

## 9

## Déterminisme génétique

Il apparaît clairement aujourd'hui que les facteurs génétiques sont prépondérants pour l'acquisition du pic de masse osseuse (Pocock et coll., 1987 ; Dequeker et coll., 1987 ; Seeman et coll., 1989).

Leur influence sur le pic de masse osseuse a été démontrée par des études faisant appel à l'évaluation de la masse osseuse dans des familles, et en particulier chez des jumeaux. Seeman et coll. (1989) ont ainsi montré que la masse osseuse (mesurée par absorptiométrie biphotonique au niveau des sites principaux de fractures) des femmes non ménopausées dont les mères présentent une ostéoporose post-ménopausique est de 5 à 7 % plus faible que celle des femmes non ménopausées dont les mères n'ont pas d'ostéoporose post-ménopausique, ce qui suggère l'existence d'un facteur génétique dans l'acquisition du pic de masse osseuse.

Les études réalisées chez des jumeaux consistent à comparer la variance de la masse osseuse de paires de jumeaux homozygotes (MZ) à celle de jumeaux hétérozygotes (DZ). Cette analyse repose sur le fait que la variabilité de la masse osseuse entre les jumeaux homozygotes, c'est-à-dire génétiquement identiques, est due à des facteurs environnementaux alors que celle des jumeaux hétérozygotes est aussi influencée par des facteurs génétiques. Il existe plusieurs méthodes statistiques permettant d'estimer « l'héritabilité » de la masse osseuse, c'est-à-dire le pourcentage de la variance individuelle qui peut être expliquée par les facteurs génétiques.

La méthode la plus utilisée consiste à comparer le coefficient de corrélation intra-paire de la masse osseuse des jumeaux homozygotes ( $r_{MZ}$ ) à celui des jumeaux hétérozygotes ( $r_{DZ}$ ). Si  $r_{MZ}$  (qui n'est affecté que par des facteurs environnementaux) est significativement plus élevé que  $r_{DZ}$  (influencé non seulement par des facteurs environnementaux, mais aussi par des facteurs génétiques), le caractère étudié est au moins en partie génétiquement déterminé. « L'héritabilité » ( $h^2$ ) peut alors être estimée par la formule  $h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$  proposée par Falconer (1964). Par ce type d'analyse, Pocock et coll. (1987) ont ainsi montré qu'environ 80 à 90 % de la variabilité du pic de masse osseuse lombaire s'explique par des facteurs génétiques. De même, un fort déterminisme génétique du pic de masse osseuse a pu être mis en évidence au niveau du poignet et du col du fémur (Pocock et coll., 1987 ; Slemenda et coll., 1991 ; Dequeker et coll., 1987).

L'acquisition du pic de masse osseuse pendant la période de croissance et son maintien chez la femme non ménopausée résultent de la résorption osseuse par les ostéoclastes et de l'ostéoformation par les ostéoblastes, c'est-à-dire du remodelage osseux. Cette observation laisse supposer que le déterminisme du pic de masse osseuse provient d'un déterminisme situé en amont, au niveau du remodelage osseux. Cette donnée explique que les auteurs se soient alors intéressés au déterminisme génétique du remodelage osseux chez les enfants et les femmes non ménopausées.

### **Marqueurs génétiquement déterminés de l'ostéoformation**

Les marqueurs biochimiques, molécules libérées dans la circulation sanguine puis excrétées, constituent des indices sensibles de la formation et de la résorption osseuse (cf. Chapitre 5).

L'ostéocalcine, produit dont la synthèse est réalisée par les ostéoblastes, constitue un marqueur spécifique de l'ostéoformation. Dans une population de jumeaux composée dans sa majorité de femmes non ménopausées, Kelly et coll. (1991) ont montré que le coefficient de corrélation intra-paire des taux circulants d'ostéocalcine chez les jumeaux homozygotes ( $r_{MZ}$ ) était significativement plus élevé que celui des jumeaux hétérozygotes ( $r_{DZ}$ ) et donc, que la concentration d'ostéocalcine était génétiquement déterminée. Très récemment, Tokita et coll. (1994) ont aussi montré que les concentrations circulantes du propeptide d'extension du collagène de type I (PICP), marqueur de la synthèse du collagène de type I (constituant protéique principal de la matrice extracellulaire osseuse), étaient elles aussi génétiquement déterminées chez les femmes adultes.

Dans ces deux études, les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse auxquels il a été fait appel n'étaient pas spécifiques du tissu osseux. Ainsi aucune conclusion n'a pu être apportée quant au déterminisme génétique de la résorption osseuse. Depuis, ces deux études utilisaient deux marqueurs biochimiques de la résorption osseuse différents et obtenaient des résultats contradictoires. Par ailleurs, toujours dans ces mêmes travaux, les jumeaux dont les taux circulants d'ostéocalcine ou de PICP étaient les plus élevés avaient une masse osseuse plus faible que les jumeaux dont les taux de ce marqueur biochimique étaient plus faibles. Cette observation suggérait l'existence d'un lien direct entre le déterminisme génétique du remodelage osseux et celui du pic de masse osseuse.

