



**HAL**  
open science

# Altération osseuse dans le syndrome de Cushing: apport de la mesure du TBS

Hélène Viñolas

► **To cite this version:**

Hélène Viñolas. Altération osseuse dans le syndrome de Cushing: apport de la mesure du TBS . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01649684

**HAL Id: dumas-01649684**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649684v1>**

Submitted on 27 Nov 2017

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 3169

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE  
Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2017

Par Hélène VIÑOLAS

Née le 26 Juin 1988 à SENLIS

**ALTERATION OSSEUSE DANS LE SYNDROME DE  
CUSHING :  
APPORT DE LA MESURE DU TBS**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Président

Madame le Professeur Laurence BORDENAVE

Madame le Docteur Camille VATIER

Madame le Docteur Nadia MEHSEN

# REMERCIEMENTS

## **A M. le Professeur Thierry Schaefferbeke,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir aussi bien accueillie lors de mon passage dans votre service dont je garde un excellent souvenir. Soyez assuré de mon profond respect et de ma considération.

## **A M. le Professeur Antoine Tabarin,**

Je vous remercie de m'avoir guidée et encouragée pour l'élaboration de ce travail. Merci pour votre disponibilité et la qualité de la formation que vous m'avez apportée durant ces années d'internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

## **A Mme le Professeur Laurence Bordenave,**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

## **A Mme le Docteur Camille Vattier,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'ai particulièrement apprécié de travailler à vos côtés durant ce dernier semestre parisien. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma considération.

## **A Mme le Docteur Nadia Mehseu,**

Vous me faites l'honneur et la gentillesse de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité, de votre pédagogie et de votre bonne humeur lors de mon passage dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**Aux personnes ayant participé à ce travail par leurs conseils et leur aide,**

Merci à Rémy Kaboré, biostatisticien à l'ISPED au CHU de Bordeaux, pour ta gentillesse, ta pédagogie et ta patience. Je te remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail. Je remercie tout particulièrement Virginie Grouthier de m'avoir aidée et soutenue pendant toute l'élaboration de cette thèse et Amandine Boisson qui a posé des bases solides à cette étude.

**Pour toutes les personnes qui ont marqué mon internat et mes années d'études,**

Aux équipes médicales et paramédicales des services de Diabétologie, d'Endocrinologie et de Nutrition du CHU de Bordeaux,

Au Dr Osorio-Perez et à l'équipe médicale et paramédicale du service de Maladies Infectieuses du CH de Dax,

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Rhumatologie du CHU de Bordeaux,

Au Pr Combe, à Claire Rigothier et à l'équipe médicale et paramédicale du service de Néphrologie du CHU de Bordeaux,

Au Pr Christin-maitre et à l'équipe médicale et paramédicale du service d'Endocrinologie de l'Hôpital SAINT ANTOINE – APHP,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans vos services et de m'avoir apporté une formation médicale de qualité.

Je remercie sincèrement mes chefs de clinique pour leur investissement et leur écoute.

*Un merci particulier à Magalie Haissaguerre pour m'avoir transmis ses connaissances et sa passion à 2 reprises, à Sébastien Rubin pour son efficacité et son soutien*

Je remercie l'ensemble de mes co-internes pour les fous rires, les discussions et le soutien qu'ils m'ont apportés.

*Un merci particulier :*

*A Claire pour sa curiosité et son humour, à mes co-internes de rhumato (Léa, Laetitia, Clo, Alexia..) pour leur accueil chaleureux, à Ludo pour sa sérénité, à mes co-internes lors de mon 2<sup>ème</sup> passage en endocrino (Chloé, pauline, olivier et Aurélie) pour leur humour et leur sérieux, et à mes co-internes Parisiennes (Fanny, Clara, Selma et Juhayna) pour leur gentillesse et patience durant l'élaboration de cette thèse.*

Je remercie tous les internes d'endocrinologie Bordelais pour tous ces bons moments passés ensemble  
*Merci à Amandine première Co-interne à Bordeaux, puis amie puis chef.. Je te remercie pour ton soutien, ton calme, ta motivation, tes conseils toujours avisés et ta gentillesse.*

**A ma famille et mes amis,**

A ma famille,

Je vous remercie pour votre amour, votre présence et votre soutien.

*A mes parents, merci pour vos encouragements, votre soutien sans faille, votre disponibilité et votre tendresse*

*A mon frère, merci pour tes conseils et ton écoute*

*A la famille Petit, merci de m'avoir aussi bien accueillie et de m'avoir soutenue pendant toute l'élaboration de cette thèse*

A mes amis,

Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble.

*Un merci particulier :*

*A Diane, la voyageuse, merci pour ta bonté, ton humour et ton soutien*

*A Marine, amie de toujours, à Lucie, Elsa et Katharina, merci pour tous ces bons souvenirs et ceux à venir*

*A Léa pour ton écoute, ta détermination, pour ces années d'études et nos voyages inoubliables,*

*A Barbie, Delphine, Alison, Lotfi pour votre fidélité, à Judith et Claire pour cette belle coloc bordelaise, à Agathe et Manon pour ces restos et ces soirées à Bordeaux, merci pour votre bienveillance, à Kévin pour ce semestre à Dax, à Eloi, à Solène et à tous les autres...*

A Arthur, merci pour ton écoute, ta confiance immuable en moi et en nous.

# Table des matières

INTRODUCTION .....	1
1) SYNDROME DE CUSHING.....	1
2) PHYSIOPATHOLOGIE : LES DIFFERENTS EFFETS DU CORTISOL SUR L'OS .....	2
2.1) Effets sur les ostéoblastes.....	3
2.2) Effets sur les ostéocytes.....	4
2.3) Effets sur les ostéoclastes .....	5
2.4) Effets extra-squelettiques des GC sur le tissu osseux.....	5
3) OSTEOPOROSE et SC.....	7
3.1) Ostéoporose.....	7
3.2) Ostéoporose et SC exogène .....	9
3.3) Ostéoporose et SC endogène (annexe 6).....	11
4) NOUVEAU MARQUEUR de l'OSTEOPOROSE : le TBS.....	13
4.1) Définition du TBS.....	13
4.2) Évaluation de la microarchitecture / TBS et QCT, intérêt par rapport à la DMO .....	16
Résumé de l'introduction.....	20
MATERIEL ET METHODES .....	21
1) Objectifs .....	21
2) Schéma de l'étude.....	21
3) Population .....	22
3.1) Critères d'inclusion.....	22
3.2) Critères d'exclusion .....	23
4) Méthodes .....	24
4.1) Données cliniques .....	24
4.2) Données biologiques.....	24
4.3) Données densitométriques.....	24
4.4) TBS.....	25
5) Analyse statistique .....	25
RESULTATS.....	26
1) Description de la population .....	26
1.1) Population impliquée pour l'étude transversale.....	26
1.2) Population témoin « CHIRBAR » (chirurgie bariatrique).....	27
2) ETUDE TRANSVERSALE DANS L'HYPERCORTISOLISME PATENT .....	28
2.1) Comparaison aux valeurs de référence des valeurs du TBS et de la DMO des patients présentant un hypercortisolisme patent .....	28

2.2) Etude de l'altération osseuse : comparaison de l'évaluation de la DMO du rachis, de la DMO du col et du TBS.....	28
2.3) Comparaison des valeurs de TBS et de DMO du groupe MC à celles du groupe témoin CHIRBAR .....	31
2.4) Etude des valeurs de TBS et de DMO selon l'étiologie de l'hypercortisolisme .....	32
2.5) Etude des valeurs de TBS et de DMO selon l'intensité de l'hypercortisolisme .....	34
3) ETUDE LONGITUDINALE DANS L'HYPERCORTISOLISME PATENT .....	36
3.1) Population impliquée dans l'étude longitudinale .....	36
3.2) Evolution du TBS et de la DMO pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC37	
3.3) Evolution du TBS et de la DMO entre 2 et 4 ans suivant la rémission du SC .....	39
4) ETUDE TRANSVERSALE DANS L'HYPERCORTISOLISME A MINIMA .....	41
4.1) Comparaison des valeurs du TBS et de la DMO des patients présentant un hypercortisolisme à minima aux valeurs de référence .....	41
4.2) Etude de l'altération osseuse : comparaison de l'évaluation de la DMO du rachis, de la DMO du col et du TBS.....	41
4.3) Comparaison des valeurs de TBS et de DMO du groupe ACIC à celles du groupe ANS .....	42
5) ETUDE LONGITUDINALE DANS L'HYPERCORTISOLISME A MINIMA .....	44
RESUME DES RESULTATS.....	46
DISCUSSION .....	47
CONCLUSION .....	56
PERSPECTIVES.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	57
Annexes .....	66
Annexe 1 : Effets des GC sur os trabéculaire vertébral chez la souris : traitée par GC (A), témoin (B) .....	66
Annexe 2 : outil TBS : indexe de texture osseuse analysant la variation des niveaux de gris des pixels.....	67
Annexe 3: trabéculographie .....	68
Annexe 4: courbe de référence du TBS liée à l'âge : cohortes de femmes françaises (45 à 85 ans) .....	68
Annexe 5 : index de risque fracturaire (FRAX) .....	69
Annexe 6 : études SC et Os (45,46,48–51,53) .....	70
ABSTRACT .....	71

## TABLE DES ABREVIATIONS

ACIC : Adénome Cortisolique Infra-Clinique

ANS : Adénome non sécrétant

11B-HSD : 11beta-hydroxy stéroïde déshydrogénase

CHIRBAR : Chirurgie bariatrique

CLU : Cortisol libre urinaire

DEXA : Dual energy X-ray absorptiométrie (absorptiométrie biphotonique à rayons X)

DMO : Densité minérale osseuse

DS : Déviation standard

EU : Eucortisolisme

FRAX : Fracture Risk Assessment tool

FSH : Folliculo-stimulante hormone

GC : Glucocorticoïdes

HMNB : Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

HR-pQCT : Tomodensitométrie quantitative volumétrique périphérique à haute résolution

HTA : Hypertension artérielle

HY : Hypercortisolisme

IGF : Insulin growth factor

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

MAO : Microarchitecture osseuse

MC : Maladie de Cushing

M-CSF : Macrophage colony stimulating factor

QCT : Tomodensitométrie quantitative

RANK-L : Récepteur activateur de NF-kappa B ligand

RGC : Récepteur aux glucocorticoïdes

SC: Syndrome de Cushing

SPI : Spinal deformity index

SPN : Sécrétion paranéoplasique d'ACTH

TBS : Trabecular Bone Score

ULN : Upper Limit Normal

# INTRODUCTION

## 1) SYNDROME DE CUSHING

Décrit pour la première fois en 1912 par le neurochirurgien Harvey Cushing, le syndrome de Cushing (SC) est l'ensemble des signes cliniques dus à un excès de cortisol endogène ou exogène. Alors que la corticothérapie est un traitement fréquemment utilisé pour son action anti-inflammatoire ou immunosuppressive dans différentes pathologies (auto-immunes, hématologiques, oncologiques)(1-3), les étiologies du SC endogène sont très rares.

L'incidence du SC endogène est estimée entre 0.2 à 5 cas par million d'habitants et par an. Sa prévalence varie entre 39 et 79 cas par million d'habitants dans différentes populations (4-6). Il survient préférentiellement chez les femmes (3 femmes pour un homme), à un âge médian de 41,4 ans.

Les étiologies les plus fréquentes de SC endogène sont bénignes. Premièrement, la Maladie de Cushing (MC), qui représente quasi 80% des SC endogènes, correspond à une sécrétion inappropriée d'ACTH (hormone adrénocorticotrope stimulant la sécrétion de cortisol) par une tumeur bénigne issue des cellules corticotropes de l'hypophyse : l'adénome corticotrope ou MC. Elle est curable de façon pérenne dans la moitié des cas par chirurgie endoscopique transsphénoïdale (7). Les adénomes surrenaliens cortisoliques sécrétant du cortisol de façon significative sont responsables de 20% des SC. Les hyperplasies macro ou micronodulaires des surrénales expliquent 2 à 3% des hypercortisolismes endogènes. Enfin, la prévalence des incidentalomes surrenaliens est assez rare (environ 2% des patients) mais augmente avec l'âge (près de 7 % de la population après 60 ans). On estime que 20% d'entre eux sont des adénomes pauci-sécrétant responsables d'un hypercortisolisme infraclinique (8). Le diagnostic d'hypercortisolisme infraclinique est complexe car les patients ne présentent aucune des caractéristiques cliniques spécifiques du syndrome de Cushing et que les critères sont variables d'une étude à l'autre. Par contre, il existe dans toutes les études des anomalies biologiques de l'axe corticotrope témoignant d'une autonomie sécrétoire de l'adénome illustrée en particulier par un freinage anormal (cortisol à 8h > 50 nmol/l) après la prise de 1 mg de dexaméthasone. Les autres étiologies de SC sont malignes. En tête de liste, le corticosurréalome malin diagnostiqué dans 5 à 7% des cas. Il s'agit d'une tumeur développée au dépend de la partie corticale de la glande surrénalienne, grevée d'un très mauvais pronostic (9). Il est associé le plus souvent à des sécrétions très intenses de cortisol mais aussi d'autres hormones telles que les androgènes, se traduisant parfois par un hirsutisme sévère. Enfin, plus rarement, les sécrétions ectopiques d'ACTH qui sont associées également à des hypercortisolismes cliniques très intenses (6).

La MC est associée à une morbidité significative et une surmortalité de 2 à 4 (10). Par conséquent, la prise en charge thérapeutique du SC et de son étiologie est essentielle pour réduire la morbi-mortalité de cette pathologie. Parmi ces comorbidités, les plus fréquentes sont l'HTA (55-85%), l'obésité (21-40%), le diabète de type 2 (20-50%), les dyslipidémies (30-70%), la dépression (58 à 81%) et l'ostéoporose (30-45%) (11). Le traitement a pour but d'aboutir à une normalisation des taux de cortisol. La prise en charge spécifique des comorbidités par des thérapeutiques ciblées est également indispensable afin de réduire le risque global cardio-vasculaire (7). Et même s'il semble persister un surrisque par rapport à la population générale après plusieurs années de guérison du SC, les patients en rémission ont un meilleur pronostic que ceux présentant une maladie persistante (12). En ce qui concerne plus particulièrement l'os, l'altération du tissu osseux secondaire au SC est associée à un surrisque de fractures de fragilité, susceptibles d'entraîner une réduction des capacités fonctionnelles à long terme, même après rémission du SC.

## **2) PHYSIOPATHOLOGIE : LES DIFFERENTS EFFETS DU CORTISOL SUR L'OS**

Le tissu osseux est un « tissu squelettique » caractérisé par la nature solide de sa matrice extracellulaire. C'est un tissu conjonctif spécialisé « dynamique », en remodelage continu sous l'effet des pressions mécaniques. En situation physiologique, la résorption osseuse s'équilibre avec la formation osseuse. Comme l'illustre le dessin suivant, lorsqu'un « microcrack » survient dans un canalicule causant une apoptose des ostéocytes, la localisation et l'extension du dommage est transmise par des signaux produits par les cellules de revêtement. Les ostéoclastes résorbent alors la matrice et le « microcrack » puis des équipes successives d'ostéoblastes déposent un nouveau tissu osseux. Les ostéoblastes qui restent entourés de matrice osseuse deviennent des ostéocytes, les autres meurent ou deviennent des cellules de revêtement.

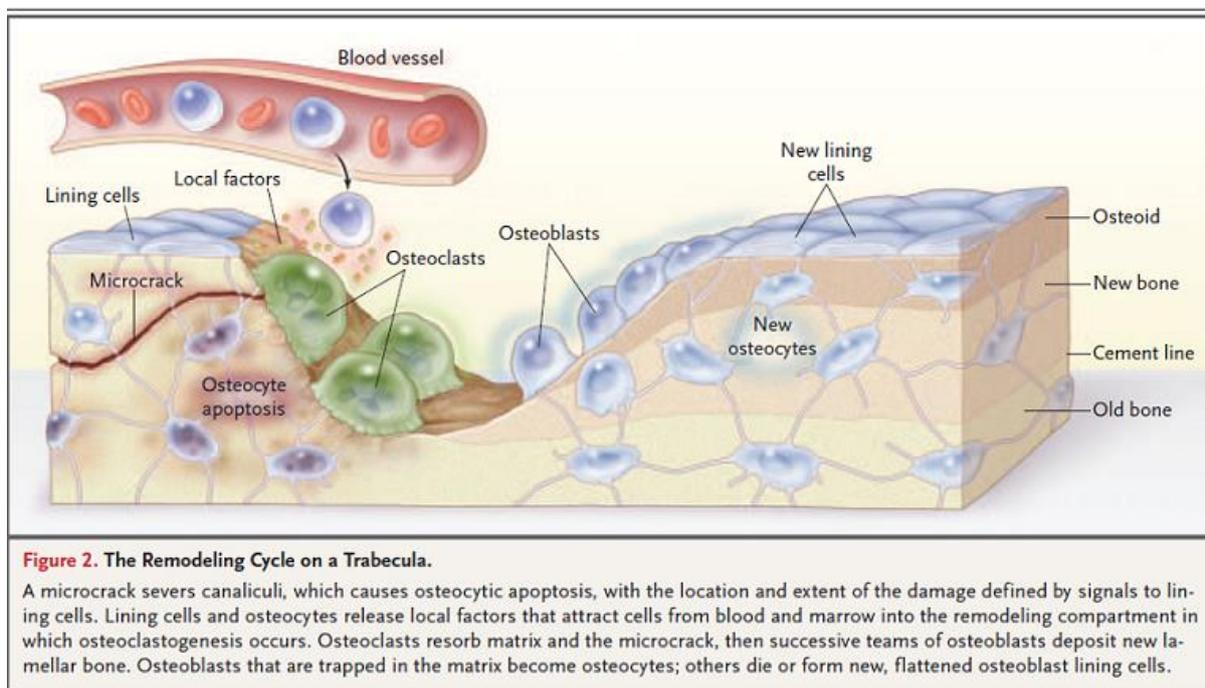


Figure 1 : Un cycle de remodelage osseux, Seeman, NEJM mai 2006

Les glucocorticoïdes (GC) agissent directement sur les cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes) qui assurent un renouvellement osseux continu.

## 2.1) Effets sur les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules ostéoformatrices situées à la face externe et interne du tissu osseux en croissance. Ils élaborent les constituants organiques de la matrice osseuse. L'hypercortisolisme entraîne une baisse de la formation osseuse, caractéristique principale de l'ostéoporose cortico-induite. En effet, le cortisol inhibe la répllication des cellules de la lignée ostéoblastique, diminue leur différenciation et leur maturation et induit leur apoptose aboutissant à la diminution du nombre final d'ostéoblastes matures (13). Concernant la diminution de la réserve des ostéoblastes, un des mécanismes avancés est que les précurseurs des ostéoblastes de la moelle osseuse et du tissu adipeux sont communs et que ceux-ci sont dirigés vers la lignée adipocytaire sous l'influence du cortisol via l'induction de facteurs nucléaires activant le CCAAT (facteur de transcription protéique) et PPAR $\gamma$ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2, récepteur nucléaire majeur de l'adipogénèse) (14). Concernant la différenciation des ostéoblastes, la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine est fortement impliquée. Dans cette voie, en l'absence de la protéine Wnt, la protéine  $\beta$ -caténine est phosphorylée par GSK-3B (glycogen synthase kinase 3B) puis dégradée par ubiquitination. En présence de Wnt, celle-ci se lie à son récepteur (frizzled) (15) et ses corécepteurs (LRP-5 et 6) inhibant l'activité de GSK-3B.  $\beta$ -caténine se transloque alors dans le noyau et régule l'expression de certains gènes activant l'ostéoblastogénèse et diminuant l'ostéoclastogénèse. Cette voie de signalisation est étroitement contrôlée, en particulier par une protéine extracellulaire appelée Dickkopf qui inhibe la liaison de Wnt

à son récepteur. Les GC accroissent l'expression de Dickkopf et maintiennent GSK 3-B active conduisant à une inactivation de la  $\beta$ -caténine (figure 2) (15). Par ailleurs, les cellules stromales entourant les ostéoblastes participent aussi à leur maturation. Ces cellules de soutien sont également altérées par le cortisol. (16). Il en résulte notamment une baisse de production de collagène de type I, composant majeur de la matrice extracellulaire osseuse avec par conséquent une diminution de matrice osseuse disponible pour la minéralisation. Enfin concernant l'apoptose des ostéoblastes, les GC l'accroissent en activant la caspase 3, pro-enzyme clé de la lyse cellulaire (17).

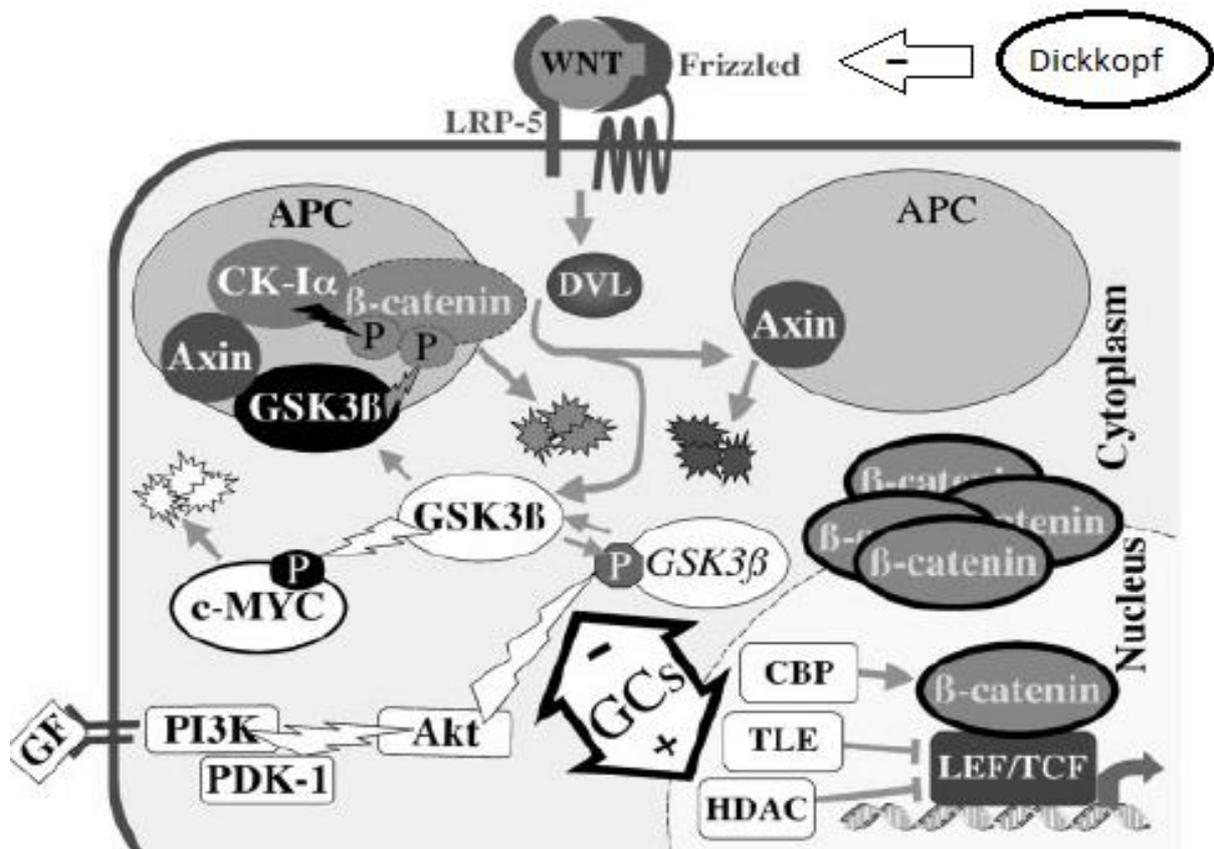


Figure 2 : Voie de signalisation Wnt/  $\beta$ -caténine (18)

## 2.2) Effets sur les ostéocytes

Les ostéocytes, par leur forme dendritique, constituent un réseau canaliculaire de transmission d'informations à la surface de l'os. Ils jouent un rôle primordial pour la réparation des dommages osseux. Les GC altèrent leur fonction en augmentant la taille des lacunes (logettes où se trouvent les corps cellulaires des ostéocytes) et en diminuant le taux de minéralisation osseuse autour de la lacune. Cela entraîne une diminution du coefficient d'élasticité de la zone entourant l'ostéocyte altérant les propriétés biomécaniques de l'os (19). Les GC induisent également l'apoptose des ostéocytes via l'activation de la caspase 3 (même mécanisme que pour les ostéoblastes). Ces effets surviennent précocement après

l'initiation des GC. De plus, les GC diminuent, via la baisse du VEGF, l'angiogenèse squelettique, la vascularisation et le fluide interstitiel osseux entraînant une altération rapide de la résistance osseuse (20). Ceci peut expliquer la fragilité osseuse accrue avant une perte minérale osseuse significative (21).

