



HAL
open science

Intérêt de l'évaluation de la texture osseuse par le Trabecular Bone Score (TBS) chez les patients transplantés rénaux

Marie Aube

► **To cite this version:**

Marie Aube. Intérêt de l'évaluation de la texture osseuse par le Trabecular Bone Score (TBS) chez les patients transplantés rénaux. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223796

HAL Id: dumas-01223796

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223796>

Submitted on 3 Nov 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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE
ROUEN**

Année 2015

**THESE POUR
LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

AUBE Marie

Née le 21/12/1986 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2015

**Intérêt de l'évaluation de la texture osseuse par le
Trabecular Bone Score (TBS) chez les patients
transplantés rénaux**

Président du Jury : Pr Olivier VITTECOQ

Directeur de thèse : Dr Alain DARAGON

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET- BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD		

<i>(surnombre)</i>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN <i>(surnombre)</i>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN <i>(surnombre)</i>	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE <i>(surnombre)</i>	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence

Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD		

<i>(détachement)</i>	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS- DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie

Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mme Christine **THARASSE**

Chimie thérapeutique

Mr Frédéric **ZIEGLER**

Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A monsieur le Docteur Alain Daragon, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir fait partager votre expérience et votre goût de l'ostéoporose.

A monsieur le Professeur Olivier Vittecoq, merci pour ces quatre années de formation au sein de votre service, de votre patience et de votre disponibilité.

A monsieur le Professeur Thierry Lequerré, merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Merci de votre dynamisme et de votre implication dans la prise en charge des malades.

A monsieur le Professeur Fardellone, merci d'avoir quitté votre Picardie et de me faire l'honneur de faire parti de mon jury de thèse. Merci pour votre contribution aux journées DES.

Au Docteur Dominique Bertrand, merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Merci pour votre aide à la réalisation de ce projet.

Au Docteur Jean François Ménard, merci pour votre aide, votre disponibilité et vos éclaircissements dans la réalisation des statistiques. Bonne retraite !

A l'ensemble des médecins du service Sophie, Macha, Gilles, Pauline, Mathieu, Anne Priscille qui nous permettent de travailler sérieusement mais dans la bonne humeur.

Aux infirmier(e)s du service, avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

Aux autres rhumatologue que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de ces quatre années, Fernando, Maud, Laure, Quentin. Un remerciement particulier aux Docteurs Alcaix et Zarnitsky de m'accueillir dans leur service à la fin de cet internat.

Aux rhumatologues de ville qui m'ont ouvert la porte de leur cabinet et initié au monde du libéral.

Au Docteur Mehdi Roudesli et à toute son équipe, de m'avoir fait découvrir la médecine du sport avec humour et professionnalisme. Merci d'avoir pris soin de mon équilibre alimentaire en m'emmenant à l'internat à midi...

A mes co internes puis jeunes chefs FX et Christopher, pour ces années passées et au plaisir de pouvoir continuer à travailler quelque peu à vos côtés.

A mes co internes Julien, Victor, Agathe, Alexandra, Caroline, François, Pascal pour tous ces bons moments passés ensemble, ces verres, ces fous rires et le reste ! L'internat sans vous n'aurait pas été pareil! Et aux plus jeunes que je n'ai pas eu l'occasion de beaucoup découvrir: Camille, Ariane, Sara, Christelle, Nicolas, Laetitia, Sandra, Alexandra, Camille (bis)

A Olivia, Mathilde, David, Amandine, Victoire, Elsa, Elodie, Charlie, Côme, Antoine, Youyou, Fabian pour toutes ces années passées à vos côtés sur les bancs de la fac ou les chaises de la cafet, toutes ces parties de tarot, et tant d'autres choses ! « Les reggae ... »

A mes parents pour votre soutien de toujours, sans lequel je ne serais peut être pas là aujourd'hui. A ma sœur qui me permet de parler d'autres choses que de médecine. Merci à Brigitte et Vincent, de m'accueillir avec tant de gentillesse dans leur famille.

A Alexandre, pour ces belles dernières années et toutes celles à venir...

Table des matières

Introduction.....	17
I. Définition de l'ostéoporose. Epidémiologie.....	18
II. Tissu osseux	19
A. Organisation	19
B. Cellules osseuses.....	20
C. Remodelage osseux.....	20
D. Minéralisation osseuse.....	21
III. Ostéoporoses secondaires	21
IV. Densité minérale osseuse (DMO).....	22
A. Définition de la DMO.....	22
B. DMO et risque fracturaire	22
V. Qualité osseuse	23
A. Analyse de la micro architecture osseuse : Biopsie trans iliaque.....	23
B. Analyse de la texture osseuse	24
VI. Retentissement osseux de la maladie rénale chronique.....	27
A. Définition et prévalence de l'insuffisance rénale chronique	27
B. Désordres du métabolisme minéral et osseux lié à la maladie rénale chronique (DMO-MRC).....	28
C. Hyperparathyroïdie.....	29
D. Ostéodystrophie rénale.....	30
E. DMO et insuffisance rénale chronique.....	31
VII. Transplantation rénale.....	31
A. Généralités.....	31
B. Traitements immunosuppresseurs.....	32
C. Traitements à visée osseuse.....	33
VIII. Objectif.....	33
Méthode.....	34
I. Sélection des sujets	34
II. Recueil de données.....	34
A. Données cliniques	34
B. Données biologiques	36
C. DMO et TBS	36
III. Analyse statistique	37
Résultats.....	38
I. Données générales	38
A. Déroulement de l'étude	38
B. Données cliniques	38

C. Données biologiques	41
D. DMO et TBS	41
II. Analyse	44
A. Critère de jugement principal.....	44
B. Critères de jugement secondaires	45
Discussion.....	57
I. Résultats commentés	57
A. Données générales	57
B. Critère de jugement principal.....	58
C. Critères de jugement secondaires	59
II. Intérêts et limites de l'étude	65
III. Perspectives.....	65
Bibliographie.....	67
Annexe 1	72
Annexe 2	73
Annexe 3	80

Introduction

L'ostéoporose est une maladie fragilisante du squelette, responsable de fractures pour des traumatismes minimes. Elle est définie par un défaut de quantité et de qualité du tissu osseux. La quantité d'os est mesurée par l'ostéodensitométrie à rayons X (DXA). L'analyse histologique de biopsies trans iliaques ne peut être utilisée en routine pour apprécier les altérations micro architecturales. Des outils ont donc été développés afin d'évaluer la texture osseuse, reflet de la microarchitecture osseuse. Le Trabecular Bone Score (TBS) a l'avantage d'être directement mesuré à partir de la DXA, et ainsi facilement accessible en pratique clinique sans exploration complémentaire. Son intérêt a été démontré dans l'évaluation du risque fracturaire.

Les patients transplantés rénaux sont particulièrement à risque d'ostéoporose. Ce risque est multifactoriel. Il implique à la fois des troubles du métabolisme minéral et osseux liés à l'insuffisance rénale chronique, des modifications hormonales mais aussi des facteurs liés à la transplantation tels que l'utilisation de corticoïdes.

Le TBS pourrait ainsi présenter un intérêt dans l'évaluation de la fragilité osseuse chez les transplantés rénaux.

I. Définition de l'ostéoporose. Epidémiologie

L'ostéoporose a été définie par l'OMS en 1993 comme une « maladie généralisée du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations microarchitecturales du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à un risque accru de fracture » (1). Les fractures occasionnées sont secondaires à des traumatismes de faible cinétique. On exclut classiquement, les fractures du crâne, face, rachis cervical, trois premières vertèbres thoraciques, mains et orteils, qui sont, dans la majorité des cas, traumatiques ou tumorales (2). Les fractures les plus fréquentes intéressent le rachis, l'extrémité supérieure du fémur, l'extrémité inférieure du radius.

L'ostéoporose est en enjeu de santé publique compte tenu de sa prévalence et de ses conséquences. Les fractures qui en découlent peuvent altérer grandement la qualité de vie et mettre en jeu le pronostic vital. En effet celles ci nuisent aux capacités fonctionnelles des sujets et peuvent induire une situation de dépendance ou d'isolement (hospitalisation, chirurgie...). Elle représente ainsi un coût non négligeable pour la sécurité sociale. Chaque année, en France, on comptabilise en moyenne 50 000 nouvelles fractures de l'extrémité supérieure du fémur. L'incidence augmente de manière exponentielle après 60 ans. En France, l'étude EPIDOS publiée en 2004 a montré que les fractures de hanches étaient associées à une surmortalité de 112.4 versus 27.3 femmes années (3). De même, Bliuc a mis en évidence que les fractures de l'extrémité supérieur et inférieure du fémur, extrémité supérieure de l'humérus, vertèbres, pelvis et tibia proximal étaient associées à une mortalité plus élevée. Cette surmortalité persistait jusqu'à cinq ans après la fracture et jusqu'à dix ans pour les fractures de hanche (4). D'un point de vue économique, l'ostéoporose engendre un coût dans l'union européenne, estimé à 3,500 milliards d'euros par an, seulement pour les frais hospitaliers (5).

Compte tenu du vieillissement de la population, on pourrait s'attendre à une augmentation du nombre de fractures ostéoporotiques dans les années à venir. Une étude française réalisée à partir des bases de données hospitalières pourrait contredire cette attente. Elle retrouvait une diminution de l'incidence des fractures du col fémoral chez les hommes et les femmes entre 2002 et 2008, suggérant l'impact d'une meilleure prise en charge (6).

La prise en charge de l'ostéoporose repose sur l'évaluation de ce risque fracturaire. Cette évaluation est à la fois clinique, avec la recherche de facteurs de risque : âge, sexe féminin, origine caucasienne, IMC bas, ménopause précoce, hyperthyroïdie, antécédents familiaux de fracture, carence d'apports en calcium, carence en vitamine D, tabac, alcool, sédentarité, glucocorticoïdes...(7). Elle s'appuie également sur des paramètres paracliniques (densité minérale osseuse, paramètres qualitatifs...).

II. Tissu osseux

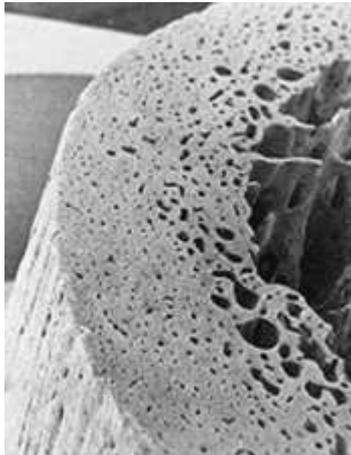
A. Organisation

Le tissu osseux est un tissu conjonctif constitué d'une matrice collagénique, d'une substance minérale, de cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques.

La matrice osseuse est constituée d'une partie organique, représentée en majorité par le collagène de type I, et d'une partie minérale, constituée de cristaux d'hydroxyapatite. Cette dernière partie confère sa solidité à l'os. Le tissu osseux renferme la majorité du calcium et du phosphore de l'organisme.

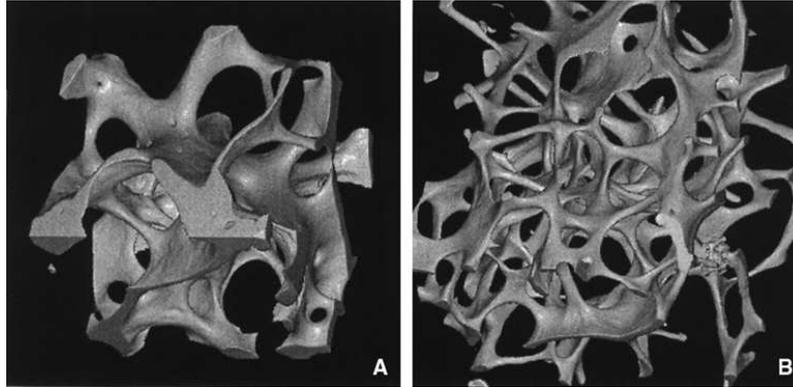
L'organisation de ce tissu permet de distinguer deux types ayant des propriétés mécaniques différentes. L'os cortical représente 80% de notre squelette. Il est formé d'ostéons centrés autour d'un canal de Havers et reliés entre eux par les canaux de Volkmann. On le retrouve dans les diaphyses des os longs. Il présente une résistance osseuse plus importante, liée à une organisation micro architecturale plus dense.

Image n° 1: Aspect en microscopie à balayage d'une corticale de fémur sectionnée transversalement. Visualisation des canaux de Havers autour desquels sont centrés les ostéons. D'après (8)



L'os trabéculaire est constitué de travées et représente 20% du squelette. On le retrouve principalement dans les vertèbres, épiphyses et métaphyses des os longs. Il a un remodelage osseux rapide.

Image n° 2 : Image du réseau trabéculaire obtenue par microtomographie synchrotron. Aspect de lames reliées par des piliers. A : chez le sujet jeune, B : chez le sujet âgé. D'après (8)



B. Cellules osseuses

On distingue les cellules souches hématopoïétiques des cellules souches mésenchymateuses. Les ostéoclastes dérivent de la lignée monocyttaire. Ils permettent la résorption osseuse. Les ostéoblastes dérivent de cellules mésenchymateuses. Ils synthétisent le tissu ostéoïde et participent à sa minéralisation. Ils sont caractérisés par une activité phosphatase alcaline importante. Les ostéocytes, enchâssés au sein de la matrice minéralisée, ont une action dans la régulation du remodelage osseux et l'adaptation aux contraintes mécaniques.

C. Remodelage osseux

Le tissu osseux est le siège d'un remodelage permanent. Ce remodelage a plusieurs effets. Il permet le maintien de l'homéostasie phosphocalcique, l'adaptation et la réparation des dommages osseux liés aux contraintes mécaniques. Les ostéoclastes agissent en couple avec les ostéoblastes au sein d'unités appelées « basal multi cellular unit » (BMU). Le taux d'unités est plus important dans l'os trabéculaire, qui se renouvelle donc plus vite que l'os cortical. Ces BMU progressent sur l'os comme une ligne de front, avec, à l'avant les ostéoclastes et à l'arrière, les ostéoblastes. Les ostéoclastes, activés par les cellules bordantes, résorbent le minéral osseux et la matrice organique. Pendant la phase d'inversion, les cellules mononucléées remplacent les ostéoclastes et déposent une ligne cimentante au fond de la lacune. Les ostéoblastes comblent les lacunes formées et fabriquent le tissu ostéoïde qui sera par la suite minéralisé. Un cycle dure environ 3 à 6 mois.

Plusieurs facteurs locaux sont impliqués dans l'activation des unités de remodelage osseux (système RANK ligand (RANKL), ostéoprotégérine, TGF Bêta, IGF1, prostaglandines...). Le remodelage est également soumis à l'influence de facteurs hormonaux (parathormone (PTH), vitamine D, hormones sexuelles, hormone de croissance...).

Le RANKL est une protéine qui se fixe sur son récepteur RANK situé sur les ostéoclastes et stimule la résorption osseuse. Son action est inhibée par l'ostéoprotégérine qui diminue la différenciation des ostéoclastes. L'expression de ces deux facteurs est modulée par la voie Wnt. Le Wnt favorise l'ostéoblastogénèse, la différenciation des ostéoblastes en ostéocytes et augmente leurs survies. La sclérostine est un modulateur de la résorption osseuse sécrété par les ostéocytes. C'est un antagoniste de Wnt (8).

D. Minéralisation osseuse

La substance minérale est constituée à partir de phosphate de calcium formant des cristaux d'apatite. La calcification est un phénomène complexe se déroulant principalement dans le tissu osseux, cartilage calcifié et tissu dentaire. Dans certaines situations pathologiques, des dépôts se forment dans les tissus mous (exemple de l'insuffisance rénale chronique). La minéralisation primaire correspond aux dépôts de cristaux sur la matrice organique du front de calcification. Ces cristaux subissent une maturation, augmentent en nombre et en taille, correspondant à la maturation secondaire. La minéralisation est un déterminant de la résistance osseuse. Elle est déterminée par le degré de remodelage osseux.

III. Ostéoporoses secondaires

On distingue des ostéoporoses primitives, touchant plus fréquemment la femme ménopausée, les ostéoporoses secondaires, de causes multiples. Cet ensemble regroupe les ostéoporoses cortisoniques, hyperthyroïdie, hypogonadisme, anorexie mentale, éthyliste chronique, maladies hépatiques ou digestives chroniques, hémochromatose... En pratique un ou plusieurs facteurs de risque peuvent être associés à une ostéoporose primitive. Ainsi, la limite entre ostéoporose primitive ou secondaire n'est pas nette.

