



HAL
open science

Évolution de la densité minérale osseuse chez les patients avec une hémopathie traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Marine Lanquetuit

► **To cite this version:**

Marine Lanquetuit. Évolution de la densité minérale osseuse chez les patients avec une hémopathie traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02321698

HAL Id: dumas-02321698

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02321698>

Submitted on 3 Dec 2019

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2019

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

LANQUETUIT Marine

Née le 01/01/1992 à Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le 30 septembre 2019

**EVOLUTION DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE
HEMOPATHIE TRAITEE PAR ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES
HEMATOPOIETIQUES**

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ

Co-directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas SENS

Monsieur le Docteur Christopher BANSE

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

Monsieur le Professeur Fabrice JARDIN

Madame le Docteur Anne-Lise MENARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD-ZMUDA
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfán DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
M. Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique

Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique

Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

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

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mes Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas Sens

Merci de m'avoir encadrée durant cette thèse. Merci pour ta patience, tes brillantes intuitions, pour ta disponibilité permanente et tes nombreux encouragements.

Monsieur le Docteur Christopher Banse

Merci de m'avoir fait l'honneur de me proposer ce travail et d'avoir continué de m'encadrer malgré la distance. Merci de ton soutien et de tes précieux conseils tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier le Président de mon jury de thèse, Monsieur le Professeur Olivier Vittecoq. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci pour votre bienveillance tout au long de mon cursus, pour votre disponibilité, votre enseignement si précieux. Ce fut une véritable chance d'être interne dans votre service.

Je tiens à remercier le membre du jury, Monsieur le Professeur Fabrice Jardin.

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier le membre du jury, Madame le Docteur Anne-Lise Ménard.

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour votre aide à la réalisation de ce projet, pour votre disponibilité et vos remarques éclairées.

Je tiens à remercier le membre du jury, Monsieur le Professeur Thierry Lequerré.

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour votre enseignement et votre encadrement tout au long de mon internat.

Je tiens également à remercier tous les médecins qui m'ont encadrée durant mon internat. Macha pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton apprentissage. Gilles pour ton humour, ton sens critique et tes connaissances. Sophie pour ta bonne humeur et ton dynamisme. Merci de m'avoir transmis ta passion et de m'avoir prise sous ton aile. Je ne te remercierai jamais assez pour ton dévouement. Merci enfin de m'accueillir pour ces deux prochaines années d'assistantat et peut-être je l'espère bien plus.

Merci à toute l'équipe d'Elbeuf, Mathieu, Maud, Fernando et Alex, pour votre encadrement si précieux et votre gentillesse. Ce fut un véritable plaisir de travailler à vos côtés et de partager de nombreux cafés.

Merci au Docteur Alcaix, Zarnitsky, Laure et Marie de m'avoir accueillie et encadrée pour mon premier semestre.

Merci aux médecins libéraux les Docteurs Patoz, Bennet, Benizeau, Humez qui m'ont ouvert la porte de leurs cabinets et si bien accueillie. Merci pour le savoir que vous m'avez transmis. Un merci tout particulier à Karine pour ta bienveillance à mon égard, ce fut une très belle rencontre. Merci également aux médecins libéraux Léocadie et Thibault Vandhuick, même si je n'ai pas eu le plaisir de venir travailler dans vos cabinets, j'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement au CHU de Rouen.

Merci à tous les médecins avec lesquels j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont inculqué leurs spécialités : Docteurs Noël, Quatresous, Chauffrey, Perraudin, Eas, Dediu Chane, Piedallu, Denis, Gambirasio, Melet et Guedon.

Merci également aux médecins du CETD de Rouen, aux Docteurs Demeilliers Pfister, Guidt, Lignot, Pinaud, Thomasset de Longuemare, au Professeur Derrey pour le savoir que vous m'avez transmis. Merci à Rodrigue pour ton apprentissage, ta gentillesse et ta disponibilité. Merci de m'accueillir pour ces deux prochaines années d'assistantat et peut-être je l'espère bien plus.

Merci à l'équipe de rhumatologie et de la douleur et plus particulièrement à Marine, Fanny et Julie pour m'avoir accompagnée dans le service, et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Merci à Yoann pour ton aide, ta patience et pour la réalisation des analyses statistiques.

Merci à mes anciens co-internes qui sont maintenant devenus chefs pour votre compagnonnage et tous les bons moments partagés tant au CHU qu'à l'extérieur : Merci à François, Caro, Ariane, Christelle, Agathe, Alex, Pascal, Laetitia, Sara, Camille M. Merci Camille D pour ce super semestre passé toutes les deux à Elbeuf.

Merci de manière moins formelle à Nicolas, alias Dark Nico pour ton amitié et tes attentions telles que mes œufs de Pâques qui ont égayés mon astreinte. Je te souhaite plein de bonheur pour ta future union.

Merci à Julien pour cette si belle amitié que nous avons su créer au fil de ces années, pour notre passion partagée pour l'andouillette, les jeux de sociétés et surtout les concerts.

Merci à tous mes co-internes pour tous ces stages et super moments passés ensemble. Sandra et ta bonne humeur permanente, Charles la force tranquille, Alex et Camille D les « mama » de la rhumato, Tif pour ta bienveillance et ta spontanéité merci d'avoir été là dans les moments difficiles, Alice pour ton écoute, Pauline pour ta gentillesse, Baba futur PU-PH, Thibaut pour me faire autant rire, Margaux pour ta sérénité, Jeanne et ta joie de vivre. Merci aussi aux plus jeunes avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler, Nans, Pierre et Aline.

Merci à Juliette et Alice, plus que mes co-internes vous êtes des amies exceptionnelles. Juliette ma demi tajine, merci pour ta bonne humeur dès le réveil, ton sourire qui illumine ce teint grisâtre en hiver, ta joie immense d'aller prendre un verre à plus de 5 minutes de chez toi. Alice ma blanche neige, merci pour tes petits papiers du lundi matin après tes dimanches de garde (bon ok tu ne l'as fait qu'une fois), pour m'avoir laissé croire que tu sortais avec un quarantenaire, pour ne pas désespérer et continuer de me proposer un brunch le dimanche midi. Merci à vous deux pour tous ces moments partagés et cette relation merveilleuse qui fait de nous le trio infernale.

Merci à tous les internes que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon internat et qui sont maintenant devenus des amis, Aymeric je n'oublie pas 2027, Anto je compte bien prendre ma revanche au Molky l'année prochaine enfin Anaïs pour tous nos fous rires et promis je vais faire un effort pour l'environnement. Merci également à tous les co-internes avec qui j'ai eu la chance de partager un semestre, Quentin, Xavier, Anaëlle, Marie, Nicolas, Anne-Sophie, Louise, Mario, Adrien, Marc-Antoine, Céline, François, Violette...

Merci à mes amis de toujours pour toutes ces années passées à vos côtés sur les bancs de la fac, ou les chaises de la cafet, pour nos parties de tarots pendant les cours, toutes ces soirées et ces vacances de folies. Merci Bamby alias Beyoncé, pour ces 3 merveilleuses années de colocation, pour être la personne formidable et l'amie si précieuse que tu es. Merci Caro pour nos soirées rythmées aux ambiances au St Mac, Jilou pour nos passions culinaires et musicales communes, Juju pour ta capacité si prévisible à en mettre partout et à tout casser qui me fait tellement rire, Alice pour ton amitié, au faite as-tu retiré ce chewing-gum collé dans tes cheveux depuis 2015 ?, Dada pour tes nombreux potins, Robin pour être mon BFF pour toujours, Mailhe pour tes croissants le matin, Che pour être toujours aussi heureux de te retrouver dans mon équipe au times up. A quand les prochaines vacances ensemble ?

Merci à Violette pour ta présence, notre complicité et nos vacances endiablées au Lavandou. Merci à toi et James pour m'avoir fait découvrir tant d'autres choses que médecine.

Merci aussi à Anna pour ta bonne humeur, Martin pour ta passion du rangement à 7h, Loulou et Kiki pour ces années de lycée, merveilleuses, grâce à vous et pour tout le reste, Paola pour tes steak hachés cuits à la perfection, Margaux ma plus vieille amie, mais aussi Olivier, Pene, Sophie, Gagou, Justine, Augustin... pour tous ces bons moments passés ensemble.

Merci à toute ma famille, ma marraine, mes grands-parents, oncles, tantes, cousins, cousines qui m'ont toujours soutenu. Merci aussi à Robin, la première valeur ajoutée de la famille, de rendre Alice aussi heureuse. Merci à Thibault alias « le moins intelligent » pour notre complicité et de m'avoir fait l'honneur d'être la marraine de ce magnifique petit ange.

Merci à Patrick, pour tous ces excellents moments passé à tes côtés et pour t'être tant occupé de moi comme ta fille. Merci pour toutes ces heures passées à me relire. Tu es pour moi bien plus qu'un parrain.

Enfin je tiens à adresser un immense merci à mes parents, sans lesquels je n'en serai peut-être pas là aujourd'hui. Merci papa et maman d'avoir toujours été là pour moi à chaque moment où j'en avais besoin (à l'exception de vos nombreuses vacances), merci pour notre relation si complice, merci surtout pour votre amour. Merci de m'avoir permis d'être ce que je suis devenue aujourd'hui.

Merci à mes sœurs Alice et Julie. Julie pour tes excellentes pâtisseries, je suis si fière de ce que tu viens d'accomplir, mais d'autant plus heureuse de t'avoir retrouvée. Alice pour ton soutien indéfectible au quotidien, et tous ces merveilleux moments passés ensemble, vivement octobre 2019.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	20
I. Généralités sur l'ostéoporose	20
A. Épidémiologie et conséquences	20
1. Épidémiologie de l'ostéoporose et des fractures	20
2. Conséquences de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques	20
B. Physiopathologie et différents types d'ostéoporose.....	21
1. Physiologie du remodelage osseux.....	21
2. Variation de la masse osseuse.....	24
3. Facteurs de risque d'ostéoporose	25
4. Différents types d'ostéoporose	25
C. Approche diagnostique du risque de fracture	26
1. Facteurs de risque de fracture.....	27
2. Mesure de la densitométrie minérale osseuse	28
a. Définition densitométrique de l'ostéoporose	28
b. Sites de mesures et indications	29
c. Densité minérale osseuse et risque fracturaire.....	31
d. Limites.....	31
3. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)	32
4. Trabecular Bone Score (TBS)	33
II. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	35
A. Indication de l'allogreffe	35
B. Principes et méthodes de l'allogreffe	36
1. Conditionnement	36
2. Différents types de greffons	37
3. Choix du donneur.....	37
C. Complications et réactions immunologiques de l'allogreffe	38
1. Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)	39
a. Classification GVH	39
b. GVH aiguë	40
c. GVH chronique	41
2. Autres réactions immunologiques et complications	42
III. État osseux des patients allogreffés	43
A. Avant allogreffe	43
B. Après allogreffe.....	44
C. Facteurs de risques de perte osseuse.....	45
1. Généraux	45
2. Cas particulier des glucocorticoïdes.....	48
D. Histoire naturelle	50
IV. Mise en place d'une filière	51
A. Traitement de l'ostéoporose.....	51
1. Mesures générales	51
2. Post-ménopausique	52
3. Cortico-induite	53
B. Après allogreffe : analyse de la littérature et recommandations	54
1. Effets des traitements sur la perte osseuse	54

2.	Recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire	55
C.	Intérêt de notre étude	56
V.	Objectif de l'étude.....	57
MATERIEL ET METHODES.....		58
I.	Type et schéma de l'étude	58
II.	Sélection des sujets	58
A.	Critères d'inclusion	58
B.	Critères d'exclusion.....	59
III.	Recueil de données initiales	59
A.	Évaluation hématologique	59
B.	Évaluation rhumatologique	59
1.	Facteurs démographiques	59
2.	Facteurs de risque d'ostéoporose, fractures et chutes	59
3.	Évaluation biologique.....	60
4.	Évaluation densitométrique, TBS et FRAX®	60
5.	Propositions thérapeutiques faites au cours de la première consultation.....	61
IV.	Recueil de données à un an de l'allogreffe.....	61
A.	Évaluation hématologique	61
B.	Évaluation rhumatologique	62
1.	Clinique	62
2.	Évaluation biologique.....	62
3.	Évaluation densitométrique, TBS et FRAX®	62
4.	Propositions thérapeutiques faites au cours de la deuxième consultation.....	62
5.	Évaluation de la prise en charge thérapeutique.....	63
V.	Analyses statistiques	63
RESULTATS.....		64
I.	Sélection de la population	64
II.	Caractéristiques de l'allogreffe.....	65
A.	Motif de greffe.....	65
B.	Nombre de lignes de chimiothérapie	66
C.	Conditionnement.....	67
D.	Caractéristiques du greffon	67
E.	Prévention des GVH	68
III.	Caractéristiques de la population étudiée lors de la première consultation	68
A.	Clinique.....	68
1.	Démographique	68
2.	Facteurs de risque d'ostéoporose, de chute et de fracture.....	69
B.	Biologique.....	70
C.	Données densitométriques	71
D.	Score FRAX®	73
IV.	Intervention proposée à l'issue de la première consultation	73
A.	Explorations complémentaires.....	73
B.	Interventions thérapeutiques.....	74
C.	Accord inter-observateur de la première consultation	75
V.	Caractéristiques de la population étudiée à un an	75
A.	Maladie initiale	75

B.	GVH et corticothérapie	75
1.	Caractéristiques des GVH	75
2.	Traitement des GVH	76
3.	Corticothérapie	77
C.	Suivi rhumatologique	78
1.	Clinique	78
2.	Biologique	79
3.	Données densitométriques	79
4.	Score FRAX®	80
VI.	Intervention proposée à l'issue de la deuxième consultation	81
A.	Explorations complémentaires	81
B.	Interventions thérapeutiques	81
C.	Accord inter observateur de la deuxième consultation	82
VII.	Évaluation de l'observance et des interventions faites par les hématologues	82
A.	Évaluation de l'observance	82
B.	Intervention faite par les médecins du centre Henri Becquerel	83
VIII.	Évolution de la densité minérale osseuse et du TBS	84
A.	Évolution de la densité minérale osseuse	84
B.	Évolution TBS	84
IX.	Facteurs associés à l'aggravation de la densité minérale osseuse	84
A.	Caractéristiques démographiques	85
B.	Caractéristiques de l'allogreffe	85
C.	Traitement préventif de la GVH	86
D.	Rechute et durée d'hospitalisation	87
E.	Caractéristiques de la GVH	87
F.	Caractéristiques de la corticothérapie	87
	DISCUSSION	89
	CONCLUSION	108
	TABLES DES ILLUSTRATIONS	109
	TABLE DES TABLEAUX	110
	TABLE DES ANNEXES	111
	BIBLIOGRAPHIE	123
	LEXIQUE	131
	RESUME	132

INTRODUCTION

I. Généralités sur l'ostéoporose

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ostéoporose est définie comme une **maladie diffuse du squelette caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse** [1]. La fracture représente la complication majeure et la plus fréquente de cette maladie, impliquant des conséquences graves.

A. Épidémiologie et conséquences

1. Épidémiologie de l'ostéoporose et des fractures

À l'échelle mondiale, l'ostéoporose est la maladie osseuse la plus répandue et sa prévalence augmente avec l'âge [2]. Chez la femme, elle est estimée à 39 % à 65 ans et autour de 70 % après 80 ans. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle concerne environ 40 % des femmes ménopausées et 15 % des hommes après 50 ans [3]. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente également avec l'âge dans les deux sexes. Par conséquent et en raison du vieillissement progressif de la population mondiale, la prévalence de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques ne cesse de croître[4]. Tandis que chez le sujet jeune l'ostéoporose est beaucoup moins fréquente. On estime en théorie que selon la définition de l'ostéoporose densitométrique, seulement 0,5% des femmes âgées de 30 à 40 ans satisferaient aux critères de l'ostéoporose densitométrique et 15% seraient considérées comme ostéopéniques. Certaines séries rapportent que 44 à 90% des hommes ou femmes jeunes atteints d'ostéoporose ou de fractures, celles-ci seraient dûes à une cause secondaire [5].

Tous les os peuvent être le siège de fractures ostéoporotiques à l'exception des os du crâne, de la face, du rachis cervical, des trois premières vertèbres thoraciques, de la main et des orteils (fractures le plus souvent secondaires à un traumatisme ou une tumeur). Les fractures sont le plus souvent secondaires à des traumatismes de faibles cinétiques. La chute de sa hauteur est la première cause de traumatisme conduisant à une fracture de fragilité non vertébrale [6]. On estime dans la population française, 1 femme ménopausée sur 2, et 1 homme âgé de plus de 50 ans sur 5, présenteront une fracture de fragilité avant la fin de leur vie[2]. À partir de 50 ans, le risque cumulé de fractures de l'ESF (extrémité supérieure du fémur) est estimé à 11,4 % chez les femmes et 3,1 % chez les hommes. Excepté les fractures de l'ESF, les fractures de l'avant-bras, vertébrales, costales, du bassin, du col de l'humérus et de la cheville sont particulièrement fréquentes [7]. En 2001, il a été estimé que chaque année, en France, l'ostéoporose est responsable d'environ 70 000 fractures vertébrales, 60 000 fractures de l'ESF et 35 000 fractures du poignet [6].

2. Conséquences de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques

Les fractures dites sévères sont associées à un excès de mortalité. Ce sont les fractures de l'ESF, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal. Elles

présentent un risque accru de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales, pouvant expliquer 25 % de l'excès de mortalité. Elles entraînent une augmentation de la morbidité, du nombre d'hospitalisations et de la mortalité à court et moyen terme dans les deux sexes [6].

Le rapport de la DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) publié en 2016 montre qu'en France, pour les patients âgés de 55 ans ou plus 23,5% meurent dans l'année qui suit une fracture de l'ESF toutes causes confondues. Par rapport à la population générale, l'excès de mortalité est surtout observé chez les sujets de moins de 70 ans [6].

En France, la Caisse nationale d'assurance maladie, a analysé les hospitalisations pour une fracture après 50 ans, au cours de l'année 2013. 177 000 patients de plus de 50 ans ont été hospitalisés pour une fracture ostéoporotique tous sites anatomiques confondus. Le nombre d'hospitalisations pour fracture a augmenté de 9 % entre 2011 et 2013, quel que soit le type de fracture. Le coût direct est de 771 millions d'euros par an [6].

B. Physiopathologie et différents types d'ostéoporose

1. Physiologie du remodelage osseux

Le squelette a deux fonctions principales : mécanique et métabolique. Il permet le soutien de l'organisme, la locomotion et la protection des organes vitaux. Il est le site majeur de l'hématopoïèse chez l'adulte. Il possède également un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique et est l'un des principaux réservoirs d'ions minéraux de l'organisme.

Le tissu osseux est un tissu conjonctif constitué d'une matrice collagénique représentée en majorité par le collagène de type I, d'une substance minérale constituée de cristaux d'hydroxyapatite, et de cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques.

L'organisation de ce tissu permet de distinguer deux types de structures : l'os cortical et l'os trabéculaire (appelé aussi os spongieux). L'os trabéculaire représente 15% du squelette, formé de travées osseuses de soutien et occupe essentiellement l'intérieur des vertèbres, du bassin, des os plats et des extrémités des os longs. L'os cortical représente 85 % du squelette, il forme la paroi externe solide des os, et c'est le principal constituant de la diaphyse des os longs [8]. Il apporte une résistance osseuse plus importante, liée à une organisation micro-architecturale plus dense.

Le tissu osseux est le siège d'un cycle d'ostéoformation et de résorption osseuse (Figure 1) appelé remodelage osseux, résultant d'une mise en jeu coordonnée et successive de deux types de cellules [9]:

- Les ostéoclastes, cellules multi-nucléés issues de la lignée monocyte/macrophage spécialisées dans la résorption osseuse, vont d'abord détruire l'os anciennement formé.
- Les ostéoblastes, d'origine mésenchymateuse, responsables de la formation osseuse, qui produisent les constituants de la matrice et assurent la minéralisation du tissu osseux, vont intervenir pour reconstruire un nouvel os.

L'agencement ou l'architecture des travées osseuses est sous la dépendance d'autres cellules : les ostéocytes, issues des ostéoblastes, enchâssés au sein de la matrice minéralisée, eux-mêmes influencés par les contraintes mécaniques.

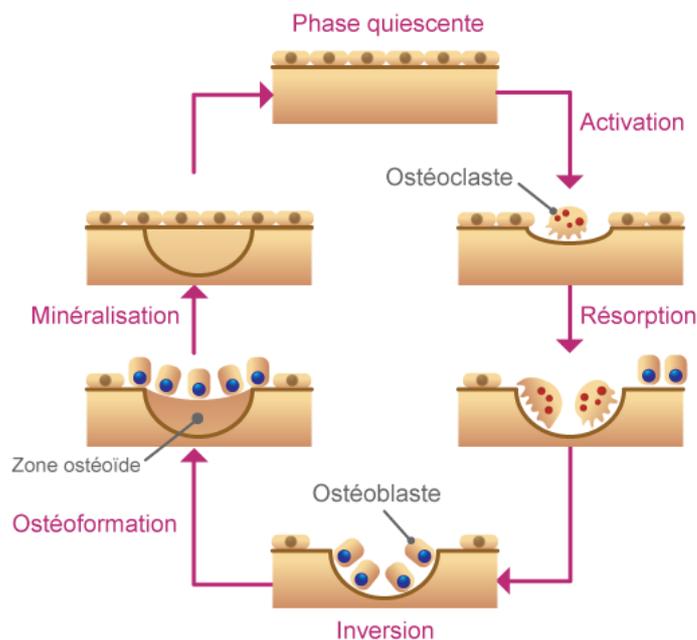


Figure 1 : Schématisation du processus de remodelage osseux
(Source : SFR Société Française de Rhumatologie)

Les ostéoclastes agissent en couple avec les ostéoblastes au sein d'unités appelées « basal multi cellular unit ». Le taux d'unités est plus important dans l'os trabéculaire, qui se renouvelle donc plus vite que l'os cortical. Chez l'adulte jeune, le tissu osseux se reconstruit en permanence pour conserver sa solidité, et l'os ancien endommagé est remplacé par un nouvel os sain [9].

La formation et l'activité des ostéoclastes sont régulées par des facteurs directement synthétisés par les ostéoblastes : Le M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), et RANK-L (Receptor Activator of NF- κ B Ligand). Le RANK-L une fois fixé à son récepteur membranaire ostéoclastique (RANK) stimule la différenciation des précurseurs ostéoclastiques et active les ostéoclastes matures. RANK-L peut être inhibé par l'ostéoprotégérine (OPG) [8]. L'ostéoclaste exerce ensuite son action de résorption osseuse par le biais d'enzymes protéolytiques telles que la cathepsine K, les métalloprotéases qui vont permettre la dégradation du collagène.

L'ostéoformation est, quant à elle, sous la dépendance des ostéoblastes. Les ostéoblastes une fois activés vont alors produire une matrice contenant du collagène de type I, ainsi qu'une variété d'autres protéines non collagéniques comprenant notamment l'ostéocalcine, l'ostéonectine ainsi que l'ostéopontine. Cette matrice sera alors minéralisée sous l'influence de la vitamine D, du calcium et du phosphore. Le point clé dans la différenciation des ostéoblastes est l'activation de la voie Wint (Wingless Integration Site) et β -Caténine. La voie Wint favorise l'ostéoblastogénèse, la différenciation des ostéoblastes en ostéocytes et augmente leur survie. Elle peut être inhibée par les protéines DKK-1(dickkopf-1) et la sclérostine, qui bloquent de manière compétitive l'interaction Wint-LRP5 [10].

Facteurs de croissances		Facteurs de croissances	
IGF I	stimulateur	TGF β	inhibiteur
TGF β	stimulateur	EGF	stimulateur
BMP 2,4,7	stimulateur	PDGF	stimulateur
bFGF	stimulateur	TGF- α	Stimulateur
PDGF	stimulateur		
Hormones systémiques		Hormones systémiques	
Hormones parathyroïdiennes	stimulateur	Calcitonine	inhibiteur
PTHrP	stimulateur		
1,25(OH)2VitD3	stimulateur		
		Cytokines	
		RANK ligand	stimulateur
		Ostéoprotégérine	inhibiteur
		M-CSF	stimulateur
		Interleukine 6	stimulateur
		Interleukine 1	stimulateur
		TNF	stimulateur
		Interféron γ	inhibiteur

Tableau 1 : Facteurs de régulation des ostéoblastes (à gauche) et facteurs de régulation des ostéoclastes (à droite) [9]

Abréviations : IGF 1 (insuline-like growth factor I), TGF β (transforming growth factor β), BMP 2,4,7 (Bone morphogenic protein), bFGF (basic fibroblast growth factor), PDGF (Platelet-derived growth factor), PTHrP (Parathyroid hormone-related protein), EGF (epidermal growth factor), TGF α (transforming growth factor α), RANK ligand (Receptor Activator of NF- κ B ligand), M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), TNF (tumor necrosis factor).

Les interactions entre la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et le système RANK/RANKL/OPG (Figure 2) constituent une balance de régulation de la résorption et de la formation, assurant ainsi l'homéostasie du tissu osseux. Cet équilibre est assuré par plusieurs facteurs de régulation exogènes et endogènes, notamment les cellules osseuses elles-mêmes, les hormones circulantes (PTH (hormones parathyroïdiennes), calcitonine, 1-25OHVitD3, hormones sexuelles, thyroïdiennes...) les cytokines, les facteurs de croissance locaux (Tableau 1) et les contraintes mécaniques. Leurs mécanismes d'action sont étroitement liés.

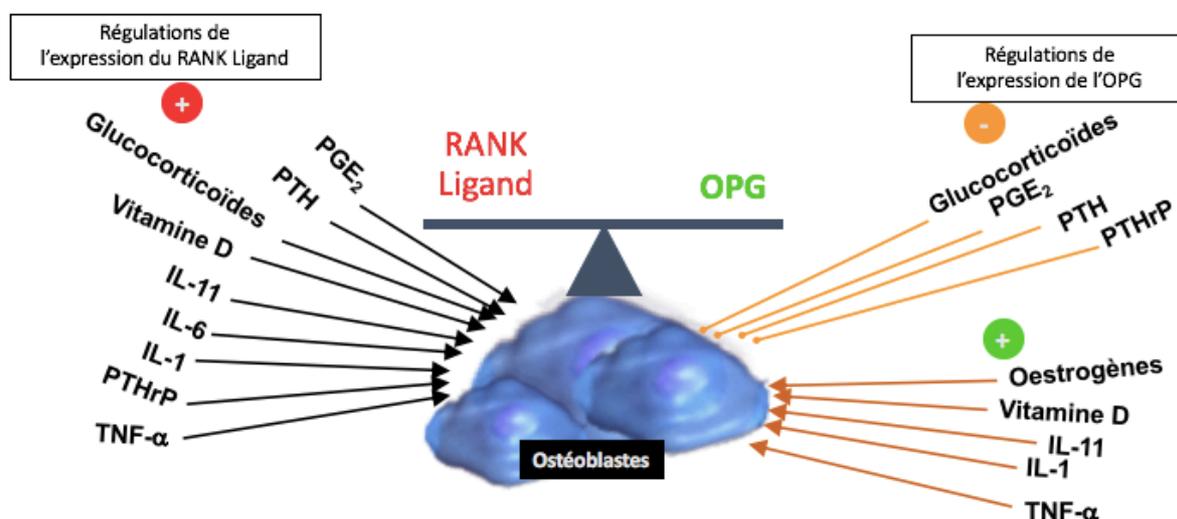


Figure 2 : Équilibre RANKL/OPG [11][12][13]

2. Variation de la masse osseuse

De façon physiologique la masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance (Figure 3), et continue d'augmenter pendant quelques années jusqu'à atteindre un pic : la masse osseuse maximale, obtenue entre 20 et 30 ans [14].

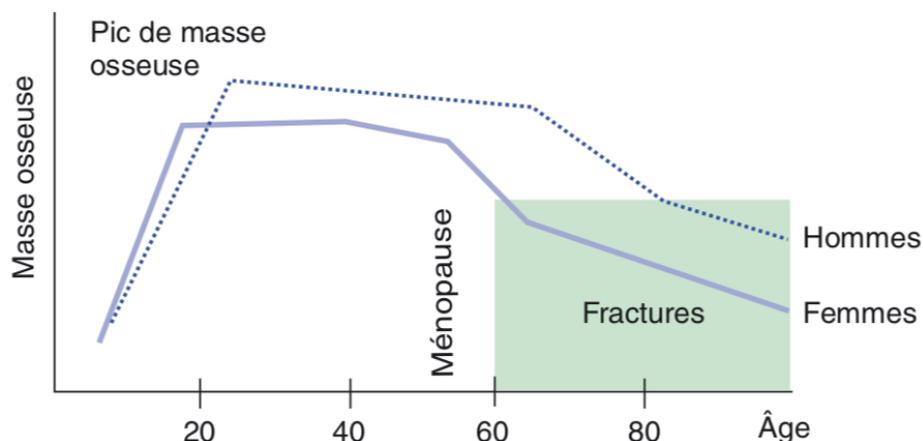


Figure 3 : Variation de la masse osseuse avec l'âge [3]

Le pic de masse osseuse est en partie déterminé par la génétique, mais il est très influencé par la nutrition, l'activité physique, le statut hormonal et l'environnement. Il sert de « banque osseuse » pour le reste de la vie.

La masse osseuse se maintient généralement à son maximum pendant une vingtaine d'années puis commence à décroître avec l'âge. Chez l'homme, elle diminue de 0,5 à 1% par an. Tandis que chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme de 1 à 2 % par an durant huit à dix ans à tous les sites avec une prédominance pour l'os trabéculaire, puis ralentit jusqu'à ce que son rythme soit le même que chez l'homme.

L'os est constamment renouvelé. Jusqu'à 45 ans les activités de résorption et de formation s'équilibrent. Avec le vieillissement, il y a une diminution « naturelle » de la masse osseuse parfois accélérée sous l'influence de différents facteurs (génétiques, hormonaux, environnementaux, iatrogènes, maladies...) (Figure 4). Ainsi la dégradation de l'os devient finalement plus importante que la formation osseuse. En conséquence, les plages osseuses trabéculaires sont perdues, laissant une structure architecturalement affaiblie avec une masse significativement réduite [10].

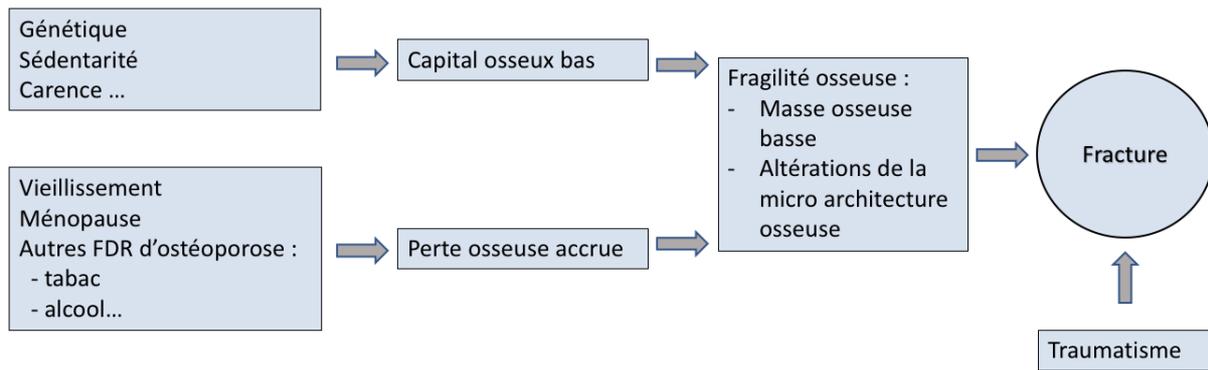


Figure 4 : Pathogénie de l'ostéoporose

3. Facteurs de risque d'ostéoporose

Plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose sont bien connus. Si certains sont inévitables, d'autres au contraire doivent être combattus. On retient dans les facteurs de risque modifiables : la consommation excessive d'alcool, le tabac, un faible IMC (Indice de Masse Corporelle), le manque d'activité physique, l'immobilisation prolongée, le défaut d'ensoleillement, les erreurs d'hygiène de vie et nutritionnelles (carence en calcium, vitamine D, malnutrition...).

Enfin d'autres facteurs de risque ne peuvent être modifiés. On retiendra : le sexe féminin, une petite taille, l'ethnie caucasienne ou asiatique, l'antécédent d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques au premier degré, la ménopause précoce (constitutionnelle ou chirurgicale sans traitement hormonal), la puberté tardive, la prise de certains médicaments avec une attention particulière pour les corticoïdes, diverses maladies endocriniennes, génétiques, digestives, l'anorexie mentale, la malabsorption, les rhumatismes inflammatoires [1]. Enfin le vieillissement est un facteur de risque majeur d'ostéoporose. Pour un niveau de densitométrie osseuse donné, le risque de fracture du col fémoral s'accroît d'un facteur deux à partir de 65 ans et ce tous les dix ans [10].

4. Différents types d'ostéoporose

En raison des implications diagnostiques et thérapeutiques, il est important de distinguer l'ostéoporose primitive plus fréquente chez la femme (post-ménopausique) de l'ostéoporose secondaire plus fréquente chez l'homme, qui répond à des étiologies endocriniennes, métaboliques, toxiques, génétiques, iatrogènes.... Même si les causes peuvent être intriquées (Tableau 2). Environ un tiers des femmes ménopausées, la moitié des femmes pré ménopausées et des hommes présentent une ostéoporose secondaire [15].

Ostéoporose primitive	
	Post ménopausique Liée à l'âge Idiopathique juvénile
Ostéoporose secondaire	
Endocrinopathies	Hypercorticisme, hypogonadisme, aménorrhée/carence oestrogénique, déficit androgénique, hyperparathyroïdie, adénomes hypophysaires à prolactine, hyperthyroïdie, diabète insulinodépendant, acromégalie
Maladies inflammatoires et systémiques	Rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrites...) mastocytose systémique, BPCO, VIH...
Maladies digestives	Gastrectomie, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, résections intestinales étendues, malabsorptions, malnutritions, hépatopathies chroniques sévères, hémochromatose
Maladies néoplasiques	Myélome multiple, cancers métastatiques, chimiothérapie
Maladies génétiques	Ostéogénèse imparfaite, maladie du tissu collagène ou du tissu élastique (maladie d'Ehlers Danlos, Marfan), homocystinurie, hémochromatose, rachitisme vitamino-résistant, hyper-calciurie familiale, mucoviscidose
Médicaments	Corticoïdes, agonistes de la GnRH, inhibiteurs de l'aromatase, hormones thyroïdiennes à forte dose, héparine en traitement prolongé, chimiothérapie, neuroleptiques, lithium, antidépresseur (ISRS), anticonvulsivants, antirétroviraux, inhibiteurs de la pompe à protons
Toxiques	Éthylisme chronique, tabagisme
Causes métaboliques	Anorexie mentale, insuffisance rénale chronique, tubulopathies rénales, hyper-calciurie, carence en vitamine D, rachitismes
Autres	Grossesse, immobilisation prolongée

Tableau 2 : Étiologies des ostéoporoses [1][3][10]

La distinction n'est pas toujours aussi facile, car certains facteurs étiologiques peuvent révéler ou aggraver une ostéoporose initialement primitive. De plus, il existe un flou dans les limites de la distinction entre ostéoporose secondaire et certains facteurs de risque, dans tous les cas, il faudra s'atteler à rechercher une cause curable.

L'ostéoporose est donc une maladie multifactorielle qui résulte de la combinaison, en proportion variable, de très nombreux facteurs de risque liés à la génétique, à certaines particularités biologiques, au mode de vie, au comportement individuel, aux pathologies rencontrées et à leurs traitements, au vieillissement intrinsèque et inéluctable de l'individu. L'addition de plusieurs de ces facteurs va contribuer à diminuer la masse osseuse et altérer la microarchitecture, avec « in fine » une majoration du risque de fracture.

C. Approche diagnostique du risque de fracture

Le diagnostic d'ostéoporose doit être précoce, avant la survenue de fractures, considérées comme une complication de cette ostéopathie et non comme une manifestation initiale. Il faut donc savoir l'évoquer dans de multiples circonstances (fracture pour un traumatisme de faible énergie, perte de taille [16], rachialgie vive et brutale, déformation du rachis en cyphose...). Devant un tableau clinique évocateur d'ostéoporose, la démarche diagnostique comporte d'abord la recherche par l'interrogatoire et l'examen clinique de facteurs de risque d'ostéoporose, de chutes ou de ses complications. Il convient ensuite d'éliminer grâce à des examens complémentaires guidés par l'enquête clinique, une cause d'ostéoporose secondaire. Une cause tumorale ou traumatique de fracture doit également être écartée. Une

ostéodensitométrie peut ensuite être effectuée, si l'on se trouve devant une indication reconnue de mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Enfin certains outils tels que le FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) et le TBS (Trabecular Bone Score) peuvent aider à évaluer le risque de fracture et l'indication thérapeutique.

1. Facteurs de risque de fracture

Outre la mesure de la DMO, l'évaluation du risque de fracture repose sur la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de fracture et les facteurs de risque d'ostéoporose et de chutes (tableau 3 et 4).

L'antécédent personnel de fracture est le facteur de risque le plus important d'une nouvelle fracture incidente à court terme. Le risque de nouvelle fracture est augmenté surtout dans les 2 à 3 ans qui suivent la fracture, mais il reste significatif jusqu'à 10 à 15 ans après la survenue de la première fracture. En cas de fracture vertébrale, le risque de nouvelle fracture est de 25% dans l'année qui suit [6]. Le nombre et le grade des fractures vertébrales sont des indicateurs de la gravité de l'ostéoporose [7]. Or la fracture vertébrale est fréquente mais sous-estimée (dans deux tiers des cas), à cause de son caractère parfois pauci ou asymptomatique, ne conduisant donc pas à la réalisation d'une radiographie. Une évaluation morphologique à la recherche de fractures vertébrales par radiographies standards du rachis dorso-lombaire ou Vertebral Fracture Assessment (VFA) lors de la réalisation de la densitométrie peut être utile dans l'évaluation du risque de fracture.

Le logiciel VFA est un logiciel optionnel installé sur les appareils d'ostéodensitométrie permettant de visualiser le rachis dorsal et lombaire de face et de profil et de dépister ainsi des déformations et fractures vertébrales. Il est indiqué notamment en cas de perte de taille $\geq 4\text{cm}$ (mesure de la taille comparée à la taille rapportée à l'âge de 20 ans) ou de perte de taille prospective $\geq 2\text{cm}$ (mesure répétée de la taille au cours du suivi). Cet examen comporte de nombreux avantages : rapide, peu irradiant et il peut se faire au décours d'une mesure de la densité osseuse. Contrairement à la radiographie standard, il peut être proposé à une population plus large pour rechercher les fractures vertébrales asymptomatiques. Il a une très bonne spécificité et sa très bonne valeur prédictive négative permet d'éviter la réalisation d'une radiographie chez un tiers des patients [17].

Les facteurs de risque de nouvelle fracture incidente à court terme sont, en plus, de la survenue d'une fracture récente, la présence de facteurs de risque de chute. Ce sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures non vertébrales essentiellement chez les sujets les plus âgés et/ou fragiles. La prévention des chutes fait donc partie intégrante des stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose [18].

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
Age (plus de 80 ans)	Consommation d'alcool
Antécédent de chute dans l'année précédente	Sédentarité
Troubles locomoteurs et neuromusculaires :	Malnutrition
- Diminution de la force musculaire des membres inférieurs	Facteurs socioéconomiques : éducation, revenu, logement, intégration sociale
- Préhension manuelle réduite	Facteurs environnementaux :
- Difficultés la marche	- Habitat mal adapté (escaliers, tapis)
- Troubles de l'équilibre	- Utilisation ou non utilisation d'une aide à la marche
Baisse de l'acuité visuelle, de l'audition	- Environnement public (trottoirs irréguliers, surfaces glissantes)
Poly médications (au-delà de 4)	- Mauvaise utilisation ou non utilisation d'une canne
Prise de psychotropes	
Pathologies spécifiques	
- Maladie de Parkinson	
- Démences	
- Dépression	
- Séquelle d'accident vasculaire cérébrale	
- Carence en vitamine D	

Tableau 3 : Facteurs de risque de chute [6]

<p>Chez l'ensemble des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fracture de fragilité, vertébrale ou périphérique, de découverte clinique ou radiologique (il faut rechercher une cause tumorale, une ostéoporose secondaire...); - Corticothérapie systémique en cours (≥ trois mois consécutifs, à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone); - Autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, antiaromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive; - Âge > 60 ans; - Tabagisme; - Immobilisation prolongée. 	<p>De plus chez la femme ménopausée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticothérapie systémique passée (≥ trois mois consécutifs, à une posologie ≥ 7,5 mg/ jour d'équivalent prednisone); - IMC < 19; - Ménopause avant 40 ans; - Fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré. <p>Enfin certains facteurs n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcoolisme; - Baisse de l'acuité visuelle; - Troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.
--	---

Tableau 4 : Facteurs de risque de fracture (en dehors d'une DMO basse) [19]

2. Mesure de la densitométrie minérale osseuse

a. Définition densitométrique de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie cliniquement silencieuse, le diagnostic initial étant le plus souvent fourni par une fracture sentinelle à faible énergie. En l'absence de fracture, le diagnostic repose sur l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) qui est la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse au rachis lombaire et à l'ESF [2]. Elle permet de mesurer de façon fiable la densité osseuse qui est un bon reflet de la masse osseuse (densité surfacique du tissu minéralisé).