### **2.3) Effets sur les ostéoclastes**

Les ostéoclastes appartiennent à la famille des monocytes/macrophages. Leur différenciation nécessite l'expression de 2 cytokines, le macrophage colony stimulating factor (M-CSF) et le récepteur activateur de NF-kappa B ligand (RANK-L). Les GC augmentent l'expression de M-CSF et RANK-L favorisant donc l'ostéoclastogénèse (22). De plus, les GC entraînent une surexpression de l'interleukine-6, une cytokine ostéoclastogénique, et abaissent l'expression de l'interféron  $\beta$ , un inhibiteur de l'ostéoclastogénèse. Enfin, les GC diminuent l'apoptose des ostéoclastes matures (23). Cela aboutit à une augmentation de la résorption osseuse.

### **2.4) Effets extra-squelettiques des GC sur le tissu osseux**

Ceux-ci sont multiples :

- Les GC inhibent l'absorption intestinale de calcium en s'opposant aux actions de la vitamine D et en diminuant l'expression des canaux calciques spécifiques dans le duodénum. Les GC inhibent également la réabsorption rénale de calcium. Ils sont ainsi responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire.
- Les GC augmentent le catabolisme protidique aboutissant à une réduction de la masse musculaire prédominant aux racines (augmentant le risque de chute) (20). Cette perte musculaire diminue le stress mécanique de la contraction musculaire qui favorise normalement le renouvellement osseux (24). L'amyotrophie participe donc également à la perte osseuse.
- Les GC peuvent engendrer un hypogonadisme en inhibant la sécrétion de FSH (hormone folliculo-stimulante, une des 2 gonadotrophines) chez la femme et en baissant la sécrétion de testostérone chez l'homme (13).
- Les GC entraînent également une insuffisance somatotrope. Ils modifient l'affinité des protéines régulatrices de l'IGF (IGFBP) et sont responsables d'une diminution de la bio activité de l'IGF-I. L'IGF-I, hormone peptidique sécrétée par le foie après stimulation de l'hormone de croissance, et ses protéines régulatrices jouent un rôle essentiel dans la formation osseuse, en activant la synthèse de collagène de type 1, la réplication des ostéoblastes et la voie de signalisation Wnt/  $\beta$ -caténine.

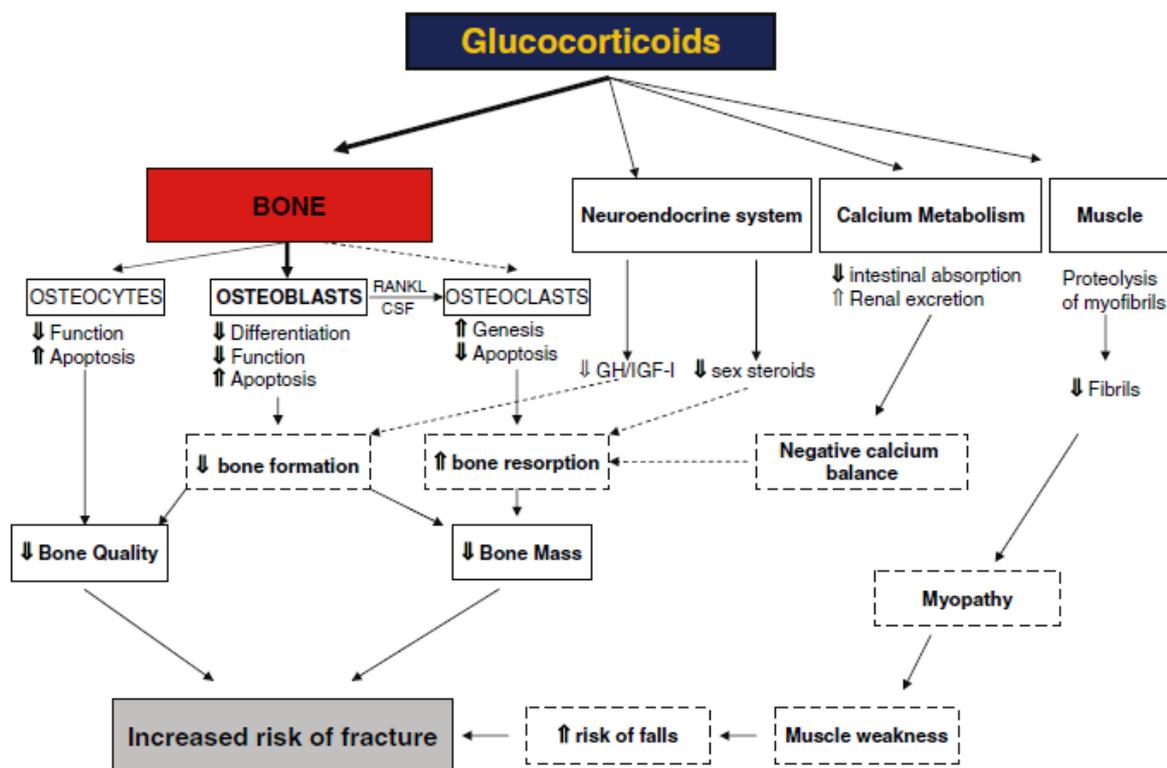


Figure 3 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite (13)

L'influence du cortisol sur les cellules osseuses et sur la microarchitecture a été étudiée dans des modèles murins. Des souris de 7 mois (âge où le pic de masse osseuse est atteint) recevaient soit un placebo soit des GC pendant 27 jours. Les analyses histologiques au niveau vertébral retrouvaient une diminution de 40% du volume osseux trabéculaire, de 23 % d'épaisseur trabéculaire et une diminution du nombre de canalicules ( $p < 0.01$ ) chez les souris traitées. Au niveau cellulaire dans la moelle osseuse, il y avait une diminution de 86 % du nombre de colonies d'ostéoblastes dans le groupe traité par GC (25). Une autre équipe a étudié l'effet des GC chez des souris sauvages et chez des souris transgéniques pour 11 B HSD 2 (enzyme qui transforme le cortisol en métabolites inactifs au niveau des tissus cibles rendant les souris insensibles aux GC). Après 27 jours d'administration de GC, le nombre d'ostéoblastes, le taux de minéralisation et le taux de formation osseuse étaient significativement diminués chez les souris sauvages et inchangés chez les souris transgéniques (17).

Ces résultats ont été confirmés chez l'homme in vivo. Vingt-deux biopsies iliaques ont été réalisées chez des femmes ménopausées traitées depuis au moins 6 mois par plus de 7.5 mg de prednisone par jour en comparaison de 22 biopsies chez des femmes présentant une ostéoporose post ménopausique. Toutes les femmes présentaient une ostéoporose (T-score  $< -2.5$  ou une fracture vertébrale). La connectivité du réseau trabéculaire, élément essentiel de la microarchitecture osseuse, était spécifiquement plus altérée dans le groupe ostéoporose cortico-induite ( $p < 0.0001$ ) d'autant plus que la dose cumulée de GC était importante (26).

### 3) OSTÉOPOROSE et SC

#### 3.1) Ostéoporose

##### 3.1.1) Définition

L'ostéoporose est définie par l'OMS comme une maladie générale du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux. Elle entraîne une fragilisation de l'os et une susceptibilité accrue aux fractures (27). L'ostéoporose est un problème de santé publique. Son coût est estimé à 34,8 milliards de dollars par an dans le monde. Aux Etats-Unis, plus de 10 % de la population âgée de plus de 50 ans est atteinte et 34 millions d'habitants sont considérés à risque (28). Les fractures de fragilité associées à l'ostéoporose sont responsables d'une augmentation de la mortalité. Cummings *et al.* ont rapporté que les fractures fémorales augmentaient la mortalité de 10 à 20% dans l'année suivant l'accident par rapport à la population générale (29). Les fractures vertébrales sont également associées à un taux de survie diminué de 20% à 5 ans (30).

On distingue l'ostéoporose primitive et secondaire. L'ostéoporose primitive (post-ménopausique) est la cause la plus fréquente chez la femme, liée principalement à l'âge et aux modifications hormonales de la ménopause (hypoestrogénie). Les ostéoporoses secondaires quant à elles peuvent être d'origine endocriniennes (hypercortisolisme, hyperthyroïdie, hypogonadisme), métaboliques (maladies digestives), toxiques (alcool, tabac), génétiques ou médicamenteuses (corticothérapie).

A ce jour, le diagnostic d'ostéoporose est basé sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) surfacique.

##### 3.1.2) Evaluation quantitative de la DMO par DEXA

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA : Dual Energy X-Ray Absorptiometry) est l'examen de référence pour évaluer la DMO. C'est une technique aujourd'hui largement répandue qui mesure en routine la DMO aux 2 sites principaux : les cols fémoraux et le rachis lombaire de L2 à L4. Les mesures de DMO par DEXA sont des techniques fiables et reproductibles. Dans la définition actuelle de l'ostéoporose par la DMO, il existe 4 catégories diagnostiques en fonction du T-score (= nombre d'écart-type en dessous de la valeur moyenne chez l'adulte jeune de même sexe).

CATEGORIES	NORMALE	OSTEOPENIE	OSTEOPOROSE	OSTEOPOROSE SEVERE
T-SCORES	> -1	-2,5 < T s ≤ -1	≤ -2,5	≤ -2,5 + fracture

Des études biomécaniques ont montré que la densité osseuse était fortement corrélée à la résistance osseuse. Cependant la DMO compte seulement pour 60 à 70% de la variance de la résistance osseuse (jugée par la force de résistance à la rupture en compression) (31). La DMO n'est donc pas le seul déterminant de la résistance osseuse. En effet, la DEXA est une mesure de surface et la projection d'un volume. Par exemple, pour une même mesure de DMO, une vertèbre de plus faible volume aura une résistance moindre qu'une vertèbre de volume plus important. La taille et la géométrie sont donc des paramètres qui ne sont pas pris en compte par une acquisition ostéodensitométrique classique. Pour mieux comprendre cette fonction de résistance osseuse, il faut évoquer la morphologie osseuse :

- L'os cortical (80 à 85% de l'os), formé par la juxtaposition d'ostéons, constitue la diaphyse des os longs et l'enveloppe des os plats. Les fibres de collagène dans les ostéons sont orientées de façon à conférer au tissu cortical une résistance mécanique optimale.
- L'os spongieux ou trabéculaire (15 à 20 % de l'os), formé par un réseau de cylindres et de plaques anastomosées, constitue la métaphyse et l'épiphyse des os longs et l'intérieur des os plats et des os courts. L'organisation en 3 dimensions de ces travées osseuses constitue l'architecture trabéculaire et joue également un rôle important dans la résistance mécanique de l'os, l'orientation des travées dépendant des forces mécaniques auxquelles est soumis l'os.

La DMO représente l'addition de la densité d'os cortical et d'os trabéculaire sur une colonne traversée par les rayons X. Les vertèbres sont constituées majoritairement d'os trabéculaire et les cols fémoraux d'os cortical. Ainsi, la DMO rachidienne reflète plus l'os trabéculaire alors que la DMO du col fémoral reflète plus l'os cortical.

La DEXA permet également d'obtenir d'autres informations que la DMO contribuant à une meilleure estimation du risque fracturaire. En effet, elle peut analyser le nombre de fractures vertébrales, la composition corporelle et peut ainsi estimer le degré de sarcopénie, la géométrie du rachis, la macroarchitecture et la microarchitecture osseuse (MAO) indirectement par le trabecular bone score (TBS). Elle permet également le calcul du FRAX, reconnu par le Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose et la Société Française de Rhumatologie comme facteur prédictif majeur de fracture ostéoporotique (32) (annexe 5). Le FRAX estime, en fonction des facteurs de risque identifiés d'ostéoporose, le risque individuel à 10 ans de présenter une fracture majeure ostéoporotique (vertèbre, extrémité inférieure du radius, hanche ou épaule) (33). Hormis la DMO, le FRAX ne prend pas en compte d'autres déterminants squelettiques de la résistance osseuse.

### 3.2) Ostéoporose et SC exogène

La majorité des individus atteints d'ostéoporose primitive présentent des fractures de fragilité avec des valeurs de DMO normales ou ostéopéniques. Siris *et al.* ont étudié dans une cohorte comprenant plus de 200 000 femmes de plus de 50 ans l'incidence des fractures survenant pendant 1 an. Ils ont observé que le risque relatif de fractures était plus important dans le groupe ostéoporotique. Cependant lorsqu'on regarde le nombre absolu de fractures par fragilité, 52 % de celles-ci sont survenues chez les femmes ostéopéniques, 18% chez les femmes ostéoporotiques et 30% chez des femmes avec des valeurs de T-score normales (34). Cette constatation renforce l'idée que la DMO n'est pas suffisante à elle-seule pour prédire le risque fracturaire et que l'utilisation du FRAX permet de l'améliorer. En effet, l'ostéoporose est caractérisée par une quantité et une qualité osseuse altérée, or la DMO évalue très bien la quantité osseuse et non la qualité osseuse. Cela souligne le fait qu'une microarchitecture altérée, indépendamment de la DMO, semble être associée à un plus grand risque de fractures (35).

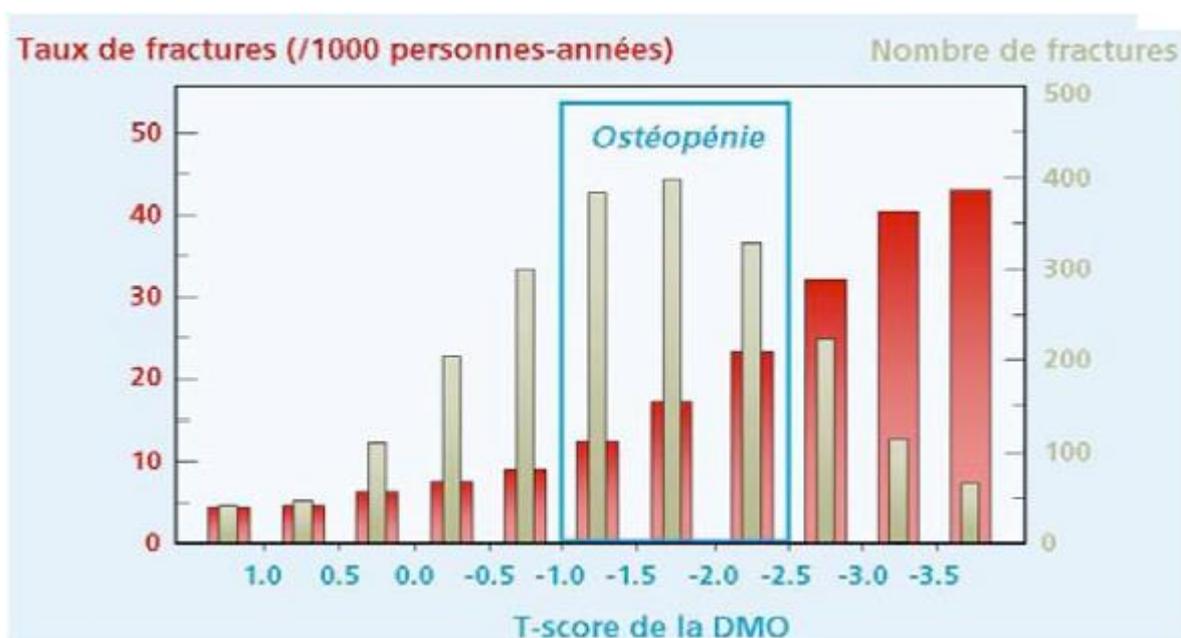


Figure 4 : nombre total de fractures rapporté au T-score de la DMO

Les causes secondaires d'ostéoporose représentent environ 30% des ostéoporoses apparues après la ménopause, 40 à 50% des ostéoporoses pré-ménopausiques et 50 à 55% des ostéoporoses masculines (36). La corticothérapie exogène est responsable de 25% des cas d'ostéoporose secondaire (37). De plus, 30 à 50% des patients ayant une ostéoporose cortico-induite présenteront une fracture (13,20). Le risque de fracture est d'autant plus élevé que la dose quotidienne de corticoïde est importante. Les patients traités par plus de 7,5 mg de prednisone présentent un surrisque de fracture vertébrale de 2,83 (IC95% [2,35-2,40]) par rapport aux patients traités par une dose inférieure à 7,5 mg (38). La dose cumulée de GC représente également un surrisque de fracture mais qui reste très modéré

après ajustement sur les facteurs confondants (dose journalière, âge, sexe) (39). L'ostéoporose cortico-induite est plus fréquente chez les patients âgés, avec une pathologie inflammatoire sous-jacente, un indice de masse corporelle (IMC) faible et ceux qui ont déjà une diminution de la DMO. Elle paraît similaire selon le sexe et l'ethnie (20).

Staa *et al.* (40) ont également démontré l'effet dose dépendant des GC en étudiant l'incidence des fractures chez 240 000 cas exposés aux GC par comparaison à une population de 240 000 témoins non exposés. L'hypothèse initiale était que plus la dose reçue de corticoïdes était importante, plus le risque de fracture serait élevé. Leur résultat a permis de confirmer celle-ci : le risque relatif de fracture de hanche pour une dose inférieure à 2.5 mg/jour était de 0,99 (IC95% [0.82-1.2]), de 1,77 (IC95% [1.55-2.02]) pour une dose comprise entre 2,5-7,5 mg/jour et de 2,27 (IC95% [1.94-2.66]) pour une dose supérieure à 7,5mg/jour. Enfin, l'incidence de fractures augmente également avec la durée de corticothérapie. Les sites de fractures les plus fréquents sont les plus riches en os trabéculaire : en premier lieu les vertèbres, puis les extrémités supérieures du fémur et inférieures du radius.

L'hétérogénéité de la réponse osseuse aux GC est mal connue mais différents facteurs ont été étudiés. Le facteur le plus important d'hétérogénéité de réponse aux GC, maintenant connu depuis une quinzaine d'années, est la présence dans les tissus cibles d'une isoenzyme : la 11  $\beta$ -hydroxy stéroïde déshydrogénase (11  $\beta$ -HSD), qui catalyse la conversion de l'hormone inactive (la cortisone) en hormone active (le cortisol). La 11 $\beta$ -HSD1 est l'enzyme activatrice et la 11  $\beta$  -HSD2 est l'enzyme inhibitrice. Les GC et l'âge augmentent l'expression de la 11  $\beta$ - HSD 1, expliquant en partie la sensibilité accrue des patients âgés aux GC (41).

De plus, la susceptibilité génétique aux effets osseux induits par les GC peut être expliquée en partie par le polymorphisme d'un seul nucléotide dans le gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes (RGC) (42). En effet, au moins 2 polymorphismes du récepteur aux GC auraient un impact sur les répercussions osseuses des GC : (i) le variant Bcl I du RGC entraînerait plus de fractures et plus de détérioration osseuse (43); (ii) le variant A3669G du RGC serait protecteur des effets néfastes des GC sur l'os indirectement via une diminution de l'incidence de diabète. En effet, le diabète est associé à une qualité osseuse altérée et à une augmentation du risque de fracture de fragilité (44).

### 3.3) Ostéoporose et SC endogène (annexe 6)

Chez les patients présentant un SC endogène, la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose est estimée respectivement entre 60 à 80% et 30 à 65% (16,45,46). Les données sur l'incidence et le type de fracture sont rares et imprécises dues le plus souvent à des études rétrospectives et à des outils d'évaluation variables. Les sites de fracture les plus fréquents sont les vertèbres lombaires et thoraciques, la hanche et le pelvis, souvent après un traumatisme de faible énergie. Une étude danoise rétrospective a comparé les caractéristiques de 42 fractures survenues chez 104 patients avec un SC (68 MC et 28 adénomes cortisoliques), diagnostiqués entre 1985 et 1999, à celles survenues chez 300 contrôles appariés sur l'âge. Les fractures étaient classifiées en fonction de leur survenue après un traumatisme de faible ou de haute énergie. Les patients avec un SC avaient 5 fois plus de fractures après un traumatisme de faible énergie que les contrôles. Le risque de fracture était augmenté (RR : 6.0, 95% CI : 2.1-17.2) pendant les 2 années précédant le diagnostic de SC. Ce surrisque se normalisait après traitement (47). L'incidence et la prévalence des fractures vertébrales diffèrent entre les études car les 2/3 des fractures vertébrales sont asymptomatiques. Une étude italienne prospective, réalisée chez 80 patients avec SC d'étiologies diverses (cf annexe 6), a examiné de façon systématique les fractures vertébrales par des radiographies du rachis lombaire. Il a été mis en évidence des fractures chez 76 % des patients avec SC dont 52 % étaient asymptomatiques. La DMO lombaire et fémorale des patients était significativement plus basse que chez les témoins ( $p < 0.01$ ) (48). Après rémission du SC, l'ostéoporose cortico-induite est réversible mais la récupération de la perte osseuse est progressive, pouvant nécessiter jusqu'à 10 ans pour être complète (16,49). Par ailleurs, la perte osseuse serait plus importante dans les étiologies surrenaliennes que dans les maladies de Cushing. En effet, une étude japonaise a montré chez 42 patients avec SC (19 MC et 23 adénomes cortisoliques) une prévalence plus élevée de l'ostéoporose et des fractures non traumatiques chez les patients avec un SC d'origine surrenalienne versus hypophysaire. Les prévalences de l'ostéoporose et des fractures non traumatiques étaient de 69,6% versus 37,8% et de 26,1% versus 15,8% respectivement (50). L'âge et l'intensité de l'hypercortisolisme étaient comparables dans les 2 groupes. Cependant, les patients atteints de MC avaient des IMC significativement plus élevés, ce qui représente un potentiel biais (un IMC plus élevé, dans une certaine mesure, pouvant être considéré comme un facteur protecteur d'ostéoporose). Une autre étude italienne rétrospective a également rapporté que la DMO lombaire était significativement plus basse chez les patients avec un SC surrenalien ( $0.76 \pm 0.03$  g/cm<sup>2</sup>, T-score :  $-2.78 \pm 0.28$ ) que chez ceux avec une MC ( $0.87 \pm 0.02$  g/cm<sup>2</sup>, T-score :  $-1.74 \pm 0.24$ ) ( $p=0.03$ ). Les patients avec un SC surrenalien ( $n=12$ ) et hypophysaire ( $n=26$ ) étaient comparables pour l'âge, l'IMC, la durée estimée et l'intensité du SC (51). Dans ces 2 travaux, le taux plasmatique de S-DHEA (androgène sécrété par la surrenale) était significativement plus élevé chez les patients atteints d'une MC, ce qui peut laisser imaginer un rôle protecteur de cette hormone chez les patients avec une MC.

La perte osseuse dans l'ostéoporose cortico-induite semble concerner plus l'os trabéculaire que l'os cortical (52). Francucci *et al* ont suggéré que l'os trabéculaire était plus rapidement détruit du fait d'un rythme de remodelage osseux plus intense suite à un ratio surface/volume plus important et à la plus grande sensibilité de l'os trabéculaire que l'os cortical au cortisol (53). Cette atteinte préférentielle de l'os spongieux par le cortisol explique en partie la survenue de fractures alors que les DMO sont significativement plus élevées que dans l'ostéoporose post-ménopausique (13,54). D'autres cas ponctuels décrits dans la littérature illustrent également la survenue de multiples fractures sévères chez des patients avec un SC en l'absence d'ostéoporose densitométrique (55,56). En effet, l'ostéoporose est caractérisée par une quantité et une qualité osseuse altérée, or la DMO évalue très bien la quantité osseuse et non la qualité osseuse. Cela souligne le fait qu'une microarchitecture altérée, indépendamment de la DMO, semble être associée à un plus grand risque de fractures (35). Il paraît donc important de pouvoir évaluer directement cette MAO par un outil fiable : le TBS.