L'ostéoporose cortisonique iatrogène est la cause la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Les actions des glucocorticoïdes sur le tissu osseux sont multiples. Ils induisent l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes et stimulent l'ostéoclastogénèse par le biais du système RANK ligand. Ils sont également responsables d'une diminution de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire de calcium pouvant conduire à une hyperparathyroïdie secondaire, qui reste controversée. De plus, l'amyotrophie et l'hypogonadisme induits pourraient aggraver le déficit d'ostéof ormation. Ces modifications engendrent un risque accru de fractures vertébrales et périphériques, qui diminue rapidement à l'arrêt du traitement (9)(10). L'os trabéculaire, principalement retrouvé dans les vertèbres, est le plus souvent touché. L'ostéoporose cortisonique est également caractérisée par une

relative discordance entre les valeurs densitométriques et le risque fracturaire. En effet, la densitométrie peut s'avérer faussement rassurante, suggérant le rôle de paramètres microarchitecturaux participants à ce risque (11).

IV. Densité minérale osseuse (DMO)

A. Définition de la DMO

Actuellement, l'examen de routine utilisé pour l'évaluation de la densité minérale osseuse est l'absorptiométrie biphotonique (DEXA). L'absorptiométrie biphotonique à rayons X repose sur l'atténuation du flux de photons traversant le corps humain. Le résultat est exprimé en g/cm². Il peut également s'exprimer en T-score, correspondant à la variation de l'écart type en comparaison avec une population jeune, entre 25 et 30 ans. La diminution de la DMO est corrélée avec une augmentation du risque de fracture, quels que soit le site. En 1994, l'OMS a défini un seuil d'ostéoporose densitométrique correspondant à un T-score inférieur à 2,5 dérivations standard. L'ostéopénie est définie par un T-score compris entre -1 et -2,5 DS (1).

B. DMO et risque fracturaire

Cependant, la densitométrie osseuse apparaît comme un outil imparfait dans l'évaluation de la fragilité osseuse. En effet, la majorité des fractures par insuffisance osseuse survient chez des patients ostéopéniques, et non ostéoporotiques. Des études menées sur de larges cohortes ont montré que moins de 50 % des fractures de fragilité survenaient chez des patients ayant un T-score supérieur à -2,5 DS (12)(13).

On sait également que chez les patients sous traitement, la diminution du risque ostéoporotique n'est que partiellement expliquée par une amélioration de la DMO. En effet, la mesure de la densité minérale osseuse apparaît insuffisante pour caractériser l'effet des traitements inhibiteurs de la résorption osseuse (14). On estime que l'effet densitométrique n'explique que 20 % de l'effet anti fracturaire de l'alendronate, et entre 7 et 28% pour le risedronate (15)(16). En 2002, Cummings montrait, sur une meta analyse étudiant la relation entre la densité minérale osseuse au rachis lombaire et la réduction de risque de fractures vertébrales, qu'une augmentation de 1% de la densité minérale osseuse était associée à une diminution du risque relatif de fracture de 0,03. En se basant sur l'augmentation de masse osseuse observée au décours du traitement, le modèle estimait que l'alendronate pouvaient prédire une réduction du risque fracturaire de 20% (RR:0,80). En réalité, cette réduction de risque est évaluée à 45% (RR:0,55) (15). En 2004, Watts mettait en évidence une diminution du risque de fractures périphériques chez les patients traités par risedronate estimé à 32%.

L'amélioration de la DMO au rachis lombaire et au col fémoral n'expliquait respectivement que 12% et 7 % la réduction de ce risque (16). L'étude FREEDOM retrouvait une augmentation de la DMO à la hanche totale de 5% après 3 ans de traitement par denosumab. Contrairement aux bisphosphonates, ce gain de DMO expliquait 35% de la réduction du risque de fracture vertébrale sous traitement (17).

Par ailleurs, cette technique, fiable et reproductible, comporte un certain nombre de biais tels que la présence d'arthrose rachidienne, calcifications aortiques, qui peuvent artificiellement majorer la DMO. De même, une surcharge pondérale peut abaisser le résultat. Des études ont montré que la DMO apportait des informations insuffisantes dans certaines catégories de population, notamment en cas de corticothérapie, hyperparathyroïdie, diabète ... (18).

La DMO apparaît donc comme un outil nécessaire mais non suffisant dans l'évaluation du risque fracturaire. Plusieurs outils ont été mis à l'essai afin de mieux apprécier la fragilité osseuse. L'OMS a récemment mis en place le FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), outils d'aide à la prise en charge thérapeutique, permettant d'intégrer la DMO de l'extrémité supérieure du fémur à certains facteurs de risque cliniques, afin d'évaluer le risque de survenue d'une fracture sur 10 ans.

Les techniques d'absorptiométrie biphotonique classiques présentent une limite majeure : l'absence d'évaluation des paramètres qualitatifs.

V. Qualité osseuse

La diminution de la résistance osseuse est la résultante à la fois de la densité et de la qualité du tissu osseux. La qualité osseuse est déterminée par de nombreux paramètres comme la microarchitecture osseuse, la minéralisation osseuse, le niveau de remodelage osseux...

A. Analyse de la micro architecture osseuse : Biopsie trans iliaque

L'étude histologique des pièces de biopsie trans iliaque est la technique de référence pour l'analyse de la microarchitecture osseuse. Elle permet à la fois l'analyse de la minéralisation, du remodelage osseux (double marquage à la tetracycline) et de l'organisation structurale des travées osseuses. Compte tenu de son caractère invasif, celle-ci n'est pas utilisée en routine et est réservée à certains cas particuliers. Selon le KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), les indications de la biopsie osseuse dans les insuffisances rénales chroniques sont : douleurs osseuses ou fractures inexplicables, hypercalcémie inexplicée, présence de calcifications vasculaires

progressives, suspicion de toxicité aluminique ou autres métaux, avant mise en place d'un traitement par bisphosphonates (pour éliminer une ostéopathie adynamique) ... (19).

B. Analyse de la texture osseuse

La microarchitecture osseuse est difficilement évaluable en pratique clinique. Ces dernières années, différentes techniques ont vu le jour afin de caractériser la texture osseuse, qui est un reflet de la micro architecture osseuse. On distingue des approches structurelles, statistiques et cherchant à caractériser le degré d'anisotropie. L'approche structurelle analyse la topologie et la projection du réseau trabéculaire. Elle débute par une binarisation de l'image. Des outils peuvent être utilisés pour analyser les paramètres topologiques : nombre d'Euler, Star Volume, Mean Intercept Length...

L'approche statistique étudie les variations d'intensité au sein de l'image. Elle analyse les variations de niveaux de gris par des méthodes de calcul différents. Parmi les méthodes euclidiennes, on retient les paramètres de co-occurrence (probabilité d'apparition d'un couple de niveaux de gris séparés par une distance et une direction données) ou les matrices de longueurs de plage (nombre de plages adjacentes ayant une intensité commune). L'analyse fractale est une méthode non euclidienne évaluant la complexité et la rugosité de la texture osseuse.

L'anisotropie correspond à une direction privilégiée dans l'image. Les méthodes de calcul utilisent l'application d'une grille sur une image binarisée. La distribution d'un indice selon la direction de la grille permet de calculer le degré d'anisotropie (20).

1. TDM et IRM

Ex vivo, le scanner synchrotron ou la micro IRM possèdent une bonne résolution et une évaluation en trois dimensions. Ils sont peu accessibles en pratique.

D'autres techniques en trois dimensions ont été développées in vivo. Le scanner quantitatif vise à évaluer la densité en fonction de l'absorption des rayons X. Il permet la distinction entre os trabéculaire et os cortical, bien que sous estimant la densité de ce dernier. Certains logiciels associés peuvent étudier des paramètres géométriques pour mieux caractériser le risque fracturaire. Son irradiation importante rend son utilisation difficile en pratique. Le scanner périphérique haute résolution (HRpQCT) occasionne une irradiation plus limitée mais ne permet d'étudier que les structures périphériques (tibia et radius distal). Il permet la mesure de la densité osseuse en distinguant os cortical et os trabéculaire avec une meilleure résolution que le scanner périphérique. Il permet également une évaluation de l'architecture osseuse corticale (périmètre, épaisseur..) et trabéculaire (études travées osseuses après binarisation de l'image).

Le développement des techniques d'IRM permet actuellement une évaluation du réseau trabéculaire et une corrélation avec les données obtenues par histomorphométrie. Ces techniques sont actuellement du domaine de la recherche.

2. BMA

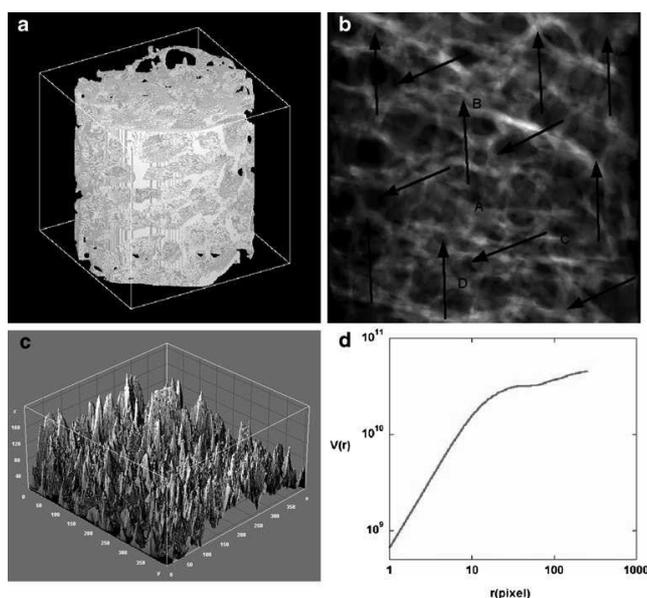
La BMA™ est une technique de radiographie haute résolution en deux dimensions permettant d'effectuer une analyse fractale de la texture osseuse. Elle permet de caractériser la morphologie et la topologie du réseau trabéculaire, de manière moins irradiante que les techniques en trois dimensions.

3. Trabecular Bone Score (TBS)

Le TBS est un score d'analyse structurelle permettant l'évaluation de la texture osseuse. Il correspond donc à une mesure physique indirecte de paramètres trabéculaires. Il a été initialement développé sur des techniques par micro TDM à partir de fragments osseux cadavériques puis, a été utilisé à partir de l'absorptiométrie biphotonique (DEXA). Le réseau trabéculaire est projeté sur une image en deux dimensions par des pixels représentant différents niveaux de gris. Une microarchitecture dense projettera une image avec des pixels de valeurs élevées, à l'inverse d'une micro architecture poreuse. Un variogramme expérimental permet d'intégrer les différentes variations de niveaux de gris et de directions des pixels obtenus par l'image en deux dimensions. Ce variogramme correspond à la somme des différences de niveaux de gris élevées au carré, pour une distance donnée. Il est modélisé par une échelle logarithmique. Le TBS correspond à la pente du variogramme expérimental dans un repère log-log. Une pente de variogramme raide correspond à un TBS élevé, et donc, une meilleure structure osseuse (21).

Le TBS exploite l'information obtenue par la DEXA au rachis lombaire. Il utilise la même région d'intérêt que la densité minérale osseuse. Les vertèbres exclues pour le calcul de la DMO le sont également pour le TBS (22). Il n'entraîne pas d'irradiation supplémentaire et est facilement accessible en pratique clinique.

Image n°3 : Description de la méthode d'analyse par TBS. D'après (21)



Légende : a : représentation en 3 dimensions d'une structure poreuse, b : projection en 2 dimensions de la structure, c : variogramme obtenu à partir de l'image b, modélisation du variogramme expérimental par une échelle logarithmique

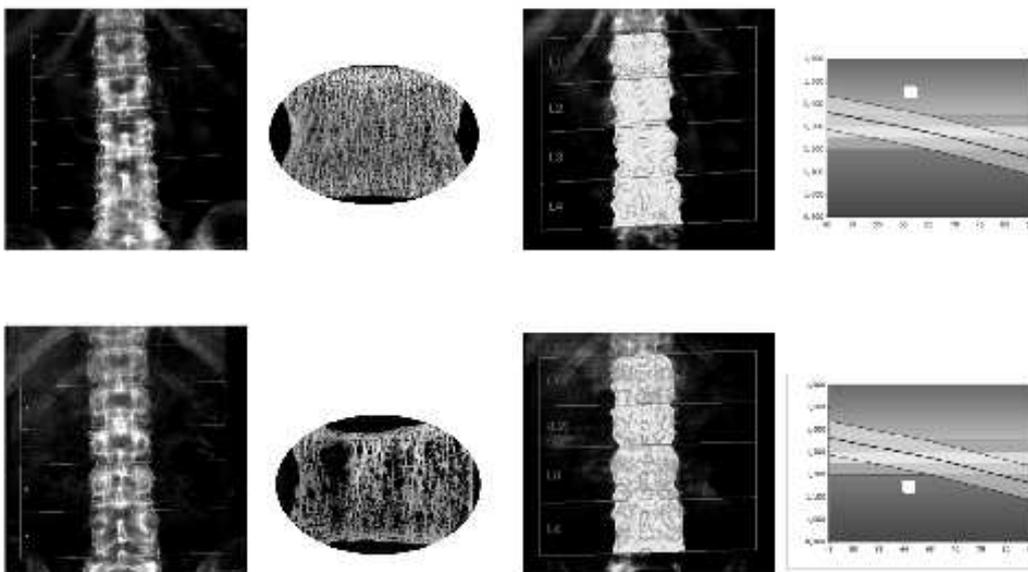
Le TBS est corrélé aux données microarchitecturales acquises par micro TDM et scanner périphérique haute résolution, ex et in vivo (23). C'est un outil précis et reproductible.

Le TBS apparaît significativement plus bas en présence d'une fracture ostéoporotique (vertébrale ou autre), même après ajustement sur le poids, l'âge et la DMO. De même, l'indice de masse corporelle (IMC) présente une faible corrélation pour des valeurs comprises entre 15 et 35 kg/m² (24)(25)(26). Contrairement à la DMO, le TBS n'est pas influencé par la présence d'arthrose lombaire, ni les calcifications vasculaires (27). Plusieurs études ont montré l'intérêt du TBS dans l'évaluation du risque fracturaire, indépendamment de la DMO. L'association du TBS aux résultats de la DMO améliore l'évaluation de ce risque. L'étude MANITOBA publiée en 2011 retrouvait une augmentation du risque de fracture majeure de 35% pour chaque dérivation standard de TBS diminuée. Après ajustement à la DMO, chaque diminution de TBS conférait un risque de 17 à 20 % supplémentaire. L'étude de l'aire sous la courbe de l'association DMO et TBS était supérieure à celle du TBS seul. Par ailleurs, la corrélation entre le TBS et la DMO au rachis lombaire était faible, ce qui incite à penser que les caractéristiques osseuses mesurées par les deux examens sont différentes (25)(26). L'étude de la cohorte française OFELY, montrait que le TBS et de la DMO au rachis lombaire prédisaient de manière similaire le risque de survenue d'une fracture par fragilité osseuse, après ajustement à l'âge, au poids et antécédents de fracture. 37% des fractures survenaient dans le dernier quartile du TBS (24). Dans l'étude OPUS, l'association du TBS et de la DMO au rachis lombaire améliore la performance diagnostic des fractures vertébrales mais pas des fractures périphériques (26).

L'association du TBS au score du FRAX permet d'améliorer la prédiction de fractures majeures ostéoporotiques (28). Celui ci a récemment été inclus dans le calcul de ce score.

Le TBS pourrait également présenter un intérêt dans le cadre des ostéoporoses secondaires. On a effectivement observé qu'il pouvait apporter des informations supplémentaires à la DMO chez les patients traités par glucocorticoïdes (29). Des résultats similaires ont été observés chez des patients diabétiques, atteints d'hyperparathyroïdie...

Image n°4 : TBS chez un sujet « normal » en haut et ostéoporotique en bas. D'après (18)



VI. Retentissement osseux de la maladie rénale chronique

A. Définition et prévalence de l'insuffisance rénale chronique

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est estimé à partir du calcul de la clairance de la créatinine.

Deux formules peuvent être utilisées : Cockcroft et MDRD. A partir de ces formules, cinq stades d'insuffisance rénale sont définis :

- fonction rénale normale : DFG > 90ml/min
- insuffisance rénale légère : 60 < DFG < 90 ml/min
- insuffisance rénale modérée : 30 < DFG < 60 ml/min
- insuffisance rénale sévère : 15 < DFG < 30 ml/min
- insuffisance rénale terminale : DFG < 15 ml/min

Selon le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), 76 187 patients étaient en insuffisance rénale chronique terminale en 2013, dont 33 686 greffés. Plus de 3 000 greffes rénales sont été réalisées en France en 2013. Le nombre de candidats à la greffe avait atteint 14 336 fin 2013. Malgré une augmentation de l'activité de greffe, ce nombre progresse (+7% en 2013 et + 40% en 5 ans) (30). La fiche de synthèse du REIN concernant les traitements de suppléance chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale en 2013 en France est présentée en annexe n°3.