Les résultats peuvent être exprimés en valeur absolue, en g/cm² d'hydroxyapatite, mais le plus souvent, afin d'interpréter le résultat de la DMO, celle-ci est comparé à une courbe de

référence : valeurs moyennes au même site osseux de la DMO dans une population de référence. Ce résultat est exprimé en unité d'écart-type (ou déviation standard), selon deux valeurs : le T-score et le Z-score. Pour le Z-score la population de référence correspond aux sujets de même âge, de même sexe et de même origine ethnique. Tandis que pour le T-score, la population de référence est une population d'adultes jeunes de même sexe et de même origine ethnique.

Depuis 1994, la définition de l'ostéoporose proposée par l'OMS correspondant à un **T-score $\leq -2,5$ déviations standard (DS)** (Tableau 5). Cette définition est fondée sur la valeur de la DMO mesurée au rachis lombaire et à l'ESF [17]. Il existe parfois une discordance entre le T-score lombaire et fémoral, dans cette situation on se fie au site dont la mesure est la plus basse.

T-score > -1	Densité normale
$-2,5 < \text{T-score} \leq -1$	Ostéopénie
T-score $\leq -2,5$	Ostéoporose (dite sévère en cas de fracture)

Tableau 5 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS

Ces critères diagnostiques concernaient initialement uniquement l'ostéoporose post-ménopausique et n'étaient validés que chez la femme blanche d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord. En effet la classification de la DMO établie par l'OMS repose essentiellement sur des études de population menées auprès de femmes ménopausées. Il est maintenant établi que le même T-score, dérivé de différents sites et techniques de mesure, donne des informations différentes sur la prévalence de l'ostéoporose et sur le risque de fracture. Cette définition a donc été légèrement modifiée en 2008 par l'OMS : le site de mesure de référence est le col fémoral (meilleur prédicteur du risque de fracture de hanche) et les catégories diagnostiques sont applicables aux femmes ménopausées et aux hommes âgés de plus de 50 ans. La courbe de référence recommandée est la courbe NHANES III pour les mesures au col fémoral des femmes blanches de 20 à 29 ans, y compris pour les hommes et les femmes non blanches. La hanche est le site le plus pertinent cliniquement, car sa fracture est la principale complication de l'ostéoporose en matière de morbidité et de coût [20].

Le développement de la densitométrie osseuse a soulevé des questions quant à l'applicabilité de cette classification aux hommes, aux femmes non ménopausées et aux enfants. Il n'existe pas de consensus sur le diagnostic densitométrique dans ces populations. L'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) propose d'utiliser le Z-score plutôt que le T-score chez les femmes avant la ménopause et chez les hommes avant 50 ans. Il est considéré que si le Z-score est inférieur à -2, il s'agit d'une densité anormalement basse [21]. Tandis que International Osteoporosis Foundation (IOF) recommande de maintenir l'utilisation de T-score, si la croissance est terminée et que les cartilages de conjugaison sont fusionnés avec les seuils traditionnels (T-score $\leq -2,5$) [5].

b. Sites de mesures et indications

La DXA est un examen précis, peu irradiant, reproductible et rapide [22]. Elle doit être réalisée sur deux sites, de préférence le rachis lombaire et l'ESF. La mesure du radius repose sur des

indications précises. Le rachis lombaire inclut 30 % d'os cortical et 70 % d'os trabéculaire. C'est le tissu osseux le plus sensible aux modifications hormonales ou aux pathologies. C'est donc le site idéal chez l'adulte jeune de moins de 65 ans, pour observer rapidement le retentissement d'une carence hormonale, d'une corticothérapie, d'une intoxication alcoolotabagique. En revanche, chez les sujets plus âgés, la densité osseuse vertébrale est majorée artificiellement par l'arthrose rachidienne. C'est une cause classique de surestimation de la densité osseuse et de faux négatif au cours de l'ostéoporose. Chez le sujet âgé, c'est donc la mesure de l'ESF, composé majoritairement d'os cortical qui est le site idéal pour évaluer la densité osseuse et le risque de fracture de l'ESF car il n'est pas influencé par l'arthrose. En pratique, avant 70 ans, la mesure couplée du rachis lombaire et de l'ESF apporte toutes les informations utiles. Après 70 ans, la mesure de l'ESF est suffisante car la mesure lombaire est artéfactée par l'arthrose [7].

Les indications de remboursement retenues par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son avis du 21 juin 2006, pour lesquelles le service attendu de l'ostéodensitométrie a été estimé suffisant, peuvent être regroupées en deux catégories : indications valables quel que soit l'âge ou le sexe et indications supplémentaires spécifiques à la femme ménopausée (Tableau 6). Elles sont posées en fonction de l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose, de fracture vertébrale ou fracture périphérique sur traumatisme de faible énergie. De plus l'examen n'est justifié que si son résultat peut à priori conduire à une modification de la prise en charge du patient [23].

Après une fracture, la mesure de la DMO doit être réalisée à visée pronostique, et comme base de suivi du traitement, cependant il est important de retenir que ce n'est pas le seul élément à prendre en compte pour la décision thérapeutique. De plus la réalisation d'une DXA peut être utile lorsqu'elle est couplée à la réalisation d'un VFA pour rechercher d'autres fractures pouvant modifier la conduite à tenir [24].

L'ostéodensitométrie a quelques indications dans le suivi des patients et du traitement. Elle a pour objectif d'une part de vérifier l'absence de perte osseuse (définie par une diminution de $0,03\text{g}/\text{cm}^2$ de DMO) [6], et d'autre part d'évaluer la réponse aux traitements. En fin de séquence, elle permet également d'évaluer le risque de fracture dans les années qui suivent. L'absence de perte osseuse est l'objectif minimal pour tous les patients. Chez les patients avec une DMO fémorale très basse, l'objectif est une augmentation significative de la DMO, avec au minimum un T-score supérieur à -2,5 voir -2 au site fémoral [10].

Pour un premier examen

Dans la population générale, quel que soit l'âge et le sexe :

- En cas de signes d'ostéoporose : découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ; antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical),
- En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/j d'équivalent prednisonne,
- Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite ;

Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1er degré,
- Indice de masse corporelle < 19 kg/m²,
- Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause,
- Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/j équivalent prednisonne.

Pour un second examen

- A l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable, chez la femme ménopausée ;
- Chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après la réalisation de la première en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

Tableau 6 : Indications remboursées en France de la DXA [6]

c. Densité minérale osseuse et risque fracturaire

D'après de nombreuses études épidémiologiques il est démontré que, quel que soit le site de mesure, il existe une forte corrélation entre une densité osseuse basse et le risque de survenue ultérieure de fracture (la résistance osseuse étant fortement dépendante de la DMO). On admet que toute diminution d'un écart type multiplie par deux le risque de fracture [22]. La mesure de la DMO a une valeur prédictive sur le risque de tous types de fractures ostéoporotiques ; cependant on retrouve une supériorité de la mesure fémorale pour prédire le risque de tous types de fractures surtout après 65 ans [7].

d. Limites

La mesure de la densité minérale osseuse est actuellement l'approche diagnostique la plus précise dans le diagnostic d'ostéoporose. Cependant, il existe plusieurs limites.

D'un point de vue diagnostic, la mesure de la DMO n'est pas un bon facteur prédictif de fracture. En réalité la moitié des fractures surviennent en l'absence d'ostéoporose densitométrique. La DXA comporte des limites pour évaluer l'efficacité d'un traitement médicamenteux. Elle ne permet pas d'évaluer la résistance osseuse ; la DXA fournissant des informations sur la densité osseuse mais pas sur la microarchitecture osseuse [2]. Une autre limite importante est l'augmentation artificielle des valeurs de DMO de la colonne lombaire à mesure que la prévalence des troubles dégénératifs du rachis lombaire augmente avec l'âge. D'un point de vue thérapeutique, il s'agit d'une définition de la maladie, mais pas toujours d'un seuil de décision thérapeutique. De plus l'utilisation de ces critères diagnostiques n'est

pas bien validée chez l'homme et la femme jeunes, en particulier au cours des ostéoporoses secondaires. La valeur prédictive de cet examen est donc limitée, sa sensibilité est faible, et il est important de comprendre que la DMO n'est qu'un des facteurs de risque à prendre en compte chez les patients lors de la prise de décision thérapeutique en matière de prévention des fractures.

Ces constatations ont motivé le développement d'algorithmes de risques intégrant de multiples facteurs de risque de fracture dont le FRAX®, et de nouvelle technique d'évaluation osseuse tel que le TBS.

3. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)

Le FRAX® est l'outil le plus largement utilisé pour l'évaluation du risque de fracture. Il a été développé sous forme d'algorithme informatisé qui permet d'évaluer la probabilité de fracture de hanche et de fractures ostéoporotiques majeures (fracture de l'ESF, de la colonne vertébrale, du poignet et de l'humérus) à 10 ans, basées sur une évaluation multifactorielle qui comprend la combinaison de facteurs de risques cliniques indépendants associés au risque de fracture et éventuellement la mesure de la DMO du col fémoral. Le rôle de ces différents facteurs de risque est différent selon l'âge. Il est spécifique à chaque pays et est actuellement calibré pour plus de 60 pays [15].

Ce module de calcul peut être consulté en ligne : www.shef.ac.uk/FRAX. Il prend en compte : l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'antécédent de fracture, un antécédent de fracture de l'ESF au premier degré, le tabagisme actif, la corticothérapie, l'antécédent de polyarthrite rhumatoïde, une cause d'ostéoporose secondaire, l'alcool (≥ 3 unités par jour) et la DMO du col fémoral en (g/cm^2). Le seuil de décision thérapeutique est basé sur le risque de fracture ostéoporotique majeur (Figure 5) [25].

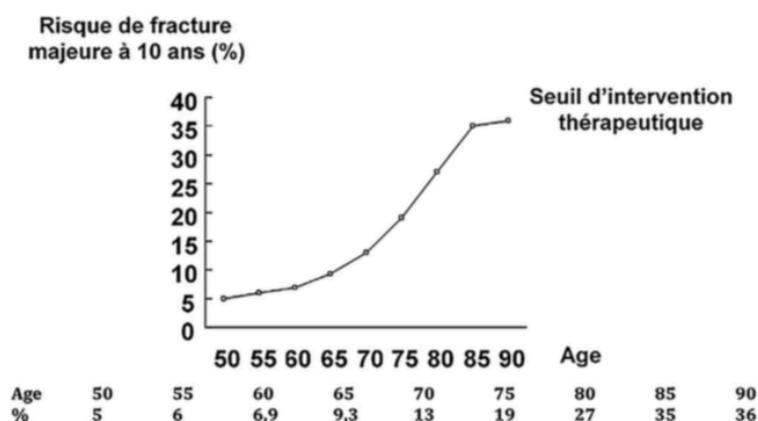


Figure 5 : Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France [6].

Compte-tenu des études de validation ou de calibration nationales et des recommandations internationales, les recommandations suivantes sont proposées :

- Le calcul du FRAX® est validé chez les hommes et les femmes de plus de 40 ans et de moins de 90 ans. En France, il n'y a actuellement pas de recommandation quant à son utilisation chez l'homme ou chez la femme non ménopausée.

- Le calcul du FRAX® n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente.
- Le seuil d'intervention choisi est fonction de l'âge. Pour un âge donné, la valeur seuil de FRAX® à partir de laquelle il est proposé de débiter un traitement anti-ostéoporotique correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (risque de récurrence) [6].

Le FRAX® possède également tout comme la DXA quelques limites. Il ne remplace pas le jugement clinique et ne s'applique pas aux patients atteints d'ostéoporose qui sont déjà traités. Il ne prend pas en compte la dose, la durée, et la période d'administration des glucocorticoïdes ou du tabac. Il n'utilise que la DMO du col fémoral alors que par exemple le retentissement de la corticothérapie est plus conséquent au rachis qu'au col fémoral [26]. Enfin certains facteurs ne sont pas pris en compte par le FRAX® mais doivent néanmoins être intégrés dans une éventuelle décision thérapeutique : nombres et types de fractures, caractère récent ou non, risque de chute, insuffisance en vitamine D, pathologies et traitements ostéopéniants, DMO lombaire...

Malgré ces limitations, l'outil FRAX® apporte un avantage indéniable pour prédire le risque de fracture et déterminer le besoin d'une intervention thérapeutique. L'incorporation du FRAX® dans la pratique clinique offre une alternative à la seule application de la DMO pour évaluer le risque de fracture et le seuil d'intervention, sachant qu'à niveau égal de DMO, le risque de fracture augmente beaucoup avec l'âge et le nombre d'autres facteurs de risque fracturaire. En outre, l'utilisation de cet outil peut permettre d'identifier les personnes présentant des valeurs de DMO qui résident dans la gamme des maladies ostéopéniantes mais qui courent un risque important de fracture. Cette cohorte étant à l'origine de la majorité des fractures et, même si elles ne souffrent pas d'ostéoporose, ces personnes pourraient bénéficier grandement d'un traitement [2]. Actuellement compte-tenu de ses limites, il est recommandé de l'utiliser lorsque la décision de traiter n'est pas évidente [22].

4. Trabecular Bone Score (TBS)

Comme vu précédemment l'ostéoporose est caractérisée par « une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse ». Il est possible, désormais, d'avoir un reflet de la microarchitecture osseuse de façon non invasive à partir des images de DXA par un procédé appelé TBS. Aucun test supplémentaire, et donc aucune irradiation en plus n'est requise, car le TBS peut être évalué à partir des images DXA précocement obtenues [27].

L'outil TBS est un paramètre de texture osseuse, corrélé aux paramètres 3D de la microarchitecture osseuse, qu'il est possible d'obtenir par un traitement informatique des images de DXA du rachis lombaire, indépendamment de la DMO. Il exploite automatiquement l'information de l'image DXA et analyse les variations de niveaux de gris d'un pixel à l'autre sur des images projetées en deux dimensions. À partir de ces calculs, les résultats de la trabéculométrie donnent une image : la trabéculographie et le score TBS (Figure 6) [28]. Des valeurs élevées de TBS sont en corrélation avec une microarchitecture de meilleure qualité, résistante aux fractures, alors que des valeurs plus faibles de TBS sont en corrélation avec une microarchitecture plus vulnérable et prédisposée aux fractures malgré une DMO identique.

Un groupe de cliniciens issus de différents pays utilisant couramment le TBS s'est réuni et ont proposé des seuils d'interprétations [29] :

- TBS $\geq 1,350$: Microarchitecture normale
- $1,200 < \text{TBS} < 1,350$: Microarchitecture partiellement dégradée
- TBS $\leq 1,200$: Microarchitecture dégradée

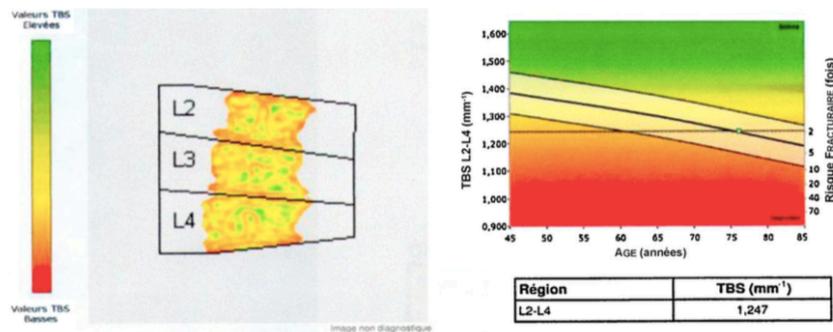


Figure 6 : Exemple de résultats de trabéculométrie fourni par l'outil TBS

Comme pour la mesure de la DMO, le TBS est une variable dépendante de l'âge. On observe peu de changement entre 30 et 45 ans, mais par la suite on retrouve une diminution progressive avec l'âge, plus marquée chez la femme que chez l'homme, et le pourcentage de diminution avec l'âge est similaire à celui de la DMO du rachis lombaire. Le TBS augmente avec les traitements qui augmentent la DMO, mais l'ampleur du changement du TBS est moins marqué que celui observé sur la DMO, tandis que l'ampleur de la diminution du TBS sans traitement est très similaire à celle de la DMO [30].

D'après de nombreuses études transversales et prospectives, le TBS présente de nombreux avantages. Il a démontré sa capacité discriminante dans la prédiction du risque de fracture par fragilité indépendamment des mesures de la DMO, du FRAX® et des facteurs de risques cliniques de fracture dans les deux sexes [28]. Lorsqu'il est utilisé en association avec ces autres prédicteurs de risque, il augmente la précision du risque de fracture. Certaines études ont également démontré l'utilité du TBS dans l'évaluation et le suivi des patients présentant des causes d'ostéoporose secondaires, tels que l'utilisation de glucocorticoïdes, le syndrome de Cushing, le diabète de type 2, l'hyperparathyroïdie, les patients sous anti-aromatase, l'insuffisance rénale chronique, l'hémochromatose, le déficit en testostérone chez l'homme et le déficit en œstrogènes chez la femme. Dans certaines situations comme l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes ou le diabète, il semble même surpasser la DXA. Un de ses plus grands avantages est qu'en présence de lésions dégénératives tel que l'arthrose lombaire, le TBS n'est pas affecté par les modifications dégénératives [31].

Cependant d'après les études prospectives, la mesure de DMO au site fémoral reste le meilleur facteur prédictif, et la mesure systématique du TBS n'est pas recommandée dans la prédiction du risque de fracture et le suivi des traitements car sa capacité à reclasser les patients n'est pas encore suffisamment établie [6]. De plus, la relation entre le changement du TBS et l'ampleur de la réduction du risque de fracture reste à éclaircir davantage dans d'autres études prospectives.

Nous pouvons tout de même retenir que les preuves cliniques et scientifiques font du TBS, ainsi que du FRAX® ajusté au TBS un outil clinique attrayant complémentaire indépendant de

la DMO qui peut permettre d'aider le clinicien dans la gestion personnalisée de l'ostéoporose pour améliorer sa prise en charge dans les situations où la décision thérapeutique n'est pas évidente [27].

II. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe consiste à éliminer le système hématopoïétique et immunologique malade ou non fonctionnel d'un patient par chimiothérapie avec ou sans radiothérapie et à le remplacer par les cellules souches hématopoïétiques (CSH) saines d'un autre individu. Il s'agit d'une technique d'immunothérapie cellulaire reposant sur l'effet bénéfique attendu de la réaction du greffon contre la leucémie ou tumeur (effet GVL ou GVT) médiée par les cellules immunocompétentes du greffon permettant en théorie un contrôle à long terme de la maladie.

Elle a connu depuis ses débuts de profondes évolutions, conduisant à une augmentation continue à l'échelle mondiale du nombre de greffes réalisées annuellement, avec en France 1082 allogreffes en 2001 contre 1958 en 2016 (Tableau 7). Les raisons de cette augmentation sont variées : diversification des sources de CSH, apparition de conditionnement d'intensité réduite compatibles avec la réalisation de greffe chez des patients plus âgés ou plus fragiles, augmentation de donneurs volontaires...

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de greffes allogéniques	1379	1472	1539	1656	1772	1721	1872	1966	1964	1958
dont greffes non apparentées	765	841	902	937	1023	1011	1090	1110	1043	1060

Tableau 7 : Évolution du nombre de greffes de CSH

(Source : agence de biomédecine)

Bien que les indications de cette thérapeutique potentiellement curative se soient élargies et que de nouvelles techniques et modalités de greffe aient permis d'améliorer la survie des patients greffés, l'allogreffe de CSH s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité secondaires à la toxicité du conditionnement, à la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), au déficit immunitaire post greffe et à la rechute de l'hémopathie initiale.

A. Indication de l'allogreffe

L'allogreffe de CSH constitue un traitement curatif dans les hémopathies malignes et dans certaines maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire (Figure 7). Elle peut également se discuter dans certaines tumeurs solides. Dans les hémopathies malignes, l'allogreffe a pour but d'éradiquer une maladie maligne clonale. Dans les autres cas, il s'agit de remplacer, une moelle malade, par une moelle fonctionnelle [32]. En Europe, les indications les plus fréquentes restent les leucémies aiguës myéloïdes (33 %), puis les leucémies aiguës lymphoïdes (15 %), les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs (15 %), suivis des lymphomes malins non hodgkiniens (9 %) et des aplasies médullaires (6 %) [33].

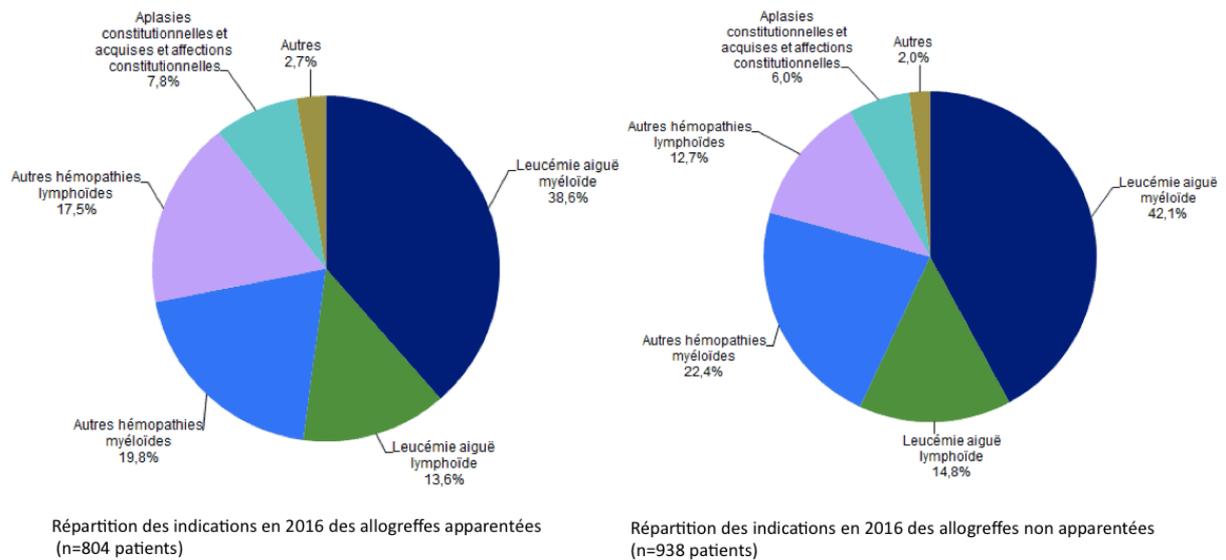


Figure 7 : Répartition des indications des allogreffes en 2016 en France (Source : agence de biomédecine Base ProMISe)

Les hémopathies candidates à l'allogreffe sont celles qui ne sont pas contrôlées par les stratégies thérapeutiques conventionnelles ou qui sont à haut risque de rechute. Les facteurs pronostiques majeurs et indépendants à prendre en compte avant de retenir l'indication sont : L'âge (cependant devenu un élément plus relatif depuis l'avènement des conditionnements atténués posant la question de l'âge limite supérieur), l'état général (OMS et Karnofsky) et surtout les comorbidités [33].

B. Principes et méthodes de l'allogreffe

L'allogreffe de CSH peut être décrite en quatre étapes : le conditionnement, la réinjection des CSH (greffon), la reconstitution hématologique puis la reconstitution immunologique qui peut nécessiter plusieurs mois voire plusieurs années (Figure 8).

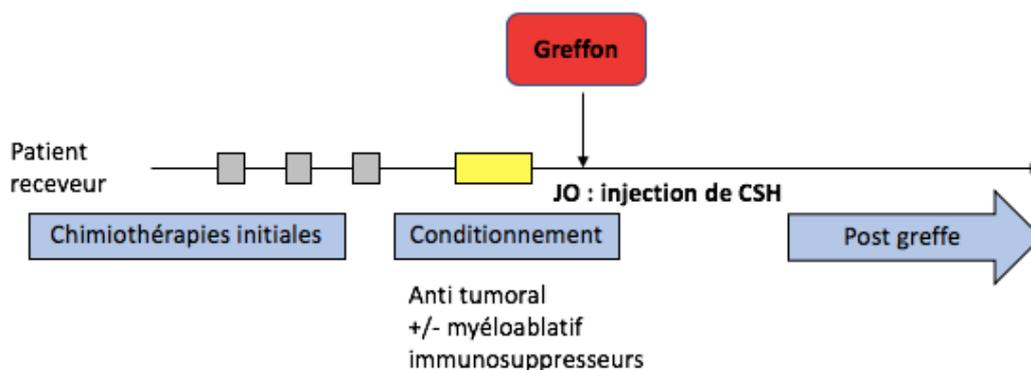


Figure 8 : Étape de l'allogreffe

1. Conditionnement

Le conditionnement joue un rôle essentiel dans l'allogreffe. Il a pour objectif d'une part l'immunosuppression nécessaire du receveur pour permettre la prise du greffon et prévenir le rejet de greffe, et d'autre part la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte, visant à supprimer un éventuel clone malin. Ce deuxième objectif est assuré de façon variable en

fonction de l'intensité du conditionnement [34]. Il existe à ce jour, différents schémas de conditionnement qui se distinguent par leur pouvoir myélotoxique et leur propriété immunomodulatrice.

Les premiers conditionnements utilisés sont qualifiés de myéloablatifs (MAC). Ils sont à la fois immunosuppresseurs et myélotoxiques. Néanmoins ils sont associés à une importante morbi-mortalité [32]. Depuis maintenant plus de 20 ans sont apparues les greffes à conditionnement d'intensité réduite (RIC) pour tenter de diminuer la toxicité de la procédure. Grâce au RIC, il est possible de dépasser la barrière de l'âge qui n'est désormais plus une contre-indication à l'allogreffe (patient jusqu'à 65 ans et plus). Ce type de conditionnement est plus immunosuppresseur que myélotoxique et a l'avantage d'une moindre toxicité extra-hématologique, permettant d'être proposé à des patients plus fragiles chez qui un MAC est contre-indiqué [33]. Enfin à côté de ces deux types de conditionnements, s'est développé le conditionnement séquentiel [35].

Le choix du conditionnement doit prendre en compte deux risques : celui de la rechute et celui de la toxicité (immédiate ou retardée). C'est en fonction de l'état des malades (âge, état général, comorbidités) et de l'hémopathie elle-même (haut risque de rechute ou non) que ce choix est fait. Mais à ce jour, aucun de ces conditionnements n'a montré sa supériorité par rapport à l'autre [32].

2. Différents types de greffons

Après le conditionnement, le patient reçoit les cellules souches d'un donneur qui permettront de reconstituer la moelle osseuse du patient et son système immunitaire. Ce greffon de CSH peut provenir de 3 sources : moelle osseuse (MO), cellules souches périphériques (CSP), ou unités de sang du cordon placentaire. Ces greffons peuvent provenir de donneurs apparentés ou non [36][37]. En France l'utilisation de CSP est devenue majoritaire, les CSH issues de MO en deuxième position, suivies des unités de sang du cordon placentaire (Tableau 8).

	Allogreffes apparentées	Allogreffes non apparentées	Total
Moelle osseuse	283	182	465
Sang périphérique	611	781	1392
Sang placentaire	4	97	101
Total	898	1060	1958

Tableau 8 : Activité d'allogreffes de CSH par type de donneur et origine du greffon en 2016 (Source : agence de biomédecine, déclarations d'activité des centres de greffe)

3. Choix du donneur

Le choix principal du donneur repose sur la compatibilité entre donneur et patient, basée sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou système HLA (Human Leucocyte Antigène). Le typage HLA correspond à l'ensemble des molécules HLA d'un individu et représente son identité immune. Les gènes du système HLA sont répartis en deux régions importantes sur le chromosome n°6 (Figure 9) :

- La région de classe I qui code pour les antigènes de classe I : HLA-A, B et C
- La région de classe II qui code pour les antigènes de classe II : HLA-DR, DP et DQ

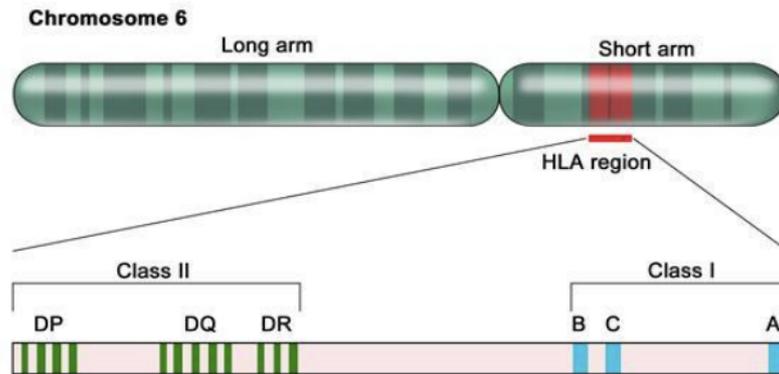


Figure 9 : Répartition des gènes du CMH sur le chromosome 6

Chaque individu possède un typage HLA qui lui est propre, et dans le cadre des greffes, on s'intéresse aux antigènes des deux classes. Pour les greffes de MO, et de CSP on s'intéresse essentiellement à 5 antigènes (HLA-A, B, C, DR, DQ), soit 10 au total [32]. La réalisation de greffe reste possible en situation HLA partiellement compatible (mismatch 9/10). C'est la différence d'antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur qui permet d'expliquer l'effet : de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), du greffon contre la leucémie, de rejet de greffe (HVG).

La détermination du typage HLA étant liée aux gènes, c'est au sein d'une même famille que l'on a le plus de chance de trouver des individus HLA-compatibles. Cependant un donneur géno-identique n'étant pas toujours disponible des alternatives thérapeutiques ont donc été développées. On distingue plusieurs types de donneurs selon le lien de parenté et d'histocompatibilité :

- Donneur familial apparenté : HLA géno-identique
Le donneur est un membre de la fratrie qui possède les mêmes antigènes HLA que le receveur (10/10). Seuls les frères et sœurs peuvent être HLA-identiques entre eux. C'est ce type de donneur qui est choisi en priorité, cependant en France seul 25-30% des allogreffés ont un donneur HLA-identique [33].
- Donneur non apparenté : HLA phéno-identique
Le donneur est un volontaire inscrit dans le fichier international de donneurs et possède les mêmes antigènes HLA que le receveur (10/10). Les greffes non apparentées représentent plus de la moitié des greffes en 2016 (54,1%) [32].
- Donneur familial apparenté : HLA haplo-identique
Le donneur est un membre de la famille partageant un seul haplotype HLA, il est donc considéré compatible à 5/10. Il peut s'agir d'un membre de la fratrie, des parents du 1^{er} degré ou des enfants [38][39].

C. Complications et réactions immunologiques de l'allogreffe

L'allogreffe de CSH s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité secondaires à la toxicité du conditionnement, à la maladie du greffon contre l'hôte et au déficit immunitaire post greffe.

1. Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

Un greffon hématopoïétique comprend des cellules souches capables de reconstituer de façon durable l'hématopoïèse et le système immunitaire du receveur, mais il comprend également des cellules immunocompétentes susceptibles de reconnaître l'hôte comme étranger. Il s'agit essentiellement de la réaction du greffon contre l'hôte. C'est la reconnaissance d'allo-antigènes (majeurs ou mineurs d'histocompatibilité) du receveur par les lymphocytes T du donneur qui est à l'origine de la GVH. Elle fait intervenir l'immunité cellulaire, humorale ainsi que des phénomènes inflammatoires, avec de nombreuses interactions entre ces différents types de réactions.

La GVH est la complication la plus fréquente et la première cause de mortalité après allogreffe. Elle est expliquée d'une part, par les conséquences directes de cette réaction, et d'autre part par les complications infectieuses favorisées par les traitements immunosuppresseurs nécessaires pour la traiter. Néanmoins l'absence totale de GVH n'est pas forcément un objectif à atteindre dans les hémopathies malignes car elle est étroitement liée à l'effet du greffon contre la leucémie, qui correspond à la reconnaissance et à la destruction des cellules tumorales résiduelles du receveur par les lymphocytes T du donneur [32].

La GVH peut être aiguë ou chronique. Si certaines manifestations cliniques peuvent être communes aux deux formes, leurs physiopathologies et donc leurs prises en charges est différente.

a. Classification GVH

Avant 2005 on distinguait chez l'homme deux formes de GVH, en fonction du délai d'apparition après la greffe. La GVH aiguë survenait dans les 100 premiers jours après la greffe ; tandis que la GVH chronique survenait au-delà de ces 100 jours. Mais depuis le développement des greffes à conditionnement réduit et des greffes de CSP cette définition est moins valide et il semble plus judicieux de différencier les deux formes sur des bases cliniques plutôt que chronologiques. Pour pallier à ces faiblesses un groupe d'experts s'est réuni au National Institutes of Health (NIH) à Bethesda en 2005 et a proposé une nouvelle classification de la GVH basée sur les signes cliniques, biologiques plutôt que la date de début des symptômes. Il existe dans cette classification une nouvelle catégorie, qui associe chez le même malade des signes de GVH aiguë et de GVH chronique : le syndrome de superposition ou syndrome de chevauchement) (Tableau 9) [40].

Caractère aigu ou chronique	Survenue des symptômes	Présence de signe de GVH aiguë	Présence de signe de GVH chronique
GVH aiguë			
GVH aiguë classique	≤ 100 jours	Oui	Non
GVH aiguë persistante	> 100 jours	Oui	Non
GVH aiguë récurrente			
GVH aiguë de survenue tardive			
GVH chronique			
GVH chronique classique	Sans limite	Non	Oui
Syndrome de superposition	Sans limite	Oui	Oui

Tableau 9 : Caractère aigu ou chronique de la maladie du greffon contre l'hôte selon la conférence de consensus du NIH

b. GVH aiguë

La classification de la GVH aiguë repose sur le nombre et la sévérité des localisations de la maladie. En 1974, Glucksberg a publié la première classification, avec un score de 1 à 4 pour chaque organe en fonction de la sévérité de l'atteinte (Tableau 10). Le grade de sévérité tient compte de l'atteinte de l'ensemble des organes et de l'état général (Tableau 11). Les organes cibles sont la peau, le foie et le tube digestif [32].

Stade	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique	Atteinte digestive
1	Éruption maculo-papuleuse <25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3mg/dl ou 34-50 µmol/l	Diarrhées > 500ml/j ou nausées anorexie ou vomissements avec confirmation d'une GVH dans le tractus gastro intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculo-papuleuse touchante 25% à 50 %de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl ou 51- 102 µmol/l	Diarrhées > 1000ml/j
3	Éruption maculo-papuleuse >50% de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl ou 103-255 µmol/l	Diarrhées > 1500ml/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine > 15mg/dl ou >250 µmol/l	Diarrhées >1500ml/j + douleurs abdominales +/- iléus

Tableau 10 : Stade de sévérité de la GVH aiguë par organe (Glucksberg)

Grade	Stade cutanée	Stade hépatique	Stade digestive	État général
I	1 à 2	0	0	Conservé
II	1 à 3	1	1	Altération modérée
III	2 à 3	2 à 3	2 à 3	Altération marquée
IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Altération majeure

Tableau 11 : Grade de sévérité de la GVH (Glucksberg)

Selon les différentes séries, 25 à 75% des patients allogreffés d'un frère ou d'une sœur HLA-identique présente une GVH aiguë [32]. Pour les GVH de grade III ou IV, le taux de mortalité peut atteindre jusqu'à 90%. Les facteurs qui favorisent la survenue de la GVH aiguë sont : l'âge élevé du receveur, donneur féminin (surtout pour receveur masculin), les greffes réalisées en poussée d'hémopathie, un conditionnement alourdi, les infections après la greffe, la présence d'un mismatch HLA et le type de greffon. Les greffes réalisées à partir d'unités de sang du cordon placentaire entraînent moins fréquemment des GVH que les greffes réalisées à partir de la MO ou de CSP [41].

Un traitement prophylactique est systématiquement instauré après la greffe pour réduire l'incidence. Cependant, malgré qu'il soit bien conduit cette complication reste encore très fréquente. La chimio prophylaxie repose actuellement sur l'utilisation de traitements immunosuppresseurs avant ou après la greffe. Les molécules utilisées sont les inhibiteurs de calcineurines (ciclosporine : CsA) le méthotrexate et le mycophénolate mofétil (MMF) [42]. En condition de greffe haplo identique sera ajouté en plus de l'endoxan en post greffe. Le choix des immunosuppresseurs et leurs associations dépendent du type de donneur, source de greffon et conditionnement. Un autre moyen de prévention de la GVH est l'utilisation pendant le conditionnement de sérum anti lymphocytaire.

Le traitement curatif systémique de la GVH aiguë est généralement mis en place à partir du grade II. En effet les GVH peu sévères sont souvent non traitées pour préserver l'effet GVL. Il repose essentiellement sur la poursuite de la ciclosporine (plus ou moins majorée) et une corticothérapie systémique à la posologie de 1 à 2 mg/kg par jour de méthylprednisone permettant une réponse complète chez 25 à 40% des patients. Malheureusement beaucoup de GVH aiguë reste cortico résistante et il n'existe pas à ce jour de consensus quant au traitement de seconde ligne en cas d'échec de la corticothérapie. La survenue d'une cortico résistance altère fortement le pronostic vital, avec 30% de survie à deux ans, quelle que soit la deuxième ligne de traitement [41].

c. GVH chronique

Elle apparaît le plus souvent après 3 mois, précédée ou non d'une GVH aiguë avec ou sans intervalle libre, mais parfois plus tôt, et les formes précoces, voire subaiguës ne sont pas exceptionnelles. Le diagnostic repose maintenant sur des critères cliniques et non sur la date d'apparition comme c'était le cas auparavant [40]. Du fait de la multiplicité des organes cibles possibles, le tableau clinique est d'un grand polymorphisme et ressemble à celui d'une maladie auto-immune tels que le lupus, le syndrome de Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, la sclérodermie... Elle touche tous les organes mais les manifestations les plus fréquentes sont cutanées, muqueuses, lacrymales et hépatiques. Le diagnostic de GVH chronique requiert la présence d'un signe diagnostique (suffisant pour poser le diagnostic, sans nécessité d'explorations complémentaires) de GVH chronique ou au moins un signe distinctif confirmé par une biopsie ou un autre test spécifique et l'exclusion des autres diagnostics différentiels [43].

La nouvelle classification de la GVH chronique rend compte du nombre et de la sévérité des sites atteints. Elle a été proposée par le NIH américain et permet de grader l'atteinte de la GVH chronique [43]. La sévérité de la GVH doit être évaluée pour chaque organe séparément en utilisant l'échelle de gravité du consensus NIH (Annexe 1) :

- Score 0 : pas de symptomatologie ;
- Score 1 : symptômes légers ;
- Score 2 : symptômes modérés
- Score 3 : symptômes sévères

Le grade global de la GVH chronique est ensuite déterminé de la façon suivante :

- GVH chronique légère :
 - o Pas plus de 2 organes ou sites atteints
 - o Score maximum de 1 dans les organes atteints
 - o Pas d'atteinte pulmonaire
- GVH chronique modérée : ni légère ni sévère
- GVH chronique sévère : score de 3 dans un des organes atteints ou score pulmonaire de 2

Cette classification permet de déterminer la stratégie thérapeutique et un traitement par voie systémique ne s'impose en générale qu'à partir d'une atteinte modérée de GVH chronique [41].

Si la GVH chronique possède un effet anti-tumoral, elle est également la cause majeure de mortalité non liée à la rechute et de morbidité après allogreffe de CSH impactant la qualité de vie des patients touchant jusqu'à 30 à 70% des patients selon les séries [40]. Les facteurs favorisants sont la greffe de CSP, l'âge élevé et la préexistence d'une GVH aiguë [32].

Le traitement préventif de la GVH chronique et le même que celui de la GVH aiguë. Pour le traitement curatif il dépend du grade de la GVH. Pour une GVH légère, un traitement topique est généralement prescrit, tandis qu'en présence d'une GVH modérée à sévère il s'agit d'un traitement systémique associant corticoïdes (au départ 1 à 2 mg/kg/j d'équivalent prednisone) et la poursuite voire l'augmentation de l'immunosuppresseur systémique toujours en cours (le plus souvent ciclosporine ou mycophénolate mofétil). Cependant, cette association n'est pas efficace pour environ 50% des patients et impose parfois d'ajouter un troisième immunosuppresseur ou de recourir à un traitement de deuxième ligne. Comme pour la GVH aiguë, il n'existe pas de consensus concernant le traitement de seconde ligne. De nombreux traitements sont utilisés : le thalidomide, le rituximab, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteur de JAK, la photothérapie extracorporelle... [43].

2. Autres réactions immunologiques et complications

- Prise de greffe

L'analyse du chimérisme est une étape importante dans le suivi des patients allogreffés pour pouvoir détecter la prise de greffe [44]. Elle est assurée par les lymphocytes alloréactifs du donneur, qui détruisent progressivement les cellules du système immunitaire du receveur et permettent l'installation progressive de l'hématopoïèse de donneur. Pendant les premières semaines post-greffe, on peut retrouver un état de chimérisme mixte (coexistence de cellules hématopoïétiques du donneur et du receveur) jusqu'au remplacement complet de l'hématopoïèse du receveur par celle du donneur [32].

