



HAL
open science

Intérêt du Trabecular Bone Score (TBS) dans l'évaluation du risque fracturaire de la maladie rénale chronique

Niels Brückmann

► **To cite this version:**

Niels Brückmann. Intérêt du Trabecular Bone Score (TBS) dans l'évaluation du risque fracturaire de la maladie rénale chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-02569911

HAL Id: dumas-02569911

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02569911>

Submitted on 7 May 2021

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.

N° d'ordre :



ANNÉE 2017

**UNIVERSITE
BRETAGNE
LOIRE**

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Niels Brückmann

Né le 16 mai 1987 à Caen

**Intérêt du
Trabecular Bone Score (TBS)
dans l'évaluation
du risque fracturaire
de la maladie rénale chronique**

**Thèse soutenue à Rennes
le 27 octobre 2017**

devant le jury composé de :

Pr Pascal GUGGENBUHL

PU-PH, Rhumatologie - CHU de Rennes
Président du jury

Pr Cécile VIGNEAU

PU-PH, Néphrologie - CHU de Rennes
Directrice de thèse

Pr Jean-François SUBRA

PU-PH, Néphrologie - CHU d'Angers
Assesseur

Dr Lucas PELTIER

PH-U, Laboratoire de Biochimie - CHU de Rennes
Membre invité

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Niels Brückmann

Né le 16 mai 1987 à Caen

**Intérêt du
Trabecular Bone Score (TBS)
dans l'évaluation
du risque fracturaire
de la maladie rénale chronique**

**Thèse soutenue à Rennes
le 27 octobre 2017**

devant le jury composé de :

Pr Pascal GUGGENBUHL

PU-PH, Rhumatologie - CHU de Rennes
Président du jury

Pr Cécile VIGNEAU

PU-PH, Néphrologie - CHU de Rennes
Directrice de thèse

Pr Jean-François SUBRA

PU-PH, Néphrologie - CHU d'Angers
Assesseur

Dr Lucas PELTIER

PH-U, Laboratoire de Biochimie - CHU de Rennes
Membre invité

PROFESSEURS UNIVERSITAIRES PRATICIENS HOSPITALIERS

Nom Prénom

ANNE-GALIBERT Marie Dominique
 BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine
 BELLISSANT Eric

BELLOU Abdelouahab
 BELOEIL Hélène
 BENDAVID Claude
 BENSALAH Karim
 BEUCHEE Alain
 BONAN Isabelle
 BONNET Fabrice

BOUDJEMA Karim
 BOUGET Jacques
 Professeur des Universités en surnombre
 BOUGUEN Guillaume
 BOURGUET Patrick
 Professeur des Universités Emérite
 BRASSIER Gilles
 BRETAGNE Jean-François
 BRISSOT Pierre Professeur des Universités en
 surnombre
 CARRE François
 CATROS Véronique
 CATTOIR Vincent
 CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite
 CORBINEAU Hervé
 CUGGIA Marc

DARNAULT Pierre
 DAUBERT Jean-Claude
 Professeur des Universités Emérite
 DAVID Véronique
 DAYAN Jacques
 Professeur des Universités associé, à mi-temps
 DE CREVOISIER Renaud
 DECAUX Olivier

DESRUES Benoît
 DEUGNIER Yves
 Professeur des Universités en surnombre
 DONAL Erwan
 DRAPIER Dominique
 DUPUY Alain
 ECOFFEY Claude

EDAN Gilles
 FERRE Jean Christophe
 FEST Thierry
 FLECHER Erwan
 FREMOND Benjamin
 GANDEMER Virginie
 GANDON Yves
 GANGNEUX Jean-Pierre
 GARIN Etienne
 GAUVRIT Jean-Yves

Sous-section de CNU

Biochimie et biologie moléculaire
 Histologie; embryologie et cytogénétique
 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie
 clinique; addictologie
 Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
 Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
 Biochimie et biologie moléculaire
 Urologie
 Pédiatrie
 Médecine physique et de réadaptation
 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques;
 gynécologie médicale
 Chirurgie générale
 Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie

Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Biophysique et médecine nucléaire

Neurochirurgie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Physiologie
 Biologie cellulaire
 Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
 Rhumatologie
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Biostatistiques, informatique médicale et
 technologies de communication
 Anatomie
 Cardiologie

Biochimie et biologie moléculaire
 Pédopsychiatrie; addictologie

Cancérologie; radiothérapie
 Médecine interne; gériatrie et biologie du
 vieillissement; addictologie
 Pneumologie; addictologie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Cardiologie
 Psychiatrie d'adultes; addictologie
 Dermato-vénérologie
 Anesthésiologie-réanimation; médecine
 d'urgence
 Neurologie
 Radiologie et imagerie Médecine
 Hématologie; transfusion
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Chirurgie infantile
 Pédiatrie
 Radiologie et imagerie Médecine
 Parasitologie et mycologie
 Biophysique et médecine nucléaire
 Radiologie et imagerie Médecine

GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude	Parasitologie et mycologie
Professeur des Universités Emérite	
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUGÉ Sandrine	Médecine générale
Professeur des Universités associé	
HUSSON Jean-Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Professeur des Universités Emérite	
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
	Oto-rhino-laryngologie
JEGOUX Franck	Pneumologie; addictologie
JOUNEAU Stéphane	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KAYAL Samer	Cancérologie; radiothérapie
KERBRAT Pierre	Hématologie; transfusion
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVIOLLE Bruno	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
	Cardiologie
LAVOUE Vincent	Médecine légale et droit de la santé
LE BRETON Hervé	
LE GUEUT Mariannick	Réanimation; médecine d'urgence
Professeur des Universités en surnombre	Cardiologie
LE TULZO Yves	Radiologie et imagerie Médecine
LECLERCQ Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEDERLIN Mathieu	
LEGUERRIER Alain	Biophysique et médecine nucléaire
Professeur des Universités en surnombre	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LEJEUNE Florence	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LEVEQUE Jean	Cardiologie
LIEVRE Astrid	Médecine générale
MABO Philippe	
MENER Eric	Chirurgie digestive
Professeur associé des universités de MG	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MEUNIER Bernard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MICHELET Christian	Anatomie
MOIRAND Romain	Thérapeutique; médecine d'urgence;
MORANDI Xavier	addictologie
MOREL Vincent	Ophtalmologie
Professeur associé	Biochimie et biologie moléculaire
MORTEMOUSQUE Bruno	Ophtalmologie
MOSSER Jean	Médecine générale
MOURIAUX Frédéric	
MYHIE Didier	Génétique
Professeur associé des universités de MG	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
ODENT Sylvie	Médecine et santé au travail
OGER Emmanuel	Rhumatologie
	Pédiatrie
PARIS Christophe	Histologie; embryologie et cytogénétique
PERDRIGER Aleth	Neurochirurgie
PLADYS Patrick	Anatomie et cytologie pathologiques
RAVEL Célia	Parasitologie et mycologie
RIFFAUD Laurent	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Biophysique et médecine nucléaire
ROBERT-GANGNEUX Florence	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
ROPARS Mickaël	Immunologie
SAINT-JALMES Hervé	
SEGUIN Philippe	
SEMANA Gilbert	

SIPROUDHIS Laurent
SOMME Dominique

SULPICE Laurent
TADIÉ Jean Marc
TARTE Karin
TATTEVIN Pierre
TATTEVIN-FABLET Françoise
Professeur associé des universités de MG
THIBAUT Ronan
THIBAUT Vincent
THOMAZEAU Hervé
TORDJMAN Sylvie
VERHOYE Jean-Philippe
VERIN Marc
VIEL Jean-François

VIGNEAU Cécile
VIOLAS Philippe
WATIER Eric

WODEY Eric

Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
Médecine interne; gériatrie et biologie du
vieillessement; addictologie
Chirurgie générale
Réanimation; médecine d'urgence
Immunologie
Maladies infectieuses; maladies tropicales
Médecine générale

Nutrition
Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Pédopsychiatrie; addictologie
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Neurologie
Epidémiologie, économie de la santé et
prévention
Néphrologie
Chirurgie infantile
Chirurgie plastique, reconstructrice et
esthétique; brûlologie
Anesthésiologie-réanimation; médecine
d'urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS

Nom Prénom

ALLORY Emmanuel
 Maître de conférence associé des universités de MG
 AME-THOMAS Patricia
 AMIOT Laurence (Baruch)
 BARDOU-JACQUET Edouard
 BEGUE Jean-Marc
 BOUSSEMART Lise
 CABILLIC Florian
 CAUBET Alain
 DAMERON Olivier
 DE TAYRAC Marie
 DEGEILH Brigitte
 DUBOURG Christèle
 DUGAY Frédéric
 EDELINE Julien
 GALLAND Françoise

 GARLANTEZEC Ronan
 GOUIN Isabelle épouse THIBAUT
 GUILLET Benoît
 HAEGELEN Claire
 JAILLARD Sylvie
 KALADJI Adrien
 LAVENU Audrey
 LE GALL François
 LEMAITRE Florian

 MAHÉ Guillaume
 MARTINS Pedro Raphaël
 MATHIEU-SANQUER Romain
 MENARD Cédric
 MOREAU Caroline
 MOUSSOUNI Fouzia
 PANGAULT Céline
 RENAUT Pierric
 Maître de conférence associé des universités de MG
 RIOU Françoise
 ROBERT Gabriel
 SAULEAU Paul
 SCHNELL Frédéric
 THEAUDIN Marie épouse SALIOU
 TURLIN Bruno
 VERDIER Marie-Clémence(Lorne)

Sous-section de CNU

Médecine générale

 Immunologie
 Hématologie; transfusion
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Physiologie
 Dermato-vénérologie
 Biologie cellulaire
 Médecine et santé au travail
 Informatique
 Biochimie et biologie moléculaire
 Parasitologie et mycologie
 Biochimie et biologie moléculaire
 Histologie; embryologie et cytogénétique
 Cancérologie; radiothérapie
 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie
 médicale
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Hématologie; transfusion
 Hématologie; transfusion
 Anatomie
 Histologie; embryologie et cytogénétique
 Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
 Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique;
 addictologie
 Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
 Cardiologie
 Urologie
 Immunologie
 Biochimie et biologie moléculaire
 Informatique
 Hématologie; transfusion
 Médecine générale

 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Psychiatrie d'adultes; addictologie
 Physiologie
 Physiologie
 Neurologie
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique;
 addictologie

Remerciements

Au Professeur Pascal GUGGENBUHL, pour son investissement dans ce projet multidisciplinaire.

Au Professeur Cécile VIGNEAU, pour la direction de ce travail et son enseignement au cours de mon internat.

Au Professeur Jean-François SUBRA, pour la participation à ce jury et son accueil lors de mon stage angevin.

Au Docteur Lucas PELTIER, pour son aide dans l'élaboration de ce projet et sa participation au jury.

A Hugo BRASSART, pour sa sympathique collaboration pendant ces quelques années de préparation.

A Chloé ROUSSEAU, pour sa précieuse implication dans les analyses statistiques du travail.

Au Dr Ronan GARLANTEZEC, pour sa contribution à la conception de l'étude.

A l'ensemble des néphrologues du service, pour leur aimable participation à l'inclusion des patients.

Aux infirmières de consultation de néphrologie, pour leur aide cordiale dans la réalisation de l'étude.

Aux techniciennes de recherche clinique du service, pour leur soutien dans la mise en place du projet.

Aux patients de l'étude, pour leur participation volontaire à cette démarche scientifique.

A tous ces médecins côtoyés en stage depuis des années, qui m'ont enseigné la médecine au chevet des patients.

A mes co-internes et à mes externes, pour ces conviviaux moments de compagnonnage.

A ma famille, en particulier à ma mère pour tout ce qu'elle a fait pour la réussite de ses enfants.

A tous les "Caenpains", parce que même s'ils n'y comprennent rien je les aime bien.

A tous les copains de "Roazhon", parce qu'au-delà de la folle débauche rennaise la Bretagne ça vous gagne.

A Kerg' (s'il est toujours à flot), pour m'avoir fait voyager pendant cet ascétique été.

A Spotify, pour m'avoir bercé de rock and roll pendant ces longues heures de labeur.

A la butte de Montsouris, ce défouloir dominical estival.

A l'inventeur du vélo pliant, pour m'avoir sauvé du métro.

A tous ceux que j'ai dû oublier mais qui m'ont aidé dans ce long et abrupt chemin.

Table des matières

Liste des documents annexés	9
Liste des illustrations.....	10
Avant-propos.....	13
I. Introduction.....	14
II. Matériels et Méthodes	16
1. Design de l'étude	16
2. Sélection des participants	16
3. Questionnaire	16
4. Autres données cliniques.....	16
5. Ostéodensitométrie.....	17
6. Mesures biologiques.....	17
7. FRAX®	18
8. Analyse statistique.....	18
9. Ethique	18
III. Résultats	19
1. Patients IRC 4-5	19
A. Caractéristiques de la population étudiée	19
B. Facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure.....	21
C. Facteurs de risque de fracture à faible cinétique.....	23
D. Facteurs déterminants du TBS.....	23
E. FRAX® et TBS.....	25
F. Comparaison selon les groupes d'IMC	26
G. Estimation de la prévalence de fracture par le TBS et la DMO	26
2. Patients transplantés rénaux	33
A. Description de la population.....	33
B. Facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure.....	35
C. Facteurs de risque de fracture à faible cinétique.....	37
D. Facteurs déterminants du TBS.....	39
E. FRAX® et TBS.....	41
F. Comparaison selon les groupes d'IMC	41
G. Estimation de la prévalence de fracture par le TBS et la DMO	42

IV. Discussion	49
V. Conclusion	55
Références bibliographiques	56
Glossaire	60
Annexes	61

Liste des documents annexés

- Questionnaire

Liste des illustrations

- Tableau 1. Caractéristiques des patients IRC stade 4-5
- Tableau 2. Données d'ostéodensitométrie selon le statut fracturaire chez les patients IRC 4-5
- Tableau 3. Analyse univariée des facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure prévalente chez les patients IRC stade 4-5
- Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure prévalente chez les patients IRC stade 4-5
- Tableau 5. Analyse univariée des facteurs déterminants du TBS chez les patients IRC stade 4-5
- Tableau 6. Analyse multivariée des facteurs déterminants du TBS chez les patients IRC stade 4-5
- Tableau 7. Comparaison entre FRAX® et FRAX® ajusté au TBS chez les patients IRC stade 4-5
- Tableau 8. Comparaison en fonction des groupes d'IMC chez les patients IRC stade 4-5
- Tableau 9. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)
- Tableau 10. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)
- Tableau 11. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au col fémoral)
- Tableau 12. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au col fémoral)
- Tableau 13. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO hanche totale)
- Tableau 14. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO hanche totale)
- Tableau 15. Caractéristiques des transplantés rénaux
- Tableau 16. Données d'ostéodensitométrie selon le statut fracturaire chez les transplantés rénaux
- Tableau 17. Analyse univariée des facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure prévalente chez les transplantés rénaux
- Tableau 18. Analyse multivariée des facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure prévalente chez les transplantés rénaux
- Tableau 19. Analyse univariée des facteurs de risque de fracture à faible cinétique prévalente chez les transplantés rénaux
- Tableau 20. Analyse multivariée des facteurs de risque de fracture à faible cinétique prévalente chez les transplantés rénaux

- Tableau 21. Analyse univariée des facteurs déterminants du TBS chez les transplantés rénaux
- Tableau 22. Analyse multivariée des facteurs déterminants du TBS chez les transplantés rénaux
- Tableau 23. Comparaison du FRAX® et du TBS-FRAX® par test des rangs signés de Wilcoxon
- Tableau 24. Comparaison selon les groupes d'IMC chez les transplantés rénaux
- Tableau 25. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)
- Tableau 26. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)
- Tableau 27. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)
- Tableau 28. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)
- Tableau 29. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO hanche totale)
- Tableau 30. Comparaison des AUC de courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO hanche totale)
- Figure 1 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)
- Figure 2 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)
- Figure 3 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au col fémoral)
- Figure 4 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au col fémoral)
- Figure 5 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO hanche totale)
- Figure 6 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO hanche totale)
- Figure 7 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)
- Figure 8 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)
- Figure 9 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)

- Figure 10 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)
- Figure 11 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO hanche totale)
- Figure 12 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO hanche totale)

Avant-propos

Ce travail a été mené sous la direction des Professeurs Cécile Vigneau et Pascal Guggenbuhl. Il est issu de l'étude "TBS et Risque Fracturaire chez l'Insuffisant Rénal" (TRIFIR), conçue et mise en place par deux internes : Hugo Brassart et Niels Brückmann, chargés d'étudier respectivement une population d'insuffisants rénaux chroniques au stade 4 ou 5 non-dialysés non-greffés, et une population de transplantés rénaux.

Après concertation avec les Pr Vigneau et Guggenbuhl, il a été décidé de regrouper les deux manuscrits en vue d'une publication ultérieure. Les deux thèses seront en revanche soutenues séparément en présentant à l'oral les résultats concernant chacune des deux populations étudiées.

I. Introduction

Les Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique (TMO-MRC) sont une cause importante de mortalité, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation des dépenses de santé. Souvent désignés sous le terme d'ostéodystrophie rénale, ils associent des troubles du remodelage osseux, qui peut être augmenté (hyperparathyroïdie, ostéofibrose) ou diminué (ostéopathie adynamique), des troubles de la minéralisation osseuse (ostéomalacie), une diminution de la masse osseuse, ainsi que des perturbations de la microarchitecture osseuse. Ces troubles peuvent bien sûr s'associer, il en résulte une ostéopathie fragilisante et une augmentation du risque fracturaire (1).

Les fractures à faible cinétique en sont la principale manifestation clinique, avec un risque estimé chez les patients atteints d'une Maladie Rénale Chronique (MRC) stade 3 à 5, à plus du double de celui de la population générale (2). La mortalité secondaire aux fractures de hanche est aussi presque doublée chez les patients présentant une MRC au stade pré-dialytique par rapport à celle de la population générale (3). L'incidence de ces fractures à faible cinétique est encore plus élevée chez les patients greffés rénaux, avec un risque relatif incident par rapport aux patients hémodialysés estimé à 1,34 (4) notamment du fait de la corticothérapie. Le risque fracturaire global chez le greffé rénal a été évalué à 22,5% à 5 ans de greffe (5), associé à une morbi-mortalité accrue (6).