Les causes les plus fréquentes de néphropathies chez les patients dialysés sont secondaires au diabète ou à l'hypertension artérielle. Chez les transplantés, les néphropathies les plus représentées sont les glomérulonéphrites (27,2%) et la polykystose (13,5%) (30).

B. Désordres du métabolisme minéral et osseux lié à la maladie rénale chronique (DMO-MRC)

En 2006 le KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) définissait les désordres du métabolisme minéral et osseux liés à la maladie rénale chronique (DMO-MRC) regroupant l'ensemble des manifestations osseuses, cliniques et biologiques liées à la maladie rénale chronique. Cette nouvelle définition remplace le terme d'ostéodystrophie qui est à réserver aux situations où l'on dispose d'une preuve histologique de cette atteinte osseuse. La DMO-MRC est donc définie par un désordre du métabolisme minéral et osseux se manifestant par une anomalie du métabolisme phosphocalcique, de la PTH, de la vitamine D ; des anomalies osseuses (turn over, minéralisation, volume, croissance, résistance) ; des calcifications vasculaires ou tissulaires (19).

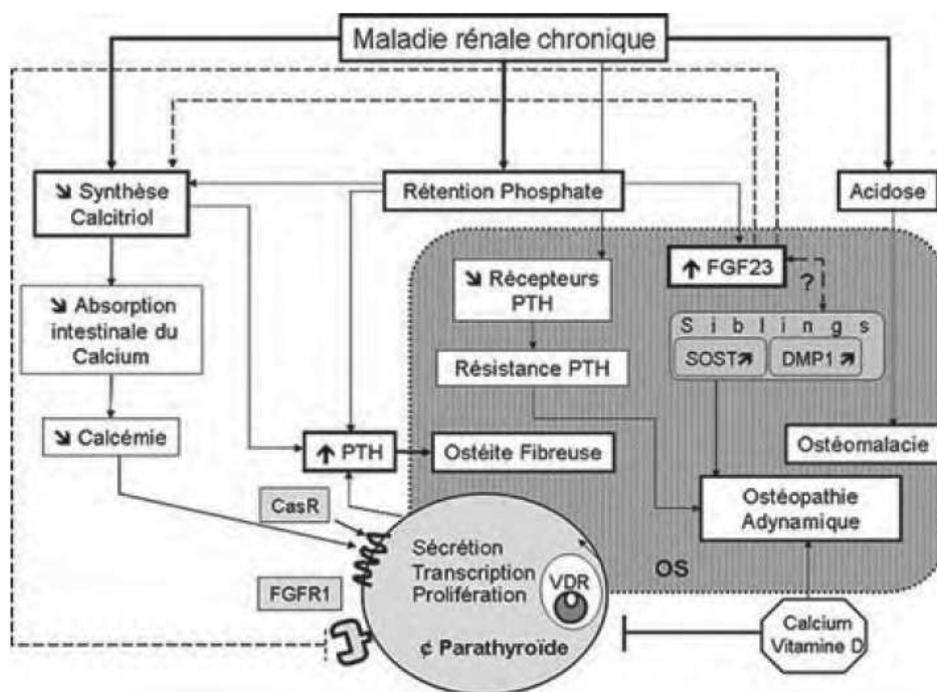
Le retentissement osseux de la maladie rénale chronique est complexe. Des altérations du métabolisme minéral et osseux surviennent précocement, dès lors que le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min/1.73m².

Le phosphate n'est plus éliminé correctement par l'organisme. L'hyperphosphatémie va inhiber la 1,25 (OH)₂ D, métabolite actif de la vitamine D et stimuler la sécrétion de FGF 23 (Fibroblast Growth Factor). La diminution de la sécrétion rénale de calcitriol (1,25(OH)₂ D₃) entraîne une diminution de l'absorption intestinale de phosphates et de calcium et une diminution de leur réabsorption tubulaire.

L'ensemble aboutit à une balance calcique négative qui va stimuler la sécrétion de parathormone (PTH).

Le FGF 23 est une hormone principalement sécrétée par les ostéocytes. Sa concentration augmente dans l'insuffisance rénale. Elle induit une diminution de la synthèse de la 1- α -hydroxylase rénal, diminution de la réabsorption tubulaire de phosphates, inhibition de la synthèse de PTH. D'autres protéines en cours d'exploration comme la DMP1 (Dentin Matrix Protein 1) ou la sclérostine (SOST) joueraient un rôle dans la sécrétion du FGF 23, sous contrôle de la PTH (31).

Schéma n° 1 : Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. D'après (31)



Légende : FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23, PTH : Parathormone, CaSR : Récepteur sensible au calcium, VDR : Récepteur de la vitamine D, FGFR1 : Récepteur du FGF23, DMP1 : Dentin Matrix Protein 1, SOST : sclérostine

C. Hyperparathyroïdie

L'hypersecretion de PTH est la résultante à la fois de l'hyperphosphorémie, l'hypocalcémie, la diminution du calcitriol, l'acidose métabolique et certains bains de dialyse. Lorsqu'elle se chronicise, elle entraîne une résistance de ces récepteurs et une autonomisation progressive de la glande, appelée hyperparathyroïdie tertiaire. La PTH reste élevée malgré la correction de l'hypocalcémie et de la carence en vitamine D.

Selon le KDIGO, les normes de PTH cible vont jusqu'à neuf fois la normale chez le patient insuffisant rénal terminal (19). La perte osseuse prédomine sur l'os cortical (extrémité supérieure du fémur, tiers proximal du radius).

D. Ostéodystrophie rénale

L'ostéodystrophie rénale regroupe un ensemble d'entités histologiques caractérisées par des troubles du remodelage osseux et/ou associés à des troubles de la minéralisation ayant pour conséquence une perte osseuse.

La classification TMV (Turnover Mineralization Volume) permet de différencier les différents types d'ostéodystrophie à partir de données histologiques. Les données étudiées sont le turn over, la minéralisation, le volume osseux. Le turn over osseux est la mesure du taux de formation osseuse. Il sera élevé au cas de résorption accrue. La minéralisation est mesurée par la quantité de tissu osteoïde associée à la vitesse de minéralisation. La masse osseuse est évaluée par le rapport BV/TV (bone volume/tissu volume) pour le compartiment trabéculaire et l'épaisseur ainsi que la porosité pour le compartiment cortical.

L'ostéite fibreuse correspond à une accélération du turn over osseux entraînant une augmentation du volume osteoïde et une fibrose médullaire. La minéralisation est normale. Elle est secondaire à une hyperparathyroïdie (31). Elle survient chez un tiers des patients insuffisants rénaux chroniques (stade 3 à 5) et des hémodialysés.

L'ostéopathie adynamique est secondaire à une diminution du turn over osseux. La minéralisation osseuse est normale. Elle était anciennement décrite lors des intoxications aluminiques. Les facteurs de risque actuels reconnus sont l'âge, le diabète, la dialyse péritonéale, la correction excessive d'une hyperparathyroïdie ou une résistance osseuse à la PTH (31).

L'ostéomalacie est caractérisée par une diminution du turn over osseux associé à un trouble de la minéralisation osseuse (31). La principale étiologie est la carence en vitamine D. Cette altération est la plus rarement rencontrée et affecte moins de 10% des patients insuffisants rénaux chroniques (stade 3 à 5) et hémodialysés.

L'ostéopathie mixte est considérée comme l'association d'une ostéite fibreuse et de l'ostéomalacie. Le remodelage osseux est augmenté et la minéralisation diminuée. Elle a été observée dans les cas d'hyperparathyroïdie ou d'intoxication aluminique.

Tableau récapitulatif des anomalies retrouvées en histomorphométrie en fonction du type d'ostéodystrophie rénale, selon la classification TMV

	Remodelage osseux	Minéralisation	Volume
Ostéite fibreuse	élevé	normale	élevé
Ostéomalacie	bas	anormale	bas à normal
Ostéopathie adynamique	bas	normale	bas à normal
Ostéopathie mixte	élevé	anormale	normal

E. DMO et insuffisance rénale chronique

La physiopathologie de l'atteinte osseuse chez les patients insuffisants rénaux diffère de l'ostéoporose post ménopausique. La densité minérale osseuse ne permet pas de prédire le risque fracturaire aussi bien dans la population générale (19).

De plus, la DEXA peut présenter des difficultés d'interprétation, par exemple en présence de calcifications aortiques importantes, majorant artificiellement la DMO.

VII. Transplantation rénale

A. Généralités

La problématique de l'ostéoporose chez les transplantés rénaux est complexe. Elle dépend d'une part de la pathologie osseuse liée à l'altération de la fonction rénale et d'autre part des effets de la transplantation. Les effets de la transplantation sur le métabolisme osseux sont encore mal connus. Les facteurs décrits comme associés à une ostéoporose sont l'ostéodystrophie rénale, la durée de la dialyse pre greffe, l'hypogonadisme précoce, la persistance d'une hyperparathyroïdie, les traitements utilisés, notamment la corticothérapie.

Selon le rapport du REIN, entre 2002 et 2013, la durée médiane entre le début de prise en charge en dialyse et la greffe était de 16,2 mois et de 20,8 mois en excluant les greffes préemptives, chez les

patients incidents d'insuffisance rénale chronique terminale. Une très grande majorité des patients sont ainsi dialysés avant la greffe puisque seulement 12% des greffes étaient préemptives (30).

Un an après leur transplantation, la DMO est réduite chez 76.2% des patients (32). La perte de la DMO est plus importante dans les 6 à 12 mois suivants la transplantation (33). Une étude rétrospective américaine menée sur un large effectif retrouvait une incidence fracturaire de 22,5% dans les cinq ans suivant la transplantation. Le délai moyen entre transplantation et survenue d'une fracture périphérique était de trois ans. Parmi les facteurs de risque fracturaire, on retrouve le sexe, l'âge, le diabète, la durée de la dialyse, le protocole d'immunosuppression initial, la survenue d'un rejet (34).

Chez les patients ayant une fonction rénale $>30\text{ml/kg/min}$, le KDIGO recommande d'effectuer une mesure de la DMO dans les trois mois suivants la transplantation rénale si ces patients reçoivent des corticoïdes ou présentent des facteurs de risque d'ostéoporose (19).

B. Traitements immunosuppresseurs

Les protocoles d'immunosuppression utilisés lors de la greffe incluent une phase d'induction et une phase de maintenance. La phase d'induction a lieu au moment de la greffe et induit une immunodépression forte par le biais d'anticorps mono ou poly-clonaux. La phase de maintenance se poursuit tout au long de la vie du greffon. Différentes classes d'immunosuppresseurs peuvent être associées : anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus), inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus), antimétabolites (azathioprine, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique), corticoïdes. L'association la plus couramment réalisée concerne un anticalcineurine avec un antimétabolite. Le maintien d'un protocole immunosuppresseur trop élevé occasionne des complications infectieuses, tumorales et métaboliques (cardiovasculaire, diabète, dyslipidémie). A l'inverse, un protocole trop faible expose le greffon au risque de rejet (35). Les données sont controversées quant à la perte osseuse sous immunosuppresseurs. Certaines études ont mis en évidence une perte accrue sous anticalcineurines (36). D'autres ne mettent pas en évidence d'association entre l'utilisation de tacrolimus et la DMO dans l'année suivant la transplantation (37). Concernant la survenue d'un diabète, outre les corticoïdes (et notamment les bolus utilisés lors des rejets), le tacrolimus semble être un facteur de risque supérieur à la ciclosporine (35).

Les corticoïdes sont très largement utilisés au cours des transplantations. Initialement introduits à fortes doses, ils sont ensuite rapidement diminués pendant les premiers mois suivants la transplantation. La mise en place de protocoles d'arrêt précoce a pu limiter leurs effets indésirables (38). Ils constituent également le traitement de première ligne en cas de rejet aigu. Leurs effets délétères sur l'os sont bien reconnus et sont présentés dans la partie III.

C. Traitements à visée osseuse

Les trois molécules ayant reçu l'AMM pour le traitement de l'ostéoporose cortisonique sont: l'alendronate, le risedronate, le zoledronate. Ils appartiennent à la classe des bisphosphonates et diminuent la résorption osseuse par une inhibition de l'ostéoclastogénèse. Leurs effets sur les ostéoblastes sont plus modestes. L'alendronate et le risedronate s'administrent per os. Ils sont respectivement contre indiqué en cas de clairance <35 ml/min et <30 ml/min. Le zoledronate s'administre par voie intra veineuse. Il est contre indiqué en cas de clairance < 35 ml/min.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain ayant pour cible le système RANK/RANKL, diminuant la résorption osseuse. Il est remboursé en France en deuxième intention, en relai d'un traitement pas bisphosphonate. Il est administré par voie sous cutanée. Il ne bénéficie pas à l'heure actuelle de l'AMM en dehors des ostéoporoses post ménopausiques mais son utilisation serait intéressante compte tenu de l'absence d'adaptation thérapeutique chez les patients en insuffisance rénale.

VIII. Objectif

La problématique de l'ostéoporose chez les transplantés rénaux est complexe et multifactorielle. La fragilité osseuse qui en découle est la résultante d'altérations de la quantité et mais également de la qualité osseuse. Le TBS est un outil récemment développé, donnant un reflet de la texture osseuse.

Nous avons voulu étudier l'évolution du TBS et de la DMO chez les patients transplantés rénaux ainsi que les facteurs associés à leurs variations.

Méthode

I. Sélection des sujets

L'ensemble des patients ayant bénéficié d'une greffe rénale au CHU de Rouen entre août 2008 et janvier 2013 a été sélectionné à partir du registre de greffe de Néphrologie. Pour être inclus, les patients devaient avoir bénéficié de deux consultations ostéoporose dans le service de rhumatologie de Rouen et de deux examens de densitométrie osseuse espacés de minimum 10 mois, entre août 2008 et août 2014. Les patients ne s'étant pas rendus à leur deuxième consultation étaient exclus. De même, les patients n'ayant pas bénéficiés de densitométrie osseuse au rachis dorsal ont été exclus.

II. Recueil de données

A. Données cliniques

Les données cliniques ont été obtenues à partir des cahiers d'observation ostéoporose ainsi que des observations néphrologiques. Les patients récemment greffés sont systématiquement adressés en rhumatologie dans les suites de leur greffe.

1. Données rhumatologiques

Les informations recueillies à partir des cahiers d'observation étaient :

- Facteurs de risque d'ostéoporose : âge, sexe, poids, taille, IMC, statut ménopausique et prise d'un traitement hormonal substitutif, tabagisme, intoxication alcoolique, dénutrition, antécédents personnels de fracture par fragilité osseuse, antécédents familiaux de fracture de l'extrémité supérieur du fémur chez un parent du premier degré, hyperthyroïdie.
- Apports calciques (questionnaire calcique de Fardellone, (39))

- Survenue d'une fracture de fragilité entre la première et la deuxième visite.
- Prescription d'une supplémentation vitamino calcique.
- Prescription d'un traitement anti ostéoporotique : molécule, voie d'administration, durée.

2. Données néphrologiques

Les données recueillies à partir des observations de néphrologie étaient les suivantes :

- Type de néphropathie.
- Date de découverte et durée de l'insuffisance rénale.
- Existence d'une dialyse antérieure, type (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et durée.
- Existence d'une hyperparathyroïdie.
- Durée d'hospitalisation au moment de la greffe.
- Nombre de greffes antérieures.
- Prise d'une corticothérapie : corticothérapie éventuelle pre greffe, durée de la corticothérapie post greffe, dose cumulée totale de corticoïdes.
- Protocole immunosuppresseur.
- Complications greffe : rejet aigu, diabète cortico ou chimio induit.

Pour plus de clarté, nous avons ensuite regroupé les différentes néphropathies en sept items : néphropathie diabétique, néphroangiosclérose, polykystose rénale, glomérulonéphrites à IgA, néphropathies tubulo interstitielles chroniques, autres glomérulopathies (glomérulonéphrite sans examen histologique, lupus, granulomatose de Wegener, glomérulonéphrite extra membraneuse, hyalinose segmentaire et focale), autres néphropathies (hypoplasie rénale, toxicités médicamenteuses, nécrose tubulaire, indéterminées).