## 4) NOUVEAU MARQUEUR de l'OSTEOPOROSE : le TBS

### 4.1) Définition du TBS

Le TBS est un indice de texture osseuse obtenu à partir de l'analyse des variations de niveau de gris des pixels. Il est calculé à partir de la projection en 2 dimensions (2D) de l'image DEXA du rachis lombaire. Le TBS a été développé par le Docteur Laurent Pothuau à Pessac, au sein de l'INSERM - Hôpital Xavier Arnoz. C'est au cours de son doctorat qu'il a cherché à adapter un outil utilisé en géosciences pour évaluer la microarchitecture de l'os. Il a déposé le brevet sur le TBS en 2002, puis ses recherches l'ont ainsi amené à répondre à la nécessité de disposer d'un outil capable d'évaluer la microarchitecture osseuse en pratique clinique courante. C'est dans ce cadre que la société Medimaps a été créée en 2006 à Pessac. Elle a développé le logiciel et le commercialise depuis 2009. D'abord en France, son utilisation s'est rapidement étendue à l'Europe puis aux Etats-Unis en 2012.

Le logiciel TBS iN Sight (TBS), réalise une analyse de manière automatique des informations de l'image densitométrique du rachis. Cette différence d'amplitude de niveaux de gris est exprimée sous forme d'une image : la trabéculographie (cf annexe 3) et sous forme d'un chiffre : le score TBS. C'est un indice quantitatif, exprimé en unité par millimètre carré. Plus le score est élevé, plus la texture osseuse est homogène reflétant une microarchitecture dense qui devrait être plus résistante à la fracture. Plus le score est faible, plus il y a un appauvrissement du réseau des travées osseuses et donc un risque de fractures augmenté.

Des courbes de normalité du TBS ont été décrites par des études dans la population générale jeune réalisées dans plusieurs ethnies. Dufour *et al.* ont observé l'évolution du TBS en fonction de l'âge chez 5942 femmes caucasiennes âgées de 45 à 85 ans. Ils ont retrouvé une diminution linéaire moyenne de 14,5% du TBS entre 45 et 85 ans, avec une baisse 2 fois plus importante entre 65 et 85 ans (57). Ces résultats ont été confirmés dans de nombreuses études chez les femmes dans différentes ethnies (canadiennes, africaines, japonaises)(58,59). Une courbe de référence a également été établie entre 30 et 90 ans à partir de 368 hommes caucasiens espagnols et ukrainiens. Les auteurs ont également mis en évidence une diminution linéaire du TBS en fonction de l'âge de 13,5 % en moyenne. Cependant, contrairement à la population féminine, la modification de pente après 65 ans n'était pas observée. Il est donc nécessaire d'avoir 2 courbes de référence différentes pour les femmes et les hommes.

Ces études ont permis d'établir 3 catégories diagnostiques en fonction de la valeur absolue de TBS (60):

- TBS supérieur ou égal à 1,310 : normal (ou à faible risque de fracture)
- TBS compris entre 1,23 et 1,310 : partiellement dégradé (ou à risque intermédiaire)
- TBS inférieur ou égal à 1,23 : dégradé (ou à haut risque)

#### 4.1.1) Validation de cet outil

Le gold standard pour l'évaluation directe de la MAO est l'étude histologique de biopsies osseuses de la crête iliaque. Mais cette technique est invasive et ne reflète pas nécessairement l'architecture osseuse sur tous les sites qui se fracturent. D'autres techniques telles que la tomодensitométrie quantitative (QCT), la tomодensitométrie quantitative volumétrique périphérique à haute résolution (HR-pQCT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent d'obtenir des mesures directes ou indirectes de la MAO. La QCT permet d'évaluer la minéralisation osseuse volumétrique et de mesurer ainsi séparément les densités d'os trabéculaire et d'os cortical. Mais cette technique est irradiante et peu accessible en pratique quotidienne. Le TBS a été validé sur plusieurs études par rapport à ces techniques.

Parmi les études réalisées *in vitro*, Muschitz *et al.* ont comparé les résultats de biopsies trans-iliaques avec les valeurs de TBS chez 123 sujets présentant une ostéoporose idiopathique. Une corrélation significative a été rapportée entre le TBS et plusieurs paramètres micro architecturaux (comme la densité de la connectivité des travées osseuses, le nombre de travées)(61). Pothuau *et al.* ont évalué le TBS par rapport à des projections 2 dimensions obtenues à partir d'image 3D de QCT d'os (vertèbres, col fémoral) humain cadavérique. Ils ont rapporté des corrélations positives entre le TBS et la fraction de volume osseux, l'espace trabéculaire et le nombre de travées (62).

*In vivo*, les études comparant le TBS avec la QCT et la pHR-QCT montrent des corrélations entre le TBS et les paramètres de MAO qui varient largement en fonction du site osseux étudié (entre le squelette axial et périphérique), des indices microarchitecturaux considérés et du design de l'étude. Néanmoins, les corrélations sont majoritairement significatives, les plus fortes étant au niveau lombaire (63). Cela souligne le fait que le TBS est bien un reflet indirect de la MAO d'abord parce que la résolution de l'image DEXA est d'un demi millimètre, insuffisant pour appréhender en détail le réseau trabéculaire. Ensuite, le TBS est un index de texture qui capture les paramètres de macroarchitecture osseuse qui est elle-même corrélée à la MAO. (64).

Concernant la reproductibilité du TBS comparée à celle de la DMO évaluée par DEXA, une première étude ne retrouvait pas des résultats probants (reproductibilité du TBS significativement inférieure à celle de la DMO (95% versus 98%),  $p < 0.0012$ ) (65). Cependant, il a été démontré par la suite que la reproductibilité de la DMO et du TBS étaient finalement similaires sur deux ostéodensitomètres ( iDXA et Prodigy) ( $p > 0.10$ ) (66).

Enfin, le TBS n'est pas affecté par les modifications arthrosiques dans la région lombaire, contrairement à la DMO. Dans l'étude de Dufour *et al.*, l'influence de l'arthrose lombaire sur le TBS a été évaluée dans un groupe de 390 sujets âgés de 50 à 88,5 ans (57). Ceux-ci ont été divisés en 2 groupes selon la présence (n=141) ou l'absence (n=249) d'arthrose lombaire. La DMO lombaire était significativement plus élevée dans le groupe avec arthrose (+19%) alors qu'aucune différence

significative n'a été trouvée pour le score TBS. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude chez 1254 femmes, même en cas d'arthrose évoluée (67).

#### **4.1.2) Intérêt du TBS pour l'évaluation du risque de fracture**

Plusieurs études ont montré un intérêt du TBS indépendamment de la DMO pour prédire le risque de fractures. Parmi les 7 études prospectives menées à ce jour, les résultats sont comparables : les personnes présentant des fractures ont une DMO et un TBS plus faibles que les patients non fracturés. Ces deux outils sont donc prédictifs de fracture, ils se potentialisent entre eux : l'utilisation combinée de la DMO et du TBS est meilleure que la DMO ou le TBS seul pour évaluer le risque fracturaire (68). Pour exemple, l'étude canadienne Manitoba qui est la plus large cohorte ayant observé la DMO et le TBS chez 29 407 femmes de plus de 50 ans pendant 5 ans. Ils ont noté la survenue de 1668 fractures majeures ostéoporotiques (439 vertébrales et 293 fractures fémorales). La DMO rachidienne et le TBS étaient prédictifs de la survenue de fractures (HR : 1.72 (1,55-1,91) et HR : 1,45 (1,32 ;1,58) respectivement) (69).

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré une meilleure performance du FRAX incluant le TBS que le FRAX seul pour prédire le risque de fracture à 10 ans. Une étude japonaise a analysé chez 2012 hommes âgés de plus de 65 ans la combinaison TBS + FRAX au FRAX seul. Lors du suivi, les participants ayant présenté des fractures avaient un TBS significativement inférieur ( $p = 0.0015$ ) et un score de FRAX plus élevé que les patients non fracturés. L'association du score TBS + FRAX en comparaison au FRAX seul était nettement plus performant pour prédire le risque de fracture ( $p = 0.0362$ ).

#### **4.1.3) Limites de cet outil**

Comme tous les outils utilisés pour évaluer une pathologie clinique, le TBS comporte des limites à la fois cliniques et techniques. L'impact du bruit de l'image obtenu par DEXA doit être considéré. Wiezenrieth *et al.* ont démontré que l'ajout de « bruit » aux images DEXA réduit le score TBS, indépendamment de la taille du pixel (70). Pour éviter de produire des faux résultats de TBS, les densitomètres doivent être correctement calibrés et l'ajout de bruits parasites doit être évité (par exemple par les vieux tubes à rayons X).

En 2016, Mazzetti *et al.* ont étudié le rapport entre le TBS et l'IMC chez 2730 patients, participant à l'étude canadienne multicentrique sur l'ostéoporose. Ils ont retrouvé une corrélation négative significative entre le TBS et l'IMC (pour les hommes,  $r = -0.36$ ,  $p < 0.0001$  et pour les femmes,  $r = -0.33$ ,  $p < 0.0001$ ) (71). D'autres études ont confirmé que l'augmentation de l'épaisseur des tissus mous entraînait une diminution de valeur du TBS (72). Bien que le TBS soit ajusté sur l'IMC (indice utilisé

pour approcher l'épaisseur de tissus mous abdominale), il existe des limitations pour cette approche. La valeur de TBS calculée n'est donc fiable que chez les patients dont l'IMC est compris entre 15 et 37 kg/m<sup>2</sup> (64).

Par ailleurs, il n'existe pas de référence normative reconnue comme fiable avant 25 ans. Une des raisons expliquant l'absence de courbe de référence avant 25 ans est le fait que le pic de masse osseuse peut aller jusqu'à 25 ans.

## **4.2) Évaluation de la microarchitecture / TBS et QCT, intérêt par rapport à la DMO**

### ***4.2.1) Etat des lieux dans la corticothérapie exogène***

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le traitement par GC dans les maladies de système est responsable de 25 % des causes d'ostéoporose secondaire. Cinquante pour cent de ces patients présenteront une ou plusieurs fractures durant leur suivi. La DMO ne paraît pas suffisante pour expliquer le risque fracturaire chez ces patients. Plusieurs équipes se sont donc intéressées au TBS comme potentiel marqueur d'ostéoporose dans cette population.

Colson *et al.* (73) ont étudié de manière transversale les valeurs du TBS chez 136 patientes traitées par GC, âgées de 45 à 80 ans. Toutes les patientes ont été traitées avec une dose de GC équivalente à au moins 5 mg de prednisolone par jour pendant une ou plusieurs années. Les patientes traitées par GC présentaient une importante diminution du TBS (de 4%) par rapport aux sujets sains appariés à l'âge ( $p < 0.0001$ ), alors qu'aucun changement significatif des résultats de la DMO n'était observé. Une réduction du TBS était par contre manifeste quel que soit le niveau de la DMO, avec une baisse significative de 5.7% et 2.9% chez les femmes atteintes d'une ostéoporose ou ostéopénie respectivement. Enfin, la diminution du TBS était d'autant plus marquée en fonction de la présence, de la localisation et du nombre de fractures.

En 2015, Paggiosi *et al.* (74) ont évalué la capacité du TBS à discriminer les femmes de plus de 55 ans en bonne santé ( $n=279$ ) des femmes qui prenaient de la prednisone ( $>5\text{mg/jour}$ ) depuis plus de 3 mois ( $n=64$ ) et de celles naïves de traitement par GC qui avaient présenté une fracture récente (dans les 6 derniers mois) (poignet ( $n=46$ ), humérus proximal ( $n=37$ ), vertébrale ( $n=30$ ) ou col fémoral ( $n=28$ )). La DMO et le TBS étaient significativement plus faibles chez les femmes ayant présenté une fracture que chez les témoins (Z-score DMO (-1.38 à -0.34) versus (-0.1 à 0.1),  $p < 0.001$  et Z-score TBS (-1.04 à -0.38) versus (-0.1 à 0.1),  $p < 0.001$ ). Par contre, seul le TBS était significativement diminué chez les patientes traitées par GC par rapport au groupe contrôle (Z-score TBS = -0.80 IC 95% (-1.09 ; -0.51),  $p=0.0004$ ).

La même année, Leib et Wiezenrieth (75) ont évalué dans une étude rétrospective transversale l'impact des GC administrés (>5mg/jour pendant plus de 3 mois) sur la DMO du rachis lombaire et le TBS chez 416 hommes et femmes âgés de 40 ans et plus. La population contrôle comptait 1104 témoins appariés sur le sexe, l'âge et le BMI. Les patients traités par GC présentaient une diminution significative du TBS (1.267 versus 1.298,  $p<0.001$ ) comparés aux témoins alors qu'aucune différence n'était notée pour la DMO ( $p=0.88$ ). Cette baisse du TBS était encore plus prononcée lorsque les fractures étaient prises en compte (1.222 versus 1.298,  $p<0.001$ ). Une influence du sexe sur le score TBS a été notée avec une diminution du score TBS semblant plus marquée chez les hommes traités par GC.

Très récemment, Chuang *et al.* (76) ont comparé l'évolution de la DMO et du TBS chez 30 patientes taiwanaises traitées par GC versus 16 patientes témoins. Les patientes, âgées entre 40 et 89 ans, ont toutes bénéficié de deux évaluations densitométriques entre 12 et 24 mois d'intervalle permettant une analyse longitudinale. Dans le groupe traité, il y avait une diminution significative du TBS de 5.93 % ( $p<0.001$ ) et de la DMO rachidienne de 3.43% ( $p=0.004$ ) mais aucune évolution significative n'était retrouvée au niveau de la DMO fémorale. Dans le groupe témoin, aucune modification significative du TBS et de la DMO rachidienne ou fémorale n'était observée sur une période de 1 à 2 ans. Cette étude présente plusieurs limites. Outre son design rétrospectif, le groupe témoin a un âge moyen et un nombre de fractures en baseline significativement plus élevés que le groupe traité. De plus, la dose journalière ou cumulée de GC n'est pas rapportée. Néanmoins il s'agit de la première et seule étude rapportant des données longitudinales sur le TBS et la DMO chez des femmes traitées par GC. On retient que la variation du TBS paraît plus importante que celle de la DMO lombaire (- 5,93% versus -3,43%) et qu'il n'est pas mis en évidence de variation de la DMO fémorale après 1 à 2 ans de traitement par GC.

Ces études montrent que les GC entraînent une détérioration de la MAO révélée par le TBS, avec un effet variable sur la DMO du rachis et aucun effet au niveau de la DMO fémorale. Le TBS a donc un intérêt spécifique par rapport à la DMO pour l'évaluation de l'ostéoporose cortico-induite.

#### **4.2.2) Etat des lieux de l'évaluation du TBS dans le SC endogène**

En 2015, Belaya *et al.* (77) ont étudié les facteurs de risque de fracture et les valeurs de TBS chez 182 patients atteints d'un syndrome de Cushing endogène actif (83% de MC, 5% d'adénome cortisolique et 11.5% avec sécrétion ectopique d'ACTH). La moyenne d'âge de la population étant de 37,8 ans, les valeurs de DMO ont été présentées sous forme de Z-score, c'est-à-dire en déviation standard par rapport à la moyenne attendue pour l'âge (Z-score  $\leq -2$  : DMO en dessous de la valeur attendue pour l'âge, Z-score  $> -2$  : DMO normale pour l'âge). Quarante-vingt-un patients (44.5%) ont présenté une fracture (vertébrale dans 75% des cas), il s'agissait le plus souvent d'hommes (66.7% versus 40.5%,  $p=0.004$ ) et ceux-ci présentaient des CLU des 24 heures plus élevés que les femmes (3849

nmol/24h versus 2052 nmol/24h,  $p < 0.001$ ), comme cela a déjà été décrit dans la littérature (78). Au niveau des paramètres osseux, 49 % des patients avaient un score de TBS dégradé ( $TBS < 1.20$ ) et 34% partiellement dégradé (entre 1.20 et 1.35) alors que seulement 44% des patients présentaient un Z-score DMO rachis inférieur à -2. Les patients suivis pour un SC actif ont donc plus fréquemment un score TBS altéré qu'une diminution de la DMO. Enfin, après analyse multivariée, le seul facteur prédictif de fracture dans cette cohorte était le taux de CLU ( $p=0.001$ ) avec une augmentation de 4.1 % de risque de fracture à chaque augmentation de 100 nmol/24h de CLU. Les autres facteurs étudiés étaient l'âge, le genre, la DMO du rachis, le TBS et le BMI. Ni la DMO du rachis ni le TBS n'étaient prédictifs de fracture dans cette étude.

Très peu d'études sont disponibles concernant l'évolution du TBS dans la maladie de Cushing. En 2012, Koumakis *et al.* (79) ont examiné les effets de la rémission de la MC sur la DMO et sur la MAO estimée par le TBS chez 11 patients atteints d'une maladie de Cushing (6 femmes et 5 hommes, âge moyen de 40 ans, IMC moyen de 28 kg/m<sup>2</sup>, CLU moyen avant traitement de 957 µg/24h). Dix patients ont bénéficié d'une chirurgie transsphénoïdale de l'hypophyse et un a été traité médicalement. Tous les patients ont normalisé leur CLU après traitement. Un accroissement de la DMO et du TBS, respectivement de 3.7 % et 7.3 % a été observé après un an, et de 7.9% et 13.5% après deux ans. La DMO et le TBS n'étaient pas significativement corrélés l'un à l'autre avant ou après traitement suggérant que l'hypercortisolisme est plutôt responsable d'altération osseuse qualitative que quantitative. Il s'agit de la première et seule étude à ce jour qui montre une amélioration de l'état osseux à la fois sur la DMO du rachis lombaire et le TBS dans la maladie de Cushing traitée.

Par ailleurs, peu de travaux cliniques ont été menés sur la survenue de fractures vertébrales dans le cadre d'un hypercortisolisme subclinique. Les conclusions de ces études sont toutes concordantes : l'incidence et la prévalence des fractures vertébrales sont accrues dans cette pathologie (80–82). De plus, Chiodini *et al.* avaient déjà retrouvé une détérioration de la qualité osseuse, mesurée par l'index de déformation rachidienne (SPI : spinal deformity index), soutenant l'hypothèse qu'une qualité osseuse réduite est retrouvée dans l'hypercortisolisme subclinique de même que dans l'hypercortisolisme patent. Peu d'études à ce jour ont évalué l'apport du TBS dans cette pathologie.

Eller-Vainicher *et al.* (83) ont analysé le score TBS et la DMO chez 102 patients présentant un incidentalome surrénalien et chez 70 patients témoins appariés selon l'âge, l'IMC et le genre. L'hypercortisolisme infraclinique était retenu si 2 des critères suivants étaient remplis : CLU >70 µg/24h, cortisol à 8 heures après 1 mg de dexaméthasone la veille au soir > 82.8 nmol/l et/ou ACTH < 10 pg/ml. Le nombre de patients ayant un CLU pathologique n'était pas précisé. Trente-quatre patients ont ainsi été identifiés avec un hypercortisolisme infraclinique. Dans ce groupe, la DMO rachidienne, fémorale et le TBS étaient significativement plus altérés que dans le groupe incidentalome sans hypercortisolisme et que dans le groupe témoin (83):

	Z-score rachis	Z-score fémoral	Z-score TBS
ACIC (n= 34)	-0.31 +/-1.17	-0.29 +/- 0.91	-3.18 +/- 1.21
Incidentalomes non sécrétants (n=68)	0.31 +/-1.42	0.19 +/- 0.97	-1.7 +/- 1.54
Témoins (n=70)	0.42 +/-1.52	0.14 +/- 0.76	1.19 +/- 0.99

La différence entre les groupes était plus marquée avec le marqueur TBS ( $p < 0,0001$  entre ACIC et non sécrétants et entre ACIC et contrôles) qu'avec la DMO ( $p < 0.05$  entre ACIC et non sécrétants et  $p=0.02$  entre ACIC et contrôles).

Guglielmi *et al.* (84) ont mesuré la DMO et le TBS chez 41 femmes italiennes (âge moyen de 61 ans) qui présentaient un incidentalome surrénalien. Vingt-sept pour cent avaient un hypercortisolisme infraclinique. La moyenne des T-scores de la DMO-rachis et fémorale étaient respectivement de -1.49 et -0.65. Comparé aux valeurs de TBS de référence rapportée à l'âge, le TBS était significativement diminué chez les patientes ( $p < 0.002$ ) et d'autant plus en cas d'hypocortisolisme infraclinique associé ( $p < 0.001$ ). Par contre, les valeurs de DMO rachidienne des patientes comparées aux valeurs de référence dans une population jeune (T-score) n'étaient pas différentes. Les valeurs de DMO dans le groupe hypercortisolisme subclinique n'étaient pas rapportées. Ces données suggèrent donc que l'altération de la microarchitecture osseuse rachidienne chez les patientes avec un incidentalome surrénalien devrait être recherchée par le TBS.

## Résumé de l'introduction

Le TBS est aujourd'hui un outil validé et reproductible d'évaluation indirecte de la microarchitecture osseuse dans l'ostéoporose primitive. Il semble apporter une valeur ajoutée à la DMO et aux autres facteurs cliniques pour l'estimation du risque fracturaire.

Chez les patients traités par une corticothérapie exogène, les quelques études réalisées ont montré que le TBS peut être altéré alors que la DMO est normale. Il existerait donc un intérêt spécifique à utiliser le TBS pour l'évaluation de l'ostéoporose cortico-induite et du risque fracturaire.

Chez les patients avec un SC endogène, 2 études seulement ont été menées. La première a montré que l'intensité de l'hypercortisolisme était le seul facteur prédictif de fracture et que le TBS était plus altéré que la DMO. La deuxième n'existe que sous forme d'abstract et semble en faveur d'une augmentation de la DMO rachidienne et du TBS après rémission de la MC.

Très peu d'études ont été réalisées chez les patients avec un incidentalome surrénalien. Celles-ci suggèrent également l'intérêt de l'étude du TBS du fait d'une atteinte plus marquée de la microarchitecture osseuse que de la quantité osseuse, à l'instar de l'hypercortisolisme patent.

En dehors de leur rareté, les études dans l'hypercortisolisme endogène souffrent de carences : le TBS et la DMO n'ont pas été comparés précisément notamment en fonction de l'étiologie de l'hypercortisolisme patent. Concernant l'étude de suivi de l'évolution du TBS, celle-ci ne concerne qu'onze patients, atteints de MC et même s'il existe une amélioration de la DMO et du TBS en pourcentage d'augmentation, on ne sait pas si cette récupération osseuse est statistiquement significative.

A ce stade encore préliminaire des connaissances, l'objectif de notre travail est d'apporter notre contribution en :

- 1) Comparant l'altération du TBS et de la DMO dans une large cohorte de patients atteints de syndrome Cushing
- 2) Evaluant si l'altération du TBS et de la DMO varie selon l'étiologie du SC ou l'intensité de l'hypercortisolisme
- 3) Comparant l'évolution du TBS à celle de la DMO après rémission du SC
- 4) Evaluant l'altération du TBS et de la DMO dans les incidentalomes surrénaliens non sécrétants ou présentant une autonomie sécrétoire

# MATERIEL ET METHODES

## 1) Objectifs

Les objectifs de notre étude concernent d'une part l'hypercortisolisme patent et d'autre part l'hypercortisolisme à minima des incidentalomes surrenaliens. Notre objectif global est de comparer, dans ces situations pathologiques, l'altération de 2 marqueurs de l'état osseux que sont le TBS et la DMO. Nous émettons notamment l'hypothèse que l'altération du TBS soit dissociée de celle de la DMO. Le TBS serait prématurément altéré chez les patients en hypercortisolisme patent et à minima comparativement aux mesures de la DMO qui reste le gold standard.

Dans l'hypercortisolisme patent, nos objectifs sont :

- d'étudier l'altération du TBS et de la DMO en les comparant aux valeurs de référence et à un groupe témoin
- de comparer les valeurs du TBS et de la DMO selon l'étiologie et selon l'intensité de l'hypercortisolisme.
- de comparer l'évolution des mesures de DMO et de TBS après rémission du syndrome de Cushing (étude longitudinale)

Dans l'hypercortisolisme à minima, nos objectifs sont :

- de comparer les valeurs du TBS et de la DMO des patients avec un hypercortisolisme à minima par rapport à celles des patients avec un adénome non sécrétant.
- de comparer l'évolution des mesures de DMO et de TBS après rémission ou non de l'hypercortisolisme à minima (étude longitudinale).