Ainsi, une influence génétique sur le remodelage osseux (du moins pour l'ostéoformation) et par conséquent, sur le pic de masse osseuse était démontrée. Il restait à découvrir quelles étaient les bases moléculaires de ce déterminisme génétique.

## Polymorphisme du gène du vdr : base moléculaire du déterminisme génétique

L'ostéocalcine étant un marqueur spécifique de l'ostéof ormation synthétisé et sécrété exclusivement par les ostéoblastes, sa concentration circulante étant également génétiquement déterminée chez les femmes non ménopausées, les recherches se sont tout naturellement portées sur l'étude des bases moléculaires pouvant expliquer la variabilité inter-individuelle des taux d'ostéocalcine.

L'approche la plus logique pour mettre en évidence ces mécanismes moléculaires était d'étudier les facteurs de régulation de la synthèse d'ostéocalcine. La 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, hormone stéroïde, est le principal élément régulateur de la synthèse d'ostéocalcine in vitro et in vivo. Cette hormone exerce son action en se fixant sur son récepteur intracellulaire, le VDR ou *Vitamin D receptor*. Le complexe VDR-1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> va alors agir directement au niveau de la région promotrice du gène de l'ostéocalcine pour stimuler sa synthèse.

Le complexe 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>-VDR joue un rôle clef dans le métabolisme osseux en influençant la minéralisation puisqu'il régule l'absorption intestinale de calcium, la rétention rénale de phosphate et plus indirectement, la sécrétion de PTH (autre hormone intervenant directement dans la régulation du métabolisme phosphocalcique).

Par ailleurs, la 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> apparaît comme une hormone essentielle de la différenciation cellulaire, non seulement dans le tissu osseux, mais dans de nombreux systèmes (lignées hématopoïétiques, épiderme, glande mammaire...). Des mutations ponctuelles du gène du VDR sont connues pour affecter profondément le métabolisme osseux.

Pour toutes les raisons invoquées ci-dessus, le complexe 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>-VDR constituait un candidat de choix comme base moléculaire du déterminisme génétique du taux d'ostéocalcine et du remodelage osseux. Morrison et coll. (1995) ont montré qu'un polymorphisme du gène du récepteur de la 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (VDR) permettrait d'expliquer en grande partie la variabilité inter-individuelle des taux d'ostéocalcine observés dans une population d'hommes et de femmes.

Les polymorphismes génétiques correspondent à des variations de séquences nucléotidiques d'un locus donné entre des individus d'une même espèce. Ces variations constituent la base moléculaire de la diversité phénotypique intra-spécifique des individus. En appariant les sujets en fonction de leur sérotype VDR, on réduisait ainsi fortement les variations inter-individuelles d'ostéocalcine.

Il restait alors à déterminer si le polymorphisme du gène du VDR était prédictif non seulement des taux d'ostéocalcine, mais aussi directement

du pic de masse osseuse. Très récemment, Morisson et coll. (1994) ont montré que, dans une population de 250 jumeaux, le génotype du VDR était prédictif de la masse osseuse au niveau de la colonne lombaire et du fémur. Grâce à l'identification de deux des allèles du gène du VDR (appelés B et b, où B signifie absence et b, présence du site de restriction *Bsm*-I), ils ont alors démontré que les jumeaux homozygotes (b/b) avaient une densité osseuse significativement plus importante que les jumeaux hétérozygotes (b/B). Cette dernière était également plus élevée que celle des individus homozygotes (B/B). Ces résultats ont été confirmés par la suite dans une population de femmes australiennes normales chez lesquelles le polymorphisme du gène du VDR est prédictif de la masse osseuse vertébrale et fémorale.

La différence de densité entre les homozygotes B/B et b/b était d'1 écart-type chez les jumeaux et atteignait 0,5 à 0,75 écart-type dans la population générale. Chez les femmes en post-ménopause, la droite de régression de la densité osseuse en fonction de l'âge montre que le seuil fracturaire (défini par le pic de masse osseuse - 2 écarts-types) est atteint dix-huit ans après la ménopause chez les homozygotes B/B et vingt-neuf ans après la ménopause chez les homozygotes b/b. Ces constatations ont amené les auteurs australiens à formuler l'hypothèse que les sujets b/b sont protégés contre le risque de développer une ostéoporose.

En revanche, quelques mois plus tard, Hustmyer et coll. (1994) devaient démontrer l'absence de toute relation entre le polymorphisme du gène du VDR et la densité osseuse de jumeaux homozygotes et hétérozygotes d'une population américaine. Depuis, certaines études ont confirmé les résultats obtenus par l'équipe australienne. A l'inverse, d'autres ont confirmé les résultats de l'étude américaine. Malgré une distribution des allèles similaires à celle notée dans la population australienne, Garnero et coll. (1995) n'ont pas retrouvé, au sein de la cohorte OFELY, d'association entre le polymorphisme du gène du VDR (étudié avec les trois enzymes de restriction) et la densité osseuse mesurée à de nombreux sites (colonne lombaire, col fémoral, radius, corps entier) dans une population de près de 200 femmes saines non ménopausées (Garnero et coll., 1995). Dans cette population, le polymorphisme du gène du VDR n'était pas associé au remodelage osseux évalué par une batterie de marqueurs de la formation et de la résorption osseuses.

