

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2007

THESE N° ~~A80~~
3122/1

LE TISSU OSSEUX DANS LA MUCOVISCIDOSE :
ETUDE DES RESULTATS D'OSTEODENSITOMETRIE ET DES FACTEURS
CORRELES CHEZ 16 PATIENTS LIMOUSINS, REVUE DE LA LITTERATURE ET
CONSEQUENCES SUR LA PRISE EN CHARGE



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 2007

par

Jocelyn PERRUCHET

Né le 8 Avril 1975 à Aubusson (23)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel Président
Monsieur le Professeur BERTIN Philippe Juge
Monsieur le Professeur MELLONI Boris Juge
Monsieur le Professeur MONTEIL Jacques Juge
Monsieur le Docteur LAMBERT DE CURSAY Grégoire Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S. = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel (C.S.)
ADENIS Jean-Paul (C.S.)
ALDIGIER Jean-Paul (C.S.)
ARCHAMBAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.)
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)
AUBARD Yves (C.S.)
BEDANE Christophe (C.S.)
BERTIN Philippe (C.S.)
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S.)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S.)
CHAPOT René
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S.)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)
COGNE Michel (C.S.)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S.)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)
DENIS François (C.S.)
DESCOTTES Bernard (C.S.)

DUDOGNON Pierre (C.S.)
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)
DUMONT Daniel (C.S.)
FEISS Pierre (C.S.)
FEUILLARD Jean (C.S.)
GAINANT Alain (C.S.)
GAROUX Roger (C.S.)
GASTINNE Hervé (C.S.)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S.)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S.)
LE MEUR Yannick
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S.)
MONTEIL Jacques
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)
MOULIES Dominique (C.S.)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S.)
PIVA Claude (C.S.)

PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S.)
SALLE Jean-Yves (C.S.)
SEAUTEREAU Denis (C.S.)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)
VALLAT Jean-Michel (C.S.)
VALLEIX Denis

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
GERONTOLOGIE CLINIQUE
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE (C.S. par interim de MEDECINE
LEGALE et DROIT DE LA SANTE)
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
UROLOGIE
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE
(C.S. par interim : M. le Professeur DESCOTTES)
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE, CHIRURGIE GENERALE

VANDROUX Jean-Claude (C.S.)
VERGNEGREGRE Alain (C.S.)
VIDAL Elisabeth (C.S.)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S.)
WEINBRECK Pierre (C.S.)
YARDIN Catherine

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ANATOMIE, CHIRURGIE DIGESTIVE
BIOLOGIE CELLULAIRE
HEMATOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIE A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

A Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel
Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des hopitaux
Chef de service

En tant qu'externe dans votre service, j'ai pu faire mes premiers pas en pédiatrie. Depuis, pas un jour de pratique de la médecine générale ne s'écoule sans avoir besoin des connaissances que vous m'avez transmises. Vous avez rendu ce travail possible m'autorisant l'accès aux dossiers de votre service et me faites l'honneur d'en présider le jury.

Monsieur, veuillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BERTIN Philippe
Professeur des Universités de Thérapeutique
Docteur en Médecine
Docteur ès Sciences
Rhumatologue des hopitaux
Chef de service

J'ai bénéficié à deux reprises de votre enseignement pratique lors de mes passages en tant qu'externe dans votre service et je suis aujourd'hui profondément honoré que vous ayez accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur, veuillez accepter l'expression de ma plus profonde gratitude

A monsieur le Professeur MELLONI Boris
Professeur des Universités de Pneumologie

Après avoir bénéficié de votre enseignement, j'ai pu découvrir en tant qu'interne dans le service de Pathologie Respiratoire votre gentillesse et votre disponibilité. Je n'ai pas été surpris de retrouver ces qualités lorsque je vous ai demandé de participer à ce jury.

Monsieur, soyez assuré de mon plus profond respect.

A monsieur le professeur MONTEIL Jacques
Professeur des Universités
PU-PH

Je tiens à vous remercier pour l'accueil que j'ai reçu lorsque je suis venu vous présenter mon sujet. Vous avez accepté avec spontanéité et curiosité de juger ce travail.

Monsieur, veuillez accepter l'expression de ma plus profonde gratitude.

A monsieur le Docteur LAMBERT DE CURSAY Grégoire
Rhumatologue
Praticien Hospitalier
Chef du service de Médecine interne – Rhumatologie du Centre Hospitalier de Brive-la-Gaillarde

Vous m'avez accueilli dans votre service en tant que Faisant Fonction d'Interne pour m'offrir ma première expérience de soignant. Vous m'avez apporté cette juste proportion de confiance et de présence qui permet au débutant de prendre ses marques, et m'avez montré l'importance de la rigueur dans l'exercice de la médecine. Cela m'a logiquement conduit à vous demander de diriger ma thèse, et je suis fier que vous ayez accepté.

Monsieur, veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

Je souhaite remercier les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail :

- Monsieur le Professeur VERGNENEGRE, pour ses conseils préliminaires à la construction de l'étude
- Monsieur François DALMAY, pour réalisation des calculs statistiques et son immense patience
- Monsieur le Docteur GAUTRY, qui a autorisé l'exploitation de ses dossiers et a su dépasser son scepticisme initial pour rechercher dans sa documentation personnelle les toutes premières références de ce travail
- Madame Le Docteur LANGUEPIN, qui m'a encouragé à la réalisation de ce travail et a attiré mon attention sur les points importants
- Monsieur le Docteur CAPORAL, qui a autorisé l'exploitation de ses dossiers

Je tiens à remercier tout particulièrement Mme DARGET, infirmière D.E. du service de pédiatrie du CHRU Dupuytren, et Mr AUBISSE, manipulateur d'ostéodensitométrie dans le service de rhumatologie du CHRU Dupuytren, pour leur gentillesse, le temps qu'ils m'ont consacré et l'aide considérable qu'ils m'ont spontanément apportée pour le recueil des données de mon étude.

- A Frédérique, qui me soutient toujours et sait qu'il faut parfois aussi me pousser un peu
- A Julie, qui a beaucoup travaillé à un classement très personnel de ma bibliographie
- A mes parents et à mon frère, sans lesquels je ne serais pas arrivé là
- A mes grands-parents
- A mes amis
- A mes beaux-parents
- A Laurent, Christelle et Louane
- Aux médecins qui m'honorent de leur confiance au quotidien

Liste des abréviations utilisées

BMU.....	basic multicellular unit
BUA.....	broadband ultrasonic attenuation
CMO.....	contenu minéral osseux
CTX.....	fragments de C-télopeptides du collagène de type I liés à la pyridinoline
CV.....	capacité vitale
DEM 25.....	débit expiratoire maximale lorsque 25% de la capacité vitale forcée reste à expirer (voir courbe débit-volume en annexe p)
DEM 50.....	débit expiratoire maximale lorsque 50% de la capacité vitale forcée reste à expirer (voir courbe débit-volume en annexe p)
DEM 75.....	débit expiratoire maximale lorsque 75% de la capacité vitale forcée reste à expirer (voir courbe débit-volume en annexe p)
DEMM 25-75.....	débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée (voir courbe débit-volume en annexe p)
DEXA.....	dual-energy X-ray absorptiometry = absorptiométrie bi-photonique à rayon X ou ostéodensitométrie
DMO.....	densité minérale osseuse
EFR.....	explorations fonctionnelles respiratoires
IMC.....	indice de masse corporel
NTX.....	fragments de N-télopeptides du collagène de type I liés à la pyridinoline
PTH.....	parathormone
QCT.....	quantitative computed tomodensitometry
QUS.....	quantitative ultrasonography
VEMS.....	volume expiré maximal-seconde

Plan

Introduction.....	1
1 ^{ère} partie : Généralités sur le tissu osseux et sur la mucoviscidose.....	5
<i>Le tissu osseux</i>	6
<i>La mucoviscidose</i>	63
2 ^{ème} partie : Etude du tissu osseux chez des patients limousins atteints de mucoviscidose.....	85
3 ^{ème} partie : Discussion.....	113
Conclusion.....	158
Annexes.....	161
Liste des illustrations.....	178
Liste des tableaux.....	179
Bibliographie.....	181
Table des matières.....	200

Introduction

Les fractures osseuses entraînent chez tous les patients qui en sont victimes une douleur et un handicap variables. On connaît des situations particulières dans lesquelles les conséquences peuvent être plus importantes, comme par exemple l'engagement du pronostic vital lors de la fracture du col fémoral chez le sujet âgé. De même, la mucoviscidose met les patients qui en sont atteints dans une situation de vulnérabilité accrue vis-à-vis des conséquences des fractures :

-Les fractures des membres inférieurs ou du rachis entraînent une diminution de l'activité physique de patients pour lesquels celle-ci est déjà souvent réduite.

-Les fractures vertébrales hautes et les fractures costales altèrent directement la fonction respiratoire et compromettent de plus la pratique de la kinésithérapie respiratoire.

Si le rapport 2000 de la Cystic Fibrosis Foundation indique une incidence des fractures, tous sites confondus, de 0,4% au cours de l'année 1999 chez les adultes, des résultats d'études incitent à penser qu'il s'agit là d'une sous-estimation :

-Dans une étude rétrospective conduite en 1998 sur 70 patients adultes en attente de greffe pulmonaire, Aris(1) a retrouvé un antécédent de fracture chez 37 d'entre eux, pour un total de 54 fractures. Toutes ces fractures ont été post-traumatiques, mais secondaires à des traumatismes minimes pour la plupart. La revue systématique des derniers clichés thoraciques de ces patients a aussi mis en évidence 62 fractures vertébrales et 14 fractures de côtes passées inaperçues. Ces 70 patients à l'état général précaire (patients en attente de greffe pulmonaire, VEMS moyen à 34% de la valeur attendue pour l'âge) présentent ainsi une fréquence de fractures costales 10 fois plus élevée que celle de la population générale, et 100 fois plus élevée pour les fractures vertébrales (figure 1 page 3).

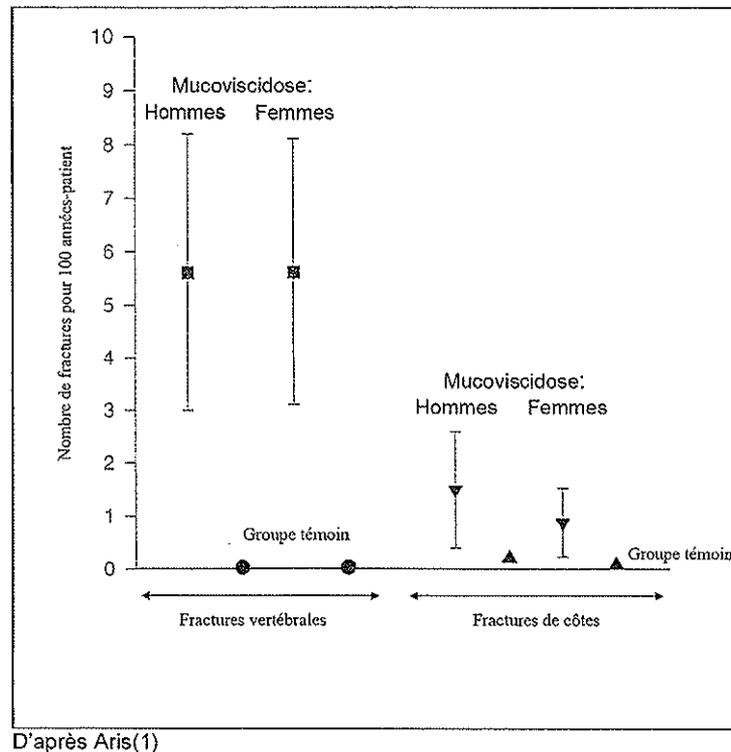


Figure 1 : Taux moyen de fractures vertébrales et costales, chez des adultes atteints de mucoviscidose.

-Au cours d'une étude portant sur la prévalence de l'atteinte osseuse chez 107 adultes, Elkin(2) a retrouvé en 2001 des déformations vertébrales chez 17% des patients étudiés, le plus souvent au niveau thoracique. 35% de ces patients ont par ailleurs rapporté des antécédents de fractures, dont 9% étaient des fractures de côtes.

Cette fragilité osseuse ne se retrouve pas clairement chez l'enfant (3), ce qui explique pourquoi le tissu osseux n'a pas fait l'objet de beaucoup d'attention dans une maladie longtemps presque exclusivement pédiatrique, et ce malgré des arguments assez anciens en faveur d'anomalie du contenu minéral osseux chez l'enfant atteint de mucoviscidose (dès 1979 avec Mischler(4)). Ce n'est qu'avec l'amélioration récente de l'espérance de vie que le nombre de patients adultes s'est

accru de façon importante (plus de 40% du nombre total de patients aux Etats-Unis en 2000 (5, 6)) : la recherche et la prise en charge d'éventuelles anomalies du tissu osseux prennent donc désormais tout leur sens.

Nous allons ainsi tenter de confirmer ou d'infirmer la présence d'anomalies du tissu osseux chez les patients atteints de mucoviscidose. Pour cela, après avoir rappelé les pré-requis en matière de tissu osseux et de mucoviscidose, nous étudierons un échantillon de 16 patients atteints de mucoviscidose, composé à parts égales d'adolescents et d'adultes. Nous nous appuierons pour cela sur une étude rétrospective sur dossiers. Nous utiliserons comme examen de référence pour le tissu osseux l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (ostéodensitométrie), faute de pouvoir prendre en compte dans une telle étude le fait clinique qu'est la fracture. Pour les adolescents, l'étude sera complétée par une comparaison avec une population témoin appariée par le poids ou la taille de façon à prendre en compte les spécificités de cette classe d'âge. Des dossiers seront aussi extraits divers paramètres représentatifs de l'état clinique du patient, de la gravité de sa maladie, de sa prise en charge thérapeutique. Ils seront confrontés aux résultats ostéodensitométriques de façon à dégager d'éventuelles relations.

Nous exposerons ensuite les résultats d'études comparables retrouvées dans la littérature, que nous confronterons enfin avec nos propres résultats. Nous conclurons alors sur la prévalence des anomalies osseuses dans la mucoviscidose et proposerons des éléments de prise en charge du tissu osseux découlant des connaissances générales sur l'os et des données spécifiques dans la mucoviscidose.

1^{ère} partie :

Généralités sur le tissu
osseux et sur la
mucoviscidose

Le tissu osseux

Le tissu osseux possède deux fonctions :

-La première est mécanique : c'est une fonction de soutien. Elle assimile le squelette à une « charpente » de l'organisme, perpétuellement remaniée pour s'adapter aux contraintes mécaniques et pour assurer la pérennité de ses qualités de résistance et d'élasticité.

-La deuxième est une fonction métabolique. Il s'agit du rôle de réserve que joue le tissu osseux dans le métabolisme phospho-calcique en particulier, et plus accessoirement dans le métabolisme d'autres éléments. La libération ou le stockage d'éléments se fait en fonction des besoins, respectivement par résorption ou formation de tissu osseux. Elle influe donc sur la micro-architecture et le contenu minéral de l'os, et retentit ainsi sur ses propriétés mécaniques.

La description du tissu osseux comprend donc nécessairement sa composition et sa micro-architecture, mais aussi son caractère dynamique, avec son processus de renouvellement et sa régulation.

I. Description du tissu osseux :

A. Composition :

a) La phase organique (7, 8) :

C'est le **tissu ostéoïde**. Il s'agit d'un réseau fibrillaire qui compose une matrice destinée à être minéralisée pour former le tissu osseux. Il est composé de 95% de collagène, dont il représente plus de la moitié de la quantité total de l'organisme, de diverses protéines en quantité beaucoup moins importantes et de glycosaminoglycanes.

1. Le collagène

C'est une protéine composée de proline et de glycine en grande quantité, d'hydroxyproline et d'hydroxylysine en quantité moindre. Elle est synthétisée par les ostéoblastes puis est sécrétée sous la forme de tropocollagène, qui est composée de plusieurs chaînes polypeptidiques enroulées les unes autour des autres selon une torsion hélicoïdale gauche. L'ensemble, qui à la forme d'une tresse de 2800 Angstroms de long sur 14 de large, de 300000 Daltons environ de masse moléculaire, présente quant à lui une torsion hélicoïdale droite.

Ces unités de tropocollagène s'assemblent ensuite par des liaisons latérales, pour former le procollagène ou collagène soluble. La maturation se poursuit par le clivage des propeptides N- et C-terminaux. Le rôle de ces molécules fait actuellement l'objet de plusieurs hypothèses : régulation de la synthèse collagénique par rétroaction négative, régulation de la minéralisation. L'ensemble est stabilisé par des modifications post-traductionnelles consistant en la formation de pontages covalents ou *crosslinks*.

Cet assemblage forme des éléments fibrillaires de 800 Angstroms de large, au sein desquelles les liaisons entre chaînes ont une périodicité de 640 Angstroms. Il naît de cette périodicité des espaces réguliers entre les liaisons qui seront comblés par la phase minérale.

On peut noter que le collagène, avant même sa minéralisation, présente une organisation cristalloïde qui lui confère des propriétés mécaniques de résistance.

2. Les aminopolysaccharides (glycosaminoglycanes)

Outre le collagène, on trouve aussi dans la matrice organique 1% environ d'aminopolysaccharides, qui sont des polymères d'hexosamine (N-Acétyl-Glycosamine). Parmi ceux-ci, on trouve surtout des chondroïtine-sulfates et de l'acide hyaluronique.

3. Autres protéines

De nombreux types de protéines sont présents en petite quantité dans la matrice osseuse. Citons :

- Les protéines à séquence RGD (arginine-glycine-acide aspartique) impliquées dans les phénomènes d'adhérence entre la matrice et les cellules osseuses
- L'ostéocalcine, qui est quasiment spécifique de l'os et qui est donc utilisée comme un marqueur biologique du remodelage osseux
- Des facteurs de croissance, synthétisés localement par les ostéoblastes ou piégés dans l'os
- Des protéines plasmatiques piégées elles aussi dans l'os (albumine, transferrine par exemple)

4. Autres éléments

On trouve dans le tissu ostéoïde environ 2% d'eau et 2% d'ostéocytes que nous décrirons plus loin.

b) La phase minérale (7, 9)

Elle est composée d'une substance minérale cristalline, l'hydroxyapatite, de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Chaque molécule de cristal a une taille d'environ 600 Å sur 40 Å, avec une zone d'échange en périphérie (couronne hydratante).

Quelques atomes de calcium sont remplacés physiologiquement par des atomes de magnésium ou de sodium.

Certains états pathologiques sont caractérisés par le remplacement du calcium par d'autres atomes : strontium, radium, plomb. De même, le radical hydroxyl peut être remplacé par un radical fluor.

Le dépôt de cette phase minérale sur le tissu ostéoïde est largement sous la dépendance des ostéoblastes.

B. Organisation(7)

a) Principe d'organisation

L'unité de base de la micro-architecture osseuse est l'ostéon. Il s'agit d'un cylindre formé par l'apposition concentrique de plusieurs couches de tissu osseux. L'ostéon est centré par un canal, le canal de Havers, dans lequel cheminent les vaisseaux. Le canal de Havers est relié aux espaces péri-osseux par les canaux de Volkmann.

Le mode d'arrangement des ostéons entre eux et avec la moelle hématopoïétique définit deux types d'os : l'os cortical et l'os trabéculaire.

1. L'os cortical

C'est un os de structure lamellaire, dans lequel les ostéons sont arrangés de façon parallèle, et étroitement imbriqués. De plus, les ostéons adoptent une conformation en spirale, plus résistante que s'ils étaient disposés longitudinalement par rapport à l'axe de l'os. Le tissu interstitiel et les vaisseaux sont rares, et les espaces entre les ostéons sont comblés par des lamelles de tissu osseux correspondant à des ostéons partiellement résorbés. Il s'agit donc d'un tissu très compact et très solide, qui compose les corticales des os. Il représente les quatre cinquième de la masse osseuse totale.

2. L'os trabéculaire

L'organisation des ostéons y est assez similaire, mais la disposition lamellaire y est remplacée par des travées formant un réseau lâche, dont les mailles sont remplies par des vaisseaux et de la moelle hématopoïétique. Ces travées osseuses ne représenteraient qu'environ 10 à 25% du volume de l'os trabéculaire. Il s'agit donc d'un os léger : il ne représente qu'un cinquième de la masse osseuse totale, avec pourtant un volume plus important que celui de l'os cortical.

Cette conformation, dans laquelle les zones d'échanges sont importantes, en fait l'os le plus facilement mobilisable. Il est donc le plus touché dans les phénomènes physiologique ou pathologique de raréfaction de la phase minérale de l'os.

La quantité d'os trabéculaire varie selon le type d'os : elle est plus importante dans les os courts. Les vertèbres sont un particulièrement riches en os trabéculaire.

b) Les cellules osseuses (7, 10)

Il existe deux principaux types de cellules osseuses, les ostéoblastes et les ostéoclastes, auxquelles s'ajoutent les ostéocytes et les cellules bordantes. Les ostéoblastes et les ostéoclastes partagent la capacité de se déplacer, ainsi qu'une probable ascendance commune au niveau de cellules souches hématopoïétiques.

1. Les ostéoblastes

Ce sont des cellules cylindriques ou rondes, de 20 à 30 μm , chargées de la formation. Elles possèdent un gros noyau situé à l'opposé de la face de sécrétion, ainsi que les organites correspondant à leur fonction de synthèse : un important réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi assez développé.

Les ostéoblastes sont responsables de la synthèse du collagène jusqu'au stade de l'excrétion du procollagène, ainsi que de celui des aminopolysaccharides et de la phosphatase alcaline. Cette dernière est une enzyme qui va contribuer à la minéralisation du tissu ostéoïde.

Les ostéoblastes synthétisent le tissu ostéoïde au rythme d' $1\mu\text{m}$ par jour. Ce tissu va rester non minéralisé pendant une quinzaine de jours, avant de se minéraliser le long du front de calcification. La synthèse de l'hydroxyapatite débute dans des vacuoles des ostéoblastes, dont le contenu est ensuite extériorisé. Les ostéoblastes assurent ainsi une saturation en minéraux du milieu interstitiel du tissu ostéoïde, favorable au dépôt des cristaux sur ce dernier.

Certains ostéoblastes finissent par être englobées dans le tissu ostéoïde, devenant des ostéocytes qui participent à la maturation et à la minéralisation de la matrice.

La durée de vie des ostéoblastes diminue avec l'âge : 80 jours à 20 ans, 70 jours à 50 ans et 60 jours à 75 ans.

2. Ostéocytes et cellules bordantes

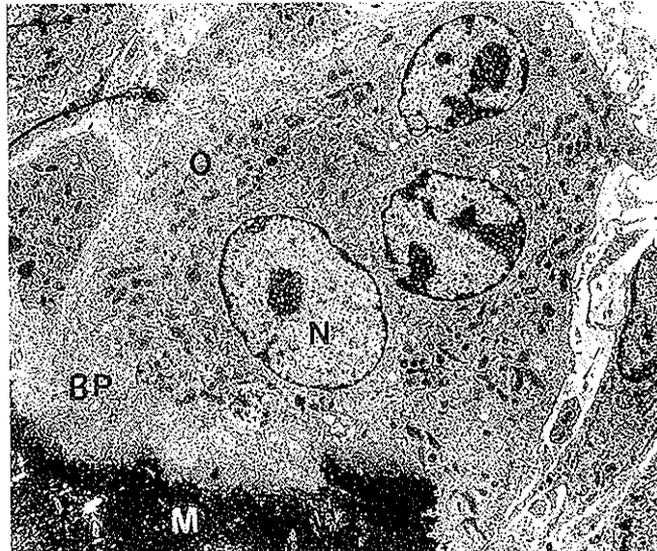
Les ostéocytes sont des ostéoblastes séquestrés dans le tissu ostéoïde puis dans le tissu osseux. Ils se singularisent par de longs prolongements cytoplasmiques qui permettent des échanges entre eux et avec les ostéoblastes par l'intermédiaire de jonctions de type « gap ».

Les ostéocytes seraient capables d'exercer une action de synthèse et de résorption osseuse au sein des lacunes dans lesquelles ils se trouvent, agrandissant ou diminuant celles-ci. Ils seraient ainsi impliqués dans la régulation rapide et à court terme du calcium, sous l'influence de la PTH.

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes inactifs disposés le long des fronts osseux non concernés par le remodelage. Ils pourraient jouer le rôle d'une barrière protectrice contre l'afflux d'ostéoclastes.

3. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules de plus grande taille (20 à 40 μm), multinuclées, nées de la fusion de précurseurs issus de la moelle hématopoïétique. Là encore, l'équipement de la cellule correspond à sa fonction : les ostéoclastes sont responsables de la résorption du tissu osseux, et sont donc munis d'une bordure en brosse comparable à celle des macrophages, ainsi que de nombreuses mitochondries et de vacuoles (voir Figure 2 page 13). Ils sont dotés d'un nombre important de récepteurs à la calcitonine (plus d'un million de sites de liaison de la calcitonine dans un ostéoclaste de rat).



D'après De Vernejoul et Marie (10)

Figure 2: Aspect ultrastructural d'un ostéoclaste (x 10000)

- O : ostéoclaste
- N : noyau
- BP : bordure plissée
- M : matrice osseuse

La résorption ostéoclastique porte à la fois sur la phase minérale et sur la matrice organique. Les bordures en brosse servent de zone de contact avec le tissu osseux à résorber, et ce contact discontinu crée des enclaves dans lesquelles les ostéoclastes sécrètent des protons. Cette acidité serait à l'origine de la dégradation de la phase minérale. Les ostéoclastes libèrent dans le même espace leurs enzymes (protéases, hyaluronidases, collagénases) qui agissent sur la matrice protéique. Ils phagocytent ensuite les débris et poursuivent la dégradation en intracellulaire.

La résorption s'accompagne de la libération de minéraux, de produits de dégradation de la matrice organique et d'enzymes protéolytiques.

c) Le remodelage osseux

La théorie actuelle décrit des unités fonctionnelles associant ostéoblastes et ostéoclastes, les Basic Multicellular Units ou B.M.U.

Le fonctionnement des deux types de cellules serait donc intimement lié. Sous l'influence d'un stimulus mécanique ou hormonal, la résorption débute en un point donné, formant une lacune de Howship. La synthèse osseuse suit, comblant la lacune. C'est le remodelage osseux.

Son intensité est fonction du nombre de B.M.U., de l'activité des cellules au sein des B.M.U. ainsi que de la durée de vie des cellules.

Le rapport entre résorption et synthèse est variable. Physiologiquement, les deux phases du remodelage osseux sont équilibrées à l'âge adulte, et le capital osseux est stable. Pendant la croissance, le rapport est en faveur de la synthèse, même si la résorption est toujours présente. A un âge plus avancé, la synthèse tend à se ralentir et la résorption à augmenter : le remodelage osseux est donc en faveur d'une perte de capital osseux. C'est le principe de l'ostéoporose.

De même, lorsque le rôle de réserve de l'os est sollicité, le remodelage penche en faveur de la résorption osseuse.

Le remodelage osseux est sous la dépendance d'un système de régulation complexe, reposant sur de nombreux facteurs apportés par la circulation systémique ou produits localement. Le tableau 1 page 15 résume les effets de ces différents facteurs.

	Résorption		Formation	
	Recrutement des ostéoclastes	Activité des ostéoclastes	Recrutement des ostéoblastes	Activité des ostéoblastes
Hormones				
Parathormone	↗	↗	↗	↘
1,25(OH) ₂ D ₃	↗	↗	-	↘
Calcitonine	↘	↘	-	-
Glucocorticoïdes	-	-	↘	↘
Hormones thyroïdiennes	↗	↗	-	-
Insuline	-	-	↗	↗
Hormone de croissance	-	-	↗	↗
Estrogènes	-	↘	↗	↗
Facteurs de croissance				
EGF (epidermal growth factor)	↗	↗	↗	↘
PDGF (platelet-derived growth factor)	↗	↗	↗	↘
FGF (fibroblast growth factor)	-	-	↗	-
TGFβ (transforming growth factor β)	↘	↗	↗	↗
IGF-I (insulin-like growth factor I)	-	-	↗	↗
Cytokines				
IL-1 (interleukine 1)	↗	↗	↗	↘
PGE2 (prostaglandine E2)	↗	↗ (ou ↘) _a	↗ ou ↘ _b	↗ ou ↘ _b
TNFα (tumor necrosis factor α)	↗	↗	↗	↘
IFNγ (interferon γ)	↘	↘	↘	↘
IL-6 (interleukine 6)	↗	-	-	-

Tableau 1 : Effets des facteurs systémiques et locaux sur le tissu osseux (d'après Marie et De Vernejoul (11))

a : sur une culture d'ostéoclastes isolée

b : intervient au sein de plusieurs voies de régulation

C. Evolution de la masse osseuse : le pic de masse osseuse

L'histoire naturelle du tissu osseux se décompose en trois périodes:

-la première, qui recouvre les deux premières décennies de vie, est celle de l'accroissement de la masse osseuse. Elle se termine lors de l'obtention du pic de masse osseuse, soit aux environs de 20 ans pour l'homme et de 16 ans pour la femme.