Le calcul de la dose cumulée de corticoïdes étant soumis à un important biais de mémorisation, nous avons choisi dans un deuxième temps de n'étudier que la durée de la corticothérapie post greffe.

Le protocole immunosuppresseur utilisé par le service de Rouen est présenté en annexe n°2. Il associait une corticothérapie à un anticalcineurines (tacrolimus ou ciclosporine) associé au mycophénolate mofétil et à un bioréactif (thymoglobulines ou basiliximab). Les corticoïdes, introduits à fortes doses au moment de la greffe, étaient diminués progressivement jusqu'à l'arrêt. La diminution dépendait de l'évolution sur le plan rénal. Une corticothérapie était maintenue au long cours en cas d'antécédent de rejet, immunisation élevée, lupus, vascularite, greffe antérieure ou persistance d'une

créatinine élevée. Le protocole de rejet aigu correspondait à l'administration de fortes doses de solumedrol intra veineux, relayé par une corticothérapie orale. La décroissance de la corticothérapie dépendait de l'évolution clinique.

La durée d'hospitalisation a été recueillie dans l'hypothèse où celle ci serait un reflet indirect des comorbidités ou des complications des patients greffés.

B. Données biologiques

Les examens biologiques ont été réalisés au CHU de Rouen sauf la PTH et la vitamine D qui ont été dosées au laboratoire du Centre Henri Becquerel.

Les paramètres biologiques correspondaient aux valeurs relevées aux dates les plus proches de la 1^{ère} et 2^{ème} visite en rhumatologie.

- sur le plan rhumatologique : parathormone (PTH 1,84, pg/mL), 25 OH vitamine D (nmol/L), phosphatases alcalines (PAL), albumine (g)
- sur le plan néphrologique : créatinine ($\mu\text{mol/L}$), clairance par la méthode MDRD ($\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$), protéinurie par 24 heures (g/24 heures), résiduelle tacrolimus, AUC mycophénolate mofétil.

La formule simplifiée du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) validée par la société française de néphrologie est la suivante:

Chez l'homme, $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ (avec un coefficient de 0,742 pour les femmes et 1,21 pour les sujets d'origine africaine).

Elle est validée pour les sujets entre 18 et 70 ans et est à privilégier chez le transplanté.

C. DMO et TBS

Toutes les densités minérales osseuses ont été réalisées sur le même appareil, lors de la première et de la deuxième visite en rhumatologie. La référence de l'appareil est Hologic Discovery W, numéro de série: 80563.

Les paramètres de la DMO au rachis lombaire, col fémoral, hanche totale, radius ultra distal ont été recueillis. Les valeurs s'exprimaient en g/cm^2 . Les T-score ont également été analysés, exprimés en dérivation standard.

Le Trabecular Bone Score était calculé rétrospectivement avec le logiciel TBS iNsight®, à partir de la DEXA. Le calcul était effectué au rachis lombaire lors de la première et de la deuxième visite. Il était exprimé en valeur absolue.

III. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été étudiées par un test de Wilcoxon. Les variables quantitatives ont été étudiées par un test de corrélation de Spearman. Le logiciel utilisé pour réaliser l'analyse statistique était NCSS version 2007.

Nous avons retenus les valeurs de $p < 0,05$ comme significatives.

Résultats

I. Données générales

A. Déroulement de l'étude

275 patients ont reçu une greffe rénale au CHU de Rouen entre août 2008 et août 2013. Nous avons inclus 66 patients ayant bénéficié de deux examens densitométriques : 24 femmes (36%) et 42 hommes (64%). L'âge médian était de 51 ans. La durée médiane de suivie était de 31 mois (11-70). Les données générales de la population sont présentées dans le tableau n°1.

B. Données cliniques

1. Facteurs de risque d'ostéoporose

67 % des femmes étaient ménopausées, dont 31% avant 45 ans. 44% des femmes ménopausées avaient reçue un traitement hormonal substitutif.

4 patients présentaient un antécédent personnel fracturaire (2 fractures vertébrales, 1 fracture du bassin et 1 fracture du poignet) et 3 un antécédent familial. Nous n'avons relevé que deux cas de fractures, survenues entre les deux visites (1 cheville et 1 poignet). Compte tenu de la faible incidence d'évènement fracturaire, cette variable n'a pu être analysée par la suite.

Un antécédent de tabagisme était retrouvé chez 38 patients (57%), dont 81% sevrés. Le nombre médian de paquets années (PA) était de 2. 3 patients avaient un antécédent d'éthylisme, tous sevrés.

Nous n'avons retrouvé aucun cas d'hyperthyroïdie.

Les apports calciques médians calculés lors de la première visite étaient de 1000mg par jour (500-1800). Ils n'étaient généralement pas réévalués lors de la deuxième visite.

2. Maladie rénale

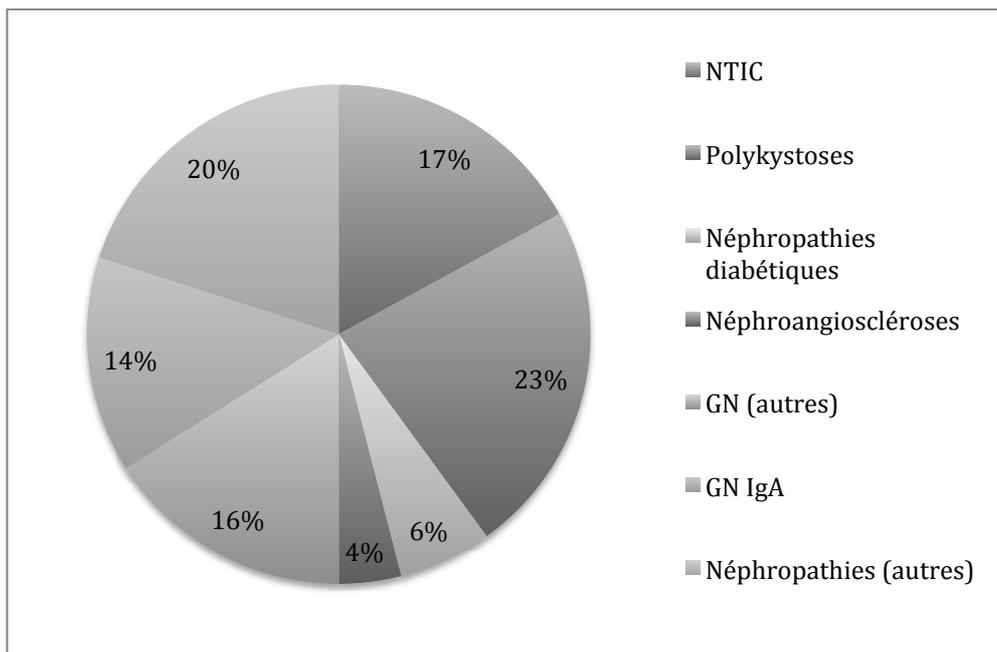
92% des patients étaient dialysés avant la greffe. Parmi les dialysés, on retrouvait, 74% d'hémodialyse, 21% de dialyse péritonéale et 5% ayant reçu successivement les deux types de dialyse.

La répartition des différentes néphropathies sont représentées dans la figure n°1.

4 patients présentaient une hyperparathyroïdie (6%).

4 patients avaient déjà été greffés auparavant. 7 patients étaient traités par corticoïdes avant la greffe (11%).

Figure n°1 : Répartition de la population en fonction des différents types de néphropathies.



Légende : *NTIC* : Nécrose Tubulaire Aigue, *GN (autres)* : autres glomérulonéphrites, *GN IgA* : Glomérulonéphrite à IgA

3. Greffe

Une très grande majorité des protocoles immunosuppresseurs comportaient l'association de tacrolimus avec du mycophénolate mofétil. 62 patients étaient sous tacrolimus et 65 sous mycophénolate mofétil. 3 patients recevaient de la ciclosporine A et 2 de la rapamune.

Tous les patients recevaient une corticothérapie dans le cadre de leur protocole de greffe, d'une durée médiane de 6 mois.

Pour les complications, 8 patients ont présenté un rejet aigu (12%). 7 patients ont développé un diabète chimio ou cortico-induit (11%).

4. Traitements à visée osseuse

48 patients recevaient un traitement substitutif par vitamine D (73%), 51 par calcium (77%). 54 patients étaient traités par bisphosphonates (82%). La durée médiane de traitement pendant l'étude était de 15 mois.

Tableau n° 1 : Données générales de la population à l'inclusion

	Médiane	Minimum	Maximum
Age (années)	51	22	74
IMC (kg/m ²)	24	16,5	30,5
Durée de l'IRC (années)	10	1	41
Durée de la dialyse (mois)	18	0	120
Durée d'hospitalisation (jours)	12	7	32
Durée de suivi depuis la greffe (mois)	31	11	70
Durée entre les deux visites en rhumatologie (mois)	29	10	68
Durée de la corticothérapie (mois)	6	3	72
Durée de traitement par bisphosphonates (mois)	15	3	48

C. Données biologiques

Les valeurs des différents paramètres biologiques sont présentées dans le tableau n° 2.

Tableau n° 2 : Données concernant les différents paramètres biologiques sanguins et urinaires à la première et à la deuxième visite

Variables	1 ^{ère} visite		2 ^{ème} visite	
	Médiane	Minimum Maximum	Médiane	Minimum Maximum
25(OH)D (nmol/l)	48	[10 ; 155]	54	[9 ; 136]
MDRD (ml/min/1,73m ²)	52	[9 ; 114]	59	[23 ; 127]
Créatinine (µmol/l)	127	[53 ; 470]	112	[60 ; 279]
Protéinurie/24H (g/24h)	0,23	[0 ; 1,4]	0,1	[0 ; 2,6]
Albumine (g)	36	[26 ; 45]	NC	NC
Tacrolimus To	8,4	[3,8 ; 15]	6,8	[2,9 ; 11,3]
AUC MMF	54	[25 ; 115]	44	[19 ; 113]

Légende : NC : non connu, tacrolimus TO : concentration résiduelle sérique de tacrolimus, AUC MMF : aire sous la courbe des concentrations sériques de mycophénolate mofétil

D. DMO et TBS

La valeur médiane du TBS mesurée sur le premier examen de densitométrie osseuse était de 1,285 [0,991-1,5]. La valeur médiane du TBS mesuré sur le deuxième examen était de 1,284 [0,693-1,522].

On observait des valeurs de densités minérales osseuses basses aux trois sites. 60% et 54% des T-score étaient compris entre -1 et -2,5DS, 23% et 22% un T-score <-2,5DS, respectivement à la première et à la deuxième visite. Une minorité des T-score étaient situés dans les valeurs normales (>-1DS), respectivement 17% et 24%.

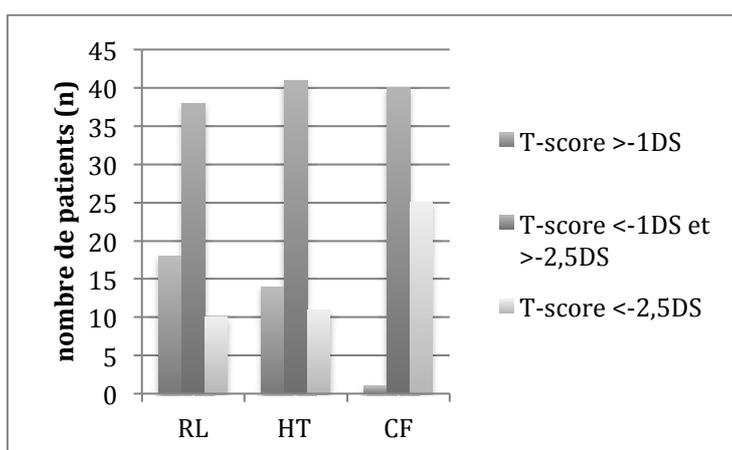
Les valeurs du TBS, de la densité minérale osseuse et des T-score correspondants sont présentées dans le tableau n°3. Les figures n°2 et 3 représentent la répartition des patients en fonction des T-score mesurés aux trois sites, à la première et à la deuxième visite.

Tableau n°3 : Valeurs des TBS, DMO et T-score à la première et à la deuxième visite

Variables	1 ^{ère} visite			2 ^{ème} visite		
	Moyenne	Médiane	Minimum Maximum	Moyenne	Médiane	Minimum Maximum
TBS	1,251	1.285	[0.991 ; 1.5]	1.239	1.284	[0.693 ; 1.522]
DMO RL (g/cm ²)	0,893	0.904	[0.506 ; 1.127]	0.923	0.94	[0.633 ; 1.191]
T-score RL (DS)	-1.627	-1.5	[-4.8 ; 0.3]	-1.311	-1.3	[-3.6 ; 1.1]
DMO HT (g/cm ²)	0.803	0.812	[0.419 ; 1.015]	0.832	0.856	[0.502 ; 1.059]
T-score HT (DS)	-1.68	-1.55	[-4 ; -0.4]	-1.495	-1.5	[-3.5 ; 0.1]
DMO CF (g/cm ²)	0.674	0.676	[0.445 ; 0.912]	0.69	0.706	[0.468 ; 0.982]
T-score CF (DS)	-2.32	-2.3	[-3,8 ; -0.6]	-2.209	-2.2	[-4 ; 0]

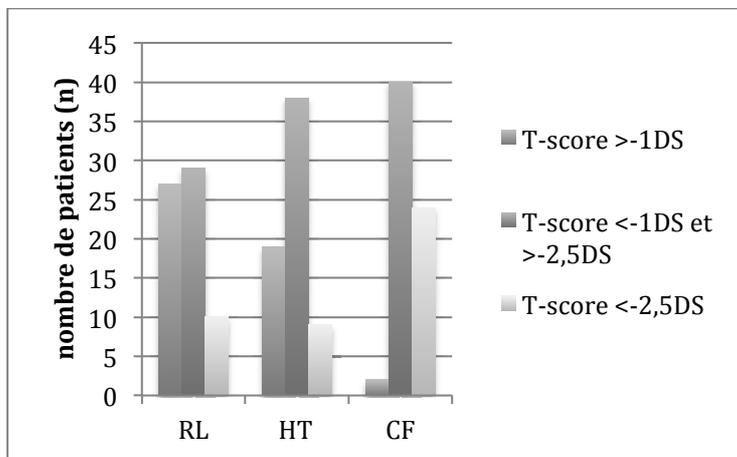
Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral

Figure n°2 : Répartition des patients en fonction des T-score mesurés aux trois sites à la première visite



Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral

Figure n°3 : Répartition des patients en fonction des T-score mesurés aux trois sites à la deuxième visite



Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral

II. Analyse

A. Critère de jugement principal

1. Variations du TBS et de la DMO

Il n'y a pas d'évolution significative du TBS entre les deux visites.

En revanche, on observe une augmentation significative de la densité minérale osseuse au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale entre les deux examens, respectivement +3,3%, +3,6% et +2,2%.

Tableau n°4 : Variations du TBS et de la DMO entre les deux visites, selon le test de Wilcoxon

Variations	Pourcentage	Médiane	Minimum	Maximum	p
TBS	-0,9%	-0,002	-0,417	0,241	0,85
DMO RL	+3,3%	0,045	-0,209	0,229	<0,001
DMO HT	+3,6%	0,039	-0,128	0,228	<0,0001
DMO CF	+2,3%	0,014	-0,1	0,093	<0,01

Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral

2. Corrélations des variations du TBS et de la DMO

La variation du TBS est corrélée à la densité minérale osseuse au rachis lombaire avec un score de corrélation, r , mesuré à 0,50. En revanche, cette association n'est pas significative à la hanche totale, ni au col fémoral (respectivement $p= 0,65$ et $p= 0,85$).

La variation de la densité minérale osseuse mesurée au rachis lombaire est significativement corrélée avec celle de la hanche totale et du col fémoral. La densité minérale osseuse au col fémoral est également significativement corrélée avec la hanche totale.

Tableau n° 5: Corrélations de la variation du TBS et des différents paramètres densitométriques, selon le test de Spearman

	DMO RL	DMO HT	DMO CF
TBS	0,50 p < 0,0001	NS	NS
DMO RL		0,39 p < 0,001	0,25 p= 0,03
DMO HT			0,65 p < 0,000001

Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral, NS : Non Significatif

B. Critères de jugement secondaires

Nous avons recherché l'existence d'une corrélation entre la variation du TBS et de la DMO d'une part, avec les différents facteurs analysés.

Compte tenu de la faible fréquence de fractures dans cette étude, ce paramètre n'a malheureusement pas pu être étudié (n=2).

