la genèse de l'ostéoporose reliée à cette pathologie hématologique (13).

Dans le cas présenté, la pathologie princeps a été parfaitement équilibrée grâce au traitement instauré. Bien que l'ensemble de la littérature concorde pour affirmer qu'un traitement limitant l'érythropoïèse inefficace retarde l'apparition d'altérations osseuses, cette jeune patiente présente indubitablement une ostéoporose particulièrement sévère (3, 6, 19, 20, 21). En effet, les valeurs effondrées du contenu minéral osseux vertébral (Z-score : - 4,3) mesurées dans ce cas sont inférieures à la diminution de 30 à 35 % (Z-score : -3) de densité minérale lombaire (13) ou encore aux 3 à 4 % de déficit de densité osseuse minérale radiale (6) rapportés antérieurement chez ce type de patients. Le nombre et l'importance des déformations des corps vertébraux dorsaux et lombaires confirment la gravité de l'atteinte. Aucune déformation à mettre en rapport avec une hyperplasie médullaire n'a toutefois été objectivée dans le bilan radiographique de notre patiente.

Devant l'importance de cette ostéoporose, il était important d'exclure toute autre cause possible de déminéralisation de l'enfant. Cette dernière n'a pas subi d'immobilisation prolongée, un syndrome de Turner, une homocystinurie, une maladie coeliaque ou une hémopathie maligne ont été exclues. Une ostéogenèse imparfaite ne peut être formellement écartée, en raison de l'absence d'analyses histomorphométriques, mais l'absence de fractures au niveau du squelette appendiculaire et la présentation clinique de l'ostéoporose de B.G. ne plaident pas pour ce syndrome. Les valeurs élevées des para-

mètres biologiques reflétant le remodelage osseux peuvent également être considérées comme le reflet d'un processus physiologique, tenant compte du statut gonadique et de l'âge. En effet, une accélération du renouvellement squelettique a été décrite en phase prépubertaire (22). Une désynchronisation entre des valeurs élevées de sulfate de DHEA et des valeurs basses d'insuline-like growth factor I mériterait probablement une exploration complémentaire en l'absence de normalisation dans le décours de la phase pubertaire. Enfin, il n'est pas exclu qu'une compliance relativement médiocre à la supplémentation vitamino-calcique ait pu contribuer à exacerber le processus de déperdition osseuse.

L'approche thérapeutique des ostéoporoses liées à la présence d'une β -thalassémie majeure est malheureusement limitée. Comme précédemment rappelé, une équilibration appropriée des anomalies hématologiques semble généralement considérée comme suffisante pour endiguer la survenue des complications osseuses. Dans le cas présent, tenant compte de la persistance d'une symptomatologie douloureuse et de la survenue d'épisodes fracturaires récurrents, nous avons décidé de recourir à l'administration d'un inhibiteur sélectif de la résorption ostéoclastique. Devant les risques d'ostéomalacie iatrogène, de troubles de la croissance osseuse ou d'intolérance digestive reliés à l'utilisation chronique de bisphosphonates chez une enfant de 10 ans (23), la calcitonine salmine nous est apparue comme le traitement de choix. La calcitonine permet de diminuer le niveau de résorption osseuse d'une part en réduisant l'activité des ostéoclastes différenciés, mais également en empêchant la fusion des précurseurs mononucléés des ostéoclastes, au niveau de la moelle hématopoïétique. De ce fait, la calcitonine diminue le nombre et l'activité des cellules responsables de la résorption osseuse sans interférer avec les ostéoblastes responsables de la synthèse et de la minéralisation de la matrice protéique du squelette (24, 25). En sus de cette action, nous permettant de privilégier la formation aux dépens de la résorption osseuse, la calcitonine possède également un effet antalgique dont le mécanisme n'est pas complètement élucidé mais qui semble, en grande partie, relié à une stimulation de la production endogène de β -endorphine (26). Le développement de formulations alternatives à l'administration parentérale de calcitonine permet d'éviter non seulement l'inconfort d'injections quotidiennes, difficilement acceptables par une enfant de 10 ans, mais aussi les réactions indésirables (nausées, rougeurs des

extrémités ...) fréquemment rencontrées après administration sous-cutanée ou intramusculaire et reliées à l'apparition rapide d'un pic sérique de calcitonine. La posologie de 100 UI par voie nasale, accompagnée du maintien de la supplémentation vitamino-calcique précédemment prescrite a permis d'améliorer rapidement la symptomatologie subjective. Aucun événement fracturaire nouveau n'a été enregistré au cours de la première année de traitement. L'évaluation de l'effet densitométrique devra se faire tenant compte de la sensibilité de l'équipement et, de toute façon, être interprété de manière prudente en raison des modifications physiologiques inhérentes à la survenue de la puberté.