-la deuxième est une phase de stabilité ou de perte discrète du capital osseux au cours de la troisième décennie.

-la troisième période, à partir de trente ans environ, voit une diminution lente du capital osseux (0,3 à 0,5% à 40 ans), dont la vitesse augmente avec l'âge. Cette vitesse de perte osseuse subit une augmentation importante à la ménopause chez la femme, et à partir de 70 ans chez l'homme.

La notion de pic de masse osseuse est primordiale dans la physiologie osseuse. C'est la masse osseuse maximale atteinte par un individu au cours de son existence. C'est sa « dotation » osseuse, et son capital osseux à n'importe quel moment de sa vie d'adulte sera défini par une soustraction entre son pic de masse osseuse et la perte osseuse subit depuis son obtention.

Le gain de masse osseuse n'est pas linéaire au cours de la première période. Le moment critique est celui de la période péri-pubertaire. L'évolution du gain de masse osseuse est ainsi comparable à celle des paramètres anthropométriques. Filles et garçons partent d'une masse osseuse comparable avant la puberté, et ensuite une part importante du gain osseux se concentre sur quelques années : la moitié du pic de masse osseuse se constitue en quatre ans environ.

Chez les filles, le gain osseux augmente sensiblement à partir de 10-11 ans, pour devenir maximum au stade P3 de Tanner, soit environ 7 à 8 mois avant la ménarche. Cette acmé correspond à un pic des taux des marqueurs de remodelage osseux, ainsi qu'à la rétention maximale de calcium (12). L'augmentation de masse osseuse s'effondre ensuite après 14 ans pour n'être plus que négligeable après 16 ans (13, 14).

Pour les garçons, la vitesse de gain osseux maximale est obtenue 1 an et demi plus tard environ, et dure un peu longtemps, soit entre 13 et 17 ans. Le gain est légèrement supérieur chez les garçons pendant cette période, mais c'est surtout après que se constitue la différence de masse osseuse que l'on constatera à l'âge adulte (13). En effet, si leur gain osseux ralentit ensuite fortement, il reste significatif jusqu'à 20 ans, même chez les individus dont la taille ne progresse plus. Ainsi, à l'âge adulte, les hommes ont une masse osseuse supérieure à celles des femmes, principalement en relation avec des os en moyenne plus grands et des corticales osseuses plus épaisses. Ils ont aussi une densité minérale osseuse (DMO) mesurée par ostéodensitométrie supérieure, mais les méthodes strictement volumiques de mesure de la densité osseuse (voir les moyens d'études du tissu osseux page 35) montrent une égalité entre les deux sexes, ce qui est en faveur d'une différence de DMO uniquement liée à la différence de taille des segments osseux.

Chez le sujet sain, le pic de masse osseux est déterminé par de nombreux facteurs, dont le plus important quantitativement semble être l'hérédité (15) : 60 à 80% de la variance de la masse osseuse. On retrouve ainsi des différences inter-ethniques (par exemple : le pic de masse osseuse supérieur chez les sujets noirs américains par rapport aux sujets caucasiens de même environnement et de même poids) et des différences sexuelles (la masse osseuse plus importante en moyenne chez l'homme que chez la femme). On sait aussi que l'ostéoporose maternelle est un facteur de risque d'ostéoporose chez les femmes, même si les habitudes de vie communes sont aussi impliquées.

L'importance de la puberté a été démontrée, et il faut souligner l'implication des retards pubertaires de toutes étiologies dans l'obtention d'un pic de masse osseuse

anormalement bas. Le mécanisme de cette relation n'est pas encore clairement connu (16).

Les apports nutritionnels sont aussi impliqués dans la détermination du pic, avec une influence positive de l'apport calorique global et de l'apport protéique. L'apport calcique joue un rôle positif (17), en entraînant principalement une diminution de la sécrétion de PTH et donc de la résorption osseuse, et probablement aussi une augmentation plus modérée de l'accrétion osseuse. Un « effet seuil » a été remarqué au sujet de la relation entre l'apport calcique et la masse osseuse au cours de la croissance et chez l'adulte jeune dans des populations en bonne santé (18). En dessous du seuil représenté par la quantité d'apport calcique optimale pour un individu, une supplémentation calcique entraîne une amélioration du gain de masse osseuse. Plus l'apport calcique de base est modeste, plus l'effet de la supplémentation est important. Au dessus du seuil, les variations d'apport calcique deviennent sans effet sur la masse osseuse.

L'apport alimentaire de vitamine K est lui aussi corrélé à la DMO, au moins chez la femme adulte (19).

Les forces auxquelles est soumis le tissu osseux sont aussi impliquées, par l'intermédiaire du poids du corps et de l'exercice physique gravitaire (20, 21), particulièrement chez les filles et durant la puberté (22, 17). D'autres facteurs de risque peuvent être présents à l'adolescence : tabac, alcool.

Les conditions de vie intra-utérine et au cours des premières années de vie semblent être aussi impliquées : le tabagisme, le régime alimentaire et l'activité physique maternels pendant la grossesse modulent l'acquisition osseuse pendant la croissance intra-utérine. Le petit poids de naissance et la croissance pondérale dans la petite enfance sont corrélés statistiquement à la masse osseuse adulte (23).

L'optimisation du pic de masse osseuse peut donc être envisagée comme un moyen de prévention primaire à long terme de l'ostéoporose post-ménopausique, mais c'est surtout une nécessité dans les situations pathologiques où une perte osseuse anormale est prévisible à l'âge adulte : activité physique très faible, corticothérapie,...

II. Métabolisme phosphocalcique

A. Facteurs régulateurs

a) PTH et PTHrP

1- Définition

La parathormone est une hormone hypercalcémiant. Il s'agit d'un polypeptide synthétisé par les glandes parathyroïdes. Après synthèse, la PTH est stockée dans des granules de sécrétion. Une partie de ce stock, qui ne serait pas utilisée, est métabolisée à l'intérieur même de la cellule.

Plusieurs formes de PTH sont retrouvées dans la circulation. La forme biologiquement active est la parathormone intacte, qui est un peptide de 9300 Da formé de 84 acides aminés. Elle a une demi-vie brève de 5 à 10 minutes, et représente environ 10% de la PTH mesurable par immunoréactivité. La forme la plus courante est le fragment carboxyterminal de la molécule de PTH, qui représente 80 à 90% de l'immunoréactivité circulante. Ce fragment a une demi-vie longue et est biologiquement inactif.

La sécrétion parathyroïdienne est majoritairement sous forme de PTH intacte, et les fragments inactifs sont les fruits du métabolisme périphérique de l'hormone dans le foie, le rein et l'os.

2- Régulation de la sécrétion

La sécrétion de PTH est largement sous la dépendance de la calcémie : une baisse de la calcémie entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH, selon une relation en forme de sigmoïde inverse entre le pourcentage de la suppression maximale de PTH et la calcémie. Cette relation présente une pente maximale autour des valeurs physiologiques de calcémie. Cela entraîne une variation importante de la PTH pour de petite variation de calcémie, ce qui participe à son maintien dans une étroite fourchette. L'adaptation est rapide, de l'ordre de quelques secondes, et influencée positivement par la rapidité de la variation du taux de calcium.

Si l'hypercalcémie se poursuit, les cellules parathyroïdiennes mobilisent leurs réserves de PTH contenues dans les granules sécrétoires et diminuent leur dégradation interne de PTH pour augmenter la quantité d'hormone disponible.

Au-delà de quelques heures d'hypocalcémie, la nécessité de l'augmentation de sécrétion de PTH entraîne l'augmentation du nombre de cellules sécrétrices. Dans un premier temps, il s'agit d'un raccourcissement de la phase de quiescence, qui correspond à la période pendant laquelle une cellule parathyroïdienne est moins active sur le plan sécrétoire. Il faut ensuite plusieurs jours d'hypocalcémie pour observer les résultats d'une prolifération cellulaire.

D'autres mécanismes accessoires interviennent dans la régulation de la sécrétion de PTH : le calcitriol diminue la sécrétion et la prolifération cellulaire parathyroïdienne ; la magnésémie a une relation inverse avec la sécrétion de PTH mais de façon beaucoup plus modérée que la calcémie.

3- Effets de la PTH :

La PTH est principalement une hormone hypercalcémiant.

La PTH est l'une des principales hormones stimulant la résorption osseuse. La réponse aigue à l'augmentation de la PTH comprend une augmentation de l'activité des ostéoclastes et une diminution de celle des ostéoblastes. Dans un second temps, soit environ au bout de douze heures, l'augmentation de la PTH entraîne une augmentation du nombre d'ostéoclastes mais aussi du nombre d'ostéoblastes. L'augmentation du nombre d'ostéoblastes est indispensable car ils sont les intermédiaires du message véhiculé par la PTH, les ostéoclastes n'étant pas porteurs de récepteurs à la PTH. Cela permet aussi d'assurer à long terme l'équilibre résorption/formation de façon à préserver le capital osseux.

Au niveau du rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium. En situation aigue, lors de variation importante et rapide de sa concentration, elle entraîne aussi une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphore. La PTH assure aussi un contrôle positif important sur la 1α -hydroxylase rénale, agissant donc sur la synthèse du calcitriol. C'est une voie indirecte qui lui permet d'augmenter l'absorption intestinale de calcium.

4- Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) (24)

Il s'agit d'un peptide portant la même extrémité amino-terminale que la PTH. Il a d'abord été démontré sa responsabilité dans l'hypercalcémie paranéoplasique présente particulièrement dans les carcinomes épidermoïdes, puis sa synthèse dans des tissus variés (cerveau, hypophyse, surrénales, foie, rein, glande mammaire pendant la lactation, muscle lisse vasculaire, os, vessie, pancréas, testicule, ovaire, placenta, cœur et parathyroïdes du foetus).

L'expression du gène est stimulée par l'EGF et la prolactine pendant la lactation, et réprimé par les glucocorticoïdes et le calcitriol. La sécrétion de PTHrP serait aussi influencée par la calcémie.

La PTHrP se lie au même récepteur que la PTH dans le rein et l'os, auquel s'ajoutent probablement un ou plusieurs récepteurs spécifiques responsables d'effets de la PTHrP dans d'autres tissus (peau, placenta) :

-La PTHrP entraîne la production des mêmes seconds messagers que la PTH dans l'ostéoblaste. Les études divergent quant à la comparaison d'efficacité entre les deux peptides. Aucune néanmoins n'explique l'absence de régulation par augmentation de la formation osseuse que l'on constate dans les hypercalcémies dues à la PTHrP, contrairement à celle constatée lors de l'hyperparathyroïdie par exemple et qui permet de protéger le capital osseux.

L'effet de la PTHrP est similaire à celui de la PTH sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium et du phosphore.

Son effet sur le métabolisme de la vitamine D est différent de celui de la PTH. Si les études in vitro et in vivo sont en faveur d'une stimulation identique de la 1α -hydroxylase, les hypercalcémies paranéoplasiques se singularisent par un taux de calcitriol abaissé, sans que le mécanisme en soit clairement identifié.

-La PTHrP joue un rôle spécifique dans le métabolisme ostéo-calcique du fœtus, en permettant à la calcémie foetale d'être 20 à 40% supérieure à celle de la mère, en contrôlant un transport transplacentaire actif.

La concentration de PTHrP est très élevée dans le lait maternel, et la concentration de PTHrP circulante chez la mère peut devenir détectable au moment de l'allaitement. Elle pourrait participer à l'enrichissement en calcium du lait maternel.

La PTHrP possède un récepteur commun avec la PTH sur les fibroblastes dermiques, et celui-ci est nettement plus sensible à la PTHrP. Elle pourrait ainsi jouer un rôle local de facteur de croissance.

b) Vitamine D (25)

La vitamine D est un stéroïde fondamental dans le métabolisme osseux.

L'alimentation ne contribue qu'à hauteur de 25% à 50% des besoins quotidiens estimés à 400UI pour un adulte, pourcentage qui peut évoluer avec la diffusion croissante de produits agro-alimentaire enrichis en vitamine D (lait par exemple). Il s'agit principalement de vitamine D₃ d'origine animale, à laquelle s'ajoute une petite quantité de vitamine D₂ (ergocalciférol) d'origine végétale.

La principale source de vitamine D est cutanée, par synthèse de sa forme D₃ (cholécalférol) sous l'influence des UVB. Cette dépendance solaire entraîne une fluctuation selon la saison, la localisation géographique et l'exposition personnelle à la lumière solaire. La qualité de la peau intervient aussi dans la quantité de vitamine D synthétisée : cette dernière est inférieure dans les peaux très pigmentées et les peaux âgées.

Les deux formes principales de vitamine D sont d'égale valeur physiologique.

La première étape du métabolisme de la vitamine D est une hydroxylation hépatique non régulée. Toute la vitamine D disponible est ainsi hydroxylée en 25OH-D.

La 25OH-D subit ensuite une deuxième hydroxylation dans le rein, pour former le métabolite actif de la vitamine D: la 1,25(OH)₂D ou calcitriol. Cette seconde hydroxylation est régulée : elle est stimulée par la PTH, l'IGF-I, une hypophosphatémie ou une hypocalcémie. Le calcitriol exerce par ailleurs un rétrocontrôle négatif sur cette hydroxylation.

La demi-vie de la vitamine D et de la 25OH-D est d'une vingtaine de jours environ, et celle du calcitriol d'une douzaine d'heures.

La concentration sérique de 25OH-D est de réalisation courante et est habituellement considérée comme étant le reflet du statut vitaminique D. Elle est considérée comme satisfaisante au dessus de 30ng/ml (75nmol/ml). Le dosage du calcitriol est réservé, en deuxième intention, à l'exploration complète du métabolisme phospho-calcique.

La 1,25(OH)₂D possède de nombreuses cibles dans l'organisme :

-Elle est impliquée dans la régulation de la calcémie en agissant au niveau de l'intestin grêle en stimulant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Elle possède aussi des récepteurs au niveau des cellules rénales, au niveau desquelles elle favoriserait la réabsorption tubulaire du calcium et pourrait contrôler aussi celle du phosphore.

-L'effet de la vitamine D au niveau osseux est connu depuis la constatation de l'association entre son déficit et le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Il est en partie indirect, conséquence de l'action du calcitriol sur le maintien de la calcémie décrite ci-dessus ainsi que d'un effet freinateur sur la synthèse et la sécrétion de PTH. A cela s'ajoute une action directe sur les cellules osseuses, qui entraîne une modification de la balance du remodelage osseux en faveur de l'accrétion osseuse, plus par inhibition de la résorption que par augmentation de la formation.

- La 1,25(OH)₂D exerce une action sur de nombreux types cellulaires en dehors des métabolisme phospho-calciques et osseux : cellules musculaires, cellules β du pancréas, cellules impliquées dans la reproduction (cellules de Leydig, de Sertoli,

ovariennes, utérines,...), cellules du système nerveux central, effets immunomodulateurs.

c) Calcitonine (26, 27) :

La calcitonine est une hormone synthétisée par les cellules C de la thyroïde, en fonction de la calcémie, sans contrôle par l'axe hypothalamo-hypophysiaire. Elle est hypocalcémisante et hypophosphorémisante. On lui retrouve des récepteurs principalement dans l'os et le rein.

Elle inhibe la résorption osseuse en agissant sur les ostéoclastes dont elle diminue l'activité, la mobilité, le nombre, le taux de renouvellement et l'activité sécrétoire. Elle augmenterait aussi de façon directe ou indirecte l'activité des ostéoblastes.

Au niveau du rein, elle inhibe la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore.

La responsabilité d'une baisse de sa sécrétion pourrait être impliquée dans l'ostéoporose post-ménopausique.

La principale cause pathologique d'hypersécrétion de calcitonine est le cancer médullaire de la thyroïde, celui-ci ne s'accompagnant pourtant pas d'anomalie du métabolisme phospho-calcique.

d) Estrogènes, progestatifs, androgènes (28)

La testostérone augmente l'absorption intestinale du calcium. C'est aussi le cas des estrogènes qui agissent indirectement par la stimulation de la sécrétion de

calcitriol par le rein et probablement aussi directement par une action sur les entérocytes.

Estrogènes et progestatifs agissent sur le remodelage osseux en stimulant la formation et en inhibant la résorption. L'action est à la fois directe et indirecte : effet modulateur sur la synthèse des hormones calciotropes, sur l'expression de leurs récepteurs, sur la production locale des cytokines et des facteurs de croissance, action directe sur les cellules osseuses.

Le déficit en estrogènes, par exemple lors des premières années de la ménopause, entraîne une diminution de l'absorption intestinale en calcium, une hypercalciurie, une augmentation du remodelage osseux prédominant sur la résorption.

e) Glucocorticoïdes (28)

Les glucocorticoïdes à forte dose entraînent une diminution de la quantité de calcium absorbé par l'intestin, d'une part en ralentissant le transport actif transcellulaire du calcium, et d'autre part en favorisant le transport passif paracellulaire vers la lumière de l'intestin.

Au niveau rénal, ils entraînent une hypercalciurie par diminution de la réabsorption tubulaire mais surtout par augmentation de la quantité de calcium ultrafiltrée secondaire à une augmentation de la résorption osseuse.

Cette stimulation de la résorption serait liée à des actions sur le métabolisme de la PTH : stimulation directe de la sécrétion par action sur le tissu parathyroïdien, stimulation indirecte par l'hypocalcémie due aux effets intestinaux et rénaux, et potentialisation des effets de la PTH sur les cellules osseuses.

f) Hormones thyroïdiennes (28)

L'hyperthyroïdie entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium, et une hypercalciurie par diminution de la réabsorption tubulaire et augmentation de l'ultrafiltration de calcium. En effet, elle stimule aussi la résorption osseuse et augmente ainsi la calcémie.

g) Hormone de croissance (28)

L'administration de GH entraîne un bilan phosphocalcique positif par augmentation de l'absorption intestinale de calcium et augmentation de la réabsorption tubulaire de phosphore.

B. Physiologie calcique (29):

a) Répartition du calcium dans l'organisme :

Le calcium de l'organisme est réparti en calcium libre, extra ou intracellulaire, et en calcium lié, contenu dans la phase minérale de l'os.

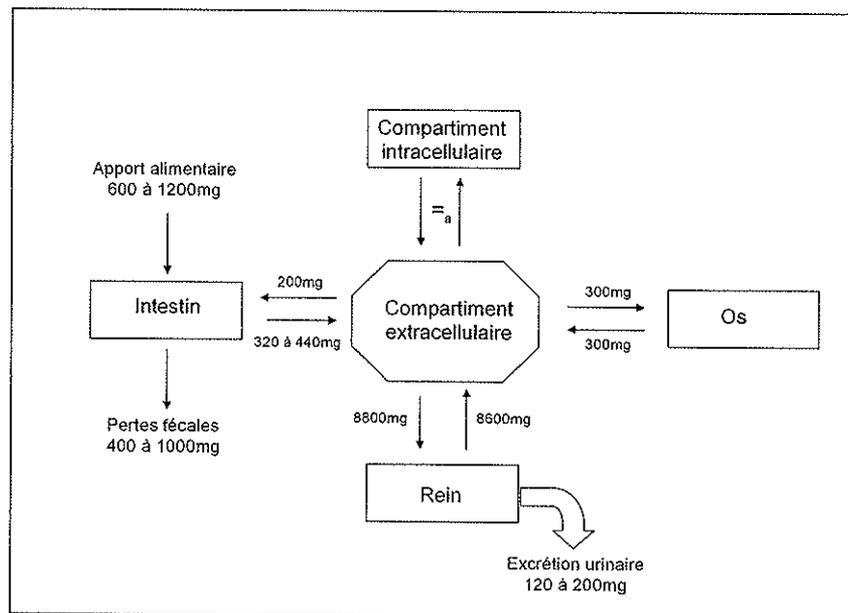
Le calcium libre représente environ 1% du calcium contenu dans l'organisme. Environ 35 mmol de calcium, soit 1400mg, sont contenu dans le secteur extracellulaire. 45% sont liés à des protéines plasmatiques (albumine en particulier) et sont dit non diffusibles. 5% sont diffusibles et complexés sous forme de sels de phosphate, de citrate et de bicarbonate. Les 50% restant sont sous forme ionisée et sont diffusibles. C'est la part « biologiquement active » du calcium, et c'est donc sa concentration (entre 1,17 et 1,30 mmol/l) qui est étroitement contrôlée par les mécanismes d'homéostasie. Le calcium extracellulaire non plasmatique présente quant à lui une concentration égale à la concentration du calcium diffusible, soit environ 1,4 mmol/l.

Le calcium intracellulaire représente environ 4000mg de calcium, principalement sous forme de sels de phosphates.

La grande majorité du calcium de l'organisme est donc contenue dans le squelette. Ce calcium osseux se compose de deux pools : le tissu osseux profond, qui contient 1200g de calcium environ pour un homme de 70 kg ; et le compartiment rapidement échangeable (4000mg) qui est la cible du remodelage osseux.

b) Homéostasie calcique :

La stabilité de la concentration du calcium extracellulaire est le fruit d'échanges permanents entre les différents organes participant à sa régulation (figure 3 page 28).



d'après Drueke et Lacour (29)

Figure 3 : Echanges calciques chez l'adulte jeune en bilan net nul
(a : échanges variables, avec un équilibre entre entrées et sorties)

Le **tissu osseux** s'adapte à la calcémie par deux mécanismes : le premier est un processus physico-chimique agissant par transfert de minéraux de l'os de surface récemment minéralisé à la circulation sanguine. C'est un mécanisme passif et rapide mais de faible puissance puisqu'il ne concerne qu'une petite partie de l'os. Le second mécanisme est contrôlé par l'intermédiaire principalement de la PTH et du calcitriol, et consiste en la variation du rapport résorption/synthèse du remodelage osseux (figures 4 page 30 et 5 page 31). C'est un mécanisme lent, mais puissant puisqu'il a accès à toute la réserve que constitue l'os (24).

Le transport du calcium dans l'**intestin** se fait selon deux modes. Le premier est un mode passif paracellulaire, dans lequel le calcium est transporté par diffusion ou suivi du flux hydrique. Il est possible dans les deux sens, mais prédomine vers l'absorption en dehors de cas particulier comme la diarrhée. Il dépend de la concentration calcique intraluminaire intestinale, et donc de l'apport alimentaire. Si celui-ci est suffisant, il représente environ les deux tiers de l'absorption calcique intestinale. Le deuxième est actif, transcellulaire. C'est un mécanisme complexe, qui prend toute son importance en période de besoin calcique accru (croissance, gestation, lactation). Il diminue progressivement avec l'âge, pour être quasiment absent chez le sujet âgé. Les facteurs influençant le transport intestinal du calcium sont nombreux : calcitriol, quantité de calcium ingéré,...(voir figure 4 page 30, figure 5 page 31 et Annexes pages 162 et 163).

A côté de l'intestin et de l'os qui assurent la régulation à moyen et long terme, le **rein** assure quant à lui la régulation à court terme. La quantité de calcium excrétée dans l'urine est la somme algébrique du calcium ultrafiltré par les glomérules (concerne le calcium diffusible, et représente environ 8800mg de calcium par 24

heures) et de la réabsorption au niveau de tous les segments du tubule rénal. L'ultrafiltration glomérulaire de calcium est un processus passif qui est sensible aux modifications du calcium plasmatique diffusible, du débit de filtration glomérulaire et de la surface de filtration glomérulaire. La réabsorption tubulaire est un processus actif, régulé par de nombreux facteurs : calcitonine, PTH,... (figure 4 page 30, figure 5 page 31 et Annexes page 164 et 165).

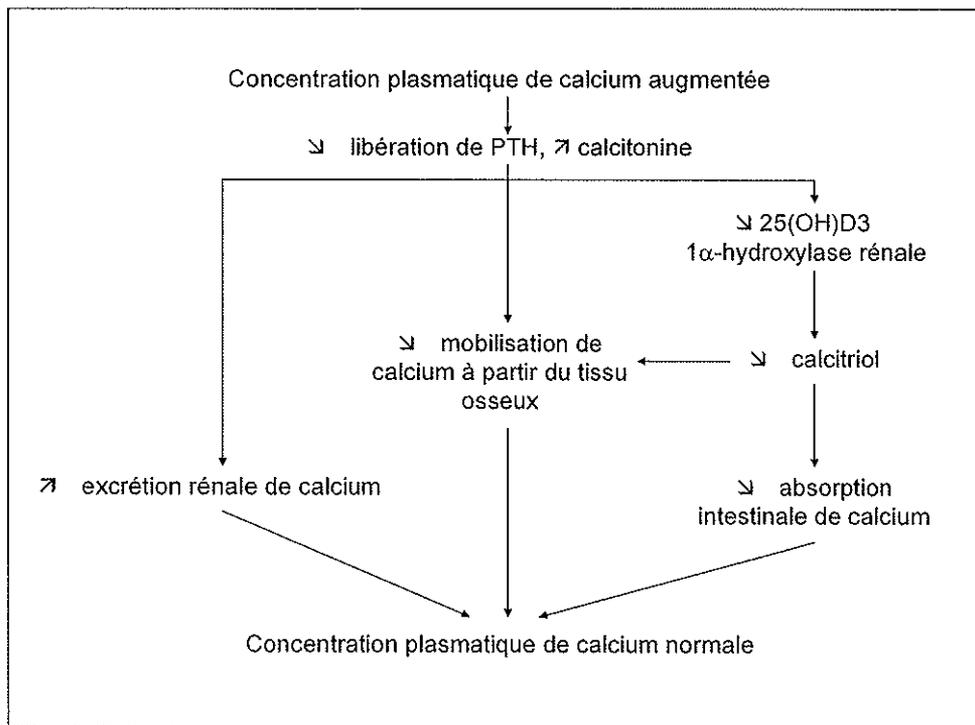
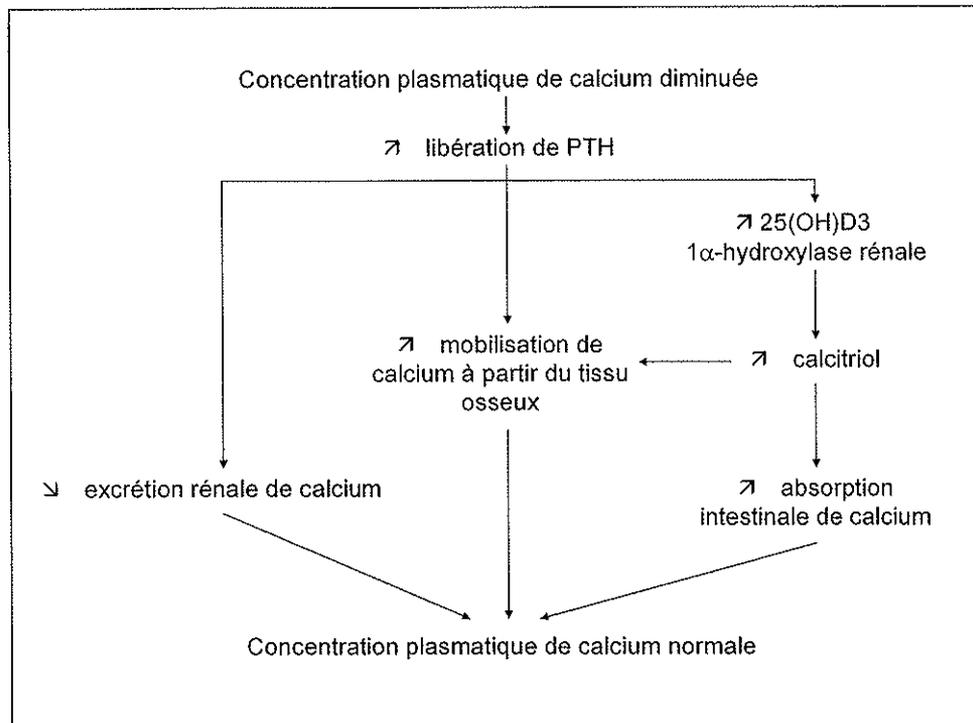


Figure 4. : Mécanisme de régulation de la calcémie en cas d'hypercalcémie



d'après Druke et Lacour (29)

Figure 5. : Mécanisme de régulation de la calcémie en cas d'hypocalcémie

C. Physiologie du phosphore (29)

a) Répartition du phosphore dans l'organisme :

La quantité totale de calcium de l'organisme est d'environ 600 à 1000g.

