



**HAL**  
open science

# Évaluation du retentissement osseux de la maladie de Cushing par l’outil Trabecular Bone Score

Amandine Boisson

► **To cite this version:**

Amandine Boisson. Évaluation du retentissement osseux de la maladie de Cushing par l’outil Trabecular Bone Score. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01166307

**HAL Id: dumas-01166307**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01166307v1>**

Submitted on 22 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**  
**UFR DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2015

Thèse n°3020

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Amandine BOISSON**

Née le 02 avril 1985 à Reims (Marne)

Le 28 avril 2015

**ÉVALUATION DU RETENTISSEMENT OSSEUX  
DE LA MALADIE DE CUSHING PAR L'OUTIL  
TRABECULAR BONE SCORE**

**Directeur de thèse :**

Madame le Docteur Nadia MEHSEN-CETRE

**Rapporteur :**

Monsieur le Professeur Christian ROUX

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur SCHAEVERBEKE Thierry.....Président du jury  
Monsieur le Professeur BANNWARTH Bernard.....Juge  
Monsieur le Professeur TABARIN Antoine.....Juge  
Madame le Docteur BRIOT Karine.....Juge  
Monsieur le Docteur WINZENRIETH Renaud.....Juge  
Madame le Docteur MEHSEN-CETRE Nadia.....Juge



# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>Partie 1 : INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>1. LA MALADIE DE CUSHING (MC).....</b>	<b>10</b>
1.1. Les causes d'hypercortisolisme chronique.....	10
1.2. Nosologie de la MC, épidémiologie et santé publique.....	11
1.3. La pathologie osseuse associée : l'ostéoporose cortico-induite (OCI).....	11
1.3.1. Données de physiopathologie.....	11
1.3.2. Données cliniques.....	13
1.3.3. Données densitométriques.....	15
<b>2. L'outil TBS (Trabecular Bone Score) utilisé dans l'ostéoporose.....</b>	<b>18</b>
2.1. L'ostéoporose : généralités, rappels et définition.....	18
2.2. Outils d'évaluation de la microarchitecture osseuse.....	21
2.3. Le TBS.....	22
2.3.1. La technologie TBS.....	22
2.3.2. Avantages et utilité de l'outil TBS.....	23
2.3.3. Les Courbes de normalité du TBS.....	25
2.3.4. Le TBS dans l'ostéoporose post-ménopausique.....	27
2.3.5. Le TBS dans l'ostéoporose secondaire.....	28
2.3.5.1. Le TBS dans les pathologies et traitements responsables d'ostéoporose secondaire.....	28
2.3.5.2. Le TBS dans les hypercortisolismes : exogène et endogène.....	33
<b>Partie 2 : L'ÉTUDE CLINIQUE.....</b>	<b>37</b>
<b>1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>37</b>
1.1. Objectif principal.....	37
1.2. Objectifs secondaires.....	37
<b>2. PATIENTS ET MÉTHODES.....</b>	<b>38</b>
2.1. Schéma de l'étude.....	38
2.2. Population.....	38
2.2.1. Inclusion.....	38
2.2.2. Exclusion.....	39
2.3. Méthodes.....	40
2.3.1. Recueil des données.....	40
2.3.1.1. Cliniques.....	40
2.3.1.2. Biologiques.....	41
2.3.1.3. Densitométriques.....	42
2.3.1.4. TBS.....	42
2.4. Analyses statistiques.....	43
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>44</b>
3.1. Population étudiée.....	44
3.1.1. Effectif de l'échantillon.....	44

3.1.2. Caractéristiques cliniques à T0.....	45
3.1.3. Caractéristiques biologiques à T0.....	45
3.1.4. Valeurs de la DMO et du TBS de notre échantillon à T0.....	48
3.2. Analyses statistiques.....	49
3.2.1. DMO et TBS dans la MC versus (vs) courbes de référence à T0.....	49
3.2.2. DMO et TBS des hommes vs femmes en hypercortisolisme à T0.....	50
3.2.3. DMO et TBS en fonction du statut de la MC à T0.....	52
3.2.4. DMO et TBS des patients fracturés vs non fracturés à T0.....	54
3.2.5. Données du suivi de la DMO et TBS : étude longitudinale.....	56
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>57</b>
4.1. Analyse des résultats.....	57
4.1.1. Population de notre étude.....	57
4.1.2. Impact de la MC sur la DMO et le TBS dans notre échantillon total.....	57
4.1.3. Impact du genre sur le TBS dans la MC.....	58
4.1.4. Impact du statut de la maladie sur le TBS.....	59
4.1.5. Impact de la présence de fracture sur le TBS dans la MC.....	60
4.1.6. Evolution du TBS dans la MC après traitement chirurgical.....	61
4.2. Limites de l'étude.....	62
4.3. Perspectives.....	63
 <b>Partie 3 : CONCLUSION.....</b>	 <b>65</b>
 <b>ABSTRACT.....</b>	 <b>66</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	 <b>67</b>
 <b>ANNEXES.....</b>	 <b>77</b>
Annexe 1 : Le TBS : technique.....	77
Annexe 2 : Le TBS : de l'image DXA aux valeurs de TBS.....	78
Annexe 3 : Le TBS : de l'image DXA à la trabéculographie et trabéculométrie.....	78
Annexe 4 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes françaises.....	79
Annexe 5 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes blanches Américaines.....	79
Annexe 6 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes japonaises.....	80
Annexe 7 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes et hommes Hispaniques mexicains.....	80
Annexe 8 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte d'hommes européens.....	81
Annexe 9 : Évaluation du TBS dans la prédiction du risque de fracture : études cas/témoins.....	82
Annexe 10 : Évaluation du TBS dans la prédiction du risque de fracture : études prospectives.....	83
Annexe 11 : Évaluation de l'évolution du TBS sous différents traitements médicamenteux.....	84
Abréviations des annexes 9, 10 et 11.....	85

# **REMERCIEMENTS**

Au président du Jury,

## **Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE**

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement, de vos visites, votre disponibilité, votre écoute, votre gentillesse et votre confiance. Je suis ravie de continuer mon apprentissage pendant encore deux années à vos côtés. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À mes juges,

## **Monsieur le Professeur Bernard BANNWARTH**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail. Merci de votre gentillesse, votre culture médicale et générale que vous nous faites partager ainsi que toutes ces agréables visites comblées d'humour et de sérieux à la fois. Je suis ravie de poursuivre mon apprentissage deux années complémentaires avec vous.

## **Monsieur le Professeur Antoine TABARIN**

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour vos conseils avisés qui m'ont aidé à élaborer ce travail collégial. Vous avez été disponible et avez répondu à mes attentes. Je vous en remercie.

## **Madame le Docteur Nadia MEHSEN, Directrice de thèse**

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir aidé à le mener à terme. Merci pour ton encadrement, ton esprit de synthèse et la clarté de tes explications et conseils. Merci aussi pour ta disponibilité sans faille. J'espère avoir été à la hauteur de tes espérances.

## **Monsieur le Docteur Renaud WINZENRIETH**

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Je te suis très reconnaissante pour ton aide précieuse et essentielle dans la conception de cette étude, et sans laquelle je n'aurais pu avancer. Ton efficacité, ta disponibilité, et ta gentillesse m'ont sincèrement touchée.

## **Madame le Docteur Karine BRIOT**

Je suis très fière que vous ayez accepté de faire partie du jury et je vous en remercie. Vous êtes membre honorable du groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses (GRIO). L'enseignement de votre DIU m'a fait apprécier une toute autre facette de notre spécialité. Vous m'avez donné l'envie de travailler sur ce sujet. Vous m'avez également apporté de précieux conseils. Je vous en remercie.

À mon rapporteur,

**Monsieur le Professeur Christian ROUX**

En tant qu'ancien président, et membre actif du GRIO, vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être mon rapporteur de thèse. J'en suis très honorée et je vous en remercie.

Au service de rhumatologie de Bordeaux,

**Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ**

J'ai eu le plaisir de travailler à tes côtés en rhumatologie. Tu m'as aidé à prendre confiance en moi. Tes points de vues, ta patience et tes conseils m'ont beaucoup apporté. Merci de ta gentillesse également et ta disponibilité.

**Monsieur le Docteur Nicolas POURSAÇ**

Tu m'as appris à avoir confiance en moi et à raisonner, tu as été très patient et pédagogue. J'admire ton efficacité, ta droiture, et ta persévérance. Tu m'as beaucoup appris et je suis ravie de travailler deux années de plus à tes côtés, tu as encore tellement de choses à m'apprendre, notamment en échographie.

**Madame le Docteur Marie-Elise TRUCHETET**

J'ai eu le plaisir de travailler à tes côtés tout au long de ma formation d'interne. Tu m'as aidé à avoir un regard plus théorique sur la prise en charge des patients.

**Thomas BARNETCHE,**

Merci pour ta bonne humeur, et ton aide pour la réalisation de mon Mémoire.

**À mes co-internes,**

Sans qui ces journées à l'hôpital n'auraient pas été si agréables (et oui! Le travail ça peut être autre chose que du travail...) :

Jenifer, « la Fouret » si drôle et si parfaite, de même que la Kostine (tout pareil!), les filles du dessous (Anne, Steph, la Pich, Alexia) et Antoine (collègue de rempla aussi), Claire.

**À toute l'équipe de soins,**

Infirmières, Aides soignantes, ASH, et Patricia. Merci à vous toutes pour votre indulgence et votre capacité d'adaptation. Sans vous, nos journées ne seraient pas si agréables. Merci de m'avoir supporté, vous m'avez aidé à évoluer.

**Au service de rhumatologie de Libourne,**

Jean Philippe, merci pour ton humour, tu m'as appris à relativiser. Claire, M. HERAUD et mes co-internes.

**À la dermatologie,**

Ma première famille bordelaise, merci pour votre accueil.

Julien, mon premier chef de la clinique (nous avons découvert ensemble DXCare). Merci pour ta disponibilité, ton calme et ton humour. Tu m'as beaucoup appris. Que de bons souvenirs gravés à jamais.

Brigitte, merci pour ta perpétuelle bonne humeur et ta disponibilité.

M. le Professeur TAIEB, merci de votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez appris.

#### **À la médecine interne (unité 21 Saint-André),**

Que de rencontres joyeuses et tellement déjantées.

Madame le Professeur Maité Longy-Boursier, j'ai eu la chance de travailler avec vous pendant vos derniers mois de services au sein de votre équipe. Votre sensibilité m'a beaucoup touchée, vos connaissances, votre détermination, et vos relations privilégiées avec les patients me laissent admirative.

Pierre, j'ai eu la chance et un grand plaisir de travailler à tes côtés pendant 6 mois. Merci également pour ton sens de la pédagogie et ta bonne humeur permanente.

Loïc Raffray, j'admire ta patience, ton calme en toute situation, ton contact avec les patients et tes internes. Tu es le médecin que tout patient rêverait d'avoir. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

Mes co-internes, Mélanie, Nico, Judith et Gildas et Stephen.

#### **À la radiologie,**

Mon dernier stage avec vous tous a été très formateur et enrichissant pour ma future pratique médicale. Claire, merci pour ton calme et ta patience. Tu m'as beaucoup appris, notamment en échographie, et je t'en suis très reconnaissante. Merci aussi pour ces discussions entre filles qui m'ont aidé à relativiser et à avancer.

M. le Professeur HAUGER, merci de m'avoir accepté dans votre service pour 6 mois, vous m'avez énormément appris, et je vous en suis très reconnaissante.

Damien, maintenant plus ami que collègue, merci pour ta disponibilité en toute situation, et ton savoir qui m'a toujours impressionnée. Toujours motivé aussi pour une sortie improvisée.

François, merci d'avoir pris le temps de me répéter et répéter les mêmes choses afin que je puisse évoluer lentement (mais sûrement !) en radiologie.

Les peintres, merci de m'avoir laissé du temps libre pour finaliser ce travail. Il m'a été très précieux.

Merci également pour votre humour et votre bonne humeur, j'ai vraiment apprécié partager ces 6 derniers mois de mon internat en votre compagnie. Et merci aussi de votre aide, notamment au scanner et aux écho en réa...

#### **À la médecine physique et de réadaptation,**

Au Docteur DE-SEZE, et au Professeur Patrick DEHAI, merci Bertouille, merci pour ta légèreté couplée à ton esprit brillant.

#### **À l'équipe d'Orthopole,**

J'ai pu, pendant mes 6 mois de disponibilité acquérir une indépendance en vous remplaçant. Merci de vos conseils et de m'avoir formée en scopie.

À ma famille,

#### **À mes parents,**

Merci papa de m'avoir transmis ta persévérance et ton sens de la perfection, tu m'as supporté pendant ces périodes de stress, et je réalise la difficulté de la tâche. Je te souhaite le meilleur pour ces années à venir...



Merci maman, tu es la meilleure maman du monde, tu ne le sais pas assez. Je suis parfois très dure, et je m'excuse si j'ai pu te blesser. Merci pour ton écoute, ton soutien sans jugement quelles que soient mes décisions et merci de m'avoir épaulée et relevée dans les moments compliqués tout au long de mes études, et même bien avant... La vie ne doit être que belle et douce pour toi désormais, tu le mérites.

#### **À mes grands-parents,**

Mémie Coco et Pépère Alain, merci pour votre ouverture d'esprit (malgré les apparences!), pour votre bonté et votre intelligence que vous avez essayé de me transmettre.

#### **À mes oncles et tantes,**

Brigitte et Hervé, merci tout d'abord de votre présence pour Maman depuis mon départ. Vous m'avez soutenue et valorisée tout au long de mes études.

Anne-Marie et Christian, merci pour votre gentillesse et votre présence pour Papa.

Bruno et Brigitte, Camille.

Béa (...)

#### **À mes cousin(e)s,**

Iris, je suis contente que tu aies trouvé ta voie, nous pourrions certainement partager un jour nos expériences respectives.

Charline, je suis fière et ravie que tu reprennes le flambeau. Tu vas réussir, je te fais confiance pour ça. Marie-Lucie, Benoit, Nicolas, Thomas, Simon.

Et aussi, merci beaucoup à Christophe et Annie d'y avoir consacré du temps pour la relecture.

À mes amis,

#### **De toujours,**

Ma Manman à moi, Mathieu et leurs 2 petits amours que je vais voir grandir à moins de 50 km maintenant. Tellement heureuse que vous soyez ici maintenant. On va pouvoir s'en faire des bons restos et dégustations... Je vous aime.

#### **À mes Copines délires**

que j'Aime et qui ont su me soutenir et me faire rire dans les moments les plus éloignés et compliqués (merci Whats'ap), tant de souvenirs, et encore pleins de belles choses à vivre ensemble...

Ma Popo (après ces 6 derniers mois bordelais, j'espère que tu reviendras le plus longtemps possible, peut être même un jour Copine/Collègue...? J'ai besoin de toi et tout et tout..., merci pour ta gentillesse, ta présence sans jugement. J'admire ta force de caractère et je t'aime toi tout court.

Anny, ma « compagne » de D4 sans qui rien de tout ça n'aurait été possible, tes contradictions font de toi une personne exceptionnelle, et tellement drôle ! Tu me manques (et merci pour cette jolie surprise des 30 ans).

Alicia, retrouvailles des plus proches que ce soit géographiquement et amicalement. Tu m'as supportée et pardonnée, toujours dévouée pour tes amis, une qualité qui t'es noble, une copine parfaite ! Et n'oublions pas cette P1 commune, tellement magique. Je vais pouvoir te consacrer plus de temps et te faire apprécier comme il se doit notre jolie région.

Juju, Tahitienne, Montagnarde, Rethéloise mais avant tout Champenoise!! MERCI!! Viens avec moi, on est bien bien bien, tu verras tout ce qu'on peut faire. Et puis on se manque trop...

#### **À ma Clémence,**

première rencontre Bordelaise, et qui restera à jamais première dans mon cœur bordelais.

Tu es mon pilier ici, tant de moments si joyeux et si tristes à la fois (« Il n'y a pas d'amour de vivre sans désespoir de vivre », merci Albert, et c'est loin d'être terminé ! Tu m'as été d'un soutien exemplaire. Merci pour tout ce que tu es. On verra quand on aura 30 ans... Et voilà ! (merci pour ce

magnifique cadeau !). Puisque tu pars, je n'ai qu'à t'avouer toute ma tendresse et mon amitié. Je t'aime ma petite.

### **Mes COPAINS de toujours et pour toujours,**

Jaky et sa force tranquille et philosophique (nous allons pouvoir enfin discuter des nuits entières des sujets sans fins, l'amour, la liberté, l'amitié...), merci également pour ces 10 étés passés dans notre petit paradis commun à la bande à Basile : le Rayol !. Que de souvenirs de nous tous, si beaux et cette amitié si profonde que tu as su entretenir. Tu es une très belle personne, comme il en existe peu. Chouf et ses kiwis, mon colloque, sa gabardine, ses lunettes-guitare sans branches, sa mob, cette chute mémorable en allant aux partiels de D1, ces prises de conscience essentielle les lendemains difficiles, ces craquages la veille des exams... (le bon vieux temps, tu ME MANQUES). Ta magnifique femme et ton petit bout Polo aussi.

Notre Cardinal Chaton national, tellement de souvenirs également... sa sublime Oriane et Epouse dans 4 jours.

Boobzy et sa franchise incarnée accompagnée de son humour légendaire et de sa magnifique Pouniette de chez nous (la petite gargote), merci de ta patience (je sais que je ne suis pas tous les jours facile, mais c'est moi !). Tu m'aides à avancer, restez à Bordeaux le plus longtemps possible, nous avons encore tellement de choses à vivre ensemble...

Mat'Delloye, tant de fous rires en P1, merci pour ta sensibilité et ta gentillesse (cachées derrière cette carapace).

Tomy, Mouky, Chapy et Julien, Marie et Valentin, Julie et Vincent, Lucie, Ivan,

Pitchoune, bientôt maman. Nous allons pouvoir nous retrouver j'espère,

Arnaud, Tom et Dom, Gégé,

Jean-no, Vincent (le tonton).

### **À mes colloques,**

qui ont su résister au gentil fantôme de cet appart et en ressortir un jour (ou pas) sains et saufs.

Aurélie qui est partie loin mais toujours proche, la Franco, Québécoise, Suisse.

Bande-L, tant de bons moments...

Loulou, parti pour la bonne cause.

Laurent, tu m'as prêté ton lit / matelas gonflable pendant un mois puis cédé ta chambre, je te remercie de m'avoir accepté sans aucune hésitation, je t'en serai à jamais reconnaissante. Et merci pour ta gentillesse, ton soutien et tous ces petits repas tellement bons...

Céline, toujours la tête sur les épaules, encore colloque pour une période indéterminée, merci de ta gentillesse et ton écoute.

Pierre, (« je ne vous jette pas la pierre... », désolée), tu es mon voisin de chambre parfait, il va falloir perdurer.

Merci de votre respect dans ces moments de concentration « extrême ».

### **Mes rencontres qui sont devenues des amis Bordelais, des vrais de vrai,**

Anne Wojtar, ma copine de « rallage, folle dingo et anti miss France », merci pour tous ces moments tous aussi fous les uns que les autres et merci de ta sincère amitié. Vivement NYC.

Angie, Antho, le ptit nous Adam, merci pour votre écoute, ces vacances, ces bons repas sympas dans le jardin et tous ces moments agréables partagés ensemble.

Gogo, merci pour ton humour et ta bonne humeur permanente, ton soutien et ta sincérité. Merci aussi de tout ce que tu es et ce que tu as fait pour ma Popo.

Raph sa petite Chloé, merci à vous deux.

Damien et sa force tranquille, Jean-Thomas.

**Romain**, Romain qui?! que je n'oublierai pas de si tôt. Tout ces moments si beaux, si joyeux et parfois si tristes sont indélébiles... Merci pour ton soutien et ta patience dans ces moments de crises émotionnelles.

Au médical Building, à l'amour d'aimer. Au cardinal chaton, Au Champagne,  
Il est là pour nous ce soir... Ganesh, MEGATEUF MEGATEUF YEAHHHHHHH !!!

# Partie 1: INTRODUCTION

## 1. LA MALADIE DE CUSHING

### 1.1. Les causes d'hypercortisolisme chronique

Il existe différentes causes d'hypercortisolisme. On peut les séparer en deux catégories : exogène et endogène. Les trois causes d'hypercortisolisme endogène sont :

- la sécrétion ectopique d'ACTH,
- l'incidentalome surrénalien et
- la maladie de Cushing (MC).

Dans *la figure 1* sont précisées les principales caractéristiques et différences qu'il existe entre ces trois étiologies (1). Contrairement à l'hypercortisolisme d'origine exogène (traitement par glucocorticoïdes : GC), les causes endogènes sont relativement rares (1). Outre les comorbidités associées, les différences entre les causes exogènes et endogènes concernent le mode d'installation du syndrome de Cushing (SC), la tranche d'âge typiquement concernée, la présence ou non d'insuffisance gonadique ou d'un excès d'androgène. Ces caractéristiques peuvent avoir une incidence sur l'ostéoporose induite par les GC (1).

Il est important de noter que les pathologies traitées par GC sont souvent chroniques ou récurrentes (on parle d'ailleurs de rémission plutôt que de guérison), alors les SC d'origine endogène sont des formes potentiellement curables (2) et offrent la possibilité d'enquêter sur la réversibilité des modifications du tissu squelettique induites par les GC.

	Exogenous hypercortisolism	Endogenous Cushing's syndrome		
		Cushing's disease	Ectopic CS	Adrenal CS
Prevalence <sup>2,85</sup>	0-5%	Very rare (incidence: 2-0-3-0/million/year)		
Onset of glucocorticoid excess	Rapid	Insidious	Usually rapid	Insidious
Typical age	50-70 years	20-50 years	30-60 years	30-70
Pure glucocorticoid excess	Yes	No	No	Yes/no
Androgen excess	No	Yes	Yes	No/yes
Serum cortisol	Low	High	High	High
Severe comorbidities	Yes	No	Yes	No
Probability of definitive cure	Low	High	Low	High

*Figure 1 : Caractéristiques des différentes causes d'hypercortisolisme (1).*

## **1.2. Nosologie de la MC, épidémiologie et santé publique**

La MC est une maladie rare mais elle représente la cause la plus fréquente d'hypercortisolisme d'origine endogène. Son incidence est estimée entre 1,2 et 2,4 par million d'habitants et par an en Europe (3), (2). On recense près de 8 cas par million d'habitants aux États Unis chez les sujets de moins de 65 ans (4).

Contrairement aux causes exogènes, elle touche une population plus jeune (20 à 50 ans), principalement de sexe féminin (2). Elle est secondaire à la présence d'un adénome hypophysaire corticotrope sécrétant (3).

Un retard diagnostique est fréquent car la présentation clinique est d'installation fruste le plus souvent et évolue discrètement pendant plusieurs mois voire années. L'intervalle entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic a été estimé dans quelques études : le délai du retard diagnostique moyen est compris entre 9 et 70 mois, et la moyenne pondérée de 241 patients était de 32 mois (11). Le tissu osseux est ainsi soumis à une imprégnation cortisonique sur plusieurs années.

La MC est une maladie hétérogène. Elle peut également s'accompagner d'anomalies des autres axes hypophysaires (hypo ou hypersécrétants). Il peut s'agir d'une insuffisance gonadotrope, d'une insuffisance somatotrope, d'une dysthyroïdie, d'une hyperparathyroïdie secondaire, ou d'une hyperandrogénie surrénalienne (5).

Incomplètement contrôlée, la MC comporte un risque de mortalité élevé, ce qui rend le traitement adéquat crucial et urgent (6), (7). Une fois que le diagnostic de MC est établi, le traitement primaire est l'ablation de l'adénome hypophysaire par chirurgie trans-sphénoïdale, avec des taux de rémission à court terme assez élevés (90%) (3). Il est primordial de gérer et connaître les comorbidités associées, d'autant plus que la maladie peut récidiver, parfois plusieurs années après le diagnostic initial nécessitant une chirurgie de répétition, radio-ablation, ou un traitement pharmacologique.

## **1.3. La pathologie osseuse associée : l'ostéoporose cortico-induite (OCI)**

### **1.3.1. Données de physiopathologie *(figure 2)***

La plupart de nos connaissances sur la physiopathologie de l'ostéoporose induite par l'hypercortisolisme proviennent d'études sur des animaux de laboratoire ainsi que sur des patients traités par GC. La conséquence finale de l'excès en GC sur l'os est la perte de la teneur minérale

osseuse et l'augmentation de la fragilité osseuse (8). La pathogénie de l'ostéoporose cortico-induite implique à la fois des événements squelettiques directs et extra-squelettiques. Des études concernant les anomalies extra-squelettiques ont souligné que l'excès de GC était responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (9), d'une diminution de la réabsorption gastro-intestinale du calcium et de l'augmentation de l'excrétion rénale du calcium. Ces troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent être responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire (10). Cependant, cette anomalie est rarement décrite. Plusieurs études ont montré des taux de PTH normaux chez les patients atteints d'un SC (11). L'excès de GC provoque également une perte musculaire proximale, ce qui augmente le risque de chute, en particulier chez les personnes âgées et les personnes ayant des rhumatismes inflammatoires (facteur de risque de fracture) (12).

L'administration de traitement par GC et la plupart des formes d'hypercortisolismes endogènes d'origine surrénalienne conduisent à une diminution de la sécrétion d'androgènes (surrénales), d'œstrogènes (9), à des changements dans l'axe GH-IGF1 et de sécrétion d'insuline (13).

Cependant, malgré l'importance évidente des effets extra-osseux dans la pathogenèse de l'ostéoporose cortico-induite, notre point de vue a été révolutionné par les récents progrès dans la compréhension des actions squelettiques directes des GC (14), (8), (10).

Au niveau tissulaire, l'effet le plus marqué de l'excès de GC est une diminution de la formation osseuse due à une altération de la différenciation ostéoblastogénique, une diminution de la fonction des ostéoblastes et une augmentation de l'apoptose ostéoblastique (10). L'altération de la différenciation ostéoblastique des cellules de la moelle osseuse est associée à leur orientation vers la lignée adipocytaire (au profit de la voie de transcription PPAR et au détriment de la voie Runx2) en raison d'activation ou d'inhibition de protéines régulatrices induite par les GC (10), (15).

L'administration aiguë de GC à dose élevée provoque une augmentation immédiate de la résorption osseuse (16). Cependant, les données relatives à la résorption osseuse dans les SC sont contradictoires.