Le rejet de greffe est une complication rare. Il est dû à la persistance ou la réapparition après le conditionnement, de lymphocytes T du receveur capables de s'activer et de rejeter le greffon.

- Déficit immunitaire et complications infectieuses et tumorales

La reconstitution immunitaire lymphocytaire après allogreffe de CSH est due aux cellules immunitaires du donneur contenues dans le greffon. Durant les premiers mois post greffe, les lymphocytes T proviennent en majorité de l'expansion des lymphocytes T matures du greffon. L'apparition d'une population naïve qui témoigne d'une différenciation à partir des cellules souches survient environ 1 an après l'allogreffe. On observe donc pendant les premiers mois après allogreffe un déficit qualitatif et quantitatif de ces cellules. Devant la lente reconstitution d'une immunité spécifique le patient est exposé à des risques infectieux et tumoraux [32].

- Autres complications

Malgré l'amélioration significative de la survie post greffe, on observe toujours un excès de mortalité à long terme dont les principales causes sont la rechute et les complications de la GVH chronique. La plupart des rechutes surviennent dans les deux ans qui suivent la greffe [41]. L'injection de lymphocytes du donneur (DLI) recueillis par cytophères et injectés au donneur a transformé le pronostic des rechutes. Ils sont d'autant plus efficaces que la rechute est peu importante. Les DLI sont utilisées d'une part pour traiter les rechutes d'hémopathies, d'autre part de manière prophylactique en cas de haut risque de rechute de l'hémopathie initiale, enfin en présence de chimérisme partiel elles peuvent également être justifiées pour obtenir une prise de greffe et diminuer le risque de rechute [45].

De plus, il existe également un excès de morbidité à long terme le plus souvent corrélé à la procédure de greffe [41]. On définit classiquement les complications précoces survenant dans les 3 premiers mois après allogreffe, et les complications tardives qui surviennent deux ans après la greffe. Les principaux facteurs de risques identifiés sont : l'irradiation corporelle total (ICT), les infections virales, la présence d'une GVH chronique, le degré d'immunosuppression et le type de chimiothérapie utilisé. Ces complications sont très hétérogènes (maladie veino occlusive, pneumopathies interstitielles, dysfonctionnement thyroïdien, gonadique...) et peuvent toucher pratiquement tous les organes [32]. La prévention et la prise en charge de ces complications sont un challenge pour améliorer la qualité de vie des patients.

III. État osseux des patients allogreffés

La perte osseuse après allogreffe est une complication fréquente, précoce, durable et multifactorielle. Elle augmente le risque de fracture de fragilité et par conséquent, elle réduit la qualité de vie et augmente la morbi-mortalité des survivants à long terme. De nombreux facteurs contribuent à la pathogénèse de la maladie osseuse après allogreffe.

A. Avant allogreffe

Il est important de signaler qu'une faible masse osseuse et des fractures peuvent survenir avant la greffe, d'une part, par la présence des facteurs de risque traditionnels d'ostéoporose, et d'autre part, par les effets de la maladie chronique avec une défaillance d'organe en phase terminale et par les effets des traitements de la maladie sous-jacente sur le squelette [46][47]. De plus, les patients bénéficiant d'une transplantation de CSH sont généralement plus jeunes que les autres transplantés d'organes. L'impact de la maladie primaire ou leurs traitements peuvent induire de manière précoce une perte osseuse en altérant la croissance et la fonction gonadique leur empêchant d'atteindre le pic maximal de masse osseuse, ou de le maintenir.

Bien que la majorité des patients allogreffés a une DMO normale avant l'allogreffe, plusieurs études ont montré la présence d'ostéopénie ou d'ostéoporose chez ces patients allant de 20 à 30 % [48]. En 2004 Schulte et al. ont mené une étude observationnelle monocentrique sur 280 patients subissant une allogreffe de CSH. Ils ont analysé les facteurs de risques potentiels d'ostéoporose préexistants et n'ont révélé aucune influence majeure pour les facteurs suivants : temps entre le diagnostic et transplantation, âge du patient, sexe, IMC et composition corporelle. Ils retrouvaient cependant un Z-score plus bas pour les leucémies

aiguës lymphoïdes que pour les leucémies aiguës myéloïdes, leucémies myéloïdes chroniques ou syndromes myélodysplasiques ; mais la différence n'était significative que lorsqu'ils comparaient les leucémies aiguës lymphoïdes et les leucémies myéloïdes chroniques aux sites fémoraux. Les patients qui avaient également une chimiothérapie à forte dose avaient également des Z-score plus bas que ceux à faible dose à tous les sites mesurés [49].

B. Après allogreffe

La transplantation d'organe solide tels que le cœur, les reins, le foie et les poumons est associée à une perte osseuse rapide et à une susceptibilité accrue aux fractures de fragilité. Il a été démontré que la perte osseuse associée à la transplantation se produisait préférentiellement au cours de la première année suivant la transplantation, avec une récupération au moins partielle au cours du suivi ultérieur [49].

Après l'allogreffe de CSH, une diminution de la densité osseuse est également fréquente et peut aller jusqu'à l'ostéopénie et l'ostéoporose, exposant les malades à un sur-risque fracturaire [50].

Il existe une grande variabilité d'incidence selon les différentes études. Tauchmanova et al. en 2007 [51] retrouvent au cours de la première année une perte osseuse entre 6,2% et 12% au col fémoral, entre 3 et 17% au rachis lombaire et entre 3,1 et 3,8% au corps total, en se basant sur 25 études publiées qui étudient la perte osseuse après allogreffe de CSH. La plupart des auteurs s'accorde pour dire qu'il y a une perte osseuse rapide avec une altération de la microarchitecture osseuse essentiellement la première année, suivie d'un ralentissement de perte osseuse, puis d'une récupération variable par la suite. La perte osseuse se produit à tous les sites du squelette mais est plus importante à l'ESF [52]. Cependant les variations individuelles sont importantes et tous les patients ne développent pas d'ostéoporose dans les suites de la transplantation. Environ 50% à 60% des patients traités avec les schémas préparatoires les plus courants après allogreffe subissent une perte osseuse [9]. Bien que celle-ci soit essentiellement décrite la première année après la greffe, elle varie largement de 40 jours à 4 à 6 ans et peut parfois durer 10-12 ans après la transplantation [53][54]. Kendler et al. en 2018 [55] rapportent une prévalence de l'ostéoporose approchant les 20%, 2 ans après la procédure de greffe de CSH (autogreffe et allogreffe) et celle de l'ostéopénie approchant les 50%, 4 à 6 ans après la procédure de greffe.

Les données concernant l'incidence des fractures après allogreffe sont limitées en raison d'un suivi dans les études, le plus souvent trop court. Pundole et al. [56] ont montré, en 2015 au cours d'une étude rétrospective sur 15 ans concernant 7 620 patients ayant subi une greffe de CSH (autogreffe et allogreffe pour hémopathie maligne, tumeur solide, autres), que le risque de développer une fracture était significativement plus élevé que celui de la population générale américaine. La perte de densité minérale osseuse se traduisait par des fractures touchant 8 % de la population transplantée à un taux environ huit fois plus élevé que dans la population générale américaine des patients âgés de 45 à 64 ans. Au total 602 fractures ont été rapportées ; 11% des patients (n= 419) avaient subi une autogreffe et 5% (n =183) une allogreffe. L'âge (supérieur à 50 ans), la maladie sous-jacente (myélome multiple ou tumeur solide) et le type de greffe (autogreffe) étaient significativement associés à une fracture. Ces

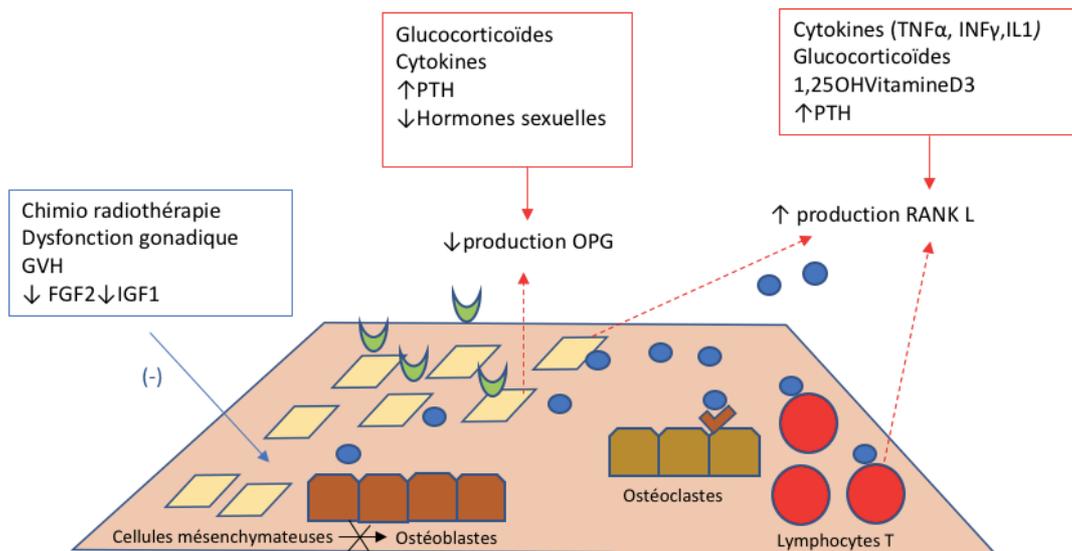
résultats sont similaires à l'augmentation du taux de fractures observé chez les patients subissant une transplantation d'organe solide.

C. Facteurs de risques de perte osseuse

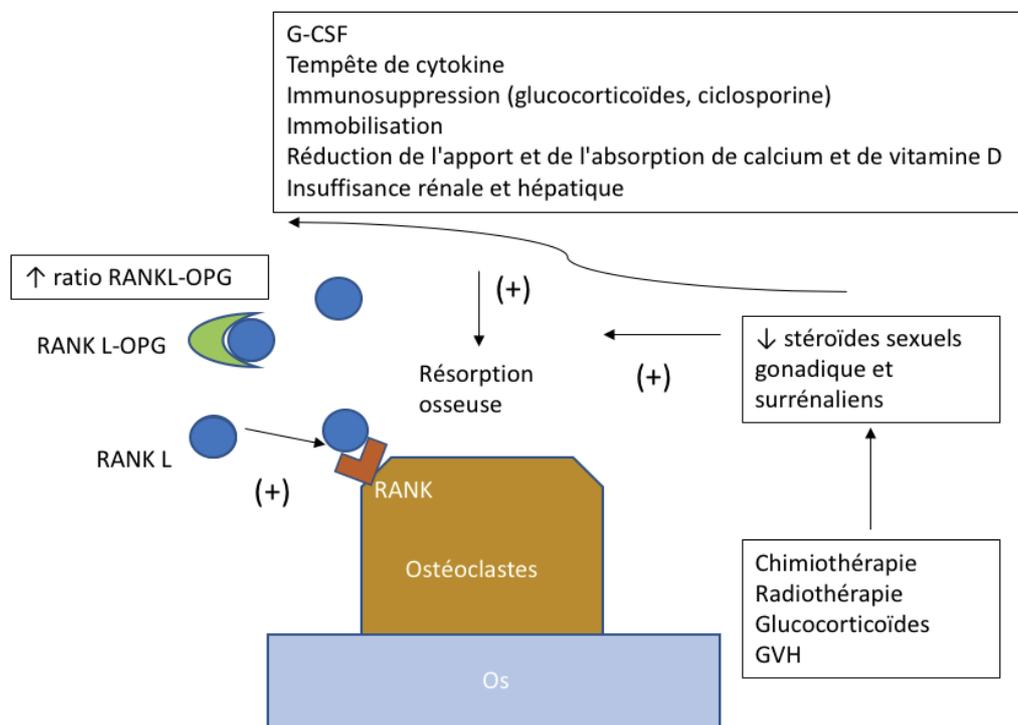
1. Généraux

Les mécanismes de perte osseuse liés à l'allogreffe de CSH sont multifactoriels et mal compris. **Ce vieillissement prématuré et accéléré des os survient par le biais d'une interaction complexe de facteurs pré-, per- et post-transplantation.** Ces facteurs provoquent une dysrégulation de diverses hormones et cytokines impliquées dans le remodelage osseux [57].

La pathogénèse du métabolisme osseux après allogreffe est caractérisée par une perte osseuse avec un remodelage très déséquilibré reflété par les marqueurs biochimiques. On observe une augmentation de la résorption et une diminution de la formation osseuse ainsi qu'une altération de la qualité osseuse [58][59]. L'ostéo immunologie s'est particulièrement développée ces dernières années devant la découverte d'une interaction entre le système immunitaire, le système hématopoïétique et la physiologie osseuse. Parmi les cellules du système immunitaire qui régulent les cellules osseuses et la fonction hématopoïétique, se trouvent entre autre les lymphocytes T qui secrètent des cytokines inflammatoires, ainsi que les lymphocytes B qui sont une source majeure d'OPG [60]. Plusieurs mécanismes ont été invoqués par Lee et al. [61] et sont repris par Baek et al. [62][63]. La dysrégulation du système immunitaire déclenché à la fois par les thérapies avant la greffe, le conditionnement et la procédure de greffe elle-même, entraîne une libération importante de cytokines inflammatoires tels qu'IL-6, IL-7, TNF- α aboutissant à une activation ostéoclastique et à une réduction du nombre et de la fonction des précurseurs ostéoblastiques. L'augmentation de l'activité ostéoclastique est également médiée par des modifications de la balance RANKL / OPG responsable de la résorption osseuse.



A



B

Figure 10 : Principaux facteurs influençant le remodelage osseux après la greffe [51]

A Facteurs systémiques et locaux qui influencent le compartiment stromal

B Principaux facteurs systémiques et locaux qui contrôlent le remodelage osseux

Cette perte osseuse est attribuable à de nombreux facteurs de risque qui s'additionnent entre eux et qui ont une incidence directe et indirecte sur le remodelage et la masse osseuse (Figure 10 – Tableau 12). Les facteurs les plus décrits sont notamment : la maladie sous-jacente elle-même, la thérapie antérieure, le conditionnement, la thérapie immunosuppressive post greffe avec surtout l'exposition prolongée aux anti-calceineurines, la GVH, l'exposition prolongée à de fortes doses de glucocorticoïdes (essentiellement pour le traitement de la GVH), un hypogonadisme iatrogène, l'immobilisation prolongée post greffe, un âge très jeune ou au contraire avancé, un faible IMC ou une perte de poids rapide, l'hyperparathyroïdie secondaire

au faible taux de calcium sérique, la malabsorption ainsi que le métabolisme anormal de l'absorption du calcium et de la vitamine D, lié au dysfonctionnement des reins du foie et des intestins par les thérapies associées à la transplantation, sans oublier les facteurs de risques classiques d'ostéoporose [55][64][65].

Facteurs de risques	Mécanisme
Augmentation de la résorption	
Dysfonction rénale	Diminution de la 25OHvitD, hyperparathyroïdie secondaire
Anti-calcineurine	Altération de la fonction rénale, action indirecte sur les lymphocytes T, hyperparathyroïdie, activation des ostéoclastes
Chimiothérapie	Hypogonadisme
ICT	Hypogonadisme, activation des ostéoclastes
Corticostéroïdes	Activation des ostéoclastes, hyperparathyroïdie secondaire, diminution des hormones sexuelles
Diminution de la production osseuse	
Malabsorption (par exemple GVH, mucite)	Diminution de l'absorption du calcium et de la vitamine D, perte de magnésium, hyperparathyroïdie
Dysfonction rénale	Perte de Magnésium et calcium
Chimiothérapie	Effet inhibiteur direct sur la formation et l'activité des ostéoblastes, hypogonadisme
ICT	Effet inhibiteur direct sur la formation et l'activité des ostéoblastes, diminution des ostéocytes, diminution de la production d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1
Corticostéroïdes	Apoptose des ostéoblastes, inhibition de l'ostéoblastogénèse, diminution du calcium par inhibition de l'absorption gastro-intestinale et augmentation de l'excrétion rénale, hyperparathyroïdie secondaire
GVH	Diminution des ostéoblastes, hypogonadisme, malabsorption

Tableau 12 : Mécanisme de perte osseuse après allogreffe[66]

Tous ces facteurs de risques peuvent avoir des effets sur l'homéostasie osseuse, avant pendant et après la greffe, selon différents mécanismes, à différents degrés et entrainer une perte osseuse après l'allogreffe.

Les inhibiteurs des calcineurines sont essentiellement représentés par la ciclosporine et le tacrolimus. Étant donné, qu'ils diminuent le risque de rejet et préviennent la GVH, ils ont un rôle primordial post transplantation. Cependant, il existe des preuves expérimentales qu'ils contribuent à la perte osseuse par l'augmentation de la résorption osseuse. D'après Kendler et al. [55], la perte osseuse touche essentiellement l'os cortical et elle est liée à la durée d'exposition. Leurs effets isolés sur le squelette restent difficiles à évaluer dans les études chez l'homme car ils sont habituellement utilisés en concomitance avec les glucocorticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs. De ce fait, les résultats des études évaluant la perte osseuse secondaire à ces traitements retrouvent des résultats contradictoires. Certaines études suggèrent qu'elle augmente le remodelage osseux et induit une perte osseuse mais d'autres chercheurs n'ont pas observé de diminution de la masse osseuse chez des transplantés rénaux sous ciclosporine sans corticoïdes [67]. De plus, c'est également un traitement de la GVH, or on ne sait pas si c'est la GVH elle-même ou son traitement à base de corticoïdes ou de ciclosporine qui a un plus grand impact sur l'os.

Certains auteurs indiquent que la perte osseuse n'est probablement pas causée par la chimiothérapie elle-même, mais surtout par une diminution de la fonction gonadique induite. L'hypogonadisme induit par la transplantation et le traitement immunosuppresseur peut

déclencher la production de cytokines dérivées des ostéoblastes, entraînant une activation inappropriée des ostéoclastes. D'après Weilbaecher et al. [9], l'insuffisance ovarienne est l'effet endocrinien le plus fréquent après allogreffe et survient chez 92% à 100% des femmes après une ICT et chimiothérapie à forte dose et seulement 30% récupéreront après la greffe. Avec la chimiothérapie comme seul traitement de conditionnement, une insuffisance ovarienne survient chez environ 70% des patientes. La spermatogenèse est quand à elle altérée chez 75% des patients allogreffés. Le degré de dysfonctionnement dépend de l'âge, du sexe, du traitement pré-transplantation et du type de conditionnement. Il existe cependant quelques chimiothérapies (méthotrexate, ifosfamide et cisplatine) qui ont un effet toxique particulier sur la fonction des cellules osseuses [9]. Néanmoins d'après Ebeling et al. [68] les informations sur le métabolisme osseux restent limitées concernant un grand nombre de traitements immunosuppresseurs. Enfin d'après Banfi et al. [69], la chimiothérapie sans irradiation entraîne une toxicité dose dépendante pour les cellules ostéoprogénitrices de la moelle osseuse pouvant provoquer une ostéopénie par une atteinte des cellules ostéoblastiques, en tant que mécanisme distinct de l'hypogonadisme.

Les résultats concernant l'indication de l'allogreffe et la perte osseuse sont controversés. Dans la plupart des études l'indication de l'allogreffe ne ressort pas dans les facteurs de risques à l'exception du myélome multiple mais qui est souvent exclu dans de nombreuses études, du fait de ses propres préoccupations osseuses tel que le souligne Buchs et al. [52]. De plus, ces patients bénéficient souvent de perfusions de bisphosphonate pouvant biaiser les résultats. Cependant Weilbaecher et al. [9] rapportent que certaines néoplasies, tel que le myélome, certains types de lymphomes et le cancer du sein ont une propension à la propagation et à la croissance de l'os par la formation de lésions ostéolytiques osseuses.

2. Cas particulier des glucocorticoïdes

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires et la première cause d'ostéoporose chez l'adulte jeune [26][70]. C'est également d'après Ayoub et al. [71] l'un des principaux facteurs de perte osseuse après allogreffe.

Au cours de la corticothérapie, la perte osseuse est rapide ; maximale les six premiers mois, de l'ordre de -5% la première année, et se poursuit ultérieurement de -2 à -3% par an pendant la durée du traitement [1]. Le déterminant essentiel de la perte osseuse repose sur la dose cumulée de corticoïdes, tandis que le rôle de la dose quotidienne de corticoïdes n'est pas retenu dans toutes les études. Toutefois, même une faible dose quotidienne de corticoïdes (<7,5mg/j d'équivalent prednisone) administrée de façon prolongée semble susceptible d'induire une perte osseuse significative [72]. Le risque de fracture est par conséquent augmenté mais reste difficile à évaluer. Il est variable d'une étude à l'autre, probablement expliqué par le fait que les populations et les modalités de traitements sont hétérogènes (indications, durées, doses) ainsi que les modalités de dépistage de fracture. D'après Briot et al. [26], il est de l'ordre de 30 à 50% chez les patients sous corticoïdes au long cours. Dans les différentes études, l'augmentation du risque de fracture est liée soit à la dose quotidienne reçue, soit à la dose cumulée, soit aux deux. Elles apparaissent dès 3 à 6 mois de traitement et leur fréquence diminue dès le 3^e mois après l'arrêt du traitement. Cependant la réponse osseuse à la corticothérapie est variable d'un patient à l'autre et, à ce jour, aucun facteur prédictif du risque individuel de perte osseuse et de fracture sous corticothérapie n'a été

clairement identifié. Quel que soit le niveau de la DMO, l'incidence des fractures est significativement plus élevée chez les sujets recevant une corticothérapie que chez les sujets n'en recevant pas [72][73].

On retrouve également un impact des glucocorticoïdes sur la microarchitecture osseuse pouvant être évalué par le TBS. Celui-ci utilisé en association avec la DXA, peut être un outil utile pour l'étude ultérieure de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes [27].

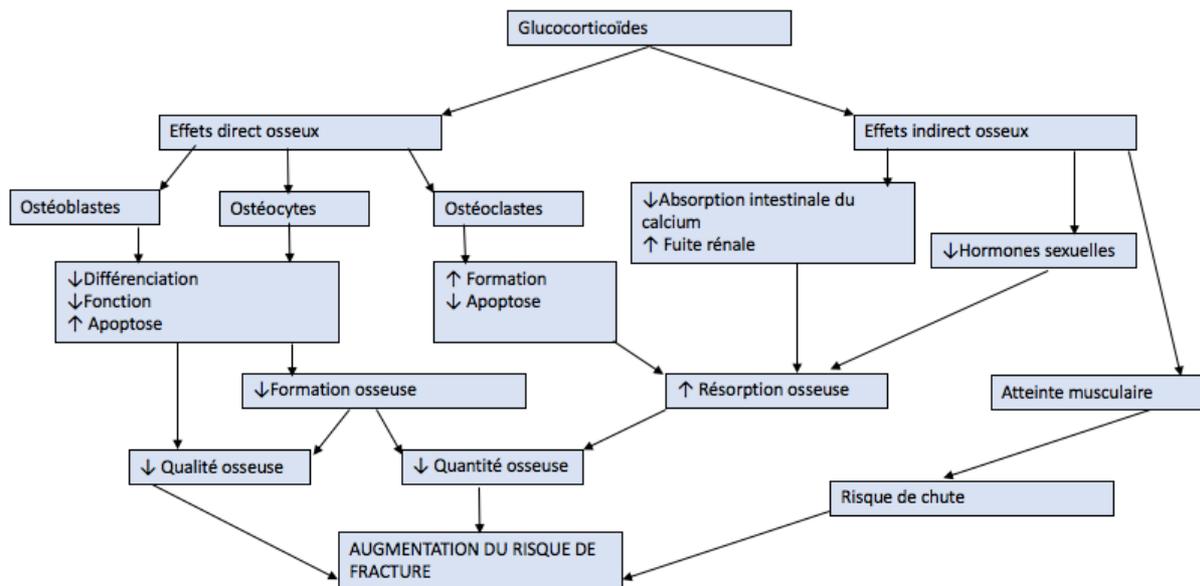


Figure 11 : Physiopathologie des glucocorticoïdes [26]

La perte osseuse sous corticoïdes est multifactorielle (Figure 11) [74]. Elle résulte d'une augmentation précoce, mais transitoire de la résorption osseuse, et d'une diminution plus tardive, mais continue de la formation osseuse touchant essentiellement l'os spongieux [72].

Grâce aux progrès thérapeutiques, à l'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs, et de nouveaux schémas de conditionnement, l'exposition aux corticoïdes a fortement diminué chez les patients transplantés. D'après Ebeling et al. [68], les études plus récentes montrent des taux de perte osseuse plus faibles. Ils restent tout de même largement utilisés à doses élevées et prolongées après l'allogreffe essentiellement en cas de GVH. C'est donc l'un des principaux facteurs de perte osseuse après allogreffe. Cependant il est difficile de séparer les effets de la GVH de ceux de ses traitements, car les deux réduisent la masse osseuse. La perte osseuse peut être due à la coexistence de facteurs indépendants qui influencent la DMO, tels que la gravité de la maladie et le processus inflammatoire.

De plus, ces patients transplantés peuvent avoir déjà reçu un traitement par corticoïdes dans le cadre d'une chimiothérapie avant leur greffe. En effet, les schémas thérapeutiques de chimiothérapie utilisés dans la plupart des hémopathies lymphoïdes comprennent de courts traitements par corticoïdes, mais il est peu probable que ces traitements de courtes durées contribuent à une perte osseuse significative.

Enfin la relation dose-effet concernant l'utilisation de corticoïdes et le développement d'ostéoporose post transplantation n'est pas aussi claire que prévu, et les données sur l'apparition de fractures post corticothérapie dans ce contexte sont rares [9].

D. Histoire naturelle

L'histoire naturelle de l'ostéoporose post transplantation d'organe solide suggère qu'il existe deux phases principales ; une phase précoce et une phase tardive, qui peuvent être différenciées par la présence ou l'absence de glucocorticoïdes à fortes doses dans le schéma immunosuppresseur. A la phase précoce, généralement au cours des six premières semaines après la transplantation, les doses de corticoïdes sont élevées, de l'ordre de 30 à 50mg/j d'équivalent prednisone, suivies d'une diminution rapide. Par conséquent, au cours des six premiers mois, on observe une perte osseuse rapide essentiellement en regard de l'os trabéculaire. Plus tard, lorsque les doses de corticoïdes sont réduites à moins de 5mg par jour, la fonction des ostéoblastes commence à se rétablir, cependant les effets directs et indirects des anti-calcineurines peuvent toujours influencer le remodelage osseux. Au cours de cette phase le taux de perte osseuse est plus lent et on peut même observer une certaine récupération [75].

La pathogénie de la maladie osseuse après allogreffe de CSH est différente des autres formes d'ostéoporose post transplantation. Les receveurs de greffe sont en général plus jeunes, la durée de la maladie avant la greffe plus courte, la corticothérapie post greffe n'est pas obligatoire et elle est le plus souvent limitée au traitement de la GVH. Enfin contrairement aux transplantations d'organes solides, les receveurs de CSH n'ont pas besoin d'immunosuppresseur à vie, condition favorable à la récupération osseuse [52].

Comme vu précédemment, **la perte osseuse après allogreffe suit un schéma temporel influencé par de nombreux facteurs**. En effet la majeure partie de la perte osseuse survient la première année, période au cours de laquelle, le patient reçoit une dose élevée d'agent immunosuppresseur. Puis à la fin de la première année, la masse osseuse commence à récupérer d'abord au rachis lombaire avant l'ESF ou la perte osseuse peut persister plus longtemps. Le plus souvent la DMO du rachis lombaire peut complètement récupérer plusieurs années après l'allogreffe mais pas à l'ESF [51]. L'amélioration est probablement due à plusieurs facteurs, notamment la réduction de posologie des anti-calcineurines, la résolution des conditions de pré-transplantation préjudiciables à la santé du squelette (telles que l'immobilisation ou la malnutrition) et la convalescence des dommages profonds associés au conditionnement et à la procédure de transplantation elle-même. La fonction des ostéoblastes se rétablit et l'activité des ostéoclastes diminue, ce qui entraîne une augmentation de la formation osseuse et un meilleur équilibre du remodelage osseux.

Cependant on observe tout de même chez de nombreux patients une difficulté de récupération, voire parfois une poursuite de perte osseuse à long terme essentiellement pour l'os cortical. Celle-ci est expliquée d'une part par la poursuite d'exposition à des facteurs de risques tel que l'utilisation d'agents immunosuppresseurs en cas de GVH active [47], et d'autre part à cause d'une difficulté de régénération du microenvironnement osseux séquellaire de la chimiothérapie et du conditionnement. Alors que les marqueurs de remodelage osseux sont le plus souvent revenus à la normale à un an, la masse osseuse ne récupère pas pour autant

[51]. En effet, la procédure d'allogreffe elle-même provoque une altération qualitative et quantitative grave et persistante des précurseurs ostéoblastiques qui peuvent avoir des difficultés à récupérer leurs fonctions et leurs nombres normaux à long terme, expliquant en partie les lésions osseuses persistantes après l'allogreffe [68].

IV. Mise en place d'une filière

Les nombreux progrès qui ont été faits ont permis une amélioration de la survie des patients avec une hémopathie. On observe un nombre croissant de complications à long terme dont l'ostéoporose et les fractures. De nouveaux défis sont donc apparus dans la gestion, la prévention et le traitement de ces complications selon une évaluation individuelle.

A. Traitement de l'ostéoporose

L'objectif du traitement est de prévenir la survenue de fracture ou d'éviter la récurrence. La diminution de ce risque passe par le renforcement de la solidité du tissu osseux et la prévention des chutes. La prise en charge est donc à la fois pharmacologique et non pharmacologique.

1. Mesures générales

Les mesures générales reposent essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques et comportent [23] :

- La recherche et le traitement, si possible, d'une cause d'ostéoporose secondaire
- La correction des facteurs de risques modifiables (ex : sevrage tabagique, prise en charge de l'alcoolisme...)
- L'activité physique régulière
- La correction d'une carence en vitamine D
- La correction d'un apport insuffisant en calcium en privilégiant les apports alimentaires
- La prévention des chutes et de leurs conséquences surtout chez les sujets âgés.

La concentration recommandée de 25-OH-Vitamine D est d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/L). Les apports quotidiens recommandés de calcium dépendent de l'âge et du sexe (Tableau 13). Il est possible d'évaluer ces apports grâce à un auto questionnaire en ligne <http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php> et seuls les patients aux apports insuffisants sont supplémentés.

Enfants de 1 à 3 ans	500
Enfants de 4 à 6 ans	700
Enfants de 7 à 9 ans	900
Adolescent(e)s de 10 à 18 ans	1200
Adultes (femmes et hommes)	900
Femmes de plus de 55 ans	1200
Hommes de plus de 65 ans	1200
Femmes enceintes et allaitantes	1200

Tableau 13 : Apports calciques conseillés pour la population française (mg/j)
(Source : AFSSA-CNERNA-CNRS, 2001)

2. Post-ménopausique

Les mesures générales s'appliquent à tous les patients tandis que l'introduction d'un traitement ostéoprotecteur repose sur des recommandations précises dépendantes du T-score (Figure 12) ainsi que de l'évaluation individuelle du risque de fracture. Dans certaines situations l'avis du spécialiste est nécessaire pour poser l'indication ou non d'un traitement. Celui-ci peut s'aider du FRAX®, lorsque la situation n'est pas évidente. De plus la constatation d'une densité osseuse basse ne conduit pas toujours à la proposition d'un traitement. Souvent et, en particulier, chez l'adulte jeune en bonne santé, des mesures d'hygiène de vie sont suffisantes.

En l'absence de diminution du T-score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres, humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou chutes multiples
T-score > -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T-score ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T-score ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T-score ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

Figure 12 : Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique [6]

A ce jour, il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'efficacité anti fracturaire des traitements. Le choix et la décision de proposer un traitement anti ostéoporotique se feront en fonction des effets extra-osseux bénéfiques recherchés, des contre-indications spécifiques et des contraintes de traitement, de l'âge et des antécédents du patient, en particulier les facteurs de risques de chutes et d'ostéoporose, du risque de fracture vertébrale et/ou périphérique, de l'existence ou non de fracture, de la sévérité de la fracture, du résultat de la mesure de la DMO et de la décision partagée avec le patient [7].

Les médicaments ostéoprotecteurs dans l'ostéoporose post ménopausique appartiennent à plusieurs classes (Annexe 2). En fonction de la classe thérapeutique utilisée le mécanisme d'action change ; certaines augmentent la formation et d'autres diminuent la résorption. Quel que soit le médicament utilisé, il faut tenir compte qu'il s'agit d'un traitement de longue durée (plusieurs années) et dont l'efficacité ne se manifeste qu'à long terme [19].

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) ne figure pas dans le tableau de l'annexe 2, bien qu'il ait une efficacité anti-fracturaire démontrée. Aujourd'hui devant l'augmentation du risque cardio-vasculaire et du cancer du sein, son indication est limitée aux troubles climatiques de la ménopause à dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible.

Le suivi clinique est indispensable et comporte le recueil des événements fracturaires, la recherche de nouveaux facteurs de risque et/ou maladies inductrices d'ostéoporose, l'évaluation du risque de chutes, la tolérance et l'observance des traitements. Une nouvelle DXA peut être réalisée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et à chaque fois qu'est

envisagée une modification du traitement ayant pour but est de vérifier l'absence de perte osseuse définie par une diminution de plus de 0,03 g/cm² de densité minérale osseuse [6].

3. Cortico-induite

Les recommandations françaises de prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite ont été récemment actualisées en 2014 (Figure 13). En cas de prescription d'une corticothérapie par voie générale quelle que soit la dose, il est recommandé de réaliser un dépistage et, si nécessaire, de mettre en place un traitement ostéoprotecteur le plus tôt possible afin de prévenir la perte de masse osseuse [26]. Cependant malgré nos connaissances sur l'ostéoporose cortico-induite et la mise à jour des recommandations, le dépistage et le traitement de cette population reste insuffisante.

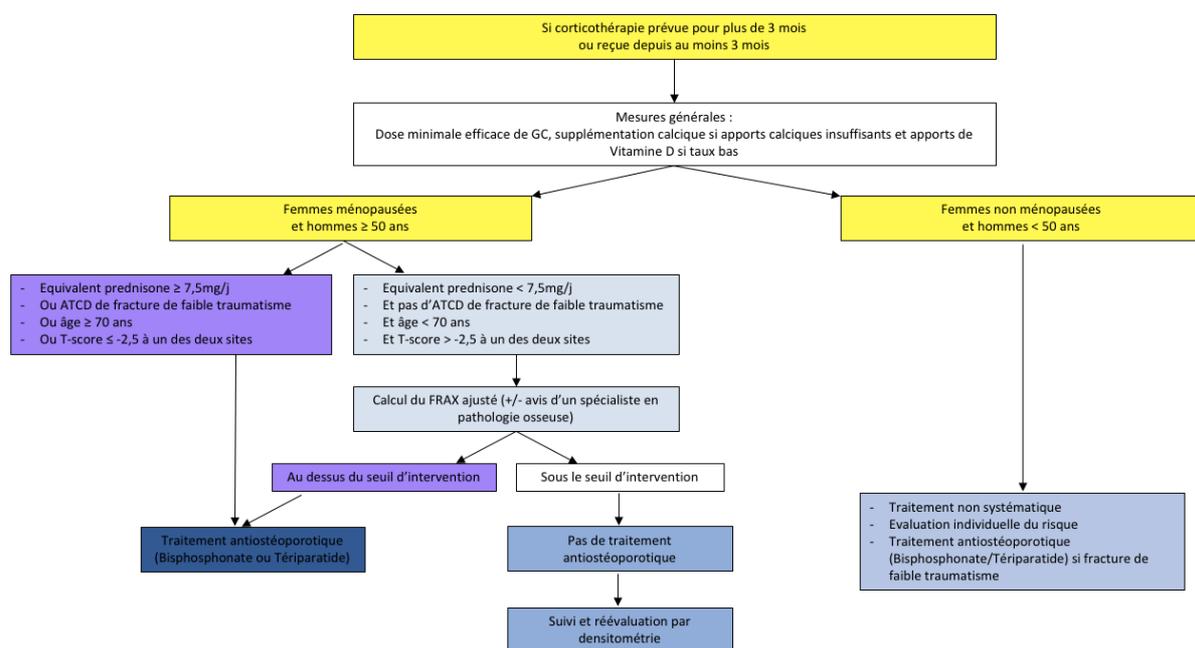


Figure 13 : Indication traitement anti ostéoporotique pour l'ostéoporose cortico-induite

Les médicaments qui ont l'AMM et qui sont remboursés dans le cadre de l'ostéoporose cortico-induite sont l'acide zolédronique (Aclasta®), le térparatide (remboursement à partir de deux fractures vertébrales) et le risédronate (Actonel®) [76].

La meilleure prévention est l'usage de la dose minimale efficace de glucocorticoïdes. Si possible il faudra privilégier les traitements d'épargne cortisonique, et prendre en compte les autres modes d'administrations (topiques, inhalés).

Chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans, le risque de fracture est plus faible et la décision thérapeutique est complexe du fait du faible nombre de données sur l'efficacité des traitements anti ostéoporotiques dans cette population. En présence d'une fracture de faible traumatisme, un traitement est recommandé, cependant en l'absence de fracture, le traitement n'est pas systématique. Celui-ci dépend de la gravité de la pathologie sous-jacente, de la dose de corticoïdes, de la durée du traitement prévu et du résultat de la DXA [26].

La perte osseuse étant très rapide sous corticoïdes, il est recommandé une mesure annuelle de la DXA pendant les 2 premières années en l'absence de traitement anti-ostéoporotique ou en fin de séquence thérapeutique. Secondairement, le rythme est à adapter en fonction de l'évolution de la DXA, de la dose de corticoïdes, et du contrôle de la maladie sous-jacente [26].

B. Après allogreffe : analyse de la littérature et recommandations

1. Effets des traitements sur la perte osseuse

Les altérations observées de la masse osseuse après allogreffe soulignent l'importance des essais cliniques sur les agents ostéoprotecteurs pour prévenir et traiter l'ostéoporose post-transplantation de CSH.

On retrouve dans la littérature de nombreuses études qui évaluent la mise en place d'un traitement, qui les comparent entre eux (Tableau 14), et proposent des stratégies de gestion de la perte osseuse. Cependant les protocoles d'études concernent parfois un faible nombre de patients et sont hétérogènes (molécule choisie, rythme d'administration, définition de l'ostéoporose, population ciblée). Par conséquent la méthode la plus efficace pour prévenir et traiter la perte osseuse après allogreffe de CSH reste incertaine.

Étude	Type d'étude Nombre de patients	Groupe de traitement	Résultats sommaires
Välimäki et al. 1999 [77]	Étude prospective randomisée 44 patients	Ca (n=12) - Ca /Calcitonine 400UI/j pendant 1 mois puis 200UI/j pendant 11 mois (n=10) - Aucun traitement (n=22)	- Le calcium avec ou sans calcitonine n'a eu aucun effet sur la perte osseuse
Tauchmanova et al. 2003 [78]	Étude prospective randomisée 34 patients	Patients avec un T-score \leq -1,5, 6 mois après allogreffe : Ca/VitD (n=17) - Ca/VitD/Riséronate 5mg/j pendant 12 mois (n=17)	- Le risédronate pendant 12 mois augmente la DMO du RL et stabilise la DMO du CF
Kananen et al. 2005 [79]	Étude prospective randomisée 99 patients	Ca/VitD/ TRH (n=49) - Ca/VitD/TRH/ Pamidronate 60mg IV 6 perfusions (avant et à 1,2,3,6 et 9 mois après allogreffe) (n=50)	- Le pamidronate prévient la perte osseuse du RL, et réduit celle de la hanche mais ne l'empêche pas à 12 mois
Tauchmanova et al. 2006 [80]	Étude prospective randomisée 60 patients	Femmes atteintes d'ostéoporose ou ostéopénie : Ca/VitD (n=15) - Ca/VitD/TRH (n=15) - Ca/VitD/Riséronate 35 mg/semaine (n=15) - Ca/VitD/AZ 4mgIV tous les 28 jours pendant 3 mois (n=15)	- La supplémentation vitamino calcique, le TRH n'a pas empêché la perte osseuse au RL et au CF à 12 mois ; le Risédronate a amélioré la DMO du RL par rapport au départ et prévenu la perte du CF ; et l'acide zolédronique a amélioré la DMO du RL et CF
Grigg et al. 2006 [81]	Étude prospective randomisée 116 patients	Ca/VitD/TRH (n=53) Ca/VitD/TRH/Pamidronate 90mg IV 1 semaine avant allogreffe puis tous les 3 mois pendant 12 mois (n=63)	- Le pamidronate a nettement diminué, mais n'a pas complètement empêché la perte osseuse après allogreffe. Avantage surtout chez les patients recevant de fortes doses de traitement immunosuppresseur, mais la plupart de ses effets a été perdus 12 mois après l'arrêt du traitement.
Chae et al. 2009 [48]	Étude prospective 53 patients	Ca/Vit D (n=35) - Ca/Vit D/AZ 4 mg 2 mois après l'allogreffe puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans (n=18)	- L'acide zolédronique a empêché la perte osseuse au RL et au CF

Hari et al. 2013 [82]	Étude prospective randomisée 61 patients	T-score entre -1 et -2,5 avant l'allogreffe Ca/Vit D (n=29) - Ca/Vit D/AZ 4 mg dans les 28 jours avant allogreffe et à 3 et 6 mois (n=32)	- A 12 mois l'acide zolédronique améliore la DMO à l'ESF et au RL
Lu et al. 2016 [83]	Étude prospective randomisée 78 patients	Ca/Vit D (n=39) - Ca/Vit D/ Ibandronate IV 3mg dans les 45 jours après la greffe puis tous les 3 mois pendant 1 an (n=39)	- Ibandronate réduit la perte osseuse au RL à 6 et 12 mois surtout si forte dose de GC ou tacrolimus, mais n'a pas modifié la perte osseuse de l'ESF

Tableau 14 : Effets des traitements sur la perte osseuse après allogreffe de CSH

AZ : acide zolédronique – Ca : Calcium – CF : col fémur – DMO : densité minérale osseuse – ESF : extrémité supérieure du fémur – GC : glucocorticoïdes – RL : rachis lombaire – TRH : thérapie de remplacement d'hormone (œstrogènes pour les femmes, testostérone pour les hommes) – VitD : vitamine D

2. Recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) organise des ateliers d'harmonisation des pratiques pour uniformiser la prise en charge des patients bénéficiant d'allogreffe de CSH. Ces ateliers ont pour objectif de trouver un terrain d'entente lorsque la littérature ne fournit pas de réponse consensuelle. En octobre 2012 à Lille a eu lieu un troisième atelier qui aborde la prise en charge de l'insuffisance corticotrope secondaire à la corticothérapie et l'ostéoporose après allogreffe [84].