## 2) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service d'endocrinologie et de médecine nucléaire à l'hôpital Haut-Lévêque du CHU de Bordeaux.

### 3) Population

Grâce à une recherche PMSI, nous avons obtenu les données de tous les patients suivis pour un syndrome de Cushing (au diagnostic de leur maladie ou au cours de leur prise en charge) entre 2006 et 2017. Les mots-clés pour la recherche PMSI étaient les suivants : adénomes non sécrétants, incidentalomes, maladie de Cushing, hypercortisolisme par sécrétion ectopique d'ACTH, hypertrophie macronodulaire des surrénales, corticosurrénalome bénin et autres syndromes de Cushing. Nous avons ainsi récolté les données de 468 patients avec SC. Seuls 146 avaient bénéficié d'au moins une DMO avec calcul du TBS possible dans notre hôpital. Soixante-dix étaient en hypercortisolisme lors de la 1<sup>ère</sup> DMO. Egalement à partir de la base PMSI, nous avons 110 patients présentant un adénome non sécrétant sur la période de 2006 à 2017, dont 18 avaient bénéficié d'une DEXA. Enfin nous avons 39 patients avec un Adénome Cortisolique Infraclinique (ACIC) qui avaient eu une évaluation ostéodensitométrique, soit au total 127 patients pour l'étude transversale.

A partir de notre population, nous avons réalisé 2 études :

- Une étude transversale au moment de la 1<sup>ère</sup> DEXA des patients présentant un hypercortisolisme patent ou un hypercortisolisme à minima.
- Une étude longitudinale chez les patients en eucortisolisme ou en insuffisance corticotrope après traitement et ayant bénéficié d'au moins une ostéodensitométrie pendant les 5 années suivant la rémission du SC. Les délais entre les DEXA étant très variables selon les patients (7 mois à 5 ans), nous avons décidé d'étudier d'une part les patients ayant eu une réévaluation dans les 2 premières années et d'autre part ceux ayant eu une réévaluation entre 2 et 4 ans après rémission du SC. Une étude longitudinale a également été réalisée chez les patients avec un hypercortisolisme à minima en fonction de leur statut opéré ou non opéré.

#### 3.1) Critères d'inclusion

##### *3.1.1) Pour l'étude transversale, 4 groupes de patients ont été constitués*

1) Groupe 1 : patients avec un SC patent défini par :  $CLU > 1.5 \text{ ULN}$ , cortisol à minuit  $> 250 \text{ nmol/l}$ , freinage minute pathologique (cortisol à 8 heures  $> 50 \text{ nmol/l}$  après 1 mg de dexaméthasone à minuit la veille). Ils présentaient une des étiologies suivantes : maladie de Cushing (MC), hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HMNB) et sécrétion paranéoplasique d'ACTH (SPN).

2) Groupe 2 : patients avec un hypercortisolisme à minima lié à un incidentalome surrénalien (ACIC), diagnostic retenu si 2 des 3 critères suivants étaient remplis : freinage minute pathologique

(cortisol à 8 heures >50 nmol/l après 1 mg de dexaméthasone à minuit la veille), CLU entre 1 et 1,5 ULN et ACTH < 10 pg/ml, avec le critère obligatoire de la non freination.

3) 2 groupes témoins :

- Groupe 3 : patients avec un Adénome Non Sécrétant (ANS) où toutes les explorations biochimiques du cortisol étaient normales.
- Groupe 4 : patients obèses opérés par chirurgie bariatrique (CHIRBAR) : 33 patients ont bénéficié d'une chirurgie de type By Pass et 10 d'une chirurgie de type sleeve. Leur évaluation ostéodensitométrique avait lieu au moins 1 an et demi après leur chirurgie.

Tous les patients devaient avoir bénéficié :

- d'une évaluation ostéodensitométrique avec DMO et score TBS couplé
- d'une évaluation clinique et biologique à +/-1 mois de la date de DMO/TBS

### ***3.1.2) Pour l'étude longitudinale, chaque patient devait***

- avoir bénéficié d'au moins une deuxième évaluation ostéodensitométrique avec évaluation TBS.
- être en eucortisolisme ou insuffisance corticotrope substituée par hydrocortisone (entre 20 et 30 mg/jour) soit en rémission de leur SC.

## **3.2) Critères d'exclusion**

- IMC > 37 kg/m<sup>2</sup> car au-delà, la reproductibilité de la mesure TBS est mauvaise et la variabilité entre 2 mesures pour la même personne est trop grande pour être fiable (64)
- Prise d'un traitement anti-ostéoporotique (biphosphonates, téraparatide, SERM) biaisant l'interprétation du TBS et de la DMO avant l'inclusion ou pendant le suivi. Par contre, la supplémentation vitamino-calcique était tolérée.
- Age inférieur à 25 ans car il n'existe pas de référence normative reconnue comme fiable avant 25 ans. (Une des raisons expliquant l'absence de courbe de référence avant 25 ans est le pic de masse osseuse pouvant aller jusqu'à 25 ans).
- Patients en eucorticisme ou insuffisance lors de la 1<sup>ère</sup> DMO pour les patients du groupe SC patent.
- Hypercorticisme lors de la 2<sup>ème</sup> DMO.
- Patient chez qui le TBS n'était pas évaluable sur leur DMO.

## 4) Méthodes

### 4.1) Données cliniques

Les facteurs suivants pouvant avoir une influence sur les valeurs de DMO et du TBS ont été recueillis :

- La date de naissance et l'âge
- Le sexe
- L'indice de masse corporelle (IMC en gramme par centimètre carré)
- Le statut de la maladie (en fonction des données de suivi clinique et biologique) à l'inclusion et lors des évaluations suivantes :
  - Hypercortisolisme (HY) (uniquement à l'inclusion) : patients classés en sous-groupes selon l'étiologie du syndrome de Cushing puis selon l'intensité de l'hypercortisolisme (en fonction du CLU : <2 ULN, 2-5 ULN, >5ULN)
  - Eucortisolisme (EU) : rémission du syndrome de Cushing après chirurgie, sans insuffisance corticotrope associée
  - Insuffisance corticotrope (IC) : supplémentation par hydrocortisone (posologie et durée de traitement variable) après prise en charge chirurgicale

### 4.2) Données biologiques

Les explorations hormonales nécessaires pour définir le statut sécrétoire cortisolique des patients ont été rapportées. Elles ont toutes été réalisées dans le même laboratoire d'hormonologie à l'hôpital Haut-Lévêque. Elles comprenaient :

- Le Cortisol Libre Urinaire des 24 heures (CLU) en  $\mu\text{g}/24$  heures, exprimé en multiple de la limite supérieure de la normale du laboratoire, ULN (Upper limit Normal) (norme du CLU entre 20 et 90  $\mu\text{g}/24\text{h}$  en 2011 puis entre 10 et 60  $\mu\text{g}/24$  heures en 2013).
- Le cortisol à 8 heures en nmol/l après freinage minute à la dexaméthasone
- Le cortisol à minuit en nmol/l

### 4.3) Données densitométriques

La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par une ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) chez tous les patients inclus avec un seul et même

ostéodensitomètre utilisé depuis 2006 : iDXA (GE-Lunar), dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Haut-Levêque. La DMO était mesurée sur les 2 sites anatomiques standards : le rachis lombaire (L2-L4) et le col fémoral (moyenne des 2 côtés). Les valeurs individuelles de DMO étaient exprimées en valeur absolue de mesure de densité surfacique minérale osseuse (g/cm<sup>2</sup>) et en Dérivation Standard (DS) (T-scores = par rapport au pic de masse osseuse pour une personne entre 25 et 40 ans de même sexe et de même ethnie, Z-scores = par rapport aux sujets de référence de même âge, sexe et ethnie). Les fractures vertébrales étaient exclues des mesures au niveau du rachis lombaire.

#### **4.4) TBS**

Les scores TBS ont été calculés rétrospectivement chez tous les patients qui avaient eu une mesure de la DMO au niveau du rachis lombaire (antéropostérieur) par DEXA via le logiciel TBS insight (v2.1, Medimaps ®, France). La moyenne des valeurs obtenues des vertèbres L2 à L4 a été calculée. Les zones fracturaires vertébrales ont également été exclues. Les scores de TBS sont exprimés en valeur absolue pour la majorité des analyses car il n'existe pas de valeur seuil validée pour estimer le risque fracturaire par rapport à la population de référence (comme le T-score de la DMO). Nous les avons exprimés en T-score (DS) (par rapport au pic de masse osseuse pour une personne entre 25 et 40 ans) uniquement pour pouvoir les comparer aux T-score des DMO.

### **5) Analyse statistique**

Notre population d'étude a été décrite par l'estimation des moyennes et des écarts-types pour les variables quantitatives qui avaient une distribution normale (âge, IMC, TBS, DMO) et par l'estimation des médianes et des intervalles interquartiles (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles) pour les variables quantitatives qui n'avaient pas une distribution normale (CLU, freinage minute et cortisol à minuit). Les courbes d'évolutions ont également été utilisées pour décrire les marqueurs osseux (TBS, DMO rachis et col). Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Notre analyse a été réalisée en deux parties distinctes. Dans une première partie, l'analyse de la variance (test ANOVA) a été utilisée pour la comparaison des moyennes de plusieurs échantillons indépendants (plus de deux) et le test de student pour la comparaison des moyennes de deux échantillons indépendants. Le test de chi-2 a été réalisé pour la comparaison des variables qualitatives. Nous avons réalisé un test de chi-2 de Mc Nemar afin d'apprécier les différences de classements de TBS et de DMO chez un même patient. Dans l'étude de suivi (longitudinale), la comparaison des marqueurs chez un même patient entre deux DEXA a été réalisée par un test de Wilcoxon pour séries appariées. La comparaison des variations moyennes entre deux DEXA après la rémission a également été réalisée par un test de student.

# RESULTATS

## 1) Description de la population

### 1.1) Population impliquée pour l'étude transversale

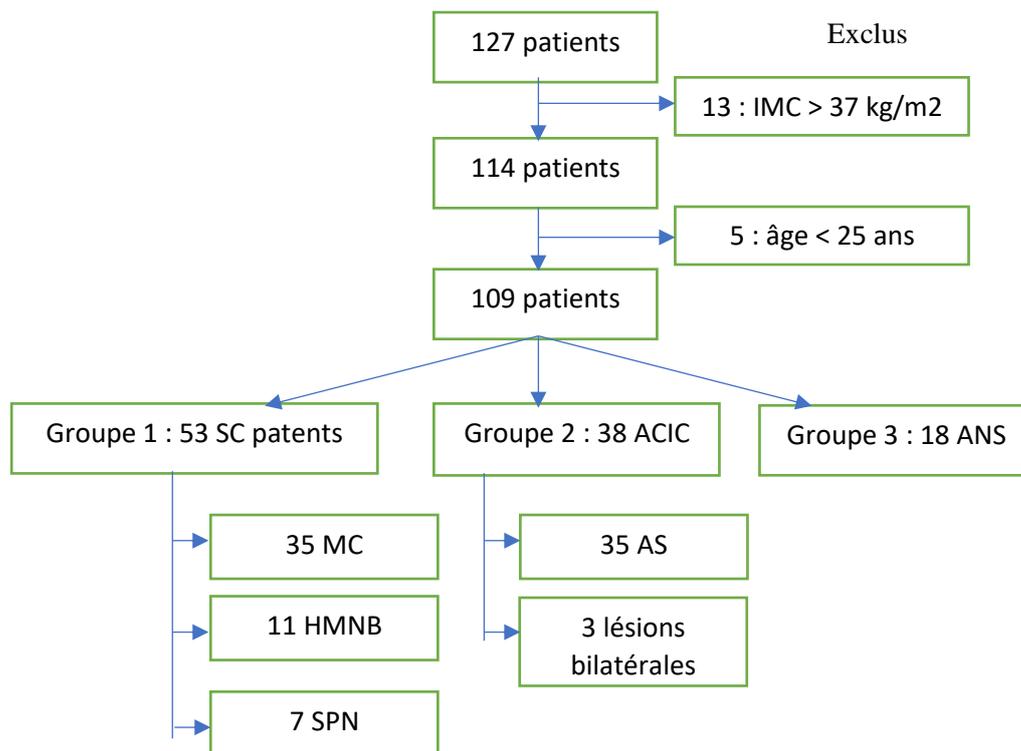


Figure 1 : diagramme de flux

\*SC : Syndrome de Cushing, ACIC adénome Cortisolique infraclinique, ANS : Adénome Non sécrétant, MC : Maladie de Cushing, HMNB : Hyperplasie Macronodulaire Bilatérale, SPN : Sécrétion Paranéoplasique, AS : adénome surrénalien

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec un hypercortisolisme patent sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec un hypercortisolisme patent**

Caractéristiques	(unités)	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Moyenne (DS)/ Médiane [IQ]
Age	(Années)	53		49,98 (12,72)
IMC	(Kg/m <sup>2</sup> )	53		27,03 (4,43)
CLU	(ULN*)	52		2,48 [1,61 - 7,44]
Freinage min	(nmol/l)	30		308 [200,00 - 476,00]
F0	(nmol/l)	50		455,50 [367,00 - 693,00]
SEXE	<b>Hommes</b>	11	20,75	
	<b>Femmes</b>	42	79,25	
	<b>HMNB</b>	11	20,75	
ETIOLOGIE	<b>MC</b>	35	66,04	
	<b>SPN</b>	7	13,21	
	<b>&lt;2 ULN</b>	19	35,85	
CLU	<b>2-5 ULN</b>	18	33,96	
	<b>&gt;5 ULN</b>	16	30,19	

\* ULN : Upper Limit Normal (nombre de fois la normale supérieure)

## 1.2) Population témoin « CHIRBAR » (chirurgie bariatrique)

Les caractéristiques cliniques des patients du groupe témoin " CHIRBAR" sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques du groupe témoin « chirurgie bariatrique »**

Caractéristiques, n= 43	Moyenne (DS)
Age (années)	45,1 (10,4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,6 (3,8)
Sexe ratio (n) : femmes/ hommes	32/11
Technique chirurgicale (n): By pass/sleeve	33/10

## 2) ETUDE TRANSVERSALE DANS L'HYPERCORTISOLISME PATENT

### 2.1) Comparaison aux valeurs de référence des valeurs du TBS et de la DMO des patients présentant un hypercortisolisme patent

Les moyennes de TBS et de la DMO des patients à l'inclusion sont notifiées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Données de TBS et de DMO de notre population en hypercortisolisme patent à l'inclusion**

Population en hypercortisolisme patent, n=53	Moyenne (DS)
TBS	1,26 (0,12)
T-score TBS	-2,2 (1,2)
DMO rachis (g/cm <sup>2</sup> )	1,04 (0,16)
T-score DMO rachis	-1,2 (1,3)
DMO col (g/cm <sup>2</sup> )	0,82 (0,30)
T-score DMO col	-1,0 (0,96)

Le TBS moyen de notre échantillon est de 1,26 (0,12) traduisant que notre population présente globalement une « microarchitecture partiellement dégradée » avec un T-score de TBS de -2,2 (1,2). Les valeurs de T-score de la DMO du rachis et du col (-1,2 (1,3) et -1,0 (0,96) respectivement) traduisent une ostéopénie rachidienne et fémorale.

### 2.2) Etude de l'altération osseuse : comparaison de l'évaluation de la DMO du rachis, de la DMO du col et du TBS

#### 2.2.1) *Comparaison de l'altération osseuse entre le rachis et le col fémoral*

Nous cherchons si l'intensité d'altération de la DMO rachidienne est différente de celle de la DMO fémorale selon les classes qualitatives (normale/ostéopénie/ostéoporose) chez les patients avec un hypercortisolisme patent. Cette analyse est répétée dans le groupe particulier des MC.

### 2.2.1.1) Dans le groupe hypercortisolisme patent

DMO Rachis	Normal	Normal	Dégradé	Dégradé	P-value
DMO Col	Normal	Dégradé	Normal	Dégradé	
Effectif (n)	41	0	10	2	0,0016
(%)	77,36%	0,00%	18,87%	3,77%	

Normal = normal ou ostéopénique  
Dégradé = ostéoporose

Un plus grand nombre de patients ont une ostéoporose rachidienne isolée (sans ostéoporose fémorale associée) que l'inverse (10 versus 0,  $p=0.0016$ ). La DMO du rachis met donc en évidence plus de cas d'altération osseuse « majeure » que ne le fait la DMO du col chez les patients avec un hypercortisolisme patent.

### 2.2.1.2) Dans le groupe MC

DMO Rachis	Normal	Normal	Dégradé	Dégradé	P-value
DMO Col	Normal	Dégradé	Normal	Dégradé	
Effectif (n)	30	0	3	2	0,0833
(%)	85,7%	0,0%	8,6%	5,7%	

Normal = normal ou ostéopénique  
Dégradé = ostéoporose

On constate une tendance à l'augmentation du nombre de patients avec ostéoporose rachidienne isolée dans le groupe MC versus ceux avec ostéoporose fémorale isolée ( $p=0.0833$ ).

## 2.2.2) Comparaison de l'altération osseuse évaluée par le TBS versus la DMO du rachis

Nous cherchons si l'intensité d'altération du TBS est différente de celle de la DMO rachidienne selon les classes qualitatives (normal/partiellement dégradé/dégradé pour le TBS et normale/ostéopénie/ostéoporose pour la DMO du rachis) chez les patients avec un hypercortisolisme patent. Cette analyse est répétée dans le groupe particulier des MC.

### 2.2.2.1) Dans le groupe hypercortisolisme patent

TBS	Normal	Normal	Dégradé	Dégradé	P-value
DMO Rachis	Normal	Dégradé	Normal	Dégradé	
Effectif (n)	25	5	15	8	0,0253
(%)	49,1%	9,4%	28,3%	13,2%	

TBS : Normal = normal ou partiellement dégradé ; Dégradé = dégradé  
DMO rachis : Normal = normal ou ostéopénique ; Dégradé = ostéoporose

Un plus grand nombre de patients ont un TBS dégradé de manière isolée (sans ostéoporose rachidienne) que l'inverse (15 versus 5,  $p=0.0253$ ). Le TBS met donc en évidence plus de cas d'altération osseuse « majeure » que ne le fait la DMO du rachis chez les patients avec un hypercortisolisme patent.

Vingt-huit pour cent des patients avec un hypercortisolisme patent présentent donc une altération majeure isolée du TBS. Nous avons ensuite comparé les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients à celles des patients dans les autres groupes.

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients classés en fonction de leur statut TBS et DMO**

TBS DMO rachis	Normal Normal	Normal Dégradé	Dégradé Normal	Dégradé Dégradé	P-value
n (%)	25 (47,2%)	5 (9,4%)	15 (28,3%)	8 (15,1%)	
<b>Age</b> Moyenne (DS)	47,52 (12,66)	47,83 (16,35)	52,71 (9,93)	53,88 (15,65)	0.483
<b>IMC</b> Moyenne (DS)	26,61 (5,19)	24,17 (2,56)	28,96 (3,03)	26,49 (4,10)	0.152
<b>CLU</b> Médiane [Q]	2,24 [1,63 ;5,89]	1,5 [1,5 ;7,4]	3,05 [1,80 ;8,40]	2,44 [1,88 ;18,71]	0.432
<b>Hommes n</b>	2	1	6	2	
<b>Femmes n</b>	23	4	9	6	

TBS DMO rachis	Normal Normal	Normal Dégradé	Dégradé Normal	Dégradé Dégradé
<b>HMNB</b>	5 (20.00)	2 (40.00)	1 (6.67)	3 (37.50)
<b>MC</b>	19 (76.00)	2 (40.00)	11 (73.33)	3 (37.50)
<b>SPN</b>	1 (4.00)	1 (20.00)	3 (20.00)	2 (25.00)

Aucune différence significative concernant l'âge, l'IMC et l'intensité de l'hypercortisolisme n'est mise en évidence entre ces 4 groupes de patients. Le test de CHI-2 n'est pas réalisable pour comparer la répartition hommes/femmes entre les groupes.

#### 2.2.2.2) Dans le groupe MC

TBS DMO Rachis	Normal Normal	Normal Dégradé	Dégradé Normal	Dégradé Dégradé	P-value
Effectif (n)	19	2	11	3	
(%)	54,3%	5,7%	31,4%	8,6%	0,0126

TBS : Normal = normal ou partiellement dégradé ; Dégradé = dégradé

DMO rachis : Normal = normal ou ostéopénique ; Dégradé = ostéoporose

Un plus grand nombre de patients ont un TBS dégradé de manière isolée (sans ostéoporose rachidienne) que l'inverse (11 versus 2,  $p=0.0126$ ). Le TBS met donc en évidence plus de cas d'altération osseuse « majeure » que ne le fait la DMO du rachis chez les patients avec une MC.

### 2.3) Comparaison des valeurs de TBS et de DMO du groupe MC à celles du groupe témoin CHIRBAR

Nous effectuons une analyse spécifique du groupe MC qui est le plus abondant de notre cohorte. Nous comparons les valeurs de TBS, de DMO rachis et de DMO col dans le groupe MC à celles du groupe CHIRBAR. Ces 2 groupes sont comparables pour l'âge et le sexe ratio. Par contre, les patients du groupe témoin ont un IMC significativement plus élevé que les patients avec une MC (p= 0,0151).

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients MC et CHIRBAR**

<b>Etiologie (n)</b>	<b>MC (35)</b>	<b>CHIRBAR (43)</b>	<b>P value</b>
<b>Age (années)</b>	49,9 ± 13,7	45,1 ± 10,4	0.087
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3 ± 4,4	29,6 ± 3,8	0.0151
<b>Femmes N (%)</b>	26 (74,3)	32 (74,4)	0.99
<b>Hommes N (%)</b>	9 (25,7)	11 (25,6)	

**Tableau 6 : Comparaison des moyennes de TBS, de DMO rachis et col entre le groupe MC et CHIRBAR**

	<b>MC</b>			<b>CHIRBAR</b>			<b>P value</b>
	<b>n</b>	<b>Moy</b>	<b>(DS)</b>	<b>n</b>	<b>Moy</b>	<b>(DS)</b>	
<b>TBS</b>	33	1,269	(0,113)	42	1,482	(0,134)	<0,0001
<b>DMO RACHIS (g/cm<sup>2</sup>)</b>	35	1,060	(0,157)	43	1,237	(0,176)	<0,0001
<b>DMO COL (g/cm<sup>2</sup>)</b>	35	0,861	(0,139)	43	1,021	(0,131)	<0,0001

Les moyennes de TBS, de DMO du rachis et du col du groupe MC sont significativement inférieures à celles du groupe CHIRBAR.

## 2.4) Etude des valeurs de TBS et de DMO selon l'étiologie de l'hypercortisolisme

### 2.4.1) Comparaison quantitative des valeurs de TBS et de DMO selon l'étiologie de l'hypercortisolisme

Les 3 groupes étiologiques sont comparables pour l'âge, l'IMC et la répartition hommes/femmes. Les patients du groupe SPN ont un CLU significativement plus élevé que ceux des groupes MC et HMNB.