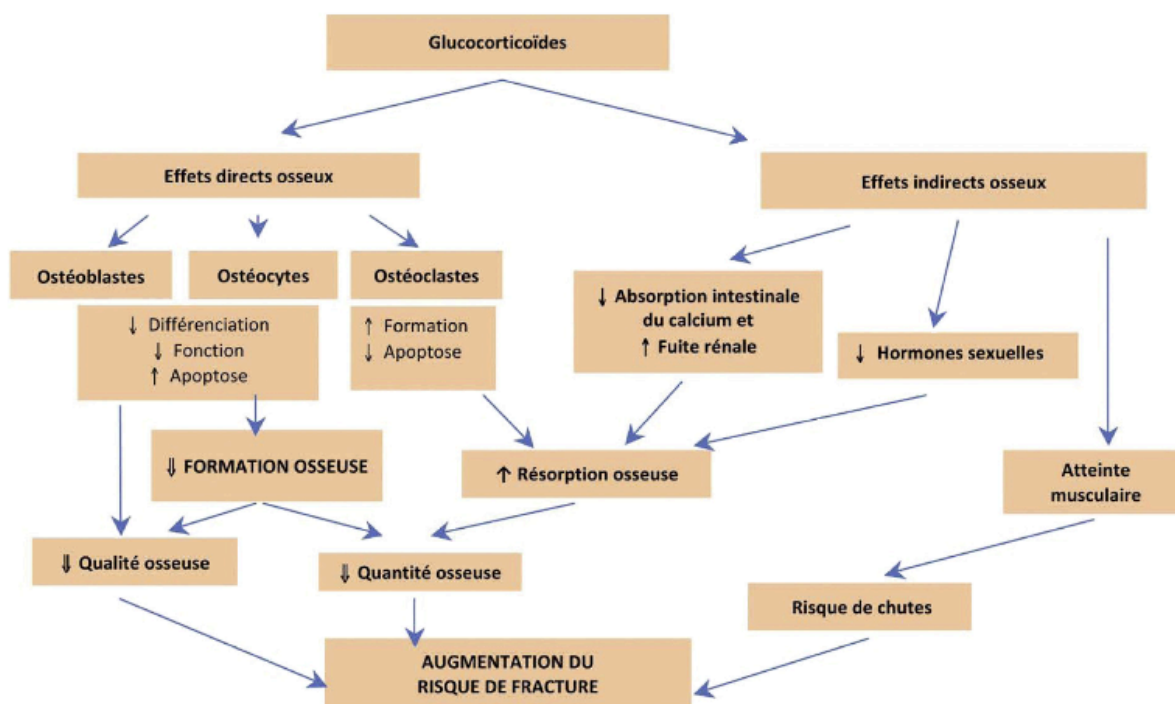
Au niveau cellulaire, l'effet le plus marqué des GC est l'apoptose accrue des ostéoblastes et des ostéoclastes également (17). Les ostéocytes (mécanorécepteurs présentant une forme dendritique entrelaçant) constituent un réseau canaliculaire de transmission d'informations à la surface de l'os. L'excès de GC induit l'activation de la caspase-3, ce qui entraîne une augmentation de l'apoptose de ces cellules (17). Ceci limite le déclenchement du renouvellement osseux à sa surface. Cet effet de l'hypercortisolisme sur les ostéocytes peut expliquer la fragilité osseuse accrue observée avant la perte minérale osseuse (8). Actuellement, on pense que l'effet majeur des GC résulte en une inhibition de la fonction ostéoblastique qui peut alors conduire à des changements secondaires de la fonction des ostéoclastes étant donné que ces deux lignées sont étroitement liées (12).

Au niveau moléculaire, il existe dans les ostéoblastes ainsi que dans les ostéoclastes des récepteurs aux GC couplés à la protéine 11 $\beta$ -hydroxy-stéroïde déshydrogénase de type 1 (régulateur du récepteur le plus important de l'action des glucocorticoïdes) (18). Nous savons depuis plus de vingt ans que les éléments sensibles aux GC au niveau moléculaire sont présents dans la région du promoteur de l'ostéocalcine (marqueur de formation osseuse) (19), qui est l'un des produits les plus spécifiques des

ostéoblastes. Les GC augmentent l'expression du RANKL « receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand » (molécule activatrice de la différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes), tandis que l'expression de l'ostéoprotégérine (OPG) est diminuée (20), ce qui induit une augmentation de la différenciation des ostéoclastes.

Toutes ces déficiences et modifications entraînent une diminution de l'ostéoformation et une perte de minéral osseux, responsable au niveau tissulaire d'une désorganisation de la microarchitecture osseuse, d'une hyper-fragilité osseuse et d'un sur-risque de fractures ostéoporotiques (1).

*K. Briot et al. / Revue du rhumatisme xxx (2014) xxx-xxx*



**Figure 2 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite (12)**

## 1.3.2. Données cliniques

### Les fractures : prévalence et type

Malgré l'abondante littérature sur l'ostéoporose cortico-induite d'origine endogène, les études systématiques sont rares et les données concernant les fractures secondaires sont encore plus rares (21). De plus, une des caractéristiques la plus remarquable de l'ostéoporose induite par les GC est la grande variabilité inter-individu dans sa présentation et sa gravité clinique, qui n'est pas clairement expliquée à ce jour tant dans les causes exogènes qu'endogènes. Cependant, il est certain que l'hypercortisolisme est associé à une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques (22), (23), (21).

Les fractures surviennent le plus souvent au niveau des vertèbres thoraciques et lombaires puis au niveau des hanches (ESF), des côtes et du bassin, et souvent d'apparition spontanée ou après un

traumatisme de basse énergie. Le seul registre disponible, enquête venue du Danemark, rapporte 42 fractures apparues avant le diagnostic chez 104 patients diagnostiqués MC entre 1985 et 1999 (21). Les fractures ont été classées comme survenant après un traumatisme de basse ou haute énergie. Les patients atteints de MC avaient présenté cinq fois plus de fractures de faible énergie que les contrôles. Le risque de fracture s'est révélé être augmenté (RR : 6,0 ; 95% CI : 2,1–17,2) dans les deux années précédant immédiatement le diagnostic et normalisé avec le traitement.

Futo et al. (22) ont rapporté 23 fractures vertébrales symptomatiques et 25 fractures non vertébrales dans les cinq années qui précédaient l'établissement du diagnostic de SC d'origine endogène, chez 24/68 patients (35%), mais aucune fracture n'est apparue après le traitement. La seule étude clinique examinant systématiquement les fractures vertébrales sur des radiographies du rachis thoraco-lombaire de routine (23), chez les patients atteints d'un SC endogène a déclaré que 76% des patients avaient présenté des fractures vertébrales, dont 48% asymptomatiques. Dans la base de données ERCUSYN (24), les fractures ont été signalées chez 21% des patients atteints de SC endogène, mais ce faible chiffre reflète probablement la nature asymptomatique des fractures vertébrales.

Ces données obtenues chez les patients atteints d'un SC d'origine endogène peuvent être mises en parallèle aux données de fracture portant sur la plus grande étude épidémiologique sur l'ostéoporose cortico-induite d'origine exogène. En utilisant les données du «General Practice Research Database» (25), au Royaume-Uni, Van Staa et al. ont rapporté que 0,9% de la population générale avait reçu un traitement par GC pendant plus de trois mois consécutifs. Dans cette population, (d'âge moyen de 57,1 ans), le plus grand risque relatif de fractures a été observé au niveau du rachis (RR = 2,60), mais ce risque diminue rapidement au niveau de référence après l'arrêt du traitement par glucocorticoïdes. Dans une étude cas/contrôle (26), Vestergaard et al. ont trouvé que le risque de fracture est revenu identique à celui de la population normale environ un an après l'arrêt du traitement par glucocorticoïdes oraux.

Dans l'ensemble, le risque de fractures chez des patients présentant un hypercortisolisme d'origine exogène ou endogène est largement similaire. Concernant les altérations osseuses induites par les causes exogènes d'hypercortisolisme, la dose quotidienne reçue (mais pas la dose cumulée) de GC serait un facteur prédictif important du risque de fracture (27).

## **Déterminants de la fragilité osseuse des patients présentant un SC endogène**

Quelques études ont exploré les facteurs prédictifs de fracture associés au SC endogène : l'âge, la durée estimée de la maladie (22), la mesure de densitométrie osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire (23), de l'avant-bras (22) et les antécédents de fractures (21). Par contre, le taux de cortisol sanguin, de cortisol libre urinaire des 24 heures (CLU) ou l'Indice de Masse Corporelle (IMC) n'étaient pas associés au risque de fracture (22), (23). Après régression logistique, la DMO au niveau du rachis lombaire s'est avérée être le meilleur facteur prédictif des fractures vertébrales et était le seul facteur prédictif qui était statistiquement significatif (23). Cependant, de nombreux patients qui ont

présenté des fractures (vertébrales ou périphériques) présentaient des résultats de DMO normales ou abaissées dans le grade « ostéopénie ». Les patients fracturés, pour la plupart ne présentaient pas d'ostéoporose densitométrique.

### **1.3.3. Données densitométriques**

À ce jour, même les plus grandes études de patients souffrant d'un SC d'origine endogène évalués par absorptiométrie biphotonique à Rayons-X (DXA) ne dépassent pas les 80 patients en effectif total (22), (28), (29), (30). Ces études rapportent que la perte osseuse est le plus souvent dans la gamme « ostéopénique », correspondant à une baisse d'environ 10 à 25% par rapport au du pic masse osseuse chez un sujet sain (22), (23), (20), (29). La prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose évaluée par DXA chez les patients atteints d'un SC, en utilisant les données actuellement acceptées de l'OMS, est généralement estimée entre 60-80% et 30-65%, respectivement (20). Bien que la DMO soit plus rarement mesurée au niveau du squelette périphérique, les quelques études publiées jusqu'à présent révèlent une DMO normale ou légèrement réduite aux sites périphériques (22), (30). De même, la mesure de la DMO par DXA du corps entier a révélé une réduction moins importante de celle-ci au niveau des bras ou des jambes par rapport au rachis lombaire, au col fémoral ou au niveau du tronc (29). Ainsi, la plus importante perte osseuse est trabéculaire. Dans ces études, la diminution de la DMO était indépendante de la cause de CS endogène (22), (23), (20).

### **Facteurs associés aux SC pouvant altérer les résultats de DMO**

Les données évaluant l'impact osseux (sur la DMO et le risque fracturaire) de la durée d'évolution de la maladie dans les SC endogènes indiquaient clairement qu'il était lié à une perturbation chronique et développé insidieusement (30). Cependant, à l'exception d'une étude (28), toutes les autres n'ont pas trouvé de corrélation entre la durée d'évolution de la maladie et l'altération de la DMO (22).

La majorité des études n'a montré aucune corrélation entre la perte osseuse et le degré de l'hypercortisolisme chez les sujets présentant un SC endogène (22), (31).

Tout comme pour des individus sains, l'IMC présente une corrélation positive avec la DMO chez les patients présentant un SC et cet effet est le plus prononcé au niveau du rachis lombaire (22), (31).

L'âge a été trouvé comme étant en corrélation positive avec la DMO chez les SC endogènes (évaluée par Z-scores (0,4 SD/décennie) ce qui signifie que les patients plus jeunes en moyenne avait un plus grand déficit de DMO (31) en comparaison à une population normale de même âge.

Il y avait aussi un manque de corrélation entre la DMO et le statut gonadique, ce qui suggère que l'effet négatif des excès de cortisol est plus important que les effets osseux protecteurs des œstrogènes (22), (23), (20). Dans deux études, les taux sériques de DHEAS (déhydroépiandrostérone) ont montré une corrélation faiblement positive avec la DMO du col fémoral et du rachis lombaire (9), (23).



De plus, la zone d'os projeté et le contenu minéral osseux sont les deux paramètres primaires mesurés avec la DXA. Chez les patients présentant un SC endogène, la zone de l'os a été trouvée réduite de 8 à 17% dans chaque région mesurée (29), ce qui pourrait avoir un impact négatif également sur la DMO.

### **La réversibilité des données de densitométrie osseuse après traitement efficace**

Pocock et al. ont d'abord signalé des augmentations marquées de la DMO évaluée par DXA (jusqu'à 20%) chez deux patients sur une période de récupération de 24 mois après un traitement chirurgical réussi pour un SC endogène (32).

En 1992, Manning et al. ont réalisé une étude transversale avec 17 patients adultes guéris de SC en moyenne depuis 8,6 années. Ils ont trouvé une DMO normale du rachis lombaire et du col fémoral (33). Depuis lors, cette étude a été fréquemment citée comme preuve que la diminution de la DMO chez les SC était réversible et que pour obtenir une rémission complète de l'altération osseuse induite, il faudrait environ 10 ans (34).

Cependant, de nombreuses études ultérieures documentent la normalisation complète de la DMO beaucoup plus tôt. Kristo et al. ont trouvé des Z-scores de DMO normaux à la deuxième mesure de DXA postopératoire (temps moyen de suivi 7,1 mois), mais pas à la première (durée moyenne 3,3 mois de suivi) (35), dans les SC endogènes. Des publications de cas portant à la fois sur des sujets enfants et adultes jeunes ont montré que la DMO pouvait revenir dans la fourchette normale dès la troisième à cinquième année postopératoire (22), (36). Après la rémission du SC, l'augmentation de la DMO est plus prononcée au niveau du rachis lombaire, allant de 14% à 79% (23) suivie d'une augmentation au niveau du fémur proximal et du corps entier (22), (35). Cela a été confirmé par Futo et al. (22) qui ont également montré une amélioration significative de la DMO au niveau de l'extrémité distale du radius dans les deux premières années suivant la guérison de SC.

La dose et la durée de la substitution par hydrocortisone (HC) en postopératoire sont des facteurs importants qui peuvent considérablement modifier ou même d'entraver le processus de récupération, comme en témoignent les marqueurs de formation osseuse qui paraissent alors inhibés ou supprimés dans ce cas (28). Le traitement substitutif à la dose de 17 mg/m<sup>2</sup> d'HC était associé à une DMO significativement plus basse à tous les sites de mesure et à un nombre plus élevé de fractures par comparaison aux témoins appariés (37). Ce sujet est réellement controversé, si on en croit les données récentes d'un groupe Allemand qui a rapporté une évaluation de la DMO chez 122 patients présentant une insuffisance surrénalienne traitée par HC (dose moyenne de 14 mg/m<sup>2</sup>). Il n'a pas été constaté de perte osseuse chez les patients traités par HC ou par Prednisolone (DMO mesurée au niveau du rachis lombaire et à la hanche). Les patients traités par Prednisolone avaient des Z-scores de DMO-lombaire et fémoraux plus bas que ceux qui recevaient de l'HC (38).

## **Les données densitométriques des patients fracturés**

L'ostéoporose cortisonique est caractérisée par une relative discordance entre les valeurs densitométriques et le risque de fracture : l'incidence des fractures est plus élevée que ne le voudrait la densité minérale osseuse par comparaison avec l'ostéoporose post-ménopausique, par conséquent, le seuil densitométrique de définition de l'ostéoporose cortisonique doit être plus élevé que celui de l'ostéoporose post-ménopausique (T-score de -2,5) (12). D'ailleurs, la Haute Autorité de Santé a recommandé (2006) une prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose chez tout patient traité par GC ( $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent Prednisone) et présentant un T-score rachidien ou fémoral  $< -1,5$  DS. Cependant, cet indice paraît insuffisant pour prédire le risque de fracture chez les patients présentant un hypercortisolisme, d'où l'intérêt de développer d'autres techniques d'évaluation de l'altération de l'état osseux dans cette population.

Nous avons montré, ci-dessus, l'impact des GC sur la microarchitecture osseuse. Il est alors essentiel d'essayer de l'évaluer et de le quantifier afin d'optimiser la prise en charge préventive de ces patients.

# 2. L'OUTIL TBS UTILISÉ DANS L'OSTÉOPOROSE

## 2.1. L'ostéoporose : généralités, rappels et définition

L'OMS définit l'ostéoporose comme une affection générale du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, conduisant à une fragilisation de l'os et à une susceptibilité accrue aux fractures (39).

En 1994, un groupe d'experts réunis sous l'égide de l'OMS a proposé une définition de l'ostéoporose fondée sur la mesure de la DMO par absorptiométrie, mais ne prenant pas en compte la présence de fractures (39). Au cours du temps, différentes approches diagnostiques de l'ostéoporose ont été proposées, mettant l'accent soit sur la mesure de la DMO (évaluée par DXA), soit sur la survenue d'une fracture. L'avantage d'une définition basée sur la fracture est que celle-ci constitue un événement simple et précis, facile à diagnostiquer en clinique. Le désavantage de cette approche est que le diagnostic est retardé chez certains sujets qui sont clairement à haut risque de fracture.

On distingue l'ostéoporose primitive et secondaire. L'ostéoporose primitive (post-ménopausique) est la cause la plus fréquente chez la femme, liée à l'âge et aux modifications hormonales de la ménopause. Les ostéoporoses secondaires répondent à des étiologies endocriniennes (hypercortisolisme, hypogonadisme, hyperthyroïdie), métaboliques (maladies digestives), toxiques (alcool, tabac), médicamenteuses (corticothérapie) ou génétiques. Il existe une prévalence plus forte de l'ostéoporose secondaire chez l'homme. La plus commune des causes secondaires d'ostéoporose est la prise au long cours de GC, dans le cadre de rhumatismes inflammatoires (40), lupus et maladies auto-immunes.

L'importance de l'ostéoporose, sur le plan clinique et sur le plan de la santé publique, est liée à la survenue de fractures ainsi que la morbidité et mortalité associées à ces fractures. Les fractures les plus fréquentes et les plus classiquement rapportées à l'ostéoporose sont celles des vertèbres, du poignet et de l'extrémité supérieure du fémur.

L'ostéoporose est la plus commune des maladies osseuses et également celle qui coûte le plus cher du point de vue économie de santé (41). Son coût de santé publique par an aux États-Unis est évalué à 34,8 millions de dollars. Dans l'Union Européenne, on a estimé que l'ostéoporose coûtait plus de 3500 millions d'euros par an aux finances publiques pour les seuls soins hospitaliers (42). Aux États-Unis, elle affecte plus de 10 millions de personnes de plus de 50 ans, et 34 millions sont considérées à risque (43). Plus de 10% des femmes aux environs de 50 ans ont déjà présenté une fracture ostéoporotique (44). Une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez une femme de plus de 70 ans peut mettre en jeu le pronostic vital et compromettre son indépendance. La mortalité dans l'année qui suit l'accident

est de 10 à 20% plus élevée que celle de la population générale (apparié au sexe et âge) (45). La survenue d'une fracture controlatérale est fréquente et dans ce cas la mortalité passe à 50-60%, avec un effet encore plus délétère chez les hommes.

Une fracture vertébrale est dans 1/3 des cas asymptomatique et donc sa prévalence est souvent sous-estimée dans les études. Elle a des conséquences moins lourdes mais peut être très handicapante car sources de douleurs aiguës ou chroniques. Le taux de survie à cinq ans après une fracture rachidienne est diminué de 20 % (46).

## **L'évaluation quantitative de la densité minérale osseuse par DXA**

À l'heure actuelle, l'examen de référence utilisé pour évaluer la DMO est l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA : Dual Energy X-Ray Absorptiometry), technique largement répandue, et utilisée désormais au quotidien. De nombreux progrès techniques ont été réalisés depuis la description initiale de la méthode d'absorptiométrie monophotonique par Cameron et Sorenson en 1963. Dans la pratique de routine, le rachis lombaire et l'ESF sont les régions les plus fréquemment mesurées. La mesure de l'extrémité distale du radius est utile pour obtenir des informations concernant l'os cortical, ce qui constitue environ 80% du squelette totale, mais peu utilisé en pratique (utile dans les pathologies endocriniennes responsable d'une perte principale d'os cortical).

Des études biomécaniques ont montré que la densité osseuse ainsi mesurée était fortement corrélée à la résistance osseuse. In vitro, la densité explique 75 à 85% de la variance de la résistance vertébrale jugée par la force de résistance à la rupture en compression. Plusieurs études prospectives ont confirmé ce que les études biomécaniques avaient démontré : il existe un gradient de densité entre la diminution de la densité osseuse et le risque de survenue de fracture. Les mesures de la densité osseuse par DXA sont des techniques fiables et reproductibles.

Dans cette définition, on distingue 4 catégories diagnostiques :

- Normal : une valeur de DMO qui se situe au maximum à un écart type en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score > -1)
- Ostéopénie : une valeur de DMO comprise entre 1 et 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score entre -1 et -2,5)
- Ostéoporose : une valeur de DMO à plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score < ou = -2,5)
- Ostéoporose dite sévère : une valeur de plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez une femme adulte jeune (T-score inf. ou égal à -2,5) en présence d'une ou plusieurs fractures de fragilité.

Il existe d'autres méthodes de mesure de la masse osseuse mais celles-ci ne sont plus utilisées en pratique, sauf dans certains cas particuliers (47), (48).

- la DXA corps entier

- l'évaluation de la minéralisation osseuse par radiographie standard : peu fiable.
- l'absorptiométrie ultrasonore : mesure des modifications de l'onde ultrasonore par transmission à travers le tissu osseux.
- La scanographie quantitative (QCT) permet la mesure de la densité minérale osseuse par  $\text{cm}^3$  d'os et de différencier l'os trabéculaire et cortical. Elle reste limitée par son irradiation, utilisée en recherche. Des micro-scanners sont également utilisés pour analyser la microarchitecture osseuse (MAO).

La DXA peut être également utilisée en dehors de la mesure de la DMO. On peut en effet obtenir d'autres informations en même temps que la DMO et améliorer ainsi l'évaluation du risque fracturaire des patients, avec

- l'évaluation des fractures vertébrales par la VFA (images obtenues de l'ensemble du rachis de T4 à L4 en incidence antéropostérieure et latérale),
- l'analyse géométrique du rachis (mesure des angles de courbures),
- l'analyse de la composition corporelle de la totalité du corps (masse grasse, masse musculaire, masse osseuse),
- l'évaluation de la sarcopénie,
- le calcul du FRAX, désormais reconnu par le GRIO et la Société Française de Rhumatologie comme facteur prédictif majeur de fracture ostéoporotique (12).
- l'analyse de la macro-architecture osseuse (géométrie osseuse au niveau de l'ESF) et enfin
- l'analyse de la microarchitecture osseuse, qui pourrait être évaluée indirectement par le Trabecular Bone Score.

Cette dernière technique nous intéresse particulièrement. Le TBS iNsight® est un logiciel (dispositif médical marqué CE) destiné aux cabinets réalisant des examens d'ostéodensitométrie. Il s'agit d'un paramètre de qualité osseuse qui contribue, avec l'aspect quantitatif mesuré par la DMO, à la résistance osseuse.

En utilisant ainsi le seuil diagnostique proposé par l'OMS (T-score < -2,5) (39), on estime qu'environ 30% des femmes blanches américaines âgées de plus de 50 ans sont ostéoporotiques sur la base des mesures réalisées au niveau du rachis, col fémoral et de l'avant-bras. Cependant, 60% des fractures osseuses surviennent chez des sujets avec une DMO normale ou abaissée (ostéopénie). La densité osseuse est un des déterminants du risque fracturaire, mais ne prend, bien entendu, pas en compte les facteurs osseux qualitatifs, d'une part, et les facteurs extra-osseux d'autre part. Siris et al. (49) (50) dans l'étude NORA (suivi de 200 160 femmes de plus de 50 ans) ont observé que le taux de fractures par fragilité est effectivement plus important chez les femmes ostéoporotiques au sens densitométrique. Cependant, ce résultat a été mis en parallèle avec le nombre absolu de fractures par

fragilité, dont la distribution est centrée sur le groupe de femmes ostéopéniques (*figure 4*). Le critère du T-score < -2,5 DS n'a identifié que 18% des fractures ostéoporotiques, alors que 52% de ces fractures sont survenues chez des femmes ostéopéniques. Par ailleurs, ces résultats ont été retrouvés dans les cohortes OFELY et Rotterdam (50) (51) qui ont soulevé le débat sur la sensibilité et la spécificité de la DXA quant à la définition de l'ostéoporose, car l'absence de prévention des fractures chez les femmes ostéopéniques implique de lourdes conséquences socio-économiques. Ils soulignent également le besoin de développer des critères et moyens d'évaluation complémentaire à la DXA, de façon à déterminer quelles sont les femmes ostéopéniques, ou même ayant une DMO normale, qui sont à risque de fractures ostéoporotiques. Il paraît évident que d'autres facteurs entrent en considération afin de déterminer au mieux la force osseuse et le risque de fracture. Ces facteurs seraient alors la géométrie osseuse, la microarchitecture osseuse, les micro-dommages osseux, la minéralisation et le turn-over osseux (52), (53).

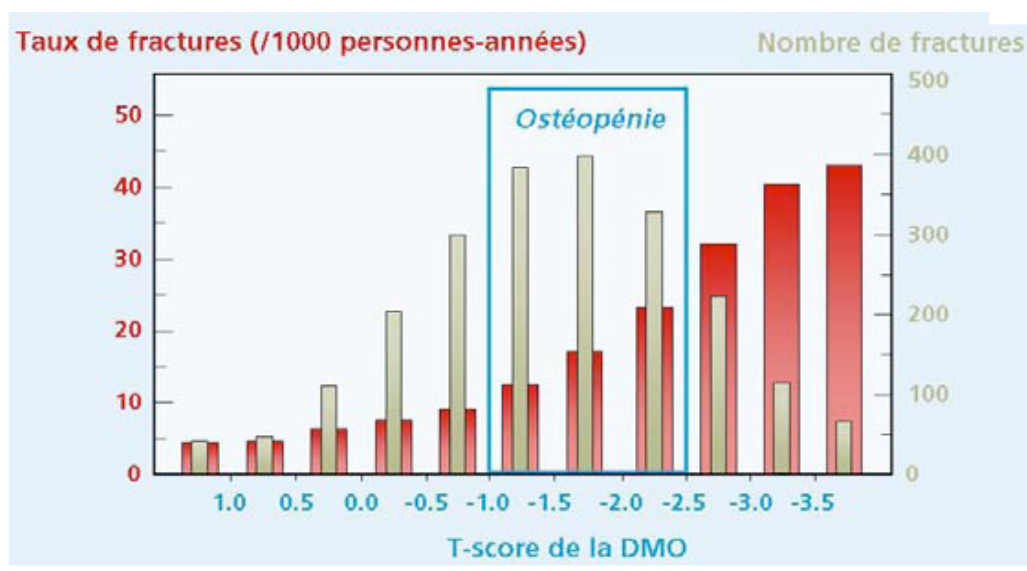


Figure 4 : nombre total de fractures vs résultats de la DMO (54) (55).

## 2.2. Outils d'évaluation de la micro-architecture osseuse

Le «gold standard» pour l'évaluation directe de la microarchitecture osseuse est l'histomorphométrie d'un échantillon osseux obtenu par biopsie de la crête iliaque. Cependant, cette technique est une procédure invasive et, de surcroît, ne reflète pas nécessairement la microstructure des sites qui se fracturent.

Un certain nombre de techniques non invasives ont été développées récemment pour évaluer la microarchitecture squelettique. Ces techniques comprennent la tomодensitométrie quantitative (Quantitative Computed Tomography ou QCT) (56), (57), la tomодensitométrie quantitative volumétrique périphérique à haute résolution (HR-pQCT) (58) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (59). Ces techniques permettent toutes d'obtenir des mesures directes ou indirectes de la MAO. La QCT permet de mesurer la minéralisation osseuse volumétrique (à la différence de la DMO surfacique étudiée par la DXA) et de mesurer séparément les densités d'os trabéculaire et d'os cortical au niveau vertébral et fémoral (60). Une analyse par éléments fins de balayage permet d'évaluer la force osseuse au niveau du rachis lombaire et de la hanche, et peut prédire la charge de rupture et l'emplacement même de la fracture au niveau de l'ESF. Cette dernière technique s'est révélée être un facteur prédictif indépendant de fractures vertébrales dans les hypercortisolismes chroniques (61). Toutefois, l'évaluation de microarchitecture osseuse utilisant QCT, HR-pQCT ou l'IRM est coûteuse, peu disponible en routine et soumet le patient à un autre examen d'imagerie irradiant. Récemment, deux nouvelles techniques non invasives ont été validées comme marqueur potentiel indirect ou de substitution de la MAO : l'indice de déformation du rachis (the Spinal Deformity Index) et le Trabecular Bone Score (TBS). Le premier est un indice basé sur la mesure du nombre et la gravité des fractures vertébrales (62) présentées par le patient. Le second (TBS) est une nouvelle technique permettant une mesure de texture tirée directement des images de DXA du rachis lombaire.

## 2.3. Le TBS (Trabecular Bone Score)

### 2.3.1 La technologie TBS

Le logiciel TBS iNsight® (TBS), procédé déposé par la société Med-imaps (63), exploite automatiquement l'information de l'image DXA (64). C'est un indice quantitatif (sans unité). Il est calculé à partir de la mesure de densitométrie standard du rachis lombaire (65). Le calcul de l'indice TBS est basé sur l'analyse des variations du niveau de gris des pixels d'une acquisition densitométrique (66). A partir de ces calculs, les résultats de la trabéculométrie donnent une image : la trabéculographie et une valeur TBS. Ces variations du niveau de gris des pixels sont proposées comme « reflet » de la microarchitecture trabéculaire (63) : en cas d'appauvrissement du réseau des travées osseuses, les pixels sont plus uniformes et l'indice est moins élevé (*annexe 1, 2 et 3*). Un score TBS élevé représente une microarchitecture dense, qui devrait être plus résistante à la rupture, tandis qu'une valeur faible reflète une microarchitecture altérée (plus sujette à la fracture). Il a été montré que le TBS permettait de différencier deux structures osseuses en trois dimensions (3D) qui présentent une même densité osseuse, mais des caractéristiques trabéculaires différentes (67).