- Supplémentation vitamino calcique

Avant la greffe, le dépistage d'une carence vitaminique doit être réalisé, et si besoin une supplémentation entreprise.

Après la greffe, il est nécessaire d'évaluer les apports calciques quotidiens pour entreprendre une correction si besoin. Lors d'une corticothérapie, une supplémentation doit être associée après dosage préalable de la calcémie et de la vitamine D. Les apports calciques doivent être d'au moins 1 gramme par jour (en prenant en compte les apports alimentaires), les apports en vitamine D peuvent se faire soit de manière journalière soit de manière mensuelle avec une ampoule de 100 000UI par mois. Lorsqu'il existe une carence préalable il faudra d'abord la corriger par des ampoules hebdomadaires pendant 3 – 4 semaines, puis la contrôler.

- Réalisation d'une DXA

L'indication de la DXA repose sur les facteurs de risques qui sont souvent présent chez ce type de patient. En l'absence d'évènements précoces ou de facteurs de risques celle-ci doit être proposée 1 an après la greffe. Le suivi ultérieur est individuel.

- Bisphosphonates

Après allogreffe de CSH, il n'existe pas de recommandation à l'heure actuelle. Il existe cependant des recommandations pour les patients sous corticoïdes au long cours. En présence d'ostéoporose, un suivi avec un rhumatologue est conseillé.

C. Intérêt de notre étude

L'ostéoporose est un problème de santé publique de par sa fréquence, sa gravité et son coût. Malheureusement, on observe une diminution actuelle du taux de dépistage et de prescription [85]. Un an après une fracture, seulement 10% ont eu une DXA et 15% des patients bénéficient d'un traitement de fond [6]. Or ces patients présentent une fenêtre d'opportunité thérapeutique pour commencer une intervention. Il en est de même pour l'ostéoporose cortico-induite, malgré la mise à disposition de moyens thérapeutiques efficaces, une minorité de patients reçoit une prévention adaptée en cas de corticothérapie [86].

Pour pallier au défaut de prise en charge et d'observance des patients ostéoporotiques et leur sous-diagnostic, des filières ont été mises en place. Les modèles de prise en charge coordonnée de la fracture, tels que le « Fracture Liaison Service » (FLS), à l'international ou la « Filière Fracture » en France, constituent des modèles pluridisciplinaires de prestation de soins pour la prévention secondaire des fractures. Ils ont pour objectif de diminuer le risque de récurrence de nouvelles fractures. Ils visent à identifier, diagnostiquer et traiter (en référant à un spécialiste) de manière systématique tous les patients ayant présenté une fracture de fragilité. La mise en place de ces filières de soins semble avoir amélioré de manière significative l'évaluation ainsi que le traitement de l'ostéoporose dans un contexte fracturaire [87]. Elles permettent également de diminuer la mortalité prématurée [88].

Le dépistage, la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose et des fractures n'est pas homogène chez les patients bénéficiant d'allogreffe de CSH ; des controverses subsistent, empêchant d'établir des recommandations standardisées. Or nous savons que l'ostéoporose ou tout du moins l'aggravation osseuse est fréquente dans cette population exposée à de nombreux facteurs de risques. La plupart des études qui abordent ce sujet ont un suivi à court terme et évaluent la perte osseuse et non l'apparition de fracture. Les données concernant la corrélation perte osseuse/apparition de fractures après transplantation sont rares. On ignore si une intervention pharmacologique précoce a un impact sur le risque de fracture à long terme chez les survivants d'allogreffe, en particulier chez ceux qui n'ont pas reçu de glucocorticoïdes [66]. Par conséquent, nous ne sommes pas en mesure d'estimer le rapport coût-efficacité de la prévention de la perte osseuse en matière de protection durable contre les fractures après allogreffe. Des études plus importantes et un suivi prolongé sont nécessaires pour établir des lignes directrices pour la prévention de la perte osseuse et le traitement des patients allogreffés.

Ainsi au CHU de Rouen, nous avons décidé de créer une filière dans un but de prévention primaire et secondaire pour ces patients qui ont un risque augmenté d'ostéoporose. Tous les patients devant bénéficier d'une transplantation de CSH sont évalués avant leur allogreffe au cours d'une consultation avec un médecin rhumatologue spécialisé dans la prise en charge des ostéopathies fragilisantes avec la réalisation d'une DXA. Suite à la consultation, le médecin décide, après une évaluation individuelle de la nécessité ou non de la réalisation d'examen complémentaires, de la mise en place ou non d'un traitement ostéoprotecteur et d'une supplémentation vitamino-calcique.

V. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'évolution de la densité minérale osseuse mesurée par DXA, à un an, dans le service de Rhumatologie du CHU de Rouen, au sein d'une filière osseuse de patients avec une hémopathie traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au Centre Henri Becquerel entre février 2016 et mars 2019 après analyse descriptive de notre population.

Les objectifs secondaires étaient :

- De déterminer la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose avant l'allogreffe et à un an.
- De déterminer l'évolution de la texture osseuse mesurée par le TBS à un an.
- D'étudier l'impact de différents facteurs associés à l'aggravation de la densité minérale osseuse.
- D'évaluer notre taux d'intervention thérapeutique et son observance dans une étude vraie vie.

Le but final de cette étude est ainsi de permettre une amélioration du dépistage de l'ostéoporose et de la prise en charge de cette population au sein de cette filière.

MATERIEL ET METHODES

I. Type et schéma de l'étude

Notre étude était une analyse descriptive de soins courants conduite dans deux centres hospitaliers de la région Normandie : le CHU de Rouen et le centre de lutte contre le cancer de Normandie – Rouen, le Centre Henri Becquerel (CHB). Elle s'est déroulée entre février 2016 et mars 2019.

Elle portait sur une cohorte de patients atteints d'une hémopathie traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au Centre Henri Becquerel (CHB). Les patients étaient normalement adressés en consultation rhumatologique au CHU de Rouen dédiée aux pathologies osseuses surnommée « COSMOS » avant l'allogreffe. Puis ils étaient revus de façon prospective à un an de l'allogreffe pour réévaluation avec une nouvelle DXA (Figure 14).

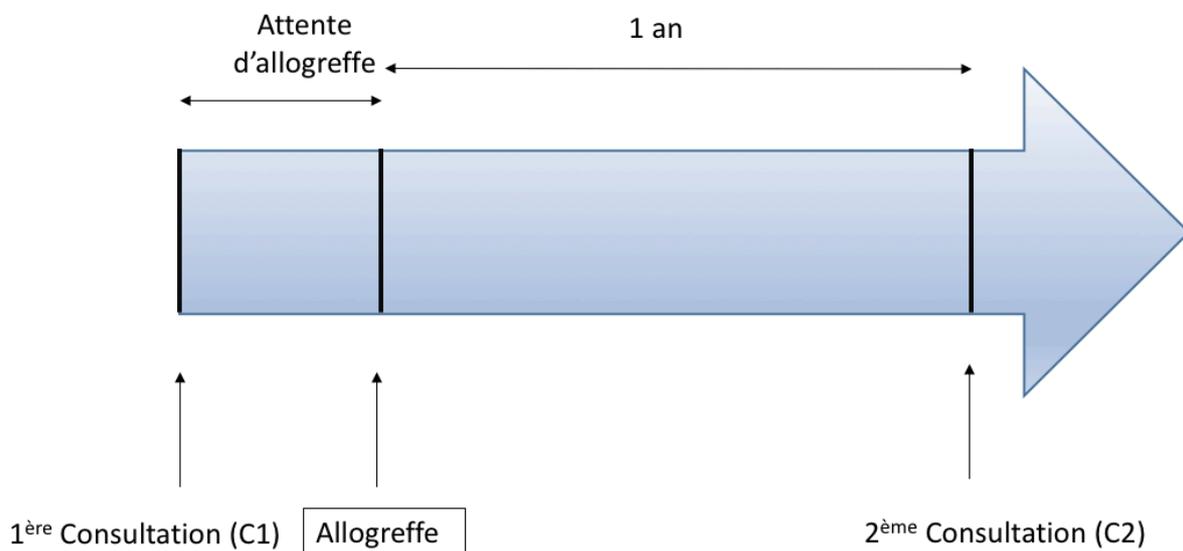


Figure 14 : Schéma de l'étude

II. Sélection des sujets

Le nom des patients allogreffés a été récupéré auprès du département d'information médicale (DIM) du Centre Henri Becquerel.

A. Critères d'inclusion

Pour être inclus, les patients (hommes ou femmes) devaient être âgés de plus de 18 ans, atteints d'une hémopathie traitée par allogreffe de CSH entre février 2016 et mars 2018. Ils devaient avoir bénéficié d'une première consultation rhumatologique avec absorptiométrie biphotonique à rayons X dans le service de Rhumatologie de Rouen, suivie d'une allogreffe de CSH au Centre Henri Becquerel.

B. Critères d'exclusion

Nous avons retenu comme critères d'exclusions :

- Transplantation antérieure (cardiaque, rénale, etc...)
- Myélome
- Mise en place d'un traitement ostéoprotecteur antérieur
- Absence de consultation rhumatologique avec DXA, avant l'allogreffe

III. Recueil de données initiales

Les données ont été recueillies par consultation des dossiers médicaux, physiques ou informatisés au sein du Centre Henri Becquerel et du CHU de Rouen (observations médicales, courriers, analyses médicales, imageries).

A. Évaluation hématologique

Les données recueillies à partir du dossier médical informatisé d'hématologie au Centre Henri Becquerel étaient les suivantes :

- Type d'hémopathie
- Date du diagnostic et date d'allogreffe
- État général avec l'indice de performance (Performans Status) de l'OMS
- Nombre de lignes de chimiothérapie avant l'allogreffe
- Antécédents d'autogreffe
- Type de conditionnement :
 - o Myéloablatif, intensité réduite et séquentiel
 - o Chimiothérapie et radiothérapie
- Caractéristiques du greffon :
 - o Types de cellules souches hématopoïétiques : CSP ou MO
 - o Sexe du donneur
 - o Type de donneur : geno, pheno ou haplo-identique
- Traitement préventif de la GVH. La dose cumulée des immunosuppresseurs n'a pas été colligée car elle était susceptible de changer très régulièrement selon l'évolution.

B. Évaluation rhumatologique

1. Facteurs démographiques

Les données démographiques recueillies comprenaient l'âge, le sexe, l'ethnie, le poids et la taille permettant de calculer l'IMC.

2. Facteurs de risque d'ostéoporose, fractures et chutes

Les informations recueillies étaient celles qui étaient renseignées dans les cahiers d'observations (Annexe 3) et comprenaient les facteurs de risque d'ostéoporose, de chute et de fracture :

- L'âge supérieur à 60 ans

- La ménopause précoce définie par sa survenue avant l'âge de 40 ans ou l'hypogonadisme
- Le sexe féminin
- La consommation de tabac (tabagisme actif, sevré ou absent)
- L'intoxication alcoolique supérieure ou égale à 3 verres par jour
- L'antécédent de corticothérapie $\geq 7,5\text{mg/jour}$ d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois
- Les apports en calcium insuffisant, recueillis grâce au questionnaire calcique en ligne : <http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php>. Nous avons retenu comme norme les apports nutritionnels calciques conseillés selon l'âge (Tableau 13)
- La carence ($<25\text{nmol/l}$) ou l'insuffisance en vitamine D ($<75\text{nmol/l}$)
- Le faible IMC ($<19\text{kg/m}^2$)
- L'ethnie caucasienne ou asiatique
- L'antécédent personnel d'ostéoporose ou de fracture par insuffisance osseuse
- Les antécédents familiaux d'ostéoporose ou de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré
- La polyarthrite rhumatoïde
- L'hyperparathyroïdie
- L'hyperthyroïdie

Les facteurs de risques plus rares tel que l'hypercorticisme, la mastocytose systémique, l'ostéogénèse imparfaite, le syndrome de Marfan, l'homocystinurie, l'hypercalciurie idiopathique, l'anorexie mentale, la maladie digestive chronique entraînant une malabsorption et dénutrition, la maladie hépatique chronique, les troubles neuromusculaires et squelettiques à risque de chute, l'insuffisance rénale stade 3 modérée, le diabète ont également été recherchés lors de la lecture des dossiers.

Les facteurs de risques tel que : baisse d'acuité visuelle, les médicaments à risque d'ostéoporose et de chute à l'exception des corticoïdes, n'ont pas été recueillis, car nous avons considéré qu'ils avaient un impact négligeable dans cette population jeune comparativement aux autres expositions.

3. Évaluation biologique

Une évaluation biologique n'a pas systématiquement été demandée. Des paramètres biologiques ont tout de même été recueillis (au CHU de Rouen ou au Centre Henri Becquerel), à la date la plus proche de la première consultation s'ils étaient disponibles, tel que :

- Calcémie (mmol/l),
- Phosphorémie (mmol /l),
- Créatinine ($\mu\text{mol/l}$),
- 25-OH-vitamine D (nmol/L).

4. Évaluation densitométrique, TBS et FRAX®

Les mesures de densité minérale osseuse par absorptiométrie bi photonique à rayons X ont été réalisées sur le même appareil lors de la première et de la deuxième consultation en

rhumatologie. La référence de l'appareil du CHU de Rouen est Hologic Horizon Wi (S/N 100085). Les sites de mesures étaient le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. Les résultats de la DMO ont été exprimés en g/cm², ainsi qu'en déviation standard avec le T-score et le Z-score. L'ostéopénie et l'ostéoporose ont été classifiées selon la définition de l'OMS avec la mesure du T-score du rachis lombaire et du col fémoral. Pour les patients âgés de moins de 50 ans, nous avons également regardé ceux qui avaient une densité minérale osseuse anormalement basse avec un Z-score inférieur à -2DS.

Le Trabecular Bone Score était calculé avec le logiciel TBS iNsight®, à partir de la DXA. Le calcul était effectué au rachis lombaire et était exprimé en valeur absolue.

Le FRAX® était calculé grâce au questionnaire sur le site : www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12. Le FRAX® était ensuite ajusté au TBS. Nous avons évalué si les patients avaient un seuil d'intervention au-dessus de la courbe en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure selon leur âge. Nous avons également calculé pour le FRAX® ajusté au TBS.

5. Propositions thérapeutiques faites au cours de la première consultation

A l'issue de cette première consultation, le rhumatologue pouvait proposer au patient :

- De réaliser des explorations complémentaires : radiologiques, biologiques, VFA, etc.
- De mettre en place des mesures thérapeutiques :
 - o Adaptation des règles hygiéno-diététiques (arrêt intoxication alcoolique, tabagique, activité physique, etc.)
 - o Kinésithérapie
 - o Supplémentation vitamino-calcique (apport alimentaire ou pharmacologique)
 - o Traitement ostéoprotecteur

IV. Recueil de données à un an de l'allogreffe

Tous les patients étaient revus à un an en consultation rhumatologique et bénéficiaient d'une nouvelle DXA.

A. Évaluation hématologique

Les paramètres suivants étaient recueillis par consultation du dossier médical informatisé des patients au sein du Centre Henri Becquerel :

- La durée d'hospitalisation après l'allogreffe
- La présence d'une rechute de la maladie hématologique initiale
- Le traitement par injection de lymphocyte de donneur
- GVH : date avec le délai par rapport à l'allogreffe et la classification. Pour simplifier les analyses malgré le changement de la classification des GVH, la plupart des GVH ont été classées en aiguës ou chroniques en fonction du délai d'apparition après la greffe ; Aigue si survenue dans les 100 jours, chronique au-delà. Les cas plus « borderline » ont été rediscutés avec un médecin hématologue pour pouvoir les classer.

- Pour la GVH aiguë, nous avons choisi la classification de GLUCKSBERG pour le stade et le grade.
- Pour la GVH chronique, nous avons choisi la classification NIH de 2014.
- Traitement curatif de la GVH avec une attention particulière pour les corticoïdes systémiques avec : DCI, date d'introduction, date d'arrêt, dose cumulée et durée du traitement.

B. Évaluation rhumatologique

1. Clinique

Les mêmes paramètres cliniques que lors de la consultation initiale ont été recueillis à un an, pour rechercher l'apparition des nouveaux facteurs de risque d'ostéoporose, de fracture et de chute.

2. Évaluation biologique

A un an, une évaluation biologique n'a pas systématiquement été demandée. Si besoin, une ordonnance avec le bilan était remise au patient, et celui-ci était réalisé au laboratoire d'analyses médicales du CHU de Rouen, du Centre Henri Becquerel ou dans un laboratoire de ville selon le choix du patient. Comme à la première évaluation, les mêmes paramètres biologiques ont tout de même été recueillis (au CHU de Rouen ou au Centre Henri Becquerel), à la date la plus proche de la seconde consultation, s'ils étaient disponibles.

3. Évaluation densitométrique, TBS et FRAX®

La mesure de la densitométrie osseuse par DXA a été réalisée à un an sur le même appareil avec le calcul du TBS et du FRAX®. L'aggravation de la densité minérale osseuse était définie par une perte de 0,03g/cm² ou plus au col fémoral ou au rachis lombaire. Le critère de jugement principal était le pourcentage de variation de la DMO du rachis lombaire et du col fémoral à 12 mois après l'allogreffe par rapport à la valeur initiale. Nous avons également recherché les facteurs associés à une aggravation de la densité minérale osseuse ainsi que certains facteurs corrélés aux modifications du TBS.

4. Propositions thérapeutiques faites au cours de la deuxième consultation

A l'issue de cette deuxième consultation, le rhumatologue pouvait proposer au patient les mêmes explorations ou mesures thérapeutiques qu'à la première évaluation. Concernant les patients à qui l'on avait proposé l'introduction d'un traitement anti ostéoporotique à la première consultation, plusieurs attitudes étaient possibles :

- Poursuite du traitement
- Modification : remplacement par un autre traitement ostéoprotecteur
- Interruption du traitement

5. Évaluation de la prise en charge thérapeutique

Nous avons évalué chez l'ensemble des patients vus avant l'allogreffe et à un an, le taux d'intervention, avec la proportion pour ceux ou une supplémentation vitamino-calcique et un traitement ostéoprotecteur a été introduit. A un an, nous avons évalué la proportion de patients ayant réellement bénéficié du traitement prescrit à cette première évaluation, par la lecture des dossiers et en les interrogeant à la deuxième consultation. Nous avons également étudié le nombre de patients à qui le Centre Henri Becquerel a prescrit un traitement. Nous avons évalué si notre intervention, proposée aux deux consultations, répondait au seuil d'intervention recommandé par rapport aux FRAX®.

Tous les dossiers cliniques et densitométries osseuses ont été relus par un autre médecin rhumatologue, différent de celui qui avait reçu le patient en consultation. Nous avons ainsi pu étudier la variabilité inter-observateurs, en fonction de la conduite à tenir proposée, concernant l'introduction ou non d'un bisphosphonate à la consultation, et la conduite à tenir suggérée lors de la deuxième lecture.

V. Analyses statistiques

Pour les statistiques descriptives, les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes d'effectifs et de pourcentages. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyennes et de déviation standard. Les paramètres biologiques ont également été décrits en termes de médianes et d'intervalles interquartiles.

La comparaison des patients revus à un an versus non revus (sous-groupe C1A versus C1B), a été analysée à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives (âge, IMC, DMO), et à l'aide du test de Fisher (et non du Chi² du fait du faible effectif dans le groupe C1B) pour les variables qualitatives (sexe, ethnie).

La comparaison de la DMO et du TBS à C1 et C2 des 34 patients ont été analysés à l'aide du test de Student sur données appariées.

L'aggravation de la densité minérale osseuse était définie par une perte de 0,03g/cm² ou plus au col fémoral ou au rachis lombaire. La comparaison des patients aggravés, versus non aggravés, a été analysée à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives, et à l'aide du test du Chi² ou du test de Fisher lorsque les conditions d'application du Chi² n'étaient pas respectées pour les variables qualitatives.

Une analyse de régression logistique univariée a été réalisée pour rechercher une association entre les modifications du TBS et les caractéristiques de la corticothérapie ainsi que la présence d'une GVH.

L'accord inter observateur a été évalué à l'aide du Kappa de Cohen.

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Les statistiques ont été réalisées en partie par l'unité de méthodologie bio statistique du CHU de Rouen. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel « R (v. 3.5.1), R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. »

RESULTATS

I. Sélection de la population

Entre le 1^{er} février 2016 et 31 mars 2018, 68 patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH au Centre Henri Becquerel. 24 patients ont été exclus de l'étude le plus souvent du fait de l'absence de consultation rhumatologique avec DXA avant l'allogreffe. 44 patients ont été vus en consultation avant l'allogreffe (Consultation 1 = C1). A un an, 34 patients (77%) ont pu être réévalués à la deuxième consultation (Consultation 2 = C2) (Figure 15).

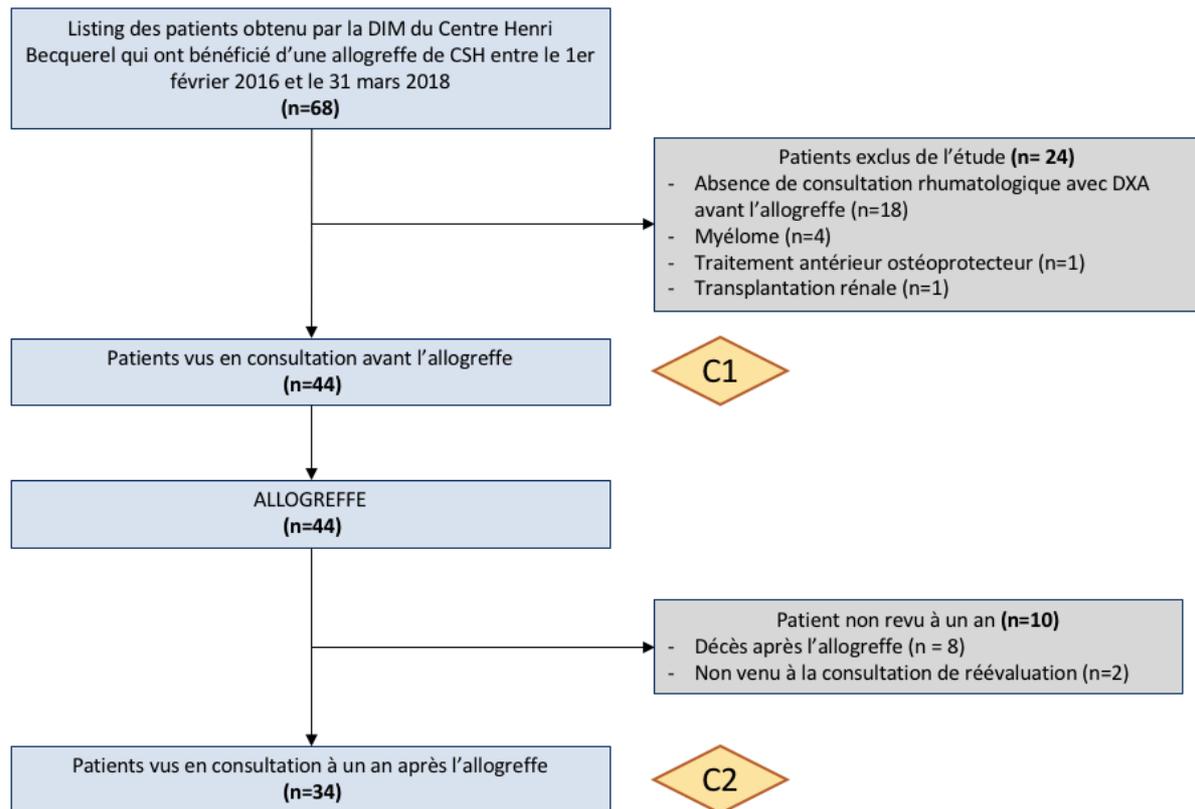


Figure 15 : Diagramme de flux des patients

L'analyse des données étant rétrospective, nous avons identifié et décrit séparément à la première consultation, les patients qui ont été revus à un an de ceux qui ne l'ont pas été. Nous avons exprimé les résultats des 44 patients vus à la première consultation : Groupe C1 total (N=44) en 2 sous-groupes :

- Groupe C1A (N=34), revus à 12 mois
- Groupe C1B (N=10), non revus à 12 mois

Les résultats des 34 patients vus à la 2^{ème} consultation (Groupe C2 N=34) correspondent à la réévaluation à un an du groupe C1A (Figure 16).

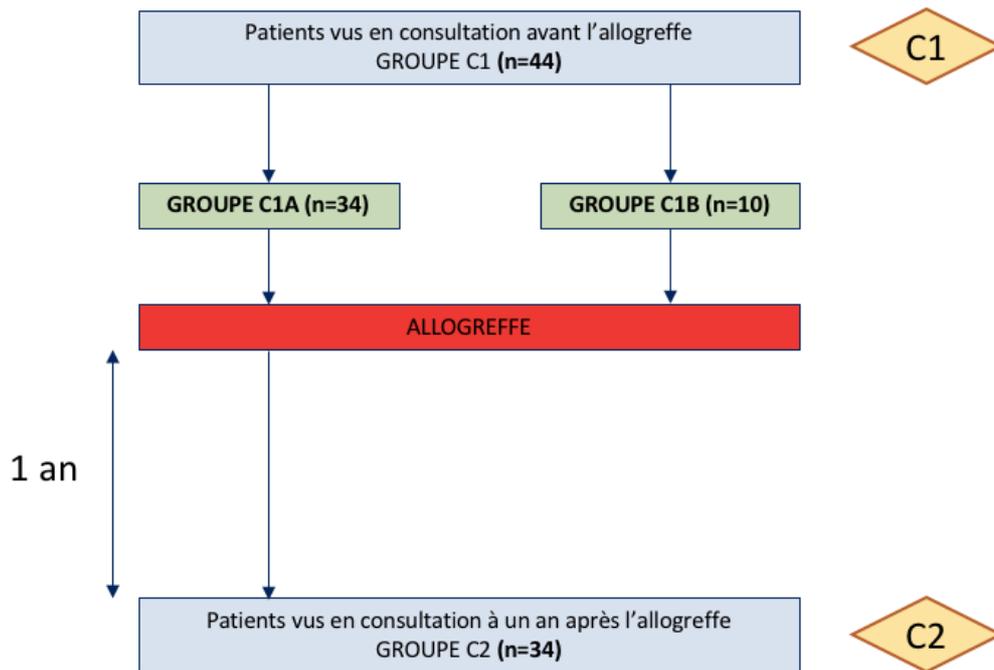


Figure 16 : Expression des résultats des différents groupes étudiés

Le délai moyen entre la consultation C1 et l'allogreffe était de 63 ± 69 jours ; de 59 ± 68 jours pour le groupe C1A et de 75 ± 76 jours pour le groupe C1B.

II. Caractéristiques de l'allogreffe

Le délai moyen entre le diagnostic de l'hémopathie et le J0 de l'allogreffe était de 817 ± 1087 jours ; de 850 ± 1138 jours pour le sous-groupe C1A et de 703 ± 936 jours pour le sous-groupe C1B.

A. Motif de greffe

La Figure 17, ci-dessous, représente les motifs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les 44 patients qui ont été vus à la première consultation. Le principal motif de greffe était la leucémie aiguë myéloïde (50%). Le tableau 15 représente la répartition dans les sous-groupes C1A et C1B.

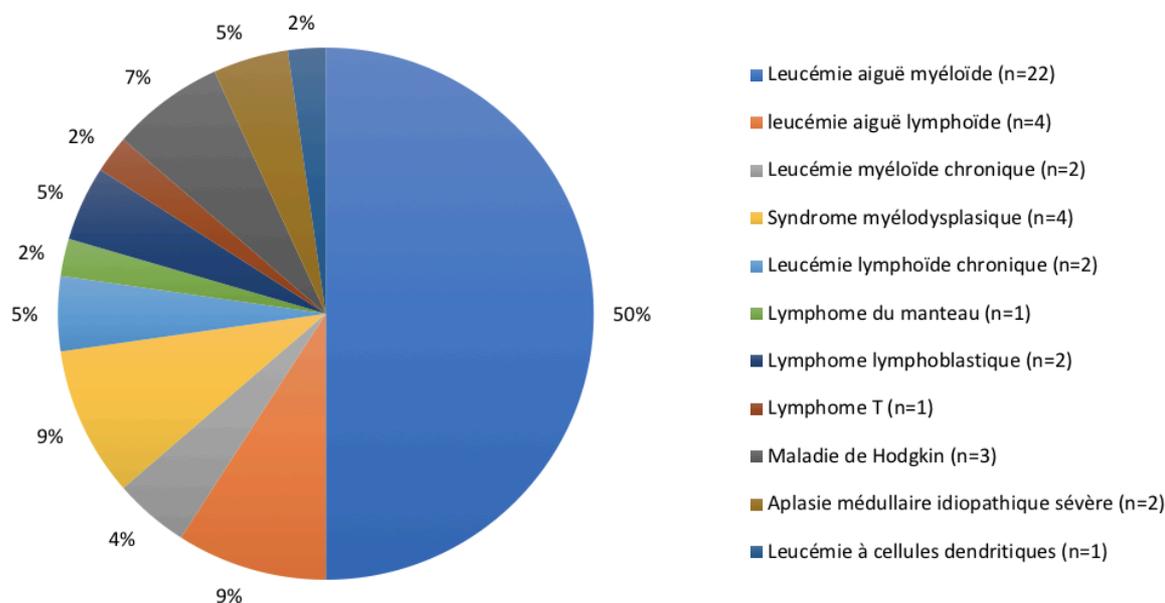


Figure 17 : Motifs d'allogreffe des 44 patients des patients vus à C1

	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
Leucémie aiguë myéloïde, n(%)	16 (47,1%)	6 (60,0%)
Leucémie aiguë lymphoïde, n(%)	4 (11,8%)	0 (0,0%)
Leucémie myéloïde chronique, n(%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Syndrome myélodysplasique, n(%)	3 (8,8%)	1 (10,0%)
Leucémie lymphoïde chronique, n(%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Lymphome du manteau, n(%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)
Lymphome lymphoblastique, n(%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Lymphome T, n(%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)
Maladie de Hodgkin, n(%)	1 (2,9%)	2 (20,0%)
Aplasie médullaire idiopathique sévère, n(%)	1 (2,9%)	1 (10,0%)
Leucémie à cellules dendritiques, n(%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)

Tableau 15 : Motifs d'allogreffe des sous-groupes C1A et C1B des 44 patients vus à C1

L'appréciation globale de l'état général du malade, évalué grâce à l'indice de performance de l'OMS (Performans Status), était renseignée pour tous les patients. La majorité des patients avait un score à 0. 35 patients (79,5%) avaient un indice de performance à 0, 8 patients (18,2%) à 1, et 1 patient (2,3%) à 2.

B. Nombre de lignes de chimiothérapie

Avant l'allogreffe environ la moitié des patients avait bénéficié d'une seule lignée de chimiothérapie (45,5%) (Tableau 16). Dans le sous-groupe C1A, plus de la moitié des patients avaient eu 1 lignée de chimiothérapie (52,9%) tandis que dans le sous-groupe C1B la moitié (50,0%) des patients avaient eu 2 lignées de chimiothérapie avant l'allogreffe. 5 patients (11,4%) avaient déjà bénéficié avant l'allogreffe d'une autogreffe de CSH, 3 patients dans le sous-groupe C1A, et 2 patients dans le sous-groupe C1B.

	Total (N=44)	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
1, n(%)	20 (45,5%)	18 (52,9%)	2 (20,0%)
2, n(%)	16 (36,4%)	11 (32,4%)	5 (50,0%)
3, n(%)	4 (9,1%)	3 (8,8%)	1 (10,0%)
4, n(%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)
5, n(%)	3 (6,8%)	2 (5,9%)	1 (10,0%)

Tableau 16 : Nombre de lignes de chimiothérapie avant l'allogreffe à C1

C. Conditionnement

La majorité des patients avait reçu un conditionnement myéloablatif (59,1%) (Tableau 17). C'est ce conditionnement qui était le plus représenté dans le sous-groupe C1A (67,6%) tandis que dans le sous-groupe C1B on observait une majorité de conditionnements séquentiels (40,0%).

Au total, 8 patients (18,2%) avaient bénéficié d'une irradiation corporelle totale, 7 patients (20,6%) du groupe C1A et 1 patient (10,0%) du groupe C1B. Les 4 patients du groupe MAC avaient reçu 12 Gray repartis en 4 séances et les 4 patients du groupe RIC avaient reçu 2 Gray répartis sur une séance.

	Total (N=44)	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
MAC, n(%)	26 (59,1%)	23 (67,6%)	3 (30,0%)
RIC, n(%)	13 (29,5%)	10 (29,4%)	3 (30,0%)
Séquentiel, n(%)	5 (11,4%)	1 (2,9%)	4 (40,0%)

Tableau 17 : Type de conditionnement

D. Caractéristiques du greffon

Les greffons provenaient majoritairement de CSP (86,4%) (Tableau 18). Dans notre série, aucune collecte de cellules ne provenait d'unités de sang du cordon placentaire. On retrouve un mésappariement concernant le sexe du donneur et le sexe du receveur pour 21 patients (47,7%).

Le donneur était le plus souvent non apparenté, phéno-identique (65,9%). Concernant la compatibilité HLA, 35 patients (79,5%), dont 28 patients (82,4%) du sous-groupe C1A et 7 patients (70%) du sous-groupe C1B avaient été réalisés en comptabilité HLA 10/10. Il existait une disparité HLA à 9/10 parmi 4 donneurs phéno-identiques, dont 3 dans le sous-groupe C1A et 1 dans le sous-groupe C1B ; 3 provenaient de CSP et 1 de MO.

	Total (N=44)	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
Source du greffon			
CSP, n(%)	38 (86,4%)	29 (85,3%)	9 (90,0%)
MO, n(%)	6 (13,6%)	5 (14,7%)	1 (10,0%)
Sexe receveur/donneur			
F/F, n(%)	6 (13,6%)	5 (14,7%)	1 (10,0%)
F/H, n(%)	16 (36,8%)	11 (32,4%)	5 (50,0%)
H/H, n(%)	17 (38,6%)	13 (38,2%)	4 (40,0%)
H/F, n(%)	5 (11,4%)	5 (14,7%)	0(0,0%)
Type de donneur			
géno-identique, n(%)	10 (22,7%)	8 (23,5%)	2 (20,0%)
phéno-identique, n(%)	29 (65,9%)	23 (67,6%)	6 (60,0%)
haplo-identique, n(%)	5 (11,4%)	3 (8,8%)	2 (20,0%)

Tableau 18 : Caractéristiques du greffon

E. Prévention des GVH

L'ensemble des patients avait bénéficié d'une prophylaxie de la GVH par ciclosporine. Elle était débutée en intra veineux puis secondairement relayée per os. La posologie était diminuée progressivement en fonction de l'évolution et de la présence ou non d'une GVH. La ciclosporine était généralement associée à un autre immunosuppresseur, le plus souvent mycophénolate mofétil (MMF) ou du méthotrexate (MTX) (Tableau 19). Le méthotrexate et le cyclophosphamide étaient administrés de manière ponctuelle après l'allogreffe, tandis que le MMF était administré de manière plus prolongée et diminuée secondairement comme la ciclosporine. Le tacrolimus a été prescrit chez deux patients en relai à la ciclosporine dès J2 pour mauvaise tolérance. En ajout aux traitements décrits ci-dessous dans le tableau 19, 34 patients (77,3%) dont 26 patients (76,5%) du groupe C1A et 8 patients (80%) du groupe C1B avaient bénéficié de sérum anti lymphocytaire en prophylaxie de la GVH.

	Total (N=44)	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
Ciclosporine + MTX, n(%)	13 (29,5%)	11 (32,4%)	2 (20,0%)
Ciclosporine + MMF, n(%)	14 (31,8%)	9 (26,5%)	5 (50,0%)
Ciclosporine + MMF + Cyclophosphamide, n(%)	7 (15,9%)	5 (14,7%)	2 (20,0%)
Ciclosporine + MMF + MTX, n(%)	4 (9,1%)	4 (11,8%)	0 (0,0%)
Ciclosporine seule, n(%)	6 (13,6%)	5 (14,7%)	1 (10,0%)

Tableau 19 : Prophylaxie de la GVH

III. Caractéristiques de la population étudiée lors de la première consultation

A. Clinique

1. Démographique

Concernant les 44 patients analysés avant l'allogreffe, il y avait autant de femmes que d'hommes. L'âge moyen était de $46,8 \pm 13,8$ ans et l'IMC moyen de $27,6 \pm 8,6$ kg/m². La majorité des patients était d'origine caucasienne (Tableau 20). Un patient était d'origine

algérienne, un Martiniquais et une Mauritanienne. Nous ne retrouvons pas de différence entre les patients ayant eu un suivi à 1 an (C1A) et les patients non suivis (C1B) que ce soit pour le sexe ($p = 0,72$), l'âge ($p = 0,47$), l'IMC ($p = 0,43$) et l'ethnie ($p = 0,12$).

	Total (N=44)	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
Sexe			
Homme, n (%)	22 (50,0%)	18 (52,9%)	4 (40,0%)
Femme, n (%)	22 (50,0%)	16 (47,1%)	6 (60,0%)
Age (années), moyenne (\pmDS)			
18-30 ans, n (%)	7 (15,9%)	6 (17,6%)	1 (10,0%)
30-40 ans, n(%)	6 (13,6%)	4 (11,8%)	2 (20,0%)
40-50 ans, n(%)	9 (20,5%)	5 (14,7%)	4 (40,0%)
50-60 ans, n(%)	14 (31,8%)	12 (35,3%)	2 (20,0%)
>60 ans, n(%)	8 (18,2%)	7 (20,6%)	1 (10,0%)
IMC (kg/m²) moyenne (\pmDS)			
<18,5 n (%)	3 (6,8%)	2 (5,9%)	1 (10,0%)
18,5 \leq IMC < 25 n (%)	18 (40,9%)	14 (41,2%)	4 (40,0%)
25 \leq IMC < 30 n (%)	12 (27,3%)	8 (23,5%)	4 (40,0%)
30 \leq IMC < 35 n (%)	5 (11,4%)	5 (14,7%)	0 (0,0%)
35 \leq IMC <40 n (%)	2 (4,5%)	1 (2,9%)	1 (10,0%)
≥ 40 n (%)	4 (9,1%)	4 (11,8%)	0 (0,0%)
Ethnie caucasienne, n (%)	41 (93,3%)	33 (97,1%)	8 (80,0%)

Tableau 20 : Caractéristiques démographiques à C1

2. Facteurs de risque d'ostéoporose, de chute et de fracture

Les principaux facteurs de risques d'ostéoporose, de chute et de fracture retrouvés étaient les caractéristiques démographiques détaillées ci-dessus, avec le sexe féminin (50,0%), l'âge supérieur à 60 ans (18,2%), le faible IMC (6,8%) et l'ethnie caucasienne (93,3%). Les autres facteurs de risques (Tableau 21) étaient peu représentés dans notre population à l'exception du tabagisme actif (18,2%) et sévère (31,2%), de la carence d'apport en calcium et l'insuffisance en vitamine D.