Ces troubles du métabolisme osseux dépendent de certains facteurs spécifiques à la néphropathie, tels la durée d'évolution de la MRC, le niveau d'altération de la fonction rénale ou le type de néphropathie. Il existe certains facteurs supplémentaires chez les greffés rénaux, comme la durée de la période de dialyse pré-greffe, l'ancienneté de greffe et le schéma d'immunosuppression (7).

En raison de la complexité des TMO-MRC, a fortiori après transplantation rénale (8), la biopsie osseuse reste actuellement l'outil de référence de prédiction du risque fracturaire. Cet examen permet en effet de caractériser précisément les troubles du remodelage, de la minéralisation, de la masse osseuse et de la microarchitecture osseuse (9) ; son recours est d'ailleurs recommandé avant l'initiation d'un traitement antirésorbeur par les « Kidney Disease : Improving Global Outcomes » (KDIGO), document de référence international dans la prise en charge des TMO-MRC, régulièrement mis à jour, et ce afin d'exclure l'existence d'une ostéopathie adynamique pouvant rendre un tel traitement délétère (10). Pour autant, il s'agit d'un geste invasif et peu utilisé en pratique courante en raison des difficultés techniques inhérentes au geste ainsi qu'au traitement et l'analyse des échantillons osseux. La conception de méthodes non-invasives de prédiction du risque fracturaire s'avère ainsi primordiale.

La mesure de la Densité Minérale Osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique (DXA, Dual-energy X-ray Absorptiometry), technique utilisant un faisceau de rayons X à 2 niveaux d'énergie, est désormais recommandée dans l'évaluation du statut osseux de l'IRC stade 3a-5D et du transplanté rénal stade 1T-5T en cas de suspicion de TMO-MRC impliquant des modifications thérapeutiques (10). Les données cliniques, notamment celles prises en compte en pratique courante dans l'outil

standardisé d'évaluation du risque fracturaire : FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool), sont essentielles et complémentaires aux données d'imagerie, que ce soit dans l'IRC stade 4-5 ou chez le transplanté rénal. En effet selon Jamal et al. (11), chez les patients IRC au stade pré-dialytique le FRAX permet une meilleure discrimination du statut fracturaire que la DMO seule concernant les fractures non-vertébrales. En revanche les performances du FRAX ou de la DMO seule sont similaires concernant les fractures vertébrales et l'ensemble des fractures. Enfin, la performance du FRAX dans la prédiction du risque fracturaire chez les patients transplantés rénaux a été rapportée similaire à celle en population générale par Naylor et al. (12).

Concernant les marqueurs biologiques du métabolisme osseux, d'après les KDIGO de 2017 (10), seuls la ParaTHormone (PTH) et les Phosphatases Alcalines Osseuses (PAO) semblent donner une indication du niveau de remodelage osseux, même en présence d'une fonction rénale altérée. Cependant, d'autres marqueurs comme le Propeptide N-terminal du Procollagène de type 1 (P1NP) et les Téllopeptides C-terminaux du collagène de type 1 (CTX), marqueurs de remodelage osseux utilisés couramment en population générale, pourraient s'avérer intéressants dans l'évaluation du risque fracturaire chez l'IRC au stade pré-dialytique (13) ou chez le transplanté rénal (14).

Le Trabecular Bone Score (TBS) est un outil d'imagerie osseuse récent, non-invasif, calculé à partir des images de données de DXA du rachis lombaire (15). Il est basé sur l'analyse des variations de niveaux de gris d'images en 2 dimensions ; le TBS évaluerait indirectement la microarchitecture osseuse (16). Cet examen est réalisé dans le même temps que la mesure de DMO et ne nécessite aucun temps d'acquisition ni irradiation supplémentaire. En population générale, le TBS donne une prédiction du risque fracturaire indépendante des facteurs de risque cliniques et de la mesure de DMO (17). Il semble présenter un réel intérêt dans l'évaluation du risque fracturaire, que ce soit seul ou en combinaison avec la DMO. Il peut d'ailleurs depuis peu être utilisé dans le calcul du FRAX[®], associé aux données cliniques et de la DMO (18). Une valeur de TBS basse est associée à une augmentation du risque fracturaire. Il n'y a pas de seuil défini actuellement tant sur le plan diagnostique que pour une intervention thérapeutique.

L'intérêt du TBS dans les TMO-MRC reste à déterminer. En effet, à notre connaissance, seuls 6 travaux ont été publiés dans cette population, dont 2 chez des patients dialysés étudiant 59 (19) et 50 patients (20), 3 chez des transplantés rénaux étudiant 327 (21), 47 (22) et 40 patients (23), enfin 1 chez des patients en IRC stade 3a-4, étudiant 199 patients (24). Ces études suggèrent une association indépendante entre TBS et risque fracturaire en cas d'IRC, cependant ces études ne prennent le plus souvent pas en compte l'ensemble des facteurs de risque fracturaire (cliniques et paracliniques).

L'étude "TBS et Risque Fracturaire de l'Insuffisant Rénal" (TRIFIR) avait pour objectif d'évaluer les facteurs de risque fracturaire dans 2 populations de patients atteints de MRC : des patients en IRC stade 4-5 non-dialysés non-greffés d'une part, et des transplantés rénaux d'autre part.

II. Matériels et Méthodes

1. Design de l'étude

TRIFIR était une étude transversale, monocentrique, en soins courants.

2. Sélection des participants

Les patients éligibles étaient suivis en consultation de néphrologie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes et âgés de plus de 40 ans. Les femmes enceintes, les personnes privées de liberté et les incapables majeurs étaient exclus de l'étude.

Les patients étaient recrutés par les néphrologues du CHU de Rennes lors de leurs consultations habituelles de suivi. Le premier groupe de patients éligibles présentait une IRC stade 4 ou 5, sans hémodialyse chronique et sans antécédent de transplantation rénale. Le second groupe était constitué de patients suivis pour une première transplantation rénale.

Lors de la consultation, chaque patient éligible se voyait remettre une notice d'information de non-opposition, et pouvait par la suite retirer à tout moment son consentement à participer à l'étude.

Tous les participants devaient réaliser une DXA avant leur consultation de néphrologie suivante. Les investigateurs (HB et NB) prévoyaient un bilan biologique contemporain de la DXA.

3. Questionnaire

Le jour de la réalisation de la DXA, un auto-questionnaire était remis au patient. Les renseignements recueillis concernaient les antécédents fracturaires personnels et familiaux, le poids et la taille actuels, la consommation de tabac et d'alcool, et le statut ménopausique pour les femmes.

4. Autres données cliniques

Les autres données cliniques étaient issues des dossiers médicaux du CHU de Rennes. Elles concernaient les antécédents néphrologiques : type de néphropathie, durée d'évolution, et pour les transplantés rénaux : durée d'hémodialyse chronique avant transplantation, ancienneté de la transplantation, survenue d'épisodes de rejets. Les comorbidités suivantes ont été recueillies : maladies inflammatoires chroniques, néoplasies malignes, causes d'ostéoporose secondaire : diabète, hyperthyroïdie, hypogonadisme, ménopause précoce, malnutrition ou malabsorption chronique, hépatopathie chronique. Tous les traitements agissant sur le métabolisme osseux ont été colligés : corticothérapie, traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonates, ranélate de strontium, tériparatide, denosumab, traitement hormonal substitutif), traitements vitaminocalciques (vitamine D, analogues de la vitamine D, suppléments calciques), chélateurs du phosphore, calcimimétiques.

5. Ostéodensitométrie

Toutes les ostéodensitométries ont été réalisées avec un appareil Hologic® Horizon™ Wi (Bedford, MA, USA), soumis au contrôle de qualité CIBIO Médical® (Vandoeuvre Les Nancy, France). Le TBS a été calculé avec le logiciel TBS iNsignit® version 2.1 (Medimaps® ; Mérignac, France). Une DMO au rachis lombaire et au col fémoral, ainsi qu'une Vertebral Fracture Assessment (VFA) étaient réalisées dans le même temps d'acquisition. La VFA est un outil de dépistage à faible irradiation des fractures vertébrales prévalentes par ostéodensitométrie (25). Les DMO étaient exprimées en valeur brute et sous forme de T-score, correspondant à la différence d'écart-types (ET) de DMO par rapport à une population jeune en bonne santé. Une ostéoporose densitométrique était définie par un T-score < -2,5.

Chaque VFA a bénéficié d'une double lecture. Les investigateurs ont ensuite envoyé des ordonnances de radiographies du rachis dorsal et lombaire de face et de profil pour confirmation des fractures vertébrales suspectées sur VFA. Les fractures vertébrales étaient confirmées par double-lecture des radiographies par les investigateurs, selon l'analyse semi-quantitative de Genant et al. (26). En cas de confirmation de fracture vertébrale, les patients étaient adressés au service de rhumatologie du CHU de Rennes.

6. Mesures biologiques

Un prélèvement sanguin était réalisé le jour ou dans les 8 jours précédant la consultation de néphrologie contemporaine de la DXA. Ce prélèvement était réalisé en laboratoire de ville ou au CHU de Rennes pour les patients en IRC stade 4-5. Il était systématiquement réalisé au CHU de Rennes pour les patients transplantés rénaux. Tous les prélèvements réalisés au CHU de Rennes y étaient également analysés, sauf le P1NP.

Au CHU de Rennes, la créatininémie était déterminée par méthode enzymatique (Roche Diagnostics® ; Indianapolis, IN, USA). Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) était estimé par la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) (27). Le fragment 1-84 de la PTH (N= 9,4-28,9 pg/ml) était dosé avec un kit de 3ème génération (Diasorin® ; Saluggia, Italie). Les PAO (N=5,5-24,6 ng/ml) et la 25-Hydroxyvitamine D (25-OHD) (N=30-60 ng/ml) étaient mesurées par ChemiLuminescence Immunoassay (CLIA) (Diasorin® ; Saluggia, Italie), et les CTX (N=0,11-0,75 µg/l) par Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (ImmunodiagnosticSystems® ; The Boldons, Royaume-Uni).

Les P1NP (N=15-80 ng/ml) étaient analysés au laboratoire Cerba (Saint-Ouen-L'Aumône, France) si prélevés au CHU de Rennes, ou au laboratoire Biomnis (Ivry-sur-Seine, France), par Electrochimiluminescence (ECL) (Roche Diagnostics®; Indianapolis, IN, USA).

7. FRAX[®]

Les probabilités de fracture ostéoporotique majeure et de fracture de hanche à 10 ans ont été calculées par l'outil FRAX[®] ainsi que par le FRAX[®] ajusté au TBS (TBS-FRAX) (18). Elles ont été exprimées en pourcentages.

8. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives par des pourcentages.

Les facteurs de risque de fractures à faible cinétique ou ostéoporotiques majeures ont été étudiés par des régressions logistiques. L'ensemble des paramètres pouvant influencer sur le risque fracturaire a été pris en compte par des modèles univariés. Les facteurs déterminants du TBS ont été évalués par des régressions linéaires dans le cas de variables explicatives quantitatives et par des ANOVA dans le cas de variables explicatives qualitatives.

Les variables significatives à 0,20 dans chaque analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique multiple avec une sélection descendante pas à pas afin d'obtenir un modèle final.

Des courbes Receiver Operating Characteristic (ROC) et leurs aires sous la courbe (AUC) ont été réalisées pour évaluer l'effet pronostique du TBS, de la DMO au rachis lombaire et des 2 paramètres combinés, sur la prévalence de fracture à faible cinétique et de fracture ostéoporotique majeure. Les AUC ont été comparées par la méthode de DeLong et al (28).

La comparaison entre le FRAX et le FRAX ajusté au TBS a été réalisée par des analyses pour données appariées. La distribution n'étant pas normale, le test utilisé était un test des rangs de Wilcoxon.

Une valeur $p < 0,05$ était jugée significative pour l'ensemble des analyses réalisées.

Les analyses ont toutes été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc.[®] ; Cary, NC, USA).

9. Ethique

L'étude TRIFIR a reçu l'approbation du comité d'éthique régional (Numéro de notification : 16.28).

III. Résultats

En raison de l'absence d'appariement entre les 2 populations étudiées d'une part, et des différences significatives d'âge et de fonction rénale observées d'autre part, nous présenterons séparément les résultats concernant chacun des 2 groupes étudiés. Pour les mêmes raisons il ne nous est pas apparu pertinent de comparer ces 2 populations de patients entre elles.

1. Patients IRC 4-5

A. Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons inclus 101 patients insuffisants rénaux stade MRC 4-5 non dialysés non-greffés entre février 2016 et janvier 2017 au CHU de Rennes. Quatre-vingt-huit patients ont effectué une ostéodensitométrie et 84 ont bénéficié d'une mesure du TBS. L'ensemble des données de la population à l'inclusion est répertorié dans le tableau 1.

La moyenne d'âge était de 68,1 ans et il y avait 66,3% d'hommes. Vingt-six des 34 femmes (76%) étaient ménopausées. L'IMC moyen était de 29.2 ± 6.2 kg/m². Il y avait 25 patients en poids normal ($19,0 < \text{IMC} < 24,5$), 28 en surpoids ($25,0 < \text{IMC} < 29,9$) et 33 en obésité ($\text{IMC} > 30,0$). Parmi les néphropathies présentées par les patients, 7 (6,9%) étaient des glomérulonéphrites chroniques, 34 (33,7%) des néphropathies vasculaires, 15 (14,9%) des néphropathies diabétiques, 11 (10,9%) des Néphropathies Tubulo-Interstitielle Chroniques (NTIC), 9 (8,9%) des néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA, 9 (8,9%) des Polykystoses Rénale Autosomiques Dominantes (PKRAD), 4 (4,0%) des uropathies malformatives et 12 (11,9%) étaient indéterminées.

La VFA a permis de dépister 14 (16%) patients atteints d'une ou plusieurs fractures vertébrales, qui n'étaient pas connues jusqu'alors, pour un total de 20 fractures vertébrales. Aucun ne présentait de fracture de hanche prévalente. Dix-huit (21%) patients présentaient au moins une fracture de faible cinétique, dont 16 (19%) qui était retenues comme fractures ostéoporotiques majeures (14 (16%) vertébrales, 1 (1%) volet costal, 1 (1%) col huméral). Ainsi, sur les 14 patients présentant des fractures vertébrales, 10 avaient une fracture, 3 deux fractures, et 1 trois fractures vertébrales ou plus.

Le T-score médian au col fémoral était de -1.7 ± 0.8 (DMO : 0.69 ± 0.12 g/cm²), à la hanche totale de -0.8 ± 0.9 (DMO : 0.90 ± 0.14) et au rachis lombaire de -1.0 ± 1.4 (DMO : 0.97 ± 0.15 g/cm²). Il y avait 17 (20%) patients présentant un T-score $< -2,5$ au col fémoral, et 13 (15%) au rachis lombaire, ce qui signalait une ostéoporose densitométrique.

La mesure moyenne de TBS était de 1.259 ± 0.1 . La moyenne des TBS chez les patients présentant des fractures à faible cinétique était de 1.276 ± 0.144 ; chez les patients présentant des fractures ostéoporotiques majeures de 1.273 ± 0.134 , et chez les patients non-fracturés de $1.258 \pm$

0.131. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, avec un $p = 0.6844$ (comparaison entre patients non-fracturés et patients avec fracture ostéoporotique majeure), et un $p = 0.6074$ (comparaison entre patients non-fracturés et patients avec fracture à faible cinétique).

Tableau 1. Caractéristiques des patients IRC stade 4-5 (n=101)

Age, années	68.1 ± 11.7
Sexe (masculin)	67 (66%)
TBS rachis lombaire (L1-L4)	1.259 ± 0.134
DMO rachis lombaire (g/cm ²)	0.97 ± 0.15
T-score rachis lombaire	-1.0 ± 1.4
DMO col fémoral (g/cm ²)	0.69 ± 0.12
T-score col fémoral	-1.7 ± 0.8
DMO hanche totale (g/cm ²)	0.90 ± 0.14
T-score hanche totale	-0.8 ± 0.9
Fracture vertébrale ^a	14 (16%)
Fracture à faible cinétique ^a	18 (21%)
Fracture ostéoporotique majeure ^a	16(19%)
IMC, kg/m ²	29.2 ± 6.2
Antécédent parental de fracture de hanche	7 (8%)
Traitement par glucocorticoïdes ^b	12 (12%)
Tabagisme non sevré	6 (7%)
Consommation d'alcool > 3 verres/jour	2 (2%)
Diabète	24 (24%)
Traitement anti-ostéoporotique	2 (2%)
Traitement par vitamine D	85 (84%)
DFGe ^c , mL/mn/1,73 m ²	19.4 ± 8.1
MRC stade 4	75 (74%)
MRC stade 5	26 (26%)
Albuminémie, g/L	40.7 ± 4.4
Calcémie corrigée, mmol/L	2.3 ± 0.1
Phosphatémie, mmol/L	1.3 ± 0.3
PTH, pg/mL	103.4 ± 83.7
PAO, ng/mL	13.5 ± 5.5
25-OHD, ng/mL	34.7 ± 12.3
CTX, µg/L	0.9 ± 0.5
P1NP, ng/mL	180.2 ± 845.2

Données exprimées en moyennes±ET ou nombre (%).

^a Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^b Selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

^c Traitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus

PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; CTX, télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; ET, écart-type ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PTH, Parathormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment ; FRAX[®], Fracture Risk Assessment Tool.

Les données d'ostéodensitométrie selon le statut fracturaire des patients IRC 4-5 apparaissent dans le Tableau 2. Aucune différence significative n'était observée en comparant les groupes 2 à 2 selon chacun des paramètres d'ostéodensitométrie.