### 2.3.2. Avantages et utilité de l'outil TBS

- Le TBS n'est pas une mesure directe de la microarchitecture osseuse mais il est étroitement lié à des caractéristiques osseuses 3D de la vertèbre (68), (63), (66), (69). Sur des vertèbres excisées, il existe une corrélation entre le TBS et ces paramètres de MAO (63). Des corrélations significatives ont été observées entre le TBS, le micro-CT (70) et l'analyse 3D de la microarchitecture, quelle que soit la résolution (63). Des corrélations positives significatives ont été détectées pour la densité de la connectivité des travées osseuses, le nombre de travées et négatives pour l'espace trabéculaire, jusqu'à une taille de pixel de 1023  $\mu\text{m}$ . En outre, les valeurs TBS et du micro-CT étaient fortement corrélées entre elles. Les résultats d'une étude montrent que les corrélations entre le TBS, le micro-CT à 93  $\mu\text{m}$  et la microarchitecture 3D sont faiblement impactées par la dégradation de la résolution de l'image et la présence de bruit. Le TBS est intégré dans le logiciel TBS iNsight qui peut être installé sur les appareils GE-Lunar® et Hologic® de dernières générations sans nécessité d'appareillage spécifique. Il peut être calculé rétrospectivement sur des images DXA déjà acquises sans la nécessité de reprendre ou refaire une imagerie.
- Une comparaison directe avec la mesure de la DMO de cette même région est réalisable rapidement. En effet, l'obtention des résultats du TBS est facile et ne prend pas plus de temps que l'examen de DXA en lui-même. De plus, en comparaison à d'autres méthodes d'évaluation de la microarchitecture osseuse, cette technique non invasive qui réduit considérablement les doses de rayons-X reçu par le patient, est nettement moins coûteuse.
- En outre, les estimations du TBS sont généralement fiables et indépendantes de l'instrument DXA utilisé, aussi longtemps que l'appareil est correctement calibré (71).
- Trois études récentes ont évalué la reproductibilité et la précision du TBS. La première (72) en la comparant à celle de la DMO évaluée par DEXA in vivo chez 30 patients. Bien que la reproductibilité du TBS fût significativement inférieure à celle de la DMO, les différences obtenues pour chacun de ces deux modes d'imageries n'étaient pas significatives (de 1,1% à 2,1% pour le TBS et de 0,9 à 1,7% pour la DMO). La seconde (71) a évalué la reproductibilité du TBS et a exploré les différences entre les Prodigy et iDXA densitomètres, en comparant les données à celles de scanners répétés chez 210 patients (hommes et femmes). Les résultats de la DMO et la précision du score TBS étaient similaires sur iDXA et Prodigy. Cependant, de légères différences ont été observées entre le TBS obtenu sur iDXA et Prodigy scans. Ces données suggèrent une différence de potentiel entre les modèles de densitomètre qui pourrait être attribuables à la haute résolution de l'image avec iDXA. La dernière (73) a estimé la reproductibilité du TBS en utilisant différents modes de balayage par rapport à la



reproductibilité de la densité minérale osseuse (DMO). Des erreurs de reproductibilité avec le TBS était 2 à 3 fois plus élevées que celle de la DMO. Pour un intervalle de confiance de 95%, le plus petit changement significatif (LSC) associé au TBS variait de 3,0% à 5,8%.

- Des études antérieures ont montré que le TBS n'était pas affecté par les changements arthrosiques dans la région lombaire. Dans l'étude de Dufour et al. (74), l'influence de l'arthrose lombaire sur le TBS a été évaluée dans un groupe de 390 sujets âgés de 50 à 88,5 ans. Les patients ont été divisés en deux groupes, en fonction de la présence (n = 141; cas) ou absence (n = 249; contrôles) d'arthrose (OA) exclusivement au niveau des vertèbres L4. La DMO lombaire était significativement plus élevée chez les sujets avec une OA (+19%), alors qu'aucune différence significative n'a été trouvée en terme de TBS (cas vs contrôles, p=NS). Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude (75) chez 1254 femmes, les valeurs de TBS étaient similaires chez les sujets avec OA, et ce, sans corrélation avec la sévérité de l'arthrose.
- L'indice TBS est corrigé en fonction de la taille et du poids (IMC), (76) cependant les sujets de forte corpulence (IMC > 37 kg/m<sup>2</sup>), pour la dernière version de l'outil v2.1, ne sont pas mesurables de façon fiable. En effet, la présence des tissus mous impacte négativement la mesure du TBS. Pour cela, une correction basée sur l'IMC du patient est utilisée pour compenser cet effet.
- De plus, deux études récentes (77), (78) ont évalué la capacité de prédire le risque de fractures ostéoporotiques en combinant le FRAX® et le TBS. La première (78) analysait une cohorte de 2012 hommes japonais âgés de plus de 65 ans et comparait la combinaison du TBS + FRAX au FRAX® seul. Lors du suivi, l'incidence des fractures a été relevée par interrogatoire. Les participants ayant présenté des fractures (n=22 dans le suivi) avaient un TBS significativement inférieur (p=0,0015) et un plus fort score de FRAX que les patients non fracturés. L'association du résultat du FRAX et du TBS en comparaison au FRAX seul était nettement plus performant pour prédire le risque de fracture (p = 0.0362). L'autre étude (77) rétrospective, portant sur 33 352 femmes de 40 à 99 ans) a montré que le TBS était un facteur prédictif de fracture, indépendamment du FRAX et de la DMO du fémur.

### 2.3.3. Les courbes de normalité du TBS

Quelques études (trois publiées chez les femmes et deux abstracts non encore publiées chez les hommes) ont tenté d'établir des courbes de normalité pour les valeurs du TBS :

- Une étude (74) visait à évaluer les changements liés à l'âge de la MAO vertébrale lombaire, évalués par le TBS, dans une cohorte de 5942 femmes françaises âgées de 45 à 85 ans. Les données normatives obtenues par la DXA pour la DMO de cette cohorte n'étaient pas significativement différentes des données normatives de la population française ( $p=0,15$ ). Les valeurs du TBS n'étaient pas corrélées à l'IMC ( $r=-0,17$ ) ni à la taille des patients. Les valeurs obtenues du TBS (L1 à L4) diminuaient avec l'âge. L'ampleur de la baisse du TBS entre 45 et 85 ans étaient en moyenne de 14,5%, linéaire, mais ce taux était augmenté de 50% après 65 ans. Une courbe de référence spécifique à l'âge pour le TBS a été obtenue à partir des données de cette étude chez les femmes âgées de 45 à 85 ans (*annexe 4*). Cette courbe de normalité spécifique à l'âge pourrait être utilisée pour suivre l'altération de la MAO dans la pratique clinique de routine.
- Une étude transversale, multicentrique (79) a confirmé ces résultats et les valeurs de TBS normales. Elle a été réalisée sur une cohorte de 619 femmes blanches et non hispaniques américaines, âgées de 30 ans à 90 ans. Etaient exclues les patientes qui avaient présenté des fractures, qui avaient reçu un traitement pour l'ostéoporose, ou présentaient des facteurs de risque d'ostéoporose. Les données normatives de DMO-lombaire pour cette cohorte n'étaient pas différentes des données de la population générale saine pour l'âge ( $p = 0,30$ ). Les valeurs du TBS diminuaient significativement avec l'âge. Il y avait une diminution linéaire de 16% (-2,47 T-score) du TBS entre 45 et 90 ans (vs -2,34 pour la DMO). La diminution après 65 ans était de 50% -0,004 à -0,006). Peu de changements étaient observés entre 30 et 45 ans. Par la suite, la diminution progressive est observée avec l'âge (*annexe 5*). Ces résultats sont semblables à ceux obtenus dans la cohorte de femmes françaises ( $r^2 > 0,99$ ).
- Une étude multicentrique, plus récente a été réalisée sur une cohorte de 3069 femmes japonaises âgées de 15 à 79 ans (80). Les valeurs retrouvées du TBS dans la population japonaise saine étaient plus faibles que celles retrouvées dans la population caucasienne, avec une différence des valeurs TBS jusqu'à 65 ans (*annexe 6*).
- Les autres études n'ont pas encore été publiées, elles ont été présentées sous forme de Poster à des congrès et intégraient l'analyse du TBS normal chez les hommes. La première (81) avait pour but d'établir une courbe de référence (évaluer les changements liés à l'âge) du TBS chez une cohorte composée de femmes et d'hommes mexicains (LAVOS) sains. Au total, 370 hommes et 339 femmes âgés de 50 à 90 ans ont été analysés. Les valeurs de DMO étaient

toutes normales (Z-scores) et les valeurs du TBS (L1-L4) diminuaient significativement avec l'âge chez les deux sexes. La diminution était linéaire : de 17% (-2,7 SD) et 7,9% (-1 SD) entre 45 et 90 ans chez les femmes et les hommes respectivement. Les résultats obtenus pour les hommes et les femmes ont été présentés sous la forme d'une courbe (*annexe 7*).

La seconde étude transversale (82) réalisée en Ukraine et Espagne a analysé les changements du TBS liés à l'âge chez une cohorte de 368 hommes caucasiens européens (issus de deux centres), âgés de 40 à 90 ans. Les valeurs de TBS obtenues diminuaient significativement avec l'âge chez les hommes. Une courbe de normalité a été établie (*annexe 8*). Il y avait une diminution linéaire de 13,5% ( $\pm$  -1,75 DS de T-score) du TBS entre 40 et 90 ans chez les hommes. Cette courbe a été mise en parallèle avec les données connues pour les femmes (74). Contrairement aux valeurs chez la femme, il n'y avait pas de modifications de diminution de la pente de TBS après 65 ans chez les hommes ( $p < 0,01$ ). Par contre, entre 40 et 65 ans, les TBS des hommes et des femmes présentaient des changements identiques en lien avec l'âge ( $p = 0,8$ ).

Il est donc nécessaire d'avoir deux courbes de référence différentes pour les hommes et les femmes.

À partir de ces études, des catégories ont pu être établies avec classement des patients analysés par le TBS en fonction des résultats obtenus.

En valeur absolue (sans unité), les patients qui avaient une valeur de :

- TBS supérieur ou égal à 1,350 : normal.
- TBS compris entre 1,200 et 1,350 : partiellement dégradé.
- TBS inférieur ou égal à 1,200 : dégradé.

Un comité franco/suisse/belge a tenté d'établir un guide d'utilisation du TBS en routine clinique en se basant sur ces valeurs (83).

Comme il a été démontré dans ces études évaluant les modifications du TBS en lien avec l'âge, il paraît plus pertinent d'établir des résultats sous forme de Z-scores : rapport du résultat du TBS obtenu avec celui d'une population de référence de même âge, même sexe et même ethnie. Ce résultat est exprimé en dérivation standard, tout comme pour les résultats de la DMO par DXA (Z-score et T-score). L'interprétation des résultats de TBS obtenus serait donc plus fiable et facile sous cette forme, et s'adapte plus à la pratique médicale de routine des praticiens.

## 2.3.4. Le TBS dans l'ostéoporose post-ménopausique

Les résultats principaux des études d'évaluation du TBS dans l'ostéoporose post-ménopausique sont résumés dans les tableaux ci-joints (*annexes 9, 10 et 11*) :

- Dans l'*annexe 9* figurent les différentes études cas-témoins réalisées sur des patientes post-ménopausiques et une étude a analysé l'évolution du TBS chez les hommes exclusivement (67), (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92). Ces études comparaient les scores TBS et DMO des patients fracturés (cas) à des patients non fracturés (témoins) et séparaient, pour certaines, différents sous groupes en fonction du type de fractures (vertébrales, fémorales ou ostéoporotiques majeures).
- Dans l'*annexe 10* figurent les résultats des différentes études de cohorte prospectives (93), (94), (95), (96), (97), (77) de patients (femmes ménopausées et une d'hommes) suivis entre 4 à 8 ans et analysaient le Hazard Ratio ou Risque relatif entre l'incidence de fracture (tout type, vertébrales radiographiques, vertébrales cliniques, de hanche...) pendant le suivi et le score de TBS (couplé ou indépendamment de la DMO).
- Dans l'*annexe 11* figurent les résultats des différentes études analysant l'évolution du score TBS sous différents traitements médicamenteux administrés pour l'ostéoporose (98), (99), (100), (101), (102), (103), (104) (en prévention primaire ou secondaire) en les comparant à des témoins (cas/témoins) ou à d'autres traitements actifs (études ouvertes ou contrôlée randomisées).

En résumé, le TBS permettrait de discriminer les patients avec et sans fractures chez les hommes et les femmes (études cas/témoins), en association et même indépendamment des résultats de la DMO, et ce même après ajustement pour les principaux facteurs de risque de fracture. Les examens combinés TBS + DMO ont une sensibilité supérieure à la DMO seule pour prédire le risque de fracture (études prospectives). Les changements du score TBS sous traitements, données dans la prise en charge de l'ostéoporose, sont variables et dépendants du type de traitement. Cependant, tous les traitements administrés (sauf le Risédronate) s'accompagnaient d'une amélioration significative (plus ou moins importante) dans le temps de leur score TBS. L'Exemestane (anti-aromatase donné dans le cancer du sein) s'accompagne par contre d'une détérioration du score TBS, et de la DMO-lombaire. Le TBS est donc un outil valable, indépendant et complémentaire de la DMO dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

## 2.3.5. Le TBS dans l'ostéoporose secondaire

L'ostéoporose secondaire peut être multifactorielle et être liée à la maladie sous-jacente, leur traitement médicamenteux (les glucocorticoïdes surtout) ou d'autres facteurs associés. L'impact de ces facteurs de risque sur la DMO est généralement bien documenté, alors que les études démontrant leur impact sur la microarchitecture osseuse sont beaucoup moins communes. Néanmoins, il est probable que la microarchitecture osseuse joue un rôle aussi important que la densité minérale osseuse. De multiples études relativement récentes ont tenté d'évaluer le TBS dans les pathologies citées ci-dessous :

### 2.3.5.1. Le TBS dans les pathologies et traitements responsables d'ostéoporose secondaire

#### Dans l'hyperparathyroïdie primitive (HPTP)

L'HPTP est une endocrinopathie commune qui est responsable d'une perte osseuse facilement expliquée par l'évaluation de la DMO par DXA. Cette pathologie touche surtout la femme à partir de 50 ans. Est atteint en priorité l'os cortical du squelette (le tiers distal du radius en priorité). Même si l'os trabéculaire est plus préservé que l'os cortical sur la DXA, des études récentes utilisant le HR-pQCT ont montré que ces deux compartiments (trabéculaires et corticaux) sont anormaux dans l'HPTP (105). Trois groupes indépendants ont évalué le TBS chez des patients avec une HPTP (106), (107), (108) et suggèrent par leurs résultats que le TBS permettrait d'identifier les anomalies trabéculaires non identifiées par le DMO au niveau du rachis lombaire dans l'HPTP (106), (107).

- Romagnoli et al. (106) ont comparé des patientes post-ménopausiques avec une HPTP à des contrôles sains (appariés pour l'âge et le sexe). Le TBS et la DMO au niveau du rachis, de l'extrémité supérieure du fémur total (ESFT), du col et du poignet ont été mesurés par DXA chez 67 cas et 34 témoins. Des radiographies du rachis complet ont été réalisées chez tous les sujets. Les valeurs moyennes de TBS étaient considérablement réduites chez les patientes avec une HPTP ( $1,19 \pm 0,10$ ) par rapport aux témoins ( $1,24 \pm 0,009$ ;  $p=0,01$ ). Les patientes et les contrôles ne différaient pas pour la DMO du rachis et du col. Les DMO de l'ESFT et du poignet étaient significativement plus faibles chez les patientes avec une HPTP. Au sein du groupe HPTP, les sujets qui avaient présenté des fractures vertébrales ( $n=29$ ) présentaient un TBS significativement plus bas que ceux sans fractures vertébrales ( $n=44$ ) ( $1,14 \pm 0,10$  vs  $1,22 \pm 0,10$ , respectivement,  $p=0,001$ ), et les valeurs des patientes non fracturées ne différaient pas des contrôles sains. La présence des fractures vertébrales n'était pas associée à la DMO du rachis.
- Silva et al. (107) ont évalué la relation entre le TBS et les résultats obtenus par le HRpQCT au niveau de l'extrémité distale du radius et du tibia chez 22 patientes ménopausées avec une HPTP. Dans ce groupe, le TBS était bas, avec une valeur moyenne de 1,240. Au niveau du

radius, le TBS était significativement corrélé aux valeurs de la DMO volumétrique totale, cortical et trabéculaire, à l'épaisseur cortical, à l'hétérogénéité trabéculaire, et à la rigidité de l'os en entier ( $p < 0,005$  pour toutes ces associations).

- Maury et al. (109) ont rapporté les effets de la parathyroïdectomie sur l'évolution de la DMO au niveau du rachis et du TBS dans une étude longitudinale chez 29 patientes ménopausées (âge moyen: 62 ans) et qui avaient présenté une HPTP avant et suivies pendant un an après la chirurgie. Avant la chirurgie, la DMO et le TBS étaient modérément associés l'un à l'autre, le TBS n'expliquant que 45% des résultats de la DMO. Après la chirurgie, la DMO et le TBS augmentaient de  $4,7 \pm 5,4\%$  et  $1,6 \pm 4\%$  respectivement, sans corrélation entre les gains de DMO et TBS. Conformément aux données précédemment publiées, les valeurs de la DMO étaient augmentées après chirurgie, tout comme le TBS mais de façon moins importante.
- Eller-Vainicher et al. (110) ont trouvé un score TBS réduit dans les HPTP et associé à la présence de fractures vertébrales, et qui était amélioré après la chirurgie. Dans cette étude observationnelle prospective, 92 patients avec une HPTP (74 femmes, âge moyen de  $62,7 \pm 10,1$  ans) et 98 témoins sains ont été évalués à l'inclusion. Dans le bras prospectif, 20 patients qui ont été traités par parathyroïdectomie ont été comparés avec 10 autres patients avec un traitement conservateur après 24 mois. Les fractures vertébrales ont été évaluées par radiographies. Au départ, les patients avec une HPTP avaient un TBS significativement plus faible et une prévalence plus élevée de fractures vertébrales que les sujets contrôles. La DMO était également plus faible chez les sujets avec HPTP que les contrôles à tous les sites de mesure. Le TBS était associé à la présence de fractures vertébrales (OR 1,4, IC 95% 1,1 à 1,9,  $p=0,02$ ), indépendamment de la DMO-rachis. Chez les patients traités chirurgicalement, le TBS et la DMO-rachis, ESFT et col étaient significativement augmentés, alors que la DMO et le TBS semblaient rester stable chez les sujets traités de façon conservatrice.
- Pour finir, Rolighed et al. (111) ont évalué, dans une étude longitudinale randomisée en double aveugle le rôle du traitement par de fortes doses de vitamine D3 des patients traités pour une HPTP. La DMO et le TBS avant et après traitement chirurgical étaient évalués. Avant et après la chirurgie, le score TBS était similaire dans les deux groupes traités, mais en considérant les deux groupes ensemble, une augmentation significative du TBS était observée après chirurgie en comparaison aux groupes non traités.

## **Dans les désordres auto-immuns**

De nombreuses études ont analysé l'accélération de la perte osseuse et le risque de fractures chez les patients qui présentent des maladies auto-immunes (MAI), particulièrement la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SPA) et le lupus érythémateux systémique (LES). Nous savons également que ces maladies nécessitent une corticothérapie systémique au moins à faible dose au début de l'évolution de la maladie. D'autres facteurs peuvent également nuire à l'état osseux et

augmenter le risque de fracture chez ces patients. Dans la PR et la SPA, la masse osseuse a été largement évaluée par mesure de la DMO surfacique avec la DXA, mais peu de données existent sur le TBS.

- Brehan et al. (112) ont étudié la combinaison du TBS et de la DMO pour la détection du risque de fractures vertébrales chez des sujets atteints de PR avec ou sans traitement par GC. Leur étude portait sur 185 femmes, d'âge moyen de 56 ans, avec une PR évoluant depuis 15,5 ans en moyenne, 112 recevaient des GC (dose moyenne de 6,4 mg/ jour), et 162 recevaient un autre traitement. Les fractures vertébrales de T4 à L4 ont été évaluées à l'aide du logiciel d'évaluation des fractures sur DXA (VFA). Alors que la DMO au niveau du rachis et du col fémoral n'était pas différente entre les patientes recevant des GC et ceux qui n'en prenaient pas, elle était significativement plus faible chez les patientes sous GC au niveau de la hanche totale. De même, le TBS était significativement plus faible chez les patientes sous GC ( $1,211 \pm 0,1161$ ) que chez celles qui n'en recevaient pas ( $1,265 \pm 0,098$ ,  $p < 0,0001$ ). Malgré le faible nombre de fractures, le TBS était significativement plus faible chez les patientes avec une fracture vertébrale ( $1,131 \pm 0,195$ ) que chez les patientes sans fractures ( $1,245 \pm 0,106$ ,  $p = 0,0001$ ). L'aire sous la courbe (ROC) qui prédisait le risque de fracture vertébrale était de 0,704 pour le TBS, et 0,621, 0,727 et de 0,719 pour la DMO de l'ESFT, du rachis et du col fémoral respectivement. Un seuil du TBS (1,173) a été calculé qui correspondait à des hauts niveaux de risque de fractures avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 60% selon les courbes ROC pour la détection de fractures vertébrales.
- Dans une étude cas-témoins, Toussirot et al. (113) ont évalué le TBS chez des patients atteints de PR ou de SPA par rapport à des témoins sains. L'évolution des scores de DMO du rachis, de l'ESFT et du TBS sous traitement par anti-TNF ont été également examinés de manière prospective. Dans l'étude cas-témoins, 30 patients atteints d'une PR (19 femmes dont 12 ménopausées, âge moyen de 57 ans, durée moyenne d'évolution de la maladie de 12 ans, 26 d'entre eux étaient sous GC à faible dose) et 30 patients avec une SPA (27 hommes, âge moyen de 44 ans, durée d'évolution de la maladie moyenne de 13 ans, aucun n'était sous GC) ont été évalués et comparés à 50 patients contrôles sains. La DMO-rachis et ESFT et le TBS ont été mesurés. La DMO-rachis ne différait pas entre les patients malades et les contrôles. Le TBS était plus faible chez les patients atteints de PR et de SPA que chez les sujets témoins ( $1,242 \pm 0,16$  et  $1,282 \pm 0,13$  contre  $1,365 \pm 0,14$  respectivement,  $p = 0,005$ ). Dans la phase prospective de cette étude, 20 patients traités par anti-TNF (12 SPA et 8 PR) ont été suivis pendant 2 ans : la DMO-rachis et ESFT étaient augmentés à 24 mois (6,3 et 2,4% respectivement) et de manière significative au niveau du rachis. Pour l'ensemble du groupe, le TBS n'a pas changé au cours du suivi. Cependant, chez les patients atteints de PR, le TBS était significativement diminué, tandis que chez les patients atteints de SPA, le TBS était resté stable au cours du suivi. Contrairement à la SPA, le TBS était diminué chez les patients atteints de PR traités par anti-TNF.

- Une étude récente (114) a comparé l'altération de la MAO estimée par le TBS des patientes présentant une sclérodémie systémique (SS) (65 femmes) comparé à une des patients avec une PR (138 femmes appariées pour l'âge) et à 227 contrôles sains. Le TBS était significativement plus faible dans la SS que chez les témoins ( $p < 0,0001$ ), et ne différait pas de la PR ( $p = 0,128$ ), malgré le fait que les traitements quotidiens et les doses cumulées de GC étaient plus faibles dans la PR ( $p < 0,001$ ). Les patients qui recevaient un GC  $> 5$  mg/jour avaient un TBS significativement plus bas que ceux sous GC  $< 5$  mg/jour ( $p = 0,001$ ). L'analyse multivariée a révélé qu'un faible TBS était indépendamment associé à la dose de GC reçu (OR 5,6 ; IC 95% 1,7-19,2) et à un T-score  $< -2,5$  DS de DMO (OR 5,0 ; IC 95% 1,5-7,0) dans la SS. Aucune association n'était révélée entre les traitements par GC et le TBS dans la PR.

### **Dans l'insuffisance rénale chronique (IRC)**

L'insuffisance rénale terminale est un facteur bien établi de risque de réduction de la densité minérale osseuse et d'ostéoporose, ainsi que de risque de fracture de hanche (115), (116), (117). L'utilité de mesure de la DMO avec DXA chez les patients atteints d'une IRC demeure incertaine, puisque la DMO peut être haute, basse ou normale. En outre, très peu de données existent concernant les effets de la maladie rénale chronique sur la MAO, en particulier du squelette axial. Des études analysant des biopsies osseuses de la crête iliaque ont démontré qu'il existait des micro-altérations structurelles tant au niveau du compartiment trabéculaire que du compartiment cortical chez ces patients.

Leib et al. (118) ont mesuré le TBS chez 47 femmes blanches atteintes d'IRC (âge moyen de 56 ans), comparativement à celui de 94 femmes contrôles. 63% de ces sujets étaient des femmes ménopausées. La corrélation entre le TBS et la DMO au niveau du rachis était significative ( $r = 0,48$ ). Les sujets atteints d'IRC ont un TBS significativement plus faible, alors que la DMO était limite ( $p = 0,054$ ). Parmi les sujets atteints d'IRC, ceux qui avaient présenté une fracture avaient un score TBS significativement inférieur aux autres sans fractures, alors qu'aucune différence n'a été observée pour la DMO (OR = 2,5 et AUC de 0,756). L'OR de diminution du TBS rapporté à l'écart type était de 4,67 après ajustement pour des antécédents maternels de fracture de hanche. Les auteurs ont conclu qu'au niveau du rachis lombaire, l'IRC exerce un effet négatif sur le TBS, mais pas clairement d'effet sur la DMO.

### **Dans l'hémochromatose (HM)**

L'impact de l'HM sur l'os est connu, l'ostéoporose est identifiée chez 25 à 34% des personnes atteintes d'une HM de forme homozygote, avec un impact controversé sur la texture trabéculaire.

Chapuis et al. (119) ont étudié 15 femmes et 22 hommes avec une HM de type 1 (moyenne d'âge de 56 ans). 57% des patients étaient homozygotes et 11% des sujets avaient un T-score  $< -2,5$  DS au niveau du rachis ou du fémur. Une corrélation faible, mais significative entre le TBS et la DMO-rachis était



évidente pour l'ensemble de la population ( $r=0,41$ ,  $p=0,012$ ). Le TBS était significativement plus faible chez les patients hétérozygotes que chez les homozygotes ( $p=0,025$ ).

### **Dans la thalassémie**

La thalassémie, hémoglobinopathie bénigne génétique, est responsable d'une diminution de la masse osseuse qui elle seule ne permet pas d'expliquer le risque élevé de fracture décrit. L'altération de la qualité osseuse a été étudiée récemment dans une étude (120) par le TBS dans la thalassémie majeure chez 124 adultes (19 à 56 ans) et 65 patients contrôles. Le TBS était plus faible chez les patients thalassémiques ( $1,04 \pm 0,12$ ) versus les sujets contrôles ( $1,34 \pm 0,11$ ;  $p < 0,001$ ) et corrélés à la DMO. Le score TBS était de  $1,02 \pm 0,11$  dans le groupe thalassémique ostéoporotique,  $1,08 \pm 0,12$  dans le groupe ostéopénique et  $1,15 \pm 0,10$  dans le groupe avec une DMO normale. Il n'y avait pas de différences entre les deux sexes, ni entre les patients avec ou sans désordres endocrino-métaboliques.