	Total (N=44)	Groupe C1A (N=34)	Groupe C1B (N=10)
Ménopause < 40 ans ou hypogonadisme, n(%)	2 (4,5%)	1 (2,9%)	1 (10,0%)
Tabac			
non sévère, n (%)	8 (18,2%)	7 (20,6%)	1 (10,0%)
sévère, n (%)	14 (31,8%)	9 (26,5%)	5 (50,0%)
Consommation excessive d'alcool, n (%)	1 (2,3%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)
Corticothérapie, n (%)	1 (2,3%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)
Antécédent personnel de fracture de fragilité, n (%)	1 (2,3%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)
Antécédent familiaux d'ostéoporose au premier degrés, n(%)	2 (4,5%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Maladie hépatique ou digestive chronique, n (%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)
Antécédent de trouble à risque de chute avec chute fréquente, n (%)	2 (4,5%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)

Tableau 21 : Principaux facteurs de risques d'ostéoporose, de chute et de fracture à C1 (en plus des caractéristiques démographiques)

Pour les 44 patients vus à C1, 35 patients (79,5%) avaient fait le questionnaire calcique, et 28 patients (80%) avaient des apports insuffisants. La moyenne était de $767,4 \pm 283,9$ mg.

Dans le sous-groupe C1A, 26 patients (76,5%) avaient fait le questionnaire calcique, et 20 patients (76,9%) avaient des apports insuffisants. La moyenne était de $809,6 \pm 290,6$ mg. Et dans le sous-groupe C1B, 9 patients (90%) avaient fait le questionnaire calcique, et 8 patients (88,9%) avaient des apports insuffisants. La moyenne était de $645,4 \pm 236,7$ mg.

Concernant les 44 patients vus à C1, nous disposions de 16 dosages (36,4%) de la vitamine D et 13 patients (81,3%) avaient une carence ou une insuffisance en vitamine D. Pour les 14 patients du sous-groupe C1A, 12 patients (85,7%) avaient une carence ou une insuffisance. Pour les 2 patients du sous-groupe C1B, 1 patient (50,0%) avait une insuffisance.

Un patient avait bénéficié d'une corticothérapie supérieure ou égale à 7,5mg d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois dans le cadre d'un méningiome frontal. Certains patients avaient également bénéficié de fortes doses de corticoïdes dans la cadre du traitement de leur hémopathie, mais toujours inférieur à une durée de 3 mois. Une patiente avait déclaré avoir déjà fait une fracture non traumatique. Il s'agissait d'une fracture du radius gauche suite à une chute de sa hauteur, à l'âge de 54 ans. Cette même patiente avait également un antécédent d'ostéoporose familiale au premier degré, chez sa mère, sans fracture objectivée. Nous n'avons pas retrouvé dans notre population d'antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur au premier degré. Une patiente avait un antécédent d'hémochromatose secondaire à des transfusions répétées. Deux patients déclaraient chuter régulièrement.

Nous n'avons pas retrouvé dans les facteurs de risques d'antécédent de polyarthrite rhumatoïde, d'hyperthyroïdie, d'hypercorticisme, de diabète de type I, d'anorexie mentale, d'hypercalciurie idiopathique, de mastocytose systémique, d'ostéogenèse imparfaite, de syndrome de Marfan, d'homocystinurie, d'hyperparathyroïdie, d'insuffisance rénale chronique stade III.

B. Biologique

Les données biologiques des 44 patients sont représentées dans le tableau 22. Quasiment tous les patients avaient un bilan phosphocalcique et une fonction rénale normale, par contre il existait une forte insuffisance en vitamine D parmi les données dont nous disposions.

Pour les 16 patients pour lesquels nous disposions du dosage de la vitamine D ; 4 patients (25%) avaient une carence (<25nmol/l), dix (62,5%) une insuffisance (entre 25 et 75nmol/l), et seulement deux (12,5%) avaient un taux normal (>75nmol/l). Dans le sous-groupe C1A, quatre patients (28,57%) avaient une carence, neuf (64,29%) une insuffisance, et seulement un (7,14 %) avait un taux normal. Enfin dans le sous-groupe C1B, un patient (50%) avait une insuffisance, et un patient (50%) avait un taux normal.

	Nombre de patients	Moyenne (\pm DS)	Médiane (Q1-Q3)	Min-Max
Calcémie (mmol/l)	44	2,33 (\pm 0,08)	2,34 (2,28-2,39)	2,10 – 2,50
Phosphorémie (mmol/l)	44	1,10 (\pm 0,17)	1,12 (1-1,24)	0,71 – 1,44
Créatinine (μ mol/l)	44	63,23 (\pm 16,23)	61 (51,75-75)	37 – 109
25OHVitD (nmol/)	16	42,46 (\pm 24,35)	37 (28,25-52,25)	16 – 108

Tableau 22 : Données biologiques des patients vus à C1

(Avec pour normes Calcémie : 2,15-2,5mmol/l ; Phosphorémie : 0,81-1,45mmol/l ; Créatinine : 45-84 μ mol/l ; 25-OH-VitamineD \geq 75nmol/l)

C. Données densitométriques

Les résultats densitométriques de la DXA sont représentés dans le tableau 23. Il n'y a pas eu de mesure réalisée au radius. Le T-score moyen le plus bas était retrouvé au niveau du col fémoral. Le Z-score moyen le plus bas était également retrouvé au col fémoral, mais dans les analyses en sous-groupe, le Z-score moyen le plus bas était au niveau du rachis lombaire pour le sous-groupe C1A. La moyenne du T-score était faite à partir de 43 patients ; avec 33 patients pour le sous-groupe C1A, car une patiente était âgée de 18 ans et l'appareil DXA n'a pas fourni de résultat T-score mais seulement un Z-score qui retrouvait au rachis lombaire un Z-score à -0,6 et au col fémoral à -0,8. Les mesures de l'extrémité supérieure du fémur étaient réalisées pour tous les patients (à l'exception d'un) à gauche pour lequel nous n'avons pas retrouvé d'explication à ce choix de latéralisation.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients ayant eu un suivi à un an (sous-groupe C1A) et les patients non revus (sous-groupe C1B) pour la DMO du rachis lombaire ($p=0,58$) et celle du col fémoral ($p = 0,97$).

	Total (N=44)		Groupe C1A (N=34)		Groupe C1B (N=10)	
	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral	Rachis lombaire	Col fémoral
DMO en g/cm ² : moyenne (±DS)	1,030 (±0,172)	0,830 (±0,143)	1,022 (±0,184)	0,830 (±0,153)	1,057 (±0,129)	0,832 (±0,105)
T – score : moyenne (±DS)	-0,35* (±1,57)	-0,50* (±1,07)	-0,44** (±1,68)	-0,52** (±1,15)	-0,05 (±1,17)	-0,42 (±0,83)
Z – score : moyenne (±DS)	0,14 (±1,64)	0,13 (±1,04)	0,13 (±1,77)	0,19 (±1,11)	0,18 (±1,16)	-0,05 (±0,81)

Tableau 23 : Caractéristiques densitométriques des patients vus à C1

* pour N= 43patients, ** pour N = 33 patients.

Environ la moitié des patients avait une DMO normale, selon la définition de l'ostéoporose densitométrique de l'OMS, en se basant sur le T-score du rachis lombaire et du col fémoral (Figure 18). Presque la moitié des patients présentait une ostéopénie et seulement un patient âgé de 56 ans présentait une ostéoporose densitométrique avec un T-score à -2,7 au rachis lombaire et -1,4 au col fémoral. Ce patient atteint d'une leucémie aiguë myéloïde diagnostiquée il y a moins d'un an, avait comme facteur de risque d'ostéoporose un tabagisme sévère estimé à 2 paquets années. La répartition selon la localisation de la mesure est représentée dans le tableau 24.

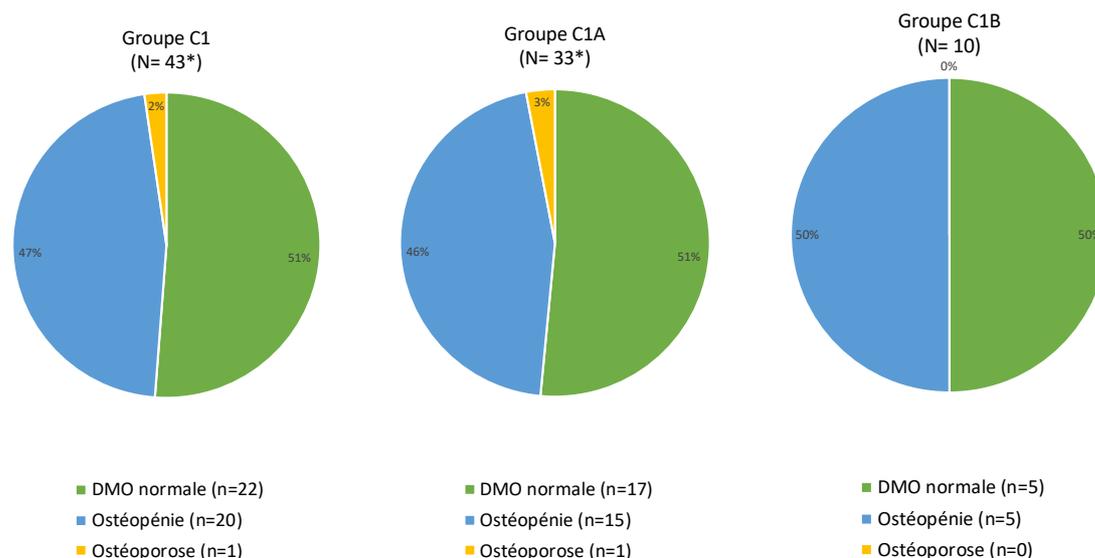


Figure 18 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le T-score au rachis lombaire et au col fémoral à C1

(*Répartition pour 43 et 33 patients au lieu de 44 et 34 devant l'absence de donnée sur le T-score d'une patiente.)

	Total (N=43*)	Groupe C1A (N=33*)	Groupe C1B (N=10)
Rachis lombaire			
DMO normale, n(%)	26 (60,5%)	19 (57,6%)	7 (70,0%)
Ostéopénie, n(%)	16 (48,5%)	13 (39,4%)	3 (30,0%)
Ostéoporose, n (%)	1 (2,3%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Col fémoral			
DMO normale, n(%)	29 (67,4%)	22 (66,7%)	7 (70,0%)
Ostéopénie, n(%)	14 (32,6%)	11 (33,3%)	3 (30,0%)
Ostéoporose, n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tableau 24 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le site de mesure à C1

(*Répartition pour 43 et 33 patients au lieu de 44 et 34 devant l'absence de donnée sur le T-score d'une patiente)

22 patients (50,0%) étaient âgés de moins de 50 ans. Parmi eux, 3 patients (13,6%) présentaient un Z-score inférieur à -2 seulement au niveau du rachis lombaire ; 2 dans le sous-groupe C1A et 1 dans le sous-groupe C1B. Pour les 2 patients du sous-groupe C1A, le Z-score était égale au T-score. Par contre pour le patient du sous-groupe C1B, on retrouvait une différence entre le Z-score (-2,2DS) et le T-score (-1,2DS).

Le TBS a été mesuré chez 43 patients (Tableau 25). La DXA n'a pas pu fournir de TBS pour un patient qui avait un IMC à 65,11kg/m². La moyenne du TBS était de 1,298 ± 0,154. Il n'y avait pas de différence significative entre la moyenne du TBS des patients du sous-groupe C1A et C1B (p= 0,61). La valeur minimale et maximale était retrouvée dans le sous-groupe C1A.

	Total (N=43*)	Groupe C1A (N=33*)	Groupe C1B (N=10)
TBS : moyenne, (±DS)	1,298 (±0,154)	1,291 (±0,156)	1,320 (±0,156)
TBS : valeur minimale - maximale	0,774 – 1,554	0,774 – 1,554	0,993 – 1,520
TBS ≥ 1,350, n(%)	16 (37,2%)	12 (36,4%)	4 (40,0%)
1,200 < TBS < 1,350, n(%)	15 (34,9%)	10 (30,3%)	5 (50,0%)
TBS ≤ 1,200, n(%)	12 (27,9%)	11 (33,3%)	1 (10,0%)

Tableau 25 : Résultat du TBS à C1

(*Répartition pour 43 et 33 patients au lieu de 44 et 34 devant l'absence de TBS pour 1 patient)

D. Score FRAX®

Le score FRAX® n'avait pas pu être calculé pour 2 patients dont le poids était supérieur à 125kg. Parmi les 42 données disponibles de FRAX®, 11 patients avaient un âge inférieur à 40 ans. Malgré leurs âges hors échelle les données ont été incluses.

La moyenne du risque de fracture sévère dans les 10 ans d'après le FRAX® était de $3,3 \pm 1,4\%$. Lorsque le FRAX® était ajusté au TBS, elle était de $4,2 \pm 4,0\%$. Si l'on ne se basait que sur le score FRAX®, 4 patients avaient une indication d'intervention thérapeutique pour leur âge (Figure 19). Lorsque le FRAX® été ajusté au TBS, seulement 2 patients parmi ces 4 patients gardaient une indication au-dessus du seuil d'intervention, et 2 autres patients qui initialement étaient en dessous du seuil passaient au-dessus du seuil d'intervention. Au total, quand le FRAX® était ajusté au TBS, on retrouvait également 4 patients qui avaient une indication d'intervention thérapeutique. Les patients avec indication d'intervention thérapeutique étaient tous dans le sous-groupe C1A, aucun patient du groupe C1B n'était au-dessus du seuil d'intervention.

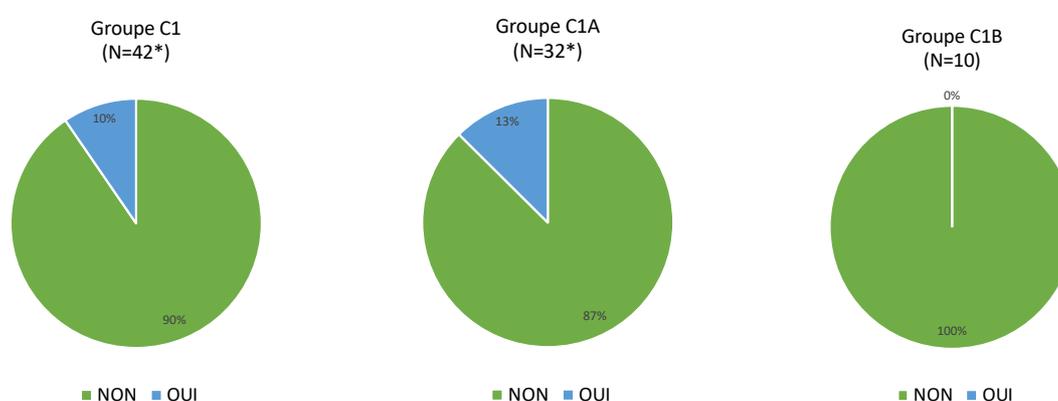


Figure 19 : Indication thérapeutique selon les résultats du score FRAX® à C1

(*Répartition pour 42 et 32 patients au lieu de 44 et 34 devant l'absence de possibilité de calculer le score FRAX® pour 2 patients)

IV. Intervention proposée à l'issue de la première consultation

A. Explorations complémentaires

A l'issue de la première consultation, 12 patients (27,3%) dont 10 (29,4%) du sous-groupe C1A et 2 (20%) du sous-groupe C1B ont reçu une ordonnance pour réaliser un bilan biologique. Celui-ci était prescrit soit pour rechercher une carence en vitamine D à supplémenter, soit

dans le cadre du bilan pré-thérapeutique avant bisphosphonate. Aucun patient n'a bénéficié de VFA ou de radiographie du rachis à la recherche de fracture vertébrale.

B. Interventions thérapeutiques

A l'issue de la première consultation, on observe une majorité d'abstention thérapeutique. 32 patients (72,2%) n'avaient eu aucun médicament prescrit ; 23 patients (67,6%) dans le sous-groupe C1A et 9 (90,0%) dans le sous-groupe C1B (Figure 20).

La supplémentation médicamenteuse calcique n'était pas systématique. Il était conseillé le plus souvent de majorer les apports alimentaires. 9 patients, dont 8 du sous-groupe C1A et 1 du sous-groupe C1B se sont vu prescrire du calcium/vitamine D₃ journalier. Les cinq patients à qui l'on avait prescrit des ampoules de vitamine D₃ (Uvedose®) avaient également eu une prescription de calcium/vitamine D₃ journalière.

5 patients avaient eu une prescription d'un bisphosphonate, tous dans le sous-groupe C1A. Pour 4 patients, il s'agissait d'acide zolédronique 5mg/an et pour 1 patient de l'acide alendronique 70mg/semaine. Seulement 2 parmi les 5 avaient également une supplémentation vitamino-calcique associé.

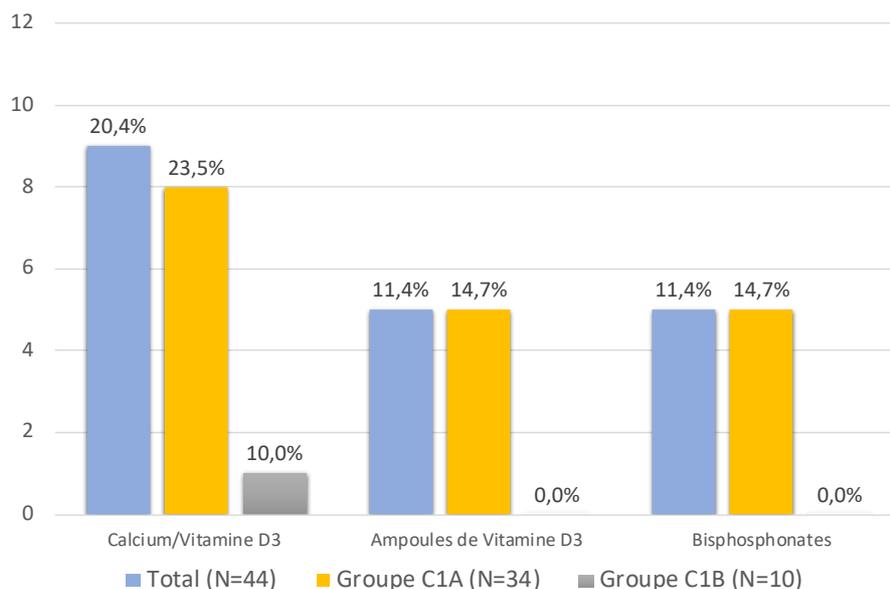


Figure 20 : Répartition de l'intervention thérapeutique à C1

Concernant les 5 patients ayant reçu une prescription de bisphosphonate ; 2 avaient une ostéopénie au col fémoral, 2 avaient une ostéopénie au col fémoral et au rachis lombaire, et 1 une ostéoporose au rachis lombaire et une ostéopénie au col fémoral. 2 patients parmi les 4 patients (Figure 19) avec un seuil au-dessus du seuil d'intervention thérapeutique pour le FRAX® avaient eu une prescription de bisphosphonate.

C. Accord inter-observateur de la première consultation

Après relecture des dossiers avec un autre rhumatologue spécialisé dans l'ostéoporose, on retrouvait un accord inter-observateur concernant l'introduction d'un traitement ostéoprotecteur par bisphosphonate évalué par le Kappa de Cohen à 0,45, soit un accord modéré. Avec un accord pour 40 patients (90,9%), dont 30 patients (88,2%) dans le sous-groupe C1A et 10 patients (100%) dans le sous-groupe C1B (Tableau 26).

		JUGE 2	
		Oui	Non
JUGE 1	Oui	2	3
	Non	1	38

Tableau 26 : Accord inter-observateur à C1

(Juge 1 : médecin qui a vu le patient en consultation – Juge 2 : deuxième lecture)

V. Caractéristiques de la population étudiée à un an

A un an, 34 patients ont pu être réévalués : Groupe C2 (N=34). 8 étaient décédés et 2 ne n'étaient pas revenus à la consultation. Les résultats du groupe C2 correspondent aux résultats du groupe C1A à un an.

A. Maladie initiale

La durée moyenne d'hospitalisation après l'allogreffe était de $60,2 \pm 57,3$ jours.

Au total, 4 patients (11,8%) ont présenté une rechute de leurs maladies initiales. Il s'agissait pour tous d'une rechute moléculaire.

Après l'allogreffe, 6 patients du groupe C2 ont bénéficié d'une DLI. 2 patients dans le cadre d'une rechute moléculaire et 4 autres devant un mauvais pronostic initial avec un fort risque de rechute.

B. GVH et corticothérapie

1. Caractéristiques des GVH

La présence ou non d'une GVH était évaluable chez l'ensemble des patients (Tableau 27). 85,3% des patients ont déclaré une GVH. Il y avait une proportion de GVH aiguë plus importante que de GVH chronique (79,4% versus 32,4%). 9 patients (26,5%) ont déclaré des signes de GVH aiguë suivie d'une GVH chronique (syndrome de superposition). A un an, 10 patients (29,4%) avaient une GVH toujours active.

La majorité des premiers signes de GVH aiguë sont apparus avant les 100 premiers jours à l'exception de 3 patients où les signes ont débuté après 100 jours. Tous les patients qui ont déclaré des signes de GVH chronique, l'ont fait après 100 jours, à l'exception d'un patient. Le délai moyen d'apparition de signes de GVH aiguë était de 48 ± 68 jours, celui de la GVH chronique était de 182 ± 65 jours.

	Groupe C2 (N=34)
Réaction GVH	29 (85,3%)
Réaction GVH aiguë	27 (79,4%)
GVH grade I, n (%)	14 (41,2%)
GVH grade ≥ II, n (%)	13 (38,2%)
grade II, n(%)	8 (23,5%)
grade III, n(%)	1 (2,9%)
grade IV, n(%)	4 (11,8%)
Réaction GVH chronique	11 (32,4%)
GVH légère, n(%)	5 (14,7%)
GVH modérée, n(%)	1 (2,9%)
GVH sévère, n(%)	6 (17,6%)
Réaction GVH aiguë et chronique, n(%)	9 (26,5%)

Tableau 27 : Classification des GVH du groupe C2

La majorité des GVH aiguë était d'origine cutanée (Figure 21). Tous les patients qui ont déclaré des signes de GVH aiguë hépatique et digestive avaient des manifestations de GVH aiguë cutanée associées.

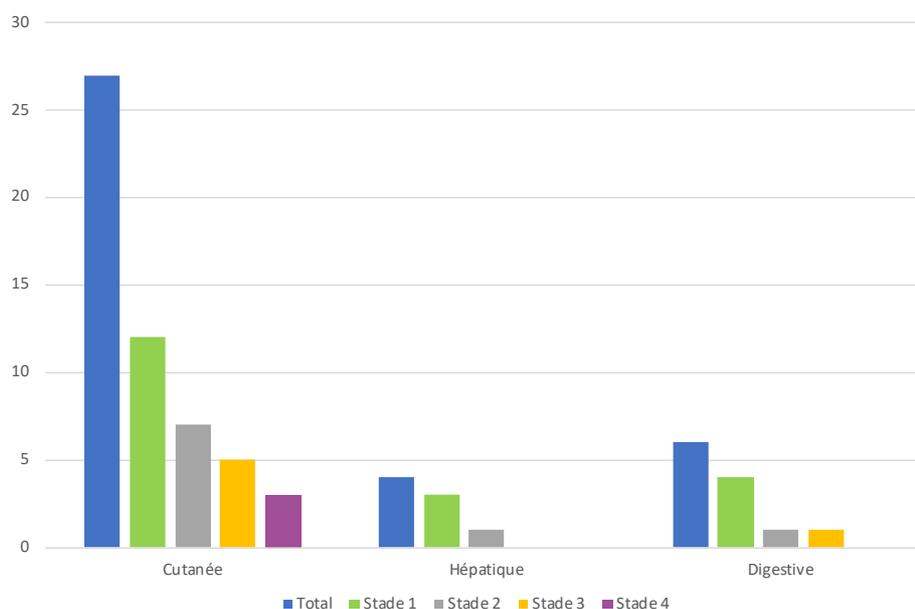


Figure 21 : Classification Glucksberg des GVH aiguës du groupe C2

Les manifestations cliniques des GVH chroniques étaient plus diversifiées. Les organes touchés étaient essentiellement les poumons, les muqueuses (endo-buccale, gynécologique, urinaire), la peau, les yeux, le foie, le tube digestif et le compartiment médullaire.

2. Traitement des GVH

Le traitement de la GVH était dépendant du stade et du grade. Pour les GVH aiguës de grade I et les GVH chroniques légères, un traitement topique local (endo-buccal, oculaire, cutané)

était généralement prescrit avec la poursuite du traitement immunosuppresseur (ciclosporine et/ou MMF) déjà en place, avec parfois une augmentation de la posologie. Un seul patient ayant présenté une GVH aiguë cutanée stade 2 grade I a eu recours à une corticothérapie systémique. Une patiente ayant présenté une GVH aiguë cutanée stade 1 grade I et une GVH chronique légère gynécologique a eu recours à un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Les autres GVH chroniques gynécologiques ont été traitées avec des topiques locaux.

Un traitement curatif systémique avec une corticothérapie le plus souvent, était initié pour les GVH aiguës à partir du grade II, et pour les GVH chroniques modérées et sévères. Cependant trois patients ayant déclaré une GVH aiguë grade II n'avaient pas reçu de corticothérapie mais avaient seulement été traités avec la poursuite de l'immunosuppresseur en place et un traitement topique. Tous les autres avaient démarré une corticothérapie le plus souvent entre 1 et 2 mg/kg, avec une évolution variable en fonction de la réponse.

Trois patients ont fait une GVH cortico résistante, traitée respectivement en plus des thérapeutiques déjà en place par du Méthotrexate, Mabthera et Ruxolitinib.

En présence de GVH, la ciclosporine était le plus souvent majorée avec un possible nouveau passage en intra veineux surtout en présence de GVH digestive. La durée moyenne de traitement par ciclosporine pour les 34 patients était de 224 ± 128 jours. A la réévaluation à un an, 8 patients (23,5%) avaient toujours de la ciclosporine.

Le MMF a été également largement prescrit en prévention de la GVH (18 patients). Lors d'une GVH, il était également possible de majorer les posologies. La durée moyenne de traitement par MMF était de 117 ± 102 jours.

3. Corticothérapie

Au total, 14 patients (41,2%) ont bénéficié d'une corticothérapie systémique, essentiellement indiquée suite à une GVH (Tableau 28). La dose cumulée moyenne était de 6994 ± 7057 mg d'équivalent prednisone, la dose moyenne par jour de $27,21 \pm 16,92$ mg et la durée moyenne de 235 ± 123 jours. A un an, 6 patients avaient toujours des corticoïdes à la réévaluation.

Patient	Indication	DCI	Durée (jours)	Dose cumulée d'équivalent prednisone (mg)	Dose moyenne/jours	Toujours présent à la réévaluation à 1 an
1	GVH	Méthylprednisolone Prednisone Hydrocortisone	348	7725	22,19	Oui
2	GVH	Prednisone hydrocortisone	203	2215	10,41	Oui
3	GVH	Prednisone hydrocortisone	191	2775	14,52	Non
4	GVH	Prednisone hydrocortisone	149	2790	18,72	Non
5	Hémolyse intra vasculaire	Prednisone hydrocortisone	207	2385	11,52	Non
6	GVH	Méthylprednisolone Prednisone	350	25217,5	72,05	Oui
7	GVH	Méthylprednisolone Prednisone Hydrocortisone	334	8087,5	24,21	Non
8	GVH	Méthylprednisolone Prednisone	66	1160	17,50	Oui
9	GVH	Méthylprednisolone Prednisone Hydrocortisone	490	17705	36,13	Oui
10	GVH	Méthylprednisolone Prednisone Hydrocortisone	220	5480	24,91	Non
11	GVH	Méthylprednisolone Prednisone Hydrocortisone	341	12545	36,79	Oui
12	GVH	Prednisone Hydrocortisone	205	2197,5	10,71	Non
13	GVH	Méthylprednisolone Prednisone Hydrocortisone	140	5940	42,43	Non
14	GVH	Prednisone	45	1790	39,78	Non

Tableau 28 : Caractéristiques des patients ayant reçu des corticoïdes à C2

C. Suivi rhumatologique

Le délai moyen entre la première et deuxième consultation était de 436 ± 72 jours et le délai moyen entre l'allogreffe et la deuxième consultation était de 372 ± 30 jours.

1. Clinique

Au total, 18 hommes et 16 femmes ont été revus à la deuxième consultation (C2). La moyenne d'âge était de $48,8 \pm 14,6$ ans. La moitié des patients avait un IMC normal. La moyenne de l'IMC était de $26,5 \pm 8,4$ kg/m². En comparaison à la première consultation, on observait une diminution de 6% de la moyenne de l'IMC.

A un an, 31 patients ont rempli le questionnaire calcique. 22 patients (71%) avaient des apports insuffisants. La moyenne des apports calciques était de $849,5 \pm 319,4$ mg/jours.

Aucune fracture vertébrale ou périphérique n'a été retrouvée à un an dans le groupe C2. Aucun n'avait consulté aux urgences ou n'avait été hospitalisé en orthopédie pour fracture. On observait chez 2 patients une perte de 2cm et chez 9 patients une perte de 1cm.

2. Biologique

Les valeurs des données biologiques des 34 patients, vus à un an, sont représentées dans le tableau 29. Quasiment tous les patients avaient un bilan phosphocalcique et une fonction rénale normale.

Comme à la première évaluation, pour les 25 patients dont nous disposons du dosage de la vitamine D, on observait une majorité d'insuffisance : quatre patients avaient une carence (16%), seize (64%) une insuffisance, et cinq (20%) avaient un taux normal.

	Nombre	Moyenne (\pm DS)	Médiane (Q1-Q3)	Min-Max
Calcémie (mmol/l)	34	2,33 (\pm 0,11)	2,35 (2,26-2,39)	2,06 – 2,61
Phosphorémie (mmol/l)	34	1,08 (\pm 0,16)	1,09 (0,98-1,19)	0,75 – 1,48
Créatinine (μ mol/l)	34	79,38 (\pm 19,36)	76,50 (66,25-92,75)	47 – 127,0
25OHVitD (nmol/l)	25	50,67 (\pm 29,27)	43,00 (29,0-60,0)	19,00 – 128,0

Tableau 29 : Données biologiques des patients vus à C2

3. Données densitométriques

Les résultats densitométriques sont représentés dans le tableau 30. Là encore, la localisation préférentielle du T-score et Z-score moyen le plus bas était retrouvé au col fémoral. Comme à la première évaluation, toutes les mesures de l'extrémité supérieure du fémur ont été réalisées à gauche, à l'exception du patient qui avait déjà eu une première évaluation à droite.

	Groupe C2 (N=34)	
	Rachis lombaire	Col fémoral
DMO en g/cm ² : moyenne (\pm DS)	0,994 (\pm 0,169)	0,764 (\pm 0,141)
T – score : moyenne (\pm DS)	-0,69 (\pm 1,50)	-1,06 (\pm 1,03)
Z – score : moyenne (\pm DS)	-0,06 (\pm 1,58)	-0,33 (\pm 1,06)

Tableau 30 : Caractéristiques densitométriques des 34 patients vu à C2

Seulement dix patients avaient des valeurs de densité minérale osseuse normales au rachis lombaire et au col fémoral (Figure 22). 17 patients avaient une ostéopénie densitométrique à l'un des deux sites étudiés, et 7 avaient une ostéoporose densitométrique avec un T-score \leq -2,5DS à l'un des deux sites. La répartition selon la localisation de la mesure est représentée dans le tableau 31. Un seul patient présentait une ostéoporose densitométrique à la fois au rachis lombaire et au col fémoral.

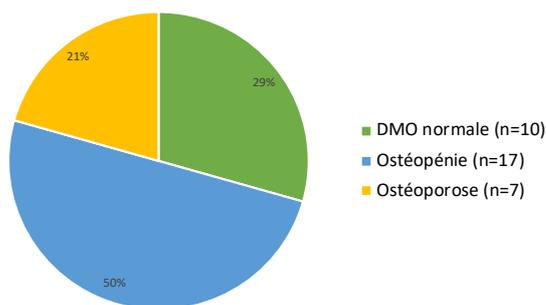


Figure 22 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le T-score au rachis lombaire et au col fémoral à C2

		Groupe C2 (N=34)
Rachis lombaire		
DMO normale, n(%)		18 (52,9%)
Ostéopénie, n(%)		11 (32,4%)
Ostéoporose, n(%)		5 (14,7%)
Col fémoral		
DMO normale, n(%)		14 (41,2%)
Ostéopénie, n(%)		17 (50,0%)
Ostéoporose, n(%)		3 (8,8%)

Tableau 31 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le site de mesure à C2

Quinze patients étaient âgés de moins de 50 ans à 1 an, parmi eux 3 patients avaient une densité anormalement basse avec un Z-score inférieur à -2DS. Ces 3 patients avaient un T-score inférieur à -2,5DS à la même localisation que le Z-score était inférieur à -2DS.

Le TBS avait pu être mesuré chez les 34 patients (Tableau 32). La moyenne du TBS était de $1,268 \pm 0,144$.

	Groupe C2 (N=34)
TBS : moyenne, (\pm DS)	1,268 (\pm 0,144)
TBS : valeur minimale - maximale	0,842 – 1,518
TBS \geq 1,350, n(%)	11 (32,4%)
1,200 < TBS < 1,350, n(%)	12 (35,3%)
TBS \leq 1,200, n(%)	11 (32,4%)

Tableau 32 : Résultat du TBS à C2

4. Score FRAX®

Là encore, à un an, le score FRAX® n'avait pu être calculé pour les 2 mêmes patients dont le poids était supérieur à 125kg. Parmi les 32 données disponibles de FRAX, 7 patients avaient un âge inférieur à 40 ans. Bien que leurs âges soient hors échelle, les données ont été incluses.

La moyenne du risque de fracture sévère dans les 10 ans d'après le FRAX® était de $4,6 \pm 3,0\%$, lorsque le FRAX® était ajusté au TBS elle était de $6,4 \pm 7,7\%$. En se basant uniquement sur le FRAX®, 8 patients avaient une indication d'intervention thérapeutique (Figure 23). Lorsque le FRAX® était ajusté au TBS, 7 patients parmi ces 8 patients gardaient une indication au-dessus du seuil d'intervention, et 2 autres patients qui initialement étaient en dessous du seuil passaient au-dessus de seuil d'intervention. Au total, quand le FRAX® était ajusté au TBS, on retrouvait également 9 patients qui avaient une indication d'intervention thérapeutique.

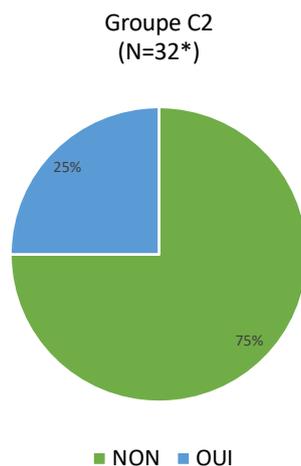


Figure 23 : Indication thérapeutique selon les résultats du score FRAX® à C2
(*Répartition pour 32 patients au lieu de 34 devant l'absence de possibilité de calculer le score FRAX® pour 2 patients)

VI. Intervention proposée à l'issue de la deuxième consultation

A. Explorations complémentaires

A l'issue de la deuxième consultation, 28 patients (82,4%) ont eu une demande de réalisation de bilan biologique à la recherche, d'une carence en vitamine D ou dans le cadre du bilan pré thérapeutique avant bisphosphonates.

Un patient a eu une ordonnance de radiographie du rachis cervical pour explorer des cervicalgies, mais aucun n'a eu de VFA ou de radiographie à la recherche de fracture vertébrale.

B. Interventions thérapeutiques

La supplémentation pharmacologique calcique n'était pas systématique. Il était conseillé le plus souvent de majorer les apports calciques alimentaires. 4 patients (11,8%) ont eu une prescription de calcium/vitamine D₃ journalière (Figure 24). Pour 3 d'entre eux, un traitement par ampoule de vitamine D₃ était associé. Au total, 9 patients (26,5%) ont eu une supplémentation par ampoule de vitamine D₃. Celle-ci pouvait être introduite directement après la consultation ou secondairement suite à la réception des résultats du bilan biologique.

Trois patients ont eu une prescription de bisphosphonate. Les médicaments prescrits étaient : l'acide zolédronique 5mg en perfusion annuel, acide risédronique 75mg 2 comprimés par mois pendant 2 jours consécutifs, et acide risédronique 35mg 1 comprimé une fois par semaine. Seulement 1 parmi les 3 avait également une supplémentation vitamino calcique avec du calcium/vitamine D₃ et ampoule de vitamine D₃.

Le patient à qui une perfusion d'acide zolédronique était prescrite avait toujours de fortes doses de corticoïdes prescrits à la réévaluation (30mg/jour). La patiente et le patient à qui l'acide risédronique avait été prescrit n'avaient pas reçu de corticothérapie systémique mais

avaient fortement aggravé leurs densités minérales osseuses en un an. Ils avaient déclaré tous les deux une GVH aiguë, pour l'un grade I et l'autre grade II.

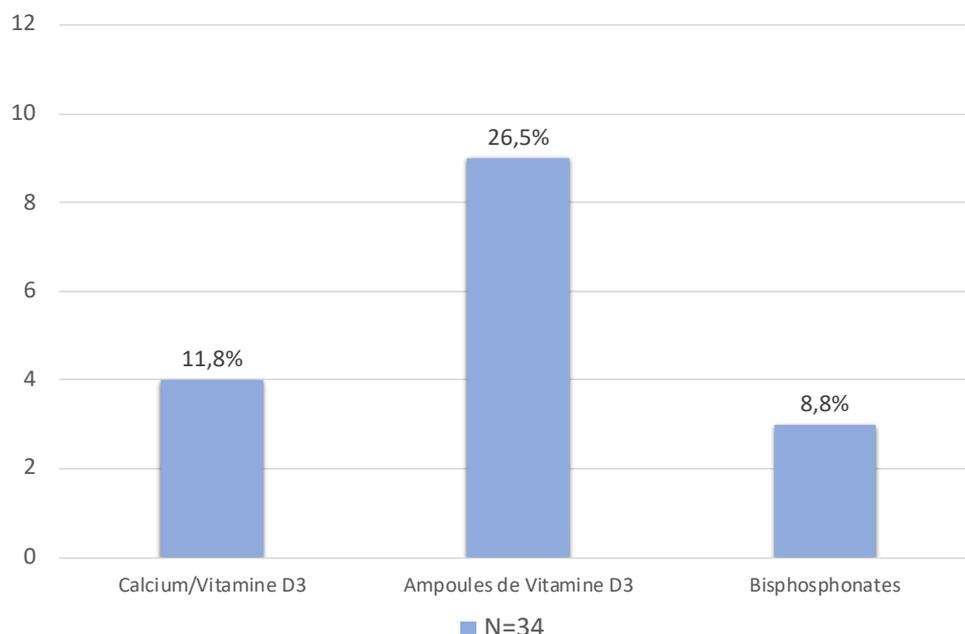


Figure 24 : Répartition de l'intervention thérapeutique à C2

Seulement 2 patients parmi les 8 (Figure 23) qui avaient un seuil au-dessus du seuil d'intervention thérapeutique pour le FRAX® avaient eu une prescription de bisphosphonate.

C. Accord inter observateur de la deuxième consultation

Après relecture des dossiers avec un autre rhumatologue, on retrouvait un accord inter-observateur concernant l'introduction d'un traitement ostéoprotecteur par bisphosphonate évalué par le Kappa de Cohen à 0,72, soit un accord fort. Avec un accord pour 32 patients (94,1%) (Tableau 33).

		JUGE 2	
		Oui	Non
JUGE 1	Oui	3	0
	Non	2	29

Tableau 33 : Accord inter-observateur à C2

(Juge 1 : médecin qui a vu le patient en consultation – Juge 2 : deuxième lecture)

VII. Évaluation de l'observance et des interventions faites par les hématologues

A. Évaluation de l'observance

A l'issue de la première consultation, nous avons proposé une intervention thérapeutique pour 11 patients parmi les 34 patients revus à 1 an.

L'évaluation de l'observance des thérapeutiques médicamenteuses proposées à la première consultation des 11 patients a été recherchée par la lecture des observations et des

ordonnances du Centre Henri Becquerel, ainsi qu'en interrogeant les patients à la deuxième consultation, pour savoir s'ils avaient ou non adhéré à ce traitement (Figure 25). On observait à un an une observance pour le calcium/vitamine D₃ de 25%, pour les ampoules de vitamine D₃ de 0% et pour les bisphosphonates de 20%. Concernant les bisphosphonates, il y avait eu 4 prescriptions d'acide zolédronique et une prescription d'acide alendronique, seule une patiente avait reçu une perfusion d'acide zolédronique faite au Centre Henri Becquerel.

La patiente qui a reçu la perfusion d'acide zolédronique environ 1 mois après l'allogreffe avait eu une aggravation de sa densité minérale osseuse au rachis lombaire (5,5%) et au col fémoral (2,0%). Elle était supérieure à 0,03 g/cm² seulement au rachis lombaire. Cette patiente avait fait une GVH aiguë grade 2 cutanée mais n'avait pas eu de corticoïdes au long cours.