Tableau 2. Données d'ostéodensitométrie selon le statut fracturaire chez les patients IRC 4-5

	Absence de fracture (n=64)	Fracture à faible cinétique (n=21)	Fracture ostéoporotique majeure (n=19)
TBS rachis lombaire (L1-L4)	1,258 ± 0,131	1,276 ± 0,144	1,273 ± 0,134
DMO rachis lombaire (g/cm ²)	0,98 ± 0,14	0,94 ± 0,18	0,95 ± 0,18
T-score rachis lombaire	-0,9 ± 1,2	-1,3 ± 1,6	- 1,3 ± 1,6
DMO col fémoral (g/cm ²)	0,69 ± 0,12	0,70 ± 0,14	0,70 ± 0,14
T-score col fémoral	-1,7 ± 0,8	-1,6 ± 1,0	-1,7 ± 1,0
DMO hanche totale (g/cm ²)	0,91 ± 0,14	0,87 ± 0,15	0,86 ± 0,16
T-score hanche totale	-0,7 ± 0,9	-1,1 ± 0,9	-1,1 ± 1,0

Données exprimées en moyennes ± ET

DMO, Densitométrie Osseuse ; DXA, Absorptiométrie biphotonique ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; TBS, Trabecular Bone Score.

B. Facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure

Les facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure ont été analysés selon un modèle de régression linéaire univarié dans un premier temps. Les facteurs étudiés sont répertoriés dans le tableau 3. Une variable était statistiquement significative, à savoir les CTX avec un OR=0.17 [0.04 ; 0.81], p=0,0267. Plus les CTX étaient bas, plus le risque de fracture ostéoporotique majeure était élevé. Par ailleurs, les variables tabagisme actif et DFGe étaient à la limite de la significativité avec respectivement un OR= 6,30 [0.97 ; 41.09], p=0,0545 et un OR=1,07 [1,00 ; 1,14], p=0,0450.

Tableau 3. Analyse univariée^a des facteurs de risques de fracture ostéoporotique majeure^b chez les patients IRC stade 4-5

Variabiles	OR [IC95%]	p
Age (par années) (N=85)	1.02 [0.98 ; 1.07]	0.3935
Hommes (N=85)	2.01 [0.60 ; 6.75]	0.2610
T-score col fémoral (N=84)	1.06 [0.58 ; 1.94]	0.8530
T-score rachis lombaire (N=85)	0.80 [0.54 ; 1.19]	0.2739
PTH (par pg/ml) (N=79)	0.99 [0.98 ; 1.00]	0.0606
PAO (par ng/ml) (N=71)	0.93 [0.83 ; 1.04]	0.2006
CTX (par µg/l) (N=71)	0.17 [0.04 ; 0.81]	0.0267
P1NP (par ng/ml) (N=62)	0.99 [0.97 ; 1.01]	0.3060
Calcémie corrigée (par mmol/l) (N=80)	4.34 [0.07 ; 278.89]	0.4891
Phosphorémie (par mmol/l) (N=80)	0.50 [0.07 ; 3.54]	0.4901
25-OH vitamine D (par ng/ml) (N=77)	0.99 [0.94 ; 1.03]	0.5419
DFGe ^c (par ml/min/1,73m ²) (N=81)	1.07 [1.00 ; 1.14]	0.0450
IMC (par kg/m ²) (N=83)	0.98 [0.90 ; 1.07]	0.6688
Antécédent parental fracture hanche (N=83)	0.21 [0.01 ; 4.70]	0.3258
Tabagisme actif (N=83)	6.30 [0.97 ; 41.09]	0.0545
Consommation alcool >3 verres/jour (N=83)	3.76 [0.22 ; 63.34]	0.3574
Polyarthrite rhumatoïde (N=85)	0.66 [0.02 ; 28.23]	0.8290
Diabète (N=85)	1.09 [0.31 ; 3.83]	0.8964
Traitement par glucocorticoïdes ^d (N=85)	0.85 [0.17 ; 4.40]	0.8493
Supplémentation en vitamine D (N=85)	1.07 [0.26 ; 4.29]	0.9276
Calcium (N=85)	0.63 [0.21 ; 1.85]	0.3976
Chélateurs du phosphore (N=85)	0.14 [0.01 ; 2.83]	0.1987
Fracture de hanche (FRAX [®]) (N=83)	1.04 [0.88 ; 1.23]	0.6620
Stade de MRC 5 (N=85)	0.27 [0.06 ; 1.28]	0.0998
TBS (N=82)	2.14 [0.04 ; 126.79]	0.7144

Données exprimées en moyennes±ET ou nombre (%).

^a Modèle de régression logistique.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^c Selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

^d Traitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus

PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; CTX, télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; ET, écart-type ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PTH, Parathormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment ; FRAX[®], Fracture Risk Assessment Tool.

Une analyse a ensuite été réalisée en régression linéaire multivariée. Les résultats sont disponibles dans le tableau 4. Seule la variable CTX était à nouveau significative, avec un OR=0,17 [0.04 ; 0.81], et donc le seul facteur de risque confirmé en analyse multivariée.

Tableau 4. Modèle multivarié^a des facteurs de risque de fracture ostéoporotique^b majeure chez les patients IRC stade 4-5

	OR [IC95%]	p
CTX (par µg/l)	0.17 [0.04 ; 0.81]	0,0267

^a Modèle de régression logistique.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle : PTH, CTX, albumine, DFG, tabac, bisphosphonates et chélateurs. Puis une sélection pas à pas descendante a été réalisée.

C. Facteurs de risque de fracture à faible cinétique

Les résultats étaient sensiblement similaires entre les facteurs de risque de fracture à faible cinétique et les facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure. Les CTX étaient toutefois à la limite de la significativité (OR=0.25 [0.06 ; 1.05] ; p = 0.0582).

D. Facteurs déterminants du TBS

Les facteurs déterminants du TBS suivants ont été analysés selon un modèle de régression linéaire univariée dans un premier temps. Les facteurs étudiés sont répertoriés dans le tableau 5.

Le T-score au rachis lombaire était corrélé positivement au TBS avec un $R^2 = 0,1809$ ($p < 0,0001$). Le TBS était corrélé négativement à l'IMC ($R^2 = 0,3247$; $p < 0,0001$), à une corticothérapie prolongée ($R^2 = 0,0489$; $p = 0,0433$), et à l'âge ($R^2 = 0,0473$; $p = 0,0470$). Enfin, le FRAX[®] fracture ostéoporotique majeure et le FRAX[®] fracture de hanche étaient corrélés négativement au TBS (respectivement $R^2 = 0,0824$; $p = 0,0089$ et $R^2 = 0,0625$; $p = 0,0235$) (tableau 5). L'analyse des autres variables étudiées dans le tableau 5 n'était pas statistiquement significative.

Tableau 5. Analyse univariée^a des facteurs déterminants du TBS chez les patients IRC stade 4-5

Variables	β	R ²	p
Age (par années) (N=84)	-0.002	0,0473	0.0470
Hommes (N=84)	0.048	0,0283	0.1259
T-Score col fémoral (N=83)	0.032	0,0403	0.0688
T-Score rachis lombaire (N=84)	0.043	0,1809	< 0.0001
VFA (N=84)	-0.002	0,00002	0.9689
PTH (par pg/ml) (N=78)	-0.000	0,0193	0.2250
PAO (par ng/ml) (N=69)	0.001	0,0015	0.7510
CTX (par μ g/l) (N=70)	0.014	0,0028	0.6659
P1NP (par ng/ml) (N=61)	0.000	0,0570	0.0638
Fracture prévalente à faible cinétique ^b (N=82)	0.004	0,0002	0.9081
Fracture ostéoporotique majeure ^b (N=82)	-0.004	0,00008	0.9366
Fracture de hanche (N=82)	-0.127	0,1100	0.3491
Fracture vertébrale (N=79)	-0.026	0,0045	0.5553
IMC (par kg/m ²) (N=82)	-0.012	0,3247	< 0.0001
Traitement par glucocorticoïdes ^c (N=84)	-0.091	0,0489	0.0433
Supplémentation en vitamine D (N=84)	0.056	0,0245	0.1548
Fracture ostéoporotique majeure (FRAX [®]) (N=82)	-0.007	0,0824	0.0089
Fracture de hanche (FRAX [®]) (N=82)	-0.011	0,0625	0.0235

^a Modèle de régression logistique utilisé pour les variables continues et Analyse de Variance (ANOVA) pour les variables catégorielles.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^c Traitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus depuis la transplantation.

β , coefficient de régression logistique ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; CTX, télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; ET, écart-type ; PTH, Parathormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; FRAX[®], Fracture Risk Assessment Tool.

Une analyse a ensuite été réalisée en régression linéaire multivariée. Les résultats sont disponibles dans le tableau 6. L'IMC était corrélé négativement au TBS avec un coefficient de régression à -0.014 ($p < 0.0001$). Le T-score au rachis lombaire était corrélé positivement au TBS avec un coefficient de régression à 0.050 ($p < 0.0001$). Le T-score au col fémoral était également corrélé positivement au TBS avec un coefficient de régression à 0.023 ($p = 0.0477$), tout comme une 25-OH vitamine D haute était corrélée positivement au TBS (coefficient de régression à 0.062 ; $p = 0.0130$) (tableau 6). Le TBS n'était pas corrélé aux fractures. Le R² était de 0,6410 pour l'ensemble de l'analyse multivariée.

Tableau 6. Modèle multivarié^a des facteurs déterminants du TBS chez les patients IRC stade 4-5

	β	p
Supplémentation en vitamine D	0.062	0.0130
T-Score col fémoral	0.023	0.0477
T-Score rachis lombaire	0.050	< 0.0001
IMC	-0.014	< 0.0001

^a Modèle de régression logistique utilisé pour les variables continues et Analyse de Variance (ANOVA) pour les variables catégorielles.

β , coefficient de régression logistique ; IMC, Indice de Masse Corporelle

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle : âge, sexe, T-score col fémoral, T-score rachis lombaire, IMC, spondylarthrite ankylosante, hyperparathyroïdie primitive, corticothérapie en cours ou pendant > 3 mois à 5 mg/j, analogues de la vitamine D, fracture ostéoporotique majeure et fracture de la hanche. Puis une sélection pas à pas descendante a été réalisée.

$R^2 = 0,6410$.

E. FRAX[®] et TBS

Nous avons comparé le FRAX[®] et le FRAX[®] ajusté par TBS (Tableau 7). Ainsi, la valeur du FRAX[®] pour le risque de fracture ostéoporotique majeure est augmenté de façon significative une fois ajustée au TBS avec une moyenne majorée de 0,800 point ($p < 0,0001$) ; et de façon identique mais moins importante pour le risque de fracture de hanche avec une moyenne majorée de 0,165 point ($p = 0,0002$) (tableau 7).

Tableau 7. Comparaison entre FRAX^{®a} et FRAX^{®b} ajusté au TBS chez les patients IRC stade 4-5

Variable	FRAX [®]	TBS-FRAX [®]	p
Fracture ostéoporotique majeure (82)	6.424 ± 5.671 (1.8 ; 4.55 ; 29)	7.224 ± 5.817 (1.7 ; 5.6 ; 28)	< 0.0001
Fracture de hanche (82)	2.361 ± 2.927 (0.1 ; 1.25 ; 13)	2.526 ± 2.914 (0.1 ; 1.3 ; 13)	0.0002

Données du FRAX[®] et du TBS-FRAX[®] exprimées en moyennes ± ET.

^a Risque estimé de fracture à 10 ans.

^b FRAX ajusté par TBS.

ET, Ecart-type ; FRAX[®], Fracture Risk Assessment Tool ; TBS, Trabecular Bone Score.

L'ajout du TBS permet donc un ajustement significatif du FRAX[®]. En pratique, les seuils thérapeutiques français en fonction du FRAX[®] utilisés pour l'ostéoporose post-ménopausique (44) ont été calculés pour les 82 patients : selon le FRAX[®] seul, aucun patient n'atteignait le seuil thérapeutique, alors que selon le FRAX[®] ajusté au TBS, 8 patients dépassaient ce seuil et nécessitaient selon cet algorithme décisionnel un traitement anti-ostéoporotique, sans tenir compte de l'existence d'une éventuelle ostéodystrophie rénale (dont 2 qui présentaient déjà une indication de traitement selon la DMO avec un T-Score < -3 sur l'un des deux sites).

F. Comparaison selon les groupes d'IMC

Nous avons comparé les patients en fonction de leur IMC (Tableau 8). La moyenne de TBS chez les patients obèses (IMC>30 kg/m²) était de 1,192 ± 0.129 contre 1,351 ± 0.116 chez les patients en poids normal (p<0,0001). La DMO hanche totale était d'autant plus haute que le poids était élevé, avec un T-score moyen de -1,2 ± 0,8 (DMO : 0,83 ± 0,13 g/cm²) chez les patients en poids normal contre un T-score moyen de -0,3 ± 0,9 (DMO : 0,96 ± 0,14) chez les patients en obésité (p=0,0101 pour le T-score et p=0,0051 pour la DMO). Enfin, deux résultats apparaissaient significatifs pour les marqueurs de remodelage osseux. La PTH et les CTX étaient plus élevées chez les patients en surpoids que dans les autres catégories d'IMC (respectivement p=0,0186 et p=0,0133).

Tableau 8. Comparaison selon les groupes d'IMC chez les patients IRC stade 4-5

Variables	IMC<25 (n=25)	25.0≤IMC<30 (n=28)	IMC≥30.0 (n=33)	P
Fracture prévalente à faible cinétique	6 (25.0%)	7 (25.0%)	3 (9.7%)	0.2183
Fracture ostéoporotique majeure	4 (16.7%)	3 (10.7%)	3 (9.7%)	0.7645
TBS rachis lombaire (L1-L4)	1.351 ± 0.116	1.260 ± 0.109	1.192 ± 0.129	<0.0001
T-Score col fémoral	-1.7 ± 0.9	-1.9 ± 0.8	-1.5 ± 0.9	0.3086
DMO col fémoral (g/cm ²)	0.68 ± 0.11	0.67 ± 0.11	0.72 ± 0.14	0.1877
T-score hanche totale	-1.2 ± 0.8	-0.9 ± 0.8	-0.3 ± 0.9	0.0101
DMO hanche totale (g/cm²)	0.83 ± 0.13	0.89 ± 0.12	0.96 ± 0.14	0.0051
T-Score rachis lombaire	-1.2 ± 1.5	-1.1 ± 1.2	-0.7 ± 1.3	0.3586
DMO rachis lombaire (g/cm ²)	0.95 ± 0.16	0.96 ± 0.14	0.99 ± 0.16	0.5198
DFGe (ml/min/1,73m ²)	21.6 ± 10.9	17.4 ± 6.3	20.2 ± 8.2	0.1959
25-OH vitamine D (ng/ml)	37.5 ± 14.9	35.9 ± 9.8	34.3 ± 12.2	0.6520
PTH (pg/ml)	73.1 ± 63.9	125.5 ± 89.8	99.0 ± 83.6	0.0186
PAO (ng/ml)	12.6 ± 5.8	15.6 ± 5.3	12.9 ± 5.1	0.1159
CTX (µg/l)	0.9 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.0133
PINP (ng/ml)	77.7 ± 32.5	91.5 ± 38.8	357.8 ± 1435.6	0.1955

Données exprimées en moyennes ± ET.

Paramètres qualitatifs comparés à l'aide de tests de χ^2 ou de Fisher.

Paramètres quantitatifs comparés par ANOVA ou tests de Kruskal-Wallis.

CTX, Télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; IMC, indice de masse corporelle ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; PTH, Parathyroid Hormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; PINP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I.

G. Estimation de la prévalence de fracture par le TBS et la DMO

Nous avons réalisé des courbes ROC selon le TBS, la DMO au rachis lombaire et les deux paramètres combinés, afin d'évaluer la capacité de ces facteurs à estimer la prévalence des fractures à

faible cinétique (Figure 1) et des fractures ostéoporotiques majeures (Figure 2). Puis nous avons fait de même pour la DMO au col fémoral (Figures 3 et 4) et à la hanche totale (Figures 5 et 6).

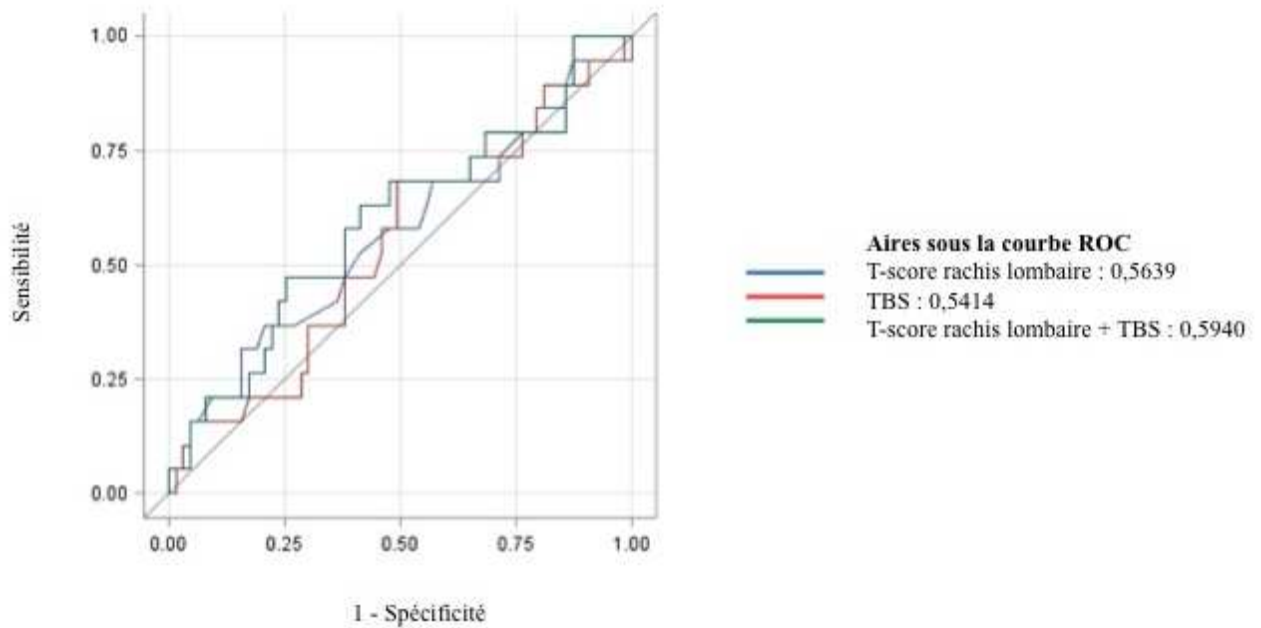


Figure 1 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)

Tableau 9. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)

T-score au rachis lombaire / TBS	p=0,8693
T-score au rachis lombaire / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,6523
TBS / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,5831

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique, les AUC de la DMO au rachis lombaire, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5639, 0,5414 et 0,5940. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 9).