### **Dans le diabète sucré**

Le diabète de type 2 est associé à un risque accru de fracture, mais paradoxalement la DMO associée paraît meilleure.

Leslie et al. ont évalué la capacité du TBS à prédire et expliquer le risque accru de fractures chez les sujets diabétiques dans une large étude rétrospective effectuées au Canada (121). Ils ont d'abord inclus 29 407 femmes de plus de 50 ans, avec une DMO (DXA) de référence, et dépisté parmi ces patientes 2356 diabètes. Une DMO plus élevée à tous les sites était retrouvée chez les sujets diabétiques, mais le TBS était plus faible chez ces patientes. L'OR ajusté sur les mesures dans le tertile le plus élevé par rapport à la plus basse était inférieur à 1,00 pour la DMO, mais était significativement augmenté pour le TBS (OR ajusté = 2,61). Au cours de la période de suivi moyenne (4,7 ans), les fractures ostéoporotiques majeures ont été identifiées chez 175 femmes (7,4%) atteintes de diabète et 1493 (5,5%) sans diabète, avec une différence significative entre ces deux groupes. Le TBS était un facteur prédictif indépendant de la DMO du risque de fracture chez les sujets diabétiques, ainsi que les non-diabétiques (ajusté, Hazard Ratio de 1,27 et 1,31 respectivement). L'association entre la présence de diabète et le score TBS est réduite avec un modèle de régression statistique, mais est paradoxalement augmenté en ajoutant les mesures de la DMO au TBS. Le TBS était plus sensible que la DMO chez les sujets diabétiques.

### **Les traitements hormonaux dans le cancer du sein**

De nombreuses femmes traitées pour un cancer du sein (traitement hormonal ou non hormonal) présentent des fractures secondaires qui affectent significativement leur qualité de vie et leur survie (116).

Récemment, une étude randomisée (101) a déterminé les effets de l'anti-aromatase (Exemestane) et d'un traitement hormonal (antagoniste du récepteur à l'œstrogène : Tamoxifène) sur la DMO du rachis et le TBS chez des femmes ménopausées qui présentaient un cancer du sein hormono-dépendant. Les femmes étaient randomisées pour recevoir soit le Tamoxifène (n=17), soit l'Exemestane (n=19). Comparés à l'état de base, les patientes recevant le Tamoxifène avaient une augmentation moyenne du score de DMO-rachis de +1,0%, +1,5% et +1,9% alors que les patientes qui recevaient l'Exemestane présentaient une diminution moyenne de -2,3, -3,6 et -5,3% à 6, 12 et 24 mois sous traitement. Le TBS était également augmenté de +2,2; +3,5 et + 3,3% chez les patientes sous Tamoxifène alors qu'il était diminué en moyenne de -0,9%; -1,7% et -2,3% chez les patientes sous Exemestane à 6, 12 et 24 mois respectivement. Ces changements de TBS comparé à l'état de base étaient différents entre les patientes traitées par Exemestane et Tamoxifène à 6 (p<0,05), 12 (p<0,007) et 24 mois (p<0,006). Aucune corrélation significative n'était mise en évidence entre les résultats du TBS et de la DMO au niveau du rachis, de l'ESFT que ce soit à l'état de base ou au cours du suivi.

## **Les hormones stéroïdiennes masculines**

Chez les hommes adultes, la masse osseuse et les taux d'hormones stéroïdiennes semblent diminuer avec l'âge et être liés. Le rôle des androgènes sur le déclin lié à l'âge de la DMO reste controversé chez les hommes. Mascarenhas et al. (122) ont évalué la relation entre les taux de testostérone et le TBS, la DMO du rachis et du col fémoral chez 80 hommes adultes en bonne santé (âge moyen: 54 ans). De faibles corrélations, mais significatives ont été identifiées entre le TBS et le taux sérique de testostérone total (r=0,24; p=0,03) et l'indice d'androgène libre (r=0,23; p=0,04).

### **2.3.5.2. Le TBS dans les hypercortisolismes : exogène et endogène**

#### **Les traitements par GC**

L'utilisation thérapeutique de GC systémique est l'une des causes secondaires la plus commune d'ostéoporose (25% des cas) (123). Même des faibles doses de Prednisolone (2,5 à 7,5 mg/jour) ou équivalentes sont associées à une augmentation de l'incidence des fractures vertébrales, avec une augmentation du risque proportionnelle à la dose reçue (124). Jusqu'à 50% des patients sous GC à long terme présentera une fracture par fragilité osseuse (8).

- Colson et al. (125) ont étudié les changements du TBS chez 136 patientes traitées par GC, âgées de 45 à 80 ans, au cours d'une étude clinique. Toutes les patientes étaient ou ont été traitées avec une dose de GC équivalente à au moins 5 mg de Prednisolone par jour pendant une ou plusieurs années. Les patientes traitées par GC présentaient une importante diminution du TBS (de 4,0%) par rapport au sujets sains appariés à l'âge (courbes de référence)

( $p < 0,0001$ ), alors qu'aucun changement significatif au niveau des résultats de la DMO n'était observé. Des résultats significatifs similaires ont été observés chez des personnes traitées par très faibles doses de GC ( $< 5 \text{ mg/jour}$ ). Une réduction du TBS était par contre manifeste quelque soit le niveau de la DMO, avec une baisse significative de 5,7% et 2,9% chez les femmes atteintes d'ostéoporose et d'ostéopénie, respectivement. Ces résultats ont été encore plus marqués lorsqu'était pris en compte le statut fracturaire et le nombre de fracture apparues par patient. Parmi les patients qui n'ont pas présenté de fracture, les GC ont induit une diminution de 3,4% du TBS. L'OR ajusté à l'âge pour le TBS était de 1,6 (1,04-2,47) pour toute fracture liée à l'ostéoporose et 1,62 (1,02-2,59) pour toute fracture vertébrale liée à l'ostéoporose. Par contre, il n'y avait pas d'association significative entre le risque fracturaire et les résultats de la DMO.

- Tout récemment, Paggiosi et al. (126) ont publié une étude qui évaluait la capacité du TBS à discriminer parmi les femmes (54 à 79 ans) qui avaient reçu un traitement par GC (Prednisolone 5 mg/jour ou équivalent) pendant 3 mois ( $n=64$ ), celles qui avaient présenté une fracture récente du poignet ( $n=46$ ), de l'humérus proximal ( $n=37$ ), vertébrale ( $n=30$ ) ou de l'ESF ( $n=28$ ), et chez des femmes en bonne santé ( $n=371$ ). Alors que la DMO (Z-score : -0.34 to -1.38) et le TBS (Z-scores : -0.38 to -1.04) étaient significativement plus faibles chez les personnes qui avaient présenté des fractures que chez les témoins sains, le TBS mais pas la DMO était considérablement inférieur chez les femmes traitées par GC par rapport au groupe témoin ( $p=0,0004$ ).
- Pour finir, Lieb et Winzenrieth ont fait une étude (127) (non encore publiée) évaluant les effets des GC administrés sur la DMO du rachis lombaire et le TBS chez 1520 femmes et hommes âgés de 40 ans et plus ( $> 5 \text{ mg/jour}$ , pendant  $> 3$  mois), comparés à des sujets contrôles appariés pour le sexe, l'âge et l'IMC. Les patients traités par GC présentaient une diminution significative du TBS (1.267 vs. 1.298,  $p < 0,001$ ) comparés aux sujets contrôles alors qu'aucune différence n'était notée pour la DMO ( $p = 0,88$ ). Cette diminution était encore plus prononcée si les fractures étaient prises en compte. L'OR pour le TBS était de 1,44 (1,095-1,89) pour les fractures. Une influence du sexe sur le score TBS a aussi été notée avec une diminution plus marquée chez les hommes. Le TBS paraît alors plus sensible que la DMO pour les fractures induites par les traitements par GC.

## **Les incidentalomes surrénaliens**

Les incidentalomes surrénaliens sont rares, bien que de plus en plus reconnus, responsables d'un hypercortisolisme sub-clinique. Comme dans les manifestations osseuses des patients sous traitements par GC et dans la maladie de Cushing, cet excès de cortisol est associé à un risque accru de fractures. Cet effet est indépendant de la densité minérale osseuse. Peu d'informations existent sur les effets de ces tumeurs sur la microarchitecture osseuse.

- Eller-Vainicher et al. (108) ont analysé le score TBS chez 102 patients présentant un incidentalome surrénalien avec un hypercortisolisme infraclinique. Parmi ces 102 patients et 70 patients contrôles, le TBS et la DMO était mesurés par DXA (rachis lombaire, col du fémur et col total). Les déformations des vertèbres étaient évaluées par des radiographies standards. Les patients qui présentaient un hypercortisolisme (n=34) avaient des résultats de DMO-rachis (-0,31 ±1,17), DMO-col (-0,29 ±0,91) significativement diminués et un score TBS (-3,18 ±1,21) également significativement inférieur aux patients qui ne présentaient pas d'hypercortisolisme (n=68 : DMO-rachis : 0,31 ±1,42, DMO-col : 0,19 ±0,97, TBS : -1,70 ±1,54), et aux sujets contrôles (DMO-rachis : 0,42 ±1,52, DMO-col : 0,14 ±0,76 et TBS : -1,19 ±0,99 respectivement). La présence de fracture était significativement associée à un faible score de TBS (OR 4,8; IC 95% : 1,85-12,42) et à l'association entre les résultats du TBS + DMO (OR 4,37 ; IC 95% 1,71-11,4), après ajustement pour l'âge, l'IMC et le sexe. Un TBS bas avec une DMO-rachis basse offraient une grande spécificité (79%) en tant que facteurs prédictifs de fracture, et un TBS normal (1,5) avec une DMO-rachis normale était encore plus spécifiques (88%) pour prédire le risque fracturaire. Pour finir, le TBS prédisait l'incidence d'une nouvelle fracture chez 40 patients suivis pendant 24 mois (OR 11,2 ; IC 1,71-71,41; p<0,012) indépendamment de la DMO-rachis, l'IMC ou l'âge.
- Ces résultats ont été repris par Guglielmi et al. (128), qui ont mesuré la DMO et le TBS chez 33 femmes italiennes (âge moyen de 61 ans) qui présentaient un incidentalome surrénalien. La moyenne des T-scores de DMO-rachis et DMO-ESFT étaient de -1,49 et -0,65 respectivement. 24% des patients étaient ostéoporotiques, 80% présentaient un hypogonadisme et 27% avaient un hypercortisolisme infraclinique. Comparé aux valeurs de référence du TBS rapporté à l'âge, le TBS était significativement plus bas chez les patientes qui présentaient un incidentalome surrénalien, indépendamment du T-score DMO-rachis. Les patientes qui présentaient un incidentalome associé à un hypogonadisme, s'exposaient à un plus faible résultat de DMO-rachis et TBS que les patientes sans hypogonadisme. De plus, comparé aux valeurs de TBS de références rapporté à l'âge, le TBS était significativement plus bas chez les patientes qui présentaient un incidentalome surrénalien associé à un hypogonadisme et à un hypercortisolisme infraclinique. Le résultat de DMO-rachis des patientes avec un incidentalome et un hypogonadisme ne différaient pas des valeurs de référence (p>0,80). Alors que cette étude était limitée par l'absence de groupe contrôle, ces données suggéraient que la texture osseuse évaluée par le TBS était altérée chez les patientes avec un incidentalome surrénalien, associé ou non à un hypogonadisme ou un hypercortisolisme infraclinique.

## La maladie de Cushing

Plusieurs études ont identifié l'amélioration de la masse osseuse chez les patients atteints d'une maladie de Cushing après traitement (35), (32) Une étude menée par Koumakis et al. (129) a examiné les effets du traitement sur la DMO et sur la microarchitecture osseuse évaluée par le TBS chez 11 patients atteints d'une maladie de Cushing (6 femmes et 5 hommes, âge moyen de 40 ans, IMC moyen de 28 kg/m<sup>2</sup>, CLU moyen avant traitement de 957 µg/24h). 10 patients ont subi une chirurgie trans-sphénoïdale de l'hypophyse et un a reçu un traitement médical. Tous les patients ont normalisé leur CLU après traitement. La DMO et le TBS étaient augmentés, respectivement de 3,7% et 7,3% après un an, et de 7,9% et 13,5% après deux ans. La DMO et le TBS n'étaient pas significativement corrélés l'un à l'autre avant ou après traitement. Il s'agissait de la première étude qui montrait une amélioration de l'état osseux à la fois sur la DMO du rachis lombaire et le TBS dans la maladie de Cushing traitée.

Il existe peu de données dans la littérature étudiant l'impact osseux de la maladie de Cushing malgré le fait que cette maladie offre une possibilité unique d'explorer la relation entre le degré de hypercortisolisme et sa relation avec les paramètres mesurables squelettiques. En outre, une intervention chirurgicale réussie permet d'étudier le processus de rétablissement du trouble osseux. De plus, nous avons montré que dans ces conditions, la mesure de la DMO par DXA pouvait manquer de sensibilité pour prédire le risque de fracture. En effet, l'OCI est un exemple typique de trouble osseux dans lequel le risque de fractures est augmenté malgré des valeurs normales ou seulement diminuées de la DMO. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une détérioration qualitative du tissu osseux non évaluée par la mesure de la DMO seule. De plus, la qualité de l'os reste mal définie et concerne des facteurs tels que la microarchitecture osseuse (130). Nous avons aujourd'hui à disposition l'outil TBS qui semble être significativement lié à des paramètres de MAO et au risque de fracture dans différentes causes d'ostéoporose, d'où l'intérêt de l'évaluer dans la maladie de Cushing.

# **Partie 2 : L'ÉTUDE CLINIQUE**

## **1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

### **1.1. Objectif principal**

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact de l'hypercortisolisme d'origine endogène, dans la maladie de Cushing (MC), sur la microarchitecture osseuse évaluée par l'outil TBS (obtenu par DXA) et de rechercher une dissociation entre les résultats de la DMO et du TBS dans cette population.

### **1.2. Objectifs secondaires**

Nous voulions ensuite analyser ces données du TBS et de la DMO dans la MC en comparant des catégories de patients. Existe-t-il des différences de l'impact sur l'état osseux en fonction :

- Du statut de la maladie ?

Nous avons établi trois groupes de comparaison :

- 1) Hypercortisolisme (HY) = maladie active
- 2) Eucortisolisme (EU) = rémission
- 3) Insuffisance corticotrope supplémentée par Hydrocortisone (CIH)

- Du genre des patients ayant une MC active (hommes ou femmes) ?
- De la présence ou non de fractures osseuses de fragilité ?

Enfin, dans une étude longitudinale, nous avons analysé l'évolution du TBS et de la DMO dans la MC, après un traitement chirurgical efficace.

# 2. PATIENTS ET MÉTHODES

## 2.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, transversale et longitudinale, monocentrique (service d'endocrinologie et de rhumatologie au CHU de Bordeaux : hôpital Haut-Lévêque et hôpital Pellegrin).

Notre analyse transversale est réalisée à un temps T0 qui correspond, pour chaque patient, à la date d'inclusion : date de la première analyse de DMO et TBS couplée.

Notre analyse longitudinale porte sur les patients pour lesquels nous avons un suivi (au moins deux visites avec résultats de DMO et TBS couplée).

## 2.2. Population

La période d'inclusion et de suivi commence en septembre 2006 et se termine en juin 2014.

La liste de patients potentiellement à inclure nous a été fournie par l'équipe du service d'Endocrinologie du Pr Tabarin (CHU Haut-Lévêque, Bordeaux). Celle-ci comportait tous les patients (sans limite d'âge, de sexe ou d'ethnie) qui ont présenté une MC et qui ont été pris en charge au moment du diagnostic et/ou au cours de leur suivi dans leur service.

### 2.2.1 Inclusion

- Le patient devait répondre aux critères diagnostiques pour la Maladie de Cushing ci-dessous (utilisé dans le service d'endocrinologie du Pr TABARIN) (131)
  - 1) confirmation de l'hypercortisolisme: plusieurs mesures du cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures, successifs (2 au moins : > 70 g/24h), cortisolémie à 8h (peu fiable), rupture du cycle du cortisol.
  - 2) d'origine centrale hypophysaire : sécrétion inappropriée d'ACTH (normale ou élevée).
  - 3) la présence d'un adénome hypophysaire sécrétant avec confirmation par un examen anatomopathologique ou lors d'un cathétérisme des sinus pétreux.
  - 4) des dosages dynamiques étaient parfois nécessaires pour confirmer l'origine hypophysaire.

- Il devait avoir eu au moins une évaluation par DXA de la DMO (service de médecine nucléaire de Haut-Lévêque). Celle-ci était réalisée sur une machine iDXA pendant la période de recrutement.
- Un score TBS couplé devait pouvoir être réalisé à partir de ces examens de DXA (de façon rétrospective).
- Des données cliniques et biologiques devaient être présentes à  $\pm$  1 mois de la DMO/TBS.

Pour l'analyse transversale des patients ayant eu plusieurs visites, nous avons retenu la première visite pour laquelle nous avons toutes ces données de DMO, TBS, cliniques et biologiques à disposition = T0 (inclusion).

Pour l'étude longitudinale :

- Le patient devait s'être présenté à au moins deux visites pendant la période de suivi : une à T0 et une T1.
- À T1 (comme à T0), nous devons également avoir toutes ces données (DMO et TBS couplés, cliniques et biologiques) à  $\pm$  1 mois.
- Le patient devait présenter une MC active (HY) à T0 et une MC non active (EU ou CIH) à T1.
- Entre T0 et T1 (période de suivi), il devait avoir bénéficié d'une prise en charge thérapeutique chirurgicale efficace.

## **2.2.2. Exclusion**

- Score TBS non réalisable : le TBS n'est pas fiable lorsque l'IMC du patient est supérieur à 35,5 kg/m<sup>2</sup> (76).
- Absence de données cliniques ou biologiques disponibles sur DXCare (logiciel médical hospitalier commun aux hôpitaux de Bordeaux, Medasys SA), que ce soit dans les courriers de consultation ou de compte rendu d'hospitalisation (CRH) ou dans les données biologiques.
- Les patients qui ne présentaient pas au final de MC (sécrétion ectopique d'ACTH, incidentalome surrénalien, et origine paranéoplasique).
- Pour les analyses de comparaison aux courbes de référence : étaient exclus les patients qui n'avaient pas de référence connue fiable (ininterprétable). Pour cela, nous avons exclus les patients âgés de moins de 25 ans (hommes et femmes) (cf. intro.)



## 2.3. Méthodes

### 2.3.1. Recueil des données

Nous avons centralisé dans un fichier Excel (tableur) les données suivantes recueillies à T0, et T1 si disponibles pour l'étude longitudinale ( $\pm$  1 mois).

#### 2.3.1.1. Cliniques

Recueillies par lecture de tous les courriers de passage dans le service d'Endocrinologie sur DXCare. Les données qui ne figuraient pas ont été considérées comme négatives (tabac, fractures, traitements reçus, contraception, ménopause). Nous avons choisi de recueillir les données cliniques qui pouvaient avoir une influence sur les résultats des examens de DMO et TBS :

- le sexe
- la date de naissance, l'âge (en années)
- l'IMC (indice de masse corporelle) (poids / taille<sup>2</sup>, en g/cm<sup>2</sup>)
- les traitements reçus avant T0 pouvant impacter sur la masse osseuse :
  - décrits et reconnus par le GRIIO (groupe associatif français de recherche et d'information sur les Ostéoporoses) : Lévothyrox® pendant plus d'un an, Cortancyl®, Tamoxifene®.
  - traitements administrés à visée curative ou substitutive de la Maladie de Cushing : Hydrocortisone à posologie variable, Métopirone®, Dostinex®, Pasiréatide®, Androtardyl®, Fludrocortisone, Mitotane, Nizoral®, Somatostatine®, DHEA.
  - traitements de l'ostéoporose reçus avant T0, séparés en 3 groupes : Supplémentation vitamino-calcique, biphosphonates et autres
- le tabagisme (actif, avant l'état de base).
- le statut de la maladie séparé en trois catégories (en fonction des données de suivi clinique et biologique présentes dans les courriers, à +/- 1 semaine maximum de T0)
  - Hypercortisolisme (HY) = MC active qui n'a pas encore été traitée efficacement (avant traitement, en échec de traitement ou en récurrence active de la maladie) ;
  - Eucortisolisme (EU) = MC en rémission après une prise en charge thérapeutique adaptée et efficace, sans insuffisance corticotrope associée ;
  - Insuffisance corticotrope (CIH) = après traitement chirurgical, supplémentation par Hydrocortisone (posologie et durée du traitement variable).
- le statut ménopausique, trois catégories ont été séparées :
  - ménopausée avant 50 ans
  - ménopausée après 50 ans
  - non ménopausée

- la durée d'évolution des symptômes avant T0 : (en mois) = délais entre la date du diagnostic positif de la MC et T0.
- la présence de fracture(s) secondaire(s) à un traumatisme de faible énergie. Nous avons noté comme « fracturé » tout patient qui a présenté une fracture avant T0 ou pendant le suivi après T0. Celles-ci étaient déclarées, diagnostiquées au cours du suivi ou rapportées par le patient « fractures cliniquement significatives ». Celles qui n'ont pas été déclarées ou notifiées explicitement dans les courriers sont classées comme absentes. Nous avons séparé les fractures survenues au niveau du rachis des autres (tous sites acceptés).
- les autres facteurs de risques de l'ostéoporose (reconnu par le GRIO) qui sont précisés dans les courriers (détails précisés dans les résultats).
- la présence dans le dossier des résultats de l'examen anatomopathologique opératoire.

### 2.3.1.2. Biologiques

Pour toutes ces données, nous avons calculé des moyennes, à l'exception du Cortisol Libre Urinaire (CLU) que nous avons exprimé en médiane.

Nous avons recueilli les données endocrinologiques spécifiques de l'axe corticotrope et des autres axes hypophysaires :

- le CLU des 24 heures ( $\mu\text{g}/24$  heures), recueilli selon les techniques du laboratoire sur les 24h avec une valeur retenue qui était la moyenne de 2 ou 3 CLU sur plusieurs jours successifs. Les CLU des patients sous traitement par Hydrocortisone ont été exclus du calcul de la médiane (résultat non fiable car passage urinaire de l'Hydrocortisone). Les valeurs recueillies devaient concorder avec l'état clinique des patients (à  $\pm 1$  semaine).
- la cortisolémie de 8h (en nmol/l).
- l'ACTH sanguin en regard à 8 heures (moyennes de 3 déterminations à 20 minutes d'intervalle).
- l'axe gonadotrope : l'oestradiolémie (pmol/l), la FSH (mUI/ml) sanguine, la LH (mUI/ml) sanguine pour les femmes et la testostéronémie (nmol/l) pour les hommes. Les valeurs des femmes ménopausées étaient exclues.
- l'axe somatotrope : l'IGF-1 (ng/ml) sanguin. Nous avons calculé le nombre de patients présentant une insuffisance (IGF-1 < 50 ng/ml).
- l'axe thyroïdienne : TSH sanguine (en  $\mu\text{IU}/\text{ml}$ ). Nous avons calculé le nombre de patients présentant une hypothyroïdie (TSH < 0,2  $\mu\text{IU}/\text{ml}$ ) ou hyperthyroïdie (TSH > 6  $\mu\text{IU}/\text{ml}$ ) d'origine centrale.
- l'axe galactotrope : prolactinémie (PRL, ng/ml). Nous avons calculé le nombre de patients présentant une insuffisance (PRL < 2,3 ng/ml) ou une hyper-sécrétion (PRL > 25 ng/ml pour les hommes et les femmes).

Enfin, nous avons recueilli les données indépendantes du statut endocrinien, qui pouvaient avoir une influence sur les résultats de la DMO et du TBS :

- le dosage de la 25-OH Vitamine D (en nmol/l). Nous avons calculé le nombre de patients qui présentaient une carence (<10) et une insuffisance (entre 10 et 30 nmol/l).
- la parathyroïde hormone (PTH) (en pg/ml). Nous avons noté avec recueil du nombre de patients qui présentaient une hyperparathyroïdie (PTH à plusieurs reprises > 65 pg/ml).
- la créatininémie (le DFG ne pouvait pas être calculé selon Cockcroft car nous n'avions pas le poids du patient au même moment). Nous avons calculé le nombre de patients qui présentaient une insuffisance rénale chronique.
- la calcémie corrigée ( $Ca = \text{Calcémie mesurée} / (0,55 + \text{protidémie} / 160)$ , mmol/l). Nous avons calculé le nombre de patients qui présentaient une hypocalcémie (<2,20 mmol/l).
- la phosphorémie (Ph, mmol/l), nous avons calculé le nombre de patients qui présentaient une hypophosphorémie (<0,79 mmol/l).

### **2.3.1.3. Densitométries**

La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par une Dual-Energy X Ray Absorptiometry (ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayon X) (DXA) chez tous les patients inclus avec un seul et même densitomètre : iDXA (GE-Lunar, Madison, USA), dans le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Haut-Lévêque. La DMO était calculée sur deux sites anatomiques : le rachis lombaire (L1-L4) et l'extrémité supérieure du fémur total (ESFT) (moyenne des deux côtés). Les valeurs individuelles de DMO étaient exprimées en Dérivation Standard (DS) (T-scores = par rapport au pic de masse osseuse pour une personne de même sexe entre 25 et 40 ans et même ethnie, Z-scores = par rapport aux sujets de référence de même âge, sexe et ethnie) et en valeur absolue de mesure de densité surfacique minérale osseuse (g/cm<sup>2</sup>). Les fractures vertébrales étaient exclues des mesures au niveau du rachis lombaire (132).

### **2.3.1.4. TBS**

Les valeurs TBS ont été évaluées rétrospectivement chez tous les patients qui avaient eu une mesure de la DMO au niveau du rachis lombaire (antéropostérieur) sur DXA par le logiciel TBS insight software (v2.1, Medimaps®, France). La moyenne des valeurs obtenues des vertèbres de L1 à L4 a été calculée sur la même région d'intérêt. Les fractures vertébrales ont été exclues (tout comme pour la DMO). Les données ont été reportées en valeurs absolues de score TBS et en Z-scores (DS) (en relation à la population caucasienne européenne de référence saine de même sexe et âge) (cf. introduction : courbes de références). Nous avons exclu, pour le calcul du Z-score TBS, les patients pour lesquels il n'existait pas de donnée de référence : âgés de moins de 25 ans.

## 2.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel MedCalc Software® et Excel. Les variables continues ont été exprimées en moyenne  $\pm$  SD (écart type). Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentages (%).

La normalité de distribution des paramètres étudiés a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les comparaisons entre les variables continues et les valeurs de références associées pour l'âge ont été réalisées à l'aide d'un test pairé. Le choix du test a été fait en fonction du résultat du test de normalité des distributions : t-test pairé ou test de Wilcoxon. Les tests de comparaison de groupe ont été réalisés soit en utilisant un test de Student soit un test de Mann-Whitney en fonction de la normalité ou non des distributions. Pour les variables catégorielles, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide d'un test du  $\text{Khi}^2$ . Un  $p < 0.05$  est considéré comme significatif. De plus, des sous analyses ont été conduites, basées sur des stratifications du groupe d'étude en fonction du genre (Homme/Femme), de la présence de fracture (Oui/non), et statut de la maladie (Hypercortisolisme, Eucortisolisme, Insuffisant corticotrope supplémenté). Pour les comparaisons entre plusieurs catégories (statut de la maladie), une analyse de variance ANOVA a été réalisée. Les tests post-hoc ont été réalisés par des tests de Student-Newman-Keuls.

Dans notre étude transversale, nous avons donc comparé les valeurs du TBS et de la DMO (rachis et ESFT) de notre échantillon total de patients à T0 (inclusion) avec les valeurs normales de références pour l'âge et le sexe (Z-score). Ensuite, après stratification de notre échantillon total, nous avons comparé les valeurs de DMO et du TBS :

- de chaque catégorie entres elles et
- aux valeurs normales pour l'âge et le sexe (si disponibles).