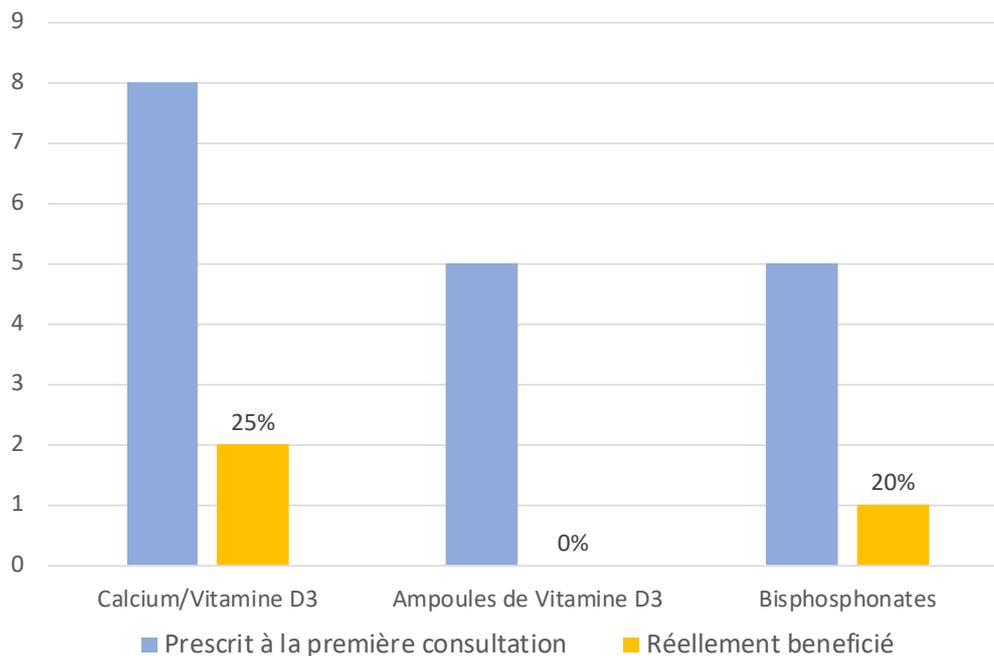


Figure 25 : Observance des traitements proposés à C1

B. Intervention faite par les médecins du centre Henri Becquerel

A la lecture des dossiers médicaux informatisés du Centre Henri Becquerel, on observait l'introduction d'une supplémentation vitamino calcique par calcium/vitamine D₃ pour 3 patients (8,8%), par ampoule de vitamine D₃ pour 2 patients (5,9%), par bisphosphonate pour 1 patient (2,9%), et d'un traitement hormonal de la ménopause pour 1 patiente (2,9%).

Concernant les 3 patients ayant reçu une supplémentation vitamino calcique par calcium/vitamine D₃, elle était introduite en présence d'une corticothérapie à forte dose dans le cadre d'une GVH. L'introduction du traitement hormonal de la ménopause était secondaire à une GVH gynécologique.

La patiente qui avait bénéficié d'une perfusion d'acide zolédronique 4mg avait également eu une supplémentation vitamino calcique par calcium/vitamine D₃. Ce traitement avait été instauré après avis téléphonique auprès des rhumatologues devant la corticothérapie à forte dose. Il avait été réalisé 211 jours après la greffe et 190 jours après le début de la

corticothérapie. A la réévaluation à un an, la patiente avait une aggravation de 20,4% au col fémoral et de 1,9% au rachis lombaire. La perte osseuse était supérieure à 0,03 g/cm² seulement au col.

VIII. Évolution de la densité minérale osseuse et du TBS

A. Évolution de la densité minérale osseuse

A la réévaluation à un an, 27 patients (79,4%) ont présenté une aggravation de la densité minérale osseuse supérieure ou égale à 0,03g/cm² au rachis lombaire et/ou au col fémoral. Pour 12 patients (35,3%), elle était présente aux 2 sites. On a observé plus d'aggravation au col fémoral qu'au rachis lombaire. Au total, 24 patients (70,6%) ont eu une aggravation au col fémoral et 15 patients (44,1%) au rachis lombaire.

Lorsque l'on compare les résultats de la DMO entre C1 et C2 pour les 34 patients (Tableau 34), on observe pour la DMO mesurée au niveau du rachis, qu'il n'existe pas de différence bien que cela soit à la limite de la significativité ($p = 0,059$). Par ailleurs, il existe une différence significative concernant la DMO mesurée au col fémoral ($p < 0,001$). Il semble donc que la DMO mesurée au col fémoral diminue au cours du suivi à 1 an.

	C1	C2	p
Rachis lombaire :			
Moyenne de DMO en g/cm ² (\pm DS)	1,022 (\pm 0,184)	0,994 (\pm 0,169)	0,059
Col fémoral :			
Moyenne de DMO en g/cm ² (\pm DS)	0,830 (\pm 0,153)	0,764 (\pm 0,141)	<0,001

Tableau 34 : Comparaison des résultats de la DMO entre C1 et C2 des 34 patients

La perte osseuse moyenne était de 7,78 \pm 6,62 %, soit une perte de la densité moyenne de 0,066 \pm 0,058 g/cm² au col fémoral. Au rachis lombaire la perte osseuse moyenne était de 2,34 \pm 7,55 %, soit une perte de la densité moyenne de 0,028 \pm 0,083 g/cm².

B. Évolution TBS

A la réévaluation à un an 18 patients (52,9%) ont présenté une aggravation de leur TBS. Lorsque l'on compare les résultats du TBS entre C1 (1,291 \pm 0,156) et C2 (1,268 \pm 0,144) pour les 34 patients il n'y a pas de différence significative ($p = 0,25$). **La perte moyenne était de 0,018 \pm 0,088 soit un pourcentage moyen de 1,02 \pm 7,31 %.**

En régression logistique, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les modifications du TBS et la dose cumulée de corticoïdes (OR (IC95%) : 1,000 (0,999-1,000)), la dose moyenne journalière de corticoïdes (OR (IC95%) : 1,127 (0,922-1,378)), la durée de la corticothérapie (OR (IC95%) : 0,999 (0,992-1,005)) et la présence de GVH (OR (IC95%) : 0,347 (0,042 – 2,840)).

IX. Facteurs associés à l'aggravation de la densité minérale osseuse

Nous n'avons pas pu évaluer l'évolution osseuse en fonction de la mise ou non d'un traitement ostéoprotecteur devant le faible nombre de patient ayant eu des bisphosphonates (n =2).

A. Caractéristiques démographiques

Aucune des caractéristiques démographiques, telles que, le sexe, l'âge et l'IMC au moment de l'allogreffe n'étaient associées de manière significative à une perte osseuse tant au rachis lombaire qu'au col fémoral (Tableau 35). Les autres facteurs de risques d'ostéoporose de fracture et de chute étant peu représentés dans cette population, à l'exception du tabagisme actif, des analyses de corrélation n'ont pas pu être réalisées. Il en est de même pour l'apport en calcium insuffisant et la carence ou l'insuffisance en vitamine D devant des données manquantes.

	Aggravé au rachis lombaire N = 15	Non aggravé au rachis lombaire N = 19	p	Aggravé au col fémoral N = 24	Non aggravé au col fémoral N = 10	p
Sexe, n(%)			0,18			1
Masculin	6 (40,0)	12 (63,2)		13 (54,2)	5 (50,0)	
Féminin	9 (60,0)	7 (36,8)		11 (45,8)	5 (50,0)	
Age (années) à C1, moyenne (±DS)	49,8 (±15,2)	46,0 (±14,2)	0,46	44,9 (±16,1)	54,2 (±6,8)	0,09
IMC (kg/m²) moyenne (±DS)	25,8 (±6,1)	30,1 (±11,2)	0,19	26,9 (±9,7)	31,2 (±8,4)	0,24
Tabac, n(%)			0,67			1
Actif	4 (26,7)	3 (15,8)		5 (20,8)	2 (20,0)	
Sevré ou non fumeur	11 (73,3)	16 (82,4)		19 (79,2)	8 (80,0)	

Tableau 35 : Caractéristiques démographiques associées à l'aggravation osseuse

B. Caractéristiques de l'allogreffe

Quasiment aucune des caractéristiques de l'allogreffe (hémopathie sous-jacente, type de conditionnement, ICT, nombre de lignées de chimiothérapie avant l'allogreffe, type de CSH) n'était associée de manière significative à une perte osseuse (Tableau 36). Le seul résultat significatif concernait le délai moyen entre le diagnostic et l'allogreffe au niveau du col fémoral. **Plus le délai était court, plus les patients avaient une aggravation de leur densité minérale osseuse au col fémoral** (p= 0 ,008).

En ce qui concerne l'hémopathie sous-jacente, nous n'avons pu évaluer que la leucémie aiguë myéloïde (maladie la plus représentée dans notre échantillon), du fait du faible effectif des autres pathologies. Elle n'était pas associée de manière significative à une aggravation osseuse au rachis ou au col fémoral. Pour le conditionnement, nous avons exclu le conditionnement séquentiel (N=1), en raison du faible effectif. Pour le type de donneur, il n'y avait pas de test applicable dans cette situation.

	Aggravé au rachis lombaire N = 15	Non aggravé au rachis lombaire N = 19	p	Aggravé au col fémoral N = 24	Non aggravé au col fémoral N = 10	p
Maladie sous jacente :LAM, n(%)						0,71
Oui	8 (53,3)	8 (42,1)	0,73	12 (50,0)	4 (40,0)	
Non	7 (46,7)	11 (57,9)		12 (50,0)	6 (60,0)	
Type de conditionnement, n(%)*			0,46			1
MAC	11 (78,6)	12 (63,2)		16 (69,6)	7 (70,0)	
RIC	3 (21,4)	7 (36,8)		7 (30,4)	3 (30,0)	
ICT, n(%)			1			0,64
Oui	3 (20,0)	4 (21,1)		6 (25,0)	1 (10,0)	
Non	12 (80,0)	15 (78,9)		18 (75,0)	9 (90,0)	
Nombre de lignée de chimiothérapie, n (%)			0,18			0,46
1	10 (66,7)	8 (42,1)		14 (58,3)	4 (40,0)	
≥2	5 (33,3)	11 (57,9)		10 (41,7)	6 (60,0)	
Type de CSH, n(%)			0,35			0,62
MO	1 (6,7)	4 (21,1)		3 (12,5)	2 (20,0)	
CSP	14 (93,3)	15 (78,9)		21 (87,5)	8 (80,0)	
Type de donneur, n(%)			**			**
géno (HLA 10/10)	6 (40,0)	2 (10,5)		6 (25,0)	2 (20,0)	
phéno (HLA 10/10)	7 (46,7)	13 (68,4)		13 (54,2)	7 (70,0)	
phéno (HLA 9/10) + haplo (HLA 5/10)	2 (13,3)	4 (21,1)		5 (20,8)	1 (10,0)	
Délai moyen entre le diagnostic et l'allogreffe en jours (±DS)	520 (±745)	1111 (±1333)	0,13	528 (±715)	1624 (±1580)	0,008

Tableau 36 : Caractéristiques de l'allogreffe associées à l'aggravation osseuse

* Conditionnement séquentiel exclus (n=1)

** Le test de Fisher ne pouvant s'appliquer à des variables à plusieurs catégories, il n'a pas pu être appliqué pour le type du donneur.

C. Traitement préventif de la GVH

Aucun des traitements prophylactiques de la GVH n'était associé de manière significative à une perte osseuse (Tableau 37). La ciclosporine n'avait pas pu être évaluée sachant que tous les patients avaient bénéficié de ce traitement. Concernant la durée, nous avons seulement évalué celle de la ciclosporine et du MMF, étant des traitements de longue durée. **Seul un traitement prolongé par MMF était associé de manière significative à une aggravation densitométrique au col fémoral (p=0,02)** (Tableau 37).

	Aggravé au rachis lombaire N = 15	Non aggravé au rachis lombaire N = 19	p	Aggravé au col fémoral N = 24	Non aggravé au col fémoral N = 10	p
SAL, n(%)			1			1
Oui	12 (80,0)	14 (73,7)		18 (75,0)	8 (80,0)	
Non	3 (20,0)	5 (26,3)		6 (25,0)	2 (20,0)	
MTX, n(%)			0,10			0,45
Oui	9 (60,0)	6 (31,6)		12 (50,0)	3 (30,0)	
Non	6 (40,0)	13 (68,4)		12 (50,0)	7 (70,0)	
MMF, n(%)			0,08			0,27
Oui	5 (33,3)	13 (68,4)		11 (45,8)	7 (70,0)	
Non	10 (66,7)	6 (31,6)		13 (54,2)	3 (30,0)	
Endoxan, n(%)			0,35			1
Oui	1 (6,7)	4 (21,1)		4 (16,7)	1 (10,0)	
Non	14 (93,3)	15 (78,9)		20 (83,3)	9 (90,0)	
Ciclosporine, durée de traitement moyenne en jours (±DS)	238 (±145)	212 (±115)	0,58	234 (±142)	197 (±82)	0,45
MMF, durée de traitement moyenne en jours (±DS)	127 (±78)	113 (±112)	0,81	161 (±107)	49 (±39)	0,02

Tableau 37 : Caractéristiques des traitements préventifs de la GVH associées à l'aggravation osseuse

D. Rechute et durée d'hospitalisation

La présence d'une rechute, d'un traitement par DLI n'était pas associée de manière significative à une perte osseuse. Il en est de même pour la durée moyenne d'hospitalisation (Tableau 38).

	Aggravé au rachis lombaire N = 15	Non aggravé au rachis lombaire N = 19	p	Aggravé au col fémoral N = 24	Non aggravé au col fémoral N = 10	p
Durée moyenne d'hospitalisation en jour (±DS)	54 (±36)	65 (±70)	0,58	68 (±67)	40 (±6)	0,20
Rechute, n(%)			1			0,066
Oui	2 (13,3)	2 (10,5)		1 (4,2)	3 (30,0)	
Non	13 (86,7)	17 (89,5)		23 (95,8)	7 (70,0)	
DLI, n(%)			0,37			0,33
Oui	4 (26,7)	2 (10,5)		3 (12,5)	3 (30,0)	
Non	11 (73,3)	17 (89,5)		21 (87,5)	7 (70,0)	

Tableau 38 : Caractéristiques rechute, durée d'hospitalisation, DLI associées à l'aggravation osseuse

E. Caractéristiques de la GVH

La présence ou non d'une GVH, qu'elle soit aiguë ou chronique, ainsi que son grade, n'était pas associée de manière significative à une perte osseuse (Tableau 39).

	Aggravé au rachis lombaire N = 15	Non aggravé au rachis lombaire N = 19	p	Aggravé au col fémoral N = 24	Non aggravé au col fémoral N = 10	p
Réaction GVH, n(%)			1			0,62
Oui	13 (86,7)	16 (84,2)		21 (87,5)	8 (80,0)	
Non	2 (13,3)	3 (15,8)		3 (12,5)	2 (20,0)	
GVH aiguë, n(%)			1			1
Oui	12 (80,0)	15 (78,9)		19 (79,2)	8 (80,0)	
Non	3 (20,0)	4 (21,1)		5 (20,8)	2 (20,0)	
Grade de la réaction GVHa, n(%)			0,45			0,68
Grade I	5 (41,7)	9 (60,0)		9 (47,4)	5 (62,5)	
Grade II-III-IV	7 (58,3)	6 (40,0)		10 (52,6)	3 (37,5)	
GVH chronique, n(%)			0,15			0,11
Oui	7 (46,7)	4 (21,1)		10 (41,7)	1 (10,0)	
Non	8 (53,3)	15 (78,9)		14 (58,3)	9 (90,0)	
Grade de la réaction GVHc, n(%)			1			*
Légère	3 (42,9)	1 (25,0)		3 (30,0)	1 (100,0)	
Modérée - sévère	4 (57,1)	3 (75,0)		7 (70,0)	0 (10,0)	
GVH aiguë et chronique, n(%)			0,14			0,22
Oui	6 (40,0)	3 (15,8)		8 (33,3)	1 (10,0)	
Non	9 (60,0)	16 (84,2)		16 (66,7)	9 (90,0)	

Tableau 39 : Caractéristiques de la GVH associées à l'aggravation osseuse

* Non calculable

F. Caractéristiques de la corticothérapie

La présence ou non d'une corticothérapie systémique ainsi que sa dose moyenne cumulée, sa durée moyenne et sa dose moyenne par jour n'était pas associée de manière significative à une perte osseuse (Tableau 40).

	Aggravé au rachis lombaire N = 15	Non aggravé au rachis lombaire N = 19	p	Aggravé au col fémoral N = 24	Non aggravé au col fémoral N = 10	p
Corticothérapie, n(%)			0,56			0,14
Oui	7 (46,7)	7 (36,8)		12 (50,0)	2 (20,0)	
Non	8 (53,3)	12 (63,2)		12 (50,0)	8 (80,0)	
Dose moyenne cumulée en mg (±DS)	7389 (±6127)	6598 (±8366)	0,84	7728 (±7398)	2587 (±0,36)	0,36
Durée moyenne en jours (±DS)	284 (±137)	186 (±93)	0,14	244 (±131)	178 (±41)	0,50
Dose moyenne par jours en mg (±DS)	22,6 (±10,5)	31,8 (±21,4)	0,32	29,2 (±17,5)	15,1 (±5,1)	0,29

Tableau 40 : Caractéristiques de la corticothérapie associées à l'aggravation osseuse

DISCUSSION

Nous allons discuter de nos résultats à la lumière de la littérature. Nous aborderons successivement l'évolution de la DMO, puis nous nous intéresserons aux caractéristiques de notre population à l'inclusion. Nous détaillerons ensuite la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose dans notre population, suivie de l'évolution du TBS. Ensuite nous parlerons des caractéristiques de la population à la réévaluation, puis des facteurs associés à l'évolution de la densité minérale osseuse. Enfin nous traiterons de notre filière, des perspectives et des limites de ce travail.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'évolution de la densité minérale osseuse à un an d'une allogreffe de CSH au sein d'une filière, afin d'améliorer nos pratiques. Un an après l'allogreffe, on notait une aggravation de la DMO supérieure à 0,03 g/cm² au rachis lombaire et/ou col pour 27 patients (79,4%), avec une perte osseuse moyenne de 7,78 ± 6,62% au col fémoral et 2,34 ± 7,55% au rachis lombaire. La différence n'était significative que pour le col fémoral ($p < 0,001$), tandis qu'au rachis lombaire nous étions à la limite ($p = 0,059$).

Ces résultats sont sensiblement en accord avec ceux de la littérature concernant l'apparition d'une **perte osseuse à l'extrémité supérieure du fémur riche en os cortical, plus importante qu'au rachis lombaire, riche en os trabéculaire** (Tableau 41). Schulte et al. en 2000 [89], au cours d'un suivi prospectif de 81 patients, ont retrouvé une perte osseuse surtout dans les 40 premiers jours après la greffe. A un an, la perte était estimée à 7,2 ± 6,3% au rachis lombaire et 11,9 ± 8,1% au col fémoral. Tandis que le rachis lombaire était resté stable à 6 mois, avec une réversibilité partielle la 2^{ème} année, le col fémoral et le corps total continuaient de diminuer à 24 mois. De même, lors de l'étude de grande envergure de Schulte et al. en 2004 [49] qui étudiait 280 patients allogreffés, le site où la perte osseuse était la plus importante la première année, était le col fémoral estimé à 8,5% à 12 mois. Le rachis lombaire avait atteint son nadir de perte osseuse à 6 mois, alors qu'il était à 24 mois pour le col fémoral et le corps total. Bien que le rachis lombaire fût revenu à son niveau de base à 48 mois, ce n'était pas le cas pour le col fémoral.

La comparaison de l'évolution osseuse avec les études récentes est difficile, car elles s'intéressent essentiellement à évaluer l'efficacité des traitements au cours d'études randomisées sur la perte osseuse. Lu et al. en 2016 [83], au cours d'une étude randomisée avaient cherché à évaluer l'efficacité de l'ibandronate sur la perte osseuse après allogreffe de CSH. Pour les 39 patients, sans ibandronate, mais avec supplémentation vitamino calcique, ils retrouvaient une perte osseuse plus faible de 1,81 ± 4,49 % au rachis lombaire et 5,20 ± 5,25% au col fémoral. Les 39 patients, sans bisphosphonates, étaient davantage comparables à notre population, avec seulement 2 patients ayant reçu des bisphosphonates pendant la première année dans notre étude.

La perte osseuse plus faible et non significative du rachis lombaire dans notre étude peut être expliquée par le schéma temporel de l'évolution osseuse après allogreffe de CSH. Dans de nombreuses études, les DXA sont répétées après allogreffe de CSH. On observait en général une perte précoce suivie d'une récupération progressive par la suite, qui débutait le plus souvent dès la première année pour le rachis lombaire mais qui était plus tardive pour l'ESF.

Il est possible que les patients de notre étude aient suivi ce même schéma, qu'ils aient présenté une perte osseuse précoce et furent en cours de récupération au rachis lombaire, sous réserve de facteurs de risques qui influenceraient cette évolution. Cependant, n'ayant réalisé qu'une seule DXA après l'allogreffe, nous ne pouvons conclure sur le profil évolutif de notre population.

Ces résultats sont appuyés par l'étude de Stern et al. [90], qui avaient réalisé une DXA chez 104 patients à 3 et 12 mois après allogreffe. A 12 mois, ils n'avaient pas retrouvé de changement significatif au rachis lombaire, mais uniquement une diminution significative de 4,2% au col fémoral ($p < 0,0001$). La variation moins spectaculaire peut être expliquée par un nadir de perte osseuse précoce, avec une perte ultérieure plus faible, voire une aspiration vers la récupération pour certains sites.

Études	Pays	Modalité Rythme des DXA	Nombre de sujets Population	Résultats sommaires : évolution DMO	Résultats : Facteurs de risques identifiés
Ebeling et al. en 1999 [91]	Australie	Prospective 1 à 6 DXA sur un suivi moyen de 30 mois	39 patients (dont 10 autogreffes)	Pour les allogreffés : perte osseuse surtout la 1 ^{ère} année avec une perte de 11,7% CF et 3,9% au RL au cours de la période moyenne de suivi à 30 mois	Dose cumulée de GC et durée d'exposition à la CsA pour la GVH, allogreffe
Schulte et al. en 2000 [89]	Allemagne	Prospective DXA avant, à la sortie de l'hôpital, 6, 12 et 24 mois	81 patients (dont 5 autogreffes)	A 12 mois : perte osseuse de 7,2% au RL, 11,9% au CF et 3,8% au CT Perte osseuse plus importante au cours des 6 premiers mois RL stable à 6 mois avec réversibilité partielle 2 ^{ème} année CF et CT continuent de diminuer à 24 mois	GC à 1 ans au RL et CF mais pas pour le CT Facteur protecteur : autogreffe
Stern et al. en 2001 [90]	États-Unis	Prospective DXA à 3 et 12 mois	104 patients	Pas de diminution significative au RL et au P Perte osseuse de 4,2% pour le CF à 12 mois	Durée de traitement pas GC, CsA et tacrolimus, dose cumulée de GC
Lee et al. en 2004 en [92]	Corée du Sud	Prospective DXA à 0 et 12 mois	46 patients	A 1 an perte osseuse de 4,8% au RL et 12,3% au fémur proximal total (CF, trochanter et triangle de Ward)	Au RL : cytokines IL-6 et TNF- α , dose cumulée de GC et CsA, GVH \geq grade II
Schulte et al. en 2004 [49]	Allemagne	Prospective DXA avant, à la sortie de l'hôpital, 6, 12, 24, 36 et 48 mois	280 patients	Perte osseuse moyenne du RL, CF et CT de -5,8% à 12 mois Perte plus importante la 1 ^{ère} année au CF à -8,5% (10,5% à 48 mois) Nadir de perte osseuse à 6 mois pour le RL, et 24 mois pour CF et CT A 48 mois retour au valeur initiale pour le RL et CT mais pas pour le CF	GC (dose cumulée et dose moyenne/jours), CsA (durée moyenne d'exposition), perte de poids et de masse musculaire
Petropoulou et al. en 2010 [93]	France	Prospective DXA à 2 et 12 mois	146 patients (dont 25 enfants) Pamidronate 60mg IV pour les adultes et 1mg/kg pour les enfants chez tous les patients qui ont reçu 1mg/kg de GC	A 2 mois 48% ostéoporose A 12 mois 33% ostéoporose	Sexe masculin, âge < 15 ans, télopeptide C-terminal anormal avant la greffe, durée de traitement par GC
Serio et Al. en 2013 [94]	Italie	Rétrospective DXA à un suivi moyen de 65 mois	100 patients (dont 50 autogreffes) comparé à 100 témoins	DMO plus basse chez les greffés que chez les témoins Les patients évalués à plus de 3 ans après la greffe avaient une DMO au RL plus élevés que ceux évalués à moins de 3 ans, mais pour le CF il n'y avait pas de différence en fonction du temps	Durée de traitement pas GC GVH
Hari et al. en 2013 [82]	États-Unis	Prospective randomisée DXA avant l'allogreffe et à 12 mois	61 patients -1<T-score<-2,5 avant la greffe Ca/Vit D (n=29) vs Ca/Vit D/AZ 4 mg dans les 28 jours avant la greffe et à 3 et 6 mois (n=32)	Groupe sans AZ : à 12 mois perte osseuse de 5,1% au RL et 6,0% au CF Groupe avec AZ : à 12 mois gain de 4,1% au RL et 2,0% au CF	Pas de donnée

Anandi et Al. en 2016 [50]	États-Unis	Prospective Suivi moyen de 12 ans (3-22ans) avec DXA à 3, 5, 7, 10, 15 et 20 ans	148 patients	DMO du RL, CF et P stable de 3 à 5 ans et s'améliore de 5 à 20 ans mais P et CF reste vulnérable.	A long terme : âge élevé, faible IMC (sans majoration au cours du suivi)
Lu et al. en 2016 [83]	États-Unis	Prospective randomisée DXA à 0, 6 et 12 mois	78 patients Ca/Vit D (n=39) - Ca/Vit D/ ibandronate IV 3mg dans les 45 jours après la greffe puis tous les 3 mois pendant 1 an (n= 39)	Sans ibandronate à 12 mois perte osseuse 1,81% au RL et 5,20% au CF Avec ibandronate à 12 mois gain de 1,27% au RL et perte de 4,29% au CF	A 6 mois : dose de tacrolimus pour le RL A 12 mois : GVH aiguë pour CF
Lim et al. en 2019 [95]	Corée du sud	Rétrospective DXA avant, à 12 et 24 mois	66 patients Groupe A (n=24) évalué avant la greffe et à 12 mois Groupe B (n=44) évalué à 12 et 24 mois	Groupe A : perte osseuse de 3,47% au RL, 5,48% au CF et 6,84% à la HT à 12 mois, TBS a diminué de $0,028 \pm 0,067$ (1,92%) ($p=0,086$) Groupe B : augmentation de 4,90% au RL, 0,99% au CF et 2,16% à la HT entre 12 et 24 mois, TBS a augmenté de $0,010 \pm 0,049$ (0,78%) ($p=0,149$)	TBS : changement de DMO, dose cumulée de GC, dose d'ICT DMO : dose cumulée de GC

Tableau 41 : Récapitulatif des études avec l'évolution de la DMO et les facteurs de risques identifiés

Abréviations : CF : col fémoral – CT : corps total – CsA : ciclosporine – DMO : densité minérale osseuse – DXA : absorptiométrie biphotonique à rayon X – GC : glucocorticoïdes – GVH : maladie du greffon contre l'hôte – HT : hanche totale – ICT : irradiation corporelle totale – P : poignet – RL : rachis lombaire

Les variations de perte osseuse sont différentes d'une étude à l'autre. Cela peut être expliqué par plusieurs raisons ; Les populations sont hétérogènes d'une étude à l'autre, tant en ce qui concerne les critères d'exclusions, les caractéristiques à l'inclusion que l'évolution de la population. De part des différences entre les caractéristiques démographiques, la procédure de transplantation, les mesures associées, les complications telles que la GVH, leurs évolutions et leurs traitements, la comparaison est difficile. De plus, dans la plupart des études qui s'intéressent à cette population telle que celles de Schulte et al. [49][89] et Lu et al. [83], les patients ont reçu une supplémentation vitamino calcique, et parfois dans certaines études un THM pour les femmes en l'absence de contre-indication.

Nous avons choisi des critères d'exclusion essentiellement connus pour affecter le métabolisme osseux tels que, la transplantation antérieure, l'insuffisance rénale terminale, le myélome et un traitement ostéoprotecteur antérieur. Schulte et al. [89] avaient des critères assez similaires, tandis que Lu et al. [83] avaient exclu de nombreux patients pouvant expliquer leur plus faible perte osseuse. Avec 414 patients examinés initialement, seulement 78 avaient été inclus. Quasiment les mêmes critères que les nôtres étaient retenus, mais aussi un traitement ostéoprotecteur antérieur ou une ostéoporose connue (n=32), une hospitalisation dans les 42 jours précédents (n=68), un état de pré-ménopause sans contraception (n=20), un problème dentaire (n=48) ... Ils avaient également exclu au cours de l'analyse les patients en rechute.

Concernant les données à l'inclusion, dans notre étude 50% avaient une leucémie aiguë myéloïde, 59,1% avaient reçu un conditionnement myéloablatif, 18,2% avaient bénéficié d'une ICT, 86,4% des greffons provenaient de CSP et 34,1% avaient un donneur apparenté. Ces résultats semblent être similaires avec les données fournies par l'agence de biomédecine. En 2016 sur 1958 greffes allogéniques, 40,5% étaient pour des leucémies aiguës myéloïdes (1^{ère} indication d'allogreffe), 71% des greffons provenaient de CSP et 46% avaient un donneur apparenté. Il paraît important de souligner qu'avec les progrès récents en hématologie réalisés au cours des dernières années, les modalités de transplantation ont changé. On observe également une diminution importante d'allogreffe pour les leucémies myéloïdes chroniques, grâce aux inhibiteurs des tyrosines kinases [96]. Ainsi les caractéristiques des patients étudiées dans les années 2000 ne sont plus les mêmes qu'aujourd'hui avec une diminution du recours au greffon médullaire au profit de cellules souches périphériques, ainsi qu'une utilisation croissante de donneur alternatif et de conditionnement réduit. Aujourd'hui, nous avons peu de données pour déterminer si une chimiothérapie moins intensive serait moins nocive pour l'os. Cependant, ceci pourrait être contrebalancé par l'âge plus élevé des receveurs.

Dans l'étude de Schulte et al. [89], 59% avaient une leucémie myéloïde chronique, 60% des greffons provenaient de moelle osseuse, 68% avaient un donneur apparenté et 80% avaient reçu le conditionnement le plus utilisé qui comprenait cyclophosphamide avec ICT. La perte osseuse plus importante dans leur étude peut être expliquée par ces différences, dont notamment le taux important d'ICT connu pour affecter le compartiment osseux. L'étude de Schulte et al. [49], avait des caractéristiques similaires. Tandis que dans l'étude plus récente de Lu et al. [83], les caractéristiques à l'inclusion étaient plus similaires à notre étude. Dans le groupe sans Ibandronate, la maladie la plus fréquente était la leucémie aiguë myéloïde (28%),

le donneur était apparenté dans 51%, 87% des greffons provenaient de CSP et le conditionnement était myéloablatif dans 64%.

Les sujets étaient âgés en moyenne de 46,8 ± 13,8 ans. Schulte et al. [89] rapportaient un âge moyen plus faible de 37 ± 10 ans, tandis que Lu et al. [83] dans le groupe sans traitement un âge moyen plus élevé 50,2 ± 12,9. L'âge plus élevé dans notre étude par rapport aux anciennes études est en accord avec les tendances actuelles. D'après l'agence de biomédecine, l'âge moyen d'allogreffe était de 46 ans en 2016. L'IMC moyen était évalué à 27,6 ± 8,6 kg/m², pour Schulte et al. [89] l'IMC moyen était de 25,5 ± 4 kg/m².

Nous observons un parfait équilibre homme/femme, alors que dans les études de Schulte et al. [89][49] et Lu et al. [83], il y avait une majorité d'hommes, 59%, 61% et 72% (dans le groupe sans traitement) respectivement. Malgré une part plus importante de femmes dans notre étude, on retrouvait une perte osseuse moins importante pouvant être contrebalancée par d'autres facteurs de risques dans les autres études.

A la première consultation en rhumatologie, peu de facteurs de risque d'ostéoporose étaient présents à l'exception des caractéristiques démographiques et du tabac. A la lecture des dossiers, il n'a été retrouvé que 2 patientes atteintes d'une ménopause précoce ou d'un hypogonadisme iatrogène consécutif à la chimiothérapie. Ces résultats sont contradictoires avec la plupart des études qui retrouvaient une forte proportion d'hypogonadisme iatrogène. Dans l'étude de Lu et al. [83], 100% des femmes avaient un statut post-ménopausique et 30% des hommes étaient atteint d'hypogonadisme. Dans l'étude de Petropoulou et al. [93] qui suivait de manière prospective 146 patients allogreffés, parmi 70% des femmes évaluées, 65% avaient une insuffisance ovarienne et parmi 47% des hommes évalués, 100% avaient un hypogonadisme. Cependant dans cette étude ces tests avaient été réalisé à 2 mois de l'allogreffe, et non dans le bilan pré-greffe. L'hypothèse la plus probable de cette sous-représentation est l'absence de recherche ou de déclaration au cours de la consultation.

Seulement une patiente dans notre étude rapportait avoir reçu des corticoïdes ≥ 7,5mg d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois. Un biais de déclaration ou de mémorisation n'a pu être écarté. Il est important de noter que certaines hémopathies associent des corticostéroïdes à la chimiothérapie mais rarement pour une durée supérieure à 3 mois. Les données sur les conséquences osseuses de corticoïdes à fortes doses pendant de courtes périodes sont contradictoires [26].

Enfin nous observons un manque de données important concernant le dosage de la vitamine D, mais parmi les informations dont nous disposons, la majorité avait une insuffisance ou une carence. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Lu et al. [83] qui retrouvait 64% des patients déficitaires en vitamine D définie par un taux < 50nmol/L. Après l'allogreffe 80% des patients avaient un dosage sous optimal. De nombreux facteurs peuvent éclairer ces résultats : la corticothérapie, la faible exposition solaire en prévention de la GVH, la malabsorption ou un régime pauvre en vitamine D, les altérations de la fonction rénale ou hépatique après la transplantation pouvant altérer la formation et l'activation de la 25-OH-Vitamine D. Ceci représente un point clé car c'est un facteur de risque facilement modifiable.

Notre étude a permis de déterminer la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose avant l'allogreffe et à un an. Pour les 43 patients avant l'allogreffe ; 1 seul (2,3%) avait une ostéoporose densitométrique et 20 (46,5%) une ostéopénie. Seulement 22 patients (51,2%) avaient une DMO normale. Pour les 34 patients réévalués à un an ; 7 (20,6%) avaient une ostéoporose densitométrique et 17 (50%) une ostéopénie. Seulement 10 patients (29,4%) avaient une DMO normale. Nous avons choisi d'utiliser le T-score plutôt que le Z-score car il s'est révélé être l'indicateur le plus pertinent pour le risque de fracture. Mais pour éviter le sous-diagnostic lié à son utilisation, nous avons également regardé le Z-score des patients âgés de moins de 50 ans et avons retrouvé des différences minimales seulement avant l'allogreffe.

Nos résultats sont quelques peu différents de ceux de la littérature, concernant le pourcentage d'ostéopénie et d'ostéoporose avant l'allogreffe. Dans l'étude de Schulte et al. [89], sur la base du T-score, ils retrouvaient une DMO normale pour 72% des patients, une ostéopénie pour 24 % et une ostéoporose pour 4% des patients. Ceci peut être expliqué en partie par la différence de la population à l'inclusion. En effet, leurs patients avaient une moyenne d'âge de 37 ans (18-55ans), alors que dans notre étude à l'inclusion 15 patients étaient âgés de plus de 55 ans. De plus, il y avait également plus de femmes dans notre étude, 50% contre 41% dans la leur. A 1 an, ils retrouvaient une DMO normale pour 51%, une ostéopénie pour 44% et une ostéoporose pour 5%. Ceci peut être expliqué par les thérapeutiques concomitantes introduites. Toutes les femmes avaient reçu une hormonothérapie en l'absence de contre-indication. De plus, tous les patients avaient bénéficié après l'allogreffe d'une supplémentation vitamino calcique contrairement à nous.

Schulte et al. [49] au cours de leur suivi prospectif de 280 patients retrouvaient des résultats similaires en se basant sur le Z-score cette fois-ci. Avant l'allogreffe, une ostéopénie était retrouvée chez 27% des patients au rachis lombaire et 22% au col fémoral et une ostéoporose chez 4,3% des patients au rachis lombaire et 0,9% au col fémoral. Là encore, leur moyenne d'âge était bien inférieure à notre étude, de 37,6 pour hommes et de 37,7 pour les femmes et il y avait également moins de femmes. A 1 an, l'ostéopénie était retrouvée chez 38% des patients au rachis lombaire et au col fémoral, et l'ostéoporose chez 5,7% des patients au rachis lombaire et 6,9% au col fémoral.

Dans des études plus récentes telle que celle de Petropoulou et al. [93], le taux d'ostéoporose densitométrique était plus élevé, estimé à 48 % à 2 mois et 33 % à 12 mois. Néanmoins, il convient de noter que leur première DXA avait été réalisée à 2 mois et non en pré-greffe et leur définition était différente de la nôtre avec une ostéoporose définie par un T-score $\leq -1,5$ pour les adultes et pour les patients de moins de 15 ans un Z-score ≤ -2 au rachis lombaire.

Enfin Lee et al. en 2009 [97] avaient recherché les complications à un an d'une allogreffe après avoir examiné le dossier de 118 survivants, âgés en moyenne de 47 ans, ayant bénéficié d'un bilan complet paraclinique ainsi qu'une évaluation par plusieurs spécialistes. A un an, seulement 3% des patients n'avaient aucun résultat anormal. Des anomalies étaient fréquemment retrouvées telles que la GVH chronique active pour 64% des patients, la GVH chronique inactive ou résolue pour 18%, une anomalie gynécologique pour 58%, une dysthyroïdie pour 22%, une rechute pour 4%... Ils rapportaient une prévalence d'ostéopénie chez 52% des patients et une ostéoporose chez 6%. Leur plus faible taux d'ostéoporose à un an peut être expliqué par le fait que 30% étaient sous bisphosphonate et 27% sous traitement

hormonal alors que seulement 2 patients avaient eu des bisphosphonate et 1 un THM dans notre étude. A un an, 70% étaient toujours sous immunosuppresseur (56% avait un inhibiteur de calcineurine et 50% des glucocorticoïdes). Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi prolongé et pluri professionnel de cette population.

Notre étude a également permis d'évaluer l'évolution du TBS. Avant l'allogreffe, la moyenne du TBS était de $1,298 \pm 0,154$ et à un an de $1,268 \pm 0,144$. **On observait une perte moyenne de $0,018 \pm 0,088$ soit un pourcentage moyen de $1,02 \pm 7,31$ % non significatif ($p = 0,25$).**

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation chez les patients allogreffés entre la diminution du TBS et la corticothérapie, que ce soit la dose cumulée, la dose moyenne ou la durée. Il en est de même pour la présence d'une GVH.

Ces résultats sont étonnants car il est connu que les glucocorticoïdes ont un impact sur le TBS dans la population générale. Dans l'étude de Paggiosi et al. [98], portant uniquement sur des femmes, le TBS était diminué sous corticoïdes par rapport aux témoins, même lorsque la DMO était similaire. Leib et al. [99] retrouvaient des résultats similaires. Ils avaient comparé les patients âgés de plus de 40 ans, sous plus de 5 mg de corticoïdes depuis au moins 3 mois, (416 patients) versus des patients contrôles (1104 patients) appariés selon le sexe, l'âge et l'IMC. L'utilisation prolongée de corticoïdes avait montré une diminution significative du TBS comparativement aux sujets témoins ($1,267$ vs $1,298$ $p < 0,001$). Alors qu'il n'y avait aucun changement significatif de DMO observé sur aucun des sites. Or on sait également que le TBS est un facteur prédictif fracture tant chez les hommes que chez les femmes indépendamment de la DMO et du FRAX® [100][101][102]. D'après l'étude MANITOBA s'intéressant aux femmes ménopausées, la combinaison du TBS avec la DMO était un meilleur facteur prédictif de fracture [103]. Cependant, toutes ces études s'intéressaient à la population générale, le plus souvent âgée de plus de 50 ans et n'étaient pas spécifiques aux patients allogreffés.

A notre connaissance, il n'y a qu'une seule étude qui s'est intéressée à l'évolution du TBS après allogreffe de CSH. Lim et al. en 2019 [95], avaient étudié l'évolution du TBS chez 24 patients entre l'allogreffe et 12 mois (groupe A), ainsi que l'évolution de 44 patients entre 12 et 24 mois (groupe B). Dans le groupe A, le TBS à 12 mois avait diminué de $0,028 \pm 0,067$ (1,92%) par rapport au départ ($p = 0,086$). Dans le groupe B, le TBS à 24 mois a augmenté de $0,010 \pm 0,049$ (0,78%) par rapport à l'évaluation à 12 mois ($p = 0,149$). Les modifications de TBS étaient associées aux changements de densité minérale osseuse à tous les sites mesurés, à la dose cumulée de corticoïdes ainsi qu'à la dose d'ICT. Leurs modifications plus importantes du TBS pourraient être expliquées par le pourcentage plus élevé d'ICT, connu pour affecter le métabolisme osseux, de 66,7% dans le groupe A et 61,4% dans le groupe B. La dose médiane de glucocorticoïdes était plus importante que celle de notre population, de 33mg (9-88) dans le groupe A et plus faible 5 mg (0-38) dans le groupe B, mais la dose cumulée médiane plus faible 2416mg (412-7246) dans le groupe A et 1206mg (0-6590) dans le groupe B. Pour le groupe A la dose moyenne était de 15mg/j.