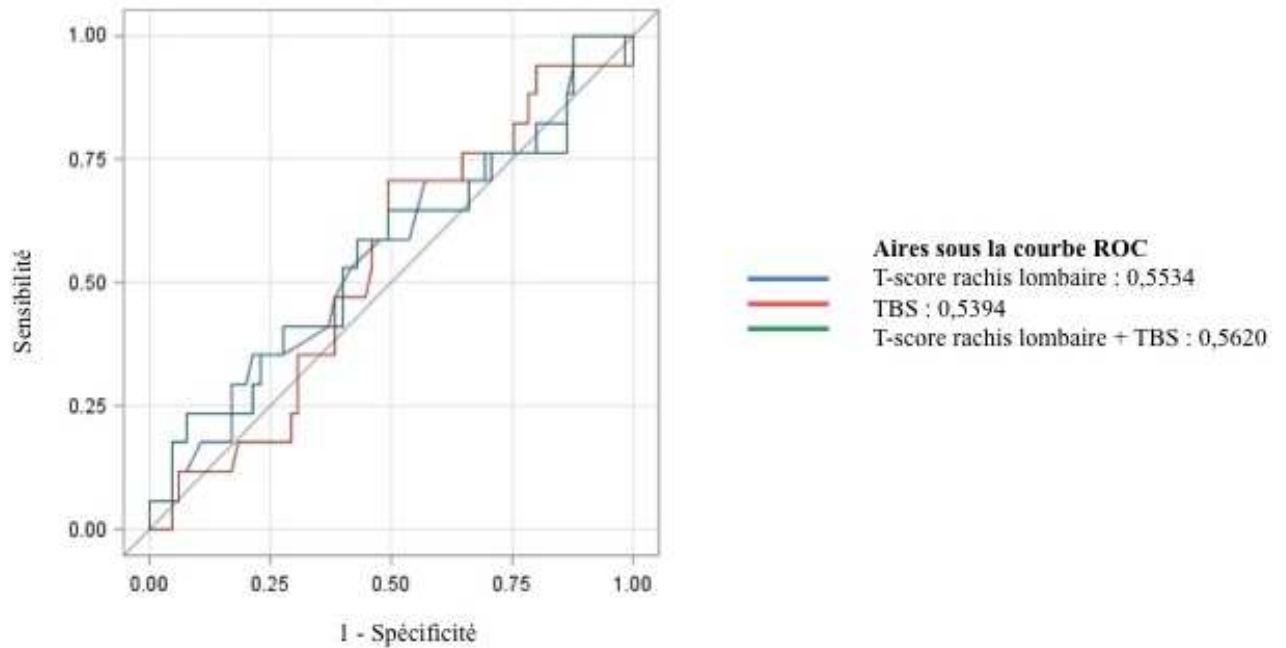


Figure 2 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)

Tableau 10. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au rachis lombaire)

T-score au rachis lombaire / TBS	p=0,9170
T-score au rachis lombaire / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,8935
TBS / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,8171

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure, les AUC de la DMO au rachis lombaire, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5534, 0,5394 et 0,5620. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 10).

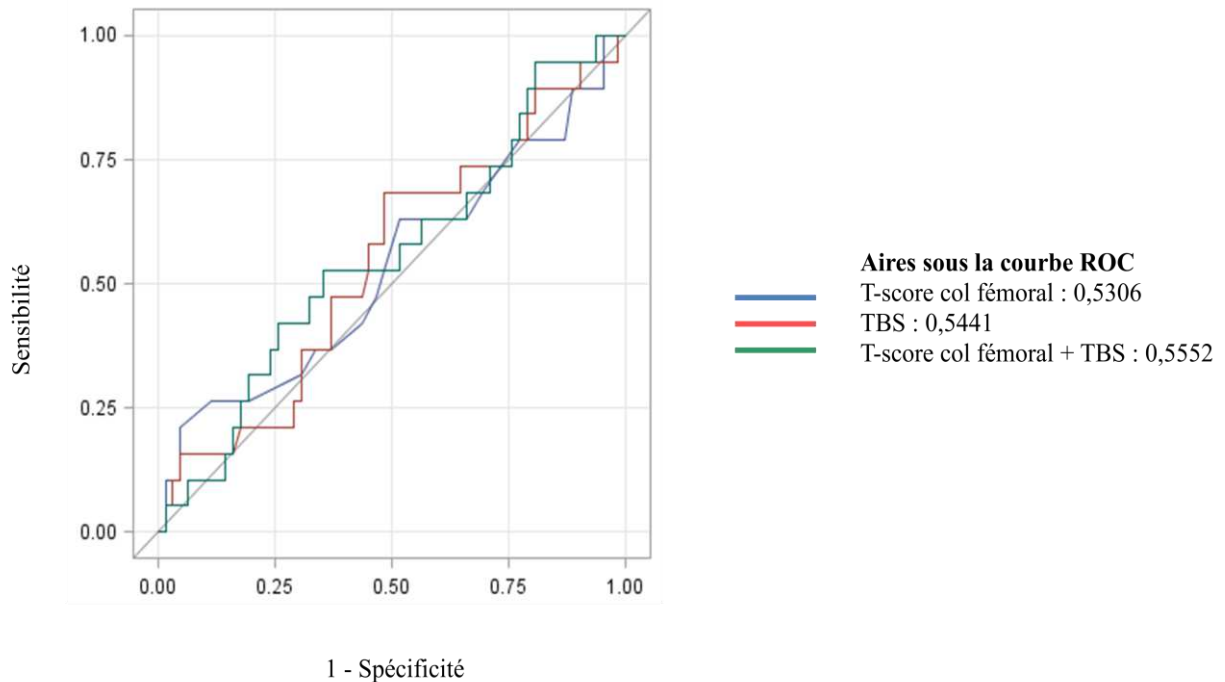


Figure 3 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC 4-5 (selon la DMO au col fémoral)

Tableau 11. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au col fémoral)

T-score au col fémoral / TBS	p=0,9066
T-score au col fémoral / TBS + T-score au col fémoral	p=0,7076
TBS / TBS + T-score au col fémoral	p=0,8637

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique, les AUC de la DMO au col fémoral, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5306, 0,5441 et 0,5552. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 11).

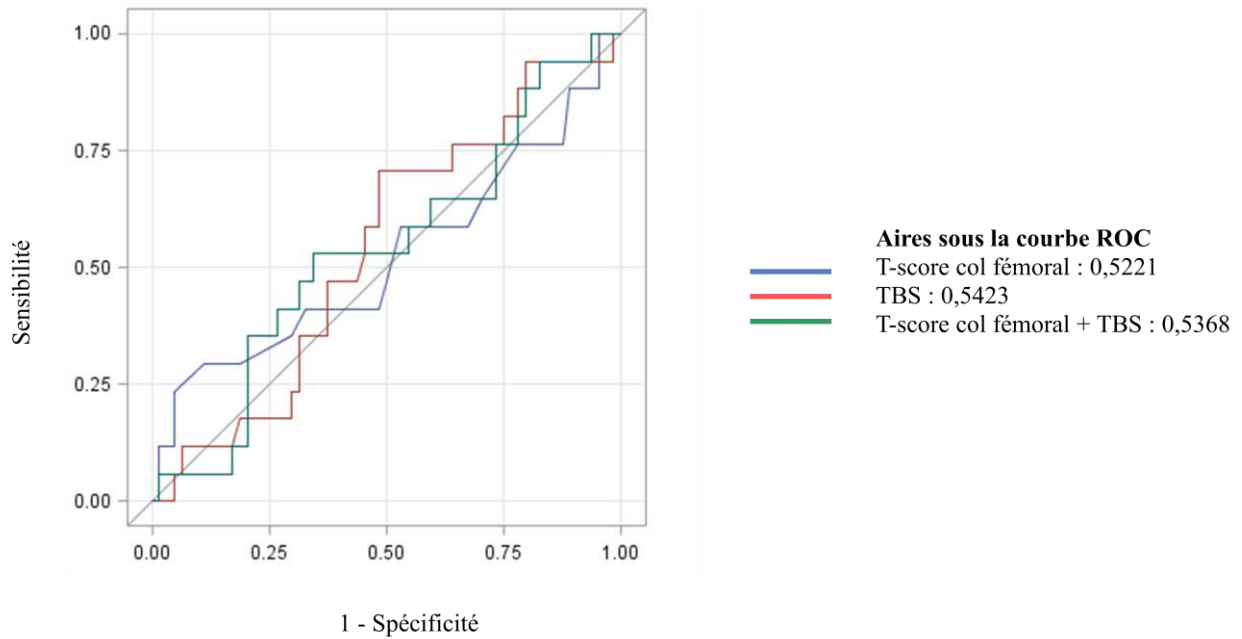


Figure 4 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC 4-5 (selon la DMO au col fémoral)

Tableau 12. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO au col fémoral)

T-score au col fémoral / TBS	p=0,8697
T-score au col fémoral / TBS + T-score au col fémoral	p=0,8114
TBS / TBS + T-score au col fémoral	p=0,9424

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure, les AUC de la DMO au col fémoral, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5221, 0,5423 et 0,5368. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 12).

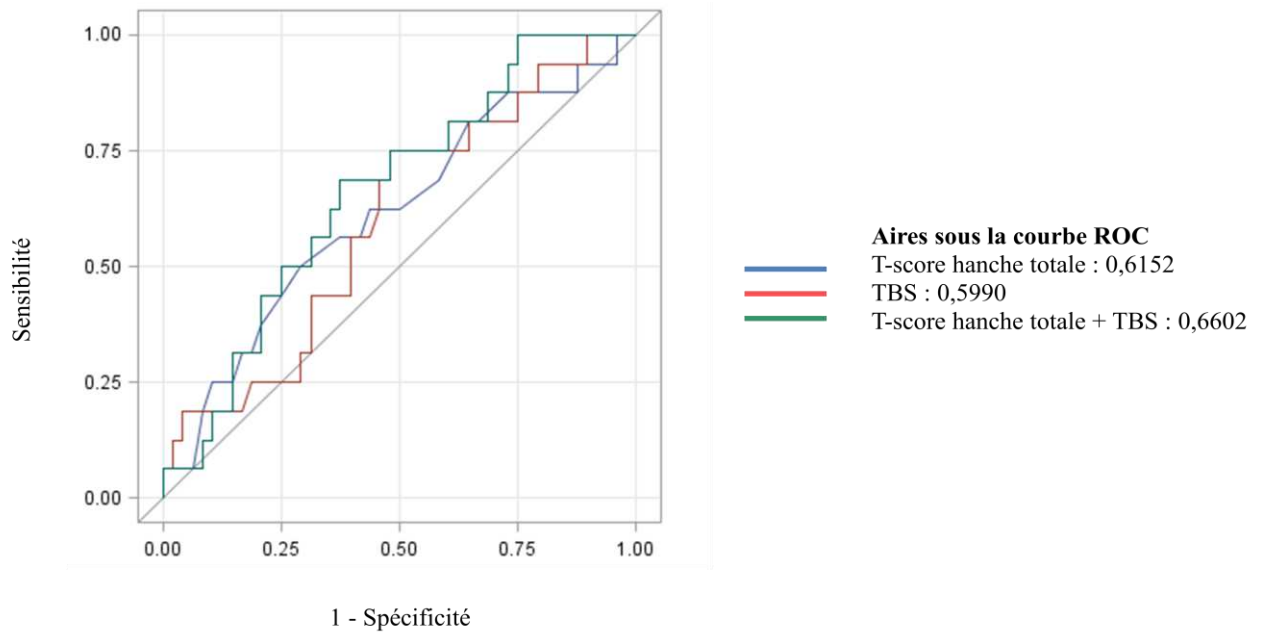


Figure 5 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC 4-5 (selon la DMO hanche totale)

Tableau 13. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO hanche totale)

T-score hanche totale / TBS	p=0,8970
T-score hanche totale / TBS + T-score hanche totale	p=0,5009
TBS / TBS + T-score hanche totale	p=0,3870

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique, les AUC de la DMO hanche totale, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,6152, 0,5990 et 0,6602. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 13).

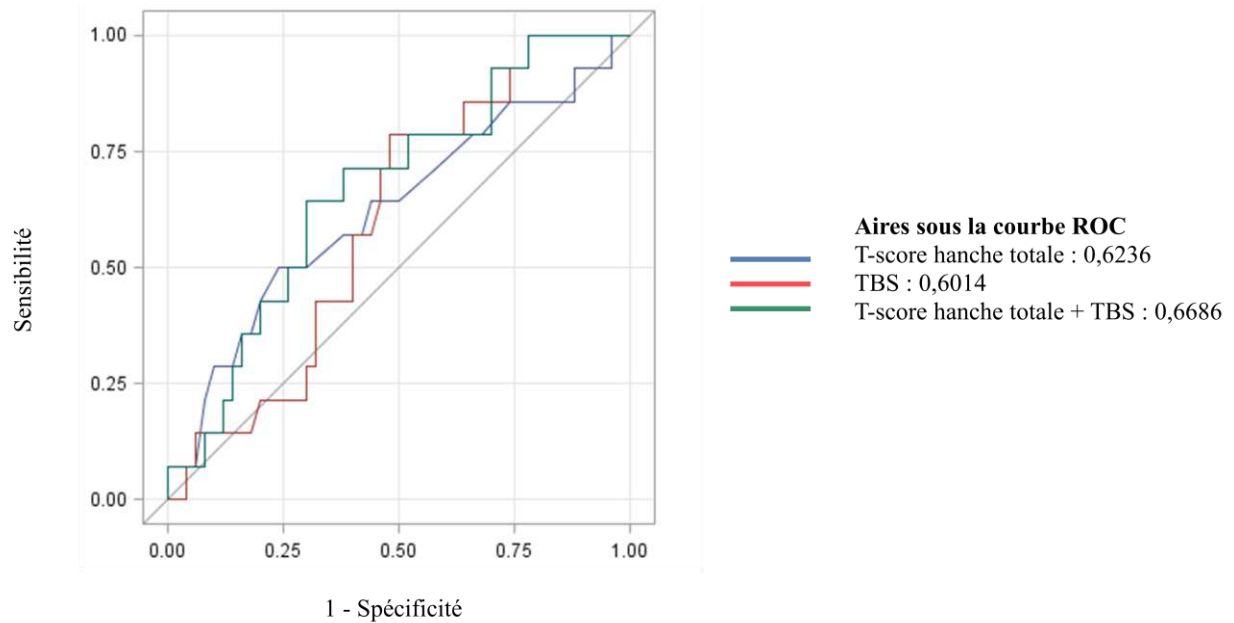


Figure 6 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC 4-5 (selon la DMO hanche totale)

Tableau 14. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les patients IRC stade 4-5 (selon la DMO hanche totale)

T-score hanche totale / TBS	p=0,8601
T-score hanche totale / TBS + T-score hanche totale	p=0,3710
TBS / TBS + T-score hanche totale	p=0,4298

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure, les AUC de la DMO hanche totale, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,6236, 0,6014 et 0,6686. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 14).

2. Patients transplantés rénaux

A. Description de la population

Sur 245 transplantés rénaux suivis au CHU de Rennes, 105 patients ont finalement été inclus entre avril 2016 et avril 2017. Les principales caractéristiques de la population ont été colligées dans le tableau 15. Les participants ont tous été transplantés entre 2002 et 2015.

L'âge moyen était de 60.6 ± 10.5 ans, le sex-ratio à 56,2% et l'IMC moyen à 26.4 ± 4.6 . Trente-sept des 46 femmes (80%) étaient ménopausées. Quarante patients (38,1%) avaient un $IMC < 25$, 42 (40,0%) étaient en surpoids ($25 \leq IMC < 30$), et 23 (21,9%) étaient obèses ($IMC \geq 30$). Concernant les néphropathies initiales, 28 (26,7%) étaient des PKRAD, 22 (21%) des glomérulonéphrites chroniques non-IgA, 20 (19,0%) des néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA, 11 (10,5%) des uropathies malformatives, 8 (7,6%) des NTIC, 8 (7,6%) des néphropathies indéterminées, 5 (4,8%) des néphropathies vasculaires, 3 (2,9%) des néphropathies diabétiques.

Les patients présentaient un stade de MRC 1T, 2T, 3AT, 3BT, 4T et 5T dans respectivement 1 (1,0%), 28 (26,7%), 25 (23,8%), 37 (35,2%), 13 (12,4%) et 1 (1,0%) des cas.

Un total de 36 fractures à faible cinétique a été observé chez 29 (27,6%) patients. L'ensemble des fractures vertébrales a été dépisté par VFA. Les sites fracturaires étaient : rachis (n=9 ; 25,0%), pied (n=6 ; 16,7%), poignet (n=6 ; 16,7%), jambe (n=4 ; 11,1%), épaule (n=4 ; 11,1%), hanche (n=2 ; 5,6%), côte (n=2 ; 5,6%), bras (n=1 ; 2,8%), fémur distal (n=1 ; 2,8%), et pelvis (n=1 ; 2,8%). Les 9 fractures vertébrales touchaient 8 patients, 5 concernaient le rachis lombaire et 4 le rachis dorsal. Les 21 fractures ostéoporotiques majeures touchaient ainsi 16 (15,2%) patients, et représentaient 58,3% des fractures à faible cinétique.