Dans notre étude longitudinale, nous avons comparé les valeurs du TBS et de la DMO (rachis et ESFT) obtenues à T0 et T1 (après traitement chirurgical) : le patient était son propre témoin.

# 3. RÉSULTATS

## 3.1. Population étudiée

### 3.1.1. Effectif de l'échantillon

Pour l'analyse transversale, 67 patients, parmi la liste fournie par le service d'endocrinologie, avaient eu un examen DXA.

Ensuite, neuf patients ont été exclus car les valeurs de la DMO n'étaient pas disponibles (un patient) et le score TBS ne pouvait pas être calculé (huit patients : absence de données enregistrées dans les archives de DXA).

Ensuite, parmi ces 58 patients restant, trois ont été exclus car leur score TBS n'était pas réalisable du fait d'un IMC > 35,5 kg/m<sup>2</sup> (limites de fiabilité de l'examen). Parmi ces 55 patients restant, nous avons exclu cinq lors de l'analyse de comparaison avec des valeurs normales (pour le même âge et sexe = Z-score). En effet, nous avons cinq patients âgés de moins de 25 ans pour lesquels il n'existait pas de valeurs de référence fiable. Pour les analyses ne mettant pas en rapport de Z-score TBS, nous pouvons analyser l'échantillon des 55 patients.

Pour l'analyse longitudinale, nous avons en tout neuf patients pour lesquels deux visites (au cours de leur suivi) ont été validées (T0 et T1), selon les critères d'inclusion.

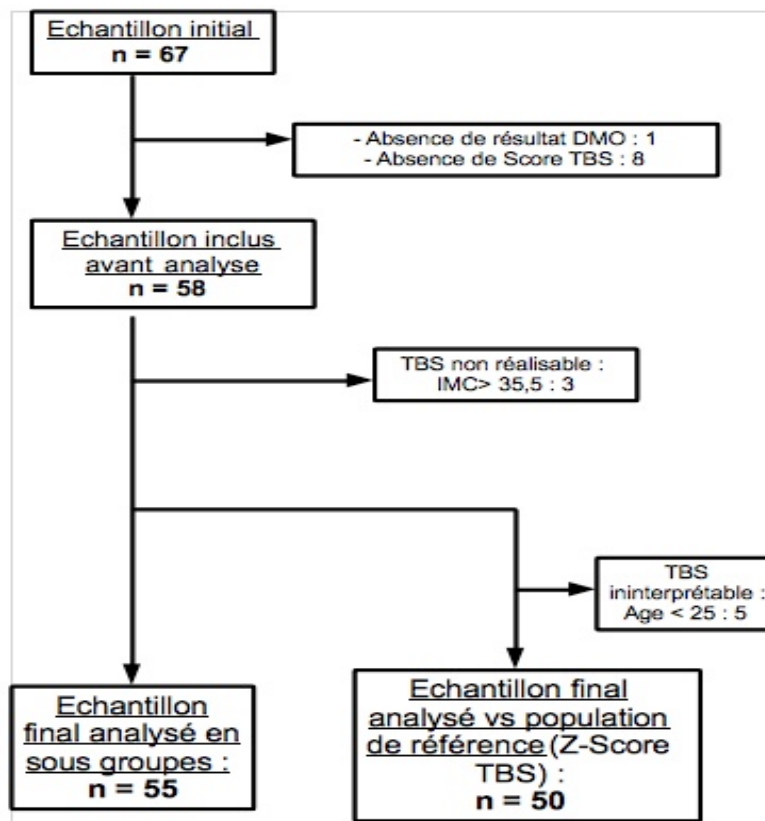


Figure 1: Diagramme de flux

### 3.1.2. Caractéristiques cliniques à T0

Les principales caractéristiques cliniques de notre échantillon total (n=55) sont décrites dans le *tableau 1*.

Au total, nous avons 11 hommes pour 44 femmes, avec un âge moyen de  $50,8 \pm 15,8$  ans, et un IMC moyen estimé à  $27,3 \pm 5,2$ . La plupart des données cliniques ont été retrouvées dans les observations pour presque tous nos patients.

La durée d'évolution de la maladie est très variable (moyenne de  $58,5 \pm 80$  mois), allant de 0 à 337 mois (soit 28 années). Certains patients sont inclus à T0 au moment du diagnostic, et d'autres à plusieurs années de suivi (maladie en rémission ou non).

Concernant les facteurs de risque d'ostéoporose (sans lien avec la MC) : parmi les 44 patientes de notre échantillon, 24 sont ménopausées et 7 parmi ces 24 avant l'âge de 50 ans (ménopause précoce). 34,5% des patients sont fumeurs actifs. Les données concernant les traitements reçus sont très variables : 33% ont reçu du Lévothyrox® pendant plus d'un an, 38% ont reçu de l'Hydrocortisone à visée substitutive (dosage variable allant de 10 à 60 mg/jour), et 36 % ont pris un autre traitement pouvant avoir une potentielle influence sur leur statut osseux avant T0 (il s'agit surtout du Nizoral®, Métopirone® et Dostinex®). Dans « autres FdR », nous avons une hyperparathyroïdie primaire, deux anorexies mentales, une sarcoïdose traitée par corticoïdes au long cours, une spondylarthrite, une maladie coeliaque, une insuffisance gonadique prolongée et deux thyroïdectomies survenues avant T0. 27 patients (49%) ont déjà reçu un traitement protecteur de l'ostéoporose : 16,3% par biphosphonates, 41,8% par supplémentation vitamino-calcique, trois patientes ont reçu un traitement hormonal de la ménopause et un patient a reçu un traitement par Rénalate de Strontium.

A T0, parmi notre échantillon de 55 patients, nous avons 54% des patients qui présentent un hypercortisolisme, 33% qui sont en eucortisolisme et 13% qui sont supplémentés par HC pour une insuffisance corticotrope.

16 patients (29,1%) ont présenté une fracture « cliniquement significative » avant ou après T0, dont 7,3% sont des fractures rachidiennes. Les autres ont eu lieu au niveau du pied, fémur, côtes, épaule, poignet, cheville et sacrum.

### 3.1.3. Caractéristiques biologiques à T0

Les valeurs moyennes des données biologiques de notre échantillon total (n=55) à T0 sont notifiées dans le *tableau 2*.

Concernant les données endocrinologiques spécifiques de l'axe corticotrope : le CLU médian de notre population totale est supérieur aux valeurs normales ( $78 \mu\text{g}/24\text{h}$ ).

Concernant les données des autres axes hypophysaires : l'œstradiolémie moyenne des patientes non ménopausées est de  $84 \pm 115,7$  pmol/l, soit dans la gamme « normale et active ». La testostéronémie moyenne chez les hommes est de  $12,6 \pm 24$ , soit « normale ». Un patient présente une insuffisance dans

le dosage de la prolactinémie et un autre une hyper-sécrétion. Trois patients présentent une insuffisance somatotrope et un patient une hypothyroïdie. Au total, un très faible effectif de patients présente une atteinte conjointe d'un autre axe hypophysaire.

Concernant les données biologiques indépendantes de la MC et pouvant avoir une influence sur l'état osseux des patients : 16 patients présentent une insuffisance en vitamine D (25-OH vitamine D), et six sont carencés. Trois patients présentent une hypocalcémie et deux une hypophosphorémie, celles-ci sont minimales. Un patient présente une insuffisance rénale chronique et aucun patient ne présente d'hyperparathyroïdie.

	n (avec données)	Total de l'échantillon MC
<b>N total = 55</b>	55	55
<b>Age (moy ± SD, ans)</b>	55	50.8 ± 15,8
<b>H/M (%)</b>	55	20/80
<b>IMC (moy ± SD, kg/m<sup>2</sup>)</b>	55	27.3 ± 5.2
<b>Facteurs de risque Ostéoporose indépendants</b>		
<b>Ménopause</b>	41 (femmes)	24
Après 50 ans (n)		17
Avant 50 ans (n)		7
<b>Tabac (%)</b>	55	34,5
<b>Traitements</b>	52	38
Levothyrox (%)		33
HC (%)		38
Autres (%)		36
<b>Autres FdR (%)</b>	51	18,1
<b>Facteurs protecteurs de l'ostéoporose indépendants</b>		
<b>Traitement par BP (%)</b>	52	16,3
<b>Supplémentation VitD/Ca (%)</b>	52	41,8
<b>Facteurs associés à la maladie de Cushing</b>		
<b>Durée d'évolution de la maladie (moy ± SD, mois)</b>	55	58.5 ± 80
<b>Anapath (%)</b>	35	64
<b>Statut clinique</b>	52	
n (%) HY		28 (54%)
n (%) EU		17 (33%)
n (%) CIH		7 (13%)
<b>Fractures</b>		
<b>Rachis (%)</b>	55	7,3
<b>Autres (%)</b>	55	29,1

*Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de l'échantillon total à T0.*

	Total de l'échantillon MC	Valeurs normales
<b>N total = 55</b>		
<b>Endocrinologiques :</b>		
<b>Spécifiques (axe corticotrope)</b>		
CLU (µg/24h) (médiane)	78	10-60
Cortisol 8h (nmol/l) (moy ± SD)	464.4 ± 336	180-620
ACTH 8h (pmol/l) (moy ± SD)	12.3±14.1	adapté (pas de valeurs)
<b>Autres axes hypophysaires</b>		
<b>Axe gonadotrope</b>		
Contraception (n)	7	
Ménopause (n)	24	
oestradiol (pmol/l) (moy ± SD)	84.1±115.7	si ménopause : 11-50, si active : 105-1399
FSH (mUI/ml) (moy ± SD)	19.6±24.5	si ménopause : 16,8-113,6, si active : 1,8-22;5
LH (mUI/ml) (moy ± SD)	8.2±9.5	si ménopause : 10,9-58,6, si active : 1,2-103
Testostérone (nmol/l) (moy ± SD)	12.6±24	Homme : 0,5-30 en fonction de l'âge, Femme : 0,3-3,1
<b>Axe galactrope</b>		
Prolactine (ng/ml) (moy ± SD)	1.17±0.56	si ménopause : 2,7-19,6, si active : 3,3-26,7
Hyper-sécrétion (n)	1	> 25
Hypo-sécrétion (n)	1	<2,3
<b>Axe somatotrope</b>		
IGF-1 (ng/ml) (moy ± SD)	195.1±110.2	149,1-332,3
Hypo-sécrétion (n)	3	< 50
<b>Axe thyroïdienne</b>		
THS (µUI/ml) (moy ± SD)	1.59±0.99	0,34-5,60
Hyperthyroïdie (n)	0	> 6
Hypothyroïdie (n)	1	< 0,2
<b>Indépendants (fdr d'ostéoporose)</b>		
<b>Vitamine 25-OH-D</b>		
Valeur (nmol/l) (moy ± SD)	22.7±13.2	30-100
Insuffisance (n)	16	10-30
Carrence (n)	6	0-10
<b>Calcémie corrigée (protidémie)</b>		
Valeur (mmol/l) (moy ± SD)	2.4±0.10	2,2-2,6
Hypocalcémie (n)	3	0-2,2
<b>Phosphorémie</b>		
Valeur (mmol/l) (moy ± SD)	1.06±0.22	0,8-1,4
Hypo-phosphorémie (n)	2	0-0,79
<b>Parathyroïde</b>		
PTH (pg/ml) (moy ± SD)	42.9±12	10-80 (pour une calcémie normale)
Hyper-PTH (n)	0	> 80 (inadaptée, pour une calcémie normale)
<b>Créatininémie (µmol/l) (moy ± SD)</b>		
Insuffisance rénale (n)	1	> 91

**Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de l'échantillon total à T0.**



### 3.1.4. Valeurs de la DMO et du TBS de notre échantillon à T0

Pour ces données nous n'avons pu inclure que 50 patients (cf. ci-dessus). Les résultats moyens du TBS et de la DMO à T0 sont notifiés dans le *tableau 3*.

Nous avons donc une DMO moyenne en densité surfacique de  $0,897 \pm 0,128$  au niveau de l'ESFT (soit un Z-score de  $0 \pm 1,1$  DS et un T-score de  $-0,8 \pm 1,1$  DS) et de  $1,1 \pm 0,152$  (soit une Z-score de  $0,3 \pm 1,5$  DS et un T-score de  $-0,7 \pm 1,3$  DS) au niveau du rachis lombaire. Ces valeurs sont dans la gamme « normales » (39).

Le TBS moyen de notre échantillon est de  $1,26 \pm 0,131$ , il est donc compris dans la gamme « microarchitecture osseuse partiellement dégradée » avec un Z-score TBS de  $-0,8 \pm 1,3$  DS.

<i>Toute population n=50</i>		<i>p</i>
Age (ans, moy $\pm$ SD)	53.1 $\pm$ 13.6	
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	27.4 $\pm$ 5.2	
<b>DMO Rachis (g/cm<sup>2</sup>) (moy <math>\pm</math> SD)</b>	1.1 $\pm$ 0.152	<i>n.s</i>
<b>Z-score DMO Rachis (SD)</b>	0.3 $\pm$ 1.5	
<b>T-score DMO Rachis (SD)</b>	-0.7 $\pm$ 1.3	
<b>DMO Total Femur (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.897 $\pm$ 0.128	<i>n.s</i>
<b>Z-score DMO Total Femur (SD)</b>	0 $\pm$ 1.1	
<b>T-score DMO Total Femur (SD)</b>	-0.8 $\pm$ 1.1	
<b>TBS (-)</b>	1.26 $\pm$ 0.131	<b>***</b>
<b>Z-score TBS (SD)</b>	-0.8 $\pm$ 1.3	
<b>p difference between the parameter and the normal value for age: *** p&lt;0.001; n.s p&gt;0.05</b>		

*Tableau 3 : Données de DMO et TBS de notre échantillon à T0.*

## 3.2. Analyses statistiques

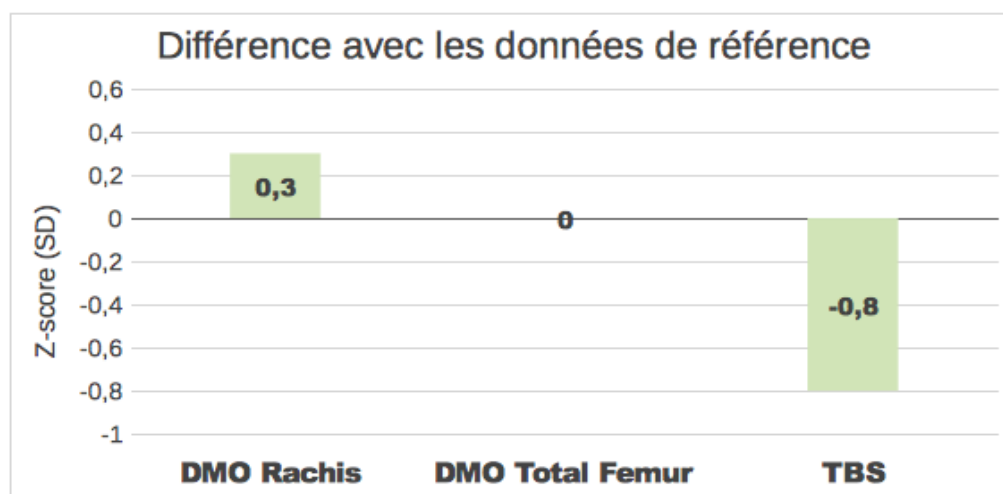
### 3.2.1. La DMO et le TBS dans la MC versus (vs) courbes de référence à T0

Dans le **tableau 3** figurent les p (degré de significativité selon le test de Student). Ils correspondent au test comparant les données de DMO et TBS de notre échantillon de patient MC (n=50) aux valeurs normales (pour le même âge et le même sexe).

Nous obtenons donc un résultat moyen de TBS pour notre population MC totale significativement inférieur à celui d'une population saine de référence (appariée pour l'âge, le sexe et selon les courbes de normalités homme/femme) : Z-score TBS =  $-0,8 \pm 1,3$  DS ;  $p < 0,001$ .

En revanche, la différence entre les résultats de DMO (rachis lombaire et ESFT) pour notre échantillon et une population saine (appariée à l'âge et au sexe) n'est pas significative ( $p > 0,05$  pour les deux).

Nous avons même un Z-score positif (supérieur à la normale) pour ces deux sites de mesure **tableau 3** et **figure 2**).



**Figure 2 : TBS et DMO : MC vs Valeurs normales à T0**

### 3.2.2. DMO et TBS des hommes vs femmes en hypercortisolisme à T0

Parmi les 28 patients qui présentent un hypercortisolisme à T0, nous en avons exclus deux qui avaient moins de 25 ans (pour obtenir une comparaison à des valeurs normales pour l'âge).

Nous avons donc cinq hommes et 21 femmes avec un hypercortisolisme à T0. Les principales caractéristiques de ces deux groupes de patients ainsi que leurs résultats respectifs de DMO et TBS figurent dans le **tableau 4**. Le test de significativité (p) est en rapport avec la comparaison des données de ces deux groupes de patients vs une population de référence saine (i) et avec la comparaison des données de ces deux groupes entre eux (j).

Les hommes et les femmes ne diffèrent pas en terme de BMI, âge, dosage de LH, FSH sanguins, ou de CLU (pour tous,  $p > 0.2$ ). Cependant, les CLU des hommes paraissent plus élevés que celui des femmes (597 vs 78 en médiane, sans significativité). La durée d'évolution de la MC paraît également plus longue (120,4 vs 62,6 mois en moyenne,  $p > 0,05$ ) pour les hommes.

Dans les deux groupes, une réduction du TBS est observée en comparaison aux données de référence pour le même âge (Z-score des hommes =  $-2,1 \pm 0,08$  DS ; Z-score des femmes =  $-1,1 \pm 1,1$  DS ;  $p < 0,001$ ), alors qu'il n'est pas observé de différences pour la DMO aux deux sites (tous les  $p > 0,3$ ). Les hommes ont un TBS significativement inférieur aux femmes (différence significative en valeur absolue :  $1,105 \pm 0,041$  vs  $1,244 \pm 0,119$  ;  $p < 0,01$ , mais cette significativité disparaît lorsque l'on rapporte ce résultat à l'âge avec le calcul des Z-scores ( $p > 0,05$ ). Le résultat inverse est observé pour les valeurs de la DMO (aux deux sites) (Z-score rachis des hommes :  $0,5 \pm 1,9$  DS vs Z-score rachis des femmes :  $0,33 \pm 1,47$  SD,  $p > 0,05$ ).

Dans la **figure 3**, nous avons représenté sous forme d'un diagramme les données de DMO (deux sites) et TBS en comparaison aux données de référence (appariées pour l'âge) pour les deux groupes de patients : hommes avec hypercortisolisme et femmes avec hypercortisolisme, à T0.

	Population Totale	Hommes actifs	Femmes actives	p (i,j)
<b>n = 50</b>	50	5	21	
age, moy (ans ± SD)	53.1±13.6	59.5±18.5	53.2±11.7	-,ns
IMC, moy (kg/m <sup>2</sup> )	27.4±5.2	30±4.2	28.2±5.1	-,ns
Durée d'évolution (moy, mois ± SD)	62.6±82.7	120.4±154.4	45.0±81.9	-,ns
CLU (µg/24h) (médiane)	78	597	109	-,ns
FSH (mUI/ml) (moy+/- SD)	21.5±25	3.6±2.1	27±32.1	-,ns
LH (mUI/ml) (moy+/- SD)	8.7±9.8	3.1±1.9	10.7±13.2	-,ns
DMO rachis (moy, g/cm <sup>2</sup> )	1.078±0.152	0.981±0.574	1.098±0.152	-,ns
DMO T-score rachis (moy+/-SD, SD)	-0.7±1.3	0.1±1.6	-0.7±1.3	-,ns
DMO Z-score rachis (moy +/-SD, SD)	0.3±1.4	0.5±1.9	0.33±1.47	ns,ns
DMO total (moy, g/cm <sup>2</sup> )	0.897±0.128	0.972±0.126	0.867±0.112	-,ns
DMO T-score total (moy +/-SD, SD)	-0.8±1.1	0.4±1.1	-0.75±0.95	-,ns
DMO Z-score total (moy +/-SD, SD)	0±1.1	0.5±1.2	0.13±0.95	ns,ns
TBS (-) (moy +/-SD)	1.26±0.131	1.105±0.041	1.244±0.119	-,b
TBS Z-score (moy +/-SD, SD)	-0.8±1.3	-2.1±0.8	-1.1±1.1	a,ns

i,j : i = Différence entre population totale et les valeurs de référence pour l'âge, j = Différence entre les hommes actifs et les femmes actives  
a: p<0.001, b: p<0.01, ns: p>0.05

Tableau 4 : TBS et DMO des hommes et femmes en hypercortisolisme.

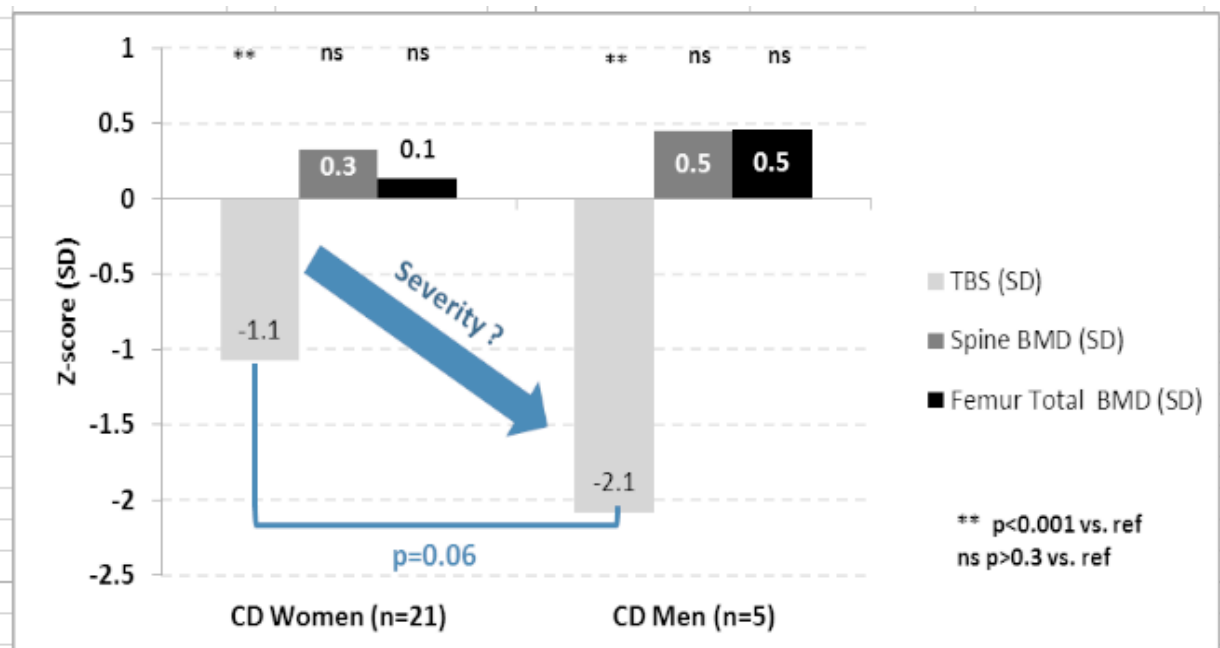


Figure 3 : DMO et TBS des hommes vs femmes à T0.

### 3.2.3. DMO et TBS en fonction du statut de la MC à T0

Parmi nos 50 patients, nous avons analysé les données de 47 patients pour lesquels nous avons des données (cliniques et biologiques) précises permettant de les classer en trois groupes distincts à T0. Nous avons donc en tout 26 patients avec un hypercortisolisme, 14 en eucortisolisme et 7 en insuffisance corticotrope postopératoire supplémentée par HC.

Dans le **tableau 5** figurent les principales caractéristiques de ces différents groupes ainsi que les résultats de DMO (deux sites) et TBS. Ces résultats ont d'abord été comparés aux valeurs normales pour le même âge et sexe (calculs des Z-scores, p) : ceux-ci figurent dans le **tableau 6**. Ensuite ils ont été comparés les uns aux autres (p) (**tableau 5**).

Les principales caractéristiques des patients (âge et IMC) ne diffèrent pas entre les trois groupes ( $p>0,05$ ). Cependant, on observe des différences entre le groupe EU et le groupe CIH en termes de délai par rapport à la chirurgie (délais médian entre T0 et l'intervention chirurgicale hypophysaire). Ce délai est plus long pour le groupe EU (33 vs 14 mois,  $p>0,05$ ). Le CLU est par contre significativement supérieur dans le groupe HY vs EU ( $p<0,05$ ).

Pour les trois groupes (HY, EU et CIH), nous avons des résultats de DMO (deux sites) normaux pour leur âge ( $p>0,05$  pour les 3). Seuls les scores TBS du groupe HY sont différents des valeurs normales pour l'âge (Z-score TBS =  $-1,3 \pm 1,1$  DS ;  $p<0,001$ ). On peut également noter que le Z-score ESFT du groupe HY est légèrement supérieur ( $p>0,05$ ) à celui des deux autres groupes ( $p>0,05$ ).

Des différences significatives sont également obtenues lors de la comparaison de ces trois groupes entre eux pour les résultats du TBS uniquement. Le TBS du groupe HY est significativement inférieur à celui du groupe EU ( $1,217 \pm 0,121$  vs  $1,321 \pm 0,112$  ;  $p<0,001$ ). À l'inverse, aucune différence n'est observée entre les trois groupes pour les résultats de la DMO (deux sites). Le TBS du groupe CIH ( $1,265 \pm 0,173$ ) n'est pas significativement différent ( $p>0,05$ ) de celui du groupe HY, cependant on observe une tendance de score TBS plus faible que celui du groupe EU ( $p>0,05$ ).