**Tableau 7 : Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie de l'hypercortisolisme patent**

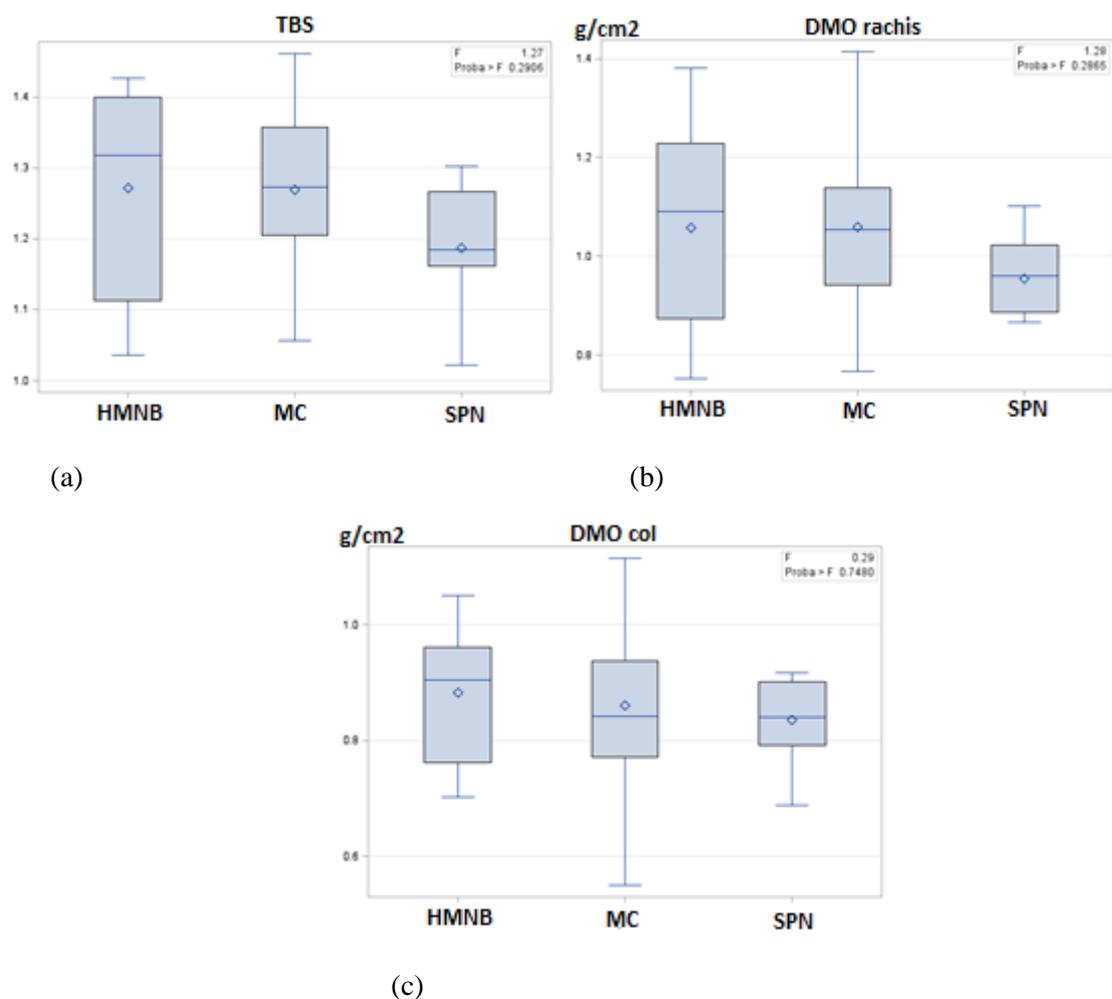
	HMNB n=11		MC n=35		SPN n=7		P-value
<b>Age (années)</b> Moyenne (DS)	50,47	(8,73)	49,89	(13,74)	52,27	(14,30)	0,87
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> Moyenne (DS)	26,84	(4,37)	27,28	(4,38)	26,03	(3,47)	0,79
<b>CLU ULN</b> Médiane [Q 1;Q 3]	2,19	[1,78 ;5,69]	2,3	[1,51 ;3,94]	50,3	[19,7 ;71,8]	<0.0001
<b>Sexe</b>							
<b>Hommes N (%)</b>	0 (0)		9 (25.71)		2 (28.57)		
<b>Femmes N (%)</b>	11 (100)		26 (74.29)		5 (71.43)		NS*

\*test de CHI-2 non réalisable, test exact de fisher 2\*2

**Tableau 8 : Comparaison des moyennes de TBS, de DMO du rachis et du col**

	HMNB n=11		MC n=35		SPN n=7		P-value
	n	Moyenne (DS)	n	Moyenne (DS)	n	Moyenne (DS)	
<b>TBS</b>	11	1,27 (0,14)	33	1,27 (0,11)	6	1,19 (0,10)	0.2906
<b>DMO rachis (g/cm<sup>2</sup>)</b>	11	1,06 (0,19)	35	1,06 (0,16)	7	0,96 (0,08)	0.2865
<b>DMO col (g/cm<sup>2</sup>)</b>	11	0,88 (0,13)	35	0,86 (0,14)	7	0,84 (0,08)	0.748

Les moyennes de TBS et de DMO rachis dans le groupe SPN sont inférieures à celle des groupes MC et HMNB (1.19 versus 1.27 et 0,96 g/cm<sup>2</sup> versus 1,06 g/cm<sup>2</sup> respectivement) mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes de DMO du col des 3 groupes étiologiques.



Graphiques a, b et c : distribution des valeurs de TBS, DMO rachis et DMO col selon l'étiologie du SC

#### 2.4.2) Comparaison qualitative des valeurs de TBS et de DMO selon l'étiologie de l'hypercortisolisme

Nous cherchons si le degré d'altération du TBS et de la DMO selon les classes qualitatives (normal/partiellement dégradé ou dégradé pour le TBS et normale/ostéopénie ou ostéoporose pour la DMO) est différent selon les étiologies de l'hypercortisolisme patent.

**Tableau 9 : Répartition des patients en fonction du degré d'altération de TBS, DMO rachis et fémorale selon les étiologies de l'hypercortisolisme patent**

Degré d'altération		HMNB		MC		SPN	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
TBS	Normal	6	(54.55)	12	(34.29)	0	(00)
	Partiellement dégradé ou dégradé	5	(45.45)	23	(65.71)	7	(100)
DMO rachis	Normal	6	(54.55)	17	(48.57)	1	(14.29)
	Ostéopénie ou ostéoporose	5	(45.45)	18	(51.43)	6	(85.71)
DMO col	Normal	6	(54.55)	16	(45.71)	4	(57.14)
	Ostéopénie ou ostéoporose	5	(45.45)	19	(54.29)	3	(42.86)

On constate que 100 % des patients du groupe SPN ont un TBS dégradé ou partiellement dégradé versus 66 % du groupe MC et 45 % du groupe HMNB. De même, 85.7 % des patients du groupe SPN présentent une ostéopénie ou une ostéoporose rachidienne versus 51.4 % du groupe MC et 45 % du groupe HMNB. La proportion de patients avec une ostéopénie ou ostéoporose fémorale semble être similaire entre les 3 étiologies. Devant un nombre de patients faible notamment dans le groupe SPN, le test de comparaison CHI-2 ne peut pas être réalisé.

## 2.5) Etude des valeurs de TBS et de DMO selon l'intensité de l'hypercortisolisme

### 2.5.1) Comparaison quantitative des valeurs de TBS et de DMO selon l'intensité de l'hypercortisolisme

Les 3 groupes définis en fonction de l'intensité sont comparables pour l'âge et l'IMC. Par contre, il existe significativement plus d'hommes dans le groupe > 5ULN par rapport aux 2 autres groupes.

**Tableau 10 : Caractéristiques des patients en fonction de l'intensité de l'hypercortisolisme**

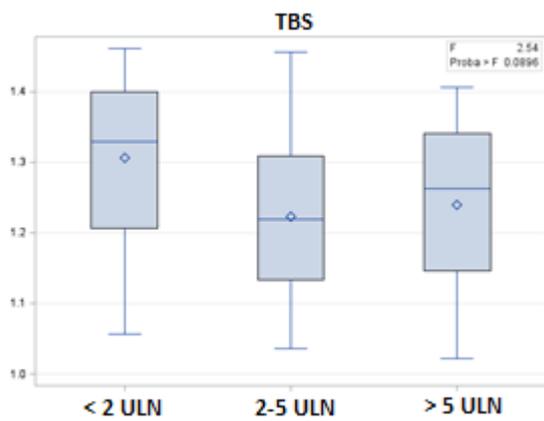
Modalités (unités)	<2 ULN			2-5 ULN			>5 ULN			P-value
	n	(%)	moy (DS)	n	(%)	moy (DS)	n	(%)	moy (DS)	
Age (années)	19		51,85 12,49	18		50,67 12,08	16		46,97 13,93	0.2694
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	19		25,52 4,65	18		28,59 4,07	16		27,06 4,19	0.2682
Sexe Hommes n (%)	2	10,5		2	11,11		7	43,8		P<0.05*
Femmes n (%)	17	89,5		16	88,89		9	56,2		

\*Nous avons réalisé un test exact de Fisher 2x2.

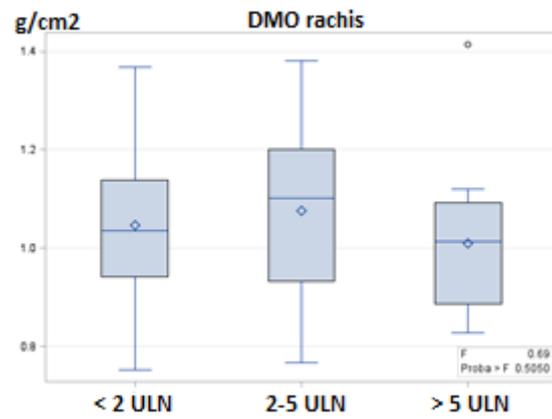
**Tableau 11 : Comparaison des moyennes de TBS, de la DMO du rachis et du col en fonction de l'intensité de l'hypercortisolisme**

Groupes selon CLU	<2ULN			2-5 ULN			>5 ULN			P-value
	n	Moy.	(DS)	n	Moy.	(DS)	n	Moy.	(DS)	
Variable										
TBS	19	1,31	(0,12)	16	1,22	(0,12)	15	1,24	(0,11)	0,086
DMO rachis	19	1,05	(0,17)	18	1,08	(0,17)	16	1,01	(0,14)	0,505
DMO col	19	0,85	(0,12)	18	0,86	(0,13)	16	0,88	(0,14)	0,763

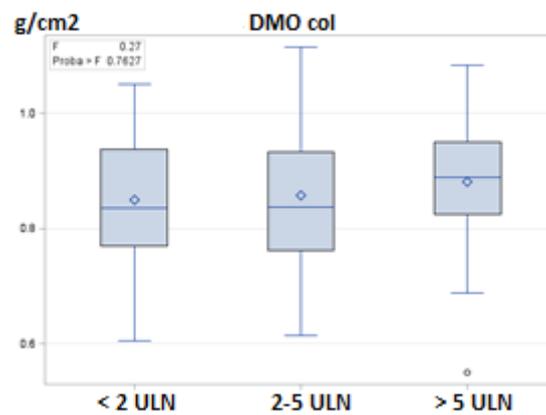
On constate une tendance (à la limite de la significativité statistique) à la diminution du TBS chez les patients des groupes 2-5 ULN et > 5 ULN comparativement au groupe < 2 ULN. Les moyennes de DMO rachis et de DMO col ne sont pas différentes entre ces 3 groupes.



(a)



(b)



(c)

Graphiques a,b et c : distribution des valeurs de TBS, DMO rachis et DMO col selon leur intensité d'hypercortisolisme.

### 2.5.2) Comparaison qualitative des valeurs de TBS et de DMO selon l'intensité de l'hypercortisolisme

Nous cherchons si le degré d'altération du TBS et de la DMO selon les classes qualitatives (normal/partiellement dégradé ou dégradé pour le TBS et normale/ostéopénie ou ostéoporose pour la DMO) est différent selon l'intensité de l'hypercortisolisme.

**Tableau 12 : Répartition des patients en fonction des classes qualitatives de TBS, DMO rachis et fémorale**

Degré d'altération	CLU						P-value	
	< 2 ULN		2-5 ULN		>5 ULN			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
TBS	Normal	10	(52,63)	4	(22,22)	4	(25,00)	0.098
	Partiellement dégradé ou dégradé	9	(47,37)	14	(77,78)	12	(75,00)	
DMO rachis	Normal	8	(42,11)	11	(61,11)	5	(31,25)	0.205
	Ostéopénie ou ostéoporose	11	(57,89)	7	(38,89)	11	(68,75)	
DMO col	Normal	7	(36,84)	7	(38,89)	12	(75,00)	0.045
	Ostéopénie ou ostéoporose	12	(63,16)	11	(61,11)	4	(25,00)	

On constate une tendance à une altération plus marquée du TBS lorsque le CLU est supérieur à 2ULN ( $p=0.098$ ). Au niveau rachidien, la prévalence de l'ostéopénie ou de l'ostéoporose n'est pas différente entre les groupes. Au niveau fémoral, la prévalence de l'ostéopénie ou de l'ostéoporose est augmentée lorsque le CLU est inférieur à 5 ULN.

### 3) ETUDE LONGITUDINALE DANS L'HYPERCORTISOLISME PATENT

#### 3.1) Population impliquée dans l'étude longitudinale

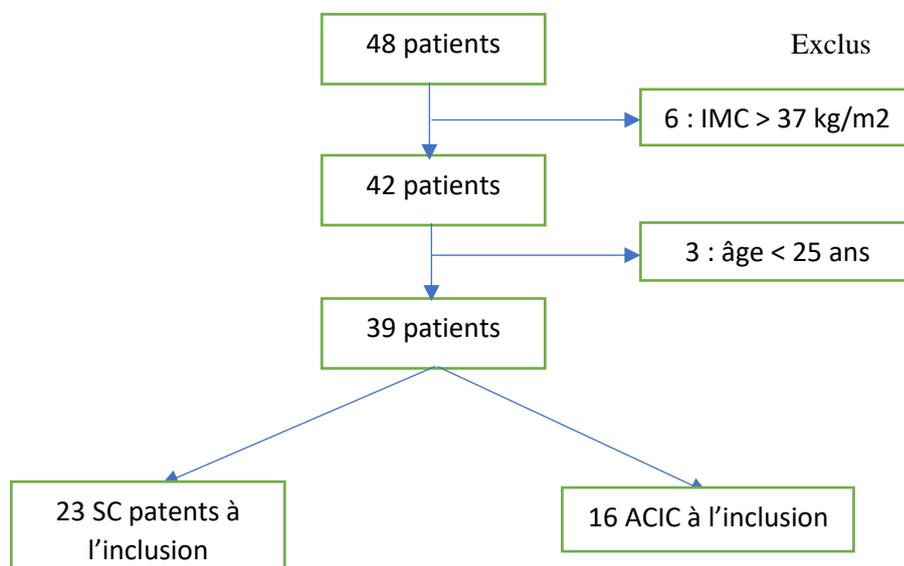


Figure 2 : diagramme de flux

Le nombre de mesures tous patients confondus réalisées pendant le suivi après rémission du SC sont résumées dans le tableau suivant :

Intervalle de temps en année	Nombre de mesures
<b>Baseline</b>	39
<b>[0 – 1]</b>	8
<b>[1 – 2]</b>	24
<b>[2 – 3]</b>	10
<b>[3 – 4]</b>	12
<b>&gt;4</b>	12

Au cours des 2 premières années après rémission du SC, 28 patients (14 SC patents et 14 ACIC) ont bénéficié de 32 évaluations par DEXA (4 patients évalués 2 fois au cours de ces 2 années). Pour ces 4 patients, nous avons utilisé uniquement les valeurs de la DEXA la plus distante de la rémission du SC.

Nous regardons l'évolution des valeurs de TBS, de la DMO rachidienne et fémorale pendant les 2 premières années puis entre 2 et 4 ans après rémission du SC chez les patients présentant un hypercortisolisme patent à l'inclusion.

### 3.2) Evolution du TBS et de la DMO pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC

Pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC, 14 patients en hypercortisolisme patent à l'inclusion ont bénéficié d'une ostéodensitométrie.

Les caractéristiques de ces 14 patients sont présentées dans le tableau 13. A noter que 4 de ces 14 patients sont maintenus en eucortisolisme grâce à des traitements anti-cortisoliques.

**Tableau 13 : Caractéristiques des patients sélectionnés pour l'étude longitudinale pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC**

Variable	Modalités (unités)	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Moyenne (DS)/ Mediane [IQ]
Age	(Années)	14		48,45 (14,45)
IMC	(Kg/m <sup>2</sup> )	14		26,93 (4,65)
CLU		14		4,20 [2,08 ;10,90]
Freinage min		8		320 [249,5 ;408,5]
F0		14		552,5 [395,25 ;738,5]
SEXE	<b>Hommes</b>	7	50	
	<b>Femmes</b>	7	50	
	<b>HMNB</b>	1	3,57	
ETIOLOGIE	<b>MC</b>	11	39,29	
	<b>SPN</b>	2	7,14	

**Tableau 14 : Evolution moyenne du TBS, de la DMO rachis et fémorale pendant les 2 premières années (moyenne à 1.3 ans) suivant la rémission du SC**

	Effectif	Mesure à baseline		Différence				
		Moyenne (DS)		2 <sup>ème</sup> mesure avant deux ans	Moyenne (DS)	2 <sup>ème</sup> mesure - 1 <sup>ère</sup> mesure	Moyenne (DS)	P-value
<b>TBS</b>	14	1,25	0,13	1,34	0,13	0,10	0,10	0,0031
<b>DMO Rachis</b>	14	1,03	0,14	1,06	0,17	0,03	0,05	0,0353
<b>DMO col</b>	14	0,85	0,15	0,84	0,12	-0,01	0,07	0,0906

Il existe une augmentation significative d'en moyenne 10% du TBS et de 3% de la DMO du rachis pendant les 2 premières années après la rémission du SC (p= 0.0031 et p=0.0353 respectivement). Après 2 ans de rémission du SC, la valeur moyenne de TBS atteinte est de 1.34 correspondant à une valeur normale de TBS. La valeur moyenne de DMO rachidienne atteinte est de 1.06 g/cm<sup>2</sup> soit un T-score de -1,2 (1,4) correspondant à une ostéopénie rachidienne. Par contre, il n'existe pas de variation significative de la DMO du col pendant cette même période. La valeur moyenne de DMO fémorale atteinte après 2 ans de rémission du SC est de 0,84 g/cm<sup>2</sup> soit un T-score de -1,3 (0,9) correspondant à une ostéopénie fémorale.

Puis nous cherchons si l'intensité d'altération en baseline des 14 patients étudiés est différente entre le TBS et la DMO pour pouvoir préciser notre interprétation sur l'évolution du TBS et de la DMO.

**Tableau 15 : Répartition des patients en fonction du degré d'altération du TBS et de la DMO rachis en baseline et pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC**

TBS	Baseline		T-score DMO rachis	
	n(%)	2 ans n(%)	Baseline n(%)	2 ans n(%)
<b>Dégradé</b>	7(50)	2(14,3)	<b>Ostéoporose</b>	4(28,6)
<b>Partiellement dégradé</b>	2(14,3)	1(7,1)	<b>Ostéopénie</b>	6(42,8)
<b>Normal</b>	5(35,7)	11(78,6)	<b>Normale</b>	4(28,6)

En baseline, 9 patients présentent un TBS partiellement dégradé ou dégradé (avec une majorité présentant un TBS dégradé) et 10 patients présentent une ostéopénie ou une ostéoporose rachidienne. Après 2 années de rémission, 11 patients ont un TBS normal versus 5 qui présentent une DMO rachidienne normale. Cela confirme l'analyse précédente : les patients normalisent plus leur TBS que leur DMO rachidienne.

Nous cherchons ensuite si l'augmentation relative du TBS est plus importante que celle de la DMO rachidienne.

**Tableau 16 : Comparaison des variations de TBS et de DMO du rachis pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC**

Effectif n	Variation moyenne de TBS ( $\Delta$ tbs)		Variation moyenne Du DMO rachis ( $\Delta$ rachis)		Différence moyenne entre $\Delta$ tbs et $\Delta$ rachis	P-value
	Moyenne	(DS)	Moyenne	(DS)	Moyenne	
14	0.10	0.11	0.03	0.05	0.07	<b>0.049</b>

L'augmentation de 10 % du TBS est significativement supérieure à l'augmentation de 3% de la DMO du rachis dans les 2 premières années suivant la rémission du SC (p=0.0494).

### 3.3) Evolution du TBS et de la DMO entre 2 et 4 ans suivant la rémission du SC

Nous regardons l'évolution des mesures de TBS, DMO rachidienne et DMO fémorale entre 2 et 4 ans suivant la rémission du SC. Pendant cette période, 10 patients avec un hypercortisolisme patent à l'inclusion ont eu une réévaluation ostéodensitométrique.

Les caractéristiques de ces 10 patients sont présentées dans le tableau 17.

**Tableau 17 : Caractéristiques des patients de l'étude longitudinale entre 2 et 4 ans suivant la rémission du SC**

Variable	Modalités (unités)	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Moyenne (DS)/ Mediane [IQ]
Age	(Années)	10		48,1 (8,94)
IMC	(Kg/m <sup>2</sup> )	10		25,61 (3,22)
CLU		9		2,60 [1,8 ;7,2]
Freinage min		7		209 [160 ;359 ,5]
F0		9		474 [383 ;517]
SEXE	<b>Hommes</b>	2	20	
	<b>Femmes</b>	8	80	
ETIOLOGIE	<b>HMNB</b>	3	30	
	<b>MC</b>	7	70	

**Tableau 18 : Evolution moyenne du TBS, de la DMO rachis et fémorale entre 2 et 4 ans (moyenne 3,2 ans) suivant la rémission du SC**

	Effectif	Mesure à baseline		Mesure entre 2 et 4 ans		Différence moyenne 2 <sup>ème</sup> mesure – 1 <sup>ère</sup> mesure		P-value
		Moyenne	(DS)	Moyenne	(DS)	Moyenne	(DS)	
<b>TBS</b>	10	1,29	0,09	1,35	0,08	0,06	0,10	0.0645
<b>DMO Rachis</b>	10	1,07	0,16	1,10	0,13	0,02	0,12	0.6953
<b>DMO col</b>	10	0,91	0,16	0,92	0,14	0,02	0,11	0.8457

Il existe une tendance à une augmentation d'en moyenne 6% du TBS (p=0.0645) entre 2 et 4 ans suivant la rémission du SC. La valeur moyenne de TBS atteinte après 4 ans de rémission du SC est de 1.35 correspondant à une valeur normale de TBS.

Il n'est pas mis en évidence de variation significative de la DMO rachidienne ni fémorale entre 2 et 4 ans après la rémission du SC. Cependant, on note que les valeurs moyennes de DMO rachidienne et fémorale, dans ce sous-groupe de patients évalués entre 2 et 4 ans, correspondent à des valeurs à la limite de la normale ou normales en Baseline (T-score rachis de -1,07 (1,5) et fémorale de -0,8 (1,4)), corroborée par l'analyse qualitative ci-dessous.

**Tableau 19 : Répartition des patients en fonction du degré d'altération du TBS, DMO rachis et fémorale en baseline et entre 2 et 4 ans suivant la rémission du SC**

TBS	Baseline		2-4 ans		T-score DMO rachis	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	Baseline n(%)	2-4 ans n(%)
<b>Dégradé</b>	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>Ostéoporose</b> 2 (20)	0 (0)
<b>Partiellement dégradé</b>	4 (40)	4 (40)	4 (40)	4 (40)	<b>Ostéopénie</b> 3 (30)	5 (50)
<b>Normal</b>	4 (40)	6 (60)	6 (60)	6 (60)	<b>Normale</b> 5 (50)	5 (50)

T-score DMO col		
	Baseline n(%)	2-4 ans n(%)
<b>Ostéoporose</b>	1 (10)	0 (0)
<b>Ostéopénie</b>	4 (40)	4 (40)
<b>Normale</b>	5 (50)	6 (60)

## 4) ETUDE TRANSVERSALE DANS L'HYPERCORTISOLISME A MINIMA

### 4.1) Comparaison des valeurs du TBS et de la DMO des patients présentant un hypercortisolisme à minima aux valeurs de référence

Les moyennes de TBS et de la DMO des patients à l'inclusion sont notifiées dans le tableau 20.

**Tableau 20 : Données de TBS et de DMO de notre population avec un hypercortisolisme à minima à l'inclusion**

Population en hypercortisolisme à minima, Moyenne (DS) n=38	
TBS	1,30 (0,09)
T-score TBS	-1,7 (0,9)
DMO rachis (g/cm <sup>2</sup> )	1,08 (0,20)
T-score DMO rachis (DS)	-0,9 (1,6)
DMO col (g/cm <sup>2</sup> )	0,85 (0,18)
T-score DMO col (DS)	-0,9 (1,1)

Le TBS moyen de notre échantillon est de 1,30 (0,09) traduisant que notre population présente globalement une « microarchitecture partiellement dégradée » avec un T-score de TBS de -1,7 (0,9). Les valeurs de T-score de la DMO du rachis et du col (-0,9 (1,6) et -0,9 (1,1) respectivement) sont normales.