Concernant l'évolution des sujets à 12 mois de l'allogreffe, nous mettons en évidence un nombre important de GVH. En effet, 85,3% des patients ont déclaré une GVH, dont 79,4% une GVH aiguë et 32,4% une GVH chronique. Au total, 14 patients (41,2%) ont été traités par corticothérapie systémique dont 13 dans le cadre de leur GVH.

Dans l'étude de Schulte et al. [89], le taux de GVH n'était pas précisé mais pendant la première année, seuls 10 patients (12,3%) n'avaient pas reçu de corticoïde et 71 patients (87,7%) avaient reçu des corticoïdes à une dose moyenne de 34 ± 25 mg d'équivalent prednisone par jour. Ces résultats peuvent expliquer leur perte osseuse plus importante que dans notre étude. Au cours de l'étude de Lee et al. [92], qui avaient suivi de manière prospective 46 patients pendant un an, la perte osseuse moyenne était de 4,8% au rachis lombaire et 12,3% à l'ESF tous sites confondus. Parmi les patients réévalués à 1 an, 63,6% avaient fait une GVH, dont 40% une GVH \geq grade II ; 50% avaient eu en moyenne 6,8g de dose cumulée de glucocorticoïdes. Cette perte osseuse plus importante peut là encore être expliquée par un nombre plus élevé de patients sous corticoïdes. Enfin dans l'étude de Lu et al. [83], nous n'avons pas de données sur le pourcentage de GVH, pouvant être une explication de leur perte moins importante : moins de GVH et de corticoïdes ?

Pour finir il semble important de prendre en compte l'année de l'étude pour interpréter les différents pourcentages de GVH car la classification a changé en 2005, et les modalités de greffe ont évolué avec le temps. Enfin, nous observons 32,4% de GVH chronique alors que dans certaines études cette complication était plus fréquente, ceci peut être expliqué par un suivi limité à un an.

L'évolution des modalités d'allogreffe a entraîné une **amélioration de la survie des patients** [104]. D'après l'agence de biomédecine, le taux de survie à 1 an sur une période de 2009 à 2016 est de 70,4%, contre 67,1% sur une période de suivi de 2002 à 2008. Dans notre étude, 8 patients sont décédés (18,2%) à un an. Toutefois, nous ne pouvons conclure à un nombre de décès plus faible dans notre étude que celui rapporté par l'agence de biomédecine, devant un nombre important de patient exclus de l'étude. Lee et al. [92], rapportaient un taux de décès similaire à 15,2%, Schulte et al. [49] un taux plus élevé de 47%, et Lu et al. [83] un taux plus faible dans le groupe sans traitement de 7,7%.

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de complications fracturaires. Là encore, plusieurs causes peuvent éclairer ce résultat. Premièrement, notre suivi était limité à un an. Deuxièmement, malgré une perte de taille pour quelques patients des radiographies ou VFA n'ont pas été réalisées. Nous avons ainsi pu sous-estimer l'incidence réelle de fracture, surtout les vertébrales asymptomatiques.

Nos résultats sont manifestement en accord avec la littérature. Les études de court terme ne retrouvaient également pas ou peu de fracture, ce n'est que pour les études avec un suivi plus prolongé que la prévalence a augmenté. Néanmoins Savani et al. [105] au cours d'une étude transversale de 79 patients bénéficiant d'allogreffe de CSH à un suivi moyen de 78 mois (38-160 mois), n'observaient aucune fracture malgré une prévalence élevée d'ostéopénie (41,8%) et d'ostéoporose (31,6%). Néanmoins, malgré l'absence de prescription de bisphosphonate à l'exception de 2 patients, 32 femmes prenaient un THM. A l'identique de notre travail les radiographies n'étaient réalisées qu'en présence de symptômes cliniques.

Les études de Lu et al. [83], Schulte et al. [89], ainsi que Hari et al. [82] retrouvaient tous une seule fracture sur un suivi de 2 ans maximum. Cependant, Stern et al. [90] avaient observé des fractures non traumatiques chez 11 patients (10,6%) entre 4,5 et 36 mois après la

transplantation dont 6 au cours de la 1^{ère} année. Tous les patients avaient eu des glucocorticoïdes ou des inhibiteurs de calcineurine. Dans l'étude de Schulte et al. [49], 10 fractures (3,6%) avaient été diagnostiquées à 4 ans, mais recherchées qu'en présence de signes cliniques. Petropoulou et al. [93], retrouvaient 11 fractures (8%) sur un suivi médian de 38 mois, mais là encore les radiographies n'étaient réalisées qu'en présence de symptômes. Tous les patients fracturés avaient reçu des corticoïdes ou de la ciclosporine et 7 patients avaient déjà été traités par bisphosphonates. Enfin Anandi et al. [50] n'avaient diagnostiqué que 5 fractures sur leur étude à long terme avec un suivi moyen de 12 ans.

L'étude rétrospective de Lin et al. [106] à grande échelle avait comparé 1040 patients atteints d'un cancer (hématologique ou solide) ayant bénéficié de greffe de CSH (allogreffe et autogreffe) à 4160 patients cancéreux n'ayant pas bénéficié de transplantation de CSH. Ils retrouvaient un risque d'ostéoporose 2,53 fois plus élevé et un risque de fracture 2,28 fois plus élevé dans le groupe transplanté après ajustement sur le sexe, l'âge, les comorbidités et le type de cancer. Néanmoins lorsqu'ils prenaient également en compte le risque concurrent de décès, le risque d'ostéoporose restait significatif (HR 1,48 ; IC à 95% de 1,06 à 2,07) mais l'effet sur la fracture n'était plus significatif (HR 1,40 ; IC à 95%, 0,83 à 2,40). Ces résultats peuvent être expliqués par un faible nombre de fracture dans le groupe transplanté (n=19). Une des limites de l'étude est qu'aucune information n'était disponible concernant la dose et la durée d'immunosuppression post-greffe.

Nous avons peu de données concernant le lien entre l'altération de la densité minérale osseuse et l'apparition de fracture. En effet dans l'étude de Stern et al. [90], les résultats de la DXA n'avaient pas prédit l'apparition de fracture. De plus, les patients sous corticoïdes se fracturent à des niveaux de densité minérale osseuse plus élevés que les patients sans corticoïdes [107]. Ces constatations peuvent soulever une question médico-économique, quant à la rentabilité de dépister tous les patients avant la greffe. D'autant plus que nous manquons d'informations sur l'impact pharmacologique précoce sur le risque fracturaire à long terme chez les survivants de l'allogreffe. Dans notre étude à 1 an, 8 patients avaient un FRAX[®] qui donnait une probabilité de fracture majeure ostéoporotique sur 10 ans supérieure au seuil d'intervention thérapeutique recommandé. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution devant un FRAX[®] non forcément applicable dans notre population jeune et qui ne prend pas en compte certains facteurs de risques majeurs telle que la dose cumulée de corticoïdes. De plus une revue récente rétrospective menée par Pundole et al. en 2018 [108] avait montré que le FRAX[®] avait une capacité de prédiction du risque de fracture modeste chez les sujets de plus de 50 ans bénéficiant d'une greffe de CSH (autogreffe et allogreffe). Ainsi le rôle potentiel du FRAX[®] dans cette population reste encore à définir.

Contrairement à la littérature (Tableau 41) nous n'avons quasiment pas retrouvé de facteurs corrélés à l'aggravation osseuse, que ce soient les caractéristiques démographiques, les modalités de greffe, l'apparition de GVH, de rechute ou de lien avec la corticothérapie. Les deux seuls facteurs retrouvés associés à une aggravation, seulement au col fémoral dans notre étude, étaient un délai court entre le diagnostic et l'allogreffe et une durée prolongée de traitement par mycophénolate mofétil.

Il est possible que nous ayons retrouvé ces facteurs par hasard, du fait du manque de puissance de notre étude à cause d'un effectif faible. A cela s'ajoute que nos groupes sont très déséquilibrés nous obligeant à réaliser un test de Fisher non paramétrique, moins intéressant

qu'un test paramétrique. Enfin l'absence de modèles multivariés a pu créer une confusion. En outre nous n'avons pas pu tester les facteurs de risque classique d'ostéoporose, devant une faible représentativité de ceux-ci dans notre étude à l'inclusion, à l'exception du tabac pour lequel, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients aggravés ou non. L'apport calcique insuffisant ainsi que l'insuffisance en vitamine D n'ont pas pu être évalués non plus devant trop de données manquantes à la première consultation.

Concernant la durée de traitement par mycophénolate mofétil. Ces données sont contradictoires avec l'étude de Dissanayake et al. [109] qui avait étudié l'effet du MMF sur le métabolisme minéral des os in vivo de 24 rats. Après 28 jours, le MMF ne provoquait pas d'ostéopénie chez le rat, évalué par histomorphométrie. Cependant cette étude était de courte durée et on observait une diminution de l'ostéocalcine pouvant altérer le remodelage osseux. Ces données sont corroborées par l'étude de Smallwood et al. [110] qui n'avait pas retrouvé d'influence du MMF sur le développement de l'ostéoporose ou de l'ostéopénie après une transplantation hépatique chez 137 patients. Tandis qu'Ahmadpoor et al. [111] n'avaient pas retrouvé de relation entre la dose cumulée de MMF et l'ostéoporose définie par un T-score inférieur à -2,5 à aucun site chez 85 transplantés rénaux. Néanmoins lorsqu'ils s'étaient intéressés au Z-score ≤ -1 , celui-ci était significativement lié à la dose totale de cyclosporine ($p < 0,001$), de prednisolone ($p < 0,001$) et de MMF ($p < 0,05$). Ainsi il paraît difficile de conclure sur l'effet du MMF sur le métabolisme osseux et de savoir si notre résultat est réellement significatif ou simplement dû au hasard.

Concernant le délai entre le diagnostic et l'allogreffe. Dans notre étude, plus le délai entre le diagnostic et l'allogreffe était court, plus les patients s'aggravaient au col fémoral. Ces données sont contradictoires avec l'étude de Schulte et al. [49] qui ne retrouvait pas de corrélation significative à aucun site, de même que Yao et al. [112].

La plupart des auteurs retrouvaient donc des facteurs d'aggravation, néanmoins ceux-ci sont là encore quelques peu différents d'une étude à l'autre, ce qui peut être expliqué par l'absence d'homogénéité des études. Les facteurs les plus souvent retrouvés étaient essentiellement la corticothérapie, les anti calcineurines et la GVH.

Concernant la corticothérapie, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la perte osseuse et la présence d'une corticothérapie ($p=0,56$ au rachis lombaire et $p=0,14$ au col fémoral), sa dose cumulée moyenne ($p=0,84$ au rachis lombaire et $p=0,36$ au col fémoral), sa durée moyenne ($p=0,14$ au rachis lombaire et $p=0,50$ au col fémoral) et sa dose moyenne par jour ($p=0,32$ au rachis lombaire et $p=0,29$ au col fémoral). Il paraît cohérent de ne pas retrouver d'association si nous ne retrouvons pas d'association également avec la GVH, ces deux facteurs étant le plus souvent liés. Cependant ces résultats restent très étonnants au regard de la littérature, la corticothérapie étant un facteur de risque d'ostéoporose et de fracture connu [113]. De plus nous retrouvions une discordance concernant le site d'aggravation osseuse sous corticoïdes. Normalement, cette thérapeutique entraîne une aggravation plus importante au niveau trabéculaire, mais dans notre étude parmi les patients sous corticoïdes, 7 patients avaient une aggravation supérieure à $0,03\text{g/cm}^2$ au rachis lombaire, mais 12 au col. Ces résultats peuvent la encore être expliqués d'une part par le manque de puissance de notre étude et d'autre part, par le fait que l'évolution de la DMO

après allogreffe est multifactorielle et que probablement d'autres facteurs indépendants influencent la densité minérale osseuse.

L'étude de Schulte et al. [89] retrouvait une association entre **l'exposition aux glucocorticoïdes** et la perte osseuse plus élevée, seulement la 1^{ère} année au niveau du rachis lombaire et du col du fémur, mais pas au niveau du corps total. Mais ils n'avaient pas pu montrer de relation dose-effet claire entre la perte osseuse après la greffe et la dose cumulée de stéroïdes. En revanche, dans l'étude de Ebeling et al. [91], la perte osseuse post-allogreffe était corrélée à la **dose cumulée de corticoïdes** au rachis lombaire et au col fémoral, qu'elle soit utilisée dans le cadre d'une chimiothérapie avant la greffe ou pour la GVH. Le taux moyen de perte osseuse était de 4% pour 10 g de prednisolone au niveau de la colonne vertébrale et de 9% pour 10 g de prednisolone au col fémoral. Dans l'étude de Serio et al. [94] portant sur 50 patients autogreffés et 50 allogreffés, la perte osseuse était corrélée à **la durée du traitement** par corticoïde et non à sa dose cumulée. Similaire à l'étude de Petropoulou et al. [93], où la durée était un facteur important de développement de complication osseuse (fractures, ostéoporose, nécrose avasculaire). Enfin dans l'étude de Stern et al. [90] **la dose cumulée et le nombre de jours de traitements** par glucocorticoïdes avaient montré des associations significatives avec une perte de DMO.

Dans notre étude, nous n'avons pu évaluer si la présence de ciclosporine était associée à une perte osseuse, ce traitement étant prescrit à tous les patients en prévention de la GVH. Nous n'avons cependant **pas retrouvé de corrélation entre la durée de traitement par ciclosporine et l'aggravation de la DMO que ce soit au rachis lombaire (p=0,58) et au col (p=0,45)**. Ces résultats sont controversés par plusieurs études. Ebeling et al. [91] ainsi que Schulte et al. [49] retrouvaient une corrélation avec la durée moyenne d'exposition à la ciclosporine et la perte osseuse. Tout comme Stern et al. [90] qui retrouvaient une association avec la durée par ciclosporine ou tacrolimus. Lee et al. [92] retrouvaient quant à eux une analogie avec la dose cumulée de ciclosporine.

Nous n'avons pas retrouvé de lien de causalité entre l'aggravation osseuse et la présence d'une GVH que ce soit au rachis lombaire (p=1) ou au col fémoral (p=0,62). Il en est de même en fonction du type et du grade de GVH. Là encore ces résultats sont discordants par rapport à la littérature. Dans l'étude de Lee et al. [92], les patients qui développaient une GVH de grade ≥ 2 avaient une perte osseuse lombaire plus importante à celle des patients atteints de GVH grade I. Ainsi que Serio et al. [94], où la perte osseuse était associée au développement de GVH. Enfin Lu et al. [83] retrouvaient une association entre la GVH aigüe et la perte osseuse au col fémoral. Néanmoins, l'étude de Petropoulou et al. [93] n'avait pas retrouvé de causalité avec la GVH.

Aucune des études citées ci-dessus n'avait retrouvé d'association entre les caractéristiques démographiques et les modalités de greffe à l'exception de l'étude de Schulte et al. [49] qui avait retrouvé une association avec la perte de poids et de masse musculaire. Petropoulou et al. [93] retrouvaient une corrélation entre la perte osseuse et le sexe masculin ainsi que l'âge inférieur à 15 ans. Mais ils ne retrouvaient pas de corrélation avec la maladie initiale, la source de cellule, le type de donneur, le conditionnement, l'ICT et l'utilisation de corticoïdes avant la greffe. Tout comme l'étude d'Hari et al. [82] où il n'y avait pas d'association avec le score de

karnofsky (OMS), le risque de la maladie (standard ou élevé), les comorbidités, le sexe, le type de donneur et le conditionnement.

Pour finir, d'Anandi et al. [50] s'étaient intéressés aux facteurs ayant un impact tardif sur l'évolution de la DMO au cours d'un suivi médian de 12 ans. L'âge plus jeune, un IMC plus important avant la greffe et le gain d'IMC au cours du suivi étaient des facteurs d'amélioration de la DMO au cours du temps. Le sexe féminin n'était pas ressorti dans les facteurs mais toutes les femmes étaient sous THM. Ces résultats supposent que la DMO évolue en 2 temps avec une phase précoce de perte influencée par la procédure de transplantation et une phase tardive de récupération plus influencée par les caractéristiques démographiques.

Notre schéma d'étude est difficile à comparer à la littérature du fait de l'inexistence d'une filière consensuelle et validée pour ce type de patients. D'une part, il n'existe pas de filière systématique pour ce type de patients. D'autre part lorsqu'il en existe une, elle est le plus souvent spécifique à son centre. Il semble exister autant de filières que d'équipes et chaque filière est différente en ce qui concerne le moment idéal du premier dépistage, les examens à réaliser (biologie, radiologie, DXA...), l'indication d'introduction de traitement, le choix de celui-ci, le schéma posologique et la fréquence de suivi (exemples : Annexe 4 et 5).

Dans la mesure du possible, à Rouen tous les patients bénéficient d'une consultation rhumatologique avec DXA avant l'allogreffe. En France, il n'existe que très peu de CHU où les patients sont dépistés avant l'allogreffe (Figure 26). Après avoir essayé de contacter au moins un rhumatologue dans chaque grand centre de France Métropolitaine, il n'y que 3 rhumatologues qui rapportent voir de manière systématique, dans la mesure du possible, tous les patients allogreffés en consultation avec une DXA avant leur allogreffe : Lille, Amiens et Rouen. Ces résultats sont à pondérer par le manque de réponse et sous réserve que majoritairement un seul rhumatologue par centre ait été interrogé.

A Lille, les patients sont évalués en hôpital de jour avant la greffe, puis en consultation après, à 6 mois et à 3 ans. Le bilan comporte DXA, radiologie et bilan biologique. A Amiens, tous les patients sont également évalués en consultation avec une DXA avant la greffe et le plus souvent sont revus en fonction de la demande des hématologues. Dans la majorité des cas l'introduction de traitement dépend de l'évaluation individuelle.

Pour les autres CHU de France, bien qu'il n'existe **pas d'évaluation individuelle pré-greffe systématique**, pour certains une collaboration a été développée entre les rhumatologues et hématologues permettant une évaluation avec une prise en charge rapide si besoin après la greffe. De plus certains rhumatologues soulignent qu'après de longues interactions, les hématologues ont appris à évaluer et prendre en charge les patients sous corticoïdes au long cours. Il existe même dans certains centres des protocoles spécifiques mis à leurs dispositions fait par les rhumatologues tel qu'à Lariboisière à Paris.

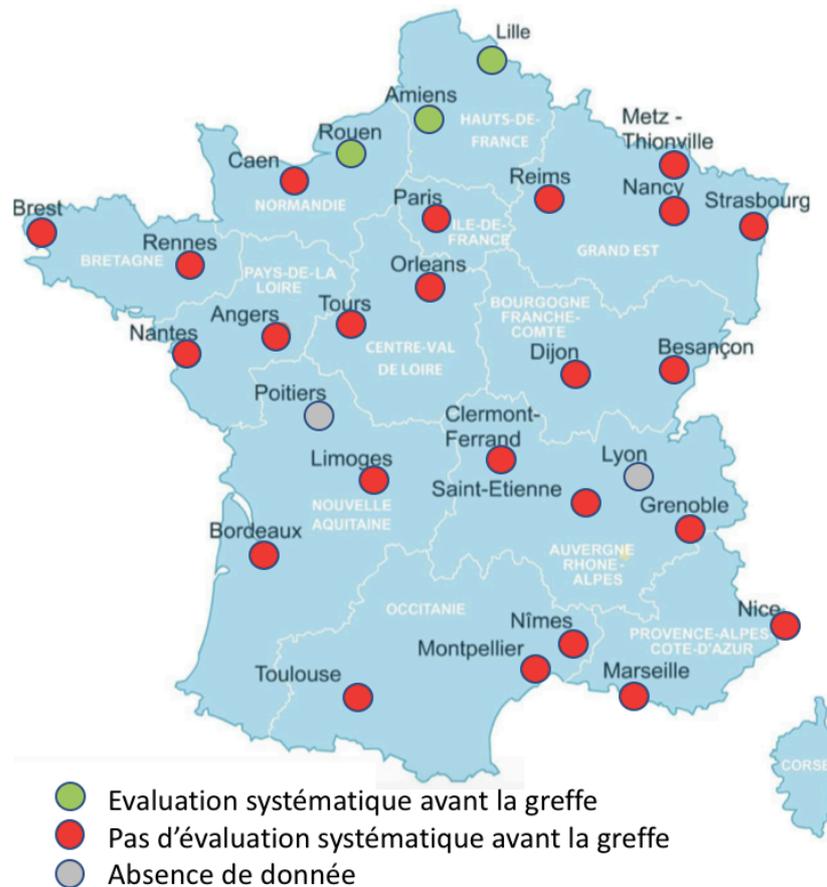


Figure 26 : Évaluation osseuse avant l'allogreffe de CSH en France

Une des faiblesses de notre filière est le taux d'évaluation. Normalement 62 patients étaient éligibles à une première évaluation. Dans notre étude 44 ont été évalués mais 18 patients (29%) n'ont pas bénéficié de consultation couplée à une DXA, principalement par non présentation à la consultation. Nous avons fait le choix de les exclure car nous n'aurions pas pu évaluer l'évolution de leur DXA.

La plupart des auteurs qui se sont intéressés à cette population recommandent une évaluation osseuse avec la réalisation d'une DXA. Cohen et al. [75] ainsi que Ebeling et al. [68] préconisent également la réalisation de radiographie à la recherche de fracture. On retrouve cependant une **discordance concernant le moment idéal de ce premier dépistage**.

Serio et al. [94] ainsi que Pundole et al. [114] préconisent que tous les patients soient évalués et traités dès qu'une anomalie est détectée mais ne donnent pas d'informations sur le moment opportun. Kulak et al. [115] recommandent une première évaluation avant l'allogreffe pour pouvoir dépister et sélectionner les patients avec une maladie osseuse préexistante. Ces patients pourraient bénéficier d'un traitement immédiat, ou être suivis de manière plus rapprochée. Tandis que d'autres auteurs proposent une première évaluation après l'allogreffe ; Le plus souvent à un an, sous réserve de facteurs de risques qui justifieraient une évaluation plus précoce voir avant l'allogreffe. C'est le cas notamment de Hautmann et al. [116], McClune et al. [117], la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) [84] ainsi que Majhail et al. [118] qui relatent les recommandations révisées en 2011, pour la prévention et la prise en charge des complications

des greffes des CSH (autogreffe et allogreffe) de la NIH. Enfin Carpenter et al. [119] qui exposent les recommandations révisées de la NIH pour les patients atteints de GVH chronique, proposent une évaluation dès le diagnostic de cette complication avec un suivi annuel.

Au cours de ces consultations dédiées à l'évaluation osseuse, la plupart des facteurs de risques d'ostéoporose, de chute et de fracture ont été recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique, mais peu de dosages de la vitamine D ont été demandés (27,3%) en dépit d'un taux important de manque d'information (63,3%). Nous pouvons supposer que l'absence d'exploration complémentaire de notre part, provient de l'idée que ces patients ont déjà un bilan exhaustif ainsi qu'un suivi très régulier au Centre Henri Becquerel. Concernant les apports calciques on observait un manque de données (20,5%) et parmi les patients dont nous disposons du résultat du questionnaire calcique, on retrouvait une forte proportion d'insuffisance d'apports. Malgré ces informations notre taux de supplémentation pharmacologique était faible. Notre faible intervention thérapeutique peut être expliquée par le fait qu'habituellement nous privilégions de majorer les apports calciques alimentaires. Cependant cette attitude reste à redéfinir devant une insuffisance d'apport toujours importante à 12 mois de 71%. Ces résultats confirment l'importance d'un dépistage et d'une supplémentation plus précoce si besoin.

Pour les patients allogreffés, la littérature semble mettre en avant le dépistage et le traitement dans la mesure du possible des différents facteurs de risque classiques [68]. La supplémentation vitamino-calcique est préconisée pour tous les patients sous réserve de l'évaluation initiale, même si cela ne suffit pas à prévenir la perte osseuse [120]. Ces données sont en accord avec les recommandations faites par la société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [84]. Enfin suite à la constatation d'une insuffisance ovarienne très fréquente après l'allogreffe de CSH, Guida et al. [121], proposent une évaluation spécifique par les gynécologues avant et à 6 mois de la greffe, afin de discuter du THM. Hautmann et al. [116] une évaluation endocrinienne, si une cause d'ostéoporose secondaire était suspectée.

L'introduction d'un traitement ostéoprotecteur chez les patients allogreffés n'était pas systématique. Dans notre étude nous n'avons pas pu apprécier les variables strictes significativement associées à la prise de décision thérapeutique. Avant l'allogreffe 1 patient avait une ostéoporose densitométrique et 20 une ostéopénie, versus 7 et 17 respectivement à 1 an avec 6 patients toujours sous corticoïdes. Or seulement 5 patients avaient eu la prescription d'un bisphosphonate avant l'allogreffe, et 3 à un an. Ainsi dans notre étude, les résultats de la DMO ne fournissaient pas de seuil d'intervention thérapeutique strict, les résultats de la DXA n'étaient qu'un facteur pris en compte dans la décision thérapeutique. On observait également une discordance entre l'instauration de traitement ostéoprotecteur et le score FRAX® ajusté ou non au TBS, mettant en évidence l'importance de l'évaluation individuelle, et les nombreux facteurs pris en compte. Après discussions avec les rhumatologues, avant l'allogreffe c'est surtout l'âge, la densité minérale osseuse initiale et les facteurs de risques qui influencent la décision. Tandis qu'à un an c'était surtout l'évolution densitométrique, l'historique de la prise des corticoïdes et la durée prévue. L'évaluation de la nécessité de traitement reste avant tout individuelle, reflétée par un accord inter observateur non parfait, mais très correct.

Malgré le peu de traitement prescrit, l'observance était faible. En effet un seul patient parmi les 5 à qui nous avons conseillé un bisphosphonate a reçu le traitement et un patient a eu un bisphosphonate initié au CH Becquerel. Cependant un biais de mesure et de mémorisation n'a pu être écarté, et nous avons pu omettre l'observance de ce traitement. L'ostéoporose étant asymptomatique en l'absence de fracture, on peut supposer que la prévention de celle-ci peut parfois passer au second plan chez des patients aux lourds comorbidités en cours de traitement pour leur hémopathie.

Dans la littérature on observe une divergence en ce qui concerne le moment opportun ainsi que la population cible devant bénéficier de traitement. La SFGM-TC rapporte qu'il n'existe pas de recommandation dans cette situation précise. Pour certains auteurs tels que Stein et al. [64] ou Tauchmanovà et al. [51], il devrait être instauré à tous les patients et ce de manière indépendante des résultats de la DXA avant ou au moment de l'allogreffe. Les bisphosphonates ayant un effet rémanent, ils pourraient prévenir l'augmentation de la résorption essentiellement observée la 1^{ère} année. Néanmoins, on ne peut omettre l'apparition de iatrogénie chez ces patients ayant une polymédication. Pour d'autres auteurs tels que Hautmann et al. [116] et McClune et al. [117], l'instauration de traitement devrait dépendre d'une évaluation individuelle reposant sur les facteurs de risque et le T-score. Il ne devrait pas être systématique sachant qu'une récupération est fréquente après la phase initiale. Les recommandations de la NIH révisées en 2011 [118] préconisent ainsi l'instauration d'un bisphosphonate en complément de la supplémentation vitamino-calcique seulement pour les patients à risque élevé de perte osseuse (ostéopénie ou une ostéoporose avérée, des signes de perte de densité minérale osseuse progressive et des facteurs de risques élevés de perte osseuse).

En 2014, les recommandations de la NIH ont à nouveau été révisées mais cette fois ci pour les patients atteints de GVH chronique [119]. Pour cette catégorie de patients, les mesures générales restent d'actualité et le traitement anti résorptif devrait être envisagé pour les patients sous glucocorticoïdes pendant plus de trois mois en particulier chez les sujets à risque élevé de fractures. Il s'agit en première intention du traitement hormonal chez les personnes déficientes et chez les femmes non ménopausées, ou les bisphosphonates. Chez les patients qui ne prennent pas de corticoïdes au long cours, l'indication de traitement reposerait sur le T-score ; celui-ci serait indiqué lorsqu'il est inférieur à -1,5 avec d'autres facteurs de risque. Les patients dont le T-score serait supérieur à -1,5 devraient être surveillés de près avec DXA au moins une fois par an pendant trois ans puis tous les deux à trois ans par la suite si stabilité. L'utilisation du FRAX® serait possible pour aider dans la décision thérapeutique même s'il n'est pas validé pour ce type de population.

Dans notre étude, les bisphosphonates étaient le traitement ostéoprotecteur de prédilection. Nous savons qu'ils sont efficaces dans la prévention de la perte osseuse cortico-induite. Ce sont les agents les plus évalués après allogreffe de CSH, bien que plusieurs points concernant leur utilisation n'aient pas encore été résolus (Tableau 14). D'après la méta-analyse de Pundole et al. [114] qui reposait sur 12 études avec 643 patients ; ils étaient prometteurs après allogreffe de CSH et permettaient une diminution moindre de la perte osseuse voir une augmentation de celle-ci, surtout au niveau du rachis lombaire, pour l'ESF les résultats étaient plus aléatoires. Néanmoins il n'y avait pas de différence à 2 ans entre l'apparition de fracture entre les patients traités et non traités. Actuellement les données sont

insuffisantes pour déterminer la durée optimale du traitement, suggérer la supériorité d'un agent spécifique, ou d'un schéma posologique sur un autre.

Les autres traitements tels que la calcitonine, le THM, la supplémentation vitamino calcique sont quant à eux insuffisants pour prévenir la perte osseuse (Tableau 14). Nous manquons d'informations sur l'efficacité de traitements tels que le raloxifène, dénosumab et tériparatide [116][122]. D'après Kulak et al. [115] ainsi que Majhail et al. [118], bien que le THM soit insuffisant, devant la constatation d'une insuffisance gonadique importante chez les femmes il resterait à discuter pour améliorer les symptômes chez les femmes déficientes en l'absence de contre-indication. Toutefois les rhumatologues n'ont pas l'habitude de la prescription de ce traitement. Enfin, il serait nécessaire d'éclaircir au cours de futures études l'efficacité anti fracturaire à long terme des bisphosphonates dans cette population.

Actuellement l'évaluation osseuse est recommandée pour tous les patients avant leur allogreffe à Rouen. Dans le cadre de notre filière de soins courants, il a été nécessaire de déterminer un délai standardisé concernant la date de réévaluation, celui-ci a été fixé à un an. Devant la variabilité de la perte osseuse après l'allogreffe, nous sommes partis du principe qu'avec une réévaluation à un an nous pourrions dépister rapidement les patients nécessitant un traitement, et ne pas sur-traiter les patients qui n'en n'ont pas besoin et qui ne présentent plus de facteur de risque. Notre taux de réévaluation à un an était élevé, si l'on ne prend pas en compte les patients décédés. Seulement 2 patients n'ont pas été revus.

Une réévaluation à 1 an est en accord avec Tauchmanovà et al. [51], qui préconisent également la réalisation de radiographies du rachis chez les patients traités ou non. Cependant ce choix temporel a certaines limites, sachant que la perte osseuse sous corticoïdes est extrêmement rapide. En effet, le patient qui a bénéficié d'une perfusion d'acide zolédronique a eu une aggravation importante de DMO (20,4% au col fémoral et 1,9% au rachis lombaire). Le traitement a été instauré 190 jours après la corticothérapie. D'après les recommandations françaises de l'ostéoporose cortico induite, l'instauration du traitement dépend de l'âge. Il n'est systématique qu'après 50 ans dès lors que la dose de corticoïdes est supérieure ou égale à 7,5mg d'équivalent prednisone prévue pour plus de 3 mois. Pour les patients âgés de moins de 50 ans l'évaluation est individuelle et le traitement est non systématique. En l'absence de traitement, une mesure annuelle de la DXA pendant les 2 premières années est recommandée [26].

Ainsi une réévaluation peut être parfois trop tardive pour discuter d'un traitement et il serait probablement préférable de rediscuter la mise en place d'un traitement de manière plus précoce pour certains patients. La fréquence de suivi devrait dépendre des facteurs de risques et ne pas être fixée de manière consensuelle. Ces constatations sont appuyées par la SFGM-TC pour qui le suivi après la première DXA est à discuter au cas par cas, tout en sachant que la première évaluation n'est pas forcément avant l'allogreffe [84]. Enfin les recommandations du NIH révisées en 2011 [118] proposaient une répétition de la DXA chez les patients présentant des anomalies initiales, des facteurs de risques, ou pour suivre la réponse au traitement.

De nombreuses questions restent donc en suspens concernant la meilleure prise en charge de ces patients tels que le moment idéal de dépistage, la population devant bénéficier d'un

traitement spécifique, le meilleur traitement, la dose optimale, le moment et la fréquence d'administration, la durée, l'effet des traitements dans cette population sur la prévention des fractures et la rentabilité d'une telle approche.

Ainsi la situation après allogreffe de CSH n'est pas claire, la perte osseuse est variable d'une étude à l'autre et les facteurs de risques hétérogènes. Un suivi à long terme est absolument nécessaire pour évaluer le risque de fracture.

Notre étude a permis de réaliser un état des lieux de l'évaluation et de l'évolution osseuse des patients qui bénéficient d'allogreffe de CSH permettant de déterminer les forces et les faiblesses de notre filière dans une étude « vraie vie ». L'objectif final était ainsi de rechercher des pistes d'amélioration :

- Pour les patients n'ayant pas eu de consultation pré greffe, une évaluation dès que possible après l'allogreffe pourrait être discutée, d'autant que des créneaux de consultation leurs sont dédiés permettant un court délai.
- Améliorer le dépistage et la supplémentation vitamino calcique.
- Il serait intéressant d'insister auprès des patients sur l'éducation et l'information sur le risque inhérent aux fractures permettant de renforcer l'adhésion thérapeutique.
- Améliorer notre dialogue avec les hématologues pour discuter d'une réévaluation ou introduction de traitement ostéoprotecteur plus précoce en présence de facteur de risque.
- La fréquence de suivi devrait dépendre des facteurs de risques et ne pas être fixée de manière consensuelle.
- Élaborer un algorithme aidant à la prise de décision thérapeutique.
- Réalisation d'une VFA systématique avec la mesure de la densitométrie osseuse, ou des radiographies en fonction de la perte de taille.

Une autre force de notre travail réside dans le fait, qu'à notre connaissance c'est une des rares études connues pour évaluer l'évolution du TBS après allogreffe de CSH. Malgré une perte quasi insignifiante du TBS à un an après l'allogreffe de CSH, il pourrait être intéressant de poursuivre les investigations et de faire des études avec de plus grands effectifs et de plus longue durée pour connaître le réel impact de l'allogreffe sur le TBS et son rôle prédictif dans l'apparition de fracture. Il serait intéressant de savoir si le TBS peut être un outil clinique attrayant pouvant être utilisé dans notre pratique clinique.

Cette étude comporte plusieurs faiblesses. La principale est le faible effectif entraînant une perte de puissance de notre étude. Ceci a probablement contribué à l'absence de significativité de certains résultats. L'absence de modèle multivarié a également renforcé cette absence de significativité. De plus il s'agit d'une population très hétérogène rendant la comparaison avec les autres études difficile. Nos résultats sont donc à prendre avec précaution et une étude sur un plus grand effectif serait nécessaire.

Le caractère rétrospectif du recueil de C1 a entraîné un biais de sélection et de recrutement et a entraîné un manque de données. Devant les patients qui échappent à notre filière, notre population était moins représentative. Enfin certaines informations ont pu être omises à l'examen des dossiers pouvant entraîner un biais de mesure.

Le choix de notre critère de jugement principal pourrait être critiqué. Il s'agissait du pourcentage de variation de la densitométrie osseuse et non l'apparition de fracture ; conséquence clinique de l'ostéoporose. Avec une réévaluation à seulement un an nous n'avons pas pu choisir ce critère. Il serait intéressant de poursuivre le suivi de cette population pour déterminer l'impact fracturaire et évaluer l'efficacité au long cours de notre prise en charge.

CONCLUSION

Les progrès dans les techniques d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et les soins de support ont considérablement augmenté le nombre de survivants à long terme. Cela a conduit à une majoration du nombre de patients souffrant d'effets tardifs de l'allogreffe.

Nous avons mis en évidence une aggravation de la densité minérale osseuse chez la majorité des patients à un an de l'allogreffe, avec une atteinte préférentielle du col du fémur. Tandis que la variation du TBS était minime. Dans notre étude, peu de facteurs étaient corrélés à l'aggravation de la densité minérale osseuse, probablement à cause du manque de puissance. Mais il est actuellement connu que la pathogenèse de la perte osseuse après allogreffe est multifactorielle et survient suite à une interaction complexe de facteurs pré-, per- et post-transplantation.

La prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose densitométrique était de 47% et 2% avant l'allogreffe ; alors qu'elle était de 50% et 21% à un an et seulement 29% avaient une densitométrie normale. Bien que de nombreuses études aient mis en évidence une récupération au moins partielle de la densité minérale osseuse au cours d'un suivi à long terme, cette population reste à risque de fragilité osseuse et donc potentiellement de fractures. La meilleure technique de prévention et la prise en charge curative de cette catégorie de patients demeurant incertaine, un bilan initial avec un suivi prolongé nous semble primordial. C'est dans ce contexte qu'une filière a été créée au CHU de Rouen.

Notre étude a mis en évidence une prise en charge diagnostique et une observance insuffisante. Néanmoins parmi les patients réévalués à un an, bien que la plupart aient présenté une aggravation, aucune fracture n'a été objectivée et il serait intéressant de poursuivre notre étude avec l'objectif d'évaluer l'impact fracturaire de notre filière à long terme. De nombreuses pistes d'amélioration ont également pu être évoquées et il serait intéressant de les mettre en place et de pouvoir les évaluer.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : Schématisation du processus de remodelage osseux
- Figure 2 : Équilibre RANKL/OPG
- Figure 3 : Variation de la masse osseuse avec l'âge
- Figure 4 : Pathogénie de l'ostéoporose
- Figure 5 : Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France
- Figure 6 : Exemple de résultats de trabéculométrie fourni par l'outil TBS
- Figure 7 : Répartition des indications des allogreffes en 2016 en France
- Figure 8 : Étape de l'allogreffe
- Figure 9 : Répartition des gènes du CMH sur le chromosome 6
- Figure 10 : Principaux facteurs influençant le remodelage osseux après la greffe
A Facteurs systémiques et locaux qui influencent le compartiment stromal
B Principaux facteurs systémiques et locaux qui contrôlent le remodelage osseux
- Figure 11 : Physiopathologie des glucocorticoïdes
- Figure 12 : Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique
- Figure 13 : Indication traitement anti ostéoporotique pour l'ostéoporose cortico-induite
- Figure 14 : Schéma de l'étude
- Figure 15 : Diagramme de flux des patients
- Figure 16 : Expression des résultats des différents groupes étudiés
- Figure 17 : Motifs d'allogreffe des 44 patients des patients vus à C1
- Figure 18 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le T-score au rachis lombaire et au col fémoral à C1
- Figure 19 : Indication thérapeutique selon les résultats du score FRAX® à C1
- Figure 20 : Répartition de l'intervention thérapeutique à C1
- Figure 21 : Classification Glucksberg des GVH aiguës du groupe C2
- Figure 22 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le T-score au rachis lombaire et au col fémoral à C2
- Figure 23 : Indication thérapeutique selon les résultats du score FRAX® à C2
- Figure 24 : Répartition de l'intervention thérapeutique à C2
- Figure 25 : Observance des traitements proposés à C1
- Figure 26 : Évaluation osseuse avant l'allogreffe de CSH en France

TABLE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Facteurs de régulation des ostéoblastes et des ostéoclastes
- Tableau 2 : Étiologies des ostéoporoses
- Tableau 3 : Facteurs de risque de chute
- Tableau 4 : Facteurs de risques de fracture (en dehors d'une DMO basse)
- Tableau 5 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS
- Tableau 6 : Indications remboursées en France de la DXA
- Tableau 7 : Évolution du nombre de greffes de CSH
- Tableau 8 : Activité d'allogreffes de CSH par type de donneur et origine du greffon en 2016
- Tableau 9 : Caractère aigu ou chronique de la maladie du greffon contre l'hôte selon la conférence de consensus du NIH
- Tableau 10 : Stade de sévérité de la GVH aiguë par organe (Glucksberg)
- Tableau 11 : Grade de sévérité de la GVH (Glucksberg)
- Tableau 12 : Mécanisme de perte osseuse après allogreffe
- Tableau 13 : Apports calciques conseillés pour la population française (mg/j)
- Tableau 14 : Effets des traitements sur la perte osseuse après allogreffe de CSH
- Tableau 15 : Motifs d'allogreffe des sous-groupes C1A et C1B des 44 patients vus à C1.
- Tableau 16 : Nombre de lignée de chimiothérapie avant l'allogreffe à C1
- Tableau 17 : Type de conditionnement
- Tableau 18 : Caractéristiques du greffon
- Tableau 19 : Prophylaxie de la GVH
- Tableau 20 : Caractéristiques démographiques à C1
- Tableau 21 : Principaux facteurs de risques d'ostéoporose, de chute et de fracture à C1
- Tableau 22 : Données biologiques des patients vus à C1
- Tableau 23 : Caractéristiques densitométriques des patients vus à C1
- Tableau 24 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le site de mesure à C1
- Tableau 25 : Résultat du TBS à C1
- Tableau 26 : Accord inter-observateur à C1
- Tableau 27 : Classification des GVH du groupe C2
- Tableau 28 : Caractéristiques des patients ayant reçu des corticoïdes à C2
- Tableau 29 : Données biologiques des patients vus à C2
- Tableau 30 : Caractéristiques densitométriques des 34 patients vu à C2
- Tableau 31 : Répartition de l'ostéoporose densitométrique selon le site de mesure à C2
- Tableau 32 : Résultat du TBS à C2
- Tableau 33 : Accord inter-observateur à C2
- Tableau 34 : Comparaison des résultats de la DMO entre C1 et C2 des 34 patients
- Tableau 35 : Caractéristiques démographiques associées à l'aggravation osseuse
- Tableau 36 : Caractéristiques de l'allogreffe associées à l'aggravation osseuse
- Tableau 37 : Caractéristiques des traitements préventifs de la GVH associées à l'aggravation osseuse
- Tableau 38 : Caractéristiques rechute, durée d'hospitalisation, DLI associées à l'aggravation osseuse
- Tableau 39 : Caractéristiques de la GVH associées à l'aggravation osseuse
- Tableau 40 : Caractéristiques de la corticothérapie associées à l'aggravation osseuse
- Tableau 41 : Récapitulatif des études avec l'évolution de la DMO et les facteurs de risques identifiés

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Outils d'évaluation de la sévérité de la GVH chronique selon le consensus NIH

Annexe 2 : Traitement de l'ostéoporose

Annexe 3 : Cahier d'observation COSMOS

Annexe 4 : Lignes directrices pour le dépistage, la prévention et le traitement de l'ostéoporose après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte selon McClune et al.