Moins d'1% du phosphore est extracellulaire, pour une phosphorémie comprise entre 25 et 45 mg/l. Seuls 12% des phosphates extracellulaires sont liés à des protéines, le reste étant donc libre et disponible.

Comme le calcium, le phosphore est un des composants principaux de l'os, qui contient donc environ 85% du phosphore total. Par contre, le phosphore est aussi largement présent dans les tissus mous (15% du phosphore). Le rôle de ces deux compartiments dans l'homéostasie du phosphore est donc décalé en faveur du secteur intracellulaire par rapport à ceux joués pour le calcium.

b) Homéostasie du phosphore :

Les acteurs sont les mêmes que pour le calcium (figure 6 page 32).

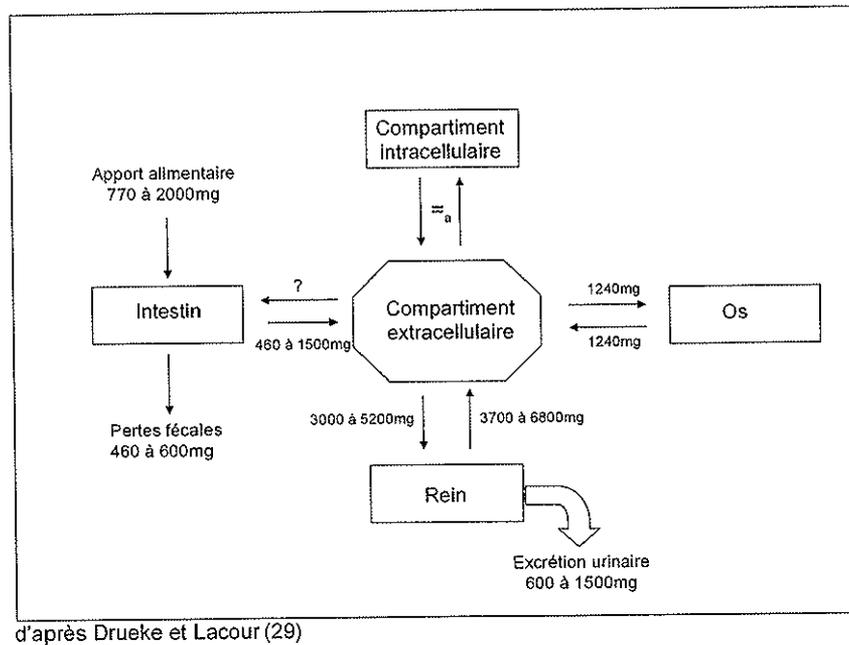


Figure 6: Echanges de phosphore chez l'adulte jeune en bilan net nul
(a : échanges variables, avec un équilibre entre entrées et sorties)

Le contrôle du taux plasmatique est moins sévère que pour le calcium, avec des variations nyctémérales importantes liées en particulier aux apports alimentaires.

L'absorption de ceux-ci se fait par transport trans-cellulaire ou passage para-cellulaire tout au long du **tube digestif**. Elle est proportionnelle à la quantité de phosphore ingéré et peu contrôlée. Elle est stimulée par le calcitriol et diminuée par la création de sels de phosphore dans la lumière intestinale (par exemple sels de calcium), par l'hypothyroïdie, l'hypovitaminose D, la malabsorption, l'alcool, le vieillissement.

N'étant pas la seule réserve, le rôle de l'**os** est moins important que pour le calcium.

Celui du **rein** est par contre majeur. Après ultrafiltration, c'est la variation de la réabsorption qui est le principal mécanisme de régulation de la phosphorémie. Elle est diminuée par la PTH et la PTHrp, les glucocorticoïdes et l'acidose. Elle augmente lors d'une restriction alimentaire, d'une alcalose ou d'une augmentation du calcitriol.

III. Moyens d'étude

L'étude du tissu osseux repose sur l'évaluation de sa phase minérale par des méthodes permettant d'obtenir un « instantané » de l'état actuel du tissu osseux. Trois examens non-invasifs sont utilisés, dérivés de techniques d'imagerie traditionnelles :

-l'absorptiométrie biphotonique à rayons X est l'examen de référence actuel sur lequel nous nous attarderons

-la tomодensitométrie quantitative numérisée

-l'ultrasonographie quantitative.

L'imagerie est complétée par les marqueurs biologiques du remodelage osseux, qui permettent une évaluation de la dynamique du tissu osseux. Ils correspondent ainsi plutôt à une évaluation du futur état osseux.

Enfin, citons pour mémoire l'histomorphométrie, qui est l'étude histologique d'un fragment osseux non décalcifié, obtenu par une biopsie le plus souvent iliaque. Nous ne détaillerons pas cet examen invasif qui n'est pas de pratique courante et dont les indications, bien codifiées, se limitent aux diagnostics difficiles tels que les myélomes non sécrétants ou certaines ostéomalacies.

A. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA)

L'absorptiométrie est une méthode d'évaluation du contenu minéral osseux. Elle consiste à mesurer la part d'un faisceau énergétique absorbée par une zone donnée, et à en extrapoler le contenu osseux.

Il existe deux grands types d'absorptiométrie, selon la source de rayonnement. Le premier type est basé sur l'utilisation d'une source de radioactivité (gadolinium 137). Cette méthode est désormais peu utilisée, en raison de l'irradiation non négligeable qu'elle entraîne et sa lourdeur technique.

On utilise plutôt actuellement une source de rayon X, comparable aux sources radiographiques. Le contenu osseux a d'abord été évalué par l'étude d'un faisceau monophotonique, dont le principal défaut est de ne pouvoir être appliquée qu'à une zone où l'épaisseur du tissu non-osseux, ou tissu mou, est constante. Cela réduit l'intérêt de l'absorptiométrie monophotonique à l'étude de segments distaux, en particulier l'avant-bras. Cette méthode est complétée depuis 1987 par l'étude de l'atténuation de deux faisceaux photoniques d'énergies différentes. C'est l'absorptiométrie bi-photonique à rayons X (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA ou D.X.A.). Cette dernière est l'outil de mesure du contenu osseux le plus répandu et le mieux évalué actuellement (30, 31). Pourtant, sa seule évaluation officielle, par l'A.N.D.E.M., date de 1991 et n'a pas été mise à jour depuis (32).

a) Principe :

Lorsqu'un rayonnement traverse un milieu donné, la loi d'absorption d'énergie par le milieu traversé est la suivante :

$$I = I_0 e^{-\mu d}$$

Avec I = énergie résiduelle, I_0 = énergie initiale, μ = coefficient d'atténuation linéaire, d = épaisseur du milieu traversé (33).

On admet que la zone étudiée n'est composée que de deux types de tissus : le tissu osseux et le tissu non osseux (les tissus mous), donc de deux milieux. On utilise un faisceau de haute énergie et un faisceau de basse énergie, ayant des caractéristiques opposées par rapport aux deux milieux : l'un est fortement absorbé par le tissu osseux et peu par les tissus mous, l'autre est fortement absorbé par les tissus mous et peu par l'os. On construit ainsi un système d'équations résolu par le logiciel intégré à l'ostéodensitomètre (33, 34, 35).

L'émission photonique peut être réalisée de façon unique pour chaque énergie (« single beam »), ou sous la forme d'un faisceau conique (« fan beam ») qui, associé à un système à plusieurs détecteurs, permet de réduire la durée de l'examen. Cela n'est possible qu'au prix d'une déformation géométrique, corrigée de façon logicielle au moment du calcul (33).

b) Sites et types de mesures, expression des résultats.

1. Chez l'adulte :

Le choix des sites de mesure a d'abord été influencé par les performances des appareils. C'est ainsi que les premiers segments osseux explorés étaient nécessairement périphériques. Lorsque les améliorations techniques ont rendu possible les mesures portant sur des os plus profonds, l'intérêt s'est porté sur les

sites les plus caractéristiques des fractures ostéoporotiques, c'est-à-dire le col fémoral et le rachis. La pratique concomitante des mesures sur ces deux sites permet de plus d'avoir une valeur pour un os à forte composante corticale (le col fémoral) et une mesure représentant l'os trabéculaire (le rachis, particulièrement à l'étage lombaire). C'est ce couple de sites de mesure qui est actuellement le plus utilisé, et qui est par conséquent le mieux étudié.

La mesure « corps entier » est aussi utilisable chez l'adulte, mais est surtout utilisée dans les travaux de recherche. Elle présente cependant des intérêts. Elle permet de procéder dans le même temps à des mesures concernant les tissus mous, en donnant les valeurs de masse maigre et de masse grasse, ce qui peut étendre ces indications à des pathologies endocriniennes ou métaboliques, ainsi qu'à l'obésité. Elle permet de plus des comparaisons entre des zones définies du corps (intérêt pour suivre l'évolution d'une algodystrophie par exemple) (30).

Certaines notions sont cependant en train de faire évoluer la situation :

- la définition actuelle de l'ostéoporose inclue la notion d'une pathologie systémique, atteignant le squelette dans son ensemble.

- une étude prospective au moins a mis en évidence le fait que toutes les fractures ostéoporotiques sont prédites avec la même fiabilité, quel que soit le site de mesure (36) (à l'exception de la mesure sur le col fémoral, plus performant pour évaluer le risque de fracture locale (36, 37)). Cette constatation rejoint bien le caractère diffus de l'atteinte ostéoporotique.

- la recherche de la plus grande sécurité sanitaire possible, qui passe par la diminution de l'irradiation reçue par un patient.

Ainsi, les mesures périphériques connaissent actuellement un retour en grâce, comme en témoigne la mise sur le marché d'appareils adaptés à ces mesures (par

exemple : le modèle PIXI de Lunar®). Aux arguments mentionnés ci-dessus, nous pouvons par ailleurs ajouter la petite taille, la mobilité et le prix de ces appareillages conçus pour l'exploration de petites zones périphériques, en particulier calcanéum et avant-bras. Cette dernière zone pourrait être considérée comme la plus intéressante. En effet, la partie distale est riche en os trabéculaire alors que le tiers moyen est presque uniquement composé d'os cortical. On retrouve ainsi l'exploration des deux types d'os, comme avec le couple col fémoral-rachis lombaire. Ce type de mesure pourrait s'avérer ainsi un bon moyen de dépistage de l'ostéoporose à l'avenir.

Aux zones de mesure utilisées dans l'évaluation globale du capital osseux, il faut ajouter, chez adulte comme chez l'enfant, les mesures toujours possibles en des zones présentant un intérêt ponctuel : zone d'insertion d'une prothèse de hanche, foyer de consolidation d'une fracture, etc...

La résolution par la partie logicielle de l'ostéodensitomètre du système d'équations décrit plus haut (voir principes) aboutit à l'obtention d'une valeur du contenu minéral osseux de la zone étudiée, exprimée en gramme d'hydroxyapatite. L'abréviation C.M.O. est couramment utilisée, de même que celle issue de la terminologie anglophone (B.M.C. pour Bone Mineral Content).

Il s'agit là d'une donnée brute, très dépendante de la taille de la zone étudiée, qui peut être affinée en l'exprimant par rapport à la surface osseuse, évaluée par l'appareil et exprimée en centimètre carré. Le résultat est la densité minérale osseuse (D.M.O.) ou Bone Mineral Density (B.M.D.). Nous noterons qu'il s'agit d'une unité surfacique, et non réellement d'une densité dont l'expression devrait se faire par une unité de volume. Il faut admettre que, pour un segment osseux donné, la surface apparente mesurée lors de l'examen est liée de façon proportionnelle au

volume. C'est en effet grossièrement exact, et l'on admet donc que le contenu minéral osseux exprimé par unité de surface apparente est représentatif de la densité minérale du segment étudié.

L'expression de la D.M.O. par rapport à des valeurs moyennes peut ensuite être obtenue de différentes façons (33, 35):

- le pourcentage d'une valeur attendue est la plus simple de ces méthodes
- le Z-Score est l'écart, exprimée en dérivations standards, entre la valeur de D.M.O. mesurée et la valeur moyenne des sujets sains de même âge et de même sexe.

Il est donné par la formule suivante :

$$\text{Z-Score} = (\text{DMO mesurée} - m) / \text{SD}$$

(avec m = moyenne de D.M.O. des sujets de même âge, sexe et ethnie et SD = écart-type des valeurs de D.M.O. des sujets de la même population)

Par définition, 95% des sujets ont un Z-Score compris entre +2DS et -2DS, selon une distribution gaussienne. Ce score n'est pas utile chez le sujet âgé, car des densités osseuses très basses pourraient y être considérées comme normales. Par contre, il est bien adapté à l'étude de l'adulte jeune.

- le T-Score est l'écart, exprimé en dérivations standards, entre la valeur de D.M.O. mesurée et la moyenne des adultes de 20 ans à 30 ans de même sexe et de même ethnie, selon une formule comparable à celle du Z-Score. Nous noterons que ce score utilise comme référence la période du pic de masse osseuse (voir pic de masse osseuse). Il est donc utilisé pour quantifier la perte osseuse des sujets âgés par rapport à l'apogée théorique de leur densité osseuse, et est à la base de la définition de l'ostéoporose par l'O.M.S.

Ces deux scores sont calculés d'après des valeurs de références concernant la population française.

La mesure « corps entier », sans segmentation, est probablement la seule mesure où le chiffre de densité osseuse ne présente pas réellement d'intérêt. En effet, il s'agit en quelque sorte d'une « moyenne » de zones de densités très différentes, dont la valeur est donc peu significative. Le C.M.O. paraît donc plus indiqué dans ce cas.

2. Chez l'enfant :

Il s'agit d'utiliser une technique bien maîtrisée chez l'adulte de façon à suivre l'évolution de la constitution du capital osseux chez l'enfant. Le mode de réalisation de l'examen permet son utilisation chez des enfants même très jeunes. Les mêmes sites que chez l'adulte peuvent être utilisés, et il n'existe pas actuellement de consensus. Certains auteurs, comme P. Brailon, préconisent l'utilisation de la mesure « corps entier », qui permettrait un bon suivi de la constitution de la masse osseuse en évitant l'artefact que peut représenter la présence de cartilages de croissance au niveau de certaines zones de mesure. Elle offre de plus un suivi nutritionnel (masse maigre et masse grasse) souvent pertinent dans les indications pouvant donner lieu à une ostéodensitométrie (30, 38). Là encore, le C.M.O. paraît plus adapté que la D.M.O. : le problème de la répartition de la densité osseuse au sein du corps entier est le même que chez l'adulte, et il s'y ajoute une très faible variabilité de la densité osseuse « corps entier » au cours de la croissance (30). De plus, le suivi de la D.M.O. au cours de la croissance pourrait exposer à un risque de

sous-estimation, liée mathématiquement à la variation de la surface osseuse utilisée pour le calcul (39).

Ce manque de standardisation des mesures est l'un des freins importants à la réalisation en pratique courante de mesure ostéodensitométrique chez l'enfant. Le deuxième est le problème posé par les valeurs normales de référence.

Des tableaux de valeurs de références existent pour différents sites de mesures, en fonction de l'âge et du sexe, et précisant les écarts-types pour le calcul du Z-Score ; pour les appareils Lunar DPX: valeurs américaines (Maynard (40)), valeurs danoises (Mølgaard (41)), valeurs néerlandaise (van der Sluis (42)).

En premier lieu, il faut noter qu'il serait nécessaire d'employer des données françaises. En effet, chez l'adulte, des différences notables ont été relevées entre différents pays, avec par exemple des valeurs de DMO plus élevées en moyenne aux USA qu'en France. Cela se conçoit aisément lorsque l'on considère la prépondérance du capital génétique dans la détermination du pic de masse osseuse, le rôle joué par l'alimentation, l'influence de la taille et du poids. Lorsque l'appareil utilise le référentiel américain, on peut donc craindre une sous-estimation du capital osseux. Cela n'est pas gênant pour la recherche de corrélation entre les données ostéodensitométriques et différentes variables, mais peut poser un problème pour situer le jeune patient par rapport à un seuil fixé : seuil pathologique, seuil d'intervention thérapeutique.

Ces données permettant le calcul du Z-Score sont disponibles pour la population française depuis peu de temps, actuellement uniquement pour les appareils Hologic.

En second lieu, si la distinction par sexe est évidente, la stratification par âge est critiquable. Elle exclue en effet du champ d'application de ces valeurs normales tous les sujets susceptibles de présenter un retard ou une avance de croissance et, outre le fait que ce sont deux indications potentielles de DEXA, ce sont des complications possibles de nombreuses autres indications. Ainsi, il est proposé l'utilisation de normales établies en fonction de l'âge, de la taille, du poids et du stade pubertaire (13). En dehors du fait que de telles normales n'ont pas encore été publiées, il faut par ailleurs noter que leur utilisation serait peu pratique.

L'utilisation du poids seul comme référence pourrait être un compromis acceptable, étant donné que les variations de CMO et de DMO locaux et de CMO « corps entier » sont fortement corrélées au poids (43, 44).

Ainsi le département d'imagerie médicale de l'hôpital Debrousse de Lyon, à la recherche d'un référentiel utilisable en pratique courante, a étudié le CMO « corps entier » chez l'enfant. Il en a été conclu en effet une forte corrélation entre cette valeur et le poids tout au long de la croissance. On sait par ailleurs que le poids est fortement corrélé au stade pubertaire chez l'enfant, ainsi qu'au CMO et à la DMO (43). Le système d'équations qui résulte de cette étude paraît donc théoriquement fondé, ainsi que facile d'utilisation puisque reposant sur le principe du calcul d'une valeur attendue par rapport au poids seul (voir annexe page 169) (38).

c) Irradiation : (Tableau 2 page 42)

De nombreuses études ont été pratiquées pour évaluer l'irradiation provoquée par l'ostéodensitométrie. Le tableau 2 est une synthèse d'études pratiquées sur les sites les plus utilisés :

Etude	Type d'ostéodensitomètre	Rachis lombaire (incidence antéro-postérieure)	Extrémité proximale du fémur	
			Ovaires inclus	Ovaires exclus
		Dose effective (μSv)	Dose effective (μSv)	Dose effective (μSv)
Bezakova et al. (45)	Lunar DPX-L	0.19	0.14	0.023
Laskey et al. (46)	Lunar DPX-L	0.2		
Spencer et al. (47)	Lunar DPX-L	0.37 à 0.40		
Pye et al. (48)	Hologic QDR-1000	0.6 à 6.4		
Kalender et al. (49)	Hologic QD-1000	1		
Lewis et al. (50)	Hologic QDR-1000	0.5	1.4	0.1
Synthèse		0.19 à 6.4	0.14 à 1.4	0.023 à 0.1

Tableau 2 : Doses effectives en absorptiométrie bi-photonique à rayon X

Les différences entre les résultats obtenus s'expliquent par la différence entre les appareils testés, mais aussi par les méthodes de mesure du rayonnement et de calcul des doses effectives.

Tous sites de mesure confondus, on note une valeur maximum de 6.4 μSv, ce qui est 10 à 100 fois inférieur à l'irradiation d'un cliché pulmonaire standard, et 100 à 1000 fois inférieur à une radiographie du rachis lombaire (34). Dans le même ordre d'idée, on peut aussi comparer ces valeurs aux 15 mSv délivrés par un examen tomodensitométrique d'une dizaine de coupes (51). Une ostéodensitométrie corps entier délivrerait environ une dose trois fois supérieure à une mesure au niveau lombaire, soit 0.6 à 20 μSv environ (33). Enfin, l'irradiation naturelle quotidienne en France est de 7 μSv (43).

On peut donc conclure que l'absorptiométrie bi-photonique à rayon X est un examen peu irradiant. Cela explique la rareté des contre-indications, qui se résument à la grossesse.

A titre indicatif, précisons que la loi française prévoit un suivi par dosimètre individuel au-delà d'une irradiation professionnelle de 6 mSv par an (article R231-88 du 31 mars 2003 du code du travail) avec un maximum autorisé à 20 mSv (article R231-76 du 31 mars 2003).

d) Performances :

1. Précision :

La précision de l'examen représente la marge d'erreur existant entre la valeur obtenue par l'examen et la valeur réelle. Dans le cas de l'ostéodensitométrie, on la calcule en comparant le contenu minéral mesuré d'un bloc d'hydroxyapatite avec le poids de ses cendres. Nous remarquerons que cette notion de précision ne concerne que le contenu minéral et n'évalue pas la mesure de la densité osseuse.

La précision de cet examen est bonne, puisque l'erreur est estimée entre 4 et 10% pour le rachis lombaire en incidence antéro-postérieure, à 6% environ pour une mesure sur la partie proximale du fémur, et 3% sur le corps entier (33).

2. Reproductibilité :

C'est la variation de la valeur obtenue lors de la répétition des examens sur un même échantillon. On l'exprime par un coefficient de variation (CV).

Ce coefficient de variation est de 1 à 1.5% au niveau lombaire (incidence antéro-postérieure), de 1.5 à 3% au niveau du fémur proximal et de 1% des mesures sur le corps entier. La performance est moins bonne chez un sujet ostéoporotique, où le CV atteint 3% au niveau lombaire (33).

A titre de comparaison, le CV de la méthode de mesure de la CRP par immunoturbimétrie (Roche Diagnostics) est de 1.3 à 6.0% (52).

Il s'agit d'une valeur dépassant le cadre de l'évaluation théorique du mode de mesure. En effet, on admet qu'une variation de contenu minéral osseux chez un individu n'est pas liée à une erreur de mesure à partir du moment où elle atteint $2\sqrt{2}$ x CV (33). Il faut donc, lors du suivi d'un patient à risque, d'une pathologie déminéralisante ou d'un traitement à visée osseuse, que la variation attendue entre ces deux examens soit supérieure ou égale à ce seuil de validité. Ce paramètre permet donc de déterminer la fréquence de suivi en fonction de la situation clinique et/ou thérapeutique (tableau 3 page 44).

Site de la mesure	Reproductibilité (%)	Seuil de validité d'un écart entre deux mesures ($2\sqrt{2}$ x CV) en %
Rachis lombaire, incidence antéro-postérieure	1 à 1.5	2.8 à 4.2
Rachis lombaire, incidence antéro-postérieure, sujet ostéoporotique	3	8.5
Extrémité proximale du fémur	1.5 à 3	4.2 à 8.5
Corps entier	1	2.8

Valeurs du seuil arrondies au dixième.
D'après C. Roux (33)

Tableau 3 : Seuils de validité d'écart de mesure aux sites courants

e) DEXA et fractures:

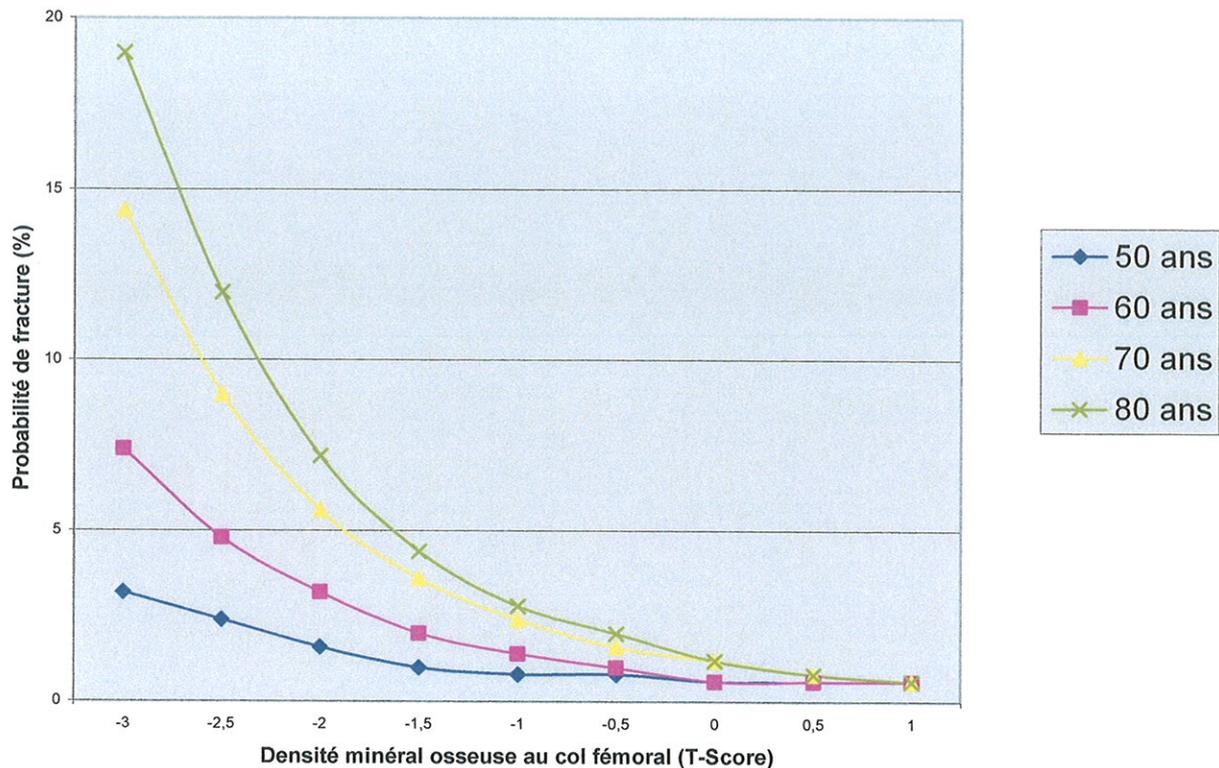
La phase minérale est largement responsable des caractéristiques physiques de l'os : in vitro, la DMO explique environ 80% de la résistance vertébrale à la rupture par compression. On peut donc supposer que sa mesure in vivo permet d'évaluer la résistance de l'os (43), mais ce raisonnement intuitif nécessite d'être affirmé

épidémiologiquement. D'éventuelles corrélations entre le risque fracturaire et les mesures ostéodensitométriques ont ainsi été recherchées.

Les études les plus nombreuses ont été pratiquées chez la femme ménopausée, qui constitue le domaine de prédilection de l'ostéodensitométrie. Les premières études ont été transversales, et ont montré une densité osseuse plus basse en moyenne chez les sujets âgés présentant une fracture que chez les sujets sans fractures.

Elles ont été complétées par des études longitudinales prospectives. Cummings (36) concluait en 1993 à l'existence d'une corrélation entre les mesures ostéodensitométriques et le risque fracturaire chez les femmes de plus de 65 ans, le risque de fracture doublant chaque fois que la densité osseuse baissait d'une dériviation standard. Cette étude a par ailleurs conclu que toutes les fractures étaient prédites avec la même fiabilité par toutes les mesures, à l'exception de la fracture du col fémoral qui était mieux prédite par la mesure de la densité minérale osseuse locale (37). Cela confirme par ailleurs la possibilité du choix d'un site de mesure adapté à un patient donné, en fonction des contraintes et des limites de l'absorptiométrie.

Aux résultats de cette étude, on peut ajouter ceux de Kanis (53), qui a étudié de façon rétrospective la probabilité de survenue à dix ans d'une première fracture (col fémoral, avant-bras, extrémité supérieur de l'humérus, fracture-tassement vertébral symptomatique) en fonction de la densité osseuse mesurée au niveau du col fémoral et de l'âge. Cette relation peut être exprimée avec le graphique suivant (figure 7 page 46).