Dans la **figure 4** nous avons représenté, sous forme d'un diagramme, les résultats de cette analyse. On peut noter alors que les résultats de DMO (deux sites) sont positifs (supérieurs à la normale) dans le groupe HY. Il apparaît également une progression du score de TBS entre ces trois groupes :

HY<CIH<EU

	Hypercorticisme	Eucorticisme	Insuffisance corticotrope supplémentée	p (i, j, k)
n = 47 (%)	26 (55%)	14 (30%)	7 (15%)	
Age (ans)	54.4 ±13.1	53.2 ±53.2	50.2 ±16.2	ns,ns,ns
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.6 ±4.9	25.7 ±6	27.3 ±4.7	b,ns,ns
Délais chirurgie (mois)*	-	33,0	14,0	-, -, ns
DMO Rachis (g/cm <sup>2</sup> )	1.118 ±0.162	1.111 ±0.144	1.027 ±0.141	ns,ns,ns
DMO ESF Total (g/cm <sup>2</sup> )	0.927 ±0.116	0.884 ±0.105	0.842 ±0.193	ns,ns,ns
TBS (-)	1.217 ±0.121	1.321 ±0.112	1.265 ±0.173	a,ns,ns
CLU (µg/24h) *	133	40	-	b,-,-

i,j,k: Hypercorticisme vs Eucorticism, Hypercorticisme vs Insuffisance corticotrope supplémentée, Eucorticism vs. Insuffisance corticotrope supplémentée. a p<0.001; b<0.05; ns p>0.05.  
\* mediane

Tableau 5 : TBS et DMO des HY/EU/CIH à T0

	Hypercorticisme	Eucorticisme	Insuffisance corticotrope supplémentée	p (i, j, k)
Z-score DMO Rachis (SD)	0.4±1.5	0.7±1.4	-0.6±1.3	ns,ns,ns
Z-score DMO Total Femur (SD)	0.2±1	-0.1±1	-0.5±1.6	ns,ns,ns
Z-score TBS (SD)	-1.3±1.1	-0.2±1.2	-0.7±1.6	a,ns,ns

i,j,k: Hypercorticisme vs reference values, Eucorticism vs reference value, Insuffisance corticotrope supplémentée vs reference value. Ns p>0.05, a p<0.001

Tableau 6 : TBS et DMO des HY/EU/CIH vs Valeurs normales, à T0

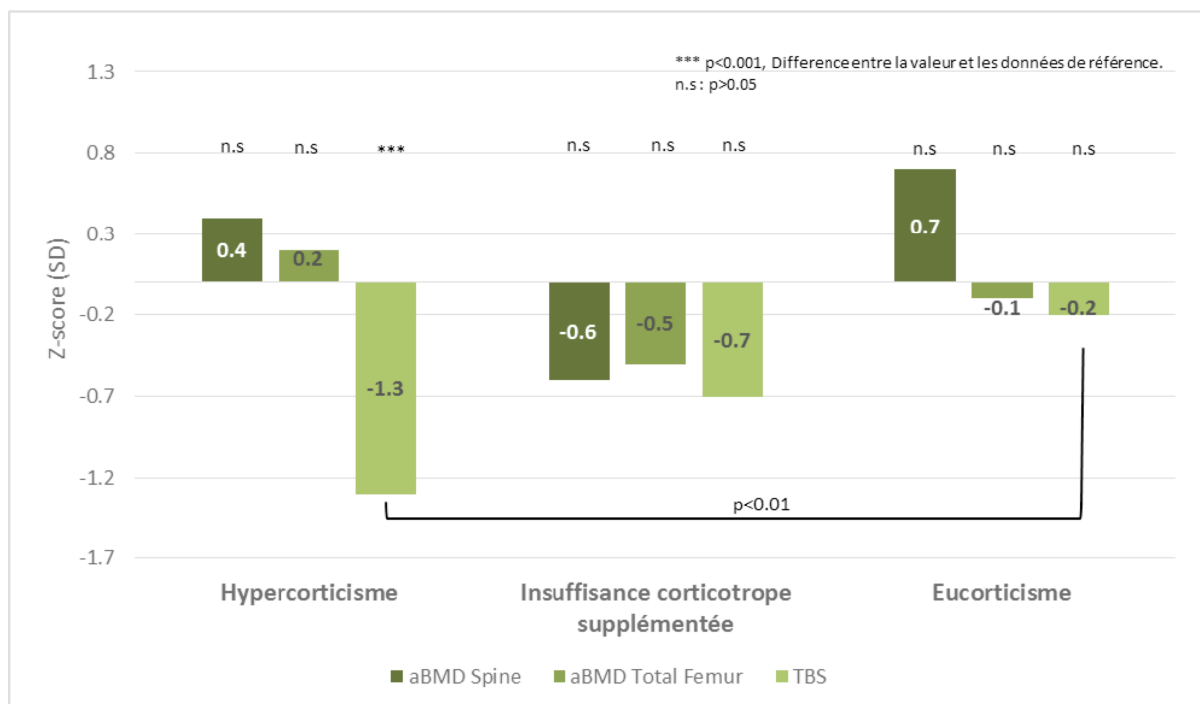


Figure 4 : Résultats de l'analyse du TBS et de la DMO des trois groupes HY/EU/CIH, à T0

### 3.2.4. DMO et TBS des patients fracturés vs non fracturés à T0

À partir de notre échantillon de 55 patients, nous avons pu séparer deux groupes : les fracturés (n=16) et les non fracturés (n=39).

Les principales caractéristiques des patients de ces deux groupes ainsi que les résultats respectifs de DMO (deux sites) et TBS sont présentés dans le **tableau 7**. Le p portait sur la comparaison des deux groupes entre eux. Nous avons également calculé les Z-scores pour ces deux groupes (comparaison avec des valeurs normales pour l'âge).

Les deux groupes ne diffèrent pas en âge, IMC et CLU ( $p > 0,18$  pour les 3). Cependant on observe une tendance pour le CLU et pour l'âge moyen plus élevé dans le groupe fracturés (128 vs 49 de médiane,  $p = 0,41$  ; 55,2 vs 49 ;  $p = 0,18$  respectivement). Aucune différence significative n'est observée pour les résultats de la DMO (2 sites) et TBS entre les deux groupes ( $p > 0,14$  pour tous), cependant le TBS présente une tendance plus basse rapporté à l'âge dans le groupe fracturés (Z-score =  $-1,2 \pm 1,1$  DS vs  $-0,7 \pm 1,3$  DS ;  $p = 0,24$ ). À l'opposé, dans le groupe fracturés, la DMO (deux sites) a tendance à être plus élevée que dans le groupe non fracturés ( $p > 0,53$  pour les 2), avec des résultats de Z-scores positifs (supérieurs à la normale pour l'âge) pour les deux sites.

Dans la **figure 5 et figure 6**, nous avons représenté sous la forme d'un diagramme les résultats en Z-score de la DMO (deux sites) et du TBS des patients fracturés vs non fracturés (p) (**figure 5**) et des résultats de DMO et TBS des deux groupes de patients vs valeurs de référence (p) (**figure 6**).

	Sans fracture	Avec fracture	p
n total = 55	39	16	
Age (ans)	49.0 ±16.4	55.2 ±13.4	0,18
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27.4 ±5.7	26.8 ±3.8	0,70
CLU (µg/24h) *	49	128	0,41
DMO Rachis (g/cm <sup>3</sup> )	1.081 ±0.174	1.116 ±0.163	0,50
Z-score DMO Rachis (SD)	0.1±1.6	0.4±1.6	0,53
DMO Total Femur (g/cm <sup>3</sup> )	0.909±0.146	0.898±0.155	0,83
Z-score DMO Total Femur (SD)	-0.04±1.0	0.07±1.3	0,77
TBS (-)	1.283±0.141	1.225±0.101	0,14
Z-score TBS (SD)	-0.7±1.3	-1.2±1.1	0,24

\* mediane

**Tableau 7 : TBS et DMO des fracturés vs non fracturés.**

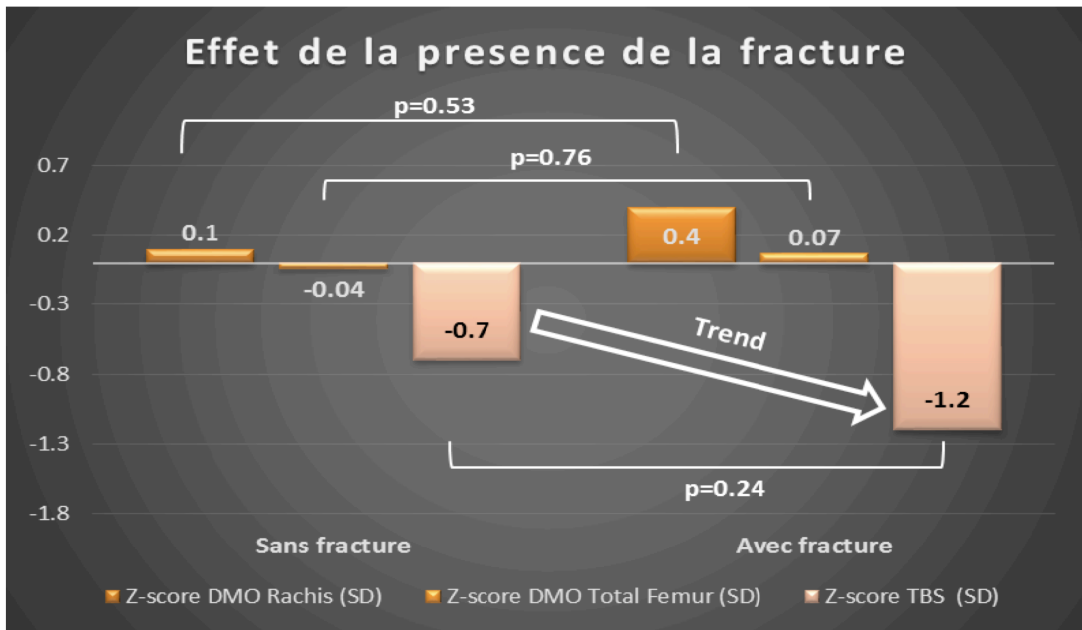


Figure 5 : Résultats de l'analyse du TBS et DMO chez les fracturés vs non fracturés (p).

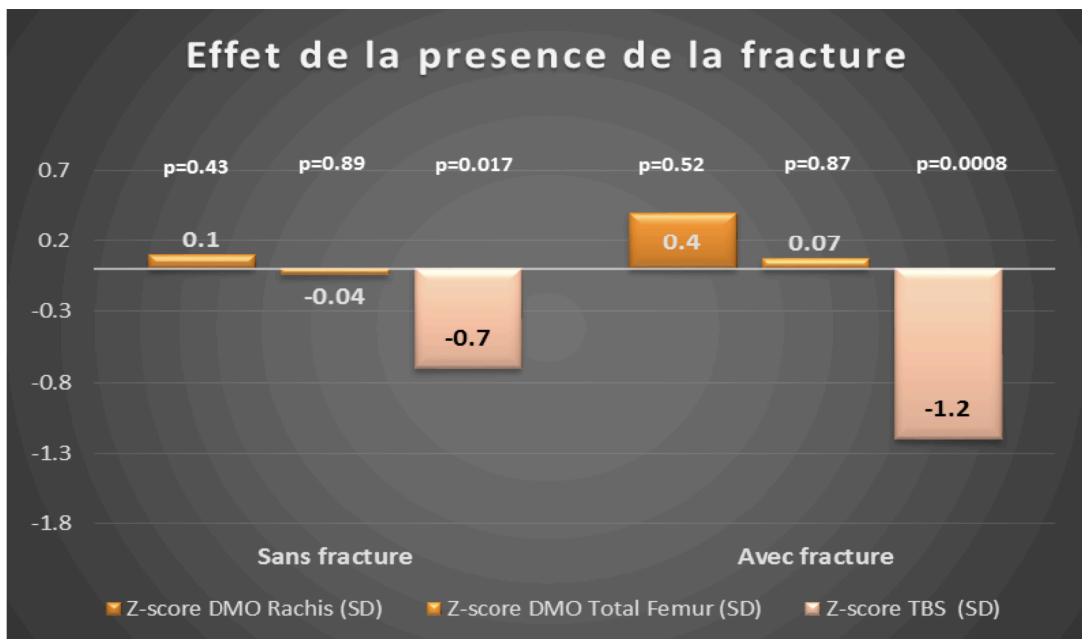


Figure 6 : Résultats de l'analyse du TBS et DMO chez les groupes fracturés et non fracturés vs population de référence (p).



### 3.2.5. Données de suivi de DMO et TBS : étude longitudinale

Dans notre étude longitudinale, nous avons observé l'évolution du TBS et de la DMO (deux sites) dans le temps, après un traitement chirurgical (T1). Pour cela, nous avons pu inclure neuf patients (trois hommes et six femmes, âgés de 50 ans en moyenne), avec des données de TBS et DMO à T0 et à T1. Dans le **tableau 8** figurent les valeurs moyennes du TBS et de la DMO de nos neuf patients à T0 (date d'inclusion) et à T1 (date de réalisation d'une DXA de suivi après le traitement chirurgical).

Le délai médian entre ces dates est de 10 mois, identique au délai entre la date de chirurgie et T1. Le CLU médian est nettement diminué à T1 (vs T0) (les patients étaient en HY à T0 et en EU ou CIH à T1), (passe de 136 à 58  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ).

On observe une amélioration du TBS après traitement chirurgical (Z-score moyen à T0 :  $-1,1 \pm 1,6$  DS vs T1 :  $-0,7 \pm 1,1$  DS ;  $\Delta = 0,038$  ;  $p = 0,13$ ). Il est de même pour les valeurs de la DMO du rachis lombaire et de l'ESFT mais de façon moins importante ( $\Delta$  Z-score rachis =  $0,015$  DS ;  $p = 0,17$  et  $\Delta$  Z-score ESFT =  $0,007$  DS ;  $p = 0,24$ ).

Nous avons présenté ces résultats sous la forme d'un diagramme dans la **figure 6** avec les calculs des deltas entre T0 et T1 et leurs seuils de significativité (entre T0 et T1).

	T0 (visite 0)	T1 (visite 1)
<b>n = 9</b>	9	9
<b>âge (moy <math>\pm</math> SD, ans)</b>	50 $\pm$ 14,6	51,1 $\pm$ 14,3
<b>H/F (n)</b>	3/6	
<b>CLU (<math>\mu\text{g}/24\text{h}</math>) (médiane)</b>	136	58
<b>Délais entre T0 et T1 (médiane, mois)</b>		10
<b>Délais entre chirurgie et T1 (médian, mois)</b>		10,4
<b>DMO rachis (moy, <math>\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>	1,126 $\pm$ 0,145	1,142 $\pm$ 0,156
<b>DMO Z-score rachis (moy <math>\pm</math> SD, SD)</b>	0,3 $\pm$ 1,4	0,4 $\pm$ 1,4
<b>BMD total (moy, <math>\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>	-1,094 $\pm$ 1,552	0,917 $\pm$ 0,107
<b>DMO Z-score total (moy <math>\pm</math> SD, SD)</b>	-0,2 $\pm$ 0,8	0 $\pm$ 0,8
<b>TBS (-) (moy <math>\pm</math> SD)</b>	1,241 $\pm$ 0,152	1,278 $\pm$ 0,115
<b>TBS Z-score (moy <math>\pm</math> SD, SD)</b>	-1,1 $\pm$ 1,6	-0,7 $\pm$ 1,1

Tableau 6 : Résultats de l'évolution du TBS et DMO entre T0 et T1

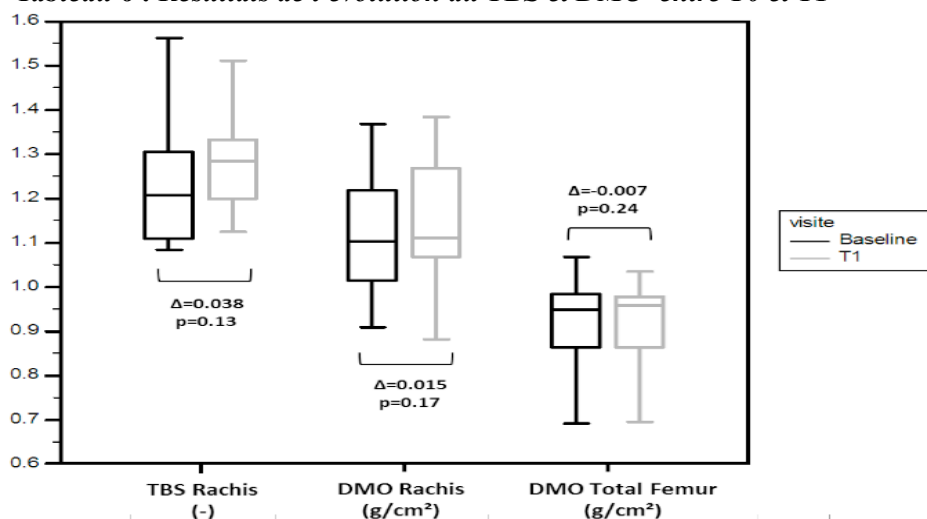


Figure 8 : Evolution du TBS et de la DMO après traitement chirurgical

# 4. DISCUSSION

## 4.1. Analyse des résultats

### 4.1.1 Population de notre étude

Il s'agit de la première étude analysant le TBS chez des sujets atteints d'une MC (tous statuts confondus) et avec un effectif si important. En effet il s'agit d'une maladie rare (1 cas par million d'habitant par an, (1) et les études analysant l'impact de cette maladie sur l'os sont rares et de plus faible effectif. Une étude portant sur 11 patients a analysé l'effet de la MC sur le TBS et la DMO après une PEC chirurgicale (129). Deux autres études ont analysé le TBS dans les incidentalomes surrenaliens (108), (128), il s'agissait alors des deux uniques études publiées analysant le TBS dans une cause d'hypercortisolisme endogène.

Notre échantillon total comporte une population très hétérogène (en terme de présentation clinique de données biologiques, de sévérité de la maladie...), mais elle représente assez correctement la population atteinte de MC. Nos patients présentent par contre un âge moyen légèrement supérieur ( $50,8 \pm 15,8$  ans) à celui de la population Cushing générale (20 à 50 ans). Par contre nous avons bien une majorité de femmes (80%), avec un IMC moyen représentatif de cette population ( $27,3 \pm 5,2$ , i.e. surpoids).

### 4.1.2 Impact de la MC sur la DMO et le TBS dans notre échantillon total

Dans notre étude, l'effet de la MC sur la DMO et le TBS (mesuré par DXA) a été évalué par multiples méthodes de stratification et dans différents sous groupes de patients. Pour la première fois, il a été montré que la MC (tous stades confondus) était associée à une modification négative du TBS, corrélée (indirectement) à l'altération de la microarchitecture osseuse du rachis lombaire alors qu'aucun effet n'a été observé sur la DMO (du rachis lombaire et du fémur total). Les études analysant l'effet des traitements par GC sur le TBS ont retrouvé des données semblables (avec altération significative du TBS sans modification de la DMO) (126). Des altérations significatives de la microarchitecture osseuse telles que la connectivité trabéculaire, ont été rapportées sous traitement par GC (133), (134), (135). Bien qu'une diminution de la DMO a été fréquemment rapportée chez les patients traités par GC, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette association. Rehman et al. (61) ont montré que la DMO évaluée par QCT et non par DXA était un facteur prédictif indépendant de fractures vertébrales dans

une cohorte de patientes ostéopéniques post-ménopausiques recevant des GC. De plus, d'autres études portant sur la PR ont montré que les traitements par GC n'avaient pas d'impact sur la DMO (136). Enfin, Eller-Vainicher et al. (137) ont montré dans une cohorte de 102 patients avec un incidentalome surrénalien, que les sujets avec une hypercortisolisme infraclinique avaient une réduction significative du TBS comparés à ceux sans hypercortisolisme (exprimé par TBS Z-score : -3,2 SD vs -1,7 ;  $p < 0,001$ ), alors que les résultats de la DMO (DXA) ne différaient pas entre ces deux groupes et n'étaient pas différents de la population générale à tous les sites de mesure.

Notre étude est cohérente avec les études précédentes, retrouvant une association entre l'hypercortisolisme chronique (que ce soit des traitements par GC ou les causes endogènes étudiées) et la réduction du score de TBS, bien que l'ampleur de cette diminution ne fût pas aussi importante dans notre étude.

Nous n'avons pas pu réaliser d'analyses avec ajustements pour les facteurs de confusion (connus comme facteurs de risques d'ostéoporose) (statut gonadique, tabac, antécédents familiaux d'ostéoporose...) car notre effectif était trop faible et par manque de données.

Nous avons choisi de ne recueillir que les données de la DMO au niveau du rachis et de l'ESF total (pas au niveau du col), pour ne pas surcharger nos données et résultats. Nous avons également voulu nous baser sur les résultats en Z-scores (plutôt que T-scores) dans le but de minimiser le biais lié à l'âge des patients (très hétérogène dans le groupe total et également dans les sous groupes de patients établis).

### **4.1.3. Impact du genre sur le TBS dans la MC**

Nous avons trouvé des résultats de TBS différents en séparant les hommes et les femmes en hypercortisolisme (mais non significatifs) sans différences pour la DMO. Le manque de significativité pourrait être expliqué par le fait que l'effectif était très réduit dans chaque groupe ( $n = 5$  et  $21$ ).

Cette notion a été également décrite dans l'article (127). Nous avons, tout comme eux, retrouvé des résultats de TBS plus faibles chez les hommes que chez les femmes du groupe en HY. Ceci suggère l'existence d'un plus fort impact de l'hypercortisolisme dans la MC sur la microarchitecture osseuse chez les hommes comparés aux femmes. Le GRIO affirme que la prévalence de l'ostéoporose dans la MC est plus élevée chez les hommes (138). Ce dernier explique que ceci pourrait être en rapport avec un âge de début plus jeune chez les hommes et une sévérité plus grande de l'hypercortisolisme chez le sexe masculin. Cette notion pourrait également être expliquée par un impact différent des GC sur les hormones sexuelles masculines. Dans notre étude, nos deux groupes de comparaison (hommes/femmes) sont très hétérogènes et nous avons voulu minimiser cette hétérogénéité en analysant uniquement le comportement osseux des deux sexes dans la MC en Hypercortisolisme. Cependant, le CLU et la durée d'évolution de la maladie paraissent plus importants chez les hommes. Il est donc difficile de

conclure à un résultat très fiable, mais cette notion paraît intéressante à explorer, dans le but de confirmer ou non et comprendre mieux cette différence.

#### **4.1.4. Impact du statut de la maladie sur le TBS**

L'activité de la maladie est également une notion importante qui est en lien direct (et significatif) avec les valeurs du TBS obtenues dans notre population. La notion de maladie « active » ou « guérie » pourrait par conséquent avoir un impact sur la qualité osseuse dans la MC. En effet, nous avons montré, dans notre étude, que seuls les patients qui présentaient une maladie avec hypercortisolisme au moment de la réalisation de la DXA (DMO et TBS) avaient une altération du TBS significative. Ce n'était pas le cas, par contre, pour la DMO au niveau du rachis ou de l'ESFT. De plus, le TBS des patients en hypercortisolisme (pathologie active) était significativement supérieur à celui des patients en Eucortisolisme (pathologie en rémission à 33 mois en moyenne de la chirurgie).

La différence de TBS observée (non significative) entre le groupe CIH et le groupe EU (Z-score TBS CIH < EU ;  $p > 0,05$ ) peut s'expliquer par deux hypothèses. Tout d'abord, nous savons qu'un traitement prolongé par HC peut freiner la restitution normale de l'os que l'on observe après un traitement efficace normalement (139), (140). Il aurait été intéressant de connaître la dose administrée rapportée à la surface corporelle, et la durée du traitement afin de connaître l'impact réel de ces traitements sur l'os. L'autre hypothèse est que les délais par rapport à la chirurgie, dans ces deux groupes, sont différents (même si non significatifs). Ceci pourrait expliquer que les patients sous traitement par HC n'auraient peut être pas encore eu le temps de récupérer correctement sur le plan osseux (car trop proches de la chirurgie).

Même au sein du groupe HY il existe une grande hétérogénéité. En effet, nous n'avons pas pu relever la notion de durée d'évolution de l'hypercortisolisme et de sa sévérité. Ces notions sont difficiles à connaître du fait de la révélation insidieuse de la MC. Nous savons qu'il existe un retard diagnostique dans la MC qu'il est difficile de quantifier mais qui pourrait représenter un biais de confusion important dans l'interprétation de nos résultats. Nous avons tenté de minimiser ce biais en observant le délai médian par rapport à la prise en charge chirurgicale.

Il s'agit de la première étude qui évalue l'impact de l'activité de la maladie (en fonction du statut HY/EU/CIH) sur la MAO évaluée par le TBS. Il existe, par contre, quelques études qui évaluent l'impact de la sévérité de l'hypercortisolisme sur les données de DMO (DXA), et celles-ci sont en accord avec notre travail. Dans ces études, il n'était pas retrouvé de corrélations entre les valeurs de la DMO et les degrés d'hypercortisolisme (22), (31).

## 4.1.5. Impact de la présence de fracture sur le TBS dans la MC

Les patients de notre échantillon qui étaient dans le groupe « fracturés » avaient une diminution du TBS en comparaison aux sujets « non fracturés » mais cette différence n'était pas significative (Z-score =  $-1,2 \pm 1,1$  SD vs  $-0,7 \pm 1,3$  SD ;  $p=0,24$ ) alors que ce résultat était inversé pour les données de DMO du rachis et du fémur total (DMO Fracturés > non fracturés). Cependant, notre effectif était très réduit (n = 39 et 16).

Nous pouvons expliquer ce manque de significativité par le fait que les deux groupes de patients présentaient une grande hétérogénéité (statut de la maladie à T0, présentation clinique, intensité et durée variable de l'hypercortisolisme, âge et IMC différent entre les deux groupes) et par manque de puissance. Nous observons à titre d'exemple que le CLU du groupe « fracturés » était plus important que celui du groupe « non fracturés ». Ceci pourrait représenter un biais de confusion dans l'analyse du lien entre présence de fracture et TBS.

De plus, il existe assurément une sous-estimation de l'incidence et prévalence de fractures chez nos patients. Dans la MC, les fractures surviennent en priorité au niveau du rachis lombaire (os trabéculaire) (1) et nous savons qu'un grand nombre de fractures vertébrales ne sont pas symptomatiques (141) et ne sont donc pas diagnostiquées. Nous avons donc sous-estimé la prévalence de sujets fracturés au niveau vertébral, c'est pourquoi nous n'avons que ¼ de fractures vertébrales parmi nos 16 patients fracturés. Il aurait fallu réaliser des radiographies rachidiennes à tous nos patients pour connaître la prévalence exacte de fracture vertébrale. Aussi, le recueil de cette information ne s'appuyait que sur un interrogatoire rapporté dans une observation, et il se peut que certains patients ou praticiens aient omis de préciser cette information clinique. D'un autre côté, nous n'avons pas pu relever le délai entre la survenue de la fracture et la date du diagnostic ou de la chirurgie. Certaines fractures pouvaient être plus en lien avec l'évolution naturelle de l'ostéoporose post-ménopausique, si elles survenaient à distance d'un traitement chirurgical efficace.

Ces résultats paraissent concordants avec ceux des études déjà réalisées sur le TBS ± DMO et le risque fracturaire dans les ostéoporoses secondaires, mais également l'ostéoporose post-ménopausique simple (127), (137). Dans ces études, la DMO seule ne permettait pas de distinguer correctement les sujets fracturés des non fracturés (124), (142), mais celles-ci présentaient de nombreux biais de confusion dans l'analyse des résultats. Il en est de même dans notre travail. En effet, nous savons que l'ostéoporose cortico-induite est multifactorielle, de plus cette notion est probablement plus importante dans la maladie de Cushing de part la présence d'atteinte conjointe d'autres axes hypophysaires, de l'insuffisance gonadotrope ou l'aménorrhée précoce (hypo-œstrogénie) secondaire à la présence prolongée ou importante de l'hypercortisolisme.

Les effets néfastes des GC sur la microarchitecture osseuse (diminution de l'épaisseur trabéculaire, perforation trabéculaire, du nombre de trabécules osseux et de la connectivité trabéculaire) ont été démontrés dans de nombreuses études (133), et nos résultats sont en accord avec ces études. Les

résultats trouvés dans notre étude concernant le TBS, (lui même associé à la connectivité, le nombre et l'espacement trabéculaire) (68), (63) confirment que le haut risque de fracture lié à un hypercortisolisme chronique (MC) est plus lié à une détérioration de la qualité osseuse que de la masse osseuse mesurée par la DMO (25), (124).

#### **4.1.6. Évolution du TBS dans la MC après traitement chirurgical**

Nous avons pu suivre l'évolution de la DMO et du TBS chez neuf patients de notre échantillon après traitement chirurgical. Nous avons trouvé une amélioration (non significative) des valeurs du TBS après traitement chirurgical de la MC (à 10 mois en délai médian). Ce résultat présente une très faible puissance, en effet nous n'avions que neuf patients qui remplissaient nos critères d'inclusion pour l'analyse longitudinale. Cette amélioration était légèrement plus importante que celle des valeurs de la DMO du rachis ou de l'ESFT ( $\Delta \text{TBS} > \Delta \text{DMO du rachis} > \Delta \text{DMO de l'ESFT}$ ), mais nous n'avons pas fait de comparaison entre les différentes évolution (DMO / TBS) car notre échantillon était trop hétérogène (surtout pour le délai par rapport à la chirurgie).

Nos résultats sont en accord avec la seule étude réalisée, qui a décrit l'évolution du TBS et de la DMO après traitement chirurgical d'une MC (69). Cette étude longitudinale analysait 11 patients (d'âge plus jeune: 39,9 ans en moyenne) qui étaient considérés en rémission complète de la MC après traitement. La DMO (DXA) (deux sites) et le TBS étaient évalués avant et après la chirurgie. Les valeurs du TBS et de la DMO étaient normalisées à un et deux ans après la chirurgie. Les gains (%) de TBS et de DMO étaient de 7,3% et 3,7% en moyenne, respectivement après un an, et de 13,5% et 7,9% après deux ans. Ces deux valeurs n'étaient pas corrélées l'une à l'autre ( $p=0,20$ ).