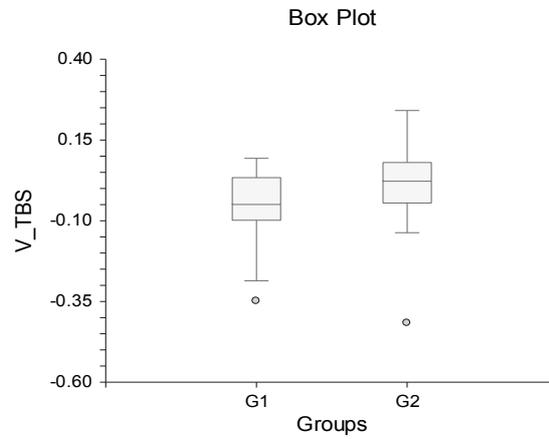
1. Facteurs de risque d'ostéoporose

➤ Age et sexe

L'âge est inversement corrélé avec la densité minérale osseuse à la hanche totale et au col fémoral, de manière significative. Cette corrélation n'a pu être mise en évidence au rachis lombaire et pour le TBS. Les résultats sont présentés dans le tableau n°6.

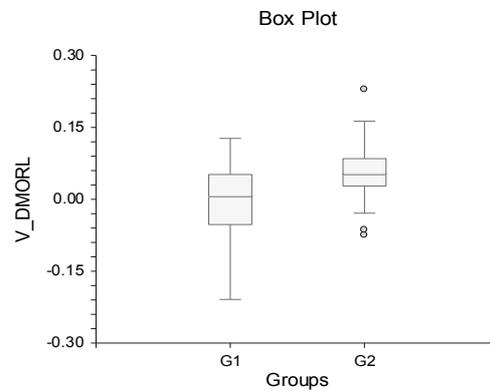
L'évolution du TBS est significativement différente chez les femmes par rapport aux hommes (-0.047 IC95% [-0.089; 0.017] versus +0.025 IC 95% [-0.019; 0.059], p= 0,02). De même, les femmes présentent une variation de leur DMO au rachis lombaire moins importante que les hommes (+0.007 g/cm² IC95% [-0.052; 0.048] versus +0.053 g/cm² IC95% [0,041; 0.075], p= 0,001). On ne retrouve pas d'association statistiquement significative aux autres sites (hanche totale : p= 0,19 et col fémoral : p= 0,65).

Schéma n° 2 : Variation du TBS en fonction du sexe



Légende : *Groupe 1 : Femmes, Groupe 2 : Hommes*

Schéma n°3 : Variation de la densité minérale osseuse au rachis lombaire en fonction du sexe



Légende : *Groupe 1 : Femmes, Groupe 2 : Hommes*

➤ Indice de masse corporelle

Aucune corrélation statistiquement significative n'est retrouvée entre l'IMC et la densité minérale osseuse, ainsi que le TBS. Aucune corrélation statistique n'est retrouvée non plus entre le taux

d'albumine et les paramètres densitométriques, ni le TBS. Les résultats sont présentés dans le tableau n°6.

➤ Apports vitamino-calciques

L'évaluation des apports alimentaires de calcium par questionnaire calcique n'est pas corrélée de manière statistiquement significative avec la densité minérale osseuse, ni le TBS.

Concernant la vitamine D, aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les taux de 25 OH vitamine D sérique, lors de la première et de la deuxième visite, et les paramètres densitométriques ou le TBS ($p > 0,05$).

Tableau n° 6: Corrélations entre différents facteurs de risque d'ostéoporose et paramètres osseux, selon le test de Spearman

	TBS	DMO rachis lombaire	DMO hanche totale	DMO col fémoral
Age	p= 0.21	p= 0.67	-0,29 p= 0.02	-0,23 p= 0.05
IMC	p= 0,42	p= 0,83	p= 0,1	p= 0,16
Questionnaire calcique	p= 0.1	p= 0.42	p= 0.61	p= 0.98
25 OH Vitamine D 1ère visite	p= 0.29	p= 0.14	p= 0.44	p= 0.75
25 OH Vitamine D 1ère visite	p= 0.79	p= 0.85	p= 0.46	p= 0.76

➤ Antécédents fracturaires

Il n'est pas retrouvé de relation statistiquement significative entre la variation du TBS et la présence d'un antécédent personnel de fracture ($p = 0,84$). De même, il n'y a pas d'association

significative avec la densité minérale osseuse au rachis lombaire ($p= 0,23$), à la hanche totale ($p= 0,78$) et au col fémoral ($p= 0,32$).

Concernant les antécédents familiaux de fracture ostéoporotique, aucune association statistiquement significative n'a pu être mise en évidence avec la variation du TBS ($p= 0,29$), ni de la DMO (rachis lombaire, $p= 0,53$, hanche totale, $p= 0,13$ et col fémoral, $p= 0,16$).

➤ Ménopause précoce

5 femmes étaient ménopausées avant 45 ans. On ne retrouve pas d'association significative entre la ménopause précoce et le TBS ($p= 0,88$). Les résultats sont similaires concernant la densité minérale osseuse au rachis lombaire et au col fémoral (respectivement $p= 0,42$ et $p= 0,13$). A la hanche totale, les résultats sont à la limite de la significativité ($+0,002 \text{ g/cm}^2$ versus $+0,04 \text{ g/cm}^2$ IC 95% [0,026; 0,049], $p= 0,08$).

➤ Intoxication alcool tabagique

Concernant le tabac, une association statistiquement significative est retrouvée au rachis lombaire en cas d'antécédent de tabagisme (sevré ou non). La présence d'un antécédent tabagique semble associé à une variation plus importante de la DMO au rachis lombaire, par rapport aux non fumeurs ($+0,058 \text{ g/cm}^2$ IC95% [0,033; 0,078] versus $+0,02 \text{ g/cm}^2$ IC95% [-0,012; 0,048], $p= 0,01$). Les résultats concernant les autres sites (hanche totale, $p= 0,36$ et col fémoral, $p= 0,62$) ainsi que le TBS ($p= 0,67$) ne sont pas significatifs.

En s'intéressant aux fumeurs encore actifs, on n'observe pas de variation significative de la densité minérale osseuse au rachis lombaire ($p= 0,06$), à la hanche totale ($p= 0,71$) ni au col fémoral ($p= 0,44$). Le TBS n'est pas non plus significatif ($p= 0,29$).

Aucun cas d'alcoolisme actif n'est recensé dans la population étudiée. On n'observe pas de variation significative des paramètres densitométriques (rachis lombaire $p= 0,19$, hanche totale $p= 1$ et col fémoral $p= 0,45$) ni du TBS ($p= 0,57$) chez les patients avec un antécédent d'alcoolisme.

2. Maladie rénale chronique

Compte tenu du faible effectif, nous n'avons pu analyser l'association entre les différents types de néphropathies et les paramètres de densité et texture osseuse. De même, le nombre de greffes antérieures, la présence d'une corticothérapie antérieure et l'antécédent de rejet n'ont pu être analysés.

On ne retrouve pas de corrélation significative entre la durée de l'insuffisance rénale chronique et les paramètres osseux. Les résultats sont présentés dans le tableau n°7.

Selon le test de Wilcoxon, aucune association significative n'est retrouvée entre l'existence d'une dialyse antérieure à la greffe et le TBS ($p= 0,4$), ni la DMO aux trois sites (rachis lombaire $p= 0,6$, hanche totale $p= 0,7$, col fémoral $p= 0,8$). En revanche, lorsque l'on étudie la durée de la dialyse, selon le test de Spearman, on observe une corrélation négative significative avec la densité au niveau du rachis lombaire ($r = -0,26$, $p= 0,04$). On ne retrouve pas non plus de différence significative en étudiant séparément les différents types de dialyse, hémodialyse ou dialyse péritonéale, selon le test de Wilcoxon (TBS $p= 0,46$, DMO rachis lombaire $p= 0,17$, DMO hanche totale $p= 0,11$, DMO col fémoral $p= 0,17$).

Concernant la récupération de la fonction rénale, on retrouve une corrélation significative entre la densité minérale osseuse (au col fémoral et à la hanche totale) et la clairance de la créatinine mesurée par la formule de MDRD à la première et à la deuxième visite. Les résultats sont présentés dans le tableau n°7. Les dosages de créatinine à la première et à la deuxième visite sont négativement corrélés avec la densité minérale osseuse au col fémoral (respectivement $r = -0,31$, $p= 0,01$ et $r = -0,26$, $p= 0,03$). En revanche, aucune corrélation statistique n'est retrouvée avec la protéinurie des 24 heures à la première, ni à la deuxième visite.

Tableau n° 7: Corrélations statistiques entre paramètres rénaux et paramètres osseux, selon le test de Spearman

	TBS	DMO rachis lombaire	DMO hanche totale	DMO col fémoral
Durée dialyse	$\rho = 0.19$	-0,26 $\rho = 0.04$	$\rho = 0.17$	$\rho = 0.74$
Durée IRC	$\rho = 0,41$	$\rho = 0.84$	$\rho = 0.85$	$\rho = 0.82$
MDRD 1 ^{ère} visite	$\rho = 0,81$	$\rho = 0,67$	0,33 $\rho < 0,01$	0,33 $\rho < 0,01$
MDRD 2 ^{ème} visite	$\rho = 0.97$	$\rho = 0.16$	0,27 $\rho = 0.03$	0,25 $\rho = 0.04$
Créatinine 1 ^{ère} visite	$\rho = 0.48$	$\rho = 0.47$	-0,23 $\rho = 0.06$	-0,31 $\rho = 0.01$
Créatinine 2 ^{ème} visite	$\rho = 0.67$	$\rho = 0.79$	$\rho = 0,21$	-0,26 $\rho = 0,03$
Protéinurie/24H 1 ^{ère} visite	$\rho = 0.54$	$\rho = 0.36$	$\rho = 0.49$	$\rho = 0.19$
Protéinurie/24H 2 ^{ème} visite	$\rho = 0.16$	$\rho = 0.43$	$\rho = 0.71$	$\rho = 0.76$

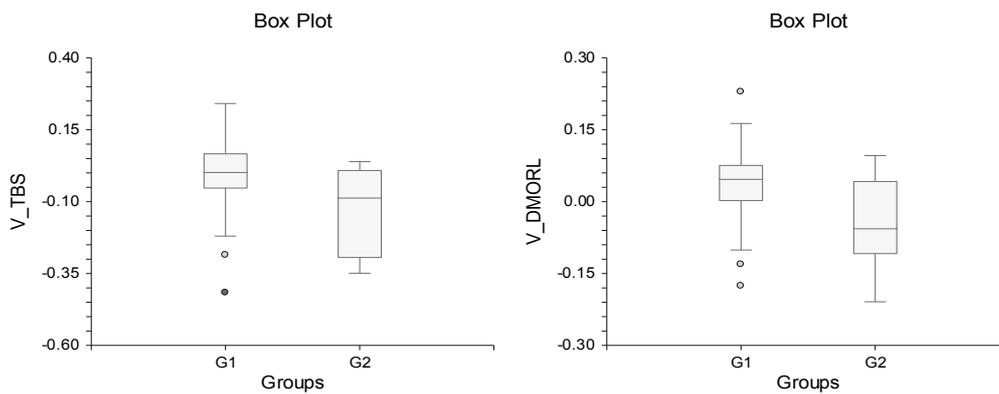
La médiane de la variation du TBS et de la DMO au rachis lombaire est plus faible en présence de phosphatases alcalines élevées par rapport aux phosphatases alcalines normales (-0,085 IC95% [-0.349; 0.039] versus +0,004 IC 95% [-0,036; 0,038], $p = 0,04$ et -0,055 g/cm² IC 95% [-0.209; 0.096] versus +0,048 g/cm² IC 95% [0,029; 0,057], $p = 0,03$). Les données ne sont pas significatives aux autres sites. Les données concernant la mesure des phosphatases alcalines lors de la deuxième visite n'ont pu être exploitées, faute d'un effectif suffisant présentant des valeurs élevées.

Tableau n°8 : Association entre élévation des phosphatases alcalines et paramètres osseux à la première visite, selon le test de Wilcoxon

	PAL élevées V1	PAL normales V1
TBS	- 0.085	0,004
	IC 95% [-0.349; 0.039]	IC 95% [-0,036; 0,038]
p = 0,04		
DMO RL	-0.055	0,048
	IC 95% [-0.209; 0.096]	IC 95% [0,029; 0,057]
p = 0,03		
DMO HT	p= 0,3	
DMO CF	p= 0,4	

Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral, PAL : Phosphatases alcalines

Schéma n°4 : Variations du TBS et de la DMO au rachis lombaire en fonction des phosphatases alcalines.



Légende : Groupe 1 : PAL normales, Groupe 2 : PAL élevées

3. Traitements de la greffe

➤ Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation n'est pas corrélée de manière significative avec le TBS ($p= 0,9$) ni la DMO aux trois sites (rachis lombaire $p= 0,96$, hanche totale $p= 0,24$ et col fémoral $p= 0, 64$).

➤ Traitements immunosuppresseurs

Une très large majorité des patients sont traités par l'association de mycophénolate mofétil (98%) et tacrolimus (94%). Ces paramètres n'ont donc pu être analysés séparément.

On retrouve une corrélation inverse significative entre la concentration résiduelle de tacrolimus lors de la première visite et la densité minérale osseuse au rachis lombaire ($r= -0,48$, $p<0,0001$). Les résultats sont à la limite de la significativité concernant le TBS ($r= -0,24$, $p=0,07$). Lors de la deuxième visite, aucune corrélation n'est significative. Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les dosages d'AUC de mycophénolate mofétil et les paramètres densitométriques, de même pour le TBS.

Les résultats sont présentés dans le tableau n°9.

Tableau n°9 : Corrélations entre dosages biologiques des immunosuppresseurs et paramètres osseux, selon le test de Spearman

	TBS	DMO rachis lombaire	DMO hanche totale	DMO col fémoral
T0 Tacrolimus visite 1	-0,24 p= 0,07	-0,48 p<0,001	p= 0,72	p= 0,49
T0 Tacrolimus visite 2	p= 0,3	p= 0,9	p= 0,21	p= 0,89
AUC Cellcept visite 1	p= 0,44	p= 0,45	p= 0,41	p= 0,99
AUC Cellcept visite 2	p= 0,71	p= 0,48	p= 0,75	p= 0,23

Légende : T0 tacrolimus : concentration résiduelle de tacrolimus, AUC cellcept : aire sous la courbe des concentrations sériques de cellcept

➤ Corticothérapie

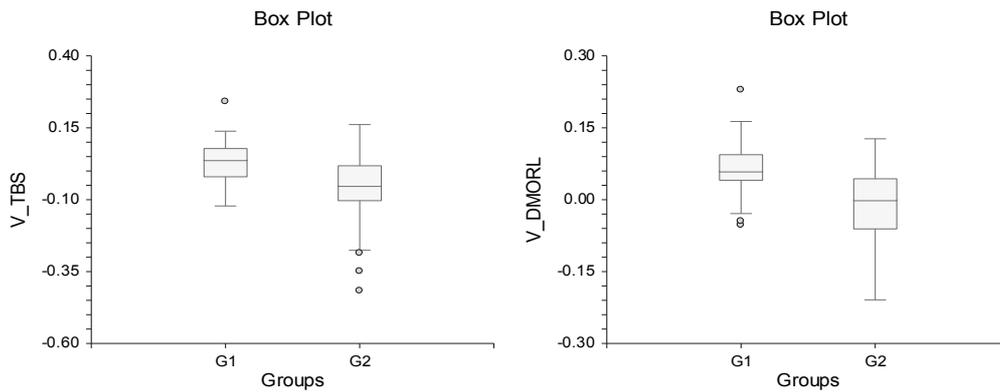
Tous les patients ont reçu une corticothérapie dans le cadre de leur protocole de greffe. La corticothérapie a pu être sevrée dans les 6 mois suivants la greffe dans 57% des cas. Compte tenu de l'important biais d'information relatif à la dose totale de corticothérapie reçue par patient, nous n'avons pu analyser la dose cumulée. La variation du TBS est significativement plus grande quand la corticothérapie est arrêtée dans les six premiers mois que lorsqu'elle est maintenue plus longtemps (+0.0385 IC 95% [-0.002 ; 0.062] versus -0,051 IC 95% [-0,89; -0,002], $p < 0,001$). Des résultats similaires sont observés avec la densité minérale osseuse au rachis lombaire ($p < 0,0001$). L'association n'est pas significative sur les autres sites. De même, selon le test de Spearman, la durée totale de corticothérapie est négativement corrélée avec le TBS ($r = -0,41$, $p < 0,0001$), la densité minérale osseuse au rachis lombaire ($r = -0,52$, $p < 0,0001$). Les résultats ne sont pas significatifs à la hanche totale ($p = 0,65$) et au col fémoral ($p = 0,67$).