D'après Kanis et al. (53)

Figure 7 : Probabilité de fracture en fonction de l'âge et de la densité osseuse du col fémoral

Ces résultats vont donc dans le même sens que ceux de l'étude de Cummings, c'est-à-dire confirment qu'il est possible d'évaluer le risque de fracture chez une femme âgée à l'aide de la densité minérale osseuse mesurée par absorptiométrie bi-photonique à rayons X, exprimée en T-Score. Ils sont aussi concordants avec ceux obtenus lors d'une autre étude, menée de façon prospective pendant 8.3 années sur 304 femmes de 30 à 94 ans (54). De plus, ils ajoutent à l'équation un autre paramètre, l'âge, en montrant qu'il modifie la relation risque fracturaire/densité osseuse. Cette augmentation du risque, dont l'ostéodensitométrie ne rend pas compte, peut s'expliquer d'une part par l'adjonction de facteurs de risque liés à l'âge (par exemple le risque de chutes), et d'autre part par des modifications qualitatives

de l'os. Cela replace d'ostéodensitométrie dans le cadre habituel des examens complémentaires, c'est-à-dire celui de données à interpréter en fonction des caractéristiques cliniques du patient concerné.

Cette dernière étude présente de plus la particularité d'avoir étudié parallèlement une population masculine. Chez l'homme, le risque fracturaire augmente avec la diminution de la densité osseuse, à l'exception des fractures de l'avant-bras. En ce qui concerne les fractures vertébrales et du col fémoral, le risque fracturaire masculin, exprimé en fonction de l'âge et de la diminution de la densité osseuse exprimée en T-Score, est superposable aux valeurs retrouvées dans la population féminine étudiée (figure 7 page 46).

Cette validité de la mesure de la densité osseuse chez l'homme pour la prédiction du risque fracturaire avait déjà été affirmée d'une façon transversale par Melton en 1998 (55), puis confirmée par l'étude multicentrique EPOS, menée de façon prospective sur 3,8 ans (56). Cette dernière avait pour but d'étudier chez 34061 patients, hommes et femmes, la corrélation entre la survenue d'une fracture-tassement vertébrale et la variation de la densité minérale osseuse fémorale et lombaire. Les résultats descriptifs recouvrent les données déjà admises : la densité minérale osseuse lombaire et fémorale est en moyenne supérieure chez l'homme et, après ajustement par l'âge, le risque de fracture vertébrale est 2,3 fois supérieur chez la femme (intervalle de confiance de 95%). Chaque diminution de 0,1 g/cm² de densité osseuse au niveau lombaire se traduit par un risque de fracture multiplié par 1,4. Il est multiplié par 1,5 si la même baisse a été relevée au niveau fémoral, et ces coefficients sont les mêmes dans les deux sexes. Si l'on ajuste les résultats d'ostéodensitométrie par âge et par sexe, on observe que les risques de fractures vertébrales chez l'homme et chez la femme, à un âge et une densité minérale

osseuse lombaire donnés, ne présente pas de différence statistiquement significative. Cette identité n'est pas retrouvée pour la mesure au niveau fémorale. La différence notée lors de la stratification par âge seulement s'expliquerait donc uniquement par la densité osseuse statistiquement plus basse chez la femme. Ces conclusions confirment donc d'une part la place de l'ostéodensitométrie par absorptiométrie bi-photonique dans l'évaluation du risque fracturaire, et d'autre part sa validité chez l'homme.

Plusieurs auteurs concluent de plus sur le bien-fondé de l'utilisation des mêmes critères diagnostics, basés sur le T-Score, pour la définition de l'ostéoporose mais aussi des seuils d'intervention thérapeutique (55, 57), même si le débat est encore largement ouvert (58).

Chez l'enfant, on peut citer quelques études, de faible niveau de preuve (toutes de type cas-témoin, portant sur 100 à 300 cas de fractures du membre supérieur), montrant une DMO de l'avant-bras statistiquement inférieure chez les enfants victimes de fractures d'un des deux os de l'avant-bras ou du poignet (21, 59, 60).

f) Biais et limites :

1. Artefacts (30):

Si la DEXA n'a qu'une seule contre-indication, elle est difficile à interpréter voire même inexploitable (et donc non indiquée) dans plusieurs circonstances.

Il faut s'assurer de l'absence de réalisation récente d'une scintigraphie ou d'une imagerie avec utilisation de produit de contraste.

L'épaisseur de tissu mou est théoriquement susceptible d'influencer les résultats, même en mesure bi-photonique. Le site le plus concerné est le rachis

lombaire, mais le risque est faible en pratique, puisqu'une distorsion significative n'apparaît qu'à partir de 30 centimètres de panicule adipeux.

Toujours en lombaire, la fréquente arthrose articulaire postérieure peut amener à une surestimation notable du C.M.O. et de la D.M.O. En dehors du fait d'en tenir compte lors de l'interprétation des résultats, il a été proposé d'utiliser un rayon transversal au lieu du rayon sagittal utilisé habituellement, mais cette technique s'est révélée moins reproductible. Quant aux techniques apportées par les appareils récents, comme la densité osseuse volumétrique obtenue par des capteurs mobiles, leur apparition assez récente ne permet pas d'affirmer leur qualité prédictive.

La laminectomie entraîne quant à elle une sous-estimation. Par ailleurs, les déformations importantes, comme une scoliose majeure ou de multiples fractures-tassements vertébraux, les calcifications aortiques importantes et le matériel d'ostéosynthèse contre-indiquent la DEXA en raison de l'erreur qu'elles entraînent.

Au niveau fémoral, la présence de matériel d'ostéosynthèse ou d'une prothèse proscrit la réalisation d'une mesure, en dehors des cas où l'on souhaite étudier la DMO locale dans un but orthopédique. Il en va de même pour un foyer de fracture concernant n'importe quel site de mesure.

2. Différences entre appareils :

Les différents appareils de DEXA présentent une importante hétérogénéité. Les différences de calibrage, de mode de mesure, de mode de calcul induisent des différences parfois importantes entre les appareils de différentes marques, concernant les mesures osseuses ainsi que celles portant sur les tissus mous (30, 61, 62). Les différences de calibrage peuvent même entraîner des différences entre appareils du même modèle (30, 63).

Des solutions ont été proposées :

- le calibrage systématique des appareils avec un fantôme de mesure (c'est-à-dire un objet de valeur ostéodensitométrique connue) standardisé, comme le fantôme européen (64) ou celui proposé par le G.R.I.O. (Groupe de recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) (65). Ce contrôle qualité, associant contrôle interne quotidien par l'utilisateur et contrôle par un organisme de contrôle ou le fabricant de l'appareil fait désormais l'objet d'une définition légale (J.O. du 7 juin 2005).

- l'utilisation de valeur standardisée de DMO (sBMD), obtenue par calcul (66, 67). Des formules ont été élaborées à partir de grandes séries de mesures faites sur les mêmes sujets avec différents appareils, en particulier par l'International Committee for Standards in Bone Measurement (ICSBM). Cette standardisation est actuellement à réserver au domaine de la recherche, et n'a pas d'application pratique pour le moment (43). De plus, elle prive de l'utilisation des T- et Z-Score, calculés par les machines et sur lesquels sont basés actuellement la définition de l'ostéoporose et les seuils interventionnels.

- les T-Score et Z-Score sont eux aussi des moyens théoriques de s'affranchir des différences entre types de machines, en exprimant les résultats en fonction de normales recueillies avec le même type d'équipement. Cela nécessite bien sûr une calibration identique des appareils utilisés pour l'obtention des valeurs de références et de l'appareil du clinicien. Mais il est apparu des différences dans l'échantillonnage des populations de références des différentes marques, ainsi que dans les techniques statistiques mises en œuvre pour chacune des étapes aboutissant aux scores, de sorte que ces derniers ne sont probablement pas comparables entre appareils de marques différentes (68).

Finalement, les recommandations actuelles sont de respecter un calibrage quotidien, et d'utiliser toujours le même appareil pour suivre un patient donné (43). Lors du remplacement d'un appareil, seule l'utilisation d'un appareil de même marque permettra la comparaison des données pour le suivi, à condition de l'avoir étalonné à son installation de façon à obtenir les mêmes résultats pour un fantôme voire des patients-test.

3. Echantillonnage des valeurs de référence :

Chez l'adulte, les données utilisées, hors mesure « corps entier », sont les DMO, exprimées en Z- et T-Score, selon la tranche d'âge du patient. Ces scores sont calculés, nous l'avons détaillé plus haut, d'après les DMO mesurées sur un échantillon représentatif de la population en terme de poids et de taille. Or la densité osseuse est corrélée au poids et à la taille. Ainsi, on peut obtenir un score artificiellement bas pour un individu ayant un poids ou une taille particulièrement bas.

4. Structure osseuse :

La DEXA permet une mesure quantitative mais non qualitative de la phase minérale de l'os, ce qui est sa limite principale. On retrouve ce point faible de la DEXA lors du suivi thérapeutique. En effet, après traitement par disphosphonate dans la cadre d'une ostéoporose, on constate une diminution importante du risque de fracture, qui ne correspond pas à une augmentation très modérée de la densité osseuse mesurée par DEXA. L'ostéoporose associant altération quantitative et altération qualitative, l'hypothèse avancée a été que les diphosphonates induisent un remodelage osseux au bénéfice d'un os mieux structuré, avec un effet plus modeste

sur l'augmentation de la quantité d'os. L'absorptiométrie bi-photonique est effectivement incapable de faire la distinction entre os structuré et os fragile. Il convient donc d'en tenir compte lors du suivi de patients traités.

B. La tomодensitométrie quantitative numérisée (Q.C.T.)

La tomодensitométrie quantitative numérisée (Q.C.T. pour Quantitative Computed Tomodensitometry) repose sur la comparaison entre l'image tomодensitométrique d'une pièce osseuse et celle d'un fantôme de densité minérale connue. Les unités Hounsfield peuvent ainsi être converties en densité minérale, exprimée en mg/cm^3 . Le résultat serait fortement corrélé au risque fracturaire^{P89}, avec une bonne reproductibilité (33, 69), de l'ordre de 2 à 4%. La précision serait de 5 à 15% au niveau de l'os trabéculaire vertébral, et de 4 à 8% pour une mesure portant globalement sur une vertèbre (33).

La Q.C.T. n'est actuellement pas très utilisée. Une partie de son handicap vient du fait que les logiciels actuels ne permettent des mesures de qualité qu'au niveau lombaire. Par ailleurs, en France, l'introduction de cette technique a été handicapée par la durée et le caractère laborieux de cet examen.

L'irradiation n'est pas négligeable, avec $50\mu\text{Sv}$ pour la mesure lombaire. Cette valeur peut cependant être diminuée en ayant recours à une image de résolution modeste, suffisante pour l'ostéodensitométrie, et la mesure de la densité osseuse est possible au cours d'un examen tomодensitométrique pratiquée dans une indication d'imagerie vertébrale. Enfin, une mesure périphérique sur le radius induirait une irradiation acceptable de $1\mu\text{Sv}$, accompagnée de bonne performance en terme de précision et de reproductibilité.

La Q.C.T. présente des intérêts certains. Elle se pratique à l'aide d'appareils de radiologie standards, qu'il suffit d'équiper du logiciel adéquat. Elle autorise la délimitation précise de la zone à étudier : ceci permet d'une part d'éviter une partie des artefacts de mesure et d'autre part d'opérer des mesures séparées sur les zones trabéculaires et sur les zones corticales. Cela répond donc à deux inconvénients majeurs de la DEXA, auxquels nous pouvons ajouter l'obtention d'une vraie densité.

La place de la Q.C.T. est actuellement encore marginale. Elle pourrait être étendue par l'arrivée de logiciels plus performants, d'utilisation plus facile et exploitant des images de résolution, et donc d'irradiation, aussi modérée que possible. L'autre axe de progression de cette technique pourrait être la Peripheric Quantitative Computed Tomodensitometry (pQ.C.T.), pratiquée sur un segment osseux périphérique, dont nous avons vu plus haut les bonnes performances et la dose délivrée raisonnable.

C. L'ultrasonographie quantitative (Q.U.S.) (70)

a) Principe :

L'étude d'une pièce osseuse par ultrasons repose sur l'étude du comportement d'une onde mécanique vibratoire lors de la traversée de la pièce étudiée. L'onde ultrasonore est caractérisée par une longueur d'onde comprise entre 20 KHz et 100 Mhz. La pièce osseuse doit être sous-cutanée (calcanéum, phalanges). Actuellement, les études les plus importantes ont été menées sur des mesures calcanéennes.

b) Mesures recueillies :

Les deux principales mesures sont la vitesse de propagation des ultrasons (ou Speed of Sound, S.O.S.) et l'atténuation de fréquence (Broadband Ultrasonic Attenuation, B.U.A.), complétées par certains constructeurs d'appareils par une combinaison arithmétique des deux (Stiffness chez Lunar[®], Q.U.I. chez Hologic[®]).

1. Vitesse de propagation

Elle dépend de l'élasticité et de la densité du tissu traversé en théorie mais, dans le cas d'un milieu complexe comme l'os, elle dépend d'un plus grand nombre de paramètres. Elle s'exprime en mètre par seconde. Plusieurs études ont montré que son étude au niveau du calcanéum pouvait constituer un bon facteur prédictif de fracture vertébral, sans toutefois concurrencer l'absorptiométrie. Sa reproductibilité, exprimée en pourcentage d'erreur, varie entre 0.3 et 1.2% (33). Ce n'est pas la mesure la plus intéressante concernant les ultrasons.

2. Atténuation de fréquence (B.U.A.) :

L'atténuation de la fréquence de l'onde ultrasonore est secondaire à deux mécanismes : l'absorption et la diffusion.

L'absorption est, comme dans le cas d'un faisceau photonique, fonction de la quantité d'os minéral présent.

La diffusion dépend quant à elle de la longueur d'onde, du nombre de travées osseuses ainsi que de leurs caractéristiques (nombre, orientation, élasticité, densité). Elle est donc pour partie fonction de la quantité de tissu minéral, mais dépend aussi de la micro-architecture de l'os.

La relation entre longueur d'onde et atténuation est complexe, mais peut être considérée comme une droite dans la bande comprise entre 0.2 et 0.6 MHz (Figure 8 page 55). La pente de cette droite est la B.U.A., qui s'exprime en dB/MHz. L'erreur lors de la reproduction des examens varie de 1.3 à 3.8% (33).

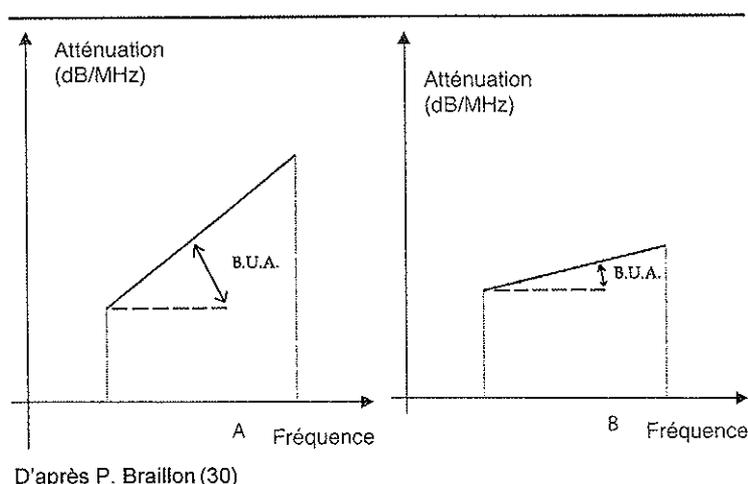


Figure 8. : Relation longueur d'onde-atténuation

A : Os normal

B : Ostéoporose

c) Validité des mesures :

Plusieurs études ont montré une forte corrélation entre la B.U.A. au niveau calcanéen et les mesures de densité osseuse par absorptiométrie biphotonique d'une part, et entre B.U.A. calcanéenne et risque fracturaire d'autre part.

Certaines études ont affirmées la valeur des ultrasons dans l'évaluation du risque fracturaire, et ceci de façon indépendante des résultats de DEXA, confirmant l'hypothèse que la Q.U.S. rendrait compte de paramètre osseux autre que la seule masse minérale (34).

d) En pratique :

L'évaluation de l'os par ultrasons, et en particulier la B.U.A., pourrait ainsi être une alternative séduisante à la DEXA en permettant un examen peu coûteux, non irradiant, et dont les résultats prendraient en compte la micro-architecture osseuse. Comme pour la DEXA, la non-différenciation entre os trabéculaire et os corticale peut être contournée en étudiant des segments à forte proportion de l'un ou l'autre des types d'os (calcanéum pour l'os trabéculaire, os long pour l'os cortical).

Cette technique manque néanmoins encore d'évaluation pour être proposée comme examen de routine, mais pourrait à moyen terme être indiquée comme examen de dépistage de l'ostéoporose, permettant de poser l'indication de la réalisation d'une DEXA dont les résultats sont actuellement les seuls à être utilisés pour les seuils de définitions et de traitement de cette maladie. Une autre orientation pourrait être le couplage des deux examens, de façon à affiner l'évaluation du risque fracturaire.

La Q.U.S. souffre comme la DEXA du manque de standardisation des appareils qui rend difficile la comparaison de mesures d'origines différentes.

L'utilisation de la Q.U.S. chez l'enfant n'en est, elle aussi, qu'au début de son évaluation. Plusieurs études récentes (71, 72) ont montré que les paramètres ultrasonores évoluaient parallèlement aux mesures pratiquées en absorptiométrie biphotonique au cours de la croissance. Elles confortent donc les résultats de Jaworski obtenus en 1995, qui montraient de plus une bonne capacité de discrimination entre enfants normaux et enfants ostéopéniques (73). Cela incite donc à penser que la Q.U.S. pourrait être un moyen de suivre le développement de la masse osseuse chez l'enfant. Comme pour la DEXA, il reste désormais à établir des courbes de normalité afin de pouvoir utiliser cette méthode en clinique chez l'enfant.

D. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux.

Les marqueurs biologiques du remodelage osseux sont des protéines ou des peptides produits au moment de la synthèse ou de la résorption osseuse. On les retrouve dans le flux sanguin, puis pour certains dans l'urine.

On recherche des marqueurs spécifiques du remodelage osseux, dont la quantité présente dans le sang ou les urines est proportionnelle à l'activité des ostéoblastes (pour un marqueur de la synthèse osseuse) ou des ostéoclastes (pour un marqueur de la résorption), et dont le dosage précis est possible par une méthode simple. Seuls les derniers marqueurs développés se rapprochent de ce « cahier des charges ».

a) Les marqueurs de la synthèse osseuse :

1. Phosphatases alcalines

L'activité phosphatase alcaline sérique, utilisée en pratique courante, manque de spécificité car, physiologiquement, seule la moitié de cette activité est d'origine osseuse. Le reste est d'origine hépatique en majorité, mais aussi intestinale. Le dosage par méthode immunologique de l'isoenzyme osseuse est nettement plus performant en terme de spécificité, puisque que la réactivité croisée avec l'isoenzyme hépatique circulante n'est que de 16%.

2. Ostéocalcine

L'ostéocalcine, ou Gla protéine osseuse, est une protéine non collagénique vitamine K dépendante, spécifique du tissu osseux, de petite masse moléculaire (5800 Daltons), composée de 49 acides aminés (74). Elle est synthétisée par les

ostéoblastes, puis une fraction en est incorporée dans la matrice osseuse. Sa demi-vie est courte et son élimination rénale est rapide. Sa concentration sérique est un reflet fidèle de l'activité ostéoblastique. Sa spécificité en tant que marqueur a été améliorée par le dosage de l'ostéocalcine intacte par méthode radio-immunologique et par la distinction de divers fragments. Ces derniers seraient en effet détectés de façon variable par les anticorps utilisés dans les différentes méthodes de mesure, expliquant la variabilité des résultats. De plus, l'ostéocalcine intacte se dégraderait rapidement en l'un de ces fragments (N-mid-fragment), dont le dosage concomitant à celui de l'ostéocalcine intact permettrait l'obtention d'un résultat sensible et spécifique.

3. Les peptides d'extension du procollagène de type I

Le procollagène est la forme sous laquelle les ostéoblastes sécrètent le collagène. Il s'agit d'un précurseur qui est clivé au moment de sécrétion en une molécule de collagène et deux peptides d'extension relargués dans la circulation sanguine. Le peptide carboxyterminal (PICP) ne présente pas une bonne corrélation avec mesures histologiques de formation osseuse. A l'inverse, le peptide aminoterminal (PINP), dont on dose la fraction intacte circulante par radio-immunologie, est un marqueur très sensible de l'activité ostéoblastique, comparable à l'ostéocalcine.

b) Les marqueurs de la résorption osseuse.

1. Calciurie

Il s'agit d'un moyen économique et aisé d'évaluer la résorption osseuse, mais il manque de sensibilité, puisqu'il reflète à la fois le calcium relargué lors de la résorption osseuse, mais aussi la régulation rénale de la calcémie.

2. Hydroxyprolinurie

L'hydroxyproline est un produit de dégradation du collagène abondant qui ne peut être réutilisé pour la synthèse de nouvelles molécules de collagène. Elle présente les mêmes avantages que la calciurie et malgré des performances supérieures, elle est peu sensible et peu spécifique.

3. Hydroxylysine

Il s'agit d'un autre acide aminé constitutif du collagène, non réutilisable, dont on dose à l'aide anticorps monoclonaux la forme galactosyl-hydroxy-lysine (GHYL). Il présenterait la particularité d'être un marqueur de la qualité osseuse, puisqu'il est statistiquement lié à la prévalence des fractures vertébrales.

4. Phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique

Il existe deux grandes origines pour les phosphatase acide : osseuse et prostatique. L'isoenzyme osseuse se distingue par une résistance de l'activité enzymatique à l'acide tartrique, ce qui permet théoriquement son individualisation. En pratique, une part de l'activité phosphatase acide sérique résistante à l'acide tartrique est apportée par une contribution plaquettaire, ce qui en fait un marqueur peu spécifique de l'activité osseuse.

L'intérêt de ce marqueur pourrait bénéficier de l'utilisation de méthodes immunologiques spécifiques à l'isoenzyme osseuse, à l'instar de l'ostéocalcine.

5. Molécules de pontage du collagène et leurs dérivés peptidiques.

La pyridinoline et la déoxypyridinoline sont des protéines de pontage, ou *crosslinks*, assurant la stabilité des molécules de collagène au sein de la matrice osseuse. La pyridinoline est retrouvée dans l'os et le cartilage, alors que la déoxypyridinoline est spécifique au tissu osseux. Lors de la résorption osseuse, ces deux molécules sont libérées dans le flot sanguin puis excrétées dans les urines, soit sous forme libre soit combinées à des peptides issus du collagène. Ces formes combinées sont les fragments de C-télopeptides du collagène de type I liés à la pyridinoline (CTX) et les fragments de N-télopeptides du collagène de type I liés à la pyridinoline (NTX). Ces sont des marqueurs très spécifiques de la résorption osseuse, et sont de plus facile à doser.

Lors des études EPIDOS (75) et « Rotterdam » (76), résultats publiés en 1996, il a été montré qu'une résorption osseuse anormale, quantifiée par la déoxypyridoline et le CTX, est associée à une augmentation du risque de fracture du col fémoral, indépendamment des résultats ostéodensitométriques. Ces types d'évaluation peuvent aussi être combinés, l'association d'un T-Score fémoral inférieur à -2.5 DS et d'un taux de déoxypyridoline ou de CTX supérieur à 2 DS correspondant à un risque de fracture du col multiplié par quatre ou cinq. En pratique, on utilise actuellement la mesure de l'excrétion urinaire du CTX et du NTX ainsi que leur dosage sérique.

c) Stratégies d'utilisation (34, 77, 78):

1. Chez l'enfant :

Van Coeverden a montré en 2002 une corrélation significative entre les marqueurs du remodelage osseux et l'augmentation du C.M.O. à un an (154). Plusieurs études ont par ailleurs montré que ces marqueurs varient de façon corrélée à l'évolution de la masse osseuse et de la taille des individus (79). On retrouve ainsi une augmentation des stigmates biologiques du remodelage osseux dans la première année de vie puis au moment de la puberté (44, 74). Cela tend à présenter ces marqueurs biologiques comme un bon moyen de suivi de la constitution du pic de masse osseuse, avec le bénéfice d'offrir une prédiction de celle-ci avec un peu d'avance. Néanmoins, les mêmes problèmes de valeurs normales qu'avec la DEXA existent (27) : les valeurs normales varient avec l'âge, le sexe, la vitesse de croissance, le stade pubertaire et, là encore, les données disponibles sont surtout exprimées par rapport l'âge (27, 74).

Au total, les marqueurs biologiques osseux représentent probablement une technique intéressante chez l'enfant, mais dont la connaissance actuelle est encore insuffisante pour permettre l'utilisation en pratique courante.

2. Chez l'adulte :

Leur utilisation a été surtout évaluée chez la femme ménopausée, chez qui il a été prouvé dans plusieurs études (EPIDOS (75), OFELY, Rotterdam Study (76)) une corrélation entre l'augmentation des marqueurs de résorption osseuse et un doublement du risque fracturaire indépendante de la DMO. L'association d'une ostéoporose ostéodensitométrique et d'un T-Score de pyridinoline supérieur à 2 permet d'évaluer un risque de fracture fémoral 4 à 5 fois supérieur à celui d'une

femme non ménopausée. Les marqueurs de la synthèse seraient moins intéressants dans cette indication. L'utilisation courante des marqueurs du remodelage osseux pour la détermination du risque fracturaire est cependant handicapée par le fait qu'il n'existe pas pour les dosages biologiques d'équivalent à la définition de l'ostéoporose par DEXA et que la variabilité inter-individuelle est importante.

Les marqueurs du remodelage osseux ont par contre un intérêt bien spécifique dans l'évaluation de l'efficacité des traitements anti-résorptifs. En effet, il s'agit d'un domaine dans lequel la DEXA s'avère peu performante : il est nécessaire d'attendre un à deux ans avant de pouvoir détecter une variation significative, qui rendra de toute façon mal compte de l'amélioration des propriétés mécaniques de l'os. Les marqueurs permettent quant à eux une évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique et de l'observance du patient, la diminution des marqueurs de résorption étant détectable à 3 mois et la variation de ceux de la formation à 6 mois, avec une corrélation statistique avec la diminution du risque fracturaire (80).

Les marqueurs biologiques du remodelage osseux n'ont pas été particulièrement étudiés chez l'adulte jeune, en dehors de certaines pathologies précises. On ne peut qu'extrapoler des études faites chez l'adulte âgé et chez l'enfant leur valeur dans la prédiction des modifications du contenu minéral osseux chez un adulte jeune.

La mucoviscidose (81, 82)

La mucoviscidose (*cystic fibrosis* en anglais, pour « fibrose kystique du pancréas ») est une maladie génétique décrite depuis 1936. Il s'agit d'une exocrinopathie touchant les glandes séreuses et les glandes muqueuses.

Son expression clinique est faite de l'association d'un nombre variable de signes, eux-mêmes d'intensité variable. Il en résulte de multiples tableaux cliniques, de gravités diverses, dominés par les atteintes pulmonaires et digestives.

La caractérisation de la maladie a progressé dans les années 50 avec l'introduction du test de la sueur, technique diagnostique basée sur l'élévation du chlore sudoral dans la mucoviscidose. Enfin, la découverte en 1989 du gène muté lors de la mucoviscidose a permis le diagnostic génétique de la maladie et autorisé le diagnostic précoce ainsi que le conseil génétique.

Malgré l'absence de traitement curatif, la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose a connu d'importantes améliorations. Les chiffres extraits des rapports annuels de 1989 et 1999 de la Cystic Fibrosis Foundation américaine

montrent par exemple des améliorations importantes de certains paramètres. Le VEMS chez l'enfant de 6 ans est passé de 88,6% de la valeur attendue à 97,7%, et celui de l'adulte jeune (20 ans) de 58 à 66,8%. La taille, exprimée en percentile, a connu une évolution similaire (de 23,9 à 29 pour les patients de 20 ans), et le poids présente l'évolution la plus importante (toujours en percentile : de 8,5 à 16,5 pour les patients de 20 ans) (83).