Une dernière hypothèse émise récemment concerne un lien possible entre le polymorphisme du gène du VDR et la perte osseuse évaluée longitudinalement par densitométrie répétée (Ferrari et coll., 1995). Cependant ces résultats n'ont pu être confirmés dans une étude portant sur 270 femmes ménopausées dont la perte osseuse a été évaluée par trois densitométries réalisées sur deux ans.

**En conclusion**

- Il existe indiscutablement un déterminisme génétique majeur du pic de masse osseuse, mais celui-ci a probablement été surestimé dans les études effectuées chez les jumeaux, peut-être en raison d'une influence plus forte des facteurs environnementaux chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes. Les études effectuées dans ce type de population suggèrent que 80 % du pic de masse osseuse est sous déterminisme génétique, alors que celles effectuées chez parents-enfants chiffrent le rôle de l'hérédité à 50 % environ.
- Une influence génétique sur la vitesse de perte osseuse n'a jamais été véritablement démontrée. Toutefois, l'influence du déterminisme génétique de la masse osseuse semble nettement moins importante chez les sujets âgés que chez les femmes jeunes, suggérant ainsi l'influence limitée du déterminisme génétique après la ménopause.
- Il est actuellement impossible d'expliquer les discordances des résultats concernant le lien entre la masse osseuse et le gène du récepteur à la vitamine D (VDR). Plusieurs raisons peuvent être évoquées : certaines études n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour tirer des conclusions (erreur de type I ou de type II). ; l'ostéoporose est probablement une maladie polygénique, le gène du VDR ne suffisant peut-être pas à expliquer à lui seul « l'héritabilité » de la masse osseuse. Ainsi, dans une population de patients présentant une ostéoporose, un polymorphisme du gène du TGF $\beta$  a été mis en évidence ; enfin, les discordances des résultats obtenus dans différentes populations pourraient s'expliquer si le gène du VDR était en déséquilibre avec un autre gène impliqué dans le remodelage osseux, c'est-à-dire situé à proximité du gène du VDR dans certaines populations (comme chez les Australiens), mais pas dans d'autres.

Les travaux sur le gène du VDR ont initié de nombreuses recherches qui conduiront probablement à découvrir d'autres gènes impliqués dans la genèse de l'ostéoporose.

**BIBLIOGRAPHIE**

DELMAS PD, MORITA R. Éditorial *Bone* 1995

DEQUECKER J, NIJS J, VERSTRAETEN A, GEUSENS P, GEVERS G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius : a twin study. *Bone* 1987, **8** : 207-9

FERRARI S, RIZZOLI R, CHEVALLEY D, SLOSMAN D, EISMAN JA, BONJOUR JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and change in lumbar spine bone mineral density. *Lancet* 1995, **345** : 423-424

GALLAGHER JC, GOLDAR D, KINYAMUN H, FANNON P. Vitamin D receptor genotypes in type I osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : S143

- GARNERO P, BOREL O, SORNAY-RENDU E, ARLLOT M, DELMAS PD. Vitamin D receptor gene polymorphism do not predict pic bone mass, postmenopausal bone loss and bone turnover. The OFELY study. Abstract. ASBMR Meeting 1995, *J Bone Miner Res* 1995
- HUSTMYER FG, PEACOCK M, HUI S, JOHNSTON CC, CHRISTIAN J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994, **94** : 2130-2134
- KELLY PJ, HOPPER JL, MACSKILL GT, POCOCK NA, SAMBROOK PN, EISMAN JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 808-813
- MELHUS H, HINDMARK A, AMER S, WILEN B, LINDH E, LJUNGHALL. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994, **344** : 949-950
- MORRISON NA, QI JC, TOKITA A et coll. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994, **367** : 284-287
- MORRISON NA, JIANG Q, TOKITA A, SAMBROOK P, KELLY P, EISMAN JA. Genetic susceptibility and resistance to osteoporosis and vitamin D receptor gene. *Bone* 1995, **16** : 83S
- POCOCK NA, EISMAN JA, HOPPER JL, YEATES PN, SAMBROOK PN, EBERT S. Genetic determinants of bone mass in adults : a twin study. *J Clin Invest* 1987, **80** : 707-10
- SEEMAN E, HOPPER JL, BACH LA et coll. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989, **320** : 554-558
- SLEMENDA CW, CHRISTIAN JC, WILLIAMS CJ, NORTON JA, JOHNSTON JRC. Genetic determinants of bone mass in adult women : a reevaluation of the twin model and potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991, **6** : 561-567
- SPECTOR TD, KEEN RW, ARDEN NK et coll. Vitamin D receptor gene (VDR) alleles and bone density in postmenopausal women : a UK study. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : S143
- TOKITA A, KELLY PJ, NGUYEN TV et coll. Genetic influences on type I collagen synthesis and degradation : further evidence for genetic regulation of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 1461-1466
- YAMAGATA Z, MIYAMURA T, LIJIMA S et coll. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy japanese women. *Lancet* 1994, **344** : 1027