### 4.2) Etude de l'altération osseuse : comparaison de l'évaluation de la DMO du rachis, de la DMO du col et du TBS

#### 4.2.1) Comparaison de l'altération osseuse entre le rachis et le col fémoral

Nous cherchons si l'intensité d'altération de la DMO rachidienne est différente de celle de la DMO fémorale selon les classes qualitatives (normale/ostéopénie/ostéoporose) chez les patients avec un hypercortisolisme à minima (patients du groupe ACIC).

DMO Rachis	Normal	Normal	Dégradé	Dégradé	P-value
DMO Col	Normal	Dégradé	Normal	Dégradé	
Effectif (n)	30	0	5	3	0,0253
(%)	79,0%	0,0%	13,2%	7,9%	

Normal = normal ou ostéopénique  
Dégradé = ostéoporose

Un plus grand nombre de patients ont une ostéoporose rachidienne isolée (sans ostéoporose fémorale associée) que l'inverse (5 versus 0,  $p=0.0253$ ). La DMO du rachis met donc en évidence plus de cas d'altération osseuse « majeure » que ne le fait la DMO du col chez les patients avec un hypercortisolisme à minima.

#### 4.2.2) Comparaison de l'altération osseuse évaluée par le TBS versus la DMO du rachis

Nous cherchons si l'intensité d'altération du TBS est différente de celle de la DMO rachidienne selon les classes qualitatives (normal/partiellement dégradé/dégradé et normale/ostéopénie/ostéoporose respectivement) chez les patients avec un hypercortisolisme à minima.

TBS	Normal	Normal	Dégradé	Dégradé	P-value
DMO Rachis	Normal	Dégradé	Normal	Dégradé	
Effectif (n)	25	7	5	1	0,5637
(%)	65,8%	18,4%	13,2%	2,6%	

TBS : Normal = normal ou partiellement dégradé ; Dégradé = dégradé  
 DMO rachis : Normal = normal ou ostéopénique ; Dégradé = ostéoporose

Le nombre de patients ayant un TBS dégradé isolé et ceux ayant une ostéoporose rachidienne isolée est comparable chez les patients avec un hypercortisolisme à minima. Le TBS ne met donc pas plus en évidence une altération osseuse « majeure » que la DMO du rachis chez les patients avec un hypercortisolisme à minima.

### 4.3) Comparaison des valeurs de TBS et de DMO du groupe ACIC à celles du groupe ANS

#### 4.3.1) Comparaison quantitative des valeurs TBS et de la DMO chez les patients avec hypercortisolisme à minima versus ANS

Nous comparons les valeurs de TBS, de DMO rachis et de DMO col dans le groupe des hypercortisolismes à minima à celles du groupe ANS.

Les 2 groupes sont comparables pour l'âge, l'IMC et la répartition hommes/femmes (tableau 21).

**Tableau 21 : Caractéristiques des patients ANS et ACIC**

		ANS			ACIC			P value
		n	(%)	Moy (DS)	n	(%)	Moy (DS)	
<b>Age</b>	<b>(années)</b>	18		59,6 (8,4)	38		55,6 (9,0)	0.16
<b>IMC</b>	<b>(kg/m<sup>2</sup>)</b>	18		26,6 (3,5)	38		26,2 (4,1)	0.72
<b>Sexe</b>	<b>Femmes</b>	13	(72,2)		33	(86,8)		0.26
	<b>Hommes</b>	5	(27,8)		5	(13,2)		

**Tableau 22 : Comparaison du TBS, de la DMO col et de la DMO rachis entre les ACIC et les ANS**

		ANS			ACIC			P value
		n	Moy	(DS)	n	Moy	(DS)	
<b>TBS</b>		18	1.3704	(0.118)	38	1.3056	(0.092)	0,028
<b>DMO RACHIS</b>	<b>(g/cm<sup>2</sup>)</b>	18	1.1141	(0.179)	38	1.0808	(0.202)	0,553
<b>DMO COL</b>	<b>(g/cm<sup>2</sup>)</b>	18	0.8897	(0.179)	38	0.8533	(0.187)	0.493

La valeur moyenne de TBS dans le groupe ACIC est significativement inférieure à celle du groupe ANS. Par contre, il n'existe pas de différence entre les valeurs moyennes de DMO rachidienne et fémorale entre ces 2 groupes.

#### **4.3.2) Comparaison qualitative des valeurs de TBS et de DMO chez les patients avec hypercortisolisme à minima versus ANS**

Nous cherchons si le degré d'altération du TBS et de la DMO selon les classes qualitatives (normal/partiellement dégradé ou dégradé pour le TBS et normale/ostéopénie ou ostéoporose pour la DMO) est différent entre les ACIC et les ANS.

**Tableau 23 : Répartition des patients en fonction des classes qualitatives de TBS, DMO rachis et fémorale**

	Degré d'altération	ACIC		ANS		P-value
		n	(%)	n	(%)	
TBS	<b>Normal</b>	18	(47.37)	12	(66.67)	0.176
	<b>Partiellement dégradé ou dégradé</b>	20	(52.63)	6	(33.33)	
DMO RACHIS (g/cm <sup>2</sup> )	<b>Normal</b>	21	(55.26)	11	(61.11)	0.679
	<b>Ostéopénie ou ostéoporose</b>	17	(44.74)	7	(38.89)	
DMO COL (g/cm <sup>2</sup> )	<b>Normal</b>	19	(50.00)	10	(55.56)	0.698
	<b>Ostéopénie ou ostéoporose</b>	19	(50.00)	8	(44.44)	

On constate que 53 % des patients ACIC ont un TBS partiellement dégradé ou dégradé versus 33 % des patients avec un ANS. Cependant cette différence d'altération du TBS n'est pas statistiquement significative (p=0.17).

La proportion de patients ostéopéniques ou ostéoporotiques au niveau rachidien est similaire dans les 2 groupes (p=0.68).

## 5) ETUDE LONGITUDINALE DANS L'HYPERCORTISOLISME A MINIMA

Nous regardons l'évolution du TBS, de la DMO rachis et fémorale chez les patients avec un ACIC dans les 2 premières années suivant leur inclusion en fonction de leur statut opéré ou non opéré. Parmi les 14 patients avec un ACIC ayant eu une réévaluation densitométrique dans les 2 années suivant leur inclusion, 5 ont été opérés de leur ACIC.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec un ACIC concernés par l'étude longitudinale pendant les 2 premières années suivant leur inclusion sont présentées dans le tableau 24.

**Tableau 24 : Caractéristiques des patients ACIC sélectionnés pour l'étude longitudinale pendant les 2 premières années suivant la rémission du SC**

	Modalités (unités)	Groupe non opéré (n=9)		Groupe opéré (n=5)	
		n	Moyenne (DS)/ Médiane [IQ]	n	Moyenne (DS)/ Médiane [IQ]
Age	(Années)	9	57,25 (4,80)	5	53,4 (12,18)
IMC	(Kg/m <sup>2</sup> )	9	29,0 (4,95)	5	24,12 (3,26)
CLU moyen	(ULN)	8	0,59 [0,30 ; 0,86]	3	1,2 [0,79 ;1,5]
Freinage min	(nmol/l)	6	105 [105,5 ;199]	3	127 [106,5 ;142,5]
F0	(nmol/l)	7	176 [148 ; 185]	3	168 [150,5 ; 184,5]
SEXE	<b>Hommes</b>	2 (22)			
	<b>n (%)</b>			0 (0)	
	<b>Femmes</b>	7(88)			
	<b>n (%)</b>			5(100)	

**Tableau 25 : Evolution du TBS, de la DMO rachis et fémorale entre 6 mois et 2 ans (moyenne à 1.3 ans) chez les patients ACIC non opérés versus opérés et comparaison des variations entre les 2 groupes (non opérés versus opérés)**

Groupe non opéré (n=9)					Groupe Opéré (n=5)					Comparaison non opéré vs opéré
	Mesure baseline	à 2eme avant 2 ans	mesure Différence moyenne 2 <sup>ème</sup> -1ere	P-value	Mesure baseline	à 2eme 2 ans	mesure avant Différence moyenne 2 <sup>ème</sup> -1ere	P-value	P value	
<b>TBS</b>	1,28	1,28	-0,003	0.375	1,32	1,34	0,023	1.000	0.4937	
<b>DMO rachis</b>	1,11	1,11	-0,001	0.437	0,97	0,99	0,016	0.976	0.9361	
<b><u>DMO col</u></b>	<u>0.92</u>	<u>0.92</u>	<u>-0.001</u>	<u>0.812</u>	<u>0.78</u>	<u>0.78</u>	<u>-0.004</u>	<u>1.000</u>	<u>0.8730</u>	

Il n'existe pas de variation significative du TBS, de la DMO rachis et du col pendant les 2 années suivant leur 1ere DMO que ce soit dans le groupe non opéré ou dans le groupe opéré. De plus, il n'existe pas de différence de variation du TBS, de la DMO rachidienne et fémorale entre les 2 groupes.

## RESUME DES RESULTATS

Chez les patients avec un hypercortisolisme patent :

- Le TBS est altéré, de façon plus importante que la DMO rachidienne et fémorale (T-score TBS à -2,2 (1,2) versus T-score rachis à -1,2 (1,3) et T-score fémoral à -1,0 (0,96))
- Le TBS met en évidence plus de cas d'altération osseuse « majeure » que ne le fait la DMO du rachis (15 patients ont seulement un TBS altéré versus 5 avec uniquement une ostéoporose rachidienne)
- Le TBS et la DMO sont plus altérés chez les patients avec une MC comparativement aux témoins
- Le TBS et la DMO du rachis semblent plus altérés dans le groupe SPN par rapport aux autres étiologies
- Le TBS semble plus altéré si le CLU est supérieur à 2 ULN (tendance non significative)
- Le TBS et la DMO rachidienne augmentent significativement de 10 et de 3 % respectivement dans les 2 années suivant la rémission, avec une augmentation significativement plus élevée du TBS

Chez les patients avec un hypercortisolisme à minima :

- Le TBS est partiellement dégradé alors que la DMO est normale
- La moyenne de TBS des patients ACIC est significativement inférieure à celle du groupe ANS
- Il n'existe pas de variation significative du TBS ou de la DMO au cours des 2 premières années de suivi, que ce soit dans le groupe opéré ou non opéré.

## DISCUSSION

Les principales forces de notre étude sont les suivantes :

- Le caractère original : il s'agit de la première étude longitudinale sur l'évolution du TBS avec un effectif aussi important (39 patients versus 11 dans l'étude de Koumakis *et al.*(79))
- Il s'agit de la deuxième étude transversale évaluant l'apport du TBS à la fois chez les patients avec un hypercortisolisme patent (77) et de la troisième chez ceux avec un hypercortisolisme à minima (83,84) . Il existe donc très peu de littérature sur l'évaluation du TBS chez ces patients.
- Les examens ostéodensitométriques ont tous été réalisés avec le même appareil évitant les variations, même faibles, entre 2 ostéodensitomètres de marque différente. De même, la centralisation des examens biologiques évite les variations inter-trousse de dosage quand ceux-ci sont réalisés dans des laboratoires différents.
- L'utilisation d'une cohorte "témoin" interne (CHIRBAR) plus proche des patients atteints d'une MC pour comparer les valeurs de TBS et de DMO.

### La population étudiée :

Concernant les caractéristiques de nos patients, la présence d'un surpoids ainsi que la prédominance de femmes atteintes sont cohérentes avec la littérature.

La proportion de chaque étiologie de notre population (66% de MC, 20% de HBMN et 13 % de SPN) est similaire à celle des études évaluant l'altération osseuse par la DMO dans le SC de Tauchmanova *et al.* et de Dos Santos *et al.*(48,85). Par contre, dans la seule étude transversale évaluant le TBS dans le SC de Belaya *et al.*(77), il y a plus de patients avec une MC que de patients atteints d'hypercortisolisme d'origine surrénalienne (83% de MC, 5% HBMN et 11.5% de SPN), ce qui se rapproche plus de la distribution connue des étiologies du SC. Nous ne retrouvons pas ce résultat alors que notre recrutement a été consécutif. Une des explications est que parmi les exclus (âge < 25 ans et IMC > 37 kg/m<sup>2</sup>), il y avait principalement des patients atteints d'une MC. L'intensité moyenne de l'hypercortisolisme de notre cohorte paraît moins importante que dans les autres études (CLU à 2.5 ULN dans notre cohorte versus 5,5 ULN pour Tauchmanova *et al.* et pour Belaya *et al.*, entre 3,5 et 4,5 ULN dans les 2 études portant sur MC et adénomes cortisoliques (50,51)). Enfin, l'âge moyen est plus élevé dans notre cohorte par rapport à celui dans les autres études réalisées (50 ±12,8 ans versus 37,8 ± 12,7 ans dans l'étude de Belaya *et al.* et entre 38 et 45 ans dans les études résumées dans l'annexe 6)(45,46,48-51,53,77). Nous avons ainsi choisi de comparer les valeurs de DMO aux valeurs de référence en utilisant le T-score.

### **Apport de la DMO dans le SC :**

L'ostéoporose est une des complications majeures de l'hypercortisolisme patent, entraînant un surrisque de fractures de fragilité. Cette complication est souvent sous-estimée car les fractures surviennent alors que la DMO est normale ou seulement modérément altérée (48,77). Par ailleurs, l'hypercortisolisme entraîne une perte osseuse qui est plus prononcée au niveau rachidien qu'au niveau fémoral, car le rachis est principalement formé d'os trabéculaire, cible préférentielle du cortisol. Ce constat a notamment été retrouvé dans l'étude de Kawamata *et al.*(45) (T-score rachis à -3,53 (0,75) versus -1,5 (0,22) en fémoral), de Francucci *et al.*(53) (Z-score rachis à -1,44 (1,5) versus 1,07 (1) en fémoral) et une forte tendance a été identifiée dans l'étude de Van der Eerden (46)(Z-score rachis: -1.08 [-1.52; -0.63] versus -0.66 [-0.99 ;0.33] en fémoral). Cette atteinte rachidienne prépondérante a été également mise en évidence chez les patients avec un hypercortisolisme exogène : Chuang *et al.*(76) ont noté, chez 30 patients traités par corticothérapie pendant 1 à 2 ans, une diminution significative de la DMO lombaire et non fémorale.

Dans notre étude, la DMO du rachis met en évidence plus de cas d'altération osseuse « majeure » que ne le fait la DMO du col chez les patients avec un hypercortisolisme patent, tendance également retrouvée dans le groupe MC mais statistiquement non significative, probablement par défaut de puissance. Nos résultats confirment donc une altération préférentielle de l'os trabéculaire par le cortisol.

### **Apport du TBS dans le SC :**

Dans notre population avec un hypercortisolisme patent, le TBS est altéré : valeur absolue moyenne à 1.26 (0.12), ce qui est plus faible que la valeur attendue chez des contrôles sains (>1.31). Rapporté aux valeurs de la population générale, le T-score TBS (valeur moyenne à -2,2 (1,2)) semble plus bas que le T-score DMO rachidienne (-1,2 (1,3)) ou fémorale (-1,0 (0,96)), comme cela avait été constaté dans l'étude de Belaya *et al.* (Z-score TBS à -1,86 (1,43) versus Z-score DMO rachis à -1,6 (1,26) et Z-score DMO fémorale à -0,58 (1,12)). Dans notre étude, cette tendance est confirmée par l'analyse qualitative du TBS et de la DMO : 15 (28%) patients avec un hypercortisolisme patent présentent uniquement un TBS dégradé versus 5 (9 %) qui présentent seulement une ostéoporose rachidienne (p=0.025). Le TBS paraît donc plus sensible que la DMO rachidienne pour mettre en évidence une altération osseuse chez ces patients. Ceci suggère donc que la microarchitecture osseuse est plus altérée par le cortisol que la densité minérale osseuse. Ces patients avec une altération uniquement du TBS présentent des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, IMC, CLU) similaires à celles des autres patients avec un hypercortisolisme patent. Plusieurs autres hypothèses peuvent être discutées : premièrement, nous n'avons pas les informations concernant les autres facteurs de risque d'ostéoporose (tabac, alcool, hyperparathyroïdie secondaire à une carence en vitamine D..) qui sont peut-être plus fréquents chez ces patients. Deuxièmement, ces 15 patients pourraient avoir une sensibilité individuelle au cortisol accrue par l'intermédiaire d'une susceptibilité génétique aux effets

osseux induits par les GC. Il a été décrit notamment 2 polymorphismes du récepteur aux GC qui auraient un impact sur les répercussions osseuses des GC : (i) le variant Bcl I du RGC entraînerait plus de fractures et plus de détérioration osseuse (43); (ii) le variant A3669G du RGC serait protecteur des effets néfastes des GC sur l'os via une diminution de l'incidence de diabète.

Dans le cadre de l'hypercortisolisme exogène, plusieurs études montrent une altération isolée du TBS chez les patients traités par GC (sans modification significative de la DMO), et le TBS est d'autant plus diminué en cas de fractures (73,75). Par analogie, les patients avec un SC patent présentant un TBS altéré pourraient être plus à risque de présenter une fracture de fragilité. Ils nécessiteraient donc d'une augmentation du rythme de surveillance avec notamment un dosage de vitamine D pour vérifier qu'ils ne soient pas carencés. Dans notre étude, seulement 20% des patients ont bénéficié d'un dosage en vitamine D. En la dosant de manière systématique, nous pourrions donc facilement améliorer leur prise en charge. De plus, si ces patients ne sont pas en rémission après leur prise en charge chirurgicale ou que celle-ci est différée, il pourrait être discuté d'un traitement spécifique anti-ostéoporotique. Les recommandations pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite dans le cadre de l'hypercortisolisme endogène ne sont pas encore établies. Le Téríparatide pourrait être proposé en première intention car c'est le seul traitement anti-ostéoporotique agissant sur l'ostéofórmation, voie principalement inhibée par les GC (86). Une étude a également montré des résultats prometteurs avec le Dénosumab (anticorps monoclonal empêchant la liaison de RANK-L à son récepteur) (3) : dans le groupe traité par GC, après un an de traitement, il existe une augmentation de 5% du TBS, de 14% et 4.4 % des T-score rachidien et fémoral respectivement. Le Dénosumab a un effet anti-résorptif rapide et transitoire contrastant avec l'effet rémanent des biphosphonates, qui sont donc plutôt à éviter dans ce cadre car ils pourraient limiter le remodelage osseux indispensable à la récupération osseuse après la rémission du SC.

Chez les patients en hypercortisolisme à l'inclusion, nous avons retrouvé une augmentation significative de 10 % du TBS et de 3% de la DMO rachidienne pendant les 2 années suivant la rémission du SC et aucune variation de la DMO du col. Cela est concordant avec la seule étude évaluant l'évolution du TBS et de la DMO chez 11 patients après rémission du SC qui n'existe que sous forme d'abstract : la DMO et le TBS augmentent respectivement de 3.7 % et 7.3 % après un an, et de 7.9% et 13.5% après deux ans. Il n'est pas précisé si cette augmentation est significative (79). Plusieurs études ont été menées sur l'évolution de la DMO pendant les 2 premières années après la rémission du SC. Carolina Di Somma *et al.* (87) ont retrouvé chez 15 patients avec une MC (âgés de 14 à 50 ans), suivis prospectivement pendant 2 ans après leur chirurgie transsphénoïdale, une augmentation significative de la DMO rachidienne (Z-score -1,87 (0,2) versus -2,12 (0.2)). Cependant, la valeur atteinte restait toujours inférieure à celle du groupe contrôle apparié pour l'âge. L'évaluation fémorale n'a pas été réalisée dans cette étude. Hermus *et al.* (88) ont mis en évidence chez 15 patients (âgés de 29 +/- 9 ans, 10 MC et 5

AS) une récupération osseuse au niveau rachidien et fémoral avec des valeurs normales 1 an après la rémission (Z-score rachis à -0,65 (1,27) versus -1,45 (1,44) et Z-score fémoral à - 0,98 (1,02) versus - 1,5 (1,02),  $p < 0.002$ ). Aucune amélioration n'était mise en évidence à 3 et 6 mois. Enfin, Kawamata *et al.* (45) ont retrouvé une augmentation de la DMO dès 3 mois après la rémission du SC, plus importante au niveau rachidien de 36,7 % +/- 26,5 % versus 11,2% +/- 12,1 % au niveau fémoral ( $p = 0,01$ ). Cette récupération se maintenait ensuite pendant les 2 années de suivi. La reminéralisation osseuse est nettement plus prononcée que dans notre étude. Cependant, les patients avaient été potentiellement traités par des biphosphonates, ce qui représente un biais d'interprétation de leur résultat. Pour rappel, nous avons exclus tous les patients ayant reçu un traitement à visée anti-ostéoporotique.

Nos résultats sont en faveur d'une reconstitution précoce de la microarchitecture osseuse et de l'os trabéculaire après rémission du SC. Concernant la survenue de fractures après rémission du SC, Vestergaard *et al.* (47) ne retrouvent pas de surrisque par rapport à la population générale à partir de la date du diagnostic, alors qu'il est très augmenté dans les 2 années précédant le diagnostic (risque relatif de 6 [2,1 ; 17,2]). Cette étude rétrospective concernait 104 patients (68 MC, 28 AS, âge moyen 48 ans) et la chirurgie était réalisée rapidement (délai médian : 2 mois et demi). Cela est encourageant et suggère que même si les valeurs de DMO ne sont pas revenues dans les normes, la reconstitution de la microarchitecture osseuse permet d'éviter la survenue de nouvelles fractures. Ainsi, le TBS pourrait être un outil évaluant la restauration de la MAO. Or, les outils de surveillance pour attester de la rémission d'une MC, principalement le CLU, peuvent être pris en défaut par la persistance d'une sécrétion cortisolique intermittente. Ainsi, le TBS pourrait être un outil de surveillance supplémentaire permettant d'identifier ces patients potentiellement toujours à risque fracturaire.

De plus, nous avons mis en évidence que l'augmentation du TBS est plus importante que celle de la DMO du rachis après rémission (10% versus 3%,  $p = 0.049$ ). En effet, le TBS atteint une valeur moyenne « normale » alors que la DMO du rachis reste en moyenne à des valeurs d'ostéopénie après 2 ans de rémission. Il est vrai que les valeurs quantitatives du TBS semblaient plus basses que celles de la DMO, cependant en analyse qualitative 2/3 des patients avaient une altération à la fois du TBS et de la DMO. Ceci suggère que l'augmentation du TBS est réellement plus importante que l'augmentation de la DMO. Ces résultats sont donc en faveur de la restauration préférentielle de la microarchitecture osseuse lors de la levée de l'exposition au cortisol. Cependant, cette analyse ne concerne que 14 patients, sa généralisation doit donc être confirmée.

Parmi les 2 études avec un suivi à long terme après rémission du SC, Kristo *et al.* (89) ont montré, de manière prospective, une récupération osseuse plus importante au niveau rachidien que fémoral après 2 ans et 9 mois de suivi et une normalisation de la DMO aux 3 sites (rachis, fémur et corps entier) après 6 ans de suivi. Cette étude est donc en faveur d'une récupération de l'os trabéculaire avant l'os cortical, croissante au cours du temps. Luisetto *et al.* (49) retrouvent également une normalisation de la DMO rachidienne après 5 ans de suivi en moyenne. Notre étude semble mettre en évidence un rétablissement de la microarchitecture osseuse moindre que dans l'étude de Koumakis *et al.* et surtout

une récupération de la DMO, notamment fémorale, plus faible que dans les autres études. Néanmoins, l'âge des patients des 2 études suscitées (43 et 41 ans en moyenne) est beaucoup plus jeune que celui des patients de notre échantillon. A ce jour, nous ne connaissons pas le profil évolutif des marqueurs osseux après rémission du SC après 50 ans. Le principal facteur en cause pourrait être l'âge : à partir de 50 ans, les effets de l'ostéoporose primitive par carence estrogénique surviennent.