La principale conséquence est l'augmentation importante de l'espérance de vie, qui a transformé cette maladie classiquement exclusivement pédiatrique en pathologie de l'enfant et de l'adulte jeune.

I. Biologie moléculaire et génétique :

A. Biologie moléculaire :

La mucoviscidose est due à une anomalie de la protéine CFTR (*cystis fibrosis transmembrane conductance regulator*). Il s'agit d'une protéine transmembranaire, localisée principalement dans la région apicale de nombreux épithéliums : respiratoire, intestinal, pancréatique, glandes salivaires, sudoripares et bronchiques, tractus génital. Cette protéine est essentiellement un canal ionique sélectif pour les anions (chlore en particulier). Elle participe aussi à la régulation d'autres canaux ioniques (canal chlore rectifiant, canal chlore dépendant du calcium, canal sodium,...) et de certaines aquaporines. Ces fonctions expliquent son implication dans le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et des qualités rhéologiques des sécrétions des épithéliums où on la trouve (84). Cette protéine serait aussi impliquée dans les phénomènes d'endocytose-exocytose, le contrôle du pH des organelles intracytoplasmiques, la synthèse et la sécrétion de cytokines de l'inflammation,

l'apoptose, la fixation puis l'élimination de *Pseudomonas Aeruginosa* par les cellules épithéliales (85).

B. Génétique

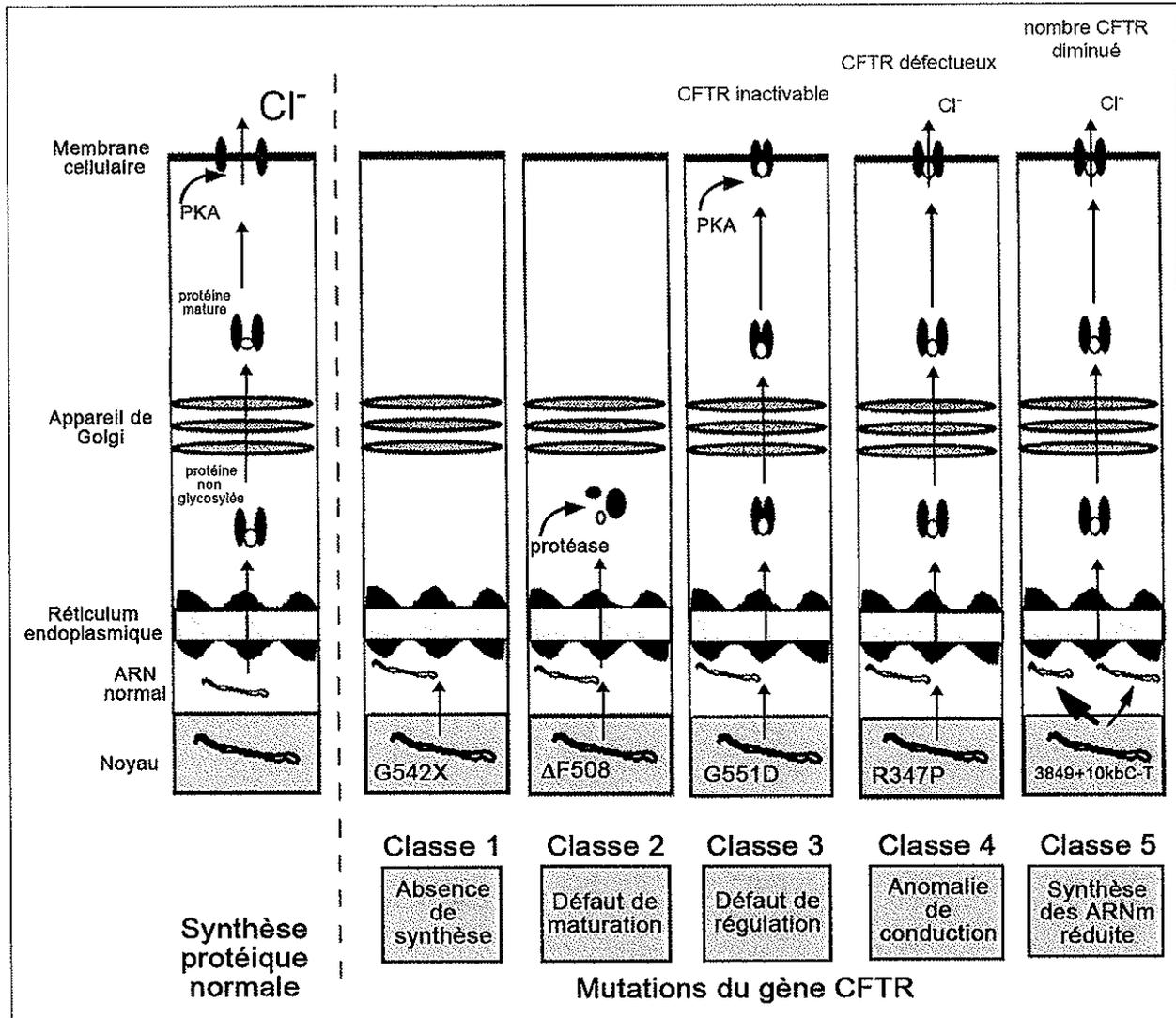
Le gène codant pour cette protéine est situé sur le chromosome 7 (7q31). C'est sa mutation qui est responsable d'une anomalie de la protéine CFTR. On connaît actuellement plus de 1200 mutations pour ce gène, et les prévalences oscillent, d'après le registre international, entre 65% des allèles mutés environ pour $\Delta F 508$ (délétion de la phénylalanine en position 508) et des mutations « privées » (mutations individuelles que l'on ne retrouve que chez un seul patient). Une vingtaine de mutations environ ont une fréquence supérieure à 1%. Ces prévalences varient selon l'origine géographique ou ethnique. En France, on retrouve principalement la mutation $\Delta F 508$, qui représente 67% de mutations d'allèle, avec une disparité géographique importante: de 62% dans le sud à 82% en Bretagne. Ce gradient géographique correspond à celui constaté à l'échelle européenne, avec une fréquence allant de 20% à 30% en Turquie à 90% au Danemark.

La mucoviscidose se transmet selon un mode autosomique récessif. La fréquence de l'homozygotie est en France aux environs de 1 cas pour 3500 naissances, avec là encore des disparités régionales (jusqu'à 1 cas pour 2500 naissances en Bretagne). La fréquence de l'état hétérozygote est en France de 1 sur 25 naissances.

Plusieurs caractéristiques génétiques de la maladie participent à l'hétérogénéité clinique :

-Les différentes mutations entraînent des conséquences variées sur la protéine codée : protéine tronquée ou aberrante, protéine avec un défaut de maturation ou de

régulation, protéine présentant un défaut d'activité ou une expression cellulaire réduite (voir figure 9 page 66). Les mutations de classe 3 à 6 ont en général des conséquences phénotypiques moins graves que les mutations de type 1 et 2 (85).



D'après Bienvenu T. (86)

Figure 9 : Différents types de mutations du gène CFTR et leurs conséquences moléculaires

-Les mutations des deux allèles ne sont pas nécessairement les mêmes chez un sujet malade. Il en découle l'existence d'une multitude de génotypes. Certains de ces génotypes sont classiquement reconnus pour être souvent associés à des expressions cliniques particulières : l'homozygotie ΔF508 et tableau clinique sévère, génotype ΔF508/R117H+7T et stérilité masculine.

-La corrélation génotype/phénotype n'est pas absolue. D'autres éléments génétiques, comme des variants du gène CFTR ou d'autres gènes, ainsi que des facteurs environnementaux, pourraient jouer des rôles modulateurs de l'expression clinique de génotypes pourtant identiques (82, 86). Il s'agit d'un facteur d'hétérogénéité clinique encore mal connu.

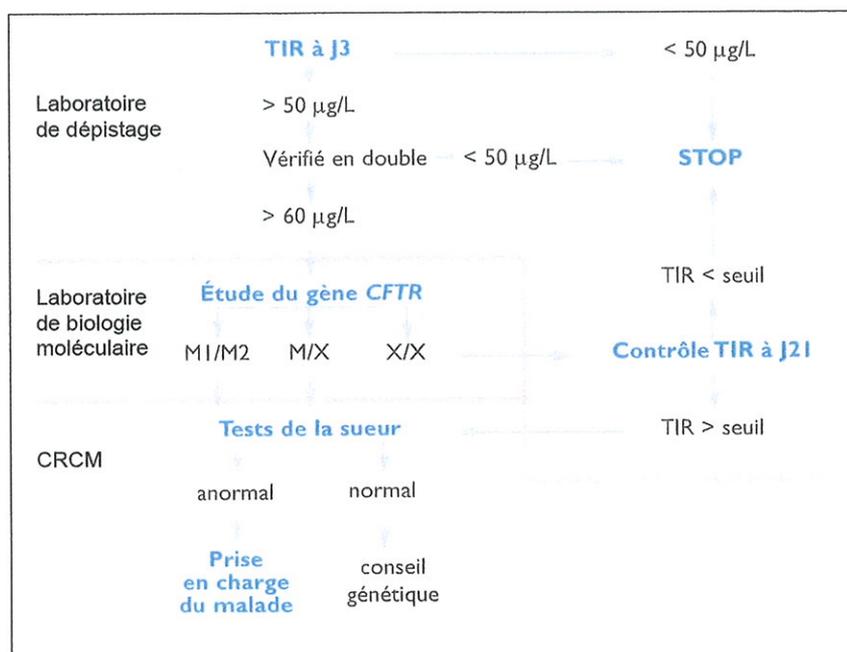
-Enfin, la découverte du gène et de ses mutations a permis de faire le diagnostic de formes modérées voire de formes monosymptomatiques, dont l'expression clinique est ainsi très différente des tableaux cliniques typiques : agénésie bilatérale des canaux déférents, certaines formes de pancréatites,... Pour ces dernières formes, il est parfois difficile de parler de mucoviscidose, en particulier parce que le pronostic est très différent. On parle alors de maladie de la protéine CFTR (87).

II. Diagnostic :

Le diagnostic a été amélioré par l'apparition du diagnostic génétique. En 1999, l'âge moyen de diagnostic était en France de 30 mois, la médiane d'âge diagnostic de 4 mois et 70% des diagnostics étaient posés avant l'âge de 1 an. Malgré la précocité du diagnostic, les patients ne sont pas forcément indemnes de conséquence de la maladie. Ainsi, en 1995 aux Etats-Unis, l'âge moyen de diagnostic était de 2.9 ans, la médiane d'âge de diagnostic de 13 mois, et la prévalence de la malnutrition grave avec retard de croissance de 44%.

Ces constatations plaident en faveur d'un dépistage systématique néonatal de la mucoviscidose, qui est utilisé de façon généralisée en France depuis 2002. Il s'agit d'une procédure basée sur un double dosage de trypsine immunoréactive sanguine, qui débouche sur une recherche de mutation du gène CFTR en cas de positivité. Il

est à noter par ailleurs que le test de la sueur est toujours utilisé pour l'affirmation finale du diagnostic (voir figure 10 page 70 : Organigramme du dépistage néonatal).



d'après Roussey M, Deneuille E et Dabadie A. (87)

Figure 10 : Organigramme du dépistage néonatal

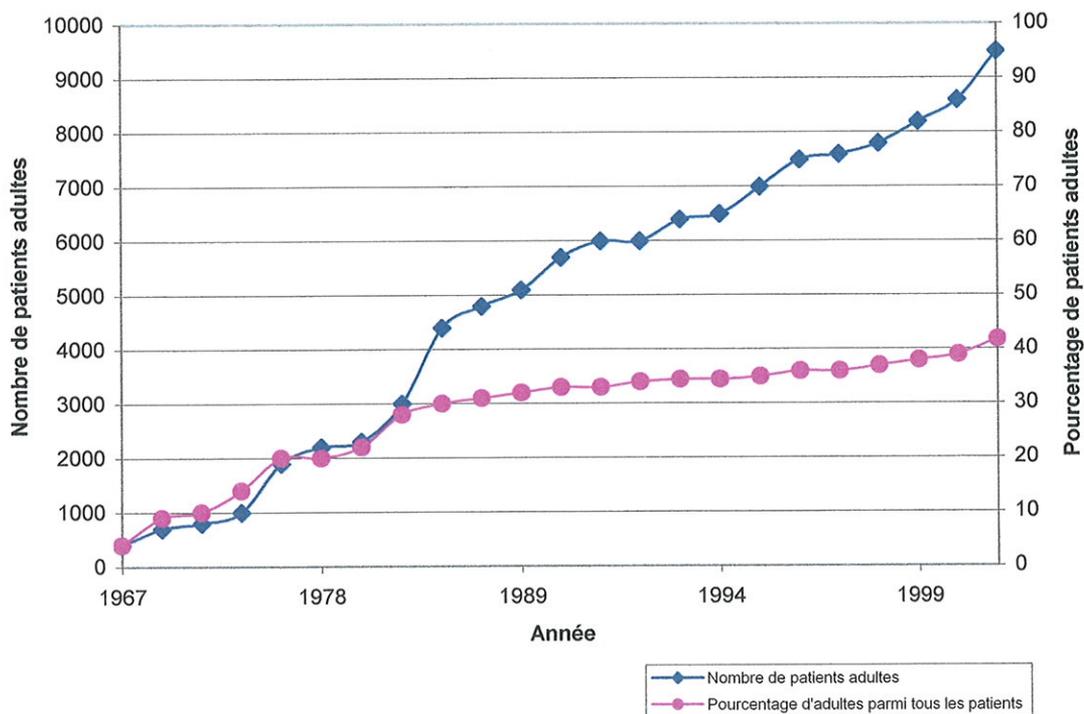
On estime que cette méthode permet de discriminer 95% des patients atteints de mucoviscidose. Cela permet donc un gain en terme de prévention, mais on peut aussi noter que cela n'exclut pas d'évoquer la mucoviscidose en cas de symptômes évocateurs chez un sujet ayant bénéficié d'un dépistage néonatal négatif (87).

III. Pronostic :

L'amélioration de la prise en charge et des traitements symptomatiques, en l'absence de traitement curatif, a permis un allongement important de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. La médiane de vie est passée de 2 ans dans les années 50 à plus de 30 ans en 2000 en France. Les meilleurs chiffres

viennent d'Europe du Nord, avec une médiane de vie approchant les 40 ans au Danemark et en Suède. On peut noter par ailleurs que si cette tendance est générale, les registres internationaux ont permis de mettre en évidence des disparités d'un pays à l'autre.

L'augmentation de l'espérance vie est responsable d'un nombre croissant de patients adultes (âgés de plus de 18 ans). Ainsi, aux Etats-Unis, on dénombrait moins de 1000 patients adultes en 1970, ce qui représentait 10% des patients. En 2000, ce chiffre atteint presque les 9000, soit 40% des patients (voir figure 11 page 69).



d'après Yankaskas JR (5) et CF Foundation Annual Report 2004 (6)

Figure 11 : Nombre de patients adultes atteinte de mucoviscidose aux Etats-Unis

Cette évolution a deux corollaires :

-l'augmentation importante du nombre de patients adultes entraîne la prise en charge de pathologies d'adulte, mais aussi de situations non pathologiques ayant un retentissement sur la santé (travail, grossesse,...).

-la nécessité d'inclure dans la prise en charge des jeunes patients une dimension préventive tournée vers la préparation d'une vie d'adulte.

IV. Principaux signes cliniques :

A. Atteinte respiratoire :

L'atteinte respiratoire est une bronchopathie chronique presque constamment présente au cours de la mucoviscidose : elle ne manque que chez 2% des patients qui atteignent l'âge adulte, et une apparition ultérieure est possible. Elle est responsable de 90% de la mortalité et de la morbidité de la mucoviscidose.

a) Physio-pathologie (84) :

Les études anatomo-pathologiques montrent que les poumons des individus atteints de mucoviscidose sont sensiblement normaux à la naissance. L'apparition de bouchons muqueux dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire précède les signes inflammatoires. Ceux-ci consistent en une hypertrophie glandulaire, une multiplication des cellules bronchiques et une hyperplasie de l'épithélium bronchique. Ils débutent au niveau des voies aériennes périphériques, avant d'atteindre les gros troncs bronchiques.

Cette inflammation fait alors le lit de la colonisation bactérienne, principalement à Staphylocoque Aureus, Haemophilus Influenzae et Pseudomonas Aeruginosa. Les bronchiolites et les bronchites, aiguës puis chroniques, se succèdent. Des lésions

anatomiques se forment progressivement. Les bronchioles sont le siège d'une obstruction inflammatoire puis fibreuse, et les gros troncs bronchiques d'une dilatation. Au niveau parenchymateux, cohabitent des territoires atélectasiques par obstruction complète des voies aériennes et des territoires distendus par obstruction incomplète ou ventilation collatérale exclusive.

Plusieurs facteurs locaux sont impliqués dans la sensibilité bronchique aux infections et dans la spécificité de l'atteinte bronchique de la mucoviscidose (précocité, évolution rapide, spécificité de la colonisation bactérienne) :

➤ L'épithélium bronchique est recouvert d'une sécrétion composée de deux phases aux propriétés distinctes : une phase gel riche en mucus qui repose sur une phase liquidienne (phase sol). Les cils vibratiles des cellules épithéliales bronchiques font progresser cette sécrétion de façon centripète, des zones distales de l'arbre bronchiques jusqu'aux gros troncs et à la trachée. L'action des cils est composée de deux temps : un premier, rapide et en extension, au cours duquel l'extrémité des cils accroche le mucus et lui imprime le mouvement, et un second de lent retour en flexion, sans effet sur le mucus.

Le film liquidien assure l'hydratation du mucus et est aussi le siège du mouvement de retour des cils, leur permettant de revenir à leur position initiale sans entraîner le mucus.

Au cours de la mucoviscidose, le fonctionnement anormal ou inexistant de la protéine CFTR réduit l'épaisseur de la phase liquidienne. Les cils sont alors englués dans le mucus, et le système d'épuration muco-ciliaire est compromis. Cela entraîne l'accumulation de la sécrétion trop visqueuse, et avec elle des bactéries capables de se fixer aux mucines.

L'infection locale est ainsi facilitée, et la réaction immunitaire locale vite débordée installe un état inflammatoire au cours duquel les polynucléaires neutrophiles s'accumulent. Ils libèrent des enzymes lysosomales et des métabolites actifs de l'oxygène, dont l'excès dépasse les capacités des mécanismes de régulation. Leurs effets surpassent les effets pathologiques directs des bactéries et est le principal responsable de la dégradation du tissu bronchopulmonaire et des cellules régulatrices de la réaction immunitaire.

Pour compléter ce cercle vicieux, la viscosité des sécrétions bronchiques est augmentée par la suppuration, avec l'accumulation de l'ADN des polynucléaires neutrophiles.

➤ Les modifications des concentrations ioniques pourraient altérer le fonctionnement des défensines, peptides anti-microbiens produits par les cellules épithéliales bronchiques particulièrement actifs sur *S. Aureus* et *P. Aeruginosa*.

➤ Des anomalies du glycocalyx retrouvées dans la mucoviscidose faciliteraient l'adhérence de certains germes : excès de sulfatation et adhésion de *S. Aureus*, défaut de sialylation et adhésion de *S. Aureus* et *P. Aeruginosa*.

b) Signes cliniques et paracliniques (88) :

Les symptômes initiaux sont peu spécifiques : rhino-bronchites, bronchites récidivantes sifflantes ou non. La présence d'une toux permanente, en dehors des épisodes infectieux, est classique, souvent grasse et productive. L'expectoration, quoique très précoce d'après les études basées sur des endoscopies bronchiques systématiques, est parfois difficile à mettre en évidence, en particulier chez le nourrisson qui la déglutit.

Moins typique, la toux peut simuler une coqueluche ou se résumer à un simple raclement de gorge. D'autres signes respiratoires s'y associent parfois: polypnée, tirage, distension thoracique, wheezing,...

Aux manifestations strictement broncho-pulmonaires s'associe, sans corrélation de gravité, une pathologie rhino-sinusienne avec une polypose nasale qui touche 40% des adultes, une sinusite chronique très fréquente (99% des patients), une éthmoïdite chronique.

L'auscultation pulmonaire est souvent pauvre mais peut retrouver, en fonction du drainage bronchique, des râles de tous types, des crépitants ou des sous-crépitations en foyers ou diffus, des zones d'hypoventilation.

La pauvreté des signes physiques ou fonctionnels contraste au début de l'évolution avec la précocité d'apparition des signes radiologiques. Une accentuation de la trame est présente chez quasiment tous les adultes, une distension et des images de bronchiectasies chez les trois quarts. Des atélectasies lobaires ou segmentaires sont constatées chez 25% des patients, d'abord réversibles et récidivantes, puis fixées. Les lésions prédominent dans les sommets et à droite, sans raison évidente.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont fondamentales dans le suivi de l'atteinte respiratoire, hormis pour le nourrisson et le jeune enfant chez qui leur réalisation est difficile. Chronologiquement, la première anomalie est un syndrome obstructif des voies aériennes de petit calibre, qui est illustré par une déformation précoce de la courbe débit-volume à type de concavité vers l'axe des débits. La distension apparaît elle aussi tôt au cours de l'évolution, ce qui est reflété par l'augmentation précoce de la capacité résiduelle fonctionnelle, du volume résiduel et de la capacité pulmonaire totale. L'aggravation conduit ensuite à une

diminution du VEMS (volume expiratoire maximal-seconde) qui possède une bonne valeur pronostique dans la mucoviscidose, du débit expiratoire de pointe et de la capacité vitale. La prévalence de cette atteinte obstructive est élevée : Deux tiers des patients américains ont un VEMS inférieur à 70% de la valeur attendue (5). Les résistances des voies aériennes, dans le même temps, augmentent.

La pression partielle en oxygène (PaO_2) et la saturation du sang artériel en oxygène au repos et à l'effort sont de bons reflets de la valeur fonctionnelle du poumon, même si l'état d'encombrement bronchique peut ponctuellement les influencer. L'hypercapnie a elle aussi une bonne valeur pronostic : une PaCO_2 supérieure à 50 mmHg représente un risque de décès de 50% dans les deux ans.

L'évolution se fait par poussées, au gré des infections. Celles-ci sont identifiées le plus souvent cliniquement, par la constatation de la modification de la toux, de la dyspnée, de la tolérance à l'exercice, de l'auscultation. A un stade plus avancé, il pourra s'agir de l'apparition d'une hémoptysie ou d'une poussée d'insuffisance cardio-respiratoire. Le diagnostic peut être plus difficile lorsque les signes d'appel se résument à une perte de poids ou d'appétit, d'autant que la fièvre et les stigmates biologiques d'inflammation peuvent manquer. L'altération brutale des paramètres para-cliniques (saturation du sang artériel en oxygène, paramètres fonctionnels respiratoires) est aussi un argument en faveur d'une surinfection.

La colonisation microbienne étant un élément important dans l'évolution de la maladie, la surveillance bactériologique de l'expectoration est systématique. Elle est mensuelle, trimestrielle ou annuelle selon les équipes. Elle montre l'apparition en premier de *S. Aureus*, associé parfois à *Haemophilus Influenzae*. *Pseudomonas Aeruginosa* apparaît secondairement et est quasiment inévitable. Le statut du patient

vis-à-vis de la colonisation à *P. Aeruginosa* est une donnée importante car cette bactérie contribue pour une bonne part à l'entretien et à l'emballage de la réaction inflammatoire, et sa présence conditionne largement les modalités de l'antibiothérapie.

La colonisation par *Aspergillus Fumigatus* est courante (plus de 60% des patients), mais l'aspergillose bronchopulmonaire invasive et l'aspergillome sont exceptionnels.

Certaines complications sont classiques : l'hyperréactivité bronchique (20% des patients), les pneumothorax et pneumomédiastins (15% des patients de plus de 15 ans) volontiers récidivants, les hémoptysies, le reflux gastro-oesophagien. L'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance cardiaque n'apparaissent que très tardivement. Une déformation thoracique « en tonneau » et un hippocratisme digital sont souvent retrouvés. L'évolution aboutit souvent, en quelques mois ou en plusieurs dizaines d'années, à l'insuffisance respiratoire chronique.

c) Traitement (88):

Le traitement des manifestations respiratoires de la mucoviscidose repose sur plusieurs axes :

1. La prévention de la stase bronchique :

- la kinésithérapie respiratoire, basée sur l'augmentation du flux expiratoire, a montré son efficacité à court terme sur le volume de l'expectoration ou les paramètres fonctionnels respiratoires. La démonstration d'un effet préventif à long terme est difficile, en particulier à cause de l'hétérogénéité des techniques, variables de par le monde mais aussi sur plan national. La pratique tend à montrer que l'aggravation de l'état respiratoire est plus rapide lorsque la kinésithérapie est

interrompue au profit du seul autodrainage sans surveillance. La mise en œuvre de la kinésithérapie à but préventif chez des patients asymptomatiques ou uniquement chez les patients symptomatiques est discutée. Le kinésithérapeute exerce de plus un rôle pédagogique pour l'accession à une plus grande autonomie pour les patients et leurs familles, et un rôle de dépistage des surinfections et des complications (89).

-l'activité physique est utile pour l'entretien de la force et de l'endurance du diaphragme. Elle joue aussi un rôle positif pour le drainage bronchique, même si elle ne peut se substituer à la kinésithérapie.

-la fluidification des sécrétions bronchiques : les fluidifiants bronchiques n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité. Ils n'appartiennent donc plus actuellement au traitement de référence de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose. Leur indication est à poser ponctuellement, lors de difficultés particulières au drainage bronchique. Le maintien d'une bonne hydratation des sécrétions est par contre indispensable. L'apport oral est plus simple et plus efficace que les aérosols de sérum physiologique.

-la DNase : les aérosols de désoxyribonucléase humaine recombinante ont pour but la fluidification des sécrétions bronchiques infectées. Des études ont montré leur intérêt tant à court terme (amélioration de la dyspnée et du VEMS sur quelques jours) qu'à long terme (amélioration du VEMS et diminution du nombre d'infection sur 2 ans de suivi).

-l'endoscopie pour aspiration endo-bronchique n'est utilisée qu'en cas de trouble ventilatoire récent.

2. La prévention des infections :

-la vaccination : tous les vaccins, obligatoires ou non, sont conseillés.

Des vaccins anti-staphylococcique et anti-Pseudomonas Aeruginosa sont à l'étude. Il existe des vaccins dirigés contre Haemophilus Influenzae de type B, composés de polysaccharides de surface et efficace dans la prévention de la méningite. Ils sont peu utiles en prévention des surinfections au cours de la mucoviscidose, les souches bactériennes en cause étant le plus souvent non capsulées.

-les mesures environnementales : Peu de travaux ont montré l'implications de facteurs environnementaux dans l'évolution de la mucoviscidose. Les seules études sur ce thème montrent l'intérêt de l'éviction du tabagisme actif et passif. Les autres mesures environnementales sont extrapolées de la prise en charge des autres affections comportant une fragilité broncho-pulmonaire (asthme en particulier). Il s'agit de l'éviction des irritants non spécifiques, de la prévention de la sensibilisation allergénique (réduire la masse des acariens dans l'environnement, éviter les animaux domestiques), du fait de retarder les expositions répétées aux virus respiratoires dans les collectivités d'enfants. La prévention de la contamination bactérienne repose sur des mesures d'hygiène et de bon sens : lavage des mains pour le personnel médical et paramédical, désinfection des réservoirs potentiels (appareils à aérosols, toilettes, lavabos, douches), refus de partager certains ustensiles de la vie quotidiennes (verres, couverts, brosse a dent). De façon plus controversée, certains centres préconisent la ségrégation des patients selon leur statut vis-à-vis de la colonisation bactérienne. Cette méthode pourrait retarder l'âge moyen de colonisation.

-la prophylaxie antibiotique : Par voie générale, elle ne fait pas l'objet d'un consensus. Elle peut aller du traitement de la positivité de l'expectoration sans

signe clinique de surinfection bronchique au traitement préventif permanent, continu ou périodique.