Le T-score médian au col fémoral était de -1.4 ± 1.0 (DMO : 0.72 ± 0.11 g/cm²), à la hanche totale de -0.9 ± 1.0 (DMO : 0.72 ± 0.11) et au rachis lombaire de -0.8 ± 1.4 (DMO : 0.98 ± 0.16 g/cm²). Treize patients (12,4%) avaient un T-score au col fémoral $\leq -2,5$, 9 (8,6%) au rachis lombaire, et 7 (6,7%) à la hanche totale, signe d'une ostéoporose densitométrique.

Les données d'ostéodensitométrie selon le statut fracturaire des transplantés rénaux apparaissent dans le Tableau 16. La comparaison de ces valeurs entre les patients ayant présenté une fracture à faible cinétique et les patients sans fracture prévalente montrait une différence significative concernant le TBS (p=0,0033), la DMO au rachis lombaire (p=0,0246) et le T-score au rachis lombaire (p=0,0192).

Une différence significative était de la même manière observée entre les patients ayant une fracture ostéoporotique majeure prévalente et les patients sans fracture prévalente concernant le TBS (p=0,0020).

Tableau 15. Caractéristiques des transplantés rénaux (n=105)

Age, années	60.6 ± 10.5
Sexe (masculin)	59 (56.2%)
Durée de la transplantation, années	8.6 ± 3.3
TBS rachis lombaire (L1-L4)	1,296 ± 0.112
DMO rachis lombaire (g/cm ²)	0.98 ± 0.16
T-score rachis lombaire	-0.8 ± 1.4
DMO col fémoral (g/cm ²)	0.72 ± 0.11
T-score col fémoral	-1.4 ± 1.0
DMO hanche totale (g/cm ²)	0.72 ± 0.11
T-score hanche totale	-0.9 ± 1.0
Fracture vertébrale ^a	8 (7.6%)
Fracture à faible cinétique ^a	29 (27.6%)
Fracture ostéoporotique majeure ^a	16 (15.2%)
IMC, kg/m ²	26.4 ± 4.6
Antécédent parental de fracture de hanche	6 (5.7%)
Traitement par glucocorticoïdes ^b	103 (98.1%)
Tabagisme non sevré	20 (19.0%)
Consommation d'alcool > 3 verres/jour	6 (5.7%)
Durée de dialyse avant transplantation, années	1.0 ± 1.3
Diabète	27 (25.7%)
Traitement anti-ostéoporotique depuis la transplantation	12 (11.4%)
Traitement par vitamine D depuis la transplantation	97 (92.4%)
DFGe ^c , mL/mn/1,73 m ²	48.7 ± 18.0
Albuminémie, g/L	42.3 ± 2.6
Calcémie corrigée, mmol/L	2.4 ± 0.2
Phosphatémie, mmol/L	0.9 ± 0.2
PTH, pg/mL	40.8 ± 24.1
PAO, ng/mL	11.7 ± 6.2
25-OHD, ng/mL	34.6 ± 13.5
CTX, µg/L	0.6 ± 0.4
P1NP, ng/mL	50.1 ± 35.6

Données exprimées en moyennes±ET ou nombre (%).

^a Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^b Traitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus depuis la transplantation.

^c Selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

CTX, Téloptides C-terminaux du collagène de type 1 ; ET, écart-type ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; DMO, Densitométrie Osseuse ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; PTH, Parathyroid Hormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment.

Tableau 16. Données d'ostéodensitométrie selon le statut fracturaire chez les transplantés rénaux

	Absence de fracture (n=75)	Fracture à faible cinétique (n=29)	Fracture ostéoporotique majeure (n=16)
TBS rachis lombaire (L1-L4)	1,315 ± 0.114	1,243 ± 0,096	1,219 ± 0.089
DMO rachis lombaire (g/cm ²)	1.01 ± 0.16	0.93 ± 0.16	0.9 ± 0.2
T-score rachis lombaire	-0,6 ± 1,4	-1,3 ± 1,4	-1,2 ± 1,6
DMO col fémoral (g/cm ²)	0.72 ± 0.11	0,7 ± 0,13	0.7 ± 0.1
T-score col fémoral	-1.5 ± 1.2	-1.3 ± 0.9	-1.3 ± 1.2
DMO hanche totale (g/cm ²)	0.72 ± 0.11	0.72 ± 0.11	0.73 ± 0.15
T-score hanche totale	-0.9 ± 1.0	-1.0 ± 1.2	-0.8 ± 1.5

Données exprimées en moyennes ± ET

DMO, Densitométrie Osseuse ; DXA, Absorptiométrie biphotonique ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; TBS, Trabecular Bone Score.

B. Facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure

En analyse univariée (Tableau 17), les facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure prévalente étaient un TBS bas ($p=0,0067$), un IMC élevé ($p=0,0265$), et l'existence d'un tabagisme non sevré ($0,049$).

Table 17. Analyse univariée^a des facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure^b prévalente chez les transplantés rénaux

	Odds-ratio	95% CI
Âge (par année)	0.98	[0.93 ; 1.03]
Sexe (masculin versus féminin)	1.36	[0.46 ; 4.07]
IMC (par kg/m²)	1.13	[1.01 ; 1.27]
Durée de la transplantation, années	0.98	[0.84 ; 1.16]
Durée de dialyse avant transplantation (par année)	0.70	[0.36 ; 1.36]
DFGe ^c (par mL/mn/1,73 m ²)	1.00	[0.97 ; 1.03]
TBS rachis lombaire (L1-L4)	0.48	[0.28 ; 0.81]
T-score rachis lombaire	0.79	[0.53 ; 1.17]
T-score col fémoral	1.05	[0.60 ; 1.84]
Antécédent parental de fracture de hanche	0.39	[0.02 ; 9.10]
Traitement par glucocorticoïdes ^d	0.94	[0.02 ; 40.30]
Tabagisme non sevré	3.21	[1.01 ; 10.27]
Consommation d'alcool > 3 verres/jour	1.12	[0.12 ; 10.27]
Diabète	2.68	[0.89 ; 8.11]
Traitement anti-ostéoporotique depuis la transplantation	0.19	[0.01 ; 3.74]
Traitement par vitamine D depuis la transplantation	0.51	[0.09 ; 2.76]
Albuminémie (par g/L)	0.99	[0.80 ; 1.22]
25-OHD (par ng/mL)	1.00	[0.96 ; 1.04]
PTH (par pg/mL)	0.97	[0.93 ; 1.01]
PAO (par ng/mL)	1.04	[0.97 ; 1.13]
CTX (par µg/L)	1.17	[0.34 ; 4.09]
P1NP (par ng/mL)	1.01	[1.00 ; 1.03]

^a Modèle de régression logistique.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^c Selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

^dTraitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus depuis la transplantation.

CTX, Télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; IC, Intervalle de Confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; PTH, Parathyroid Hormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment.

Comme rapporté dans le Tableau 18, en analyse multivariée les facteurs de risque indépendants de fracture ostéoporotique majeure prévalente étaient un TBS bas ($p=0,0015$), l'existence d'un tabagisme non sévère ($p=0,0107$) et une PTH diminuée ($p=0,0351$).

Tableau 18. Analyse multivariée^a des facteurs de risque de fracture ostéoporotique majeure^b prévalente chez les transplantés rénaux

	Odds-ratio	95% CI
TBS rachis lombaire (L1-L4)	0.38	[0.21 ; 0.69]
Tabagisme non sévère	6.17	[1.53 ; 24.91]
PTH (par pg/mL)	0.94	[0.89 ; 0.99]

^a Modèle de régression logistique.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle : PTH, P1NP, MRC stade 3A, IMC, tabac, diabète et TBS. Puis une sélection pas à pas descendante a été réalisée.

IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; MRC, Maladie Rénale Chronique ; P1NP, P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; PTH, Parathormone ; TBS, Trabecular Bone Score.

C. Facteurs de risque de fracture à faible cinétique

Comme décrit dans le Tableau 19, les facteurs de risques de fracture à faible cinétique prévalente étaient en analyse univariée un TBS bas ($p=0,0067$), et un T-score au rachis lombaire bas ($p=0,0297$).

Tableau 19. Analyse univariée^a des facteurs de risque de fracture à faible cinétique^b prévalente chez les transplantés rénaux

	Odds-ratio	IC 95%
Âge (par année)	1.00	[0.96 ; 1.04]
Sexe (masculin versus féminin)	1.15	[0.48 ; 2.73]
IMC (par kg/m ²)	1.07	[0.98 ; 1.18]
Durée de la transplantation (par année)	0.96	[0.84 ; 1.09]
Durée de dialyse avant transplantation (par année)	0.87	[0.59 ; 1.29]
DFGe ^c (par mL/mn/1,73 m ²)	1.00	[0.98 ; 1.03]
TBS rachis lombaire (L1-L4)	0.56	[0.37 ; 0.85]
T-score rachis lombaire	0.69	[0.49 ; 0.96]
T-score col fémoral	0.81	[0.52 ; 1.29]
Antécédent parental de fracture de hanche	0.51	[0.06 ; 4.54]
Traitement par glucocorticoïdes ^d	0.37	[0.02 ; 6.18]
Tabagisme non sevré	1.16	[0.40 ; 3.37]
Consommation d'alcool > 3 verres/jour	1.33	[0.23 ; 7.70]
Diabète	1.83	[0.72 ; 4.66]
Traitement anti-ostéoporotique depuis la transplantation	1.36	[0.38 ; 4.92]
Traitement par vitamine D depuis la transplantation	1.16	[0.22 ; 6.09]
Albuminémie (par g/L)	1.06	[0.89 ; 1.25]
25-OHD (par ng/mL)	1.03	[1.00 ; 1.06]
PTH (par pg/mL)	0.98	[0.95 ; 1.01]
PAO (par ng/mL)	1.01	[0.94 ; 1.08]
CTX (par µg/L)	0.60	[0.18 ; 1.96]
P1NP (par ng/mL)	1.00	[0.99 ; 1.02]

^a Modèle de régression logistique.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^c Selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

^d Traitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus depuis la transplantation.

CTX, Télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; IC, Intervalle de Confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; PTH, Hormone Parathyroïde ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment.

En analyse multivariée (Tableau 20), les seuls facteurs de risque indépendants de fracture à faible cinétique prévalente étaient un IMC élevé ($p=0,0067$) et un T-score au rachis lombaire diminué ($p=0,0024$).

Tableau 20. Analyse multivariée^a des facteurs de risque de fracture à faible cinétique^b prévalente chez les transplantés rénaux

	Odds-ratio	IC 95%
IMC (par kg/m ²)	1.17	[1.04 ; 1.31]
T-score au rachis lombaire	0.54	[0.36 ; 0.80]

^a Modèle de régression logistique.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle: T-score rachis lombaire, PTH, phosphatémie, 25-OH vitamine D, IMC, néphropathie diabétique, néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA et indéterminée. Puis une sélection pas à pas descendante a été réalisée.

IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de masse corporelle ; PTH, parthormone.

D. Facteurs déterminants du TBS

L'analyse univariée (Tableau 21) révélait une association positive significative entre le TBS et le T-score au rachis lombaire ($p<0,0001$), le T-score au col fémoral ($p<0,0001$) et l'albuminémie ($p=0,0284$). A l'inverse, une association négative significative était observée entre le TBS et l'âge ($p<0,0001$), la prévalence d'une fracture vertébrale dépistée par VFA ($p=0,0119$), d'une fracture à faible cinétique ($p=0,0046$), ou d'une fracture ostéoporotique majeure ($p=0,0039$), et un traitement anti-ostéoporotique administré après transplantation rénale ($p=0,0431$).

Tableau 21. Analyse univariée^a des facteurs déterminants du TBS chez les transplantés rénaux

	β	R ²	p
Âge (par année)	-0.005	0.1821	p < 0.0001
Sexe (masculin versus féminin)	0.020	0.0080	p = 0.3640
IMC (par kg/m ²)	-0.002	0.0102	p = 0.3049
Fracture vertébrale dépistée par VFA	-0.105	0.0599	p = 0.0119
Fracture à faible cinétique^b	-0.070	0.0753	p = 0.0046
Fracture ostéoporotique majeure^b	-0.088	0.0782	p = 0.0039
Durée de la transplantation (par année)	0.001	0.0003	p = 0.8655
Durée de dialyse avant transplantation (par année)	0.000	0.00003	p = 0.9545
DFGe ^c (par mL/mn/1,73 m ²)	0.000	0.0001	p = 0.9039
T-score rachis lombaire	0.045	0.3209	p < 0.0001
T-score col fémoral	0.045	0.1418	p < 0.0001
Antécédent parental de fracture de hanche	-0.047	0.0093	p = 0.3284
Traitement par glucocorticoïdes ^d	0.124	0.0222	p = 0.1289
Tabagisme non sevré	0.033	0.0128	p = 0.2507
Consommation d'alcool > 3 verres/jour	-0.034	0.0048	p = 0.4809
Diabète	-0.039	0.0226	p = 0.1256
Traitement anti-ostéoporotique depuis la transplantation	-0.071	0.0391	p = 0.0431
Traitement par vitamine D depuis la transplantation	0.017	0.0016	p = 0.6888
Albuminémie (par g/L)	0.010	0.0458	p = 0.0284
25-OHD (par ng/mL)	-0.001	0.0087	p = 0.3445
PTH (par pg/mL)	0.000	0.0023	p = 0.6262
PAO (par ng/mL)	-0.001	0.0055	p = 0.4516
CTX (par µg/L)	-0.001	0.000005	p = 0.9812
P1NP (par ng/mL)	0.000	0.00002	p = 0.9697

^a Modèle de régression logistique utilisé pour les variables continues et Analyse de Variance (ANOVA) pour les variables catégorielles.

^b Incluant les fractures vertébrales dépistées par VFA.

^c Selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

^d Traitement oral par glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une dose équivalente de prednisolone de 5 mg par jour ou plus depuis la transplantation.

β , coefficient de régression logistique ; CTX, Téloptides C-terminaux du collagène de type 1 ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; IMC, indice de masse corporelle ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; PTH, Parathyroid Hormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I ; VFA, Vertebral Fracture Assessment.

En analyse multivariée (Tableau 22), le TBS était indépendamment associé à un âge jeune ($p < 0,0001$), à l'absence de fracture vertébrale dépistée par VFA ($p = 0,0001$), et au T-score au rachis lombaire ($p < 0,0001$). Le R² était de 0,5761 pour l'ensemble de l'analyse multivariée.

Tableau 22. Analyse multivariée^a des facteurs déterminants du TBS chez les transplantés rénaux

	β	p
Âge (par année)	-0.005	p < 0.0001
Fracture vertébrale dépistée par VFA	-0.116	p = 0.0001
T-score rachis lombaire	0.046	p < 0.0001

^a Modèle de régression logistique utilisé pour les variables continues et Analyse de Variance (ANOVA) pour les variables catégorielles.

R² = 0,5761.

β , coefficient de régression logistique ; VFA, Vertebral Fracture Assessment ; TBS, Trabecular Bone Score.

E. FRAX[®] et TBS

Nous avons comparé le FRAX[®] et le FRAX[®] ajusté par TBS (Tableau 23). Aucune différence significative n'était observée, que ce soit concernant le risque estimé de fracture ostéoporotique majeure (p=0,6334) ou de fracture de hanche (p=0,6375) à 10 ans.

Par ailleurs 44 (41,9%) patients présentaient un FRAX[®] supérieur au seuil d'intervention thérapeutique recommandé, contre 42 (40%) en prenant en compte le FRAX[®] ajusté au TBS.

Tableau 23. Comparaison du FRAX^{®a} et du TBS-FRAX^{®b} par test des rangs de Wilcoxon

Type de fracture	FRAX [®]	TBS-FRAX [®]	p
Fracture ostéoporotique majeure	9.298 ± 7.487	9.406 ± 8.708	0.6334
Fracture de hanche	3.659 ± 5.396	3.684 ± 5.784	0.6375

Données du FRAX[®] et du TBS-FRAX[®] exprimées en moyennes±ET.

^a Risque estimé de fracture à 10 ans.

^b FRAX ajusté par TBS.

ET, Ecart-type ; FRAX[®], Fracture Risk Assessment Tool ; TBS, Trabecular Bone Score.

F. Comparaison selon les groupes d'IMC

Nous avons comparé les patients en fonction de leur IMC (Tableau 24). Les comparaisons montraient des différences significatives entre les 3 groupes d'IMC concernant les valeurs de DMO au 3 sites ainsi que pour les CTX. Les DMO et T-score au col fémoral, à la hanche totale et au rachis lombaire apparaissaient significativement plus élevées chez les patients en surpoids et obèses. Les CTX étaient significativement plus bas chez les patients en surpoids et obèses. Aucune différence significative n'était observée concernant les autres paramètres.

Tableau 24. Comparaison selon les groupes d'IMC chez les transplantés rénaux

	IMC<25 (n=40)	25≤IMC<30 (n=42)	IMC≥30.0 (n=23)	p
Fracture prévalente à faible cinétique	8 (20.0%)	9 (21.4%)	7 (30.4%)	0.6118
Fracture ostéoporotique majeure	3 (7.5%)	4 (9.5%)	3 (13.0%)	0.8366
TBS rachis lombaire (L1-L4)	1.298 ± 0.112	1.307 ± 0.112	1.262 ± 0.120	0.2997
T-Score col fémoral	-2.0 ± 0.9	-1.1 ± 0.9	-0.8 ± 0.7	< 0.0001
DMO col fémoral (g/cm²)	0.78 ± 0.13	0.91 ± 0.14	0.98 ± 0.12	< 0.0001
T-score hanche totale	-1.6 ± 0.9	-0.6 ± 0.9	-0.2 ± 0.8	< 0.0001
DMO hanche totale (g/cm²)	0.65 ± 0.11	0.75 ± 0.10	0.78 ± 0.09	< 0.0001
T-Score rachis lombaire	-1.4 ± 1.3	-0.6 ± 1.3	-0.1 ± 1.4	0.0004
DMO rachis lombaire (g/cm²)	0.91 ± 0.15	1.01 ± 0.15	1.06 ± 0.15	0.0008
DFGe (ml/min/1,73m ²)	49.4 ± 17.4	50.2 ± 20.2	44.8 ± 14.6	0.4950
25-OH vitamine D (ng/ml)	32.7 ± 11.4	36.5 ± 14.9	34.6 ± 14.5	0.4409
PTH (pg/ml)	42.4 ± 31.4	43.3 ± 20.1	33.4 ± 13.0	0.0873
PAO (ng/ml)	12.5 ± 7.1	11.4 ± 5.9	10.8 ± 5.2	0.7260
CTX (µg/l)	0.7 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.3	0.0096
P1NP (ng/ml)	51.6 ± 25.5	49.1 ± 29.9	49.0 ± 58.6	0.1743

Données exprimées en moyennes ± ET.