CONCLUSION

Il apparaît que les manifestations ostéoporotiques liées à la β -thalassémie ne peuvent pas être systématiquement évitées par la simple équilibration de l'affection hématologique princeps. Pour ce type de pathologie, il semble important d'instaurer, le plus rapidement possible, une surveillance osseuse régulière et de veiller à l'élimination des autres facteurs de risque d'ostéoporose. La calcitonine nasale, associant une action ostéoclastique et un effet antalgique, semble permettre de contrôler la symptomatologie clinique reliée à l'ostéoporose secondaire à la β -thalassémie.

BIBLIOGRAPHIE

- Smith R.— Idiopathic juvenile osteoporosis : Experience of twenty-one patients. *Br Rheum*, 1995, **34**, 68-77.
- Nienhuis AW, Wolfe L.— The thalassems, in *Hematology of infancy and childhood*. Nathan DG, Oski FA Eds. W.B. Saunders Co Publ., Philadelphia, 1996, 699.
- Giurzio E, Bria M, Bisconte MG, et al.— Osteoporosis in patients affected with thalassemia : our experience. *Chir Organi Mov*, 1991, **76**, 369-374.
- Gradwick GM, Bullough PG, Bohne WH, et al.— Thalassemic osteoarthropathy. *Ann Int Med*, 1978, **88**, 494-501.
- Greenspan S, Neer R, Ridgway Ch, Klibanski A.— Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Int Med*, 1986, **104**, 777-782.
- Orvietto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY.— Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int*, 199, **50**, 397-399.
- Brook CGD, Thompson EN, Whitehouse RH.— Growth in children with thalassemia major and effect of different transfusion regimens. *Arch Dis Child*, 1969, **44**, 612.
- Kattamis C, Toulaios N, Haidas S.— Growth of children with thalassaemia : Effect of different transfusion regimens. *Arch Dis Child*, 1970, **45**, 502.
- Weiner M, Karptkin M, Hart D.— Cooley anemia : High transfusion regimen and chelation therapy, results, and perspective. *J Pediatr*, 1978, **92**, 653.
- Cooley TB, Witwer GR, Lee P.— Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in bones. *Am J Dis Child*, 1927, **34**, 347.
- Caffey J.— Cooley's anemia : a review of roentgenographic findings in the skeleton. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1957, **78**, 381-391.
- Johnston FE, Krogman WM.— Roentgen of growth in children with thalassemia major. *Ann NY Acad Sci*, 1964, **119**, 667-679.
- Anapliotou MLG, Kastanias IT, Psara P, et al.— The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major : new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol*, 1995, **42**, 279-287.
- Diamond T, Stiel D, Posen S.— Osteoporosis in hemochromatosis : iron excess, gonadal deficiency, or other factors ? *Ann Int Med*, 1989, **110**, 430-436.
- Williams BA, Morris LL, Toogood IRG, et al.— Limb deformity and metaphyseal abnormalities in thalassaemia major. *Am J Ped Hematol Oncol*, 1992, **14**, 197-201.
- Johanson NA.— Musculoskeletal problems in hemoglobinopathy. *Orthop Clin North Am*, 1990, **21**, 191-198.
- De Vernejoul MC, Girot R, Gueries J, et al.— Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1982, **54**, 276-281.
- Tsitoura S, Amarilio N, Lapatsani P, et al.— Serum 25 hydroxy vitamin D levels in thalassemia. *Arch Dis Child*, 1978, **53**, 347.
- Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, et al.— Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med*, 1981, **304**, 1470-1473.
- Scutellari P.N, Orzincolo C, Franceschini F, et al.— Talassemia oggi, Evoluzione radiologica delle lesioni al cranio ed alla mano, in rapporto alla terapia trasfusionale. *Radiol Med*, 1988, **76**, 399-404.
- Scutellari PN, Orzincolo C, Franceschini F, Bagni B.— The radiographic appearances following adequate transfusion in β -thalassaemia. *Skeletal Radiol*, 1989, **17**, 545-550.
- Reginster J.Y.— Calcitonin : effect on bone mass and fracture rates. *Am J Med*, 1991, **91**, S5B, 19-22.
- Reginster J.Y.— Les bisphosphonates. *Rev Med Liege*, 1996, **51**, 116-119.
- Reginster JY.— Calcitonin for Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med*, 1993, **95**, S5A,44-47.
- Reginster JY.— La calcitonine. *Rev Med Liege*, 1996, **51**, 120-122.
- Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique : traitement prophylactique*. Masson Eds, Paris, 1993.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire, CHU Centre-Ville, Polycliniques L. Bruhl, Quai Godefroid Kurth 45, 4020 Liège.