Les aérosols d'aminoside ou de colimycine sont plus utilisés. Les aérosols de tobramycine ont par exemple montré un effet bénéfique sur le VEMS, sur la charge microbienne des expectorations et sur le nombre des hospitalisations. Le risque de sensibilisation ou de sélection de germes résistants n'a pas été formellement démontré. Le risque de facilitation de l'installation de Burkholderia Cepacia par les aérosols de colimycine auxquels cette bactérie est résistante est discuté, ainsi que le risque de contamination par l'appareillage de l'aérosol. Le principal effet secondaire est la possibilité d'un bronchospasme.

3. Le dépistage et le traitement précoce des surinfections :

-Intensification du drainage bronchique

-Traitement antibiotique adapté : le statut du patient vis-à-vis de la colonisation à P. Aeruginosa est fondamental dans le choix de l'antibiotique. La posologie des antibiotiques per os doit tenir compte des particularités pharmacodynamiques d'absorption digestive des patients atteints de mucoviscidose. La voie parentérale est nécessaire dans les exacerbations graves, et souvent en cas de colonisation par P. Aeruginosa. L'association de la voie générale avec des aérosols d'antibiotiques au cours des surinfections n'a pas fait la preuve de son efficacité.

4. Les traitements inflammatoires et bronchodilatateurs :

-La corticothérapie par voie générale en traitement continu a prouvé son efficacité, au prix d'une balance bénéfice-risque défavorable. Son utilisation actuelle est limitée à des cures courtes.

La corticothérapie inhalée présente moins d'effets secondaires, et son utilisation est donc plus large malgré une efficacité discutée (90).

-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient prévenir la détérioration de la fonction respiratoire chez des patients à l'atteinte modérée, mais ils ne sont pas d'utilisation courante actuellement.

-L'azithromycine présente une activité anti-inflammatoire associée à une amélioration de la fonction respiratoire, indépendante de son activité antibactérienne. C'est actuellement le seul traitement présentant une efficacité anti-inflammatoire reconnue et une bonne tolérance (90).

-Lorsque l'hyperréactivité bronchique conduit à un bronchospasme réversible, l'utilisation de bronchodilatateurs (bêta-2-agoniste ou atropinique) est indiquée.

5. Assistance respiratoire :

-L'oxygénothérapie est prescrite en cas d'hypoxie franche. Son effet sur la qualité de vie est certain, ses effets à long terme plus controversés.

-L'assistance ventilatoire non invasive peut être proposée chez des patients non encore insuffisants respiratoire chronique, au cours d'une décompensation aiguë. Elle peut aussi être un moyen d'attente d'une transplantation pulmonaire. L'intérêt d'un traitement précoce et préventif n'a pas été démontré.

6. Chirurgie :

-Les indications chirurgicales sont rares. Ce sont les lobectomie en cas d'hémoptysie importante, les pleurotomies en cas de pneumothorax récidivants, l'exérèse chirurgicale d'un foyer de suppuration localisé résistant aux antibiotiques.

-Au stade ultime de l'insuffisance respiratoire, lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans, la transplantation bipulmonaire ou cardio-pulmonaire peut offrir un sursis, pas toujours idéale en terme de qualité de vie. En France, la survie varie, selon la technique opératoire, entre 50 et 60% à 3 ans et entre 37 à 43% à 5 ans. Comme pour toutes les transplantations d'organes, la rareté des donneurs reste le facteur limitant principal au développement de la technique (91).

-La chirurgie est aussi un recours dans la polypose nasale obstructive résistante à la corticothérapie nasale et la sinusite chronique.

B. Atteinte digestive (92) :

a) Insuffisance pancréatique exocrine :

Elle se manifeste par une diarrhée grasseuse et des douleurs abdominales, et contribue aux retards staturo-pondérale et pubertaire chez l'enfant, et au déficit pondéral chez l'adulte. Elle est présente chez 85 à 90% des patients, mais ne s'exprime que si 90% du pancréas est détruit. Elle peut être présente d'emblée ou bien apparaître secondairement.

Le diagnostic repose sur le dosage de l'élastase fécale. Le traitement consiste en une substitution par des extraits pancréatiques d'origine porcine, administrés au début des repas, à raison de 1000 unités-lipase/kg/repas avant 4 ans, puis 500 unités-lipase/kg/repas au delà. Son efficacité est attestée par la disparition des signes cliniques et peut être contrôlée par la mesure de la stéatorrhée ou du coefficient d'absorption des graisses.

b) Atteinte hépato-biliaire :

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR des cellules épithéliales biliaires peut entraîner une augmentation de la viscosité de la bile, qui elle-même entraîne une obstruction des canalicules biliaires. Ce phénomène aboutit à une cirrhose biliaire d'abord focale, puis multi-lobulaire. Cette cirrhose peut se compliquer d'une hypertension portale, qui peut elle-même entraîner une hémorragie digestive mettant en jeu le pronostic vital, et d'une insuffisance hépato-cellulaire de survenue plus tardive.

La prévalence de la cirrhose biliaire est de 2 à 10% dans la mucoviscidose. Il n'y a pas de traitement curatif. La choléstase est traitée par l'administration d'acide ursodésoxycholique. Le traitement de référence de prévention des complications de l'hypertension portale, à savoir les bêtabloquants, est contre-indiqué en raison de son effet bronchoconstricteur. L'hémorragie digestive par rupture de varice oesophagienne est traitée par sclérose ou ligature endoscopique des varices, et en cas d'insuffisance de ce traitement on procède à une dérivation porto-cave chirurgicale ou trans-hépatique. Une transplantation hépatique peut aussi être proposée en cas d'atteinte hépatique menaçant le pronostic vital, dans un contexte d'atteinte pulmonaire modérée.

c) Atteinte gastro-intestinale (92) :

➤Le reflux gastro-oesophagien est très fréquent, en particulier chez le nourrisson. Il peut aggraver les problèmes nutritionnels et la symptomatologie respiratoire. Il est favorisé par la toux, la distension thoracique, la kinésithérapie respiratoire.

➤ L'iléus méconial est dû à l'absence de progression du méconium anormalement visqueux au niveau du grêle distal. Son expression clinique est une occlusion intestinale basse néonatale, qui est un mode de révélation classique de la mucoviscidose. Son traitement repose sur le lavement à la gastrographine, voire sur la chirurgie en cas de complication ou d'échec du lavement.

➤ Le syndrome d'obstruction intestinale distale est une obstruction de l'intestin grêle débutant dans la région iléo-caecale. Il réalise un tableau d'occlusion ou de sub-occlusion, accompagné de douleur en fosse iliaque droite. Le traitement est médical (gastrographine, PEG).

➤ La mucocèle appendiculaire est fréquente et de traitement chirurgical.

➤ La constipation est fréquente, favorisée par le surdosage en extraits pancréatiques. Son traitement dans la mucoviscidose n'a pas de particularité.

➤ La colopathie fibrosante est une sténose du colon ascendant, qui nécessite une hémicolectomie droite. La responsabilité d'un constituant des extraits pancréatiques est évoquée mais non prouvée, mais une dose totale élevée d'extraits pancréatiques est un facteur de risque. L'utilisation de laxatifs et d'AINS est aussi un facteur de risque.

➤ La prévalence de la maladie de Crohn et de la maladie coeliaque serait augmentée au cours de la mucoviscidose

C. Autres atteintes

➤ Diabète : Il apparaît lorsque la fibrose pancréatique atteint les îlots de Langerhans, et sa fréquence augmente donc avec l'âge pour atteindre 10 à 14% des adultes. L'augmentation de l'espérance de vie expose désormais à l'apparition des complications dégénératives du diabète (93).

➤ Manifestations génitales :

-La puberté est souvent retardée.

-Les hommes sont stériles dans 95% des cas en raison d'une atrésie bilatérale des canaux déférents. Les testicules et la spermatogénèse sont par contre normaux, permettant une conception médicalement assistée (10 paternités en France en 2000).

-Chez la femme, l'épaississement de la glaire cervicale entraîne une diminution de la fertilité, sans anomalie morphologique associée. La grossesse est donc possible, sous réserve d'un état général le permettant (20 grossesses en France en 2000). Dans les deux cas, un conseil génétique avec dépistage du conjoint est indiqué. Il peut aboutir à un diagnostic préimplantatoire ou à un diagnostic prénatal par biopsie de trophoblaste (93).

➤ Manifestations articulaires : arthralgies fréquentes, parfois arthrites liées à des conflits immunologiques (93).

V. Traitements spécifiques de la mucoviscidose (94)

A côté des traitements symptomatiques dont certains ont été évoqués ci-dessus, la découverte du gène de la mucoviscidose, des conséquences en biologie moléculaire de ses mutations et des rôles de la protéine CFTR permet d'envisager de nouveaux traitements, spécifiques de la mucoviscidose.

La thérapie génique, c'est-à-dire la guérison cellulaire par transfert de gène sain, est bien sûr le traitement le plus séduisant en théorie. Sa mise au point se heurte actuellement à de nombreux problèmes pratiques (choix et développement des vecteurs, efficacité modeste et de courte durée des transfections au cours des premiers essais cliniques).

La difficulté de ces recherches a conduit à s'intéresser à d'autres formes de traitement, en particulier la thérapie protéique. Il s'agit d'exploiter la connaissance des mécanismes intracellulaires des différentes mutations pour élaborer des traitements capables de rétablir l'expression cellulaire normale de la protéine CFTR. Les stratégies thérapeutiques doivent donc être adaptées aux différents types de mutations, avec des axes de recherche qui sont donc multiples, mais plus prometteur à court terme que la thérapie génique.

2^{ème} partie :

Etude du tissu osseux
chez des patients limousins
atteints de mucoviscidose

I. Buts de l'étude:

Le but principal de notre étude est la description du statut minéral osseux d'une population de patients atteints de mucoviscidose en Limousin.

L'objectif secondaire est la recherche d'éventuelles relations entre les mesures osseuses et divers paramètres représentatifs de la gravité de leur maladie et de leur état général.

II. Méthode:

- Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers. Les patients inclus sont atteints d'une mucoviscidose génétiquement confirmée, et sont suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire Dupuytren de Limoges ou au Centre Hospitalier de Brive. Il s'agit de patients pour lesquels des résultats ostéodensitométriques étaient disponibles fin 2003. Deux sous-groupes sont utilisés pour l'analyse, la discrimination se faisant sur l'âge. Le seuil a été fixé à 20 ans puisqu'il s'agit de l'âge à partir duquel sont disponibles des valeurs de références françaises pour le Z-Score. Par convention, nous désignerons ces deux groupes par les termes « adultes » et « adolescents ».

- Le tissu osseux des patients est évalué par DEXA. Les mesures ont été réalisées sur deux appareils Lunar de série DPX, dont le calibrage et le contrôle de qualité respectent les recommandations (voir Annexes pages 168, 169 et 170).

Chez les adultes, ont été recueillies les densités minérales osseuses lombaires (L2-L4) et fémorales. Dans la définition de l'ostéoporose selon l'OMS, c'est la mesure du col fémoral gauche qui est utilisée. Cette mesure n'étant pas toujours possible,

nous avons retenu la mesure disponible ou la mesure du côté de plus faible densité lorsque les deux cols fémoraux étaient disponibles. Les résultats sont exprimés en Z-Score (calcul fait par l'appareil d'après une population de référence française).

Pour les patients âgés de moins de 20 ans (adolescents), nous avons retenu le contenu minéral osseux du corps entier et la densité osseuse lombaire (L2-L4) car il s'agit des valeurs pour lesquelles l'expression en Z-Score est possible. Ces Z-Score ont été calculés d'après les références utilisées dans le service de rhumatologie du CHRU de Limoges (population de référence hollandaise (42), supposées plus proche des valeurs françaises que les références américaines). Les mesures fémorales n'ont pas été retenues en l'absence de référence permettant le calcul du Z-Score.

Les Z-Scores obtenus sont de plus utilisés pour classer les patients selon deux classifications. La première est extrapolée des définitions de l'OMS : densité osseuse normale si le Z-Score est supérieur à -1 DS, ostéopénie pour un Z-Score entre -1 et -2,5 DS, ostéoporose en dessous de -2,5 DS. La seconde est basée sur les seuils décisionnels du consensus de prise en charge nord-américain (voir figure 13 page 156), lesquels sont situées à -1 et -2 DS.

Le contenu minéral osseux du corps entier est aussi exprimé en pourcentage de la valeur attendue selon les équations de P. Braillon, c'est-à-dire calculée à partir du poids et du sexe (voir annexe page 166).

Pour les patients de moins de 20 ans, l'utilisation du Z-Score pose plusieurs problèmes : l'utilisation d'un référentiel étranger, l'impossibilité de l'utilisation des mesures fémorales avec ce référentiel, le manque de pertinence de la seule référence à l'âge pour une population pédiatrique.

Pour contourner ces écueils, nous avons comparés les densités osseuses lombaires et fémorales des sujets de moins de 20 ans à celles de patients indemnes

de mucoviscidose, appariés en fonction de données significatives chez l'enfant et l'adolescent: le sexe, le poids et la taille.

La population des témoins a été extraite des archives d'ostéodensitométrie du service de rhumatologie du CHRU Dupuytren remontant à 2001. Les critères d'exclusion ont été : la mucoviscidose, la ménopause naturelle ou chirurgicale, les traitements anti-résorptifs (diphosphonates ou SERM).

Deux groupes ont été constitués :

-un groupe-témoin apparié par le sexe et le poids (+/- 2kg), représentant 3 témoins pour chaque sujet

-un groupe-témoin apparié par le sexe et la taille (+/- 5cm), représentant 4 témoins pour chaque sujet

En raison des délais d'obtention des rendez-vous d'ostéodensitométrie, celle-ci a souvent été pratiquée à distance du bilan annuel de la maladie, source de la majorité des autres données prises en compte pour l'étude.

- Le statut génétique est pris en compte. Etant donné la petite taille de la population étudiée et la prédominance de la mutation $\Delta F 508$ en France, seul le statut vis-à-vis de cette mutation (hétérozygotie, homozygotie ou absence) est utilisé dans l'analyse statistique.

- Les mesures anthropométriques sont celles relevées au moment du bilan annuel. Lorsque le décalage entre le bilan annuel et la DXA a entraîné une variation du poids, c'est la valeur déclarée par le patient au moment de l'ostéodensitométrie qui a été retenue.

Ces mesures ont servi à calculer l'indice de masse corporel (IMC ou indice de Quételet ou body mass index ou BMI) par la formule poids(kg)/taille(m)².

Pour les adultes, une discrimination a été effectuée en fonction du caractère satisfaisant de l'indice de Quételet, le seuil étant fixé à 20 pour les hommes et 19 pour les femmes.

Pour les adolescents, la taille, le poids et l'IMC sont exprimés en dérivations standard en fonction de l'âge, d'après les courbes de Sempé (voir Annexes pages 172 à 175). Ces mêmes courbes servent à définir si l'IMC est dans les limites de la normalité, définie par l'intervalle -2DS à +2DS.

On peut rapprocher de l'anthropométrie la masse maigre, obtenue lors de la mesure corps entier en ostéodensitométrie, exprimée en Z-Score selon les mêmes références que les mesures osseuses (42).

- Les explorations fonctionnelles respiratoires sont celles du bilan annuel de la maladie. Elles ont été pratiquées en moyenne à 1,8 mois de l'ostéodensitométrie, avec un écart maximum de 6 mois. Les valeurs relevées sont le VEMS (volume expiratoire maximal-seconde), la CV (capacité vitale), le VEMS/CV, le DEM 25 (débit expiratoire maximale lorsque 25% de la capacité vitale forcée reste à expirer), le DEM 50, le DEM 75, le DEMM 25-75 (débit expiratoire maximal médian) (voir Annexe page 171). Toutes ces mesures sont exprimées en pourcentage de la valeur attendue. Le VEMS et le rapport VEMS/CV servent de plus à classer les patients selon quatre stades de gravité inspirés de la classification simplifiée des stades de gravité de la BPCO (voir Annexe page 166).

- Les paramètres biologiques sont extraits du bilan annuel. L'intervalle séparant les dosages de l'ostéodensitométrie est identique à celui constaté pour les EFR. Ils comprennent des marqueurs de l'inflammation (compte des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles, CRP, fibrinogène, ferritine, gamma-globulines), le bilan du métabolisme calcique (calcémie, phosphatases alcalines totales, 25OH-D, 1,25(OH)₂D), des marqueurs du statut alimentaire (cholestérolémie, triglycéridémie, albuminémie, pré-albuminémie), le statut aspergillaire (anticorps anti-aspergillaire, RAST aspergillaires exprimés en concentration et en classe).

-Les données thérapeutiques sont celles relevées au moment du bilan annuel : existence d'un traitement par corticoïde inhalé ou par voie générale au moment du bilan, d'un traitement par corticoïde par voie générale au cours des quatre derniers mois, d'un traitement antibiotique par voie générale permanent, d'une cure d'antibiotique au cours des 6 derniers mois, l'existence et les modalités d'une supplémentation vitaminique D.

-Sur le plan alimentaire, les rations caloriques et calciques quotidiennes sont également relevées. Elles sont calculées en faisant la moyenne des apports d'après une enquête alimentaire portant sur une semaine.

Il a été recherché des corrélations entre les données ostéodensitométriques (Z-score ou statut par rapport aux deux classifications) et l'ensemble des autres données recueillies. Les patients de l'étude ont été séparés en deux sous-groupes d'âge, les adultes et les adolescents, le seuil d'âge étant fixé à 20 ans. Cela permet

de respecter la physiologie osseuse en distinguant la phase de constitution du capital osseux et la phase de plateau, ainsi que de respecter l'expression de certaines données nécessairement en fonction de l'âge pour les adolescents (poids, taille, IMC par exemple). La recherche de corrélation a aussi été pratiquée en considérant tous les patients de l'étude comme une seule population, en utilisant les données dont le mode d'expression est identique chez les adultes et les enfants.

Les corrélations entre variables linéaires ont été recherchées à l'aide du test de Spearman. Les corrélations avec des variables qualitatives ont été recherchées à l'aide du test de Kruskal-Wallis et du Chi-2.

III. Description de la population étudiée:

L'effectif total est de 16, dont 8 adultes. 14 patients sont suivis au CHRU Dupuytren (total des patients suivis au CHRU Dupuytren en 2003 : 33). 2 patients (1 adulte et 1 adolescent) sont suivis au CH Brive.

A. Adultes :

Pour les adultes, le ratio homme/femme est de 1. L'âge moyen est de 29,2 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 48 ans. Les caractéristiques des mutations génétiques étaient disponibles pour 4 patients : 2 hommes et une femme homozygotes pour la mutation ΔF 508, un homme homozygote pour la mutation P2055.

a) Explorations fonctionnelles respiratoires :

Mesure (% de la valeur attendue)	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre de patients manquants
VEMS	51,4	13	87	1
CV	64,5	26	90	1
VEMS/CV	70,4	46	119	1
DEM 25	20,3	6	57	2
DEM 50	26,1	9	79	2
DEM 75	36,8	6	100	2
DEMM 25-75	34,8	4	100	1

Tableau 4 : Explorations fonctionnelles respiratoires des adultes, en pourcentage de la valeur attendue

La distribution selon la classification des BPCO pour les 7 patients dont le VEMS et la CV sont connus est la suivante: 3 au stade 0, 0 au stade I, 1 au stade II et 3 au stade III.

b) Biologie :

Dosage sanguin (unités, valeurs normales)	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre de patients manquants
Leucocytes (par mm ³)	8611	4900	12700	2
Polynucléaires neutrophiles(par mm ³)	5444	2970	7590	2
CRP (mg/l, <5)	6	0	19	2
Fibrinogène (g/l, 1.8-4)	3,12	3,03	3,21	6
Phosphatases alcalines totales (UI/l, 40-130)	135,5	48	330	4
Calcium (mmol/l, 2.1-2.7)	2,45	2,35	2,65	4
Albumine (g/l, 35-55)	44,1	31,2	54,8	2
Cholestérol (g/l, 1.3-2.3)	2,58	1,35	4,1	4
Triglycérides (g/l, 0.4-1.5)	0,82	0,5	1,3	4
25OH-D (ng/ml, voir analyse page 107)	22,34	12,5	29,2	1
1,25(OH) ₂ -D (pg/l, 50-180)	43,52	28,7	56	3
Anticorps anti-aspergillaire (HAP) (1/x)	66,66	0	160	2
RAST anti-aspergillaire (kUI/l)	6,08	0	23,8	4

Tableau 5 : Dosages biologiques sanguins des adultes

Lorsque les RAST aspergillaires sont exprimés en classe (voir annexe page 167), on retrouve 2 patients en classe O, 1 patients en classe I, 1 patient en classe 3, 1 patient en classe IV. Il est à noter que pour un patient la classe de RAST est disponible mais pas le taux sanguin.

c) Anthropométrie et alimentation:

Valeurs relevées	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre de patients manquants
Poids (kg)	51,07	41	57	0
Taille (m)	1,64	1,55	1,76	0
IMC (kg/m ²)	18,91	17,05	21,09	0
Masse grasse (g)	10531	4994	17795	3
Masse maigre (g)	40657	33695	50771	3
Ration calorique (Kcal/jour)	2678	2035	3500	5
Ration calcique (mg/jour)	1094	60	2500	4

Tableau 6 : Anthropométrie et rations alimentaires des adultes

3 patients parmi les 8 adultes ont un IMC normal, c'est-à-dire compris entre 19 et 24 pour les femmes et entre 20 et 25 pour les hommes, les 5 autres étant inférieurs à la normale.

Les rations caloriques et calciques sont issues des comptes-rendus d'entretiens diététiques annuels, et calculées d'après une enquête alimentaire portant sur une semaine.

d) Thérapeutiques :

Tous les patients bénéficient d'une supplémentation en vitamine D, avec une hétérogénéité des doses (de 1000 à 3000UI/jour) et de galénique (analogue choisi et périodicité des doses) : chaque patient a une modalité de supplémentation différente.

L'existence ou non d'un traitement inhalé est connu pour 6 patients : 4 d'entre eux reçoivent un traitement par corticoïde inhalé.

L'existence ou non d'une corticothérapie par voie générale au moment du bilan annuel est connue pour 7 patients, dont 2 d'entre eux reçoivent effectivement ce traitement.

L'existence ou non d'un traitement corticoïde par voie générale au cours des 4 mois précédents le bilan annuel est connue pour 6 patients : 4 en ont effectivement reçu un.

Aucun des 8 adultes ne reçoit un traitement antibiotique permanent, et 5 ont bénéficié d'une cure d'antibiotique au cours des 6 mois précédent le bilan annuel.

B. Adolescents :

Le groupe des adolescents est composé de 8 individus, dont 5 de sexe féminin. La moyenne d'âge est de 16,3 ans avec des extrêmes de 14 à 19 ans. Les caractéristiques génétiques étaient disponibles pour 6 patients : 4 hétérozygotes et 2 homozygotes pour la mutation $\Delta F 508$.

a) Explorations fonctionnelles respiratoires :

Valeur (% de la valeur attendue)	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre de patients manquants
VEMS	61,8	37	117	1
CV	77,4	50	115	2
VEMS/CV	68,7	37	97,5	1
DEM 25	22,9	10	59	2
DEM 50	32,9	16	79	2
DEM 75	42,9	27	71	2
DEMM 25-75	34,6	16	100	1

Tableau 7 : Explorations fonctionnelles respiratoires des adolescents, en pourcentage de la valeur attendue

La distribution selon la classification des BPCO pour les 7 patients dont le VEMS et la CV sont connus est la suivante: 3 au stade 0, 2 au stade II et 2 au stade III.

b) Biologie :

Dosage sanguin	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre de patients manquants
Leucocytes (par mm ³)	9114	4600	13700	1
Polynucléaires neutrophiles (par mm ³)	5409	2620	7850	1
CRP (mg/l, <5)	23	7	44	2
Fibrinogène (mg/l, 1.8-4)	4,06	3,51	5,31	4
Phosphatases alcalines totales (UI/l, 40-130)	157	119	212	5
Calcium (mmol/l, 2.1-2.7)	2,36	2,28	2,50	3
Albumine (g/l, 35-55)	41,9	38,5	45	5
Cholestérol (g/l, 1.3-2.3)	3,7	3,1	4	5
Triglycérides (g/l, 0.4-1.5)	1,1	0,9	1,4	4
25OH-D (ng/l, voir analyse page 107)	19,62	13,6	31,7	3
1,25(OH) ₂ -D (pg/l, 50-180)	66,25	47,8	103,5	4
Anticorps anti-aspergillaire (HAP) (1/x)	40	0	80	6
RAST anti-aspergillaire (kUI/l)	4,606	0	17,47	3

Tableau 8 : Dosages biologiques sanguins des adolescents

Lorsque les RAST aspergillaires sont exprimés en classe, on retrouve 2 patients en classe O, 1 patients en classe I, 3 patient en classe 3. Il est à noter que pour un patient la classe de RAST est disponible mais pas le taux sanguin.

c) Anthropométrie et alimentation:

Valeurs relevées	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre de patients manquants
Poids (kg)	50,23	36	73,7	0
Poids (SD)	-0,77	-1,8	1,4	0
Taille (m)	1,6	1,45	1,73	0
Taille (SD)	-0,81	-2,26	0,22	0
IMC (kg/m ²)	18,91	17,05	21,09	0
IMC (SD)	-0,34	-1,37	1,71	0
Masse grasse (g)	8642	3629	13829	2
Masse maigre (g)	36274	25497	49648	2
Ration calorique (Kcal/jour)	3242	2913	3822	3
Ration calcique (mg/jour)	1243	962	1461	4

Tableau 9 : Anthropométrie et rations alimentaires des adolescents.

Le poids, la taille et l'IMC sont exprimés en fonction de l'âge d'après les courbes de Sempé. Le poids varie ainsi de -1,8 à 1,4 SD, avec une moyenne à -0,77 ; la taille de -2,26 à 0,22 SD avec une moyenne à -0,81 ; l'IMC de -1,37 à 1,71 DS avec une moyenne à -0,34.

d) Thérapeutiques :

Tous les patients bénéficient d'une supplémentation en vitamine D avec une hétérogénéité comparable à celle des adultes.

L'existence ou non d'un traitement par corticoïde inhalé est connu pour 7 patients : 4 d'entre eux reçoivent un traitement par corticoïde inhalé.

L'existence ou non d'une corticothérapie par voie générale au moment du bilan annuel est connue pour 7 patients : 1 seul reçoit effectivement ce type de traitement.

L'existence ou non d'un traitement corticoïde par voie générale au cours des 4 mois précédents le bilan annuel est connue pour 7 patients : 2 en ont effectivement reçu un.

3 adolescents reçoivent un traitement antibiotique permanent, et 5 ont bénéficié d'une cure d'antibiotique au cours des 6 mois précédant le bilan annuel.

IV. Résultats :

A. Adolescents :

a) Ostéodensitométrie :

La DMO lombaire (L2-L4) est disponible chez 7 patients. Les Z-Scores varient de -2,72 à 1,68 DS avec une moyenne à -0,98. Selon la classification de l'OMS, 4 patients ont une DMO lombaire normale, 2 sont ostéopéniques (28,5%) et 1 ostéoporotique (14,2%). Selon la classification du consensus nord-américain, 1 patient est situé entre -1 et -2 DS, et 2 patients ont une DMO lombaire inférieure à -2 DS (28,5%).

Les CMO corps entier sont disponibles pour 6 patients, allant de 1323 à 2467g, pour une moyenne à 2073g. Ils ont été exprimés de deux façons :

-en pourcentage de la valeur attendue en fonction d'après la méthode décrite par Braillon (30, 38) : les résultats varient entre 103 et 182% de la valeur attendue.

-en Z-score (42) : les résultats varient entre -2,95 et -1,07 DS, pour une moyenne à -1,627. Un patient est dans la zone d'ostéoporose (16,6%), et les autres sont ostéopéniques (85,7%). Selon la classification nord-américaine, les 5 patients ostéopéniques sont tous entre -1 et -2 DS, le patient ostéoporotique ayant logiquement un Z-Score inférieure à -2 DS.

Les mesures de densité minérale osseuse au col fémoral sont disponibles pour 5 patients, avec des valeurs allant de 0,755 à 1,461 g/m², avec une moyenne à 1,073. Il n'y a pas de table disponible pour l'expression en Z-Score.