De nombreuses études ont également étudié l'évolution de la DMO (DXA) après une prise en charge chirurgicale de la MC et ont montré une restauration de la DMO après traitement (129). Par contre, les délais de restauration complète étaient variables en fonction des études. D'autres études ont analysé l'évolution de la DMO après arrêt d'un traitement par GC (139).

Dans notre étude nous observons une amélioration également de la DMO (deux sites) à T1 mais ces valeurs étaient déjà initialement dans la gamme normale avant traitement.

Par contre, nous n'avons pas relevé et pris en compte les éventuels traitements par HC entre la T0 et T1. Notre échantillon ( $n=9$ ) est également très hétérogène, mais nous avons considéré que cette analyse longitudinale avait son intérêt vu le manque des données dans la littérature. Il serait alors intéressant de réaliser une étude de suivi chez un plus grand nombre de patients afin de confirmer nos résultats et de mieux déterminer les délais auxquels la restitution à la normale du TBS a lieu.

## 4.2. Limites de l'étude

Notre étude n'est pas sans limites :

- Tout d'abord, nous n'avons pas de groupe contrôle. Pour compenser cette limite majeure, nous sommes basés sur les courbes de référence proposées par Med-Imaps pour analyser nos résultats (cf. paragraphe dédié dans introduction et annexes avec les références et les principaux résultats des études). Cependant ces courbes de normalités ne sont pas encore validées par les organismes tels que l'HAS, la SFR ou le GRIO. De plus, aucune étude n'a encore établi une courbe de normalité pour les hommes âgés de moins de 45 ans, et les femmes caucasiennes âgées de moins de 30 ans, mais nous n'avons exclu que les hommes ou femmes âgés de moins de 25 ans.
  
- Nous devons citer également les limites de l'usage et de l'interprétation du TBS (GRIO) :
  - 1) Pour des raisons de résolution spatiale et de lois d'absorption du rayonnement X, le TBS ne peut pas mesurer directement la microarchitecture osseuse pour un patient donné. En effet, la taille des pixels des machines DXA actuellement disponibles est environ quatre fois plus grande que la taille moyenne des travées. De plus, la taille des pixels est variable selon le densitomètre.
  - 2) Les variations du niveau de gris dans l'image DXA sont la résultante de nombreux facteurs qui sont liés à la fois à l'individu et à l'appareil, et dont il est impossible de discerner la contribution respective dans l'image finale: en particulier la géométrie osseuse, la composition des tissus mous, l'hétérogénéité du détecteur, le bruit d'image, etc... et bien-sûre le réseau trabéculaire du corps vertébral.
  - 3) Bien que l'indice soit corrigé en fonction de la taille et du poids, les sujets de forte corpulence ne sont pas mesurables de façon fiable (ceci souligne la nécessité d'une mesure précise du poids et de la taille lors de la réalisation de l'examen densitométrique).
  - 4) La valeur prédictive positive ou négative des valeurs du TBS doit être précisée par des évaluations prospectives. Il n'est par exemple pas encore établi qu'un patient ayant une DMO normale et un indice TBS bas (ou vice et versa) doivent être pris en charge différemment que si l'on ne disposait que des résultats de la DMO et des facteurs cliniques.
  
- Ensuite, il s'agit d'une étude rétrospective. En conséquence, nous avons été confronté à de nombreuses données manquantes, notamment des données cliniques et biologiques. Certaines données importantes, pouvant représenter des biais de confusion n'ont pas pu être recueillies, d'où la possibilité d'obtenir des résultats sous et surestimant l'effet réel de la MC sur l'os. Il est donc difficile de conclure à une causalité directe et exclusive de la MC sur les résultats de DMO et TBS, et nous savons aussi que la MC est une maladie souvent associée à des troubles endocriniens associés ou secondaires pouvant altérer également les données de la DMO et

certainement du TBS. Nous avons donc recherché des associations, mais pas de causalité, contrairement à des études déjà réalisées démontrant un lien de causalité significatif entre l'élévation du taux de cortisol, la réduction du TBS et les fractures.

- De plus, même si la maladie de Cushing est une maladie rare, notre effectif est tout de même réduit et donc la puissance de notre travail relativement faible. Cependant, pour une étude monocentrique, notre effectif paraît relativement élevé.
- Enfin, notre étude est monocentrique, nous pouvons donc avoir un biais de recrutement.

## 4.3. Perspectives

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective, avec un effectif plus important et un suivi sur plusieurs années de patients atteints d'une MC. Il faudrait inclure tous les patients dès le diagnostique (en notant la durée d'évolution des symptômes avant) et suivre leur prise en charge, avec évaluation de la DMO et TBS (DXA) au moment de l'inclusion, rapidement après la chirurgie puis régulièrement ensuite, sur une longue durée de suivie. Il pourrait alors être précisé les délais plus précis de normalisation du TBS après traitement. Il faudrait préciser les doses et la durée du traitement substitutif par HC. Un groupe composé de sujets contrôles (appariés pour l'âge, le sexe et l'ethnie et les facteurs de risque de l'ostéoporose) devrait être établi et être comparé aux valeurs obtenues pour le TBS. Il serait intéressant également de recueillir l'incidence de fractures. Une mesure régulière de la taille des patients serait nécessaire. S'il était remarqué une perte de taille > 2 cm, il faudrait réaliser des radiographies du rachis afin de dépister les fractures asymptomatiques. Nous pourrions aussi tenter d'évaluer l'impact de la sévérité de la maladie (évaluée par le CLU par exemple) sur le TBS (en tant qu'indice indirect d'évaluation de microarchitecture osseuse).

Une étude comparant le comportement osseux (évalué par le TBS) de différentes populations présentant un hypercortisolisme endogène, telles que l'incidentalome surrénalien et la sécrétion ectopique d'ACTH (et différencier les hypercortisolisme à présentations infracliniques et les autres) serait pertinente.

À ce jour, les techniques directement utilisées pour évaluer la microarchitecture osseuse (histomorphométrie ou micro-CT sur biopsie osseuse) sont impraticables en routine clinique (143), (144). A l'opposé, depuis que le TBS peut être extrait à partir d'une image de DXA, celui-ci pourrait



être très facilement utilisé en pratique clinique pour évaluer de façon indirecte l'altération de la microarchitecture osseuse des patients (64)(67) .

Il paraît justifié, au vu de notre travail, d'évaluer systématiquement l'altération de la qualité osseuse par le TBS dans la population souffrant d'une maladie de Cushing. Cette indication pourrait être étendue à la prise en charge de toutes les causes d'hypercortisolismes secondaires, mais également de toutes les pathologies ayant des répercussions sur l'os en général. L'évaluation du TBS pourrait également aider la prise en charge préventive (primaire ou secondaire) de ces patients, au vu du risque fracturaire élevé connu dans la MC. De façon plus générale, comme proposé dans l'étude (78), le TBS pourrait être intégré dans le calcul du FRAX.

Dans la pratique courante du médecin rhumatologue, le TBS paraît très prometteur et pourrait aider à mieux comprendre et guider la prise en charge des rhumatismes inflammatoires qui peuvent nécessiter des traitements au long cours par GC.

# Partie 3 : CONCLUSION

Le TBS, paramètre corrélé à la microarchitecture osseuse, est modifié dans la MC, si l'on prend tous les patients dans le même groupe (maladie en phase active, ou en rémission postopératoire ou à distance de la chirurgie). Ces résultats confirment les données d'altération de la microarchitecture dans la maladie de Cushing. De plus, il existe une dissociation entre les données de la DMO évaluée par DXA et les résultats du TBS. En effet, les valeurs de la DMO obtenues au niveau du rachis lombaire et de l'ESFT ne sont pas altérées dans notre population.

Cet effet paraît différent en fonction du statut de la maladie : il existe une dégradation du TBS plus importante chez les patients en hypercortisolisme (phase active de la maladie avant ou après prise en charge thérapeutique) que chez les patients en eucortisolisme (guéris ou en rémission) ou insuffisance corticotrope supplémentée (après chirurgie), alors que la DMO n'est pas impactée par l'activité de la maladie. Seuls les patients présentant une MC avec hypercortisolisme ont une dégradation du TBS en comparaison aux valeurs de la population générale (avec une DMO normale aux deux sites). De plus, le score TBS des hommes en hypercortisolisme paraît plus dégradé que celui des femmes en hypercortisolisme (mais différence non significative). La présence de fractures n'est pas associée dans notre étude à une diminution significative du TBS mais il existe une tendance à la diminution du TBS dans ce groupe, à l'inverse de la DMO. Enfin, nous avons noté une tendance à l'amélioration du TBS après traitement chirurgical de la MC. Cette amélioration paraît légèrement plus marquée que celle notée pour la DMO (col et ESFT).

La prévalence élevée de fractures dans la MC pourrait alors être en lien, avant l'altération de la densité minérale osseuse, avec l'altération de la qualité osseuse (la microarchitecture). Le TBS, disponible en routine, est un indice précoce et indépendant d'évaluation du retentissement osseux dans la MC. Il est donc pertinent de l'évaluer rapidement dans cette population afin de mieux adapter la prise en charge préventive de l'ostéoporose dans cette maladie.

Pour finir, cette étude aux conséquences pratiques a déjà conduit à une présentation au congrès ECCEO 2015 (Poster), mais pourrait également être présentée dans d'autres congrès d'Endocrinologie et Rhumatologie, nationaux et internationaux. Elle pourrait également aboutir à des publications dans des revues internationales de la spécialité

# ABSTRACT

**Rational:** Rare studies conducted in patients with Cushing's disease (CD), a model of endogenous hypercortisolism, have pinpointed dissociation between the increased risk of fracture and apparently normal Bone Mineral Density (BMD). The Trabecular Bone Score (TBS), a new and non-invasive texture measurement extracted from spine Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA), has been proposed as an index of bone microarchitecture. The aim of this study was to evaluate the bone impact of CD assessed by TBS and aBMD, at various status.

**Methods:** In a monocentre retrospective study, patients with CD (ACTH-dependent hypercortisolism associated with an ACTH-secreting pituitary adenoma or petrosal sinus sampling dosages) who underwent a DXA evaluation, from 2006 to 2014 were recruited. In a cross-sectional study, TBS (at lumbar spine) and aBMD (at total femoral neck and lumbar spine) were evaluated and compared to normative data (age and sex-matched : Z-scores). Clinical data, endocrinological data, osteoporotic fractures, disease status (Hypercortisolism : HY, Eucortisolism : EU, and corticotrope insufficiency with hydrocortisone supplementation : CIH) have been reported. The change of TBS and aBMD after surgery treatment were also evaluated in a longitudinal study.

**Results:** We recruited 55 patients with CD (44 women, age and BMI:  $50.8 \pm 15.8$  years and  $27.3 \pm 5.2$  kg/m<sup>2</sup>). Compared with the normal values for age, CD subjects had lower TBS value (Z-score =  $-0.8 \pm 1.3$  SD ;  $p < 0.001$ ) whereas no difference was found for spine aBMD (Z-score =  $0.3 \pm 1.5$  SD ;  $p > 0.49$ ) or at total femur (Z-score =  $0 \pm 1.1$  ;  $p = 0.95$ ). Patients with HY had a significant reduction TBS compared to normal values (Z-score =  $-1.3 \pm 1.1$  SD ;  $p < 0.001$ ) and to EU-patients (Z-score =  $-0.2 \pm 1.2$  SD ;  $p < 0.05$ ), despite a positive spine aBMD Z-score (=  $0.3 \pm 1.5$  SD ;  $p > 0.05$  for HY). CIH-subjects had lower TBS than EU (Z-score =  $-0.7 \pm 1.6$  SD ;  $p > 0.05$ ). Men with HY had lower TBS values than women with HY (TBS = 1,105 vs. 1,244 ;  $p < 0.01$ ). Subjects with fractures (n=16) had lower Z-score TBS than subjects less fractures (n=39) ( $-1.2 \pm 1.1$  SD vs.  $-0.7 \pm 1.3$  SD;  $p = 0.24$ ) whereas spine and femur Z-scores aBMD was higher in group with fractures ( $p > 0.05$  for both). Finally, we obtained, in 9 patients (longitudinal study), an improvement TBS after surgery (10 months after) greater than spine and femur aBMD ( $\Delta$  Z-score TBS = 0,038,  $\Delta$  Z-score spine aBMD = 0,015,  $\Delta$  Z-score femur aBMD = 0,007;  $p > 0.13$  for all).

**Conclusion:** A specific bone pattern exists in CD subjects consisting in a marked alteration of the trabecular texture assessed by TBS despite a normal aBMD. This alteration seems to be gender related with a higher impairment in men. One striking findings of this study is that a specific bone pattern exists for each CD status and activity, and that CIH subjects, usually considered in remission, have also a bone pattern alteration. Moreover, patients with fractures had a lower TBS score than others but higher BMD-spine score. These results suggest that bone microarchitectural texture alteration, as assessed by TBS, should be taken into account in order to manage patient with CD.

**KEY WORDS :** CUSHING DISEASE, HYPERCORTISOLISM, TBS, BMD, OSTEOPOROSIS, FRACTURES, BONE MICROARCHITECTURE, STATUS.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):1–11.
2. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1–5.
3. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine*. 2014 Sep;47(1):9–20.
4. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary*. 2014 May 7;
5. Obiols Alfonso G, Biagetti Biagetti B, Chacón Oreja A, Salvador Rodríguez J. Cushing's disease in 2012. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2014 Feb;61(2):93–9.
6. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):117–23.
7. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Burden of Illness, Annual Healthcare Utilization and Costs Associated with Commercially Insured Patients with Cushing's Disease in the United States. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2014 Aug 22;1–24.
8. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011;365(1):62–70.
9. Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, Rusciano A, De Leo M, Ruosi C, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2007 Sep;157(3):359–66.
10. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Oct;18(10):1319–28.
11. Camozzi V, Sanguin F, Albigier N, Scaroni C, Mantero F, Zaninotto M, et al. Persistent increase of osteoprotegerin levels after cortisol normalization in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010 Jan;162(1):85–90.
12. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Dec;81(6):493–501.
13. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:77–81.
14. Hardy R, Cooper MS. Adrenal gland and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Nov 1;503(1):137–45.
15. Pierotti S, Gandini L, Lenzi A, Isidori AM. Pre-receptorial regulation of steroid hormones in bone cells: insights on glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Feb;108(3-5):292–9.

16. Dovio A, Perazzolo L, Saba L, Termine A, Capobianco M, Bertolotto A, et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2006 May;154(5):745–51.
17. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2010 Sep;21(9):1457–69.
18. Cooper MS, Walker EA, Bland R, Fraser WD, Hewison M, Stewart PM. Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone.* 2000 Sep;27(3):375–81.
19. Morrison NA, Shine J, Fragonas JC, Verkest V, McMenemy ML, Eisman JA. 1,25-dihydroxyvitamin D-responsive element and glucocorticoid repression in the osteocalcin gene. *Science.* 1989 Dec 1;246(4934):1158–61.
20. Van der Eerden AW, den Heijer M, Oyen WJ, Hermus AR. Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. *Neth J Med.* 2007 Apr;65(4):137–41.
21. Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2002 Jan;146(1):51–6.
22. Füto L, Toke J, Patócs A, Szappanos A, Varga I, Gláz E, et al. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2008 Jul;19(7):941–9.
23. Tauchmanová L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1779–84.
24. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2011 Sep;165(3):383–92.
25. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):993–1000.
26. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. *Calcif Tissue Int.* 2008 Apr;82(4):249–57.
27. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol Oxf Engl.* 2000 Dec;39(12):1383–9.
28. Barahona M-J, Sucunza N, Resmini E, Fernández-Real J-M, Ricart W, Moreno-Navarrete J-M, et al. Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2009 Nov;24(11):1841–6.
29. Godang K, Ueland T, Bollerslev J. Decreased bone area, bone mineral content, formative markers, and increased bone resorptive markers in endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 1999 Aug;141(2):126–31.

30. Karavitaki N, Ioannidis G, Giannakopoulos F, Mavrokefalos P, Thalassinou N. Evaluation of bone mineral density of the peripheral skeleton in pre- and postmenopausal women with newly diagnosed endogenous Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Feb;60(2):264–70.
31. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary*. 2004;7(4):249–52.
32. Luisetto G, Zangari M, Camozzi V, Boscaro M, Sonino N, Fallo F. Recovery of bone mineral density after surgical cure, but not by ketoconazole treatment, in Cushing's syndrome. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(11):956–60.
33. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Mar;36(3):229–34.
34. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Oct;80(10):2859–65.
35. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2006 Jan;154(1):109–18.
36. Leong GM, Abad V, Charmandari E, Reynolds JC, Hill S, Chrousos GP, et al. Effects of child- and adolescent-onset endogenous Cushing syndrome on bone mass, body composition, and growth: a 7-year prospective study into young adulthood. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2007 Jan;22(1):110–8.
37. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P-O, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, et al. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4643–9.
38. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):85–92.
39. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
40. Polymeris A, Michalakis K, Sarantopoulou V. Secondary osteoporosis - an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms. *Endocr Regul*. 2013 Jul;47(3):137–48.
41. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Aug;8(8):480–92.
42. Commissione europea. Rapport sur l'ostéoporose dans la Communauté européenne: actions de prévention. Luxembourg: Office des publications officielles des Communautés européennes; 1999.
43. (us) O of the SG. The Frequency of Bone Disease. 2004 [cited 2015 Jan 31]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45515/>
44. Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1996;6(2):160–5.

45. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1761–7.
46. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O’Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):1001–5.
47. Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2011 Jun 1;48(6):1221–31.
48. Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, Fusilli S, Guglielmi G, Pileri M, et al. Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun;83(6):1863–7.
49. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen Y-T, Sherwood LM, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1215–20.
50. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185–94.
51. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Nov;16(11):1330–8.
52. Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. *Curr Osteoporos Rep*. 2004 Jun;2(2):47–52.
53. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jul;21(7):1049–56.
54. Hans-Orlando.march12-0209.pdf.
55. <http://www.medimapsgroup.com/upload/docs/Hans-Orlando.march12-0209.pdf>.
56. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Jul;47(Suppl 4):iv9–iv16.
57. Bredella MA, Misra M, Miller KK, Madisch I, Sarwar A, Cheung A, et al. Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. *Radiology*. 2008 Dec;249(3):938–46.
58. Cheung AM, Adachi JD, Hanley DA, Kendler DL, Davison KS, Josse R, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of bone strength and structure: a review by the Canadian Bone Strength Working Group. *Curr Osteoporos Rep*. 2013 Jun;11(2):136–46.
59. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2008 Apr;27(4):854–9.
60. Lian K-C, Lang TF, Keyak JH, Modin GW, Rehman Q, Do L, et al. Differences in hip quantitative computed tomography (QCT) measurements of bone mineral density and bone strength between glucocorticoid-treated and glucocorticoid-naive postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Jun;16(6):642–50.

61. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1292–7.
62. Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009 Sep;20(9):1547–52.
63. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg M-A. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2011 Sep;14(3):302–12.
64. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 May;23(5):1489–501.
65. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014 Mar;29(3):518–30.
66. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008 Apr;42(4):775–87.
67. Pothuau L, Barthe N, Krieg M-A, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2009 Jun;12(2):170–6.
68. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013 Sep;16(3):287–96.
69. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013 Dec;16(4):554–61.
70. Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Sep;24(9):2455–60.
71. Krueger D, Libber J, Binkley N. Spine Trabecular Bone Score Precision, a Comparison Between GE Lunar Standard and High-Resolution Densitometers. *J Clin Densitom [Internet]*. [cited 2015 Feb 15];0(0). Available from: <http://www.clinicaldensitometry.com/article/S109469501400242X/abstract>
72. Bandirali M, Poloni A, Sconfienza LM, Messina C, Papini GDE, Petrini M, et al. Short-term precision assessment of trabecular bone score and bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry with different scan modes: an in vivo study. *Eur Radiol*. 2015 Feb 8;



73. Bandirali M, Di Leo G, Messina C, Pastor Lopez MJ, Mai A, Ulivieri FM, et al. Reproducibility of trabecular bone score with different scan modes using dual-energy X-ray absorptiometry: a phantom study. *Skeletal Radiol.* 2014 Aug 12;
74. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehse N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013 Nov;24(11):2837–46.
75. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2014 Jun;25(6):1759–64.
76. Aloia JF, Mikhail M, Usera G, Dhaliwal R, Islam S. Trabecular bone score (TBS) in postmenopausal African American women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015 Mar;26(3):1155–61.
77. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting Fracture Probability by Trabecular Bone Score. *Calcif Tissue Int.* 2015 Mar 22;
78. Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Sato Y, et al. Trabecular bone score may improve FRAX® prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015 Mar 10;
79. Simonelli C, Leib E, Mossman N, Winzenrieth R, Hans D, McClung M. Creation of an age-adjusted, dual-energy x-ray absorptiometry-derived trabecular bone score curve for the lumbar spine in non-Hispanic US White women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2014 Jun;17(2):314–9.
80. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015 Jan;26(1):245–52.
81. P. Clark, R. Winzenrieth, M. Deleze, F. Cons-Molina, J. Morales-Torres, D. Hans, B. Muzzi Camargos. Comparison between normative spine TBS data for men and women: LAVOS mexican cohort. CHUV. ASBMR 2014, SU0291;
82. Vladyslav Povoroznyuk, L. Del Rio, S. Di Gregorio, F. Michelet, N. Dzerovych, A. Musiienko, R. Winzenrieth. Is TBS different in healthy european caucasian men and women?: creation of normative spine TBS data for men. medimaps, ASBMR 2014;
83. [https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB\\_5497AB852A54.P001/REF](https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_5497AB852A54.P001/REF).
84. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2010 Feb;86(2):104–9.
85. Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone.* 2010 Jan;46(1):176–81.
86. Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D, et al. The OsteoLaus Cohort Study. *Osteologie.* 2012;21(2):77–82.

87. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Mar;24(3):991–8.
88. Vasic J, Petranova T, Povoroznyuk V, Barbu CG, Karadzic M, Gojkovic F, et al. Evaluating spine micro-architectural texture (via TBS) discriminates major osteoporotic fractures from controls both as well as and independent of site matched BMD: the Eastern European TBS study. *J Bone Miner Metab*. 2014 Sep;32(5):556–62.
89. Leib E, Winzenrieth R, Lamy O, Hans D. Comparing bone microarchitecture by trabecular bone score (TBS) in Caucasian American women with and without osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int*. 2014 Sep;95(3):201–8.
90. Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2014 Mar;17(1):60–5.
91. Leib E, Winzenrieth R, Aubry-Rozier B, Hans D. Vertebral microarchitecture and fragility fracture in men: a TBS study. *Bone*. 2014 May;62:51–5.
92. Nassar K, Paternotte S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C, Briot K. Added value of trabecular bone score over bone mineral density for identification of vertebral fractures in patients with areal bone mineral density in the non-osteoporotic range. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Jan;25(1):243–9.
93. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011 Nov;26(11):2762–9.
94. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Jan;24(1):77–85.
95. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone*. 2013 Nov;57(1):232–6.
96. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014 Feb;29(2):399–407.
97. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. *Bone*. 2014 Oct;67:10–4.
98. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD, Manitoba Bone Density Program. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Mar;24(3):1073–8.
99. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, et al. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013 Mar;28(3):449–54.

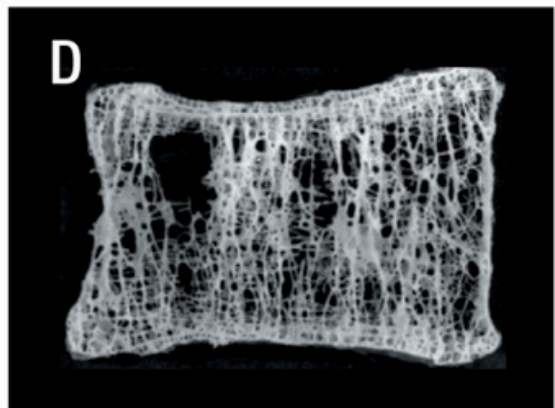
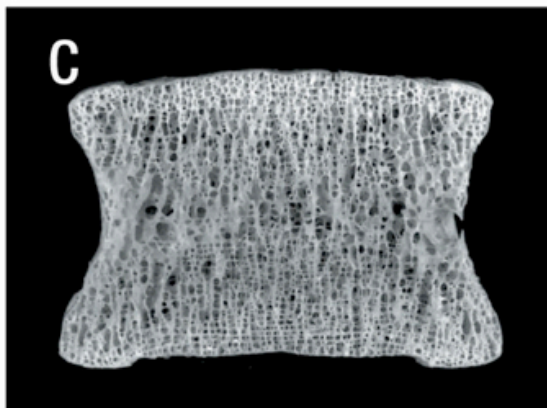
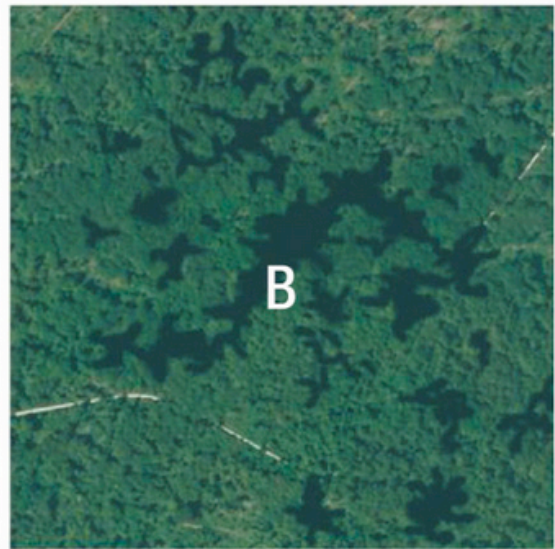
100. Senn C, Günther B, Popp AW, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Jul;25(7):1945–51.
101. Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2014 Mar;17(1):66–71.
102. Kalder M, Kyvernitakis I, Albert US, Baier-Ebert M, Hadji P. Effects of zoledronic acid versus placebo on bone mineral density and bone texture analysis assessed by the trabecular bone score in premenopausal women with breast cancer treatment-induced bone loss: results of the ProBONE II substudy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2015 Jan;26(1):353–60.
103. M.R. McClung, K. Lippuner, M.L. Brandi, J.-M. Kaufman, J.R. Zanchetta, M.-A. Krieg, H.G. Bone, R. Chapurlat, D. Hans, A. Wang, J. Yun, C. Zapalowski, C. Libanati. In postmenopausal women with osteoporosis, denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture.
104. Di Gregorio S, Del Rio L, Rodriguez-Tolra J, Bonel E, García M, Winzenrieth R. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone*. 2015 Jan 6;
105. Hansen S, Beck Jensen J-E, Rasmussen L, Hauge EM, Brixen K. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 Sep;25(9):1941–7.
106. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, et al. “Trabecular Bone Score” (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2013 Mar;53(1):154–9.
107. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS)--a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1963–70.
108. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairolì E, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res*. 2012 Oct;27(10):2223–30.
109. E. Maury, R. Winzenrieth, J. Souberbielle, C. Cormier, BMD and TBS micro architecture parameters assessment at spine in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and one year after parathyroidectomy. *J. Bone Miner. Res.* 25, S82– S135 (2010);
110. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2013 Aug;169(2):155–62.
111. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):1072–80.
112. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2012 Sep;15(3):260–6.