Paramètres qualitatifs comparés à l'aide de tests de χ^2 ou de Fisher.

Paramètres quantitatifs comparés par ANOVA ou tests de Kruskal-Wallis.

CTX, Télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 ; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; IMC, indice de masse corporelle ; 25-OHD, 25-hydroxyvitamine D ; PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses ; PTH, Parathyroid Hormone ; TBS, Trabecular Bone Score ; P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I.

G. Estimation de la prévalence de fracture par le TBS et la DMO

Afin de comparer la capacité du TBS, du T-score au rachis lombaire et des 2 paramètres combinés à estimer la prévalence de fracture, nous avons réalisé des courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique (Figure 7) et de fracture ostéoporotique majeure (Figure 8). Puis nous avons fait de même pour la DMO au col fémoral (Figures 9 et 10) et à la hanche totale (Figures 11 et 12).

Concernant l'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique, les AUC de la DMO au rachis lombaire, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,6368, 0,6754 et 0,6788. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 25).

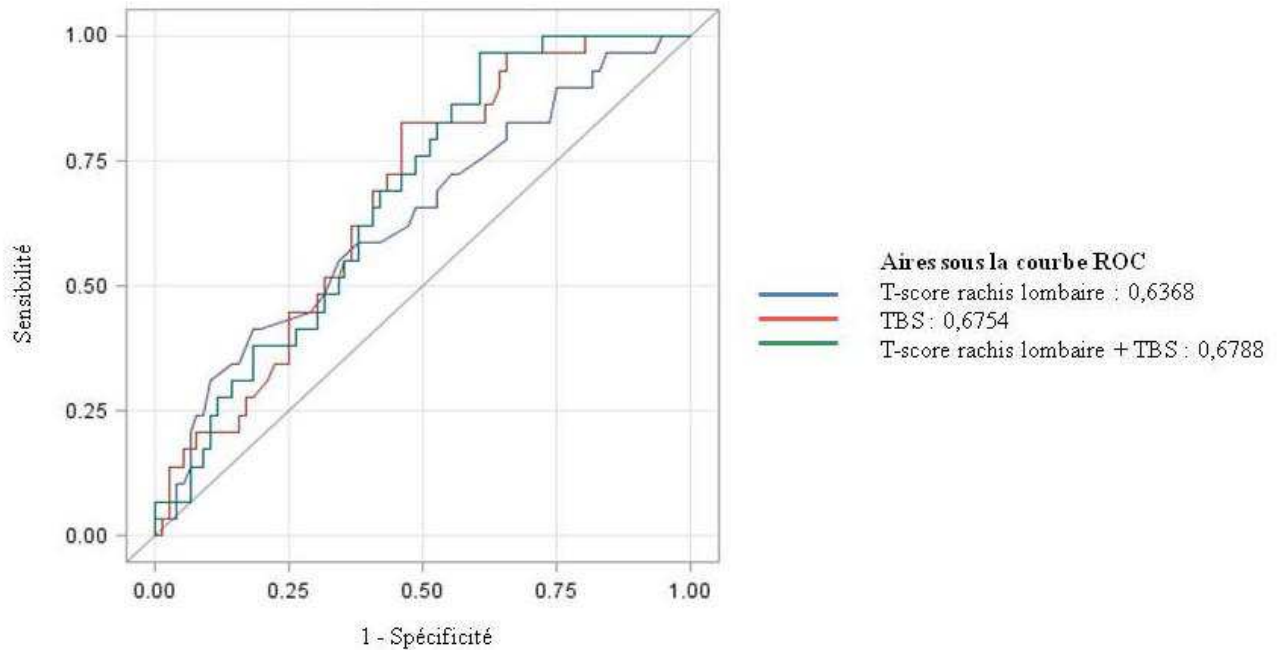


Figure 7 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)

Tableau 25. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)

T-score au rachis lombaire / TBS	p=0,5519
T-score au rachis lombaire / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,4035
TBS / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,8839

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure, les AUC de la DMO au rachis lombaire, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5822, 0,7328 et 0,7310. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 26).

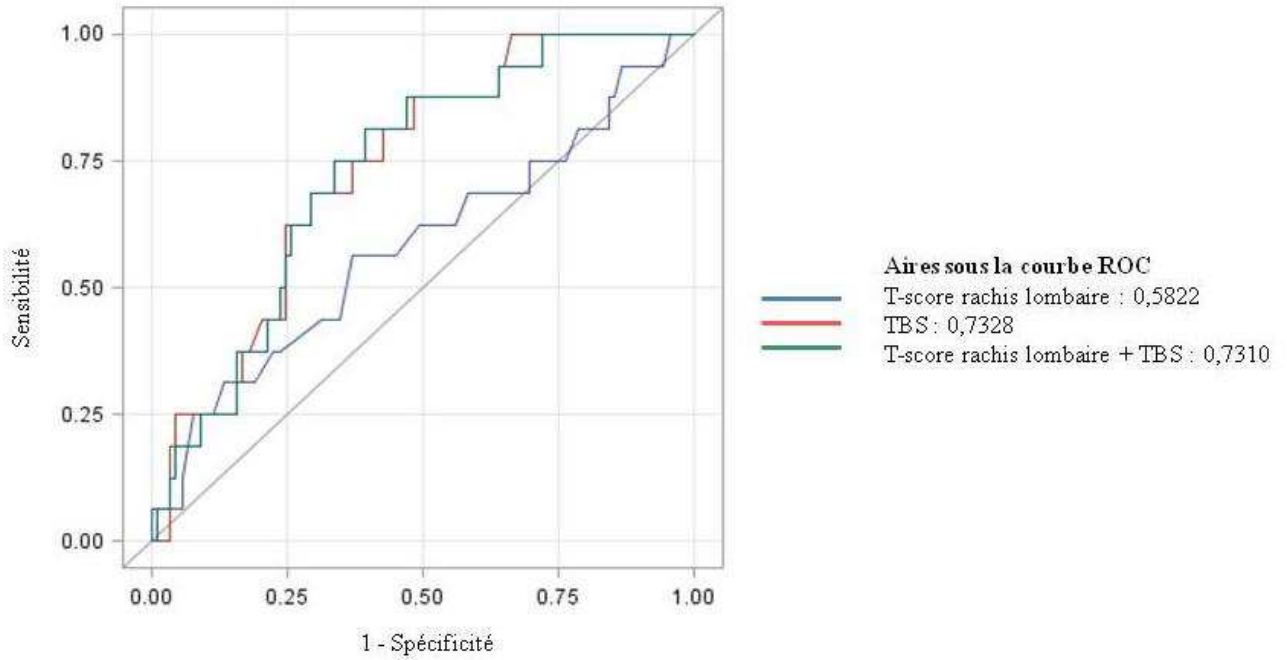


Figure 8 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)

Tableau 26. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au rachis lombaire)

T-score au rachis lombaire / TBS	p=0,0644
T-score au rachis lombaire / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,0995
TBS / TBS + T-score au rachis lombaire	p=0,8849

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique, les AUC de la DMO au col fémoral, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5517, 0,6754 et 0,6740. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 27).

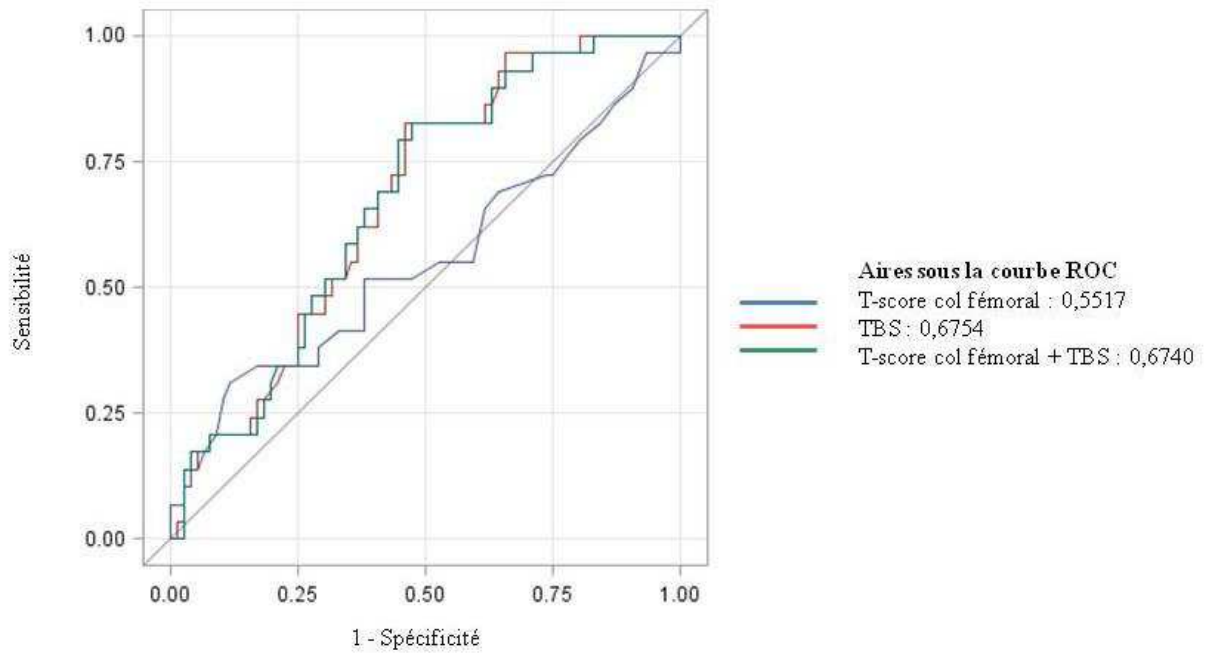


Figure 9 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)

Tableau 27. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)

T-score au col fémoral / TBS	p=0,1222
T-score au col fémoral / TBS + T-score au col fémoral	p=0,1404
TBS / TBS + T-score au col fémoral	p=0,7932

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure, les AUC de la DMO au col fémoral, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5499, 0,7328 et 0,7349. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 28).

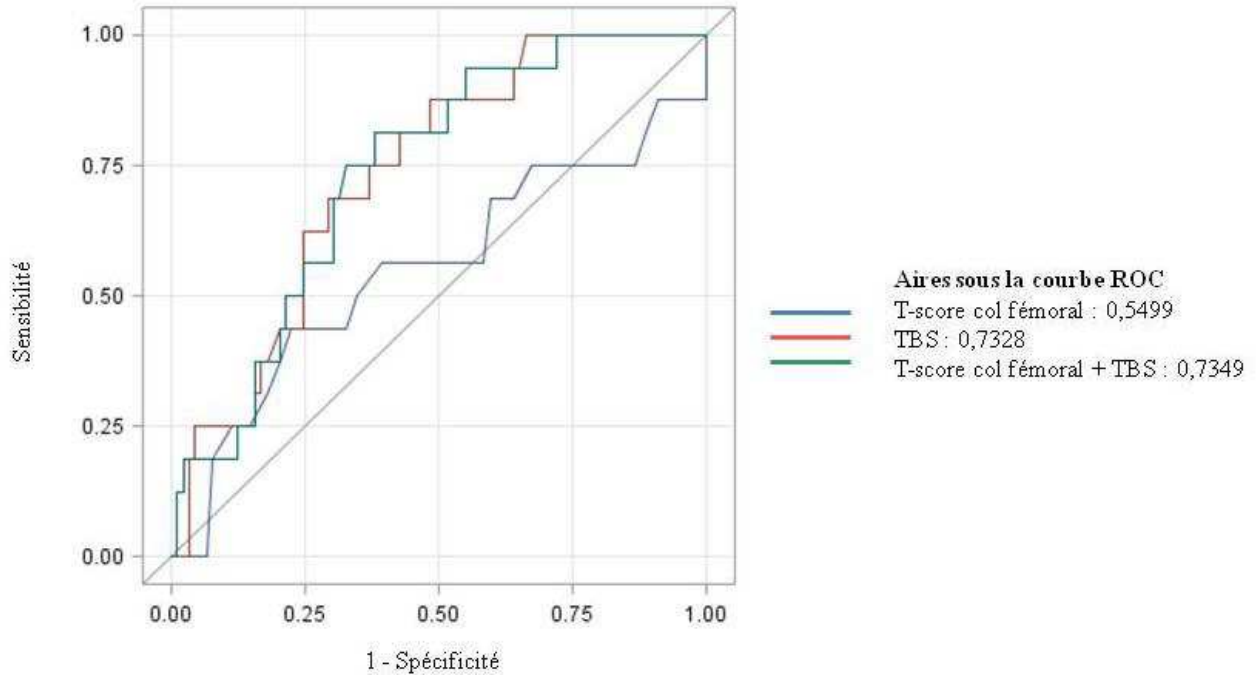


Figure 10 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)

Tableau 28. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO au col fémoral)

T-score au col fémoral / TBS	p=0,1270
T-score au col fémoral / TBS + T-score au col fémoral	p=0,0561
TBS / TBS + T-score au col fémoral	p=0,9494

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique, les AUC de la DMO à la hanche totale, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5402, 0,6733 et 0,6676. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 29).

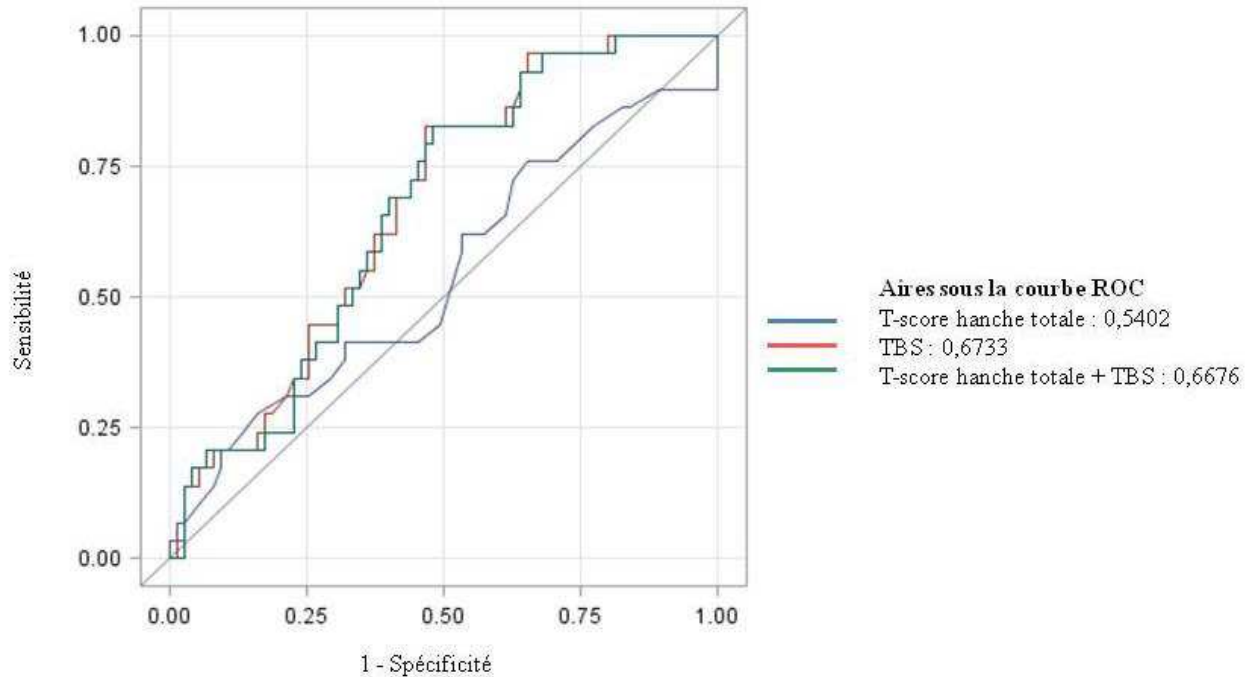


Figure 11 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO à la hanche totale)

Tableau 29. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux (selon la DMO hanche totale)

T-score à la hanche totale / TBS	p=0,0919
T-score à la hanche totale / TBS + T-score à la hanche totale	p=0,1170
TBS / TBS + T-score à la hanche totale	p=0,2184

^aComparaison selon la méthode DeLong et al.

AUC, Aire sous la courbe ; DMO, Densitométrie osseuse ; ROC, Receiver Operating Characteristic ; TBS, Trabecular Bone Score

Concernant l'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure, les AUC de la DMO à la hanche totale, du TBS et des 2 paramètres combinés étaient respectivement évaluées à 0,5522, 0,7312 et 0,7393. La comparaison des AUC 2 à 2 ne montrait aucune différence significative (Tableau 30).