Pour la DMO lombaire, la moyenne des sujets est de 1,049 g/m², la moyenne du groupe témoin apparié par le sexe et le poids est de 0,938 g/m², et celle du groupe témoin apparié par le sexe et la taille est de 1,004 g/m².

La DMO lombaire des sujets étudiés est supérieure à la moyenne de celles des témoins appariés dans 5 cas sur 7, et la DMO fémorale est supérieure à la moyenne des témoins dans 4 cas sur 5.

La comparaison entre les sujets et les groupes témoins n'est pas statistiquement significative.

Sujet	Poids (kg)	DMO lombaire (g/cm ²)	Moyenne des DMO lombaires des témoins (g/cm ²)	DMO fémorale (g/cm ²)	Moyenne des DMO fémorales des témoins (g/cm ²)
8	52,2		0,952		0,798
9	43	1,145	0,866	1,117	0,803
10	73,7	1,44	1,091	1,461	0,99
11	46	0,865	0,835		0,826
12	36	0,766	0,86	0,755	0,987
13	40	1,085	0,799	1,072	0,736
14	52	1,059	1,012	0,96	0,856
15	59	0,983	1,161		0,877

Tableau 10 : DMO lombaires et fémorales des sujets étudiés et moyennes des témoins appariés par le sexe et le poids.

Pour la DMO fémorale, la moyenne des sujets est de 1,073 g/m², la moyenne du groupe témoin apparié par le sexe et le poids est de 0,817 g/m², et celle du groupe témoin apparié par le sexe et la taille est de 0,869 g/m².

La DMO lombaire des sujets étudiés est supérieure à la moyenne des témoins appariés par le sexe et la taille dans 4 cas sur 7, et la DMO fémorale est supérieure dans tous les cas (5 cas).

Quelque soit la méthode utilisée, aucune comparaison entre les sujets et les groupes témoins n'est statistiquement significative.

Sujet	Taille (m)	DMO lombaire (g/cm ²)	Moyenne des DMO lombaires des témoins (g/cm ²)	DMO Fémorale (g/cm ²)	Moyenne des DMO fémorales des témoins (g/cm ²)
8	1,64		1,131		0,769
9	1,63	1,145	1,095	1,117	0,938
10	1,73	1,44	1,068	1,461	0,941
11	1,62	0,865	1,066		0,944
12	1,45	0,766	0,782	0,755	0,61
13	1,53	1,085	0,776	1,072	0,785
14	1,58	1,059	0,94	0,96	0,821
15	1,69	0,983	1,148		0,962

Tableau 11 : DMO lombaires et fémorales des sujets étudiés et moyennes des témoins appariés par le sexe et la taille.

b) Corrélations :

On ne retrouve pas de corrélation statistiquement significative avec le Z-Score de la DMO lombaire, mais des tendances : d'abord avec le DEM 25 (corrélation de Spearman, $p=0,719$) et surtout avec DEM 50 (corrélation de Spearman, $p=0,0512$). Par contre, on retrouve une corrélation entre la classification OMS des patients selon leur Z-Score lombaire et l'existence d'une corticothérapie par voie générale au cours des 4 derniers mois (test Chi2, $p=0,0498$).

Patients	Age	Sexe	L2-L4 Z-Score	VEMS (% de la valeur attendue)	DEM 25 (% de la valeur attendue)	DEM 50 (% de la valeur attendue)	DEM 75 (% de la valeur attendue)	DEMM 25-75 (% de la valeur attendue)	Corticoïdes par voie générale au moment de l'étude	Corticoïdes par voie générale au cours des 4 derniers mois
8	17,6	M		63,8	30,5	41,4	56,4	38,5	non	non
9	19	F	-0,7	37	12	17	27	16	non	non
10	17	M	1,68	117	59	79	71	100	non	non
11	16	F	-2,35	50				19	oui	oui
12	14	F	-2,72	68	11	16	31	20	non	non
13	14	F	-0,32	54	15	27	37	33	non	non
14	17	F	-1,13	43	10	17	35	16	non	oui
15	16	M	-1,32							

Tableau 12 : Z-Scores de DMO lombaire, résultats d'EFR et corticoïdes par voie générale chez les adolescents

En ce qui concerne le contenu minéral osseux du corps entier, le Z-Score s'avère corrélé avec la ration calcique quotidienne (corrélation de Spearman, $p=0,455$), tandis que pour le pourcentage de la valeur attendue en fonction du poids on retrouve une tendance à une relation positive avec l'indice de masse corporel (corrélation de Spearman, $p=0,639$).

Patients	CMO corps entier (g)	Z-Score CMO corps entier	CMO corps entier (% de la valeur attendue selon Braillon)	IMC (kg/m ²)	Ration calcique quotidienne (g)
8	2467	-1,59	122	19,4	1200
9	2241	-1,14	182	16,1	1134
10				24,6	1461
11				17,5	
12	1323	-2,95	151	17,1	1405
13	1753	-1,67	162	17,1	1300
14	2239	-1,07	132	20,8	962
15	2420	-1,34	103	20,6	

Tableau 13 : CMO corps entier, Z-Scores de CMO corps entier, CMO en pourcentage de la valeur attendue selon Braillon, IMC et rations calciques quotidiennes chez les adolescents

B. Adultes :

a) Ostéodensitométrie :

Le Z-Score de la densité minérale osseuse lombaire (L2-L4) varie de -2,5 à 0,8 DS avec une moyenne à -1,08. Selon la classification de l'OMS, 3 patients ont une

DMO lombaire normale, 4 sont ostéopéniques (50%) et 1 ostéoporotique (12,5%). Selon la classification du consensus nord-américain, 3 patients sont situés entre -1 et -2 DS, et 2 patients ont une DMO lombaire inférieure à -2 DS(25%).

Le Z-Score de la DMO fémorale varie de -2,1 à 1,280 DS avec une moyenne à -0,26. Selon la mesure fémorale, 6 ont une DMO normale, 2 sont ostéopéniques (25%) et aucun ostéoporotique. Selon la classification nord-américaine, 1 patient a une DMO fémorale entre -1 et -2, et 1 patient inférieure à -2 (12,5%).

b) Corrélations :

La relation entre le Z-Score de la DMO lombaire et les explorations fonctionnelles respiratoires est plus claire chez l'adulte, avec une corrélation nette avec le VEMS (corrélation de Spearman, $p=0,0304$) ainsi qu'avec le DEMM 25-75 (corrélation de Spearman, $p=0,0358$). On retrouve aussi une tendance non significative à une relation entre la classification à visée thérapeutique du consensus nord-américain d'après le Z-Score lombaire et le DEMM 25-75 (test de Kruskal-Wallis, $p=0,0687$).

Patients	Z-Scores de DMO lombaire	VEMS	DEMM 25-75
1	-1,75	51,9	23,1
2	0,1	87	74
3	0,8	87	100
4	-1,4	58	19
5	-2,5	13	4
6	-1,1	38	15
7	-2,1	25	9
16	-0,71		

Tableau 14 : Z-scores de DMO lombaires, VEMS et DEMM 25-75 chez les adultes

En ce qui concerne le Z-Score de densité osseuse fémorale, les résultats sont en faveur d'une relation positive avec la masse maigre et le poids (corrélations de Spearman, p respectifs : 0,0719 et 0,0609). La notion de prise de corticoïde par voie générale au moment de l'examen semble correspondre à des Z-Scores fémoraux plus bas, même si cela n'est pas statistiquement significatif (test de Mann-Whitney, $p=0,0528$). On retrouve cette tendance avec la classification OMS appliquée au Z-Score fémoral (test Chi2, $p=0,0640$). Par contre, si l'on retient la classification du consensus nord-américain, cette corrélation négative est cette fois significative (test Chi2, $p=0,0302$).

Patients	Z-Scores DMO fémorale	Masse maigre (g)	Poids (kg)	Corticoïdes par voie générale au moment de l'étude
1	1,28		54	non
2	0,4	37134	47	non
3	-0,7		51	
4	-1,4	34754	52	oui
5	-2,1	33695	41	oui
6	0,5	50771	56	non
7	-0,7		50,6	non
16	0,57	46931	57	non

Tableau 15 : Z-Scores de DMO fémorales, masse maigre, poids et prise de corticoïdes par voie générale chez les adultes

C. Adolescents et adultes réunis :

La corrélation positive entre le Z-Score de DMO lombaire et les débits respiratoires se confirme, avec une significativité pour le DEM 25, le DEM 50, le DEM 75 et le DEMM 25-75 (corrélations de Spearman, p respectifs : 0,0217 ; 0,0186 ; 0,0359 ; 0,0293). Lorsque la classification nord-américaine est appliquée à cette mesure lombaire, on retrouve la relation significative avec le DEM 50 (test de Kruskal-Wallis, $p=0,0355$).

Patients	Z-Scores de DMO lombaire	DEM 25	DEM 50	DEM 75	DEMM 25-75
1	-1,75	21,2	23,8	32	23,1
2	0,1	57	79	100	74
3	0,8				100
4	-1,4	14	21	46	19
5	-2,5	6	10	6	4
6	-1,1	14	14	23	15
7	-2,1	10	9	14	9
16	-0,71				
8		30,5	41,4	56,4	38,5
9	-0,7	12	17	27	16
10	1,68	59	79	71	100
11	-2,35				19
12	-2,72	11	16	31	20
13	-0,32	15	27	37	33
14	-1,13	10	17	35	16
15	-1,32				

Tableau 16 : Z-Scores de DMO lombaire, DEM 25, DEM 50, DEM 75, DEMM 25-75 tous âges confondus

V. Commentaires des résultats

A. Résultats d'EFR :

Les résultats d'EFR sont cohérents avec une atteinte respiratoire assez sévère et plus importante chez les adultes que les adolescents, illustrée par un VEMS moyen à 51,4% pour les adultes et à 62% environ pour les adolescents. Cette atteinte respiratoire est caractérisée par une atteinte prépondérante sur les bronches distales, ce qui correspond à l'atteinte respiratoire habituelle de la mucoviscidose.

B. Résultats biologiques :

On peut noter des calcémies normales chez tous les patients de l'étude.

Sur le plan du statut vitaminique D, représenté au mieux par le taux de 25OH-D, on peut noter que seul un patient de notre étude, adulte, présente un taux inférieur à 15 ng/ml, ce qui représente le seuil indiqué par le laboratoire. Par contre, seul un patient, adolescent, satisfait au critère actuel concernant le taux de 25OH-D, c'est-à-dire supérieure à 30 ng/ml. Il faut préciser que la recommandation de ce seuil est postérieure à ces mesures.

C. Anthropométrie et alimentation:

62,5% des adultes ont un indice de masse corporel insuffisant, alors qu'aucun adolescent ne présente d'IMC inférieur à -2DS. Le poids des adolescents est aussi satisfaisant, alors que l'on note 2 adolescents (soit ¼ de l'effectif) inférieurs à -2DS pour la taille.

Les rations calciques sont peu satisfaisantes, avec une moyenne d'environ 1g par jour pour les adultes et 1,2g/jour pour les adolescents.

D. Thérapeutiques :

Tous les patients de l'étude reçoivent une supplémentation en vitamine D. Comme cela a été précisé plus haut, le choix de l'analogue, de la galénique et de la posologie montre une hétérogénéité importante. Ces deux particularités n'ont pas permis l'intégration de la supplémentation en vitamine D dans les paramètres éventuellement liés aux mesures ostéodensitométriques. L'étude de cette relation nécessiterait une population sans supplémentation systématique et/ou des modalités de supplémentation mieux définies et moins variées.

La corticothérapie par voie générale est plus présente dans notre échantillon que dans beaucoup d'études publiées (dans les quatre mois précédents l'étude : 6 sur 13 ; au moment de l'étude : 3 sur 14).

E. Corrélations :

Le fait de ne pas discriminer les patients par groupe d'âge ne profite qu'à l'étude des mesures lombaires, puisque le contenu minéral osseux du corps entier n'est mesuré pas mesuré de façon courante chez les adultes et que le Z-Score fémoral n'est pas disponible chez l'adolescent.

Comme souvent dans la littérature, on retrouve plusieurs fois l'importance des paramètres respiratoires dans les résultats de notre étude. Elle n'est corrélée qu'aux mesures de DMO lombaire. Il s'agit plutôt des mesures correspondant aux bronches de petit calibre, même si le VEMS apparaît corrélé chez l'adulte.

Malgré les effets délétères reconnus de la corticothérapie par voie générale sur le tissu osseux, celle-ci apparaît rarement liée aux mesures dans la littérature concernant la mucoviscidose, probablement en partie à cause de sa rareté d'utilisation actuelle dans cette maladie. La fréquence relativement élevée de l'utilisation de la corticothérapie par voie générale chez les sujets de notre étude participe sans doute à la mise en évidence de corrélations entre ce traitement et l'atteinte osseuse.

La relation entre l'atteinte osseuse selon les critères nord-américains et la corticothérapie générale au moment de l'ostéodensitométrie n'est pas cohérente avec la cinétique lente de la phase minérale de l'os. Il serait sans doute plus

pertinent d'intégrer la durée totale de la corticothérapie en cours, ainsi que la posologie.

La corrélation entre le contenu minéral osseux chez l'adolescent et la ration calcique correspond à ce que nous savons de la physiologie osseuse. Il a été décrit au cours de l'adolescence une relation entre la ration calcique et l'augmentation de la masse minérale osseuse, avec un effet seuil lorsque la ration calcique est suffisante (18). Etant donné la moyenne assez basse des rations calciques dans notre étude, on peut estimer que nos patients sont en dessous du seuil et il n'est donc pas surprenant de retrouver une relation apport calcique/contenu minéral osseux chez des patients en période d'accrétion minérale osseuse.

La relation statistiquement non significative entre l'IMC et le pourcentage de la valeur attendue pour le contenu minéral osseux du corps entier en fonction correspond aussi tout à fait à la physiologie osseuse. Néanmoins, il faut souligner qu'il s'agit là de deux variables non totalement indépendantes, puisque le poids entre dans le calcul de chacune d'elles.

VI. Limites :

La première limite de cette étude tient à sa construction rétrospective. Ce type d'étude produit des résultats qui ne peuvent prétendre à la même valeur statistique que celle d'une étude prospective. Il pose aussi des problèmes au niveau du recueil de données :

-La standardisation du mode de recueil est difficile à assurer lors d'une étude sur dossiers. Dans notre étude, on peut considérer ce défaut partiellement compensé

par le fait que les données sont celles résultants d'un examen annuel systématique, réalisé selon des modalités bien établies, par un nombre de médecins restreints.

-Malgré leur appartenance au bilan annuel systématique, certaines données sont manquantes.

-Certaines informations qu'il aurait été intéressant d'intégrer à l'étude n'ont pas été retrouvées dans les dossiers. C'est en particulier le cas des antécédents de fractures, ainsi que du stade pubertaire puisque nous avons vu l'importance de la puberté dans la constitution du capital minéral osseux. Malheureusement, si l'évaluation du stade pubertaire fait partie des réflexes cliniques pédiatriques, la mention du résultat n'est pas systématique en l'absence d'anomalie nécessitant une prise en charge spécifique. Ce défaut est compensé par l'âge relativement élevé des patients adolescents de notre étude (14 ans d'âge minimum, plus de 16 ans de moyenne).

Il aurait été intéressant aussi d'évaluer les patients selon un score validé, comme le score NIH (95) ou le score de Shwachman-Kulczycki (Annexes pages 179 et 180). Aucun de ses scores n'est calculé systématiquement au cours de l'examen annuel, et il s'est avéré impossible de les reconstituer à posteriori.

La deuxième limite importante est la petite taille de la population étudiée. On peut cependant remarquer que les études portant sur le tissu osseux dans la mucoviscidose sont souvent de taille modeste.

Concernant les patients inclus dans l'étude, il faut aussi noter un risque de biais de sélection. Il a été décidé d'exploiter des examens déjà pratiqués, ce qui ne représente qu'une partie des patients. D'après les dossiers, on note deux types d'indication de la DXA : d'une part l'indication individuelle après l'évaluation des

risques d'ostéoporose (cas typique : corticothérapie au long cours) ; d'autre part l'intégration progressive de la DXA au bilan systématique de la maladie. Cette hétérogénéité de sélection de la population peut induire un biais de sélection, influençant certainement les conclusions de la description de l'état osseux des patients et moins sensible sur l'analyse des facteurs corrélés à la DEXA.

L'absence de valeurs de référence pour la population française pédiatrique est aussi un handicap. Elle pose un problème lors de la description de la population d'adolescents, puisque l'on ne peut pas affirmer que le référentiel choisi corresponde bien à la population française. De plus, si elle ne nuit pas lors de l'étude statistique de la densité osseuse en tant que variable linéaire, elle peut induire des erreurs de classement lors de l'utilisation des classifications. Enfin, elle rend impossible l'utilisation des valeurs fémorales en l'absence de table européenne de calcul du Z-Score fémoral.

Le petit nombre de sujets inclus est largement responsable de l'absence de réponse des tests statistiques de comparaison entre les sujets et les deux populations de témoins.

On peut regretter par ailleurs le fait que les témoins soient issus des enregistrements du service de Rhumatologie. En effet, des témoins issus de la population générale auraient été plus représentatifs. Cela présente des difficultés au niveau du recrutement d'individus dont les données anthropométriques permettent l'appariement avec les sujets d'une étude, en particulier pour les poids et les tailles les plus faibles qui nécessite des témoins non adultes. De plus, l'ostéodensitométrie

est un examen irradiant, et l'exposition à un rayonnement ionisant sans bénéfice pour l'individu pose un problème éthique malgré la faiblesse de l'irradiation reçue au cours d'une ostéodensitométrie.

Les données ostéodensitométriques de notre étude proviennent de deux appareils différents. Il a été exposé dans la partie consacrée aux moyens d'études de la phase minérale osseuse que les résultats issus d'ostéodensitomètres différents ne devraient pas être comparés. Les erreurs pouvant être dues à l'utilisation de données issues de deux machines dans notre étude sont limitées par le fait qu'il s'agit de deux appareils de la même marque et de la même gamme, respectant tous les deux les mêmes impératifs de calibrage et de contrôle qualité.

3^{ème} partie :

Discussion

I. Fractures :

L'incidence des fractures dans la mucoviscidose est mal connue. Le seul chiffre de référence est celui du rapport de la Cystic Fibrosis Foundation cité en introduction, soit 0,4% par an pour les adultes. Il s'agit d'un chiffre ne prenant pas en compte les sites de fracture. De plus, il est mis en doute par Aris (1) et Elkin (2). Ces deux auteurs présentent en effet des résultats qui, s'ils ne permettent pas de calculer une incidence de fracture, laissent supposer une sous-évaluation du chiffre de la CF Foundation.

Aris (1) conclue chez l'adulte (70 patients à l'état respiratoire très dégradé : VEMS moyen à 34%) à une prévalence de fracture costale 10 fois supérieure à celle de la population générale, et 100 fois supérieure pour les fractures vertébrales (soit 67 fractures vertébrales pour les 70 patients). La prévalence de fracture tous sites confondus est d'environ 9% dans cette étude. Stephenson (96) retrouve chez 167 adultes (moyenne d'âge : 30 ans) en bon état nutritionnel et respiratoire (IMC moyen à 22,5 ; VEMS moyen à 61%) une prévalence de fracture vertébral de 7%, soit celle retrouvée chez des femmes ménopausées. Chez l'enfant et l'adolescent (186 patients), Rovner (3) ne retrouve pas de différence de risque de fracturaire avec la population témoin. La comparaison entre ces deux études peut être en faveur d'une atteinte osseuse plus sévère chez l'adulte que chez l'enfant et l'adolescent, mais les études manquent pour l'affirmer.

La construction rétrospective de notre étude ne nous a par permis de prendre en compte le risque fracturaire, et le relevé des antécédents de fractures sur dossiers paraissait peu contributif.

Ce manque de données peut s'expliquer de différentes façons : le traitement des fractures n'étant pas effectué par les équipes chargés du suivi de la

mucoviscidose, celles-ci pourraient ne pas être systématiquement informées ; les fractures vertébrales et costales peuvent passer inaperçues ; le recueil des événements fracturaires n'est pas au cœur de la prise en charge de la mucoviscidose. De plus, le calcul d'une incidence fiable des fractures nécessiterait des études prospectives longues, et à l'organisation assez lourde pour dépister les fractures sans expression clinique immédiate.

L'examen des résultats des études portant sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) peut permettre de compléter l'évaluation du risque fracturaire dans la mucoviscidose. En effet, l'analogie entre ces maladies intestinales (maladie de Crohn, maladie Coeliaque, recto-colite hémorragique) et la mucoviscidose est importante : on retrouve une inflammation chronique et importante, l'utilisation de corticoïdes, une malabsorption, un retard pubertaire, un déficit de croissance staturo-pondérale.

Dans les MICI, certaines études suggèrent un risque de fracture non-vertébrale supérieure de 60% à celui de la population générale (97). On retrouve par ailleurs des fractures vertébrales chez 22% les patients atteints d'une maladie de Crohn et présentant une ostéopénie ostéodensitométrique, les adultes jeunes (moins de 30 ans) étant autant touchés que les plus âgés (98). Le risque de fracture tous sites confondus dans la maladie de Crohn, calculé dans une étude danoise de grande taille (7072 patients inclus), était de 1,19 fois celui des témoins (99). Dans une étude canadienne de taille comparable (environ 6000 patients atteints de MICI), l'incidence des fractures de toutes natures était 40% supérieure à celles de la population témoin, avec une incidence des fractures costales supérieures de 25% et celles des vertèbres de 75% (100). On peut donc noter un risque de fracture très nettement

supérieur à celui de la population générale dans un cadre pathologique proche de celui de la mucoviscidose.

Peu d'études ont été pratiquées pour tenter d'affirmer la valeur prédictive des examens complémentaires sur la survenue de fracture dans la mucoviscidose. Seule l'étude de Stephenson (96) apporte un élément de réponse en retrouvant une corrélation entre la prévalence de fracture vertébrale et les DMO lombaires et fémorales. De façon surprenante cependant, cette corrélation est positive : plus la DMO osseuse est élevée, et plus on retrouve de fractures. Il faut cependant noter que cette étude ne permet pas de statuer sur la valeur prédictive de la DEXA, puisqu'elle est basée sur la prévalence des fractures au moment de l'examen ostéodensitométrique et non sur un relevé prospectif des fractures à partir de la date de DEXA. De plus, elle ne prend pas en compte d'information concernant la localisation dans le temps des fractures. On peut donc se demander si certains patients ayant subi des fractures n'auraient pas bénéficié ensuite d'une prise en charge plus adaptée de leur tissu osseux, ce qui pourrait expliquer leurs bons résultats de DEXA au moment de l'étude. Elle a néanmoins le mérite de rappeler que, dans la mucoviscidose comme dans l'ostéoporose post-ménopausique, le résultat de DEXA ne peut probablement pas résumer le risque de fracture.

En l'attente de nouveaux résultats, l'utilisation de l'ostéodensitométrie dans la mucoviscidose repose donc sur son statut d'examen de référence pour l'étude du tissu osseux et l'hypothèse d'une transposition à la mucoviscidose des résultats retrouvés dans d'autres pathologies (ostéoporose post-ménopausique par exemple). On peut noter que l'on ne retrouve pas non plus ce type d'étude pour les MICI.

II. DEXA :

L'absence d'études étudiant la relation fracture/résultats de DEXA a une autre conséquence : on ne dispose pas d'une méthode d'analyse consensuelle des résultats de DEXA. Le Z-Score est largement utilisé pour l'expression des résultats quelque soit l'âge, malgré les réserves que nous avons déjà exprimées sur sa pertinence chez l'enfant. On retrouve ensuite principalement deux modes d'analyse des résultats : un système inspiré des définitions de l'OMS pour l'ostéoporose post-ménopausique et un système basé sur deux seuils de Z-Score (-1 et -2 DS). Aucun des deux systèmes n'a donc de validation clinique dans la mucoviscidose, mais le deuxième bénéficie d'être utilisé dans des études tant chez les enfants que chez les adultes et d'avoir été choisi pour un document de référence, la conférence de consensus nord-américaine de prise en charge du tissu osseux dans la mucoviscidose (101). On retrouve aussi une troisième construction : les études cas-témoins. Cette méthode permet de s'affranchir des limites du Z-Score pour les enfants et les patients adultes de petit poids ou de petite taille. Ses résultats sont par contre difficiles à transposer dans la pratique clinique.

Les résultats des différentes études disponibles dans la littérature sont résumés dans le tableau 17 page 118, complétés de nos propres résultats.

Type de référence utilisée pour l'interprétation des résultats de DEXA	Etude	Nombre de patients	Année	Pays	Corps entier		DMO lombaire	DMO fémorale
					CMO	DMO		
Adultes								
Classification OMS	Arts (1)	70	1998	USA				
	Conway (102)	114	2000	Grande-Bretagne			Ostéopénie: 39% * Ostéoporose: 57% *	
	Flohr (103)	75	2002	Allemagne			Ostéopénie: 48,2% * Z-Score moyen: -1,4 +/- 0,17	Ostéoporose: 18,4% * Z-Score moyen: -0,54 +/- 0,16
	Buntain (104)	58	2004	Australie			Ostéopénie: 27% *	
	Notre travail	8	2003	France			Ostéopénie: 50% Ostéoporose: 12,5%	Ostéopénie: 25% Ostéoporose: 0
	Haworth (105)	143	1999				Z-Score < -2 : 33% *	
	Buntain (104)	58	2004	Australie			Z-Score < -2 : 12% *	
	King (106)	88	2005	Australie			Z-Score < -2 : 17% *	
	Notre travail	8	2003	France			Z-Score < -2 : 25%	Z-Score < -2 : 12,5%
	Notre travail	8	2003	France				
Classification du consensus nord-américain	Haworth (105)	143	1999				Z-Score < -2 : 33% *	
	Buntain (104)	58	2004	Australie			Z-Score < -2 : 12% *	
	King (106)	88	2005	Australie			Z-Score < -2 : 17% *	
	Notre travail	8	2003	France			Z-Score < -2 : 25%	Z-Score < -2 : 12,5%
Etudes cas-témoins	Laursen (107)	61	1999	Danemark	Diminué	Diminuée		
	Hardin (108)	28	2001	USA	Normal	Normale		Normale
	Buntain (105)	58	2004	Australie		Diminuée		Diminuée
Enfants								
Classification OMS	Notre travail	7	2003	France			Ostéopénie: 28,5% Ostéoporose: 14,2%	
	Notre travail	6	2003	France			Ostéopénie: 85,7% Ostéoporose: 16,6%	
Classification du consensus nord-américain	Buntain (104)	95	2004	Australie			Z-Score 11-18 ans < -2 : 27% *	
	Notre travail	7	2003	France			Z-Score moins de 11 ans < -2: 0%	
	Notre travail	6	2003	France			Z-Score entre -1 et -2: 14,2% Z-Score < -2: 28,5%	
Etudes cas-témoins	Salamoni (109)	14	1996	France	Normal	Augmentée		
	Laursen (107)	73	1999	Danemark	Normal	Normale		
	Sood (110)	29	2001	Grande-Bretagne	Normal	Normale		Normale
	Hardin (108)	13	2001	USA	Normal	Normale		Normale
	Buntain (105)	40 (5-10 ans)	2004	Australie		Normale		Normale
	Buntain (105)	55 (11-18 ans)	2004	Australie		Diminuée		Normale
	Notre travail	7	2003	France			Tendance: normale mais NS	
	Notre travail	5	2003	France			Tendance: normale mais NS	
	Notre travail	5	2003	France				
	Notre travail	5	2003	France				
Adultes + Enfants								
Classification OMS	Zemmel (111)	48 (8 à 25 ans)	2002	USA			Ostéopénie: 21% Ostéoporose 6%	
	Gronowitz (112)	19 adultes+ 35 enfants	2004	Suède			Ostéopénie: 36%	Ostéopénie: 33%

* Au moins un des deux sites correspondant au(x) critère(s)

Tableau 17 : Prévalence des anomalies ostéodensitométriques dans la mucoviscidose

Les premières études mentionnées concernent les adultes :

-Les études utilisant la classification OMS retrouve entre 14 à 57% de patients en état d'ostéoporose. Les quatre études citées classent comme ostéoporotique tout patient présentant un Z-Score de DMO inférieur à -2,5 à au moins un site de mesure, ce qui ne permet pas de différencier les atteintes lombaires ou fémorales. Les moyennes lombaire et fémorale de Flohr (103) sont en faveur d'une atteinte lombaire prédominante. Ce sont aussi nos conclusions, avec deux fois plus d'ostéopénie lombaire que fémorale, pas d'ostéoporose fémorale et 12,5% d'ostéoporose lombaire.