Tableau n°10 : Association entre la durée de la corticothérapie et les paramètres osseux, selon le test de Wilcoxon

	Corticothérapie < 6mois	Corticothérapie > 6mois
TBS	0.0385	-0.051
	IC95% [-0.002; 0.062]	IC 95% [-0,89; -0,002]
	$p < 0,0001$	
DMO RL	0.0595	-0.0005
	IC95% [0.045; 0.081]	IC 95% [-0.046; 0.029]
	$p < 0,00001$	
DMO HT	$p = 0,8$	
DMO CF	$p = 0,9$	

Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral

Schéma n°5 : Variations du TBS et de la DMO au rachis lombaire en fonction de la corticothérapie.



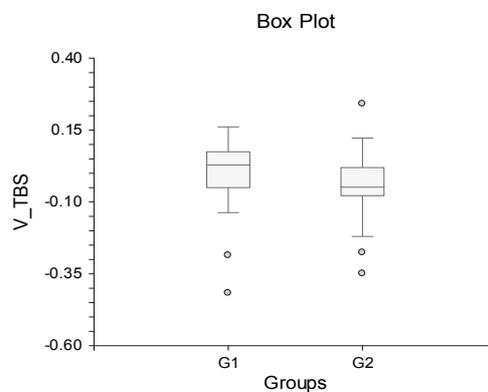
Légende : Groupe 1 : corticothérapie arrêtée avant 6mois, Groupe 2 : corticothérapie arrêtée après 6mois

4. Comorbidités

➤ Hyperparathyroïdie

Les patients avec une hyperparathyroïdie présentent une variation du TBS moins favorable que ceux sans hyperparathyroïdie (-0,046 IC 95% [-0.074; 0.016] versus +0,031 IC 95% [-0.002; 0.059], $p= 0,02$). Aucune relation n'a été mise en évidence pour les paramètres de densité osseuse. Les résultats sont présentés dans le tableau n°11.

Schéma n°6 : Variation du TBS en fonction d'une hyperparathyroïdie



Légende : Groupe 1 : pas d'hyperparathyroïdie, Groupe 2 : hyperparathyroïdie

➤ Diabète chimio-cortico-induit

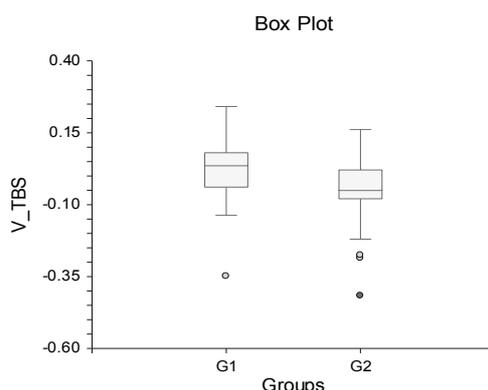
On retrouve une association statistiquement significative entre la survenue d'un diabète après la greffe et la variation du TBS. La survenue d'un diabète chimio ou cortico induit est associé à une variation du TBS moins favorable (-0,048 IC95% [-0.075; 0.017] versus +0,038 IC 95% [-0.016; 0.065], $p < 0,01$). Des résultats similaires apparaissent juste en dessous du seuil de significativité concernant la densité minérale osseuse au rachis lombaire ($p = 0,08$). On ne retrouve pas d'association significative aux autres sites.

Tableau n°11 : Association entre un diabète cortico ou chimio induit ou une hyperparathyroïdie et les paramètres osseux, selon le test de Wilcoxon

	hyperparathyroïdie	Absence d'hyperparathyroïdie	diabète	Absence de diabète
TBS	- 0,046	0.031	-0.048	0.038
	IC 95%	IC 95%	IC95%	IC 95%
	[-0.074; 0.016]	[-0.002; 0.059]	[-0.075; 0.017]	[-0.016; 0.065]
	$p = 0,02$		$P < 0,01$	
DMO RL	0,1		0.027	0.048
			IC 95%	IC95%
			[-0.012;0.053]	[0.029; 0.074]
			$p = 0.08$	
DMO HT	$p = 0,5$		$p = 0,6$	
DMO CF	$p = 0,5$		$p = 0,9$	

Légende : RL : Rachis Lombaire, HT : Hanche Totale, CF : Col Fémoral

Schéma n°7 : Variation du TBS en fonction de la survenue d'un diabète cortico ou chimio induit



Légende : Groupe 1 : pas de diabète, Groupe 2 : diabète.

5. Traitements à visée osseuse

➤ Calcium et Vitamine D

On ne retrouve pas d'association significative entre la prise de calcium et les variations des paramètres densitométriques au rachis lombaire ($p=0,34$), à la hanche totale ($p=0,68$) et au col fémoral ($p=0,79$). On ne retrouve pas non plus d'association avec le TBS ($p=0,35$).

Concernant la prise de vitamine D, aucune variation significative n'est observée avec le TBS ($p=0,43$), la DMO au rachis lombaire ($p=1$), à la hanche totale ($p=0,21$) et au col fémoral ($p=0,28$).

➤ Bisphosphonates

On ne retrouve pas d'association significative entre la prise d'un bisphosphonate et la variation du TBS ($p=0,29$), la DMO au rachis lombaire ($p=0,19$), la DMO à la hanche totale ($p=0,46$). On observe seulement une variation de la densité minérale osseuse au col fémoral juste en dessous du seuil de significativité en comparant à la population non traitée ($+0,018 \text{ g/cm}^2$ IC95% [0,006; 0,04] versus $-0,005 \text{ g/cm}^2$ IC 95% [-0,029; 0,023], $p=0,06$). En analysant la durée de prise des bisphosphonates au sein des patients traités, on trouve une corrélation positive significative avec la DMO à la hanche totale ($r=0,33$, $p=0,02$). On trouve également une corrélation à la limite de la significativité au col fémoral ($r=0,26$, $p=0,07$). Une telle corrélation n'est pas retrouvée pour le TBS et la DMO au rachis lombaire (respectivement $p=0,37$ et $p=0,82$).

Discussion

I. Résultats commentés

A. Données générales

Notre étude concerne un petit effectif de malades. Effectivement, sur les 275 transplantés entre 2008 et 2013, seuls 66 ont pu être inclus. Cette différence est naturellement expliquée par une proportion de patients dont le premier examen de densitométrie était satisfaisant et qui ne relevait pas de l'indication d'un contrôle rapproché. D'autres ont bénéficié d'un suivi en dehors de la période concernée par l'étude. Enfin, il existe un certain nombre de patients pour lesquels l'examen de contrôle recommandé n'a pas été réalisé, pour des raisons multiples que nous n'avons pas pu détailler.

Concernant l'âge médian des patients, la répartition des néphropathies causales, la durée médiane de dialyse avant la greffe sont comparables aux données recueillies dans le rapport REIN 2013, en prenant toutefois en compte l'existence de disparités régionales (30). La durée médiane d'insuffisance rénale avant la dialyse était de 10 ans. Une très grande majorité des patients étaient dialysés avant la greffe.

Les taux de vitamine D observés dans notre étude sont bas, conséquence probable de la maladie rénale chronique. D'autres études ont mis en évidence des taux abaissés de vitamine D dans les suites récentes d'une transplantation rénale et à plus long terme, sans corrélation avec le statut densitométrique (40). La persistance d'une insuffisance rénale, les modifications hormonales ou l'éviction solaire sous traitement immunosuppresseur font parties des mécanismes expliquant la persistance d'une déficience.

On observe une bonne récupération de la fonction rénale avec une clairance médiane entre 52 et 59 ml/minute selon la formule de MDRD.

B. Critère de jugement principal

La variation du TBS n'est pas suffisante pour être significative mais on observe toutefois une corrélation avec la DMO au rachis lombaire. En effet, ces deux variations sont faibles et proches de zéro. L'absence de corrélation avec les autres sites peut être expliquée par le petit effectif de l'étude mais aussi parce que le calcul du TBS n'est fait que sur l'examen du rachis lombaire. La corrélation du TBS avec la DMO au rachis lombaire n'est pas étonnante puisque la mesure de cette dernière fait indirectement intervenir la microarchitecture osseuse (épaisseur des travées...). A noter que le coefficient de corrélation n'est que modérément élevé, laissant suggérer que les deux variables reflètent des paramètres différents et apportent ainsi, l'un et l'autre, des informations complémentaires. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une large cohorte de la région du Manitoba avec une corrélation faible du TBS retrouvée au rachis lombaire, hanche totale et col fémoral (r compris entre 0,26 et 0,33) (25). Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'étude concernant l'utilisation de ce score chez les patients greffés rénaux. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence de variation du TBS. Tout d'abord, la majorité de la population étudiée était traitée par bisphosphonates (82%). D'autres études dans la littérature ont mis en évidence une amélioration plus modérée du TBS chez les patients traités comparativement à la DMO. En 2012, une étude canadienne sur un large effectif de femmes ménopausées retrouvait une diminution comparable de la DMO et du TBS chez celles qui n'étaient pas traitées. Puis, en étudiant celles qui étaient traitées, ils observaient une amélioration de la DMO supérieure à l'amélioration du TBS (+1,86%/an versus +0,20%/an). La majorité des patientes étaient traitées par antiresorbitifs. Le suivi moyen était de moins de 4 ans (46). Ensuite, aucun patient n'était traité par ostéoformateur, dont l'action est anabolisante. Au contraire, les patients étaient tous sous antiresorbiteurs, favorisant moins le gain microarchitectural. En 2014, Senn retrouvait une augmentation significative du TBS et de la DMO au rachis lombaire après 2 ans de traitements par ibandronate versus teriparatide, avec une très faible corrélation entre ces deux paramètres tout au long de l'étude (47). Ainsi, l'utilisation du TBS semble intéressante lors de l'évaluation initiale du risque ostéoporotique mais moins concernant le monitoring sous traitement.

On observe une augmentation significative de la DMO à la deuxième visite. La perte osseuse prédomine au col fémoral. Ces données ont déjà été mises en évidence dans la littérature (41)(42). Souvent, les corticoïdes étaient incriminés comme facteur influençant le statut osseux post greffe. Julian retrouvait une diminution de la DMO de 8,8% au rachis lombaire 18 mois après la transplantation (43). Iyer avait montré que chez les patients bénéficiant d'un protocole de corticothérapie courte, la DMO au rachis lombaire diminuait significativement entre la greffe et le 3^{ème} mois puis augmentait dès le 6^{ème} mois (38). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude japonaise, où l'utilisation d'un protocole de corticothérapie courte engendrait une diminution modérée de la DMO au col fémoral qui se corrigeait 12 mois après la transplantation (44). Une étude indienne retrouvait une diminution de 2,7% de la DMO au rachis lombaire dans les 6 premiers mois suivants la transplantation. Cette diminution était corrélée avec la présence d'une hyperparathyroïdie avant la greffe et la présence de ciclosporine A dans le protocole d'immunosuppression (45).

C. Critères de jugement secondaires

1. Facteurs de risque d'ostéoporose

On note une moins bonne variation du TBS et de la DMO au rachis lombaire chez les femmes. Ceci peut être expliqué par la carence oestrogénique survenant à la ménopause. Une étude thaïlandaise récente retrouvait une diminution plus importante du TBS chez les femmes que chez les hommes entre 30 et 80 ans alors qu'il était identique chez les plus jeunes (48). Peu de femmes étaient ménopausées avant 45 ans et ce facteur n'apparaissait pas significativement associé aux variations des paramètres osseux.

L'âge apparaît faiblement corrélé à la DMO à la hanche et au col fémoral. L'absence de corrélation avec le TBS et le rachis lombaire peut, là encore, être expliqué par le faible effectif de l'étude. Une étude sur une large cohorte de femmes françaises retrouvait une diminution du TBS avec l'âge, accélérée après 65 ans (49).

La DMO et le TBS n'apparaissent pas corrélés à l'IMC. Une corrélation négative du TBS avec l'IMC a été mise en évidence dans la littérature (49). L'étude Manitoba retrouvait une corrélation négative entre le TBS et l'IMC alors que celui-ci était corrélé positivement avec la DMO (50). Afin de limiter le risque que la mesure du TBS soit parasitée par l'augmentation des tissus mous traversés lors de l'acquisition de l'image chez les patients obèses, celui-ci est ajusté sur l'IMC. Cet ajustement est optimal pour des valeurs comprises entre 15 et 30 kg/m². Une explication serait d'imaginer que le TBS permette de capter des altérations de texture osseuse chez les patients obèses. Une précédente étude réalisée dans le service de rhumatologie du CHU de Rouen retrouvait une corrélation négative entre l'IMC et les paramètres de texture osseuse acquis par BMA™ et positive avec la DMO au col fémoral. L'hypothèse retenue était que la diminution de la prévalence de fractures au col fémoral était secondaire à un meilleur statut cortical, en partie due à une augmentation des contraintes mécaniques, mais que les altérations microarchitecturales pouvaient expliquer la survenue de fracture à d'autres sites (51).

Les antécédents personnels ou familiaux n'apparaissent pas corrélés aux variations des paramètres osseux, TBS et DMO. L'absence de résultats significatifs est probablement due au faible effectif de la population étudiée. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, plusieurs études ont mis en évidence que le TBS prédisait le risque fracturaire. L'association du TBS avec la DMO améliorerait le pouvoir prédictif de ces deux examens séparément (24)(25)(26).

Les apports calciques ne sont pas corrélés à une variation du TBS ni de la DMO.

On retrouve une élévation de la DMO au rachis lombaire associée à un antécédent de tabagisme. Nous n'avons pas d'explication à ce résultat qui peut être attribué au hasard. Ce sentiment est renforcé par l'absence de résultat significatif concernant les fumeurs encore actifs.

2. Maladie rénale

Aucune corrélation n'est retrouvée entre la durée de l'insuffisance rénale chronique et les différents paramètres osseux. La clairance de la créatinine est corrélée positivement avec la DMO à la hanche. On observe en revanche une corrélation négative entre la durée de la dialyse avant la greffe et la DMO au rachis lombaire. Aucune association n'est retrouvée concernant le type de dialyse.

L'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque connu d'ostéoporose. Des troubles du métabolisme osseux et des altérations de la DMO surviennent dès que la clairance diminue en dessous de 60 ml/min (52). Alem retrouvait un risque relatif de fracture de hanche supérieur à 4 chez les patients insuffisants rénaux terminaux dialysés (53). Une étude danoise retrouvait que la perte de la DMO était corrélée avec la durée de la dialyse. Le type de dialyse (hémodialyse versus dialyse péritonéale) n'influait pas les paramètres osseux (54). Les corrélations positives, observées dans notre étude, entre la récupération de la fonction rénale et la DMO à la hanche et au col fémoral dans les suites de la greffe, confortent ses données.

On dispose de peu d'études évaluant le TBS chez les insuffisants rénaux. L'équipe de Leib avait retrouvé un TBS significativement plus bas chez les patients insuffisants rénaux. En s'intéressant à la population fracturée, la diminution de chaque dérivation standard du TBS était associée à une élévation du risque de fracture de 2,5, alors que la DMO n'était pas significativement différente (22). Des résultats similaires étaient retrouvés par micro scanner périphérique haute résolution chez des patients dialysés (55). Même si ces résultats ne sont pas retrouvés dans notre étude, ces données issues de la littérature suggèrent que le TBS est un témoin de texture osseuse apportant une information supplémentaire à la DXA, chez les patients insuffisants rénaux.

Des phosphatases alcalines élevées sont associées à une moins bonne variation des paramètres osseux au rachis lombaire. Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Nybo (54). À noter que les patients présentant des anomalies de leur bilan hépatique n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Cette élévation des phosphatases alcalines témoigne d'un remodelage osseux important et pourrait être le témoin d'une ostéite fibreuse secondaire à une hyperparathyroïdie. Effectivement, parmi les 6 patients présentant une élévation des phosphatases alcalines, 4 ont également une hyperparathyroïdie. Cette hypothèse est toutefois à prendre avec prudence compte tenu de la difficulté de l'utilisation des marqueurs de résorption osseuse chez les patients insuffisants rénaux.