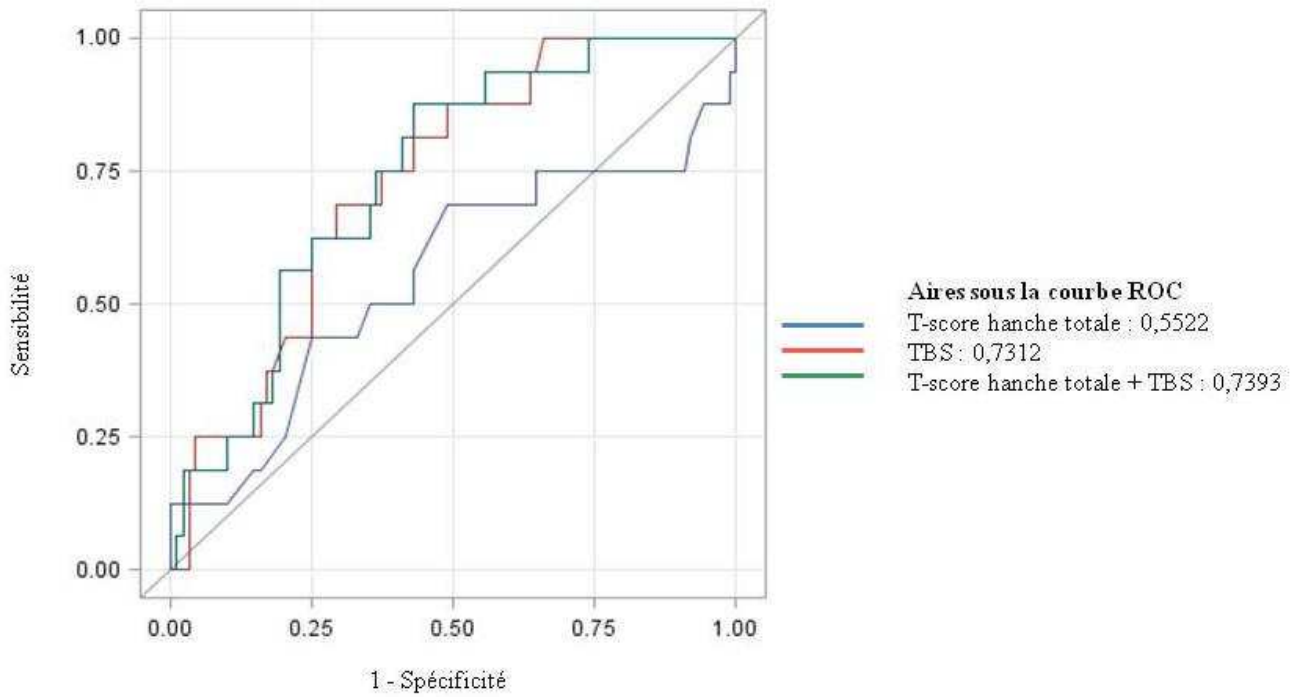


Figure 12 : Courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO à la hanche totale)

Tableau 30. Comparaison des AUC de courbes ROC^a d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux (selon la DMO hanche totale)

T-score à la hanche totale / TBS	p=0,0644
T-score à la hanche totale / TBS + T-score à la hanche totale	p=0,0995
TBS / TBS + T-score à la hanche totale	p=0,8849

IV. Discussion

La prévalence des fractures ostéoporotiques majeures chez les patients IRC stade 4-5 de notre étude était de 18,8% ; pour les fractures de faible cinétique de 21,2% ; pour les fractures vertébrales de 16%, et il n'y avait aucune fracture de hanche. Dukas et al. avaient montré que 18,6% des patients avec un DFG<65 ml/min présentaient une fracture vertébrale contre 12,9% des patients avec un DFG>65 ml/min (29), cette valeur étant du même ordre de grandeur que celle de notre étude. Par ailleurs, Naylor et al. ont récemment observé l'incidence fracturaire sur 3 ans d'hommes et de femmes en fonction de leur DFG, répartis en 5 groupes MRC (679 114 patients), et montré que cette incidence augmentait avec la dégradation de la fonction rénale (7,8% stade 4 et 9,6% stade 5 contre 4,3% stade 1 chez les femmes ; 5,0% stade 5 et 3,8% stade 4 vs 1,6% stade 1 chez les hommes) (30).

La VFA réalisée de façon systématique dans notre étude a permis de dépister des fractures vertébrales chez 16% des patients IRC 4-5, ce qui montre l'importante prévalence de ces fractures asymptomatiques et l'intérêt de les dépister dans cette population à risque. Ainsi, la prévalence de ces fractures dépistées par VFA était doublée par rapport à une étude chez des femmes post-ménopausiques (31).

Le T-score médian au col fémoral était de -1.7 ± 0.8 (DMO : 0.69 ± 0.12 g/cm²), à la hanche totale de -0.8 ± 0.9 (DMO : 0.90 ± 0.14 g/cm²) et au rachis lombaire de -1.0 ± 1.4 (DMO : 0.97 ± 0.15 g/cm²). Lima et al. dans leur étude évaluant des patients IRC stade 3-4 montraient des T-score chez les patients stade 4 (22 patients) à -0.92 ± 0.88 au col fémoral, à $-0,66 \pm 1,04$ à la hanche totale et à $0,12 \pm 1,65$ au rachis lombaire (32). Ces valeurs étaient plus hautes que dans notre étude, ce qui peut s'expliquer par le fait que les patients avaient des IRC moins évoluées que dans notre étude (stades 3-4 contre 4-5).

Les seuils actuellement établis pour les valeurs normales de TBS sont tirés de la méta-analyse de McCloskey, qui regroupe les plus grandes études qui se sont intéressées au TBS, soit 17809 patients au total (33). Ainsi, la valeur médiane retenue est 1,27 ; un TBS étant bas si $<1,23$ et haut si $>1,31$. Dans notre étude, la moyenne était estimée à 1.259 ± 0.134 chez les IRC 4-5, 31 (37%) étaient dans le tertile bas $<1,23$ (min=0,901), 22 (26%) étaient dans le tertile médian entre 1,23 et 1,31, et 31 (37%) dans le tertile haut $>1,31$ (max=1,51).

Notre étude a permis de confirmer que plusieurs facteurs semblent influencer la valeur du TBS chez les patients IRC 4-5. Ainsi, les variables associées à un TBS bas sont l'âge avancé, un IMC haut et une corticothérapie prolongée ; sont associées à un TBS haut la prise de vitamine D et un T-score haut (au rachis lombaire et au col fémoral). Une seule étude à ce jour s'est intéressée au TBS chez les patients insuffisants rénaux chroniques non-dialysés et non transplantés rénaux (24), qui regroupait 199 patients dont 194 en IRC stade 3 et 5 en stade 4 avec 50 fractures prévalentes, et trouvait une association indépendante entre un TBS bas et l'incidence de fracture. Nous n'avons ici pas retrouvé

d'association indépendante entre le TBS et la prévalence de fractures à faible cinétique ou ostéoporotique majeure, possiblement en raison d'un manque de puissance. La corrélation positive entre TBS et DMO pourrait supposer que ces paramètres ne sont pas totalement indépendants dans l'évaluation du statut osseux des patients IRC 4-5.

Chez les patients IRC stade 4-5, notre étude a permis de montrer que les patients ayant des valeurs de CTX hautes ont moins de risque de fracture, à l'inverse de ce que l'on constate dans l'ostéoporose post-ménopausique (34). Ceci pourrait témoigner de l'importance de l'ostéopathie adynamique dans le risque fracturaire de cette population. Néanmoins, ce résultat est à relativiser du fait de l'élimination rénale des CTX. De plus, des chiffres très hauts de CTX pourraient témoigner d'une hyperparathyroïdie importante, également source de fractures chez ces patients. Nickolas et al. avaient montré que chez des patients IRC stade 5, les P1NP et les CTX étaient plus hauts chez les patients fracturés comparativement aux patients ne présentant pas de fracture (P1NP (ng/ml) = 79,5 et CTX (ng/ml) = 1,24 chez les patients fracturés) (13). En revanche Jorgensen et al. n'avaient mis en évidence aucune association entre marqueurs de remodelage osseux chez l'IRC au stade pré-dialytique (35). Dans notre étude, les patients fracturés présentaient des P1NP plus bas que la moyenne et des CTX dans la moyenne, ce qui témoigne d'un profil plutôt adynamique, même s'il est difficile à affirmer en l'absence de biopsie osseuse. Ces discordances entre les études montrent qu'il existe de grandes disparités de profils osseux des patients entre les études et qu'il apparaît difficile de pouvoir conclure actuellement sur l'interprétation des valeurs des marqueurs de remodelage osseux chez l'IRC en l'absence de biopsie osseuse concomitante. Concernant la PTH, les valeurs étaient hautes chez nos patients avec une moyenne de 103.4 ± 83.7 pg/ml, soit plus de trois fois la normale. En revanche, la valeur moyenne des PAO était dans la norme à 13.5 ± 5.5 ng/ml. Il est donc difficile d'interpréter le profil de remodelage osseux, qui serait plutôt de type hyper-remodelage au vu de la PTH mais non confirmé par les PAO. Enfin, concernant la 25-OH vitamine D, la moyenne était de 34.7 ± 12.3 ng/ml, ce qui s'expliquait par la supplémentation orale de 84% des patients en IRC 4-5.

Concernant la population des transplantés rénaux, nous avons observé une prévalence de fracture à faible cinétique à 27,6%, de fractures ostéoporotiques majeures à 15,2%, de fractures vertébrales à 7,6% et de fractures de hanche à 1,9%. Ces valeurs sont bien moindres que celles observées dans les études épidémiologiques reprenant les données de la fin du siècle dernier (36). Cela pourrait notamment s'expliquer par la généralisation de la prophylaxie des TMO-MRC par la vitamine D (37). Nous avons d'ailleurs pu observer que 92,4% de notre population de transplantés rénaux recevait une prophylaxie par vitamine D, tandis que 11,4% avaient reçu des bisphosphonates après la transplantation. Le nombre important de fractures vertébrales dépistées grâce à la VFA est également à souligner, bien supérieur aux travaux antérieurs n'utilisant pas cet outil (38). Ce résultat confirme la prévalence élevée de fractures vertébrales asymptomatiques, dont le dépistage s'avère essentiel en raison de l'implication thérapeutique potentielle.

Les T-score observés au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale étaient en moyenne respectivement à -0.8 ± 1.4 , -1.4 ± 1.0 et -0.9 ± 1.0 . Ces données sont comparables aux résultats du travail de Jimenez et al. étudiant la DMO plus de 10 ans après transplantation rénale. Les T-score chez les patients non-fracturés étaient évalués à $-1,427$ au rachis lombaire, $-1,313$ au col fémoral et $-0,797$ à la hanche totale, pour un âge moyen de 40 ans au moment de la transplantation (39).

Le TBS moyen dans notre population de transplantés rénaux était estimé à 1.293 ± 0.114 , soit supérieur à la valeur médiane de 1,27 établie en population générale selon les seuils retenus par McCloskey (33). Ce résultat s'explique vraisemblablement par une durée de greffe moyenne élevée (8.6 ± 3.3 ans) et une fonction de greffon préservée (48.7 ± 18.0 mL/mn/1,73 m²) dans notre population, avec une vraisemblable amélioration des TMO-MRC à distance de la transplantation et la supplémentation en vitamine D chez presque tous les patients. Des travaux antérieurs observant une amélioration de la DMO à distance de la greffe avaient également avancé cette hypothèse (40). Toutefois, le seul travail étudiant le TBS à long terme après transplantation rapportait une valeur moyenne à $1,21 \pm 0,14$ pour une ancienneté moyenne de transplantation de 17 ans, chez 40 patients âgés de $63,8 \pm 11,1$ ans, versus 60.6 ± 10.5 ans dans notre étude (23).

Nous avons identifié une association indépendante entre un TBS bas et la prévalence de fractures ostéoporotiques majeures d'une part, et la prévalence de fractures vertébrales d'autre part. Naylor et al. avaient également mis en évidence une association indépendante entre TBS et fractures, mais il s'agissait de fractures incidentes (21). Nous avons également identifié une association indépendante entre fractures prévalentes et DMO basse au rachis lombaire, comme cela avait déjà été établi par des travaux antérieurs (41,42). Par ailleurs nous avons identifié un IMC élevé comme facteur de risque indépendant de fracture à faible cinétique, contrairement à certains travaux épidémiologiques antérieurs (43). Le tabagisme a également été identifié comme facteur de risque indépendant de fracture ostéoporotique majeure, de manière non surprenante puisqu'il s'agit d'un des items du FRAX, ayant montré son intérêt chez le transplanté rénal (12).

Enfin nous avons montré que le TBS était associé indépendamment à l'âge et à un T-score au rachis lombaire bas. L'âge est un facteurs de risque fracturaire bien établi chez le transplanté rénal (38), tandis que l'intérêt du T-score au rachis lombaire apparaît moins évident que celui du T-score au col fémoral dans la prédiction du risque fracturaire (44). Comme chez les patients IRC 4-5 ces résultats laissent penser que la mesure du TBS n'est pas strictement indépendante de la masse osseuse.

Concernant les biomarqueurs du métabolisme osseux, seul un faible taux de PTH a montré une association indépendante avec la prévalence d'une fracture ostéoporotique majeure. Par ailleurs, la PTH était en moyenne supérieure aux normes du laboratoire à moins de 2 fois la limite supérieure. L'hyperparathyroïdie secondaire persistante a d'ailleurs déjà été décrite chez 154 patients transplantés rénaux depuis en moyenne 6 ans (45). Les valeurs moyennes de PAO, CTX, P1NP et 25-OHD étaient

dans les normes du laboratoire. Cela confirme l'intérêt du dosage systématique de la PTH dans le suivi de transplantation rénale conformément aux KDIGO (10), et le risque fracturaire secondaire à l'ostéopathie adynamique, souvent présente à distance de la transplantation rénale (46). L'intérêt des PAO, du P1NP et des CTX chez le transplanté rénal n'a pas été retrouvé dans notre étude, vraisemblablement en raison de l'ancienneté moyenne de transplantation et de la fonction rénale satisfaisante, s'accompagnant possiblement d'une régression des troubles du remodelage osseux. Concernant la 25-OHD, le dosage sérique moyen à 34.6 ± 13.5 ng/mL reflétait la supplémentation généralisée en vitamine D des transplantés durant leur suivi.

Dans les deux populations, notre étude a montré des résultats intéressants concernant l'association entre l'IMC et le statut osseux. Chez les patients IRC 4-5, l'association entre TBS et IMC était significative, à savoir que plus l'IMC augmente plus le TBS diminue, comme l'avait montré l'étude de Shin et al. (47). Toutefois, Mazzetti et al. ont étudié la relation entre le TBS et l'IMC et mis en évidence que ce dernier pouvait influencer le premier selon le type d'appareil de densitométrie osseuse utilisé (48) ; à savoir que l'IMC sous-estimait de façon significative la mesure du TBS sur les appareils Hologic® et non sur les appareils GE Lunar®. Or, nous avons utilisé dans notre étude un appareil Hologic® (contrairement au travail de Shun et al.), c'est peut-être pourquoi l'IMC ressort comme un facteur déterminant du TBS dans nos résultats. Une des hypothèses avancées par Mazetti était que la graisse abdominale pouvait entrer en jeu dans la diminution du TBS, car il avait observé que plus l'IMC augmentait, plus le TBS diminuait alors que la DMO augmentait. C'est ce qui ressortait d'ailleurs clairement dans notre analyse du TBS en fonction des groupes d'IMC, où plus le patient avait un IMC haut, plus le TBS diminuait. Romagnoli et al. obtenaient les mêmes résultats dans une étude regroupant 87 hommes non insuffisants rénaux répartis en trois groupes d'IMC avec un TBS qui diminuait significativement alors que l'IMC augmentait, sans modification de la DMO (49). L'IMC était également corrélé positivement avec la DMO hanche totale comme cela a déjà été décrit dans la littérature. Par exemple, Aguirre et al. ont observé chez 105 hommes répartis en fonction des groupes d'IMC que les patients qui avaient les DMO les plus hautes étaient ceux dont l'IMC était le plus élevé (50). Dans notre étude le DFG ne variait pas de façon significative entre les groupes d'IMC : moyenne de 21.6 ± 10.9 mL/mn/1,73m² pour le groupe poids normal, 17.4 ± 6.3 mL/mn/1,73m² pour le groupe surpoids et 20.2 ± 8.2 mL/mn/1,73m² pour le groupe obésité (p=0,1959).

Par ailleurs, un IMC élevé apparaissait dans notre étude comme un facteur indépendant de fracture à faible cinétique chez les transplantés rénaux, alors que la DMO était significativement plus élevée chez les patients en surpoids et obèses de chacune des deux populations. Ces résultats sont surprenants puisque dans la littérature, le risque fracturaire apparaît le plus souvent augmenté chez l'insuffisant rénal chronique dénutri (51) et l'obésité a même déjà été décrite comme un facteur protecteur de fracture chez le transplanté rénal (43). Dans la population générale l'obésité a en

revanche été décrite comme un facteur de risque fracturaire malgré une DMO plus élevée chez les patients obèses (52). Cela pourrait s'expliquer par une augmentation biaisée de la DMO due au passage des rayons X dans le tissu adipeux. A noter que dans notre population de transplantés rénaux, le DFGe ne variait pas entre les différents groupes d'IMC ($p = 0.4950$).

Certaines différences de résultats entre les 2 populations sont à souligner. Il est en effet intéressant de constater une différence significative entre FRAX et FRAX ajusté au TBS chez les patients IRC 4-5, tandis que ce résultat n'est pas observé chez les transplantés rénaux.

Chez les patients IRC 4-5 notre étude a permis de montrer que le calcul du FRAX[®] ajusté au TBS permettait de rendre l'outil de prédiction du risque fracturaire plus sensible dans la population des IRC 4-5, que ce soit pour l'estimation du risque de fracture ostéoporotique majeure ou de fracture au col fémoral. Iki et al. avaient déjà montré que le FRAX ajusté au TBS était plus précis que le FRAX seul chez des japonais âgés (53), tout comme Su et al. chez une population d'hommes et de femmes chinois âgés (54). Ainsi dans notre étude, nous pouvions retenir l'indication théorique d'un traitement chez 6 patients IRC 4-5 grâce à l'ajustement du FRAX par le TBS, sous réserve de l'absence d'une ostéodystrophie rénale. Nous n'avons en revanche pas mis en évidence de différence significative entre le FRAX[®] et le FRAX[®] ajusté au TBS dans notre population de transplantés rénaux. L'intérêt du FRAX[®] ajusté au TBS reste donc à prouver chez le transplanté rénal.