Annexe 5 : Algorithme de gestion pour les patients subissant une allogreffe de CSH selon l'opinion d'un expert. Kendler et al.

[Annexe 1 : Outils d'évaluation de la sévérité de la GVH chronique selon le consensus NIH \[43\]](#)

Score GVHc, critères NIH 2014				
NOM :		PRENOM :		
DDN : / / .		EXAMINATEUR :		
Date de l'Examen : / /				
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Score KPS/ECOG :	<input type="checkbox"/> Asymptomatique. Activité normale (ECOG 0/KPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique lors d'effort (ECOG 1/KPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique Alitement <50% (ECOG 2/KPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique Alitement >50% (ECOG 3-4 KPS < 60%)
Atteinte cutanée :				
Surface corporelle (SC)	<input type="checkbox"/> Pas de lésion	<input type="checkbox"/> 1-18% de SC	<input type="checkbox"/> 19-50% de SC	<input type="checkbox"/> > 50% de SC
Lésions cutanées à prendre en compte :				
<input type="checkbox"/> Erythème/rash maculopapuleux				
<input type="checkbox"/> Lichen plan				
<input type="checkbox"/> Sclérose				
<input type="checkbox"/> Lésion papulosquameuse ou ichtyosique				
<input type="checkbox"/> Kératose pilaire				
Sclérose cutanée	<input type="checkbox"/> Pas de sclérose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sclérose superficielle	<input type="checkbox"/> Sclérose profonde
<input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____				<input type="checkbox"/> Rigide
				<input type="checkbox"/> Limitation articulaire
				<input type="checkbox"/> Ulcération
Autres lésions cutanées (non prise en compte par le score cutané SC)				
<input type="checkbox"/> Hyperpigmentation				
<input type="checkbox"/> Hypopigmentation				
<input type="checkbox"/> Poikilidermie				
<input type="checkbox"/> Prurit généralisé ou sévère				
<input type="checkbox"/> Alopécie				
<input type="checkbox"/> Lésion unguéale				
Atteinte buccale :	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Atteinte légère sans retentissement	<input type="checkbox"/> Atteinte modérée avec limitation partielle de l'alimentation	<input type="checkbox"/> Atteinte sévère avec retentissement majeur sur l'alimentation
Lichen plan :				
<input type="checkbox"/> Oui				
<input type="checkbox"/> Non				
<input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<p>Atteinte oculaire :</p> <p>Kératoconjonctivite sèche (KCS) objectivée par l'ophtalmo :</p> <p><input type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p><input type="checkbox"/> Non réalisé</p> <p><input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire légère sans retentissement sur les activités quotidiennes (larmes artificielles $\leq 3/j$)	<input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire modérée avec retentissement partiel sur les activités quotidiennes (larmes artificielles $> 3/j$ ou bouchons lacrymaux) sans baisse de l'acuité visuelle liée à une KCS	<input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire sévère avec retentissement majeur sur les activités quotidiennes ou baisse de l'acuité visuelle liée à une KCS
<p>Atteinte digestive :</p> <p>Symptômes digestifs à prendre en compte :</p> <p><input type="checkbox"/> Spasme œsophagien</p> <p><input type="checkbox"/> Dysphagie</p> <p><input type="checkbox"/> Nausée</p> <p><input type="checkbox"/> Anorexie</p> <p><input type="checkbox"/> Vomissement</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrhée</p> <p><input type="checkbox"/> Perte de poids $>5\%$</p> <p><input type="checkbox"/> Fausse route</p> <p><input type="checkbox"/> Autre symptôme digestif non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Symptôme présent sans perte de poids significative ($<5\%$ du poids de référence)	<input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids légère à modérée (5-15%) OU diarrhée modérée sans retentissement sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids significative $>15\%$, nécessitant une assistance nutritionnelle OU dilatation œsophagienne OU diarrhée sévère invalidante
<p>Atteinte Hépatique :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale et ALAT et Phos Alc $<3N$	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale avec ALAT $> 3-5N$ ou Phos Alc $>3N$	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale augmentée mais $< 30 \text{ mg/l}$ ou ALAT $>5N$	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale $>30\text{mg/l}$

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Atteinte génitale : <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Non examinée Activité sexuelle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Lésions génitales à prendre en compte : <input type="checkbox"/> Lichen plan <input type="checkbox"/> Lichen scléreux <input type="checkbox"/> Rétrécissement vaginal <input type="checkbox"/> Atrophie clitoridienne ou labiale <input type="checkbox"/> Erosion <input type="checkbox"/> Fissure <input type="checkbox"/> Ulcère <input type="checkbox"/> Phimosis <input type="checkbox"/> Sténose / rétrécissement urétral <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptômes	<input type="checkbox"/> Signe léger	<input type="checkbox"/> Signe modéré, examen gynécologique inconfortable	<input type="checkbox"/> Signes sévères

Score de sévérité de l'appareil génital féminin :

1. Léger : érythème vulvaire, lichen plan, vulvaire ou lichen scléreux vulvaire
2. Modéré : érosion inflammatoire de la muqueuse vulvaire, fissures
3. Sévère : fusion labiale, atrophie clitoridienne, adhésion fibreuse vaginale, bande fibreuse circonférentielle vaginale, synéchie, lésion scléreuse, sténose vaginale

Score de sévérité de l'appareil génital masculin :

1. Légère : lichen plan
2. Modéré : érythème, lichen scléreux
3. Sévère : phimosis, sténose urétrale

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Atteinte pulmonaire Score VEMS : <input type="checkbox"/> EFR non réalisées <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme <input type="checkbox"/> VEMS ≥80%	<input type="checkbox"/> Symptômes légers (dyspnée d'effort après avoir monté un étage) <input type="checkbox"/> VEMS 60-79%	<input type="checkbox"/> Symptômes modérés (dyspnée d'effort après marche sur terrain plat) <input type="checkbox"/> VEMS 40-59%	<input type="checkbox"/> Symptômes sévères (dyspnée de repos) <input type="checkbox"/> VEMS ≤39%
Atteinte musculo-tendineuse : Score d'amplitude articulaire (voir Fig 1) Epaule (1-7) : Coude (1-7) : Poignet (1-7) : Cheville (1-4) : <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Tension musculaire modérée des bras ou des jambes, amplitude articulaire normale ou légèrement diminuée sans retentissement sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Tension musculaire des bras ou des jambes ou contracture articulaire, fasciite, diminution modérée des amplitudes articulaires avec retentissement modéré sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Contracture avec limitation significative des amplitudes articulaires et limitation des activités quotidiennes (habillage...)
Appréciation globale de la sévérité de la GVH (opinion de l'examineur)	<input type="checkbox"/> Pas de GVH	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère

Autres manifestations reliées à une GVH chronique, évaluation en fonction de l'impact fonctionnel (Pas de symptôme 0, légère 1, modérée 2, sévère 3)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ascite : _____ | <input type="checkbox"/> Sd Myasthénique : _____ | <input type="checkbox"/> Eosinophilie > 500/mm ³ : _____ |
| <input type="checkbox"/> épanchement péricardique : _____ | <input type="checkbox"/> Neuropathie périphérique : _____ | <input type="checkbox"/> Plaquettes < 100 000/mm ³ : _____ |
| <input type="checkbox"/> épanchement pleural : _____ | <input type="checkbox"/> Polymyosite : _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : _____ |
| <input type="checkbox"/> Sd néphrotique : _____ | <input type="checkbox"/> Perte de poids > 5% sans atteinte digestive : _____ | |

Annexe 2 : Traitement de l'ostéoporose

(Sources : Dictionnaire Vidal® ; Avis de la commission de la transparence de la HAS, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [19])

<u>Classe thérapeutique</u>	<u>DCI</u> <u>Nom(s) de la spécialité</u> <u>Posologie</u> <u>Mode d'administration</u> <u>Remarques</u>	<u>Mode d'action</u> <u>AMM pour</u> <u>l'ostéoporose</u>	<u>Principales contre-indications</u>	<u>Principaux effets secondaires</u>
<u>Bisphosphonates</u>	<p><u>Acide alendronique</u> : Fosamax® 10mg/jours PO 70mg/semaine PO Forme combinée avec vitamine D3 Fosavance® Adroavance®</p> <p><u>Acide risédronique</u> : Actonel® 5mg/jours PO 35mg/semaine PO 75 mg, 2 jours consécutifs par mois PO Forme associée avec calcium-vitamine D3 : Actonelcombi®</p> <p><u>Acide zolédronique</u> : Aclasta® 5mg/an IV</p>	<p><u>Inhibe la résorption osseuse</u></p> <p>- Traitement et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.</p> <p>- Traitement de l'ostéoporose masculine</p> <p>- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale à des doses ≥ 7,5 mg / jour d'équivalent prednisonne</p> <p>(Différents intitulés d'AMM selon les dosages et DCI)</p>	<p><u>Pour tous</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère (DFG < 35 ml/min et <30ml/min pour acide risédronique). - Hypocalcémie. - Grossesse et allaitement. - Hypersensibilité à l'un des composants. - Certaines maladies métaboliques héréditaires <p><u>+ Formes orales</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladies de l'œsophage qui retardent le transit œsophagien. - Incapacité de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes. 	<p><u>- Effets secondaires fréquents</u> :</p> <p>Troubles digestifs, Régurgitations acides, dysphagie, œsophagite... Douleurs ostéo-articulaires ou musculaires, crampes musculaires, céphalée, hypocalcémie et hypophosphorémie modérées et transitoires, réactions cutanées allergiques</p> <p><u>- Effets secondaires graves</u> :</p> <p>Ulcérations oro-pharyngées et œsophagiennes, sténoses œsophagiennes, ulcères gastro-duodénaux, fibrillations auriculaires, ostéonécroses de la mâchoire, fractures atypiques du fémur</p> <p><u>+ Acide zolédronique</u> Fièvre, syndrome pseudo-grippal, arthralgies, myalgies, asthénie (notamment les 3 premiers jours suivants l'administration, notamment la première administration).</p>
<u>Modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes</u>	<p><u>Raloxifène</u> : Evista® Optruma® 60mg/j PO</p>	<p><u>Inhibe la résorption osseuse</u></p> <p>- Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min). - Insuffisance hépatique - Maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle - Facteurs de risque cardiovasculaire - Cancer de l'endomètre et saignement génital inexplicé - Femme en âge de procréer. - Hypersensibilité à l'un des composants. - Certaines maladies métaboliques héréditaires 	<p><u>- Effets secondaires fréquents</u> :</p> <p>Vasodilatation (bouffées de chaleur), surtout en début de traitement, crampes dans les jambes, œdèmes périphériques, thrombopénie modérée, syndrome pseudo-grippal.</p> <p><u>- Effets secondaires graves</u> :</p> <p>Accidents thrombo-emboliques veineux, accidents vasculaires cérébraux.</p>
<u>Anticorps monoclonaux anti RANKL</u>	<p><u>Dénosumab</u> : Prolia® 60mg/SC tous les 6 mois En 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphonates</p>	<p><u>Inhibe la résorption osseuse</u></p> <p>- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et masculine</p> <p>- Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fracture.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypocalcémie. - Hypersensibilité à l'un des composants. 	<p><u>- Effets secondaires fréquents</u> :</p> <p>Infection urinaires, infection des voies aériennes supérieures, constipation, douleurs des membres, éruption cutanée.</p> <p><u>- Effets secondaires graves</u> :</p> <p>Cellulite infectieuse, diverticulite, ostéonécrose de la mâchoire, fracture atypique du fémur, hypocalcémie sévère symptomatique, cataracte.</p>

<p>Analogues de la PTH</p>	<p><u>Tériparatide :</u> Forsteo[®] 20 µg/jours pendant 18 mois SC</p> <p>Médicament d'exception Remboursement si au moins deux fractures vertébrales</p>	<p>Augmente la formation osseuse</p> <p>- Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose masculine. (Fractures vertébrales)</p> <p>- Traitement de l'ostéoporose cortisonique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min). - Hypercalcémie. - Maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique (dont hyperparathyroïdie, maladie de Paget). - Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines. - Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant - Tumeurs osseuses malignes primitives ou secondaires. - Grossesse et allaitement. - Hypersensibilité à l'un des composants. 	<p>- Effets secondaires fréquents : Douleurs dans les membres, crampes, nausées, vomissements, céphalées, sensations vertigineuses, palpitations, douleur thoracique, dyspnée, hypotension orthostatique transitoire, anémie, asthénie, hyperuricémie asymptomatique.</p> <p>- Effets secondaires graves : Risque potentiel d'ostéosarcome</p>
-----------------------------------	--	--	--	--

CAHIER D'OBSERVATION COSMOS



Adresse :

Tel :

MT :

MS :

Date de consultation :

Initiales du médecin consultant :

Motif de consultation :

- Ménopause
- Ostéopénie
- Ostéoporose sans fracture
- Ostéoporose fracturaire
- Transplantation
- Autre

Antécédents :

I) Personnels :

1) Rhumatologiques :

Fractures

Autres

2) Gynécologiques :

Grossesses

Ménopause

Seins

Autres

3) Autres

Accidents thrombo-emboliques

Digestifs

Autres :

II) Familiaux :

- 1) Ostéoporose Parents du 1^{er} degré
 Frères & sœurs

2) Autres :

III) Mode de vie :

Profession :

Situation familiale :

Enfants :

Sports :

Tabac : non oui (PA=) en cours sévéré
Alcool (> 5 verres/j) : non oui en cours sévéré

Apports calciques/j :

Facteurs de risque de fracture :

- Indépendants de la DMO :
 - Age +++
 - ATCD personnel de fracture
 - Corticothérapie ancienne ou actuelle
 - ATCD fracture ESF parents 1^{er} degré
 - Acuité visuelle
 - IMC < 19 kg/m²
 - Tr neuro-muscul et squelettiques
 - Tabagisme
 - Mauvais état de santé (> 3 maladies chroniques)
 - Hyperthyroïdie
 - PR
 - Cancer du sein
 - Marqueurs de la résorption
- Liés à la DMO:
 - Ménopause précoce
 - Aménorrhée primaire ou secondaire
 - Immobilisation prolongée
 - Carence vitamino-calcique

Traitement (actuel ou antérieur)

- Corticothérapie
- THS
- H thyroïdiennes

- Ca + vit D
- Bisphosphonate
- Raloxifène
- Strontium
- Parathormone

- Autres :

Anamnèse

Examen physique

Taille :

Poids :

IMC :

Examens biologiques

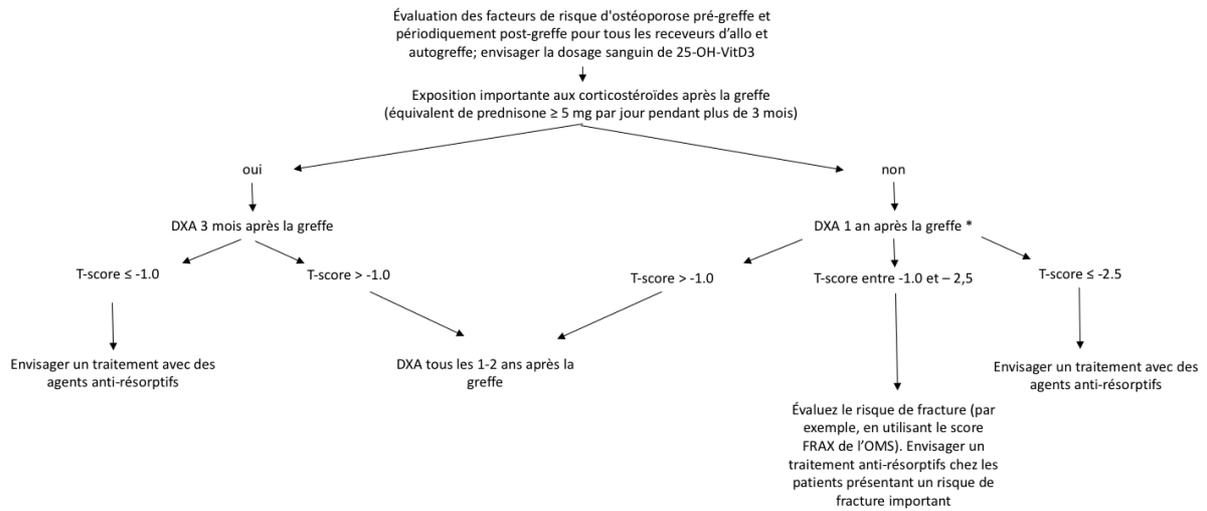
VS: CRP: NFS plaq:
Ca: Ph: Ph alc: Créatinine:
Calciurie 24h: Crosslaps: Ostase:
Electr. protides: TGO(ALAT): TGP(ASAT): γ GT:
PTH: TSH: 25 OH D3: 1-25 OH D3:
FSH: LH: Testostérone: Cortisolémie:
Fer: Ferritine: AATransglutaminase:

Imagerie

DXA

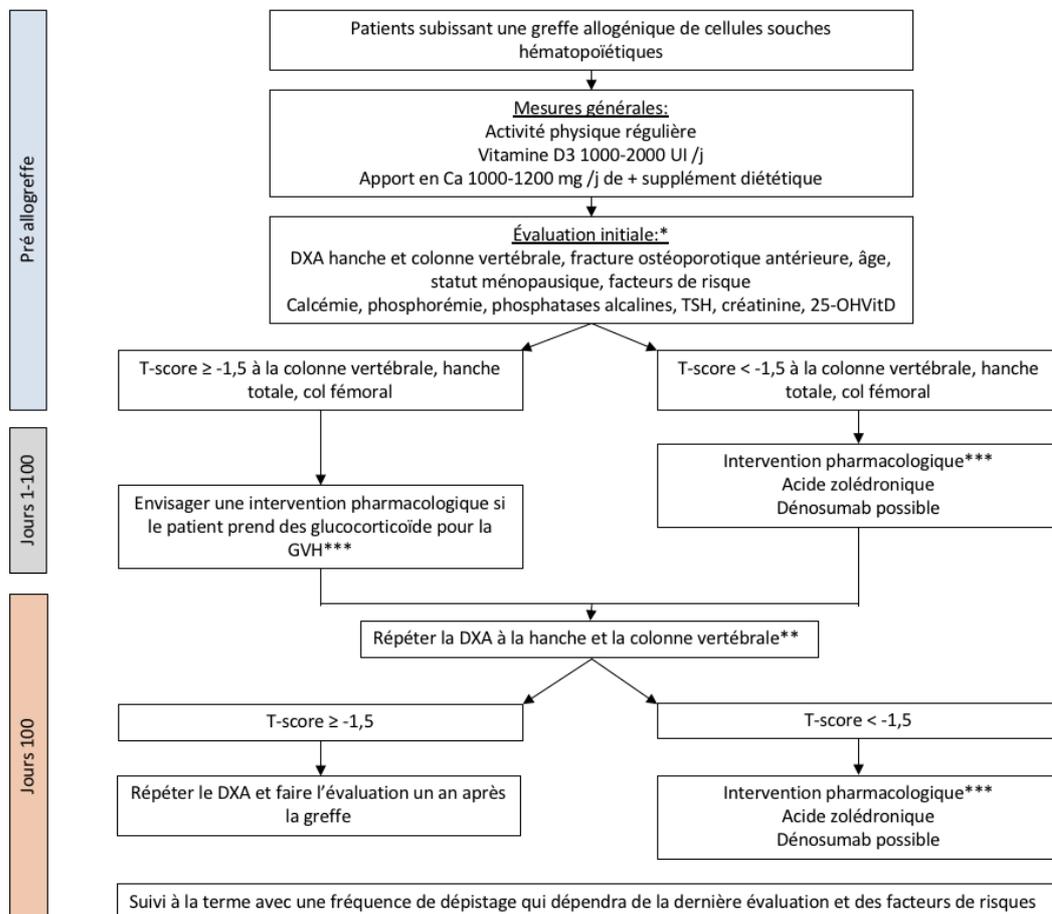
Date:	<input type="checkbox"/> normale	<input type="checkbox"/> ostéopénie	<input type="checkbox"/> ostéoporose
Date:	<input type="checkbox"/> normale	<input type="checkbox"/> ostéopénie	<input type="checkbox"/> ostéoporose
Date:	<input type="checkbox"/> normale	<input type="checkbox"/> ostéopénie	<input type="checkbox"/> ostéoporose
Date:	<input type="checkbox"/> normale	<input type="checkbox"/> ostéopénie	<input type="checkbox"/> ostéoporose
Date:	<input type="checkbox"/> normale	<input type="checkbox"/> ostéopénie	<input type="checkbox"/> ostéoporose

Annexe 4 : Lignes directrices pour le dépistage, la prévention et le traitement de l'ostéoporose après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte selon McClune et al. [66].



* Les patients à haut risque d'ostéoporose sur la base d'une évaluation des facteurs de risque avant la greffe peuvent nécessiter un dépistage plus précoce. En plus du T-score, le Z-score doit également être pris en compte chez les patients de moins de 50 ans.

Annexe 5 : Algorithme de gestion pour les patients subissant une allogreffe de CSH selon l'opinion d'un expert. Kendler et al. [55]



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Audran M, Insalaco P, Legrand E. Ostéoporoses secondaires. Définitions et conduite diagnostique. *Rev Rhum* 2001;68:669–77.
- [2] Shuler FD, Conjeski J, Kendall D, Salava J. Understanding the burden of osteoporosis and use of the World Health Organization FRAX. *Orthopedics* 2012;35:798–805.
- [3] Funck-Brentano T, Orcel P. Ostéoporose. EMC - AKOS 2010:1–12.
- [4] Curran D, Maravic M, Kiefer P, Tochon V, Fardellone P. Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France: a literature review. *Joint Bone Spine* 2010;77:546–51.
- [5] Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2012;23:2735–48.
- [6] Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2018;85:428–40.
- [7] Legrand E, Bouvard B, Hoppé E, Audran M. Ostéoporoses : généralités, stratégie diagnostique. EMC - Appar Locomoteur 2012;7(2):1–5.
- [8] Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. *Rev Francoph Lab* 2012;2012:33–42.
- [9] Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2000;6:165–74.
- [10] Guillot X. Les différents types d'ostéoporose et leurs stratégies thérapeutiques. *Actual Pharm* 2015;54:18–22.
- [11] Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490–5.
- [12] Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165–76.
- [13] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–42.
- [14] Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2004;7:17–26.
- [15] Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2017;20:334–45.
- [16] Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16:403–10.
- [17] Briot K. Les apports de la DXA en dehors de la mesure de la densité minérale osseuse. *Rev Rhum* 2013;80:225–30.
- [18] Van Der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2001;12:630–8.
- [19] Haute Autorité de Santé. Les médicaments de l'ostéoporose. Disponible sur

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose#toc_6

- [20] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467–75.
- [21] Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115–21. d
- [22] Briot K. Ostéoporose : critères de diagnostic et de suivi. L’outil FRAX®. Scores radiologiques. *Rev Rhum Monogr* 2010;77:167–72.
- [23] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l’ostéoporose 2006. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_437005/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-la-has-publie-une-synthese-a-destination-des-professionnels-de-sante
- [24] Roux C, Briot K. Place actuelle de l’ostéodensitométrie. *Rev Rhum* 2016;83:264–6.
- [25] Couraud G, Souffir C, Gaigneux E, Kolta S, Roux C, Briot K. Adjusting FRAX® on TBS for identification of subjects at high risk of fractures. *Bone* 2017;101:214–8.
- [26] Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l’ostéoporose cortico-induite. *Rev Rhum* 2014;81:385–94.
- [27] Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:521–31.
- [28] Leslie WD, Shevroja E, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, et al. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2018;29:751–8.
- [29] Tbs in routine clinical practice: proposals of use. Disponible sur <https://www.roentgen-baden.at/home/wp-content/uploads/TBS%20in%20der%20klinische%20n%20Routine.pdf>
- [30] 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* 2015;78:216–24.
- [31] Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014;47:435–48.
- [32] Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. *EMC - Hématologie* 2010:1–19.
- [33] Forcade É, Meunier M, Carre M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Partie 1. *Hématologie* 2013;19:288–96.
- [34] Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Transfus Clin Biol* 2011;18:235–45.
- [35] Duléry R, Ménard A-L, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2018;24:1013–21.
- [36] Pautas C, Hicheri Y, Debbache K. Place de l’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes de l’adulte. *Rev Francoph Lab* 2007;2007:45–50.

- [37] Jouault H, Beaujean F. Cellules souches périphériques: une nouvelle approche des greffes de moelle osseuse. *Rev Fr Lab* 1998;1998:49–53.
- [38] Blaise D, Nguyen S, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. Greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haplo-identique : recommandations de la SFGM-TC (première partie). *Pathol Biol* 2014;62:180–4.
- [39] Nguyen S, Blaise D, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. Greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haploidentique : recommandations de la SFGM-TC (deuxième partie). *Pathol Biol* 2014;62:185–9.
- [40] Andréoli AL, Peffault de Latour R, Thépot S, Socié G. La maladie chronique du greffon contre l'hôte. *Hématologie* 2010;16:420–9.
- [41] Forcade E, Meunier M, Carre M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Partie 2. *Hématologie* 2013;19:342–7.
- [42] Menard A-L. Maladie de Greffon contre l'hôte (GVH) : clinique. *Hématologie* 2013;19:28–9.
- [43] Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrlisch P-S, et al. Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2017;104:S145–68.
- [44] Dubois V, Alizadeh M, Bourhis JH, Etancelin P, Farchi O, Ferrand C, et al. Étude du chimérisme après allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2017;104:S59–64.
- [45] Guillaume T, Porcheron S, Audat F, Bancillon N, Berceanu A, Charbonnier A, et al. Recommandations de la SFGM-TC concernant l'injection prophylactique, préemptive et curative des lymphocytes du donneur (DLI) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Pathol Biol* 2014;62:193–6.
- [46] Kulak CAM, Borba VZC, Kulak J, Custódio MR. Osteoporosis after transplantation. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:48–55.
- [47] Kulak CAM, Borba VZC, Kulak Júnior J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:143–9.
- [48] Chae YS, Kim JG, Moon JH, Kim SN, Lee SJ, Kim YJ, et al. Pilot study on the use of zoledronic acid to prevent bone loss in allo-SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:35–41.
- [49] Schulte CMS, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004;103:3635–43.
- [50] Anandi P, Jain NA, Tian X, Wu CO, Pophali PA, Koklanaris E, et al. Factors influencing the late phase of recovery after bone mineral density loss in allogeneic stem cell transplantation survivors. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1101–6.
- [51] Tauchmanová L, Colao A, Lombardi G, Rotoli B, Selleri C. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4536–45.
- [52] Buchs N, Helg C, Collao C, Chapuis B, Slosman D, Bonjour JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2001;12:880–6.
- [53] Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, Roy DM, Brown K, Paplham P, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:393–8.

- [54] Kerschán-Schindl K, Mitterbauer M, Füreder W, Kudlacek S, Grampp S, Bieglmayer C, et al. Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:491–6.
- [55] Kendler DL, Body JJ, Brandi ML, Broady R, Cannata-Andia J, Cannata-Ortiz MJ, et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2018;29:2597–610.
- [56] Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:1364–70.
- [57] McClune BL, Majhail NS. Osteoporosis after stem cell transplantation. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:305–10.
- [58] Song L, Xie X-B, Peng L-K, Yu S-J, Peng Y-T. Mechanism and Treatment Strategy of Osteoporosis after Transplantation. *Int J Endocrinol* 2015;2015:280164.
- [59] Kauppila M, Irjala K, Koskinen P, Pulkki K, Sonninen P, Viikari J, et al. Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:885–9.
- [60] Pacifici R. Osteoimmunology and its implications for transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2013;13:2245–54.
- [61] Lee WY, Kang MI, Oh ES, Oh KW, Han JH, Cha BY, et al. The role of cytokines in the changes in bone turnover following bone marrow transplantation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2002;13:62–8.
- [62] Baek KH, Kang MI. Biomarkers of bone and mineral metabolism following bone marrow transplantation. *Adv Clin Chem* 2009;49:99–120.
- [63] Baek KH, Oh KW, Lee WY, Tae HJ, Rhee EJ, Han JH, et al. Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism. *Bone* 2006;39:1352–60.
- [64] Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:937–963; viii.
- [65] Tauchmanová L, Serio B, Del Puente A, Risitano AM, Esposito A, De Rosa G, et al. Long-lasting bone damage detected by dual-energy x-ray absorptiometry, phalangeal osteosonogrammetry, and in vitro growth of marrow stromal cells after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5058–65.
- [66] McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1–9.
- [67] Lo A, Alloway RR. Strategies to reduce toxicities and improve outcomes in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2002;22:316–28.
- [68] Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1483–90.
- [69] Banfi A, Podestà M, Fazzuoli L, Sertoli MR, Venturini M, Santini G, et al. High-dose chemotherapy shows a dose-dependent toxicity to bone marrow osteoprogenitors: a mechanism for post-bone marrow transplantation osteopenia. *Cancer* 2001;92:2419–28.
- [70] Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. *N Engl J Med* 2011;365:62–70.
- [71] Ayoub G, Bardin T. Complications ostéoarticulaires des transplantations d'organe. *EMC - Appar Locomoteur* 2007:1–7.
- [72] Marcelli C. Ostéoporose cortisonique. *EMC - Appar Locomoteur* 2011:1–10.
- [73] Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced

osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2002;13:777–87.

[74] Torregrosa JV. Immunosuppression and bone loss after transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:3665–7.

[75] Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2003;14:617–30.

[76] Adler RA. Glucocorticoid-induced osteoporosis: management update. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:10–4.

[77] Välimäki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Laitinen K, et al. A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:355–61.

[78] Tauchmanová L, Selleri C, Esposito M, Di Somma C, Orio F, Bifulco G, et al. Beneficial treatment with risedronate in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2003;14:1013–9.

[79] Kananen K, Volin L, Laitinen K, Alftan H, Ruutu T, Välimäki MJ. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3877–85.

[80] Tauchmanová L, De Simone G, Musella T, Orio F, Ricci P, Nappi C, et al. Effects of various antireabsorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:81–8.

[81] Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, Schwarzer AP, Szer J, Bradstock K, et al. Pamidronate reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3835–43.

[82] Hari P, DeFor TE, Vesole DH, Bredeson CN, Burns LJ. Intermittent zoledronic Acid prevents bone loss in adults after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2013;19:1361–7.

[83] Lu H, Champlin RE, Popat U, Pundole X, Escalante CP, Wang X, et al. Ibandronate for the prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation for hematologic malignancies: a randomized-controlled trial. *BoneKEy Rep* 2016;5:843.

[84] Cornillon J, Vantuyghem M-C, Couturier MA, de Berranger E, François S, Hermete E, et al. Suivi et prise en charge des troubles endocriniens en post-greffe de cellules souches hématopoïétiques : insuffisance corticotrope et ostéoporose. *Pathol Biol* 2013;61:171–3.

[85] Fardellone P, Désaméricq G. Consommation des traitements antiostéoporotiques et incidence des fractures ostéoporotiques en France entre 2014 et 2016 : une prise en charge médicamenteuse insuffisante. *Rev Rhum* 2019;86:387–92.

[86] Yood RA, Andrade SE, Mazor KM, Fouayzi H, Chan W, Kahler K. Bone density consequences of initiation and compliance with therapy for osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1440–5.

[87] Os brisés, vies brisées : une feuille de route pour résoudre la crise des fractures de fragilité en France. Disponible sur http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_FRANCE_FR.pdf

[88] Huntjens KMB, van Geel TACM, van den Bergh JPW, van Helden S, Willems P, Winkens B, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:e29.

- [89] Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2000;11:344–53.
- [90] Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2001;7:257–64.
- [91] Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1999;14:342–50.
- [92] Lee W-Y, Baek K-H, Rhee E-J, Tae H-J, Oh K-W, Kang M-I, et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:89–94.
- [93] Petropoulou AD, Porcher R, Herr A-L, Devergie A, Brentano TF, Ribaud P, et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;89:1354–61.
- [94] Serio B, Pezzullo L, Fontana R, Annunziata S, Rosamilio R, Sessa M, et al. Accelerated bone mass senescence after hematopoietic stem cell transplantation. *Transl Med UniSa* 2013;5:7–13.
- [95] Lim Y, Baek KH, Kim H-J, Lee S, Lee JW, Kang M-I. Changes in trabecular bone score and bone mineral density following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone* 2019;124:40–6.
- [96] Bardin C. Chapitre 29 - Leucémies chroniques: Traitement de la leucémie myéloïde chronique. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, editor. *Pharm. Clin. Prat. En Oncol.*, Paris: Elsevier Masson; 2016, p. 247–266.e13.
- [97] Lee SJ, Seaborn T, Mao FJ, Massey SC, Luu NQ, Schubert MA, et al. Frequency of abnormal findings detected by comprehensive clinical evaluation at 1 year after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009;15:416–20.
- [98] Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2015;26:1773–80.
- [99] 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* 2016;27:39–48.
- [100] Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. *Bone* 2014;67:10–4.
- [101] Leib E, Winzenrieth R, Lamy O, Hans D. Comparing bone microarchitecture by trabecular bone score (TBS) in Caucasian American women with and without osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2014;95:201–8.
- [102] Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV, et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2014;25:2271–7.
- [103] Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2011;26:2762–9.
- [104] Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced

Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:2091–101.

[105] Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW, et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2007;13:517–20.

[106] Lin J-N, Chen H-J, Yang C-H, Lai C-H, Lin H-H, Chang C-S, et al. Risk of osteoporosis and pathologic fractures in cancer patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide retrospective cohort study. *Oncotarget* 2017;8:34811–9.

[107] Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018;61:7–16.

[108] Pundole X, Murphy WA, Ebede CC, Karim E, Manocha S, Don-Pedro D, et al. Fracture risk prediction using FRAX in patients following hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Osteoporos* 2018;13:38.

[109] Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998;65:275–8.

[110] Smallwood GA, Burns D, Fasola CG, Steiber AC, Heffron TG. Relationship between immunosuppression and osteoporosis in an outpatient liver transplant clinic. *Transplant Proc* 2005;37:1910–1.

[111] Ahmadpoor P, Reisi S, Makhdoomi K, Ghafari A, Sepehrvand N, Rahimi E. Osteoporosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:2820–2.

[112] Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, McCarthy PL, et al. Accelerated bone mineral density loss occurs with similar incidence and severity, but with different risk factors, after autologous versus allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2010;16:1130–7.

[113] Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2007;18:1319–28.

[114] Pundole X, Cheema HI, Petitto GS, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Lu H. Prevention and treatment of bone loss and fractures in patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:663–70.

[115] Kulak CAM, Borba VZC, Kulak Júnior J, Custódio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:484–92.

[116] Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J, et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2011;24:867–79.

[117] McClune B, Majhail NS, Flowers MED. Bone loss and avascular necrosis of bone after hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* 2012;49:59–65.

[118] Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. [Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation]. *Rinsho Ketsueki* 2014;55:607–32.

[119] Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers MED, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care

Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant 2015;21:1167–87.

[120] Kulak CAM, Borba VZC, Kulak Júnior J, Shane E. Transplantation osteoporosis. Arq Bras Endocrinol Amp Metabol 2006;50:783–92.

[121] Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. J Ovarian Res 2016;9:72.

[122] Tauchmanová L, Ricci P, Serio B, Lombardi G, Colao A, Rotoli B, et al. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:627–34.

LEXIQUE

CF	Col fémoral
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CsA	Ciclosporine
CSP	Cellules souches périphériques
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DLI	Injection de lymphocyte de donneur
DS	Déviation standard
DXA	Densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X
DMO	Densité minérale osseuse
ESF	Extrémité supérieur du fémur
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GC	Glucocorticoïdes
GVH	Maladie du greffon contre l'hôte
GVL	Greffon contre la leucémie
HAS	Haute autorité de santé
HLA	Antigènes des leucocytes humains
ICT	Irradiation corporelle totale
IMC	Indice de masse corporelle
MAC	Conditionnement myéloablatif
MMF	Mycophénolate mofétil
MO	Moelle osseuse
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPG	Ostéoprotégérine
PTH	Hormone parathyroïdienne /parathormone
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand
RIC	Conditionnement d'intensité réduite
RL	Rachis lombaire
SFGM-TC	Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
TBS	Trabecular Bone Score
THM	Traitement hormonal substitutif de la ménopause
VFA	Vertebral Fracture Assessment

RESUME

Introduction – Les progrès dans les techniques d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et les soins de support ont considérablement augmenté le nombre de survivants à long terme. Cela a conduit à une majoration du nombre de patients souffrant d'effets tardifs de l'allogreffe dont la fragilité osseuse d'origine multifactorielle.

Objectif – Déterminer l'évolution de la densité minérale osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X à un an, au sein d'une filière osseuse de patients avec une hémopathie traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, après analyse descriptive de notre population.

Méthode – Il s'agissait d'une étude descriptive de soins courants conduite dans deux centres hospitaliers de la région Normandie : le CHU de Rouen et le centre de lutte contre le cancer de Normandie – Rouen, le Centre Henri Becquerel entre 2016 et 2019. Les patients ont bénéficié d'une première évaluation rhumatologique avec absorptiométrie, suivie de leur allogreffe de cellules souches hématopoïétiques puis d'une deuxième évaluation à un an. Le critère de jugement principal était le pourcentage de variation de la densité minérale osseuse du rachis lombaire et du col fémoral à 12 mois après l'allogreffe par rapport à la valeur initiale.

Résultats – 44 patients ont été inclus à la première consultation, puis 34 patients ont été réévalués à la seconde. A un an, 27 patients (79,4%) ont présenté une aggravation de la densité minérale osseuse supérieure ou égale à 0,03g/cm² au rachis lombaire et/ou au col fémoral. La perte osseuse moyenne était de 7,78 ± 6,62 %, soit une perte de la densité moyenne de 0,066 ± 0,058 g/cm² au col fémoral (p<0,001). Au rachis lombaire la perte osseuse moyenne était de 2,34 ± 7,55 %, soit une perte de la densité moyenne de 0,028 ± 0,083 g/cm² (p=0,059). La perte moyenne de Trabecular Bone Score était de 0,018 ± 0,088 soit un pourcentage moyen de 1,02 ± 7,31% (p=0,25). La prévalence initiale de l'ostéopénie et de l'ostéoporose densitométrique était de 47% et 2% ; alors qu'elle était de 50% et 21% à la réévaluation. Les deux seuls facteurs retrouvés associés à une aggravation de la densitométrie, au col fémoral dans notre étude, était un délai court entre le diagnostic et l'allogreffe et une durée prolongée de traitement par mycophénolate mofétil ; mais il n'y avait pas d'association avec la maladie du greffon contre l'hôte ou la corticothérapie. A l'issue de la première consultation, 5 patients ont eu la prescription d'un bisphosphonate ; et à un an un seul patient a bénéficié de cette thérapeutique.

Conclusion – Les patients allogreffés présentent une fragilité osseuse accrue avant et après la greffe. Compte tenu que les meilleures techniques de prévention et de prise en charge demeurent incertaines, un bilan initial avec un suivi prolongé nous semble primordial.

Mots clés – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ostéoporose, densité minérale osseuse.