3. Protocole immunosuppresseur et corticothérapie

Nous avons trouvé une corrélation négative entre la DMO au rachis lombaire, ainsi qu'une association à la limite de la significativité concernant le TBS, et la concentration résiduelle de tacrolimus lors de la première visite. Cette association nous tendrait à penser que le tacrolimus exerce un effet négatif sur l'os, à la fois sur la densité mais également sur la qualité. Les résultats divergent dans la littérature quant à l'effet du tacrolimus sur l'os. Cet effet du tacrolimus avait été suggéré dans une étude menée par Luo. Il avait retrouvé une diminution de la densité minérale osseuse chez les patients greffés rénaux depuis plus de 5 mois, présentant des concentrations sériques de tacrolimus élevées en comparaison avec ceux dont les concentrations étaient faibles (36). D'autres études ne retrouvaient pas de corrélation entre les concentrations sériques de tacrolimus et l'évolution de la DMO après transplantation (37)(45). Cependant, des études expérimentales retrouvent des anomalies du remodelage osseux en lien avec les anticalcineurines. En effet, plusieurs mécanismes sont incriminés comme un déséquilibre de la voie RANK-RANK L, une inhibition des récepteurs à la vitamine D, une modification du transport rénal de calcium, une stimulation de la différenciation ostéoclastique. Les effets sur l'os des autres immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofétil restent inconnus (56). D'autres études cliniques de plus grande ampleur sont nécessaires pour corroborer ses résultats. Cependant, la multitude de facteurs confondants chez les patients transplantés rénaux rend leurs réalisations difficiles.

Une corticothérapie prolongée plus de 6 mois est associée, dans notre étude, à une détérioration du TBS et de la densité minérale osseuse au rachis lombaire alors que la DMO aux autres sites semble préservée.

Les effets néfastes des corticoïdes sur l'os sont désormais bien reconnus. Une méta analyse de 2002 retrouvait un risque de fractures vertébrales multiplié par 2.8 et de fractures de hanche multiplié par 2 chez les patients recevant une corticothérapie au long cours. Ce risque de fracture vertébrale passe à 5.2 pour une dose de corticoïdes supérieurs à 7,5mg par jour (9). Leurs effets surviennent rapidement, généralement dans les 3 à 6 mois suivants l'introduction du traitement et sont dose dépendant. De même, le risque fracturaire semble décroître rapidement après l'arrêt du traitement, dès le 3^{ème} mois, même chez les patients ayant reçu un traitement prolongé (10)(57). Cependant, l'augmentation du risque fracturaire n'est que partiellement expliquée par la diminution de la DMO (11). Cette discordance pourrait être le reflet des altérations de la micro architecture osseuse.

On retrouve une corrélation négative entre la durée de la corticothérapie et le TBS ainsi que la DMO au rachis lombaire. La corticothérapie touche préférentiellement le secteur trabéculaire, représenté ici par l'altération du TBS et de la DMO au rachis lombaire. L'absence de corrélation des corticoïdes avec les densités minérales osseuses au col fémoral et à la hanche totale peut être expliquée par une diminution plus lente de la DMO sur ces sites ainsi qu'un effet protecteur des bisphosphonates, puisque 82% des patients étaient traités par bisphosphonates.

Le TBS apparaît en effet comme un outil complémentaire à la DMO et au FRAX dans l'évaluation du risque fracturaire. Paggiosi a récemment montré le pouvoir discriminant du TBS chez des patients traités par corticoïdes au long cours (moyenne 7mg/jour). En comparant les patients traités et non traités, ils observaient un TBS plus bas dans la population traitée alors que la densité minérale osseuse était la même dans les deux groupes. Il en était de même chez les patients fracturés (58). Des résultats similaires étaient retrouvés par Colson, qui montrait en outre, une diminution plus importante du TBS en présence de fractures, et plus particulièrement de fractures vertébrales (29). Ainsi, les résultats concernant l'utilisation du TBS chez les patients traités par glucocorticoïdes sont prometteurs et méritent de plus amples investigations.

La durée d'hospitalisation n'est pas corrélée au TBS ni à la DMO.

4. Hyperparathyroïdie

Nous retrouvons une association significative entre une diminution du TBS et la présence d'une hyperparathyroïdie. La DMO n'est pas modifiée, quelque soit le site étudié. L'hyperparathyroïdie occasionne une altération de la densité mais également de la qualité du tissu osseux. L'ostéoporose induite touche préférentiellement l'os cortical mais des études ont retrouvé un risque accru de fractures vertébrales. Ce risque n'est pas toujours expliqué par la baisse de la DMO. En 2013, Eller-Vainicher montrait que des patients avec une hyperparathyroïdie primitive avaient un TBS plus bas et un taux de fractures vertébrales plus élevé. Le TBS était associé à un risque de fracture vertébrale avec un odds ratio de 1,4. Il présentait, par ailleurs, le meilleur compromis de sensibilité/spécificité dans la détection des fractures vertébrales que la densité minérale osseuse au rachis lombaire, col fémoral et hanche totale (Se :75%, Sp :61%) (59). Dans l'étude de Romagnoli, le TBS ainsi que les DMO à la hanche totale et au radius distal étaient significativement plus bas chez les patients avec une hyperparathyroïdie. Dans cette population, ceux qui avaient un antécédent de fracture vertébrale présentaient un TBS significativement plus bas. Le TBS n'était pas corrélé aux fractures non vertébrales. Le TBS paraît performant pour la prédiction de fractures vertébrales chez les patients avec une hyperparathyroïdie (60). Bien que dans la littérature, le TBS semble un indicateur d'altérations de la texture osseuse chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie, notre étude ne contenant qu'un faible nombre de cas, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Par ailleurs, la prépondérance de l'atteinte trabéculaire retrouvée dans notre étude et reflétée par le TBS, peut être expliquée par un remodelage osseux plus rapide à ce niveau. Ainsi, le TBS serait un marqueur plus précoce d'altération de la texture osseuse, avant l'apparition d'une atteinte corticale.

5. Diabète cortico ou chimio induit

Notre étude a mis en évidence une association négative entre la survenue d'un diabète post cortico ou chimio induit et le TBS, pouvant témoigner d'altération de la texture osseuse chez ces patients. La densité minérale est, quant à elle, plutôt bien préservée, puisque l'on retrouve une association tout juste significative au rachis lombaire et non significative aux autres sites. Pour cause d'effectif insuffisant, nous n'avons pas réalisé d'analyse concernant les patients atteints de néphropathie diabétique. Nous ne disposons pas d'étude similaire chez les patients transplantés. En revanche, les études concernant le diabète sucré montrent un risque plus élevé de fractures ostéoporotiques. Ce risque est multifactoriel, impliquant des mécanismes divers comme la neuropathie, macroangiopathie diabétique ... Il est mal évalué par la densité minérale osseuse puisque celle-ci est paradoxalement augmentée dans cette population. Le TBS permettait une meilleure prédiction du risque fracturaire (61). Une étude coréenne sur un large effectif de patients diabétiques vient corroborer ces résultats. Le TBS était plus bas chez les hommes et les jeunes femmes (avant 65 ans) diabétiques alors que la DMO au rachis lombaire était plus élevée que chez les non diabétiques (62).

Une meta analyse récente retrouvait un risque de fracture augmenté de 50 à 70% chez les patients diabétiques de type 2 alors que la DMO est plutôt bien conservée, voire augmentée. Plusieurs hypothèses ont alors été soulevées. Chez les diabétiques de type 1, la formation osseuse est diminuée, expliquée par l'absence d'effet anabolisant de l'insuline sur l'os et de la réduction du pic de masse osseuse à l'adolescence. L'élévation du risque fracturaire chez le diabétique de type 2 est plus complexe et implique différents paramètres comme le contrôle du diabète, durée d'évolution... Les insulin like growth factors 1 et 2 (IGF) stimulent la prolifération ostéoblastique et ont des effets anti apoptotiques, induisant une augmentation de la masse osseuse. Par ailleurs, des concentrations élevées de sclérostine pourraient expliquer la diminution du remodelage osseux, en inhibant la voie du Wnt. D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre le rôle de ces différents facteurs sur les altérations de la qualité osseuse des patients diabétiques (63).

Concernant les patients transplantés, l'altération du TBS en cas de diabète post chimiothérapie ou corticothérapie peut être le résultat d'un biais dû à une exposition plus importante aux corticoïdes ou immunosuppresseurs. Une fois encore, des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser ces résultats.

6. Traitement anti ostéoporotique

On observe une corrélation positive entre la DMO à la hanche et la durée de prise de bisphosphonates. De même, une association en dessous du seuil de significativité est retrouvée au col fémoral.

L'absence de variation significative au rachis lombaire peut être expliquée par un effet délétère des corticoïdes, prédominant sur l'os trabéculaire.

On ne trouve pas non plus de lien avec le TBS. Bien que les données retrouvées dans la littérature soient discordantes, une variation du TBS sous traitement était bien souvent mise en évidence. Di Gregorio retrouvait une augmentation du TBS chez les patients ostéoporotiques traités, quel que soit la classe thérapeutique. En revanche l'augmentation du TBS était moins importante que la DMO avec observation d'un effet « plateau ». Tandis que la DMO augmentait significativement en fonction de la classe thérapeutique utilisée (PTH>Denosumab>bisphosphonates) (64). L'impact sur le TBS varie également en fonction des molécules. Ainsi, les antirésorbatifs possèdent une action moins importante sur le TBS que le teriparatide ou le ranelate de strontium. Senn montrait en 2014, une augmentation significativement plus importante de la densité minérale osseuse au rachis lombaire et du TBS chez des patients traités par teriparatide versus ibandronate, pendant une durée de deux ans (47)(46)(48). L'hypothèse des auteurs était que les traitements antirésorbatifs possédaient une action moindre sur l'amélioration de la microarchitecture osseuse que le teriparatide (47). Une étude sur une large cohorte américaine retrouvait une diminution significative du TBS et de la DMO au rachis lombaire chez les femmes non traitées. Les femmes traitées avaient une augmentation de la DMO au rachis plus importante que le TBS, sur un suivi moyen de 3,7 ans (+ 1,86%/an versus +0,2%/an) (46).

Plusieurs explications sont donc possibles quant à l'absence de variation du TBS dans notre étude. Tout d'abord, les patients traités ont tous reçu des bisphosphonates, dont les mécanismes d'action mettent principalement en jeu une inhibition de l'ostéoclastogénèse. Par ailleurs, le suivi médian sous traitement était de 15 mois, ce qui laisse peu de temps pour entrevoir des effets sur l'os.

Des hypothèses similaires peuvent être élaborées quant à l'absence de variations de la DMO au rachis et au col fémoral sous traitement. La faible durée de prise des bisphosphonates associée au petit effectif de l'étude a pu « atténuer » les résultats, mais aussi la corticothérapie.

On ne retrouve pas de corrélation entre la prise d'une supplémentation vitamino-calcique et la variation du TBS, ni de la DMO.

II. Intérêts et limites de l'étude.

Notre étude est la première observant l'évolution TBS dans la population des greffés rénaux. Le risque fracturaire est élevé dans cette population et implique l'intrication de multiples facteurs. La DMO est un outil imparfait qui ne permet pas l'évaluation des paramètres micro architecturaux. Le TBS donne un reflet de la texture osseuse et présente l'avantage d'être facilement accessible en pratique clinique. Il offre des résultats intéressants chez les patients pour lesquels une corticothérapie doit être maintenue au long cours. Il semble également présenter un intérêt dans l'évaluation de la fragilité osseuse en présence de certaines comorbidités (diabète, hyperparathyroïdie). Enfin, la mise en évidence d'une tendance avec le tacrolimus représente un résultat innovant qui pourrait s'avérer intéressant dans le suivi au long cours des patients transplantés.

Notre étude possède également des limites. Premièrement, il s'agissait d'une étude rétrospective qui est donc soumise à un important biais d'information inhérent aux données manquantes dans les dossiers. Ainsi, des paramètres n'ont pu être utilisés comme le calcul de la dose cumulée de corticoïdes.

Ensuite, nous n'avons retenu qu'un faible effectif de malades. Cela a très probablement contribué à l'absence de significativité de certains résultats (ménopause précoce, durée d'insuffisance rénale, existence d'une dialyse avant la greffe...). Pour la même raison, nous ne disposons pas de données concernant le risque fracturaire, paramètre qui aurait été intéressant à évaluer.

Enfin, la durée médiane de suivi étant de 31 mois, cette étude ne permet pas d'évaluer le retentissement osseux à long terme chez les patients greffés, et notamment l'impact des traitements immunosuppresseurs au long cours.

III. Perspectives

Au total, notre étude permet de mettre en évidence que chez le transplanté rénal, l'évaluation de la texture osseuse par le TBS donne une information différente de la DMO sur l'évolution du tissu osseux après transplantation. L'analyse est complexe en raison de nombreux facteurs confondants préalables, dont la corticothérapie, et les bisphosphonates.

Il serait intéressant de conforter ces résultats par des études prospectives effectuées sur de plus larges effectifs. Un suivi au long cours serait également intéressant, permettant d'évaluer les perturbations de la texture osseuse à distance de la greffe.

Bibliographie

1. 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.
2. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2012;79(3):304-13.
3. Empana J-P, Dargent-Molina P, Bréart G, Group E. Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(5):685-90.
4. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301(5):513-21.
5. Commission européenne, Direction générale de l'emploi des relations industrielles et des affaires sociales, Unité V/F.3. Rapport sur l'ostéoporose dans la Communauté européenne: actions de prévention. Luxembourg; Bruxelles: Office des publications officielles des Communautés européennes; 1999.
6. Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22(3):797-801.
7. Audran, M., Insalaco, P., & Legrand, E. Ostéoporoses secondaires. Définitions et conduite diagnostique. *Revue du rhumatisme*, 2001, 68(8), 669-677
8. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust M-H. Physiologie du tissu osseux. EMC - Appar Locomoteur. 2008;3(1):1-16.
9. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002;13(10):777-87.
10. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1486-93.
11. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3224-9.
12. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005;20(10):1813-9.
13. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE a. M, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women:

the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195-202.

14. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res*. 2002;17(1):1-10.
15. Cummings SR, Karppinen DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002;112(4):281-9.
16. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res*. 2005;20(12):2097-104.
17. Austin M, Yang Y-C, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):687-93.
18. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014;47(2):435-48.
19. Group KDIGO (KDIGO) C-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;(113):S1-130.
20. Lespessailles É, Chappard C, Bonnet N, Benhamou CL. Imagerie de la microarchitecture osseuse. *Rev Rhum*. 2006;73(5):435-43.
21. 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*. 2012;23(5):1489-501.
22. 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*. 2014;29(3):518-30.
23. 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*. 2013;16(4):554-61.
24. 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*. 2013;24(1):77-85.
25. 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*. 2011;26(11):2762-9.
26. 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;57(1):232-6.

27. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Ambrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int*. 2014;25(6) :1759-64.

28. 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*. 2015;26(6):1841-8.

29. Colson F, Picard A, Rabier B, et al. Évaluation de la microarchitecture trabéculaire chez la femme sous corticothérapie : utilisation de TBS en routine clinique [Internet]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/Data/ModuleProgramme/PageSite/2009-1/Resume/4128.asp>

30. Agence de la biomédecine. REIN Annual report 2013. [Internet]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>

31. Way FM, Lessard M, Lafage-Proust M-H. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. *Rev Rhum*. 2012;79:A18-21.

32. Toro J, Gentil MA, García R, Álvarez R, Valdivia MA, Roncero FG, et al. Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1769-71.

33. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1919-32.

34. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation*. 2009;87(12):1846-51.

35. Haute Autorité de Santé - Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_629812/fr/suivi-ambulatoire-de-l-adulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation

36. Luo L, Shi Y, Bai Y, Zou Y, Cai B, Tao Y, et al. Impact of tacrolimus on bone metabolism after kidney transplantation. *Int Immunopharmacol*. 2012;13(1):69-72.

37. Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y, van Ypersele de Strihou C. Evaluation of bone mineral density after renal transplantation under a tacrolimus-based immunosuppression: a pilot study. *Clin Nephrol*. 2003;59(3):190-5.

38. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney Transplantation with Early Corticosteroid Withdrawal: Paradoxical Effects at the Central and Peripheral Skeleton. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1331-41.

39. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, et al. Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul*. 1991;58(2):99-103.