Nous avons mis en évidence des valeurs de TBS, DMO rachis et DMO col, significativement inférieures dans le groupe MC par rapport à celles du groupe CHIRBAR. Nous avons choisi ce groupe témoin pour confirmer l'altération osseuse dans le groupe MC avec le même matériel d'ostéodensitométrie et des caractéristiques similaires entre les 2 groupes pour l'âge, la prédominance de femmes et le surpoids. Il n'est pas habituel de réaliser des ostéodensitométries chez des femmes de moins de 50 ans sans facteur de risque identifié d'ostéoporose, nous avons donc constitué un groupe témoin chez les patients opérés d'une chirurgie bariatrique. Ces patients sont suivis régulièrement dans notre service de nutrition pour la prise en charge médicale encadrant une chirurgie bariatrique. En effet, les patients candidats à une chirurgie bariatrique sont supplémentés au niveau vitaminiq ue notamment en vitamine D avant la chirurgie. La surveillance des taux sériques de vitamines est ensuite réalisée 4 fois la première année puis une fois par an. Les patients de notre centre présentent donc peu de carences vitamino-calciques. De plus, nous avons volontairement choisi des patients avec une ostéodensitométrie réalisée au moins un an et demi après la chirurgie bariatrique pour éviter les effets néfastes sur l'os de la fonte musculaire inévitable, survenant le plus souvent les premiers mois suivant la chirurgie. Donc, l'hypothèse d'une perte osseuse précoce due à des carences vitaminiques, calciques et une hyperparathyroïdie secondaire comme cela a pu être décrit (90) ne peut être retenue dans notre cohorte de témoins. Enfin, l'IMC dans le groupe CHIRBAR est finalement plus élevé que dans le groupe MC mais malgré ce facteur potentiellement protecteur de l'ostéoporose, l'altération osseuse est nettement plus marquée dans le groupe MC.

Dans notre étude, la majorité des patients du groupe SPN ont à la fois une altération du TBS et de la DMO rachidienne à la différence des patients avec une MC où les 2/3 ont une altération du TBS et la moitié une altération de la DMO rachidienne. Le groupe SPN est associé à un hypercortisolisme très intense, bien supérieur à celui des MC (CLU à 50 ULN versus 2 ULN,  $p < 0.0001$ ). Cela a été décrit dans l'étude de Tauchmanova *et al.* (48) où le groupe SPN a un hypercortisolisme plus intense, une DMO rachidienne significativement plus altérée que les autres groupes (Z-score à -3,53 (-4,9 à -3) versus -1,8 (-4 ; -0,36)) et ce malgré une durée estimée de la maladie plus courte. Ce mécanisme d'altération osseuse rapide a été décrit dans les hypercortisolismes exogènes. Il a été montré que, chez les sujets traités par GC, la perte osseuse est plus prononcée dans les 6 premiers mois (environ 12%) et se stabilise ensuite (2 à 5% par an) (91). En cas d'hypercortisolisme majeur, comme dans le groupe SPN, tous les

patients présentent un TBS et une DMO rachidienne pathologiques et ce malgré un temps d'imprégnation faible, ce qui n'est pas le cas des patients avec une MC. Lorsque l'hypercortisolisme est d'intensité plus modéré, l'altération osseuse qui en résulte est plus variable du fait d'une sensibilité au cortisol différente entre les individus.

Concernant l'atteinte de la DMO en fonction de l'étiologie du SC, les études sont discordantes sur ce sujet : seules 2 (50,51) retrouvent une DMO rachidienne plus altérée, associée à une prévalence de fractures plus importante chez les patients avec un adénome surrénalien versus ceux avec une MC. Leur hypothèse est que dans les hypercortisolismes ACTH dépendant, il existe un taux d'androgènes notamment de SDHEA, plus élevé, ayant un effet protecteur sur l'os. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé cette différence entre ces 2 étiologies, probablement du fait d'une grande dispersion des valeurs de DMO dans notre population.

De même, il existe une tendance à une diminution du TBS lorsque le CLU est supérieur à 2 ULN. Après analyse qualitative, la proportion de patients avec un TBS dégradé semble plus importante dans les groupes avec un CLU à 5 ULN et entre 2 et 5 ULN que dans le groupe avec un CLU inférieur à 2 ULN (75% et 77% respectivement versus 47%). Cette tendance est en accord avec la littérature. Les études évaluant les effets de la corticothérapie exogène sur la DMO rachidienne, lombaire et le TBS, ont la même conclusion : plus la dose de corticoïdes journalière est élevée, plus le risque fracturaire augmente notamment au niveau vertébral (38,40). Chez les patients avec un SC, une étude prenant en compte l'intensité de l'hypercortisolisme retrouve également des valeurs de DMO inversement corrélés au niveau de CLU (45). De même chez les patients atteints d'un hypercortisolisme subclinique (82,83), les valeurs de DMO sont d'autant plus basses que leur freinage est pathologique. D'après l'étude de Belaya et al. (77), l'intensité de l'hypercortisolisme est le seul facteur prédictif de fracture chez les patients avec SC. Les patients fracturés, outre un CLU moyen plus élevé que les patients non fracturés, présentent une DMO fémorale et rachidienne inférieures au groupe non fracturé, mais pas de différence de TBS. Par contre, plus de 80% des patients avaient un TBS dégradé ou partiellement dégradé versus 66 % dans notre étude. Une des hypothèses expliquant cette différence est que l'hypercorticisme était plus intense chez les patients de l'étude de Belaya *et al.* que dans la nôtre (CLU moyen à 5.7 N versus 2.8 N dans notre étude).

### **Apport du TBS dans l'hypercortisolisme subclinique :**

Chez les patients atteints d'un hypercortisolisme à minima, il s'agit de la première étude transversale avec un effectif aussi important (38 ACIC dans notre étude versus 34 dans l'étude d'Eller-Vainicher et 11 dans celle de Guglielmi) (83,84). Dans notre cohorte, le TBS moyen est à 1,30 (0,09) traduisant globalement une microarchitecture partiellement altérée alors que les DMO rachidienne et fémorale sont normales. Rapporté aux valeurs de la population générale, le T-score TBS (valeur moyenne à -1,7 (0,9)) semble plus bas comparativement au T-score rachis (-0,9 (1,6)) ou fémoral (-0,9 (1,1)). De plus, le TBS chez les patients avec un ACIC est significativement plus bas que chez les patients avec un adénome non sécrétant. Cela est concordant avec les études réalisées chez les patients présentant un ACIC, confortant l'idée d'une susceptibilité particulière de l'architecture osseuse (plutôt que la minéralisation osseuse) à une faible imprégnation en cortisol. Cela a également été démontré au niveau histologique. Des biopsies osseuses réalisées chez des patients recevant des faibles doses de corticoïdes montrent une raréfaction de la connectivité du réseau trabéculaire, élément essentiel de la microarchitecture osseuse (26). De plus, plusieurs études ont retrouvé un surrisque de fracture chez les patients avec un hypercortisolisme subclinique, alors que leur DMO étaient considérées normales (80,82,92). Le TBS pourrait donc être un outil permettant d'estimer le risque fracturaire chez les patients avec un hypercortisolisme à minima.

Dans l'étude longitudinale, il n'existe pas de différence significative de l'évolution du TBS, de la DMO rachis et col chez les patients opérés versus non opérés. Les effectifs de nos groupes (5 versus 9 respectivement) sont probablement trop faibles pour pouvoir mettre en évidence une différence. De même, dans chacun des groupes, il n'existe pas de variation significative du TBS ou de la DMO dans les 2 années de suivis (on pourrait s'attendre à une diminution pour les ACIC non opérés et une augmentation dans le groupe ACIC opérés). On peut noter qu'il existe tout de même une augmentation d'en moyenne de 2,8% dans le groupe opéré mais cela ne concerne que 5 patients, raison pour laquelle cette variation n'est pas significative. L'étude d'Eller-Vainicher *et al.* (83) est la seule à ce jour à avoir réalisé un suivi longitudinal chez les ACIC. Elle concerne 40 patients (8 ACIC et 32 ANS) suivis pendant 2 ans de manière prospective. Les données détaillées ne sont pas fournies dans l'article et il n'est pas précisé si les ACIC ont été opérés. Ils ne rapportent pas de variation de la DMO et la variation de TBS n'est pas spécifié. Par contre, la valeur de TBS en baseline après ajustement sur l'âge, l'IMC et la DMO rachidienne était un facteur prédictif significatif de l'incidence des fractures sur les 2 ans de suivi, même chez les patients ANS seulement. Il existe probablement un continuum entre ces 2 pathologies en raison de la variabilité sécrétoire dans le temps des ACIC, comme l'a montré Fagour *et al.* (93). Sur 51 patients suivis en moyenne 4 ans, plus d'un tiers présentait un hypercortisolisme à minima intermittent. Cela signifie que, d'une évaluation à l'autre, on peut classer des incidentalomes comme non sécrétants ou pauci-sécrétants. Cette difficulté diagnostique rend l'étude de cette pathologie complexe.

Notre étude n'est pas sans limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective et plusieurs données cliniques, notamment les facteurs de risques d'ostéoporose n'ont pas été pris en compte tels que le statut tabagique, l'éthylisme chronique, la prise de traitement hormonal substitutif. Tous ces paramètres sont des facteurs confondants et ne nous permettent pas de conclure que nos résultats ne sont dus qu'à l'hypercortisolisme puis à sa rémission. De même, le statut ménopausique n'a pas pu être recueilli suite à un nombre élevé de données manquantes. Cependant, les femmes en âge de procréer souffrant d'un hypercortisolisme présentent le plus souvent une aménorrhée secondaire suite à l'inhibition de sécrétion de la FSH par le cortisol. De plus, dans certaines études, il a été montré que la DMO et la prévalence de fractures étaient similaires entre les femmes eugonadiques et celles en aménorrhée (46,48). La principale hypothèse avancée est que les effets néfastes de l'hypercortisolisme sur l'os surpassent les effets bénéfiques des œstrogènes. Dans les 2 études sur l'évaluation du TBS chez les patients avec un SC patent (77,79), le statut gonadique n'est pas non plus précisé. On peut donc considérer que chez les patientes en hypercortisolisme, la connaissance du statut ménopausique n'est pas indispensable pour interpréter les marqueurs osseux. Comme nous l'avons notifié auparavant, nous n'avons pas non plus la durée estimée de l'hypercortisolisme chez nos patients. Nous n'avons malheureusement à ce jour aucun moyen fiable pour dater avec certitude le début des symptômes. Il s'agit donc d'une donnée très subjective soumise au biais de mémoire des patients. Cependant, cela permet de faire une approximation sur la durée de la maladie. Cette donnée manquante nous limite notamment dans l'interprétation des données de l'étude longitudinale.

Pour évaluer l'intensité de l'hypercortisolisme, nous avons utilisé le CLU comme les autres études princeps (45,48,77,79) même si cette approche est très imprécise puisque la sécrétion de cortisol notamment dans la MC est fluctuante. En effet, Petersenn *et al.* ont montré une variabilité intra patient de 50 % sur 4 prélèvements sur une durée de 2 semaines (94). Pour améliorer notre estimation de l'intensité de l'hypercortisolisme, nous avons pris la moyenne de 2 CLU, ce qui n'a pas été réalisé dans les études suscitées.

Suite à un nombre important de données manquantes sur les dossiers médicaux à l'item « antécédent de fracture », à un nombre de radiographies du rachis thoraco-lombaire très faible et à la nature asymptomatique le plus souvent, nous n'avons pas récupéré l'évènement fracture chez nos patients. Une étude a montré dans l'hypercortisolisme endogène que la baisse du TBS était prédictive de l'incidence des fractures (83). Cependant, il est nécessaire de confirmer ces données sur d'autres travaux notamment prospectifs.

Enfin, il existe également des limites liées à la technique :

- Pour des raisons de résolution spatiale et de lois d'absorption des rayons X, le TBS ne peut pas mesurer directement la microarchitecture osseuse. En effet, la taille des pixels des densitomètres est environ 4 fois plus grande que la taille des travées.
- Les variations de niveau de gris dans l'image densitométrique sont la résultante de nombreux facteurs (géométrie osseuse, composition des tissus mous, hétérogénéité du détecteur, le bruit de l'image et le réseau trabéculaire vertébral) qui sont liés à la fois à l'individu et à l'appareil dont il est impossible de discerner la contribution respective dans l'image finale. Le TBS est donc un reflet indirect de la microarchitecture osseuse. Cependant il s'agit d'un des seuls outils facilement disponibles permettant de l'évaluer.
- L'interprétation du score TBS n'est pas fiable en cas d'IMC supérieur à 37 kg/m<sup>2</sup> et d'âge inférieur à 25 ans.
- La valeur du TBS diminue avec l'âge et nous ne disposons pour le moment que des seuils en valeur absolue définis grâce à une méta-analyse d'études prospectives (60) (<1.23 : à haut risque de fracture « dégradé », entre 1.23 et 1.31 : à risque intermédiaire « partiellement dégradé » et >1.31 : à faible risque « normal »). Cependant, il n'a pas été établi de seuils différents en fonction de l'âge. Des seuils de T-score TBS (comme pour le T-score de la DMO pour lequel les patients classés ostéoporotiques ont un risque fracturaire élevé) seraient souhaitables pour améliorer l'évaluation du risque fracturaire.

## CONCLUSION

Notre étude est la seule étude longitudinale portant sur l'évolution du TBS et de la DMO rachidienne et fémorale sur un suivi de 4 ans chez des patients avec un hypercortisolisme patent et sur un suivi de 2 ans chez les ACIC opérés versus non opérés. Il existe significativement plus de patients avec un TBS altéré de manière isolée qu'avec une ostéoporose rachidienne isolée en cas d'hypercortisolisme patent. Le TBS augmente pendant les 2 années suivant la rémission du SC et de manière plus importante que la DMO rachidienne. L'altération de la microarchitecture osseuse semble régresser rapidement après cessation du SC.

Chez les patients avec un hypercortisolisme à minima, le TBS confirme une altération osseuse accrue comparativement aux patients présentant un adénome non sécrétant.

Nos données suggèrent donc qu'il existe une atteinte préférentielle de l'architecture osseuse par rapport à la densité minérale osseuse dans le SC et que celle-ci est décelable même en cas d'hypercortisolisme à minima.

Le TBS semble donc être un outil simple et complémentaire de la DMO pour évaluer le retentissement osseux dans le SC et la reconstitution de la microarchitecture osseuse après rémission.

## PERSPECTIVES

Le TBS semble être un outil complémentaire de la DMO pour évaluer l'altération osseuse chez les patients présentant un hypercortisolisme endogène. Il est nécessaire de confirmer son intérêt en menant une étude prospective, en notifiant tous les facteurs confondants d'ostéoporose et en dépistant systématiquement les fractures vertébrales. Nous pourrions, par exemple, demander une acquisition supplémentaire par VFA (Vertebral Fracture Assessment) lors de la réalisation de l'ostéodensitométrie (images obtenues de l'ensemble du rachis de T4 à L4 en incidence antéro-postérieure et latérale) chez les patients atteints d'un SC. L'évaluation des fractures vertébrales serait ainsi faite durant le même examen. Nous pourrions également doser les marqueurs de remodelage osseux (ostéocalcine et CTX) afin de confirmer la dégradation de l'ostéof ormation chez les patients avec un hypercortisolisme patent et la reprise de celle-ci après rémission du SC.

Concernant les patients atteints d'un hypercortisolisme à minima, il faudrait envisager une étude longitudinale avec un nombre suffisant de patients opérés versus non opérés : si une augmentation du TBS et de la DMO est retrouvée chez les patients opérés versus non opérés, cela pourrait être un argument supplémentaire pour proposer une chirurgie aux patients présentant un hypercortisolisme subclinique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2011;29(5 Suppl 68):S-5-12.
2. Albaum JM, Youn S, Levesque LE, Gershon AS, Cadarette SM. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharamcologie Clin*. 2014;21(3):e486-504.
3. Petranova T, Sheytanov I, Monov S, Nestorova R, Rashkov R. Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2 nov 2014;28(6):1127-37.
4. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2001;86(1):117-23.
5. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 1 sept 2011;165(3):383-92.
6. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 29 août 2015;386(9996):913-27.
7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2015;100(8):2807-31.
8. Debono M, Newell-Price J. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. juin 2015;22(3):185-92.
9. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2015;26(10):2119-25.
10. Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):632-42.
11. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*. sept 2012;167(3):311-26.

12. Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):632-42.
13. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 10 sept 2007;18(10):1319-28.
14. Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EBPdelta, and glucocorticoids. *Mol Cell Biol.* août 1996;16(8):4128-36.
15. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* mai 2005;8(5):751-64.
16. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's Syndrome and Bone. *Pituitary.* déc 2004;7(4):249-52.
17. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* avr 2004;145(4):1835-41.
18. Smith E, Frenkel B. Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J Biol Chem.* 21 janv 2005;280(3):2388-94.
19. Lane NE, Yao W, Balooch M, Nalla RK, Balooch G, Habelitz S, et al. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mars 2006;21(3):466-76.
20. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 7 juill 2011;365(1):62-70.
21. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone.* mars 2010;46(3):564-70.
22. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 1 sept 2000;289(5484):1504-8.
23. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology.* déc 2006;147(12):5592-9.

24. Tack LJW, Tatsi C, Stratakis CA, Lodish MB. Effects of Glucocorticoids on Bone: What we can Learn from Pediatric Endogenous Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* nov 2016;48(11):764-70.
25. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 15 juill 1998;102(2):274-82.
26. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* janv 2001;16(1):97-103.
27. 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.
28. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45515/>). (bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general).
29. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet Lond Engl.* 18 mai 2002;359(9319):1761-7.
30. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1 mai 1993;137(9):1001-5.
31. Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest.* janv 2004;27(1):99-105.
32. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2014;81(6):493-501.
33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* avr 2008;19(4):385-97.
34. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen Y-T, Sherwood LM, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2004;19(8):1215-20.
35. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 25 mai 2006;354(21):2250-61.

36. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 10 juill 2012;8(8):480-92.
37. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*. oct 1998;244(4):271-92.
38. 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*. déc 2000;39(12):1383-9.
39. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. juin 2004;19(6):893-9.
40. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. août 2005;20(8):1487-1494; discussion 1486.
41. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, Bartlett WA, Hewison M, Stewart PM. Osteoblastic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. juin 2002;17(6):979-86.
42. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT, van Rossum EFC, Brinkmann AO, de Jong FH, et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2005;90(10):5804-10.
43. Szappanos A, Patócs A, Tőke J, Boyle B, Sereg M, Majnik J, et al. BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2009;71(5):636-43.
44. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, Marcelli G, Concettoni C, Boscaro M, et al. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. mars 2014;25(3):913-21.
45. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, Obara T. Bone mineral density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study. *World J Surg*. mai 2008;32(5):890-6.
46. van der Eerden AW, den Heijer M, Oyen WJ, Hermus AR. Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. *Neth J Med*. avr 2007;65(4):137-41.

47. Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* janv 2002;146(1):51-6.
48. Tauchmanovà L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2006;91(5):1779-84.
49. Luisetto G, Zangari M, Camozzi V, Boscaro M, Sonino N, Fallo F. Recovery of bone mineral density after surgical cure, but not by ketoconazole treatment, in Cushing's syndrome. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2001;12(11):956-60.
50. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J.* févr 2003;50(1):1-7.
51. Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* nov 2004;15(11):855-61.
52. Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, et al. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 1996;11(5):676-85.
53. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2002;57(5):587-93.
54. 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.* nov 2003;48(11):3224-9.
55. Lee HJ, Je JH, Seo JH, Na YJ, Yoo HJ. Multiple Spontaneous Rib Fractures in Patient with Cushing's Syndrome. *J Bone Metab.* nov 2014;21(4):277-82.
56. Papadakis G, Uebelhart B, Goumaz M, Zawadzinski S, Rizzoli R. An unusual case of hypercortisolism with multiple weight-bearing bone fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis.* sept 2013;10(3):213-7.
57. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women.

- Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. nov 2013;24(11):2837-46.
58. Aloia JF, Mikhail M, Usera G, Dhaliwal R, Islam S. Trabecular bone score (TBS) in postmenopausal African American women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2015;26(3):1155-61.
  59. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* janv 2015;26(1):245-52.
  60. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2016;31(5):940-8.
  61. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone.* oct 2015;79:259-66.
  62. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* avr 2008;42(4):775-87.
  63. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Thomas T, Bendavid S, Benhamou C-L, et al. Trabecular Bone Score: Where are we now? *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2015;82(5):320-5.
  64. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone.* 1 févr 2017;
  65. Bandirali M, Poloni A, Sconfienza LM, Messina C, Papini GDE, Petrini M, et al. Short-term precision assessment of trabecular bone score and bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry with different scan modes: an in vivo study. *Eur Radiol.* juill 2015;25(7):2194-8.
  66. Krueger D, Libber J, Binkley N. Spine Trabecular Bone Score Precision, a Comparison Between GE Lunar Standard and High-Resolution Densitometers. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* juin 2015;18(2):226-32.
  67. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* juin 2014;25(6):1759-64.

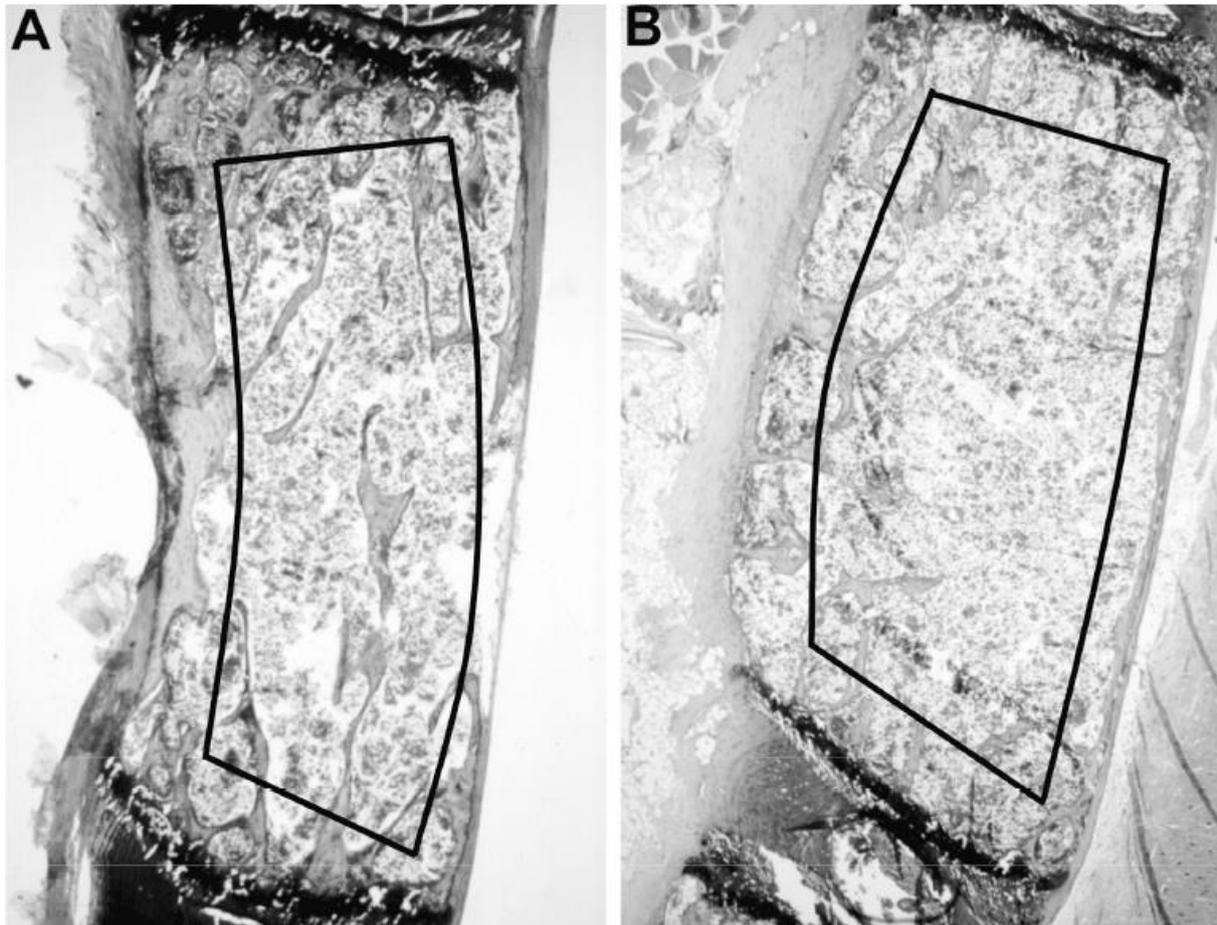
68. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. sept 2015;78:216-24.
69. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. nov 2011;26(11):2762-9.
70. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. sept 2013;16(3):287-96.
71. Mazzetti G, Berger C, Leslie WD, Hans D, Langsetmo L, Hanley DA, et al. Densitometer-Specific Differences in the Correlation Between Body Mass Index and Lumbar Spine Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. juin 2017;20(2):233-8.
72. Amnuaywattakorn S, Sritara C, Utamakul C, Chamroonrat W, Kositwattanarek A, Thamnirat K, et al. Simulated increased soft tissue thickness artefactually decreases trabecular bone score: a phantom study. *BMC Musculoskelet Disord*. 13 janv 2016;17:17.
73. Colson Frederic, Picard, Aurelia, Benedicte Rabier, Muriel PIPERNO, Eric VIGNON, Pierre, France, Med-Imaps, PESSAC. Trabecular Bone Microarchitecture Alteration in Glucocorticoids Treated Women in Clinical Routine? : A TBS Evaluation. *ASBMR 31st Annual Meeting*. :129.
74. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. juin 2015;26(6):1773-80.
75. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2016;27(1):39-48.
76. Chuang M-H, Chuang T-L, Koo M, Wang Y-F. Trabecular Bone Score Reflects Trabecular Microarchitecture Deterioration and Fragility Fracture in Female Adult Patients Receiving Glucocorticoid Therapy: A Pre-Post Controlled Study. *BioMed Res Int*. 2017;2017:4210217.
77. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Sasonova NI, Solodovnikov AG, et al. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteoporos*. 2015;10:44.

78. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2003;88(4):1554-8.
79. E. Koumakis, R. Winzenrieth, L. Guignat, C. Cormier Rheumatology A Department, Cochin Hospital, APHP, PARIS, Medimaps, PESSAC, Endocrinology Department, Cochin Hospital, APHP, Paris, France. Cushing disease: restoration of bone mass and microarchitecture after hypercortisolism normalisation. *Osteoporos Int.* sept 2012;23(S6):671-97.
80. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2011;26(8):1816-21.
81. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, et al. Spinal Volumetric Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Female Patients with Adrenal Incidentalomas: The Effects of Subclinical Hypercortisolism and Gonadal Status. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2004;89(5):2237-41.
82. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2009;94(9):3207-14.
83. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2012;27(10):2223-30.
84. Giuseppe GUGLIELMI, Michelangelo NASUTO, Renaud WINZENRIETH, Didier HANS, Department of Radiology, University of Foggia, Foggia, Italy, Department of Clinical Research, Medimaps Group, Plan-les-Ouates (GE), Switzerland, Center of Bone, Diseases, Bones and Joints Department, Lausanne, et al. Evaluation of adrenal incidentaloma effects at axial skeleton on bone mass (BMD) and bone microarchitectural texture (TBS). *Osteoporos Int.* avr 2013;24(S1):87-384.
85. dos Santos CV, Vieira Neto L, Madeira M, Alves Coelho MC, de Mendonça LMC, Paranhos-Neto F de P, et al. Bone density and microarchitecture in endogenous hypercortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2015;83(4):468-74.

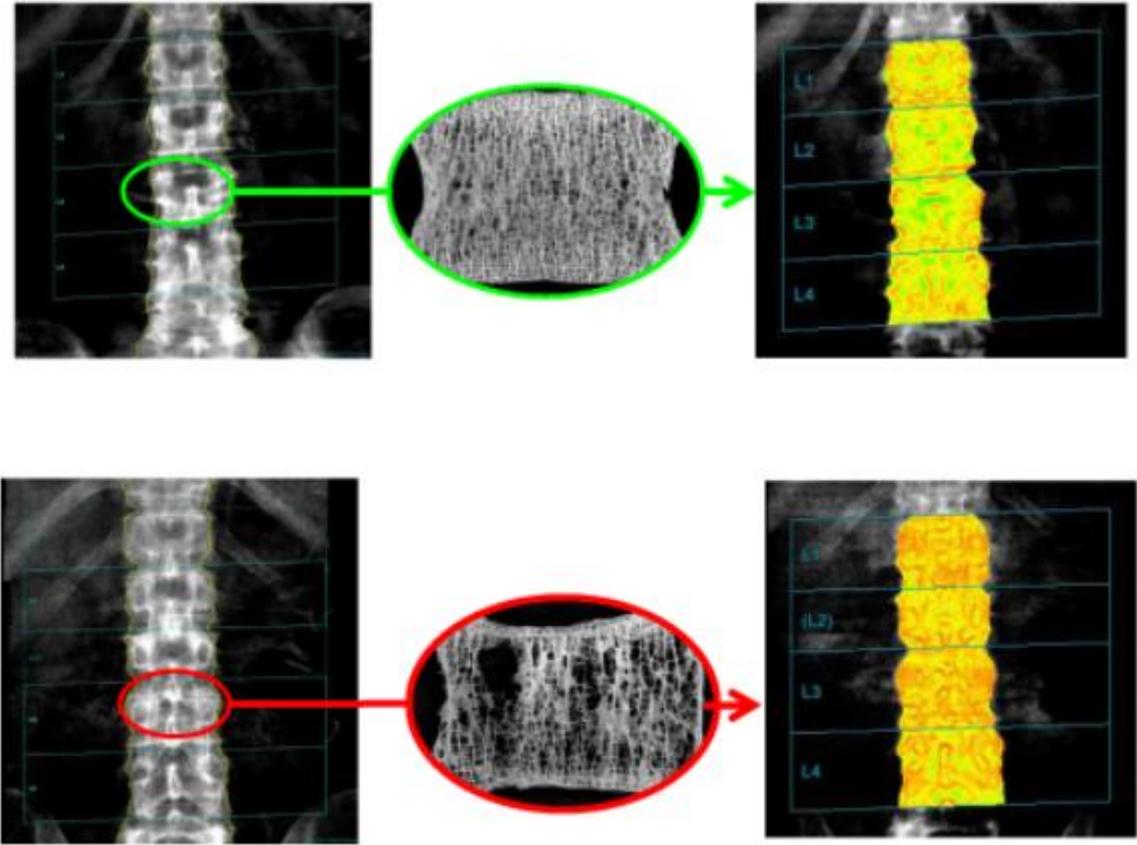
86. Scillitani A, Mazziotti G, Di Somma C, Moretti S, Stigliano A, Pivonello R, et al. Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: when and how? *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. févr 2014;25(2):441-6.
87. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2003;58(3):302-8.
88. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 1995;80(10):2859-65.
89. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol*. janv 2006;154(1):109-18.
90. Costa TL, Paganotto M, Radominski RB, Kulak CM, Borba VC. Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. févr 2015;26(2):757-64.
91. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. janv 1990;8(1):39-51.
92. Chiodini I, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Ermetici F, et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 2009;70(2):208-13.
93. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, Arimone Y, Lecomte P, Valli N, et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol*. févr 2009;160(2):257-64.
94. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 2014;80(2):261-9.

## Annexes

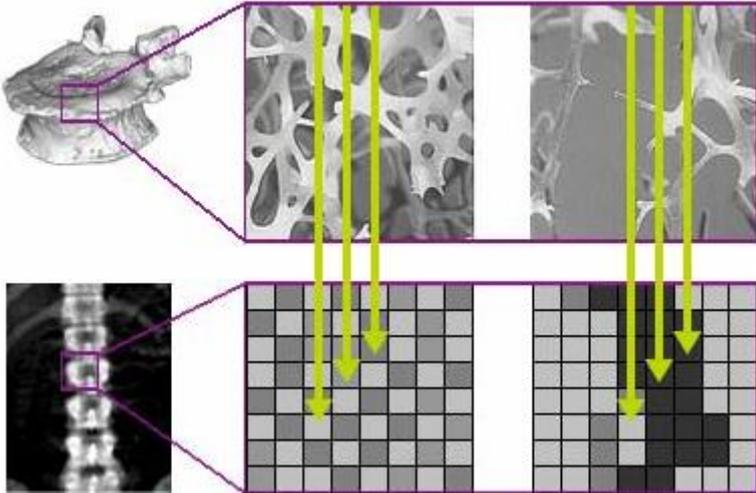
**Annexe 1 : Effets des GC sur os trabéculaire vertébral chez la souris :  
traitée par GC (A), témoin (B)**



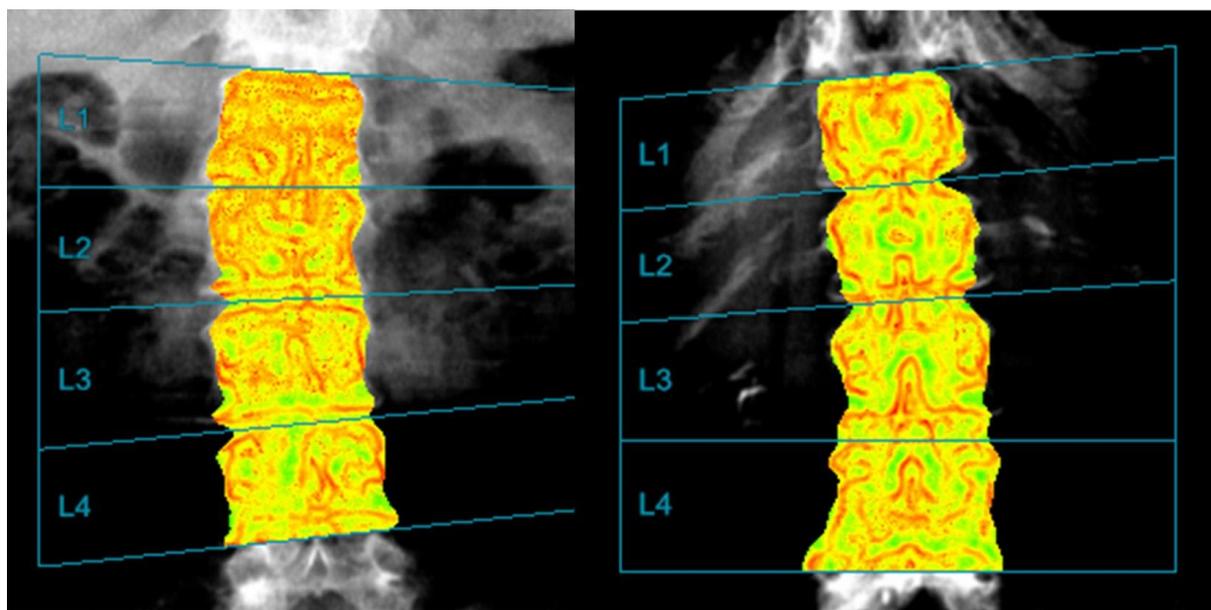
**Annexe 2 : outil TBS : indice de texture osseuse analysant la variation des niveaux de gris des pixels**



(En haut): image de densitométrie osseuse pour une quantité d'os saine, retranscrite TBS  
(En bas): même image de densitométrie pour une qualité de l'os altérée, retranscrite par TBS



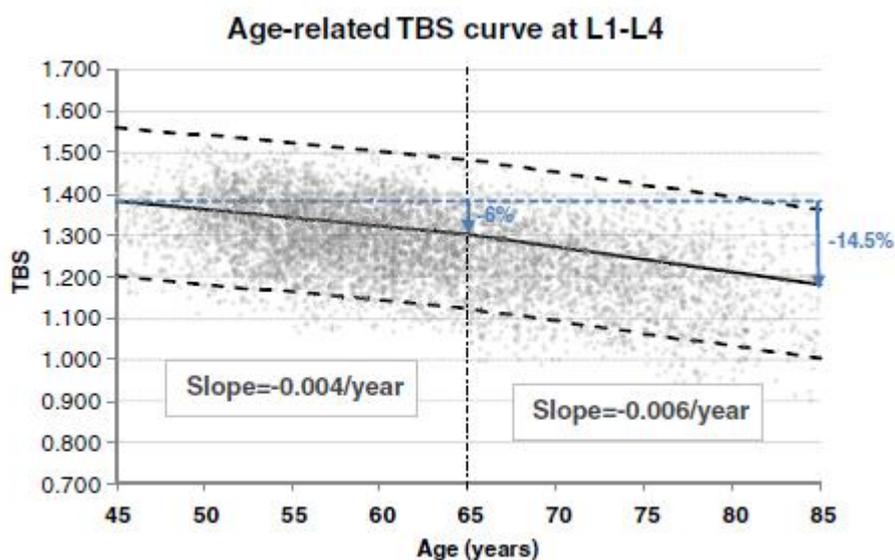
### Annexe 3: trabéculographie



L1-4 TBS 1.175

L1-4 TBS 1.360

### Annexe 4: courbe de référence du TBS liée à l'âge : cohortes de femmes françaises (45 à 85 ans)



La ligne continue représente la moyenne des valeurs de TBS pour l'âge. Les pointillés représentent les 2 dérivations standards. La courbe est divisée en 2 parties avant et après 65 ans. La pente du TBS augmente de 50 % par année après 65 ans, passant de -0.004 à -0.006/an. Soit la diminution du TBS atteint 6% à 65 ans et 14.5% à 85 ans.

## Annexe 5 : index de risque fracturaire (FRAX)

The screenshot displays the FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool interface. At the top, there is a navigation bar with links for HOME, CALCULATION TOOL, PAPER CHARTS, FAQ, and REFERENCES, along with a language selection dropdown. Below this is the 'Calculation Tool' header. The main content area prompts the user to answer questions to calculate the ten-year probability of fracture with BMD. On the left, there are conversion tools for weight (pound to kg) and height (inch to cm). The central questionnaire includes fields for country (UK), name/ID, age, date of birth, sex, weight, height, and various medical history questions. On the right, there are radio buttons for secondary osteoporosis and alcohol consumption, and a dropdown for femoral neck BMD. At the bottom right, a red box displays the BMI (21.9) and the ten-year probability of fracture without BMD: 14% for major osteoporotic fractures and 4.43% for hip fractures. 'Clear' and 'Calculate' buttons are also visible.

Country: **UK** Name / ID :  About the risk factors

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
 Age:  Date of birth: Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture  No  Yes

6. Parent fractured hip  No  Yes

7. Current smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 more units per day  No  Yes

12. Femoral neck BMD

**BMI 21.9**  
 The ten year probability of fracture (%)

without BMD

Major osteoporotic	14
Hip fracture	4.43

Fig. 1 Input and output for the FRAX™ model

1 <sup>er</sup> auteur/année journal	Type d'étude/ étiologie du SC	N Age moyen F/H	Prévalence ostéoporose	DMO rachis L2-L4 (g/cm2 ou T-score ou Z-score)	DMO fémorale (g/cm2 ou T- score)	P =	Analyse longitudinale après chir : N /durée	% de récupération DMO lombaire	% de récupération DMO fémorale	P =
Kawamata, 2008 World J surg	Cohorte prospective, AS	17 42 ± 11 14/3	64 % [44-81]	T : -3.53 +/- 0.75	T : -1.54 +/- 0.22	0.003	17 2 ans	36.7 % +/- 26.5 %	11.2 % +/- 12.1%	0.01
Luisetto 2001 Osteoporose int	Rétrospective A : 6 AS +3 MC B : 10 MC échec, Nizoral	19 41 ± 10 17/2	-	A : 0.829 +/- 0.112 B : 0.857 +/- 0.16	-	-	19 >5 ans	A : 0.952 +/- 0.107 B : 0.847 +/- 0.163		0.002  NS
Van der Eerden 2007, NJM	Cohorte rétrospective MC : 56 AS : 21	77 41.1 ± 10 58/19	31%	MC : Z-s: -1.08 [ - 1.52;-0.63] AS : Z-s: -1.14 [- 1.82 ; -0.46]	MC : Z-s: -0.66 [-0.99 ;0.33] AS : Z-s: -1.14 [-1.55 ; -0.74]	NS (MC vs AS)	-	-	-	-
Ohmori, 2003, endocrine journal	Cohorte rétrospective MC : 19 AS : 23	42 40.3 ± 17 47.3 ± 15 42/0	54.8%  MC : 36.8% AS : 69.6%	MC, Ts 75+/- 12.9% AS, Ts 65+/-13.9% Ostéoporose si Ts <70 %	-	p=0.034 (MC vs AS)	-	-	-	-
Minetto, 2004, osteoporose int	Cas/témoins rétrospective MC : 26 AS : 12 C : 38	38 +38 45.7 ± 3.6 51.5 ± 3.7 30/8	-	MC : T-s : - 1.74 +/- 0.24 AS : T-s : -2.78 +/-0.28 C : T-s : -0.35 +/-0.19	-	P=0.04 Après Ajust (MC vs AS)	-	-	-	-
Francucci, 2002, clinical endocrinology	Cas/témoins rétrospective SC :15 (7 MC, 6 AS, 2 SPN) ACIC :23 C :20	38 + 20 46.5 ± 14.8 57.6 ± 10.9 51.5 ± 9 58/0		SC : Zs :-1.44 ± 1.5	SC : Zs : -1.07 ± 1	P<0.05 (DMO rachis vs fémorale)	-	-	-	-
Tauchmanova, 2006, JCEM	Cas/témoins Prospective MC : 37 AS : 18 Carcinome S : 15 SPN : 10 C : 80	80+80 38 (18-58) 38 (22-66) 41.5 (27-58) 42 (29-52) 39(18-66) 49/31		Z score -1.97 (-5.15 à -0.06) -1.8 (-4 à -0.36) -1.8 (-2.9 à 0.9) <b>-3.53 (-4,9 à -3)</b> -0.03 ± 1.1	Z score -1.04 (-2.6 à 0.3) -1.5 (-2.6 à 1.2) -0.8 (-2.3 à 0.7) -0.6 (-2.45 à -0.2) 0.05 ± 0.8	P<0.01 (DMO rachis SPN vs autres gpes) P<0.01 DMO rachis et P<0.05 DMO col SC/temoins	-	-	-	-

**Annexe 6 : études SC et Os (45,46,48–51,53),** AS : adénome surrénalien, C : contrôles

# ABSTRACT

## Bone degradation in Cushing syndrome: contribution of TBS

Osteoporosis is a common complication of Cushing Syndrome (CS). However, in this situation, Bone Mineral Density (BMD) may be normal or moderately decreased. One hypothesis is that cortisol affects preferentially the bone microarchitecture that can be assessed with the Trabecular Bone Score (TBS).

**Objectives:** 1) To compare the results of TBS and BMD in patients with overt Cushing's syndrome to the reference values and to the values of a local control group 2) To compare the evolution of BMD and TBS after cessation of CS, 3) To perform the same analysis in patients having subclinical hypercortisolism by comparing TBS and BMD results to that obtained in patients with non-secretory adrenal adenomas.

**Methods:** In this retrospective and monocentric study, BMD and TBS values of patients with an overt hypercortisolism (Cushing's disease (CD), bilateral macronodular adrenal hyperplasia (BMAH), paraneoplastic ACTH secretion (PNS)) or subclinical hypercortisolism (SH), between 2006 and 2017 were selected. All measurements of bone densitometry were performed with a iDXA machine (GE-Lunar). TBS were retrospectively defined using the TBS insight v2.1 software (medimaps, Mérignac, France). Clinical and biological data were reported at each bone densitometry assessment.

**Results:** The TBS is decreased (1.26 (0.12), T-score TBS = -2,2 (1,2)), to a greater degree than the spinal and femoral BMD (T-score at -1,2 (1,3) and -1,0 (0,96) respectively). In the 53 patients with overt CS (42 female, average age: 50, 35 CD, 11 BMAH, 7 PNS with average urinary free cortisol (UFC) = 2,5 ULN), 15 (28%) patients have only a deteriorated TBS while 5 (9%) patients have only spinal osteoporosis identified with the BMD ( $p=0.025$ ). TBS values, spinal and femoral BMD values are lower to that of the sex- and age-matched local control group. The degree of alteration of the TBS increases with the intensity of the hypercortisolism independently of its etiology. The follow-up after the remission of CS was performed in 14 patients. During the 2 years following remission of CS, we observed an increase of 10% of the TBS, that is greater than the 3% increase in the spinal BMD ( $p=0.025$ ).

In 38 patients with SH (33 female, average age: 55, BMI: 26 kg/m<sup>2</sup>), only the TBS was decreased compared to that of the non-secretory adenomas group (1,305 versus 1,370,  $p=0.028$ ). No significant variations were found for the TBS, the spinal or the femoral BMD after remission, in both operated and non-operated groups.

**Conclusion:** Our data suggest that, in CS, there is a preferential damage of bone microarchitecture compared to the bone mineral density which is detectable in mild hypercortisolism. The alteration of the bone microarchitecture seems to rapidly regress after cessation of the CS. Therefore, our results suggest that evaluating the TBS is simple and complementary tool to BMD measurement, to assess the impact of CS on bone system.

**Key words:** Cushing's syndrome, subclinical hypercortisolism, TBS, BMD, osteoporosis

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## RESUME EN FRANCAIS

### **Altération osseuse dans le syndrome de Cushing : apport de la mesure TBS**

L'ostéoporose est une complication fréquente du syndrome de Cushing (SC). Cependant, dans cette situation, la Densité Minérale Osseuse (DMO) peut être normale ou modérément diminuée. Une hypothèse est que l'excès de cortisol retentit préférentiellement sur la microarchitecture osseuse qui peut être évaluée par le Trabecular Bone Score (TBS).

**Objectifs :** 1) comparer les valeurs de TBS et de DMO de patients présentant un SC patent aux valeurs de référence et à celles d'un groupe témoin 2) comparer l'évolution de la DMO et du TBS après cessation du SC 3) Réaliser les mêmes analyses chez des patients présentant un hypercortisolisme à minima en les comparant à des patients porteurs d'adénomes surrenaliens non sécrétants (ANS).

**Matériels et méthodes :** Dans cette étude rétrospective et monocentrique, les données de DMO et de TBS réalisées chez les patients avec un SC patent (maladie de Cushing (MC), hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HMNB), sécrétion paranéoplasique d'ACTH (SPN)) ou à minima (Adénome cortisolique infraclinique (ACIC)) entre 2006 et 2017 ont été recueillies. Toutes les mesures densitométriques ont été réalisées avec un appareil iDXA (GE-Lunar). Les scores TBS ont été définis rétrospectivement grâce au logiciel TBS insight v2.1 (medimaps, Mérignac, France). Les données cliniques et biologiques ont été rapportées à chaque évaluation densitométrique.

**Résultats :** Chez les 53 patients avec un SC patent (42 femmes, âge moyen de 50 ans, 35 MC, 11 HMNB, 7 SPN avec un Cortisol Libre Urinaire (CLU) moyen à 2,5 ULN), le TBS est altéré (1.26 (0.12), T-score TBS = -2,2 (1,2)), de façon plus marquée que la DMO rachidienne ou fémorale (T-score à -1,2 (1,3) et -1,0 (0,96) respectivement). 15 (28%) patients ont seulement un TBS dégradé alors que 5 (9%) ont seulement une ostéoporose rachidienne selon la DMO ( $p=0.025$ ). Les valeurs de TBS, de DMO rachis et fémorale sont inférieures à celles du groupe témoin. Le degré d'altération du TBS semble croître avec l'intensité de l'hypercortisolisme, indépendamment de son étiologie. Pendant les 2 années suivant la rémission du SC, sur une cohorte de 14 patients, on a observé une augmentation de 10% du TBS, significativement supérieure à celle de 3% de la DMO rachidienne ( $p=0.025$ ).

Chez les 38 patients avec un ACIC (33 femmes, âge moyen de 55 ans, IMC de 26 kg/m<sup>2</sup>), seul le TBS était diminué par rapport au groupe des ANS (1,305 versus 1,370,  $p=0.028$ ). Aucune variation significative n'a été observée pour le TBS, la DMO rachis ou fémorale au cours du suivi dans les groupes opéré ou non opéré.

**Conclusion :** Nos données suggèrent qu'il existe une atteinte préférentielle de la microarchitecture osseuse par rapport à la DMO en cas d'hypercortisolisme, même à minima. L'altération de la microarchitecture osseuse semble régresser rapidement après cessation du SC. Nos résultats suggèrent que la mesure du TBS est un outil simple et complémentaire de la DMO pour évaluer le retentissement osseux dans le SC.

**Discipline :** Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

**Mots clés :** Syndrome de Cushing ; hypercortisolisme à minima ; TBS ; DMO ; ostéoporose

**UFR Sciences Médicales Université Bordeaux**