Nous avons également testé dans les deux groupes de patients la meilleure stratégie d'examen entre DMO, TBS ou l'association des deux dans l'évaluation des fractures prévalentes chez nos patients. Nous avons observé des AUC $> 0,7$ concernant les courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux pour le TBS et le TBS combiné à la DMO au rachis lombaire, au col fémoral ou à la hanche totale. Même si nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les différentes AUC de courbe ROC, nos résultats suggèrent que le TBS combiné à la DMO pourrait améliorer l'évaluation du risque fracturaire. Chez les IRC stade 4-5, les AUC des courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure ou à faible cinétique obtenues étaient comprises entre 0,5 et 0,6 quel que soit le site de DMO étudié (rachis lombaire, col fémoral et hanche totale). Notre étude n'a donc pas montré d'intérêt à associer le TBS à la DMO chez les patients IRC 4-5.

Les comparaisons entre les 2 groupes de patients restent néanmoins limitées par l'absence d'appariement entre les sujets de chaque groupe, et par les différences significatives d'âge et de fonction rénale entre les 2 groupes de patients.

Notre travail présente plusieurs limites, à commencer par un manque de puissance. Plusieurs facteurs ont contribué au recrutement sous-optimal de participants : manque de temps médical lors des consultations de suivi néphrologique pour expliquer le déroulement et les intérêts de l'étude, état général du patient ne lui permettant pas un déplacement sur le site de réalisation de la DXA, non-

réalisation d'un ou de plusieurs examens par les patients (ceux-ci étant réalisés en externe), passage en dialyse ou transplantation rénale pour les IRC stade 5 entre l'inclusion et la réalisation des examens. L'ensemble de ces facteurs explique aussi le décalage entre le nombre de patients inclus et le nombre de données disponibles pour les différentes variables, avec des données manquantes, que ce soit concernant la DMO et le TBS ou les marqueurs de remodelage osseux.

Par ailleurs, s'agissant d'une étude en soins courants il ne pouvait y avoir de groupes de sujets sains appariés pour comparaison.

Nos données fracturaires ne concernaient que les fractures prévalentes, ainsi nous ne pouvons pas conclure à un intérêt du TBS dans la prédiction du risque fracturaire. Néanmoins, il est bien établi que l'existence de fractures prévalentes est un des principaux risques de fractures incidentes (30). Malgré l'obtention de données fracturaires non colligées dans les dossiers médicaux, l'usage de l'auto-questionnaire reste discutable en raison des imprécisions nombreuses concernant les dates et les sites fracturaires. L'absence de précision de date des événements fracturaires a plus particulièrement fait défaut concernant la population des transplantés rénaux, puisqu'il n'a pas été possible de savoir si les fractures survenaient avant ou après la transplantation rénale.

Enfin, malgré les nombreux paramètres cliniques, biologiques et d'imageries recueillies, notre travail manque d'une comparaison à des paramètres d'histologie osseuse. Malgré les recommandations des KDIGO, la réalisation de biopsies osseuses était en effet incompatible avec une étude en soins courants.

Parmi les forces de notre étude, nous pouvons en premier lieu citer le dépistage systématique des fractures vertébrales sur la VFA, amélioré par la double lecture. Par ailleurs, nous pouvons souligner l'exhaustivité des données recueillies, concernant notamment les biomarqueurs du métabolisme osseux.

Notre travail a montré l'intérêt de la combinaison du TBS au FRAX ou à la DMO dans l'évaluation du risque fracturaire. Le dépistage associé de fractures vertébrales par la réalisation simultanée d'une VFA est un autre atout majeur du TBS. Pour autant d'autres études restent à mener afin d'optimiser l'utilisation courante du TBS dans les TMO-MRC. En premier lieu, la comparaison du TBS à des paramètres d'histologie osseuse chez des patients atteints de MRC semble une étape indispensable, à l'instar du travail réalisé par Muschitz et al. en population générale (37). La comparaison du TBS à d'autres outils comme le scanner quantitatif périphérique à haute résolution (HR-pQCT) ou la microindentation (nouvel outil d'étude de la biomécanique osseuse) serait également d'un intérêt certain dans les TMO-MRC, comme cela l'a été en population générale (31,56).

V. Conclusion

Chez les patients IRC stade 4-5, notre étude n'a pas identifié d'association indépendante entre le TBS et la prévalence des fractures à faible cinétique ou ostéoporotique majeure, vraisemblablement en raison d'un manque de puissance. En revanche, le TBS semble intéressant chez les patients IRC stade 4-5 en supplément du FRAX pour discriminer les patients à risque de fracture ostéoporotique majeure nécessitant un traitement anti-ostéoporotique, sous réserve d'avoir identifié la nature de l'ostéopathie sous-jacente. Le dosage des CTX pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des TMO-MRC, puisqu'il s'agit du seul facteur indépendamment associé à la prévalence des fractures ostéoporotiques majeures. Il convient néanmoins de confirmer en fonction du type ostéopathie sous-jacente puisque ces résultats ne sont pas trouvés dans d'autres études.

Chez les transplantés rénaux, nous avons mis en évidence une association indépendante entre un TBS bas et la prévalence de fractures ostéoporotiques majeures et la prévalence de fractures vertébrales dépistées par VFA. Même si la comparaison des courbes ROC n'atteint pas la significativité, le TBS semble améliorer l'évaluation du risque fracturaire lorsqu'il est combiné à la DMO seule.

Par ailleurs, dans les 2 populations étudiées notre travail a mis en évidence l'association indépendante du TBS à plusieurs facteurs de risque fracturaire établis, hormis concernant l'IMC avec des résultats inverses à ceux attendus. Cette divergence pourrait s'expliquer par le type d'appareil d'ostéodensitométrie utilisé.

Enfin, le dépistage systématique, dans le même temps que l'ostéodensitométrie, des fractures vertébrales asymptomatiques par VFA apparaît essentiel au vu de la prévalence de ces fractures dans notre travail.

Notre travail a montré l'intérêt de la combinaison du TBS au FRAX ou à la DMO dans l'évaluation du risque fracturaire et semble ainsi justifier son utilisation courante. Pour autant de nouvelles études sont nécessaires afin d'optimiser le recours au TBS dans l'évaluation du risque fracturaire dans la MRC, traçant la voie vers la conception d'un outil composite non-invasif de prédiction du risque fracturaire.

Références bibliographiques

1. Zheng C-M, Zheng J-Q, Wu C-C, Lu C-L, Shyu J-F, Yung-Ho H, et al. Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality? *Bone*. juin 2016;87:57- 70.
2. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between Moderate to Severe Kidney Disease and Hip Fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 1 nov 2006;17(11):3223- 32.
3. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2009;24(5):1539- 44.
4. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*. 18 déc 2002;288(23):3014- 8.
5. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation*. 27 juin 2009;87(12):1846- 51.
6. Ferro CJ, Arnold J, Bagnall D, Ray D, Sharif A. Fracture risk and mortality post-kidney transplantation. *Clin Transplant*. nov 2015;29(11):1004- 12.
7. Bacchetta J, Lafage-Proust M-H, Chapurlat R. Métabolisme phosphocalcique et osseux chez le patient transplanté rénal. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2013;9(7):461- 70.
8. Zheng C-M, Zheng J-Q, Wu C-C, Lu C-L, Shyu J-F, Yung-Ho H, et al. Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality? *Bone*. juin 2016;87:57- 70.
9. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere M-C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. juin 2011;26(6):1368- 76.
10. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. juill 2017;92(1):26- 36.
11. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. janv 2014;25(1):71- 6.
12. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 15 mai 2014;97(9):940- 5.
13. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, et al. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. août 2011;22(8):1560- 72.
14. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2014;25(6):1331- 41.
15. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. mars 2014;29(3):518- 30.
16. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Thomas T, Bendavid S, Benhamou C-L, et al. Trabecular Bone Score: Where are we now? *Joint Bone Spine* [Internet]. avr 2015 [cité 14 juin 2015]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X15000688>

17. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. sept 2015;78:216- 24.
18. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int*. juin 2015;96(6):500- 9.
19. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, et al. Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(3):345- 54.
20. Yavropoulou MP, Vaios V, Pikilidou M, Chrysogonidis I, Sachinidou M, Tournis S, et al. Bone Quality Assessment as Measured by Trabecular Bone Score in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 27 déc 2016;
21. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsmann AB, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int*. 25 nov 2015;27(3):1115- 21.
22. Luckman M, Hans D, Cortez N, Nishiyama KK, Agarawal S, Zhang C, et al. Spine Trabecular Bone Score as an Indicator of Bone Microarchitecture at the Peripheral Skeleton in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 3 avr 2017;12(4):644- 52.
23. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, et al. Bone Density, Microarchitecture, and Tissue Quality Long-term After Kidney Transplant. *Transplantation*. juin 2017;101(6):1290- 4.
24. Naylor KL, Prior J, Garg AX, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Trabecular Bone Score and Incident Fragility Fracture Risk in Adults with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 nov 2016;11(11):2032- 40.
25. Blake GM, Rea JA, Fogelman I. Vertebral morphometry studies using dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*. juill 1997;27(3):276- 90.
26. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. sept 1993;8(9):1137- 48.
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604- 12.
28. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. sept 1988;44(3):837- 45.
29. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. déc 2005;16(12):1683- 90.
30. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser L-A, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. oct 2014;86(4):810- 8.
31. Ferrar L, Roux C, Felsenberg D, Glüer C-C, Eastell R. Association between incident and baseline vertebral fractures in European women: vertebral fracture assessment in the Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2012;23(1):59- 65.

32. Lima GAC, de Paula Paranhos-Neto F, Silva LC, de Mendonça LMC, Delgado AG, Leite M, et al. Bone Density Is Directly Associated With Glomerular Filtration and Metabolic Acidosis but Do Not Predict Fragility Fractures in Men With Moderate Chronic Kidney Disease. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* juin 2016;19(2):146- 53.
33. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2016;31(5):940- 8.
34. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mars 1996;11(3):337- 49.
35. Jørgensen HS, Winther S, Bøttcher M, Hauge E-M, Rejnmark L, Svensson M, et al. Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 6 sept 2017;18(1):284.
36. Vautour LM, Melton LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2004;15(2):160- 7.
37. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation.* 27 oct 2004;78(8):1233- 6.
38. Naylor KL, Li AH, Lam NN, Hodsman AB, Jamal SA, Garg AX. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 27 juin 2013;95(12):1461- 70.
39. Jiménez S, Marcén R, Vaamonde C, Caballero C, Fernández-Rodríguez A, Villafruela JJ, et al. Bone fractures and lumbar mineral density after renal transplantation. A long-term cross-sectional study. *Clin Transplant.* févr 2016;30(2):131- 7.
40. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2000;36(1):160- 6.
41. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation.* 27 août 2002;74(4):496- 500.
42. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2001;16(10):1863- 70.
43. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation.* 15 août 2002;74(3):362- 6.
44. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2008;8(12):2647- 51.
45. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2005;16(2):142- 8.

46. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2000;11(6):1093- 9.
47. Shin YH, Gong HS, Lee KJ, Baek GH. Older Age and Higher Body Mass Index Are Associated With a More Degraded Trabecular Bone Score Compared to Bone Mineral Density. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 13 juill 2017;
48. Mazzetti G, Berger C, Leslie WD, Hans D, Langsetmo L, Hanley DA, et al. Densitometer-Specific Differences in the Correlation Between Body Mass Index and Lumbar Spine Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 26 déc 2016;
49. Romagnoli E, Lubrano C, Carnevale V, Costantini D, Nieddu L, Morano S, et al. Assessment of trabecular bone score (TBS) in overweight/obese men: effect of metabolic and anthropometric factors. *Endocrine*. nov 2016;54(2):342- 7.
50. Aguirre LE, Colleluori G, Dorin R, Robbins D, Chen R, Jiang B, et al. Hypogonadal Men with Higher Body Mass Index have Higher Bone Density and Better Bone Quality but Reduced Muscle Density. *Calcif Tissue Int*. 30 août 2017;
51. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2014;25(1):159- 65.
52. Ong T, Sahota O, Tan W, Marshall L. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: a cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone*. févr 2014;59:207- 10.
53. Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Sato Y, et al. Trabecular bone score may improve FRAX® prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. juin 2015;26(6):1841- 8.
54. Su Y, Leung J, Hans D, Lamy O, Kwok T. The added value of trabecular bone score to FRAX® to predict major osteoporotic fractures for clinical use in Chinese older people: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2017;28(1):111- 7.
55. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone*. oct 2015;79:259- 66.
56. Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength as measured by microindentation in vivo is decreased in patients with fragility fractures independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2015;100(5):2039- 45.

Glossaire

ANOVA, Analyse de Variance
AUC, Aire sous la courbe
 β , Coefficient de régression logistique
CHU, Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
CKD-MBD, Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorders
IC, Intervalle de Confiance
CLIA, ChemiLuminescence Immunoassay
CTX, télopeptides C-terminaux du collagène de type 1
DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé
DMO, Densité Minérale Osseuse
DXA, Absorptiométrie Biphotonique (Dual-energy X-ray Absorptiometry)
ECL, Electrochimiluminescence
ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ET, Ecart-type
FRAX[®], Fracture Risk Assessment Tool
HR-pQCT, Scanner quantitatif périphérique à haute résolution
IgA, Immunoglobuline A
IMC, Indice de masse corporelle
IRC, Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO, Kidney Disease : Improving Global Outcomes
MRC, Maladie Rénale Chronique
NTIC, Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
25-OHD, 25-Hydroxyvitamine D
OR, Odds-Ratio
PAO, Phosphatases Alcalines Osseuses
PKRAD, Polykystose rénale autosomique dominante
P1NP, Propeptide N-terminal du Procollagène de Type I
PTH, ParaTHormone
ROC, Receiver Operating Characteristic
SD, Deviation Standard
SR, Test des rangs signés de Wilcoxon
TBS, Trabecular Bone Score
TBS-FRAX, FRAX[®] ajusté au Trabecular Bone Score
TRIFIR, TBS et Risque Fracturaire chez l'Insuffisant Rénal
VFA, Vertebral Fracture Assessment

BRÜCKMANN Niels - Intérêt du Trabecular Bone Score dans l'évaluation du risque fracturaire de la maladie rénale chronique.

61 feuilles. 42 illustrations : 12 figures, 30 tableaux. 30 cm.

Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2017 ; N°

Introduction : Les troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) sont une cause importante de mortalité, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation des dépenses de santé, en particulier à cause des fractures à faible cinétique. Le Trabecular Bone Score (TBS) est un outil d'imagerie osseuse récent, non-invasif, issu de données d'ostéodensitométrie du rachis lombaire. L'étude "TBS et Risque Fracturaire de l'Insuffisant Rénal" (TRIFIR) avait pour objectifs d'évaluer les facteurs de risque fracturaire et les facteurs déterminants du TBS dans 2 populations de MRC : des patients en IRC stade 4-5 d'une part, et des transplantés rénaux d'autre part.

Matériels et méthodes : TRIFIR était une étude transversale, monocentrique, en soins courants. Les patients étaient recrutés par les néphrologues du CHU de Rennes lors de leur consultation habituelle. Le premier groupe de patients éligibles présentait une IRC stade 4 ou 5, sans traitement de suppléance rénale. Le second groupe était constitué de patients suivis pour une première transplantation rénale. Tous les patients réalisaient une absorptiométrie biphotonique (DXA) comprenant TBS, densitométrie osseuse (DMO) et Vertebral Fracture Assessment (VFA), ainsi qu'un bilan biologique incluant des biomarqueurs du métabolisme osseux.

Résultats : Chez les patients en IRC stade 4-5, les fractures prévalentes ostéoporotiques majeures étaient indépendamment associées à des télépeptides C-terminaux du collagène de type 1 (CTX) bas ($p = 0,0267$). Le TBS était indépendamment associé au T-score au rachis lombaire ($p < 0,0001$), au T-score au col fémoral ($p = 0,0477$) à une supplémentation en vitamine D ($p = 0,013$) et à un indice de masse corporelle (IMC) bas ($p < 0,0001$). La valeur du FRAX® pour le risque de fracture ostéoporotique majeure était modifiée de façon significative une fois ajustée au TBS avec une moyenne augmentée de 0,8 point ($p < 0,0001$).

Chez les patients transplantés rénaux, les fractures prévalentes ostéoporotiques majeures étaient indépendamment associées à un TBS bas ($p = 0,0015$), un tabagisme actif ($p = 0,0107$) et une PTH diminuée ($p = 0,0351$). Le TBS était indépendamment associé à un âge jeune ($p < 0,0001$), à l'absence de fracture vertébrale prévalente ($p = 0,0001$) et au T-score au rachis lombaire ($p < 0,0001$). Nous avons observé des AUC $> 0,7$ concernant les courbes ROC d'estimation de prévalence de fracture ostéoporotique majeure chez les transplantés rénaux pour le TBS et le TBS combiné à la DMO.

Discussion : Notre étude a permis d'observer une association indépendante entre le TBS et plusieurs facteurs de risque fracturaire établis dans les 2 populations étudiées. La combinaison du TBS à d'autres outils non-invasifs du risque fracturaire comme le FRAX ou la DMO seule semble améliorer leur sensibilité et justifier l'utilisation courante du TBS. Notre étude reste limitée par son manque de puissance et son caractère transversal. Ainsi, de nouvelles études seront nécessaires afin d'optimiser le recours au TBS dans l'évaluation du risque fracturaire dans la MRC, traçant la voie vers la conception d'un outil composite non-invasif de prédiction du risque fracturaire.

Rubrique de classement : Néphrologie, rhumatologie, évaluation d'outils diagnostiques

Mots-clés : Trabecular Bone Score
Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique
Absorptiométrie biphotonique
Insuffisance rénale chronique
Fractures osseuses

Mots-clés anglais MeSH : Trabecular Bone Score
Chronic Kidney Disease-Bone and Mineral Disorder
Absorptiometry, Photon
Kidney Failure, Chronic
Fractures, Bones

JURY :

Président : Pr Pascal GUGGENBUHL

Assesseurs : Pr Cécile VIGNEAU [directrice de thèse]

Pr Jean-François SUBRA [Assesseur]

Dr Lucas PELTIER [Membre invité]