40. Stavroulopoulos A, Cassidy MJD, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007;7(11):2546-52.
41. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, et al. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;77(10):1566-71.
42. Gupta AK, Huang M, Prasad GVR. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2012;25(3):373-83.
43. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325(8):544-50.
44. Nishioka S, Sofue T, Inui M, Nishijima Y, Moriwaki K, Hara T, et al. Mineral and bone disorder is temporary in patients treated with early rapid corticosteroid reduction after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(2):514-20.
45. 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.* 2013;24(3):1073-8.
46. 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.* 2014;25(7):1945-51.
47. Sritara C, Thakkestian A, Ongphiphadhanakul B, Amnuaywattakorn S, Utamakul C, Akrawichien T, et al. Age-Adjusted Dual X-ray Absorptiometry-Derived Trabecular Bone Score Curve for the Lumbar Spine in Thai Females and Males. *J Clin Densitom.* Article in press. Disponible sur: <http://www.clinicaldensitometry.com/article/S1094695015001249/abstract>
48. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehnen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2837-46.
49. Leslie WD, Krieg M-A, Hans D, Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):374-9.
50. Cheriet S, Menard J-F, Vittecoq O, Daragon A. Systematic Assessment of Bone Texture by BMA-device complementary to measurement of Bone Mineral Density by DXA in Patients with Bone Fragility Fractures. *J Bone Miner. Res.* 2013;28(suppl1):S153.
51. Myong J-P, Kim H-R, Koo J-W, Park CY. Relationship between bone mineral density and moderate to severe chronic kidney disease among general population in Korea. *J Korean Med Sci.* 2013;28(4):569-74.
52. 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;58(1):396-9.

53. Nybo M, Jespersen B, Aarup M, Ejersted C, Hermann AP, Brixen K. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis--a cross-sectional, longitudinal study. *Biochem Medica*. 2013;23(3):342-50.

54. A Trombetti CS. Alterations of bone microstructure and strength in end-stage renal failure. *Osteoporos Int*. 2012;24(5).

55. Rathi M, Kumar D, Bhadada SK, Khandelwal N, Kohli HS, Jha V, et al. Sequential changes in bone biochemical parameters and bone mineral density after renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 2015;26(4):671-7.

56. Bacchetta J, Lafage-Proust M-H, Chapurlat R. Métabolisme phosphocalcique et osseux chez le patient transplanté rénal. *Néphrologie Thérapeutique*. 2013;9(7):461-70.

57. 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;39(12):1383-9.

58. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int*. 2015;26(6):1773-80.

59. 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;169(2):155-62.

60. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpello A, et al. « Trabecular Bone Score » (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2013;53(1):154-9.

61. 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;98(2):602-9.

62. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):475-82.

63. Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone*. 2015; Article in press

64. 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;75:138-43.

Annexe 1

ABREVIATIONS

DEXA : absorptiométrie biphotonique à rayons X

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMO : Densité Minérale Osseuse

DMO MRC : Désordres du métabolisme minéral et osseux lié à l'insuffisance rénale chronique

FRAX : Fracture Risk Assessment Tool

HRpQCT : scanner périphérique haute résolution

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

PTH : Parathormone

TBS : Trabecular Bone Score

TDM : Tomodensitométrie

Annexe 2

Service de transplantation rénale - Rouen
Traitement immunosuppresseur
première année de transplantation rénale
à partir du 1/12/2007

avant l'intervention

1 **CELLCEPT**

-3 g per os dès les résultats du cross match si utilisation de ciclosporine

-2 g per os dès les résultats du cross match si utilisation de tacrolimus ou de sirolimus

2 **SOLUMEDROL**

250 mg dans 250 ml de G5% sur 30 mn avant l'entrée au bloc opératoire

3 **SIMULECT (Basiliximab)** (selon indication sur la liste d'attente de transplantation)

• *Posologie:* 20 mg (1 flacon) dans 100 ml de sérum physiologique à passer par voie IV en 20 minutes , 15 à 30 minutes après la fin du solumédrol.

• *Rythme:* 1 injection à J0 et 1 injection à J4

fin d'intervention

ou retour de bloc

1 **CORTICOIDES**

Solumédrol IV, relais par Cortancyl à 8 H

Jo	Solumédrol
	250 mg dans 250 ml de G5% sur 30 mn en fin d'intervention
J1	125 mg dans 250 ml de G5% sur 30 mn
J2 à J14	Cortancyl 20 mg/ jour
J15 à M1	Cortancyl 15 mg/ jour
M1 à M3	Cortancyl 10 mg/ jour
puis décroissance par 2 semaines	
	de 2.5 mg jusqu'à 0

poursuite de la corticothérapie à 10 mg (sauf cas particulier à discuter) en cas de:

- * **rejet humoral préalable**
- * **plus de 1 rejet cellulaire**
- * **H3**
- * **vascularite ou lupus**
- * **G2**
- * **créatinine > 200 mmol/l**

2 BIOREACTIF (Induction par UNE SEULE des 2 molécules suivantes):

a - SIMULECT (Basiliximab)

- **Posologie:** 20 mg (1 flacon) dans 100 ml de sérum physiologique à passer par voie IV en 20 minutes , 15 à 30 minutes après la fin du solumédrol.
- **Rythme:** 1 injection avant le bloc (J0) et 1 injection à J4

OU

b - THYMOGLOBULINE: seulement en cas de non-utilisation du Simulect

- **Posologie**
4 flacons les 2 premières perfusions (1 flacon/15 kg)

exemple de décroissance: 4-4-2-2-1 en nombre de flacons/jour

- *objectif*

CD₃<20/mm³ (mesurés tous les jours ouvrables pendant le traitement puis 3 fois par semaine jusqu'à CD₃>20/mm³)

lymphocytes totaux<200/mm³ les autres jours

- *durée du traitement*

de J₀ à J₅ (5 perfusions)

si créatinine >250mmol/l, discuter la prolongation possible (maximum 10 jours)

- *modalités*

chaque perfusion est précédée de l'injection d'une ampoule de polaramine au moins 15 mn avant

première perfusion :

* sur 24 heures

* 1 heure après le début de la deuxième perfusion de 250 mg de solumédrol

deuxième perfusion et suivantes :

n sur 8 heures: début à 9 H

- *Indications :*

-Patients immunisés H3 (PRA>80%) et I3 (PRA > 30%)

-Présence d'anticorps anti-HLA en ELISA

-Antécédents de transfusions

-Femmes aux antécédents de grossesse(s) et/ou de fausses couches (si phénotype HLA du conjoint non-connu)

-Age < 60 ans

- *En cas de suspicion de maladie sérique (fièvre, arthralgies, douleurs mandibulaires, absence de baisse des CD3...)*
Arrêt de la Thymoglobuline et passer au Simulect 20 mg (2 injections J0/J4)

3 ANTICALCINEURINES

a - NEORAL (Ciclosporine)

introduction au plus tard à J3 (à discuter en fonction de l'évolution initiale, de la reprise de fonction, du résultat de l'haptoglobine et des schizocytes)

- * posologie: 6 +/- 2mg/kg/j
- * en 2 prises per os (8H – 20H)
- * doses à adapter aux résultats de la concentration à 2H (C2)
 - M1: 1000 à 1500 ng/ml
 - M2 à M6: 800 à 1200 ng/ml
 - > M6: 500 à 800 ng/ml
- * AUC 3 points (0-1H-3H) souhaitable, à demander en cas de suspicion de néphrotoxicité et/ou en cas de discordance entre C0 et C2: 4.4 à 5.6 h.mg/l de M0 à M6 puis 3.4 à 4.4 au-delà de M6 *, à discuter en fonction du contexte clinique.
- * Abendroth D. Transplantation Proceedings 2004, 36: 426S-429S

OU

b – PROGRAF (Tacrolimus)

introduction au plus tard à J3 (à discuter en fonction de l'évolution initiale, de la reprise de fonction, du résultat de l'haptoglobine et des schizocytes)

- * posologie: 0.15 +/- 0.05mg/kg/j
- * en 2 prises per os (8H – 20H)
- * doses à adapter aux résultats de la concentration résiduelle (C0)
 - M1 à M3: 8 à 12 ng/ml
 - M3 à M6: 6 à 10 ng/ml
 - > M6: 4 à 10 ng/ml

Cibles de C0 à adapter au contexte clinique en tenant compte de la présence de Decoy cells, la qualité du donneur, le statut immunologique du receveur ou la survenue d'un rejet.

4 **CELLCEPT (Mycophénolate Mofétil)**

*** posologie:**

-3 g/j le 1er mois sous ciclosporine

-2 g/j sous tacrolimus

dose à adapter selon les résultats de l'AUC pratiquée à M1,

*** modulation selon clinique et numération**

*** en 2 prises per os, 8H-20H**

*** maladie à CMV: possibilité de diminuer la posologie (1 g, 500 mg ou 0) transitoirement**

*** contraception pour les femmes en âge de procréer ou remplacement du MMF (par l'Imurel) 6 mois avant l'arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse.**

définition des J:

Jo: de la sortie du bloc opératoire à 0 h

autres jours: de 0 h à 0 h

rejet aigu cellulaire
traitement de
première intention

• CORTICOIDES

Solumédrol IV, relais par Cortancyl

J1 à J5 Solumédrol en mg/kg/jour

8-6-4-3-2 sans dépasser 640 mg

J6 à J12 Cortancyl 1 mg/kg/jour sans dépasser 80 mg/jour

puis décroissance par semaine

de 10 mg jusqu'à 20 mg

de 2.5 mg jusqu'à 10 mg

palier à 10 mg au moins un mois

puis décroissance éventuelle par 2 semaines

de 2.5 mg jusqu'à 0

poursuite de la corticothérapie à 10 mg (sauf cas particulier à discuter) en cas de:

- * rejet humoral préalable
- * plus de 1 rejet cellulaire
- * H3
- * vascularite ou lupus
- * G2
- * créatinine > 200 mmol/l

corticorésistance jugée à J5

le rejet est corticosensible si:

- * nadir atteint

ou

- * décroissance de 20 % de la créatinine précédent les perfusions de Solumédrol

ou

- * pente décroissante de créatinine

Protocole Immunosuppresseur pour les patients à Haut Risque Immunologique

Population:

- Patients hyperimmunisés H3 (PRA > 80%) ou I3 (PRA > 30%)
- $\geq 2^{\text{ème}}$ greffe (si 1^{er} greffon perdu de cause immunologique)
- Femmes aux atcd de grossesses, avec anticorps (même < 30%), \pm transfusées

Induction:

1. Thymoglobuline:

En l'absence de contre-indication et d'antécédent de maladie sérique

Selon les mêmes modalités cf page 3

2. Ou Simulect (J0 et J4)

Autres:

1. Prograf :

A débiter à J0 avant l'intervention

0.15 mg/kg à J0 avant le départ au bloc opératoire

Puis 0.1 mg/kg x 2/jour

En 2 prises pré-prandiales (8H et 20H)

Taux résiduels cibles:

- 10-15 ng/ml le 1^{er} mois
- 8-12 ng/ml jusqu'à 6 mois

2. Cellcept :

A débiter à J0 avant l'intervention

2 g per os à J0 puis 1 g x 2/j (2 g/j)

3. Corticostéroïdes:

Idem page 2

Maintenir 10 mg/j au long cours (environ 0.15 mg/kg/j)

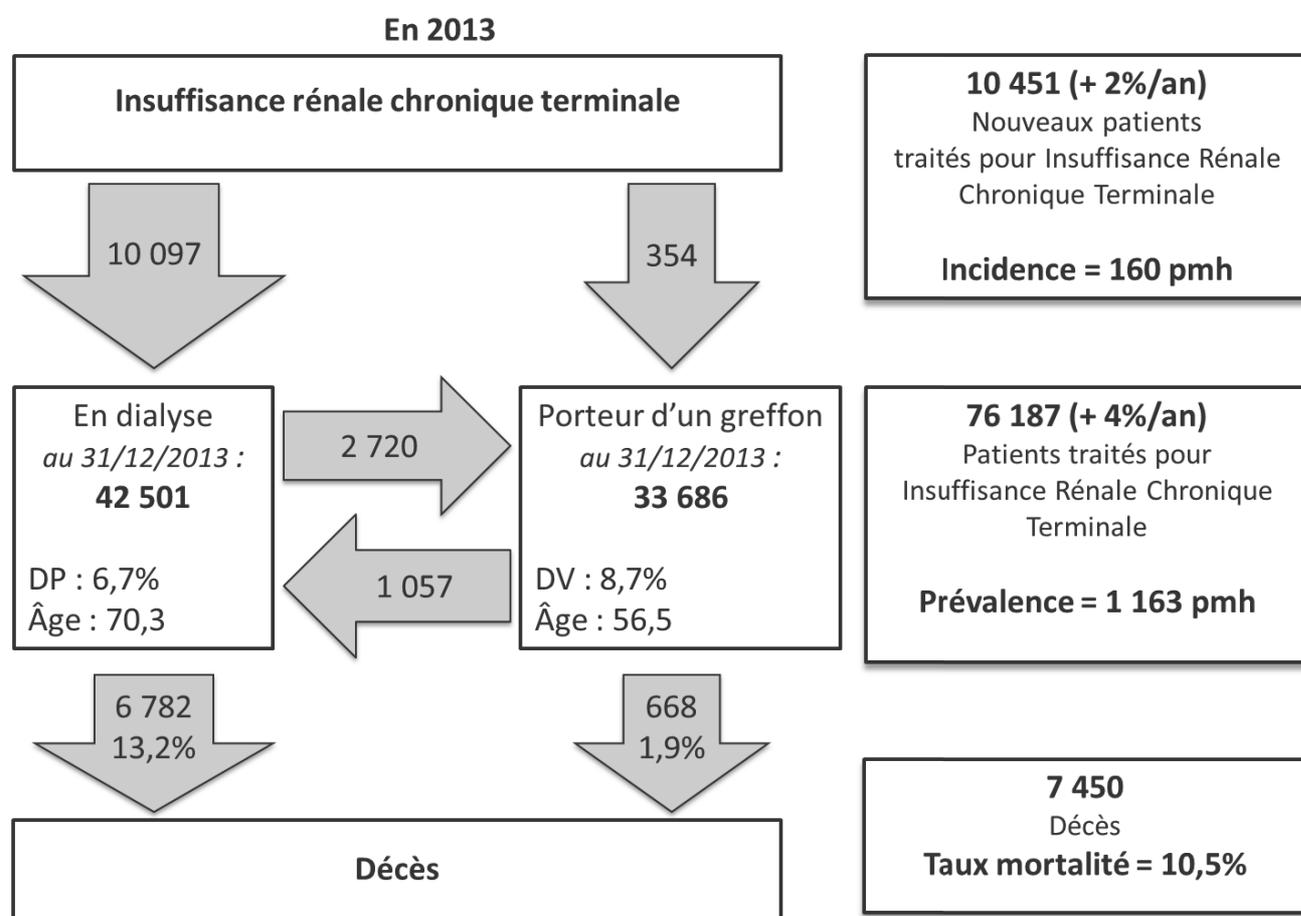
4. Immunoglobulines Intra-Veineuses:

A discuter au cas par cas (cross-match historique positif ou cross-match positif en IgM...)

Annexe 3

Rapport annuel REIN 2013, fiche de synthèse :

Traitements de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale en 2013 en France, d'après (30)



DP : dialyse péritonéale. DV : donneur vivant. pmh : par million d'habitants

Résumé

Introduction : L'ostéoporose chez les transplantés rénaux est complexe et multifactorielle. Nous avons étudié l'évolution du Trabecular Bone Score (TBS) et de la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients transplantés rénaux ainsi que les facteurs concourant à leurs variations.

Méthode : Les patients greffés au CHU de Rouen entre août 2008 et janvier 2013 ont été sélectionnés. Ils devaient avoir bénéficié de deux examens de densitométrie osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Le TBS était calculé rétrospectivement.

Résultats : 66 patients ont été inclus. La variation du TBS n'est pas significative entre les deux visites. Le gain de DMO est significatif aux trois sites, rachis lombaire +3,3%, hanche totale +3,7%, col fémoral +2,2% ($p < 0,01$). La durée de la corticothérapie est négativement corrélée avec le TBS ($r = -0,41$) et la DMO au rachis lombaire ($r = -0,52$) ($p < 0,0001$). Une hyperparathyroïdie ou un diabète cortico ou chimio induit sont associés à une moins bonne évolution du TBS (-0,046 IC 95% [-0,074; 0,016] versus +0,031 IC 95% [-0,002; 0,059], $p = 0,02$ et -0,048 IC95% [-0,075; 0,017] versus 0,038 IC 95% [-0,016; 0,065], $p < 0,01$) alors que les résultats concernant la DMO ne sont pas significatifs. Concernant la prise de bisphosphonates, on retrouve une corrélation positive avec la DMO à la hanche totale ($r = 0,33$, $p = 0,02$).

Conclusion : Le TBS apporte des informations complémentaires à la DMO dans l'évaluation du risque ostéoporotique chez les patients greffés, notamment en rapport avec la corticothérapie, l'hyperparathyroïdie ou le diabète.

Mots clés : Trabecular Bone Score – Ostéoporose – Transplantation – Rénale – Texture - DMO