113. E. Toussirost LM. AB0722. Trabecular bone score in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and changes during long term treatment with tnfa blocking agents. *Ann Rheum Dis.* 2014;72(Suppl 3): A1008-9.
114. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, et al. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. *J Rheumatol.* 2015 Feb;42(2):228–35.
115. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):396–9.
116. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-state renal disease. *Semin Nephrol.* 1999 Mar;19(2):115–22.
117. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* nov 2000;58(5) : 2200-5.
118. Leib E, Stoll D, Winzenrieth R, Hans D. Lumbar spine microarchitecture impairment evaluation in chronic kidney disease: a TBS study. *J Clin Densitom.* 2013 Jul 1;16(3):266.
119. L. Chapuis, R. Winzenrieth, D. Hans, J.-L. Paitier. In vivo evaluation of genetical hemochromatosis impact on quality bone: a TBS preliminary study. *Osteoporos. Int.* 24, S323–S324 (2013).
120. Baldini M, Ulivieri FM, Forti S, Serafino S, Seghezzi S, Marcon A, et al. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) to evaluate bone health in thalassemia major. *Calcif Tissue Int.* 2014 Dec;95(6):540–6.
121. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):602–9.
122. M.R. Mascarenhas, A.P. Barbosa, A. Goncnnullalves, V. Simoes, A.G. De Oliveira, M. Bicho, D. Hans, I. Do Carmo. Male hypogonadism impact in bone quality assessed by trabecular bone score (TBS). *Osteoporos. Int.* 23, S298–S299 (2012).
123. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med.* 1998 Oct;244(4):271–92.
124. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893–9.
125. F. Colson, B. Rabier, E. Vignon,. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoid treated women in clinical routine: a TBS evaluation. *J. Bone Miner. Res.* 25, 452 (2009), pres GIO 2011.
126. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015 Mar 6;
127. Edward S. Leib1, Renaud Winzenrieth. Bone health in glucocorticoids treated men and women.
128. Guglielmi G, Nasuto M, Winzenrieth R, Hans D. Evaluation of adrenal incidentaloma effects at axial skeleton on bone mass (MBD) and bone microarchitectural texture (TBS). *Osteoporos Int.* 2013;24 (Suppl 1):S87–S384:S315.

129. E. Koumakis, R. Winzenrieth, L. Guignat, C. Cormier. Cushing disease: restoration of bone mass and microarchitecture after hypercortisolism normalization. *Osteoporos. Int.* 23, S691 (2012)).
130. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009 Oct;48 Suppl 4:iv3–8.
131. HAS - diag et PEC Cushing.pdf.
132. Simonelli C, Adler RA, Blake GM, Caudill JP, Khan A, Leib E, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Technical issues: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2008 Mar;11(1):109–22.
133. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2001 Jan;16(1):97–103.
134. Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, et al. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1996 May;11(5):676–85.
135. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1989 Apr;4(2):137–41.
136. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2005 Apr;24(2):129–33.
137. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012 Oct;27(10):2223–30.
138. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1554–8.
139. Pocock NA, Eisman JA, Dunstan CR, Evans RA, Thomas DH, Huq NL. Recovery from steroid-induced osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1987 Sep;107(3):319–23.
140. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 16;147(8):541–8.
141. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006 Aug;39(2):253–9.
142. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J.* 2006 Feb;53(1):27–34.
143. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Predicting human vertebral bone strength by vertebral static histomorphometry. *Bone.* 2002 Mar;30(3):502–8.
144. Link TM, Majumdar S, Grampp S, Guglielmi G, van Kuijk C, Imhof H, et al. Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *Eur Radiol.* 1999;9(9):1781–8.

# ANNEXES

## *Annexe 1 : le TBS : technique (55)*

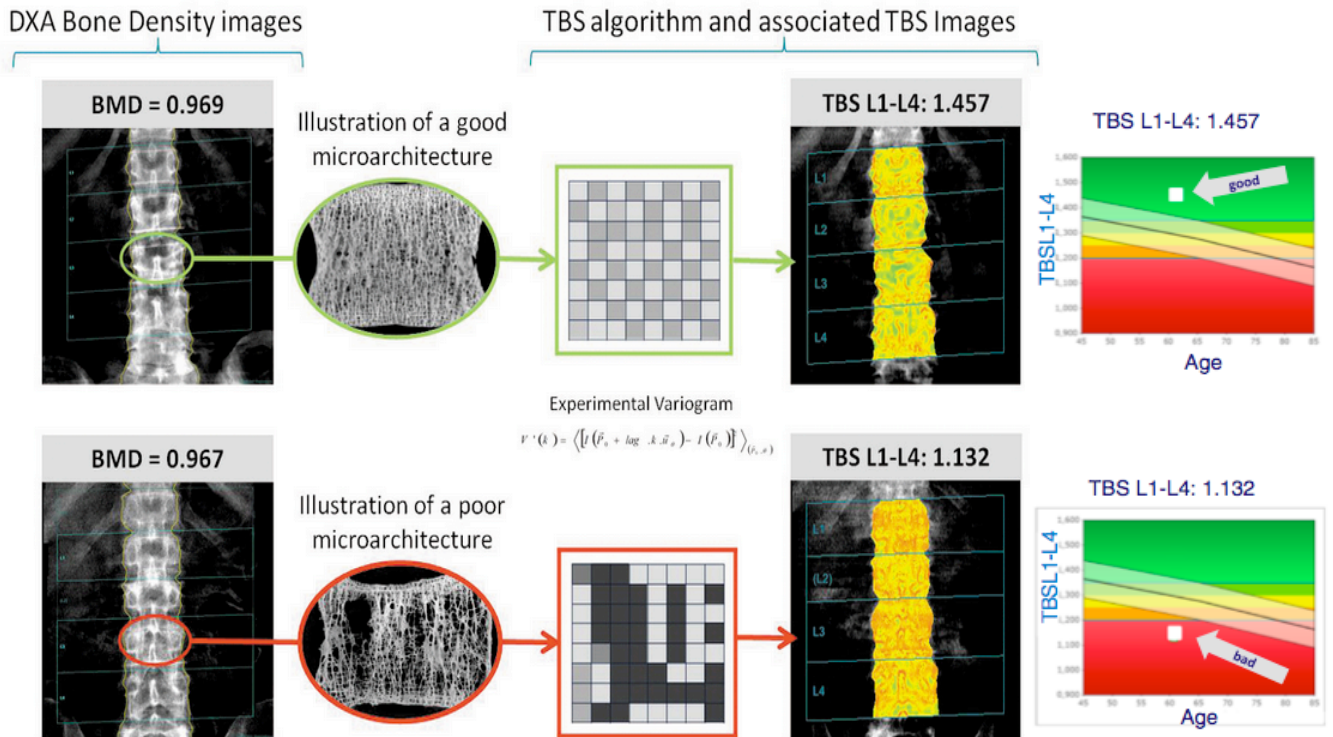


### *Analogie entre la microarchitecture osseuse et une forêt (55)*

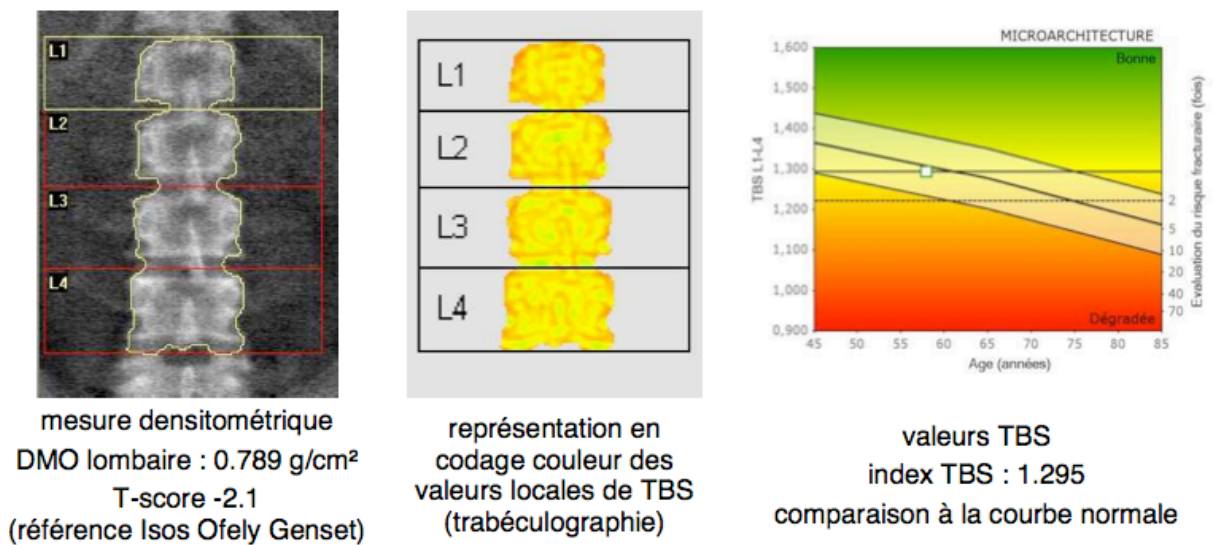
Aire d'une forêt dense (A) et d'une forêt moins dense avec des zones de clairières (B),

Analogues respectifs des tendances observées au niveau osseux : microarchitecture : A=C et B=D.

## Annexe 2 : le TBS : de l'image DXA aux valeurs de TBS (55).

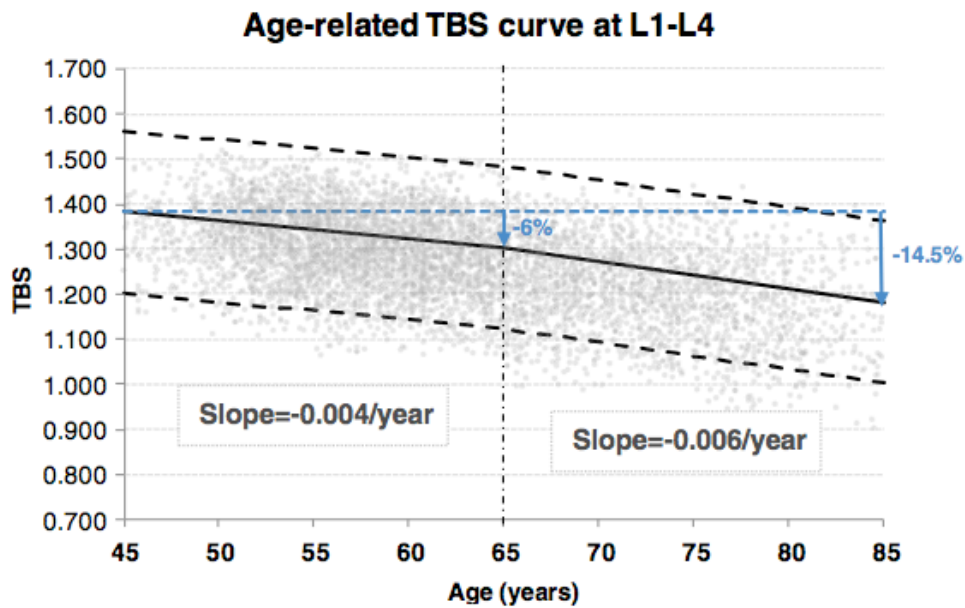


## Annexe 3 : le TBS : de l'image DXA à la trabéculographie et trabéculométrie



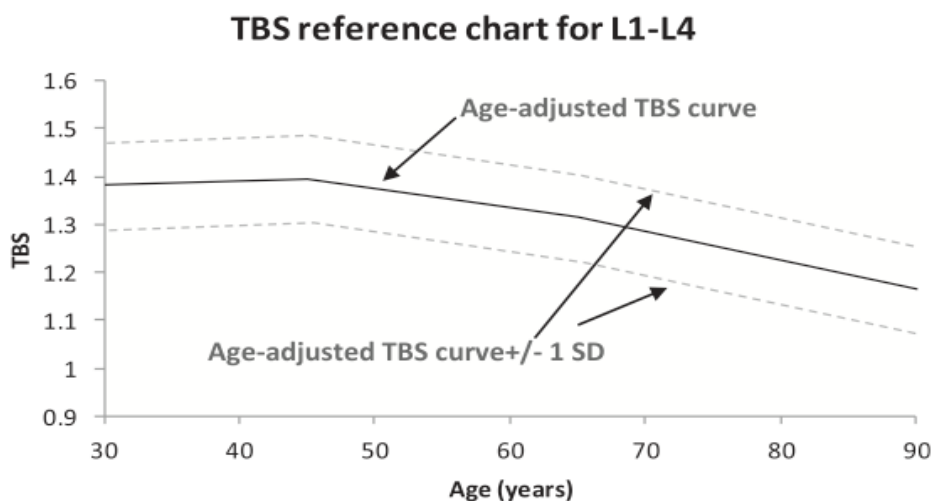
Exemple d'un examen de dépistage à 59 ans, femme post-ménopausique (55).

**Annexe 4 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes françaises (45 à 85 ans) (74).**



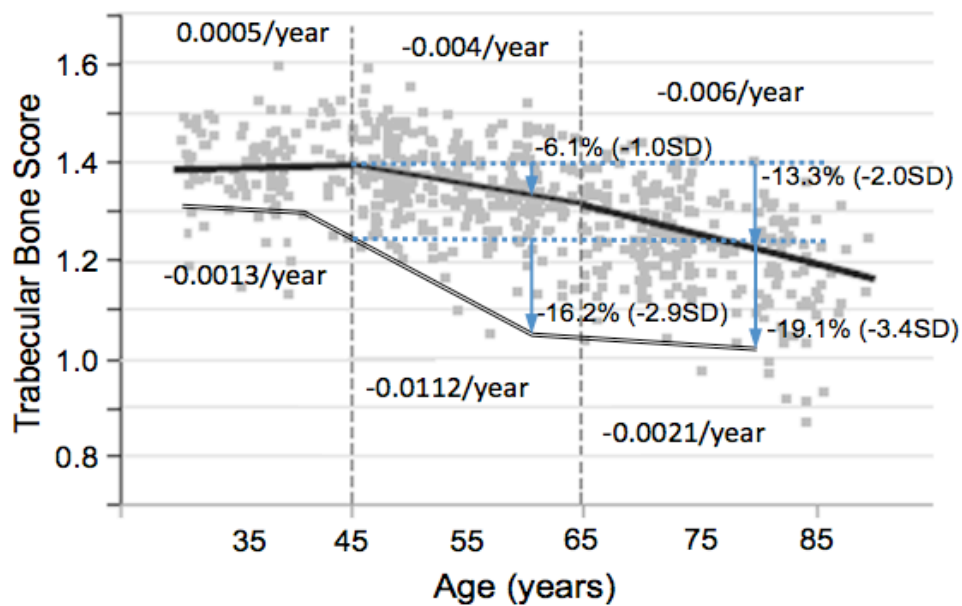
La ligne continue représente la moyenne des valeurs du TBS pour l'âge. Les pointillés représentent les deux dérivations standards. La ligne claire horizontale représente les sujets de la cohorte française de l'étude. La courbe est divisée en deux parties avant et après 65 ans. La pente du TBS augmente de 50% par année après 65 ans, passant de -0004 à -0006/an. Entre 45 et 85 ans, la diminution du TBS atteint 14,5% (6% entre 45 et 65 ans)

**Annexe 5 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes blanches américaines (30 à 90 ans) (79).**

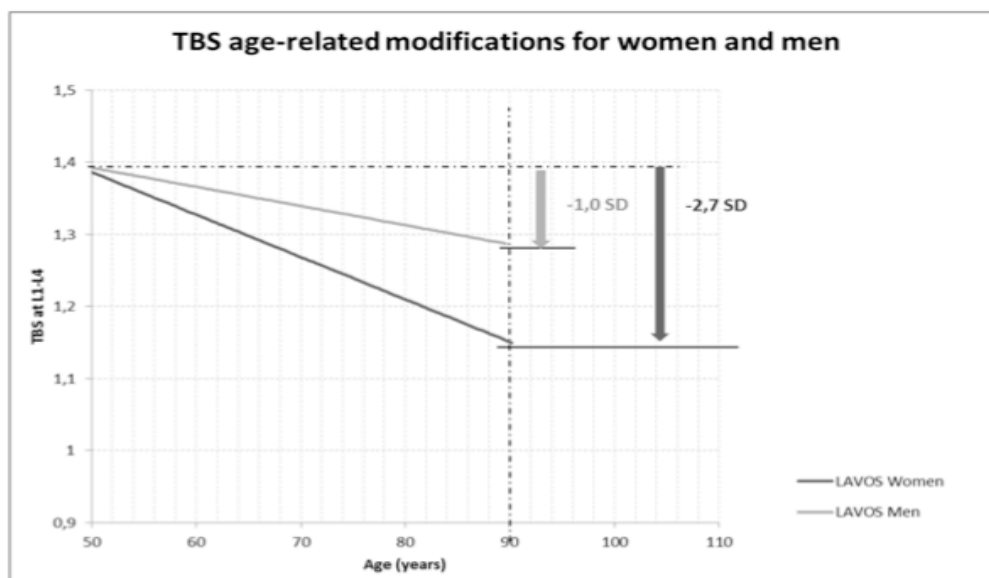




**Annexe 6 : Courbe de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes japonaises (15 à 79 ans) (80).**



**Annexe 7 : Courbes de référence du TBS lié à l'âge : cohorte de femmes et hommes hispaniques mexicains (45 à 90 ans) (81).**



Age range	Gender	TBS L1-L4	$\Delta TBS_{[50-90]}$ (%)	$\Delta TBS_{[50-90]}$ (SD)
[50-90[	Female	$TBS(Age)=1.374-0.0057*Age$	-17.3	-2.7
	Male	$TBS(Age)=1.401-0.0038*Age$	-7.9	-1.0

**Annexe 8 : Courbes de référence du TBS lié à l'âge : cohorte d'hommes européens (40 à 90 ans), en comparaison aux valeurs de référence connues pour les femmes (82).**

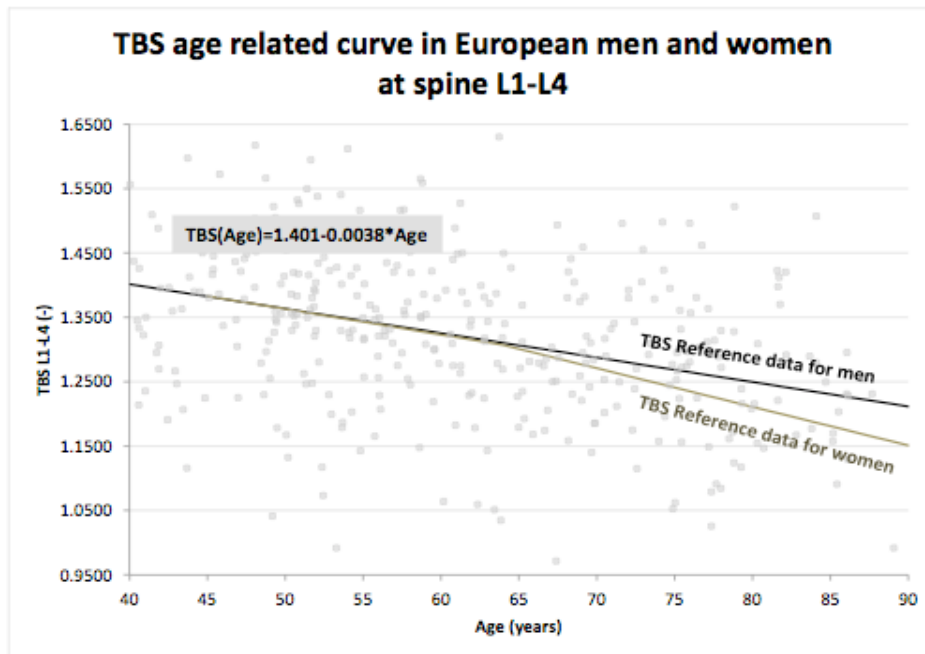


Figure: TBS reference data depending on age and gender

## Annexe 9 : Evaluation du TBS dans la prédiction du risque de fracture : études cas/témoins.

Premier auteur	Année de publication	Pays	Schéma d'étude	Population	Résultat(s)	TBS		DMO		Ajustements
						réduction OR(SDI)	IC-95%	réduction OR(SDI)	IC-95%	
Pothuau	2009	Suisse France	Cas-témoins	135 femmes PM 45 cas avec fr 90 contrôles appariés pour la DMO	fr vertébrales fr de hanche FOM	2,66	1,46, 4,85	NS	NS	aucun
						NS	NS	NS	NS	aucun
Winzenrieth	2010	France	Cas-témoins	243 femmes PM 81 cas avec fr vertébrales 162 contrôles appariés à l'âge	fr vertébrales	1,97	1,31, 2,96	1,63	1,20, 2,22	poids
Rabier	2010	France	Cas-témoins	168 femmes PM 42 cas avec fr vertébrales 126 contrôles appariés à l'âge	fr vertébrales	3,81	2,17, 6,72	2,48	1,61, 3,83	poids
Lamy	2012	Suisse	Cas-témoins	631 femmes PM 164 cas avec Fr (53 FV, 107 FOM) 467 contrôles	Toutes fr (rapportées) Fr vertébrales (VFA) FOM	1,4	1,1, 1,7	1,3	1,1, 1,6	âge, IMC
						2	1,4, 3,0	1,8	1,2, 2,5	âge, IMC
						1,9	1,4, 2,5	1,6	1,2, 2,1	âge, IMC
Del Rio	2013	Espagne	Cas-témoins	191 femmes PM 83 cas avec fr 108 contrôles non appariés	fr col du fémur (rapportées)	1,71	1,15, 2,79	1,94	1,35, 2,79	âge
Vasic	2013	Serbie Bulgarie Ukraine Roumanie	Cas-témoins	1031 femmes 271 avec fr	FOM	1,27	1,07, 1,51	NR	NR	âge, DMO-lombaire
Leib	2014	USA	Cas-témoins	2165 femmes 289 cas avec fr 1876 contrôles non appariés	toute fr (rapportée)	1,28	1,13, 1,46	NR	NR	âge, DMO-lombaire, poids, tabac, anté maternels de fracture du fémur
Krueger	2014	USA	Cas-témoins	429 femmes PM 158 cas avec fr (91 fr vertébrales) 271 contrôles appariés à l'âge	fracture (rapportées) fr vertébrales (VFA)	2,46	1,9, 3,1	1,36	1,2, 1,6	âge, IMC
						2,49	1,9, 3,3	1,36	1,1, 1,7	
Leib	2014	USA	Cas-témoins	180 hommes 45 cas avec fr 135 contrôles ap. l'âge/DMO-lombaire	fr de faible énergie (rapportées)	1,55	1,09, 2,20	NR	NR	âge, DMO-lombaire
Nassar	2014	France	Cas-témoins	280 femmes, 82 hommes > 50 ans 133 fr vertébrales, 186 fr fémur 176 sans fr	FV vs pas de FV AUC TBS > AUC DMO (0,67 vs. 0,54, p = 0,04)	NR	NR	NR	NR	NR
						NR	NR	NR	NR	NR

## Annexe 10 : Evaluation du TBS dans la prédiction du risque de fracture : études prospectives

Premier auteur	Année de Publication	Pays	Schéma de l'étude	Population	Résultat(s)	Suivi (ans)	TBS		DMO-lombaire		DMO-hanche tot		Ajustements
							HR ou RR/SD*	IC 95%	HR or RR /SD*	IC 95%	HR or RR/SD*	95% CI	
Hans	2011	Canada	cohorte prospective	29 407 femmes PM 5,7% FO (1,5% VF clinique), 1,0% FF	FV cliniques FF FOM	4,7	1,45	1,32, 1,58	1,72	1,55, 1,91	1,75	1,58, 1,96	âge
							1,46	1,30, 1,63	1,31	1,16, 1,48	2,55	2,22, 2,93	âge
Boutroy	2013	France	cohorte prospective	Cohorte OLEFY 560 femmes PM 94 avec fr tout type	VF clinique VF radiographique Fr de fragilité	8	1,34	1,04, 1,73	1,3	1,06, 1,58	1,99	1,52, 2,62	âge, poids
Briot	2013	France UK Allemagne	cohorte prospective	Cohorte OPUS 1007 femmes PM 8,1% FO; 4,6% VF	FV radio FO clinique	6	1,54	1,17, 2,03	1,75	1,25, 2,48	1,73	1,26, 2,38	aucun
							1,62	1,30, 2,01	1,47	1,16, 1,89	1,65	1,30, 2,11	
Iki	2014	Japon	cohorte prospective	665 femmes PM 92 avec FV	FV (VFA)	8,3	1,54	1,17, 2,02	1,27	1,02, 1,59	NR	NR	âge, DMO-rachis
Leslie	2014	Canada	cohorte prospective	3620 hommes >50 ans 183 FOM (91 FV, 46 FF)	FOM FF FV	4,5	1,22	1,60, 1,41	1,14	1,02, 1,28	1,66	1,40, 1,98	Score de FRAX
							1,6	1,21, 2,11	1,29	1,03, 1,60	2,84	1,95, 4,12	traitement
Leslie	2014	Canada	cohorte prospective	33352 femmes, 40 à 100 ans	FOM décès		1,36	1,30, 1,42	NR		NR		Décal depuis 10, âge
							1,32	1,26, 1,39					
McCloskey	2015	Multinationale	cohorte prospective	17809 hommes et femmes 298 avec FF 1109 avec FOM	FOM FF FOM des hommes FF des hommes FOM des femmes FF des femmes	6,7	1,32	1,24, 1,41	NR		NR		Score de FRAX
							1,28	1,13, 1,45					
							1,35	1,21, 1,49					
							1,27	1,06, 1,53					
							1,31	1,21, 1,42					
							1,29	1,09, 1,52					

## Annexe 11 : Evaluation de l'évolution du TBS sous différents traitements médicamenteux

Premier auteur	Année de publication	Pays	Schéma de l'étude	Population	TBS changement/ai	Versus état de base	DMO changement/ai	Versus état de base
<b>Krieg</b>	2013	Canada	Cas-témoin	534 femmes PM avec FO traitées 1150 non traitées	0,20%	p < 0.001	1,90%	p < 0.002
					-0,30%	p < 0.001	-0,40%	p < 0.001
<b>Popp</b>	2013	Suisse	RCT	54 femmes sous zoledronate 53 sous placebo	0,50%	p < 0.001	3,20%	p < 0.001
					-0,20%	p < 0.001	0,50%	p < 0.001
<b>Senn</b>	2014	Suisse	ouverte	65 femmes PM sous teriparatide 122 femmes PM sous ibandronate	2,20%	p < 0.001	3,80%	p < 0.001
					0,20%	p = 0.86	1,50%	p < 0.001
<b>Kalder</b>	2013	Allemagne	RCT	17 femmes PM sous tamoxifène 19 femmes PM sous exemestane	1,70%	p < 0.06	1,00%	NS
					-1,20%	p < 0.05	-2,70%	p < 0.002
<b>Petranova</b>	2014	Bulgarie	Observationnelle	36 femmes PM sous denosumab Pas de contrôles	1,70%	p < 0.05		
<b>Kalder</b>	2015	Allemagne	RCT	84 femmes avec un cancer du sein sous zoledronate 36 avec un cancer du sein sous placebo	2,41%	p < 0.006	2,17%	p < 0.001
					-0,52%		-5,02%	
<b>Di Gregorio</b>	2015	Espagne	ouverte	67 non traités 87 hommes et femmes sous Ca-VitD 88 hommes et femmes sous Alendronate 36 hommes sous Testosterone 39 hommes et femmes sous Risedronate 46 hommes et femmes sous Denosumab 30 hommes et femmes sous Teriparatide	-1,55%	p < 0.05	0,25%	NS
					0,65%	NS	0,80%	NS
					0,70%	p < 0.05	2,05%	p < 0.001
					0,90%	NS	2,20%	p < 0.001
					0,70%	NS	2,40%	p < 0.001
					1,40%	p < 0.01	4,40%	p < 0.001
1,80%	p < 0.01	4,40%	p < 0.001					

## **Abréviations des *annexes 9, 10 et 11* :**

PM : post-ménopausique  
Fr : fractures  
FV : fractures vertébrales  
FMO : fractures ostéoporotiques majeures  
VFA : fracture vertebral assessment  
AUC : aire sous la courbe  
OR (SD) : Odds Ratio (dérivation standard)  
NS : non significatif  
NR : non réalisé  
IC : intervalle de confiance  
FF : fractures du col du fémur  
HR : hazard ratio  
RR : risque relatif  
RCT : étude contrôlée randomisée.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.