-Selon les études utilisant la classification du consensus nord-américain, 12 à 33% des patients sont dans la catégorie d'atteinte sévère (Z-Score inférieur à -2 DS à l'un des deux sites). Là encore, ces études ne permettent pas de se prononcer sur une différence entre les sites de mesure. Selon cette classification, nos résultats sont toujours en faveur d'une nette prédominance de l'atteinte lombaire (deux fois plus de patients au-delà de -2 DS en lombaire qu'en fémoral).

-Les études cas-témoins sont moins consensuelles. Laursen (107) et Buntain (104) retrouve des mesures significativement inférieures chez les patients atteints de mucoviscidose, l'appariement des témoins se faisant par âge et sexe chez Laursen et par âge+sexe+taille chez Buntain.

Par contre, Hardin (108) montre une parité entre les patients étudiés et les témoins quelque soient les sites de mesures, avec un appariement par âge, sexe, taille et masse maigre. Avec les mêmes données, si l'appariement ne prend en compte que l'âge et le sexe, les patients atteints de mucoviscidose ont un CMO du corps entier et des DMO lombaire et fémorale inférieurs. Ce deuxième type d'appariement est proche du principe du Z-Score, et c'est l'illustration pratique du

risque théorique de sous-estimation lors de l'utilisation du Z-Score chez ces patients qui présentent des caractéristiques anthropométriques en moyenne plus basses que celles de la population générale sur laquelle est basée le Z-Score. Le fait que les patients atteints de mucoviscidose soient plus petits et moins lourds est confirmé par la comparaison avec les témoins dans les études de Laursen (107), Buntain (104), Henderson (113).

Chez les enfants (au sens large : patients non-adultes, la limite d'âge variant selon les études entre 18 et 20 ans), le type d'étude le plus souvent réalisé est l'étude cas-témoins.

Quatre études de ce type retrouvent un CMO du corps entier normal chez les enfants atteints de mucoviscidose. Salamoni (109) n'a inclus dans son étude que des patients avec un bon statut nutritionnel (évalué d'après le rapport poids/taille), emploie un appariement des témoins par âge et sexe et ne constate pas de différences significatives entre sujets et témoins en terme de taille et de poids. Laursen (107) utilise un appariement simple par âge et sexe. Hardin (108) apparie par âge, sexe, taille et masse maigre. Comme pour les adultes, l'appariement par âge et sexe chez Hardin conclue à une infériorité des sujets par rapport aux témoins, et les sujets sont plus petits et moins lourds que les témoins. Sood (110) apparie les témoins par âge, sexe, taille, poids et stade pubertaire.

La DMO du corps entier a été étudiée dans 3 de ces études, et seul le sous-groupe des 11-18 ans de Buntain (104) s'est avéré inférieur au groupe témoin.

Les DMO lombaire et fémorale figurent dans deux études et sont normales (quelque soit l'âge chez Buntain). Nos propres résultats vont dans le même sens avec une tendance en faveur de la normalité mais sans significativité statistique.

Buntain (104) exprime aussi ses résultats avec la classification du consensus nord-américain en gardant la stratification par âge. Aucun patient de moins de 11 ans n'atteint le stade sévère de cette classification, ce qui est par contre le cas pour environ un quart des patients âgés de 11 à 18 ans (mesures lombaire et fémorale confondues). Ce chiffre est comparable au résultat de notre étude (dans laquelle tous les patients non-adultes sont âgés de plus de 11 ans) : 28,5% de patients ont une DMO lombaire inférieure à -2. Nous avons aussi utilisé la classification nord-américaine pour nos résultats de CMO corps entier : 1 patient (16,6%) est inférieur à -2DS tous les autres étant entre -1 et -2 DS.

Nous avons aussi exprimé nos résultats selon la classification OMS. Pour la DMO lombaire, on obtient ainsi 14,2% d'ostéoporose et environ le double d'ostéopénie. Pour le CMO corps entier, tous les patients sont au moins ostéopéniques, 1 étant ostéoporotique. Aucune autre étude portant sur des enfants n'utilise cette classification. On peut néanmoins en rapprocher l'étude de Gronowitz (112), qui utilise la classification OMS sans discrimination adultes-enfants. Un tiers des patients environ est ostéopénique à chacun des sites de mesure, avec un pourcentage légèrement supérieur pour la DMO lombaire. Aucun patient n'est ostéoporotique. La prévalence de l'ostéopénie et la gravité de l'atteinte osseuse un peu supérieure en lombaire dans cette étude sont cohérents avec les résultats des adultes. La description conjointe des adultes et des enfants paraît par contre peu pertinente.

Il est par ailleurs à noter qu'aucune étude ne relève de différence marquante entre les deux sexes, quelque soit l'âge.

On peut retenir de ces études l'existence d'anomalies osseuses chez une part assez importante des adultes, allant jusqu'à un adulte sur deux en état d'ostéopénie dans certaines études. Il est néanmoins important de garder à l'esprit une probable tendance à la sous-estimation de la densité osseuse par l'utilisation du Z-Score.

Chez les enfants, la situation est moins claire. Les études utilisant le Z-Score sont en faveur d'un capital osseux normal pour les jeunes enfants et d'une atteinte osseuse sévère (Z-Score inférieure à -2 DS) chez un quart environ des adolescents. Nos résultats pour le CMO corps entier sont plus défavorables. Par contre, plusieurs études cas-témoins sont en faveur d'une normalité du tissu osseux chez les enfants de tout âge. Cela peut être en faveur d'une sous-estimation du capital osseux par l'utilisation du Z-Score. Notre étude explore cette hypothèse en menant d'une part une étude cas-témoin basée sur la DMO lombaire et en exprimant d'autre part la DMO lombaire des mêmes patients en Z-Score. Une conclusion définitive n'est pas possible en raison de l'absence de résultat statistiquement significatif de notre étude cas-témoin, mais la tendance est effectivement en faveur d'une sous-estimation de la DMO par son expression en Z-Score, quelque soit la classification utilisée pour son interprétation. Chez Buntain (104), le même procédé semble aussi en faveur d'une sous-estimation par le Z-Score, mais la comparaison est rendue difficile par l'utilisation indistincte des Z-Scores lombaires et du corps entier pour l'expression dans la classification nord-américaine.

Les résultats ostéodensitométriques semblent être en faveur d'une situation meilleure chez les enfants que chez les adultes, ce qui confirme l'impression donnée par les études sur le risque de fracture. Il n'existe cependant pas d'étude longitudinale permettant de comparer les situations osseuses à différents âges des

mêmes patients. Le saut qualitatif qui a eu lieu entre la prise en charge des patients les plus âgés pendant leur enfance et les soins dont bénéficient les enfants actuels ne paraît pas permettre de comparaison pertinente : il n'est pas sûr que l'état osseux des enfants d'aujourd'hui reflète celui des patients qui étaient enfants il y a 10 ou 20 ans. C'est d'ailleurs l'avis de Laursen (107) qui attribue la différence d'atteinte osseuse à l'amélioration de la prise en charge. Cette avis est conforté par l'amélioration importante que l'on peut constater en une dizaine d'année (1989-1999) (83) sur différents paramètres mesurés chez les enfants américains. Un enfant de 10 ans en 1999 a une meilleure fonction respiratoire, un poids et une taille statistiquement plus élevés qu'un enfant qui avait 10 ans en 1989 (83), et qui est donc adulte maintenant. Par ailleurs, ces paramètres sont corrélés avec le statut minéral osseux et il est donc possible que le statut osseux des enfants se soit amélioré dans les mêmes proportions.

En pratique, nous retiendrons un risque d'atteinte osseuse réel, prédominant chez les adultes et en lombaire.

Les mesures à effectuer chez l'adulte sont les DMO lombaire et fémoral. Chez l'enfant, la mesure la plus consensuelle semble être le CMO du corps entier, éventuellement complétée par la DMO lombaire étant donné qu'il semble s'agir d'un site à risque.

Malgré ses défauts, le Z-Score est incontournable actuellement pour l'expression des résultats des patients de moins de 30 ans, en gardant à l'esprit une probable tendance à la sous-estimation. Chez l'enfant, on utilisera, à défaut de références françaises, des références européennes, par exemple néerlandaises (42).

Le T-Score sera utilisé à partir de 30 ans. Il est souhaitable que l'interprétation des scores se fasse selon la classification du consensus nord-américain, puisqu'il s'agit actuellement de la référence pour la prise en charge du tissu osseux dans la mucoviscidose.

L'âge de début de la surveillance est discutée : la conférence de consensus nord-américaine conseille un premier examen chez tout patient âgé de plus de huit ans et présentant un facteur de risque osseux (101) (voir figure 13 page 155 : poids inférieur à 90% du poids idéal ou IMC inférieur au 25^{ème} percentile, VEMS inférieur à 50% de la valeur attendue, corticoïdes par voie générale à 5 mg/jour ou plus, antécédent de fracture). D'autres recommandations (115, 116), en particulier celles de l'ANAES en 2002 (114), conseillent un examen systématique vers le même âge. Un premier examen systématique de référence paraît raisonnable puisqu'il va servir de base à la stratégie de suivie et de prévention.

En effet, le premier examen assez tôt dans la vie du patient est important car il va servir de point de référence à la stratégie de prévention. Cette stratégie est d'autant plus pertinente qu'il semblerait s'agir de prévention primaire chez l'enfant. En effet, s'il est difficile d'affirmer l'absence de rôle direct de la protéine CFTR dans l'atteinte osseuse, les connaissances actuelles ne sont pas en faveur de son existence. On peut citer deux études histomorphométriques :

- Celle d'Haworth (117), série autopsique qui a retrouvé une ostéopénie sévère, tant corticale que médullaire, des signes d'augmentation de l'activité ostéoclastique (augmentation du nombre d'ostéoclastes et de la surface de résorption) et de diminution de l'activité ostéoblastique (diminution du nombre d'ostéoblastes et du tissu ostéoïde).

- Celle d'Elkin (118, 119), qui a procédé à 20 biopsies ostéo-médullaires iliaques après double marquage qu'il a comparé à celles de 18 sujets sains. Les résultats montraient une formation osseuse significativement abaissée chez les patients atteints de mucoviscidose, sans signe en faveur d'une augmentation de la résorption osseuse.

Dans ces deux études, les cas d'ostéomalacie sont très rares (1 cas pour Elkin, aucun pour Haworth), et il n'y a pas d'argument en faveur de lésions osseuses spécifiques à la mucoviscidose.

Il n'a pas non plus été retrouvé à ce jour d'expression de la protéine CFTR au sein de l'os, même s'il faut noter que ce sujet n'a pas été beaucoup étudié (120).

Enfin, l'existence de patients atteints de mutation sévère mais pas de trouble osseux est retenu par certains auteurs comme un signe supplémentaire. Cependant, la variété des modes d'expression clinique de la mucoviscidose, partiellement indépendante du génotype, nous paraît être un handicap à cet argument.

En l'état actuel des connaissances, on peut donc considérer que l'atteinte osseuse de la mucoviscidose n'est pas en lien direct avec la mutation génétique. Il s'agirait donc d'une conséquence de la mucoviscidose, et non d'une atteinte spécifique au même titre que l'atteinte pulmonaire ou pancréatique. Cela donne toute son importance à la prévention et donc à la surveillance du tissu osseux par la DEXA.

Cette surveillance ostéodensitométrique est proposée avec une fréquence annuelle systématique (114, 115, 116) (en particulier par les recommandations de l'ANAES (114)). Etant donné la cinétique du tissu osseux et le pouvoir discriminant de la DEXA, la mesure annuelle systématique paraît excessive. En effet, les chiffres d'accroissement annuel de DMO chez les enfants et les adolescents retrouvés par

Gronowitz (112), normaux par rapport aux témoins dans son étude, sont en lombaire de 3.92% pour les garçons et 7.58% pour les filles, pour un seuil de validité d'écart entre deux mesures de 2.8 à 4.2% (voir tableau 3 page 44). En fémoral, les variations sont de 3.34% chez les garçons et 3.43% chez les filles, pour un seuil de validité entre 4.2 et 8.5%. On peut donc noter que la variation physiologique annuelle est en dessous du seuil de validité d'un écart entre deux mesures en lombaire et à la limite de la significativité en fémoral chez les filles. La conférence de consensus nord-américaine propose quant à elle une fréquence du suivi ostéodensitométrique variant selon les résultats du dernier examen (101) (voir figure 13 p156). Cette gestion de la fréquence paraît plus cohérente avec les performances connues de la DEXA. On peut cependant la compléter en prévoyant d'anticiper l'ostéodensitométrie en cas de modification sensible du risque osseux (instauration d'une corticothérapie de longue durée, dégradation importante de la fonction respiratoire ou de l'état nutritionnel).

Concernant les autres moyens d'exploration de la phase minérale osseuse, on retiendra qu'aucune place n'est définie pour les marqueurs biologiques du métabolisme osseux ni pour les ultra-sons.

Le stiffness index calcanéen a cependant été comparés à la DEXA par Flohr (103), avec une corrélation modeste. Sa sensibilité et sa spécificité, sur la référence d'un T-Score inférieur à -2,5 en DEXA fémorale, n'ont été respectivement que de 57% et 89%, ce qui paraît insuffisant pour remplacer la DEXA en pratique courante, malgré les avantages certains des ultrasons en terme de facilité de mise en œuvre, de rapidité et d'innocuité. Par contre, sa bonne valeur prédictive négative (95% dans cette étude) pourrait la proposer en tant que test de dépistage. La BUA calcanéenne

s'est avérée quant à elle bien corrélée au Z-Score de DMO lombaire dans l'étude de Zemmel (111) (coefficient de corrélation : 0.29).

III. L'atteinte pulmonaire et ses traitements :

L'influence de l'atteinte pulmonaire sur la densité osseuse peut être suspectée à partir des études de prévalence portant sur des sujets greffés ou en attente de greffe pulmonaire. Dans cette population à la fonction respiratoire particulièrement dégradée, la prévalence de l'ostéopénie est de 35 à 39%, et celle de l'ostéoporose de 49 à 57% (Aris (1), Shane (121)).

Cette hypothèse est appuyée par Gibbens (122). Il démontre l'existence d'une corrélation entre la densité osseuse vertébrale (mesurée en tomographie numérisée) et la sévérité clinique de la maladie chez l'enfant et l'adulte jeune, exprimée par le score de Shwachman-Kulczycki (voir Annexe page 177). Chacun des sous-scores composant le score de SK présente individuellement la même relation avec la densité osseuse, la corrélation la plus forte étant avec le sous-score pulmonaire. On remarque cependant que l'utilisation isolée des sous-scores de SK ne semble pas avoir fait l'objet d'étude de validation. Dans l'étude Conway (102), qui porte sur une centaine d'adultes, le score de SK est corrélé aux DMO lombaires et fémorales.

Le VEMS, exprimé en pourcentage de la valeur attendue, est le paramètre fonctionnel principal retenu pour l'évaluation de l'état respiratoire dans toutes les études. Il est même souvent le seul composant des EFR à être intégré aux calculs statistiques. Quasiment tous les auteurs notent la place prépondérante du syndrome obstructif dans la mucoviscidose et en déduisent la légitimité de l'utilisation du VEMS comme marqueur de la sévérité globale de la maladie. Le VEMS est ainsi souvent substitué aux scores cliniques (SK, NIH score (95)).

Etudes ayant trouvé au moins une corrélation avec le VEMS	DMO fémorale	DMO fémorale (Z-Score)	DMO lombaire	DMO lombaire (Z-Score)	DMO corps entier (Z-Score)
Notre travail (adultes)				+	
Flohr ^{P7} (adultes)	+		+		
Gronowitz ^{P124} (adultes)	+	+		+	
King ^{P122} (adultes)		+		+	
Stephenson ^{P179} (adultes)	+		+		
Gronowitz ^{P124} (enfants)	+		+	+	
Laursen ^{P11} (adultes+enfants)					+
Zemmel ^{P23} (adultes+enfants)				+	

Tableau 18 : Valeurs ostéodensitométriques corrélées positivement au VEMS

Le VEMS apparaît particulièrement lié à la DMO lombaire exprimée en Z-score tant chez l'enfant que chez l'adulte. La relation avec le Z-score de DMO fémorale n'a été retrouvée quant à elle que chez les adultes, mais il s'agit d'une des rares corrélations dont l'indépendance vis-à-vis des autres facteurs étudiés a pu être démontrée (King (106)).

Les DMO lombaires et fémorale brutes semblent aussi corrélées avec le VEMS chez l'adulte et l'enfant, Flohr (103) soulignant des corrélations particulièrement fortes. Néanmoins, l'utilisation des densités brutes est moins pertinente que les Z-scores.

Nous avons vu que la DMO du corps entier, corrélée au VEMS dans l'étude de Laursen (107), manquait elle aussi de pertinence. Citons enfin pour mémoire l'étude de Haworth (105), dans laquelle le VEMS s'avère corrélé à une moyenne pondérée des DMO lombaires, fémorales et radiales, dont la validité reste à démontrer.

Dans l'analyse de nos données, nous avons retenu tous les paramètres d'EFR. On retrouve ainsi le VEMS corrélé positivement avec le Z-Score de DMO lombaire chez l'adulte. Les résultats les plus intéressants sont surtout avec les débits distaux, dont les rapports avec les résultats de DEXA ont été peu étudiés, et le Z-Score de DMO lombaire :

- Chez l'enfant, on retrouve des tendances avec le DEM 25 et surtout le DEM 50.

- Chez l'adulte, la corrélation est affirmée avec le DEMM 25-75.

- Lorsque les deux classes d'âge sont réunies pour l'analyse, la corrélation est retrouvée avec tous les débits distaux : DEM 25, DEM 50, DEM 75, DEMM 25-75.

La constatation d'une corrélation entre l'atteinte obstructive et l'atteinte osseuse est intéressante puisque l'on connaît la prévalence élevée de l'expression respiratoire de la mucoviscidose. De plus, le fait de retrouver une corrélation avec les débits distaux donne un argument supplémentaire pour la prise en charge précoce du tissu osseux, puisque l'on sait que ces débits sont les premiers altérés dans la mucoviscidose (voir Signes cliniques et paracliniques page 75).

Une relation avec un des volumes respiratoires n'est retrouvée que par Gronowitz (112). Dans cette étude, la capacité vitale forcée est corrélée positivement avec les Z-score de DMO lombaire et fémoral chez l'enfant, et fémoral uniquement chez l'adulte.

Le VEMS et la capacité vitale forcée sont corrélés positivement à la variation en 2 ans de DMO lombaire et du corps entier chez l'adolescent (11-18 ans) (123).

Enfin, la corrélation inverse entre VEMS et excrétion urinaire de NTX chez l'adulte confirme la relation entre fonction respiratoire et métabolisme osseux (124).

Il faut noter que l'existence de ces corrélations, comme de celles qui seront exposées plus loin, indique uniquement une variation coordonnée des deux données comparées. Elle ne permet en aucun cas de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre les deux. Ce lien n'est qu'une hypothèse envisageable dans les deux sens, l'autre explication étant l'existence d'une cause commune aux deux variations.

On peut par contre s'appuyer sur ces corrélations pour affirmer que la dégradation des paramètres d'EFR est vraisemblablement un facteur de risque d'atteinte osseuse dans la mucoviscidose. Il paraît alors licite de conseiller l'amélioration de l'état respiratoire dans la cadre de la prise en charge osseuse, même si son efficacité spécifique sur l'os reste à démontrer.

Cette conclusion ne semble pas poser de problème majeur puisque l'amélioration de la fonction respiratoire est une des bases de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

Cependant, des thérapeutiques à visée pulmonaire sont corrélées négativement à la densité osseuse. La plus classique est la corticothérapie par voie générale, dont l'effet délétère sur le tissu osseux est bien connu. Dans notre étude, chez les adolescents, l'existence d'une corticothérapie par voie générale au cours des 4 mois précédant le recueil de données est associé à une gravité supérieure d'après la classification OMS appliqué au Z-Score lombaire. Chez les adultes, ce

sont les mesures de DMO fémorales qui paraissent liées à la prise de corticoïde par voie générale au moment du recueil. Il existe une tendance à la corrélation négative avec le Z-Score de DMO fémorale et une tendance moins forte avec son expression d'après la classification de l'OMS. La corrélation est par contre significative avec son expression d'après la classification nord-américaine.

On retrouve des corrélations négatives entre corticoïdes par voie générale et résultats de DEXA dans de nombreuses études portant sur des adultes (2, 102, 103, 106, 125, 126, 127, 128, 129). A l'inverse, certains auteurs n'ont pas retrouvé de lien statistique entre l'atteinte osseuse et l'utilisation de corticothérapie générale. Laursen (107), Hardin (108) et Buntain (104) proposent la même explication à cette absence de lien : dans leurs études, très peu de patients étaient traités par corticoïdes par voie générale, conformément aux recommandations actuelles.

L'emploi des corticoïdes par voie générale se doit donc d'être parcimonieux, réservé aux situations dans lesquelles il est indispensable, en employant la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible (101).

Les corticoïdes inhalés sont liés négativement à la DMO lombaire chez l'enfant dans l'étude de Buntain (104), et au Z-score de DMO fémoral chez l'adulte pour King (106). Cela est cohérent avec les travaux effectués dans l'asthme et les BPCO, qui retrouvent des DMO abaissées proportionnellement aux doses inhalées (130). Il est intéressant de noter que le risque de fracture a été étudié dans ces pathologies, de façon prospective et dans de grandes études (plus de 1000 patients). Ce risque est corrélé à la dose de corticoïde inhalé, de façon indépendante des autres facteurs de risque relevés (niveau d'obstruction bronchique, corticothérapie par voie générale, antécédent personnel de fracture) (130).

Enfin, l'hypothèse d'une responsabilité des traitements antibiotiques est soulevée. Cette éventualité ne ressort pas dans nos propres résultats, mais plusieurs études retrouvent une corrélation entre l'usage d'antibiotique et l'atteinte minérale osseuse. Haworth (129) établit une corrélation positive entre la diminution du contenu minéral osseux du corps entier en un an chez l'adulte et l'usage d'antibiotique par voie intra-veineuse lors de l'année de suivi, Elkin (2) montre une relation positive entre le nombre de cures d'antibiotiques au cours des 5 dernières années et la diminution de la densité osseuse, Gronowitz (112) une relation du même type avec le nombre de cures d'antibiotiques au cours de la dernière année. Au sujet de ces résultats, il est impossible de statuer entre un effet secondaire des antibiotiques (dont la classe thérapeutique n'est jamais citée et semble-t-il jamais prise en compte) et l'effet délétère des infections pulmonaires sur l'état osseux, dont les cures d'antibiotiques pourraient être le reflet (voir Inflammation chronique et infection, même chapitre). Le nombre élevé de cures d'antibiotique est considéré par la conférence de consensus de l'ANAES (prise en charge, en particulier sur le plan nutritionnel, du patient atteint de mucoviscidose) comme étant le seul cas où une supplémentation en vitamine K serait nécessaire dans un but de protection osseuse. Cela s'explique par la destruction des antibiotiques à large spectre des bactéries intestinales responsables de la synthèse de la vitamine K₂, la vitamine K étant elle-même nécessaire à la carboxylation de l'ostéocalcine qui doit avoir lieu avant son intégration à la matrice osseuse (131).

En l'état actuel des connaissances, cela ne remet pas en cause le principe de traitement agressif des infections pulmonaires dans le cadre de la prise en charge du tissu osseux (101).

IV. Vitamine D :

La place importante de la vitamine D dans le métabolisme osseux est connue (voir Vitamine D page 24). Les cas d'ostéomalacie sont rares dans la mucoviscidose (119). Seules deux d'études sur la mucoviscidose ont montré une corrélation positive entre la 25OH-D et les mesures de densité osseuse(106, 126). Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de lien entre le taux de 25OH-D et les différentes mesures osseuses et c'est aussi le cas de beaucoup d'études, dont celle de Shaw (132). Il retrouve en effet des densités osseuses vertébrales significativement abaissées chez les 2/3 des 24 patients étudiés, dont seulement deux présentant une hypovitaminose D. Aris (133) estime que cela pourrait être dû à la différence de vitesse de variation entre les deux paramètres. En effet, le taux sanguin de vitamine D peut varier d'un jour à l'autre sous l'effet de l'apport alimentaire ou de l'exposition au soleil, alors que la densité osseuse met plusieurs mois à refléter une anomalie métabolique.

On ne retrouve pas d'étude étudiant l'influence de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution du capital osseux dans la mucoviscidose.

Dans notre étude, les taux sanguins de 25OH-D étaient disponibles pour 12 patients. D'après les valeurs normales indiquées par le laboratoire (soit > 15ng/ml), 11 patients (91%) avaient un taux satisfaisant. Par contre, seul 1 patient satisfaisait aux critères du consensus nord-américain (25OH-D>30 ng/ml) (5, 101). Il faut préciser que ce consensus est postérieur au recueil des données. Gronowitz (112) illustre de la même façon l'importance des valeurs normales en interprétant ses résultats selon deux références: 6% des patients inclus dans leur étude présentaient des taux de 25OH-D anormaux selon les valeurs normales fournies par leur laboratoire (limite inférieure : 10 ng/ml). Lorsque la limite inférieure est placée à 30

ng/ml, le pourcentage de patients présentant des taux insuffisants de 25OH-D passe à 61%.

Ce problème de définition de la valeur normale rend difficile la synthèse des résultats.

Les études résumées dans le tableau 14 page 135 concluent à des taux sanguins de 25OH-D inférieurs à la normale chez 3 à 83% des patients étudiés, malgré une supplémentation conforme aux recommandations (400 à 800 UI/jour). Dans ces études, le seuil inférieur de la normalité varie entre 8 et 30 ng/ml. S'il on retient les résultats s'appuyant sur une normale inférieure à 30 ng/ml, deux études incluant adultes et enfants (Gronowitz (112) et notre propre travail) retrouvent entre 61 et 92% de taux sanguin de 25OH-D insuffisants. Les résultats sont un peu meilleurs dans une population composée exclusivement d'enfants (Salamoni (109)) avec seulement un patient sur 2 n'ayant pas un taux satisfaisant.

Etudes	Population étudiée	Limite inférieure de la normale (ng/ml)	Patients avec un taux inférieur à la normale (%)	Moyenne (ng/ml)
Thèse	12 adultes et adolescents	15	9	21,35
		30	92	
Haworth (105)	138 adultes	15	39	A chercher à la biblio
Elkin (2)	107 adultes	20	83	11,2
King (106)	88 adultes			24
Aris (1)	70 adultes	Non précisée	20	20,9
Flohr (103)	73 adultes	15	32	27,7
Salamoni (109)	14 enfants	30	50	30,8
Sood (110)	29 enfants	8,8	3,4	14,8
Gronowitz (112)	54 adultes et enfants	10	6	25,3
		30	61	
Buntain (104)	141 adultes et enfants	20	30	23,5

Tableau 19 : Pourcentage de patients présentant une hypovitaminose D biologique

Les taux abaissés de 25OH-D chez les patients atteints de mucoviscidose pourraient provenir d'une malabsorption de cette vitamine liposoluble et d'un manque d'exposition au soleil favorisé par la diminution de l'activité physique. L'hypothèse d'un catabolisme accéléré de la vitamine D dans la mucoviscidose a aussi été proposée.

Malgré les résultats divergents concernant le rapport entre le tissu osseux et le taux de 25OH-D, la supplémentation en vitamine D est considérée comme indispensable. Deux questions se posent alors : quelle quantité apporter et quel

analogue de la vitamine D utiliser. Plusieurs études sont d'ailleurs encore en cours pour en préciser les réponses.

Sur le plan de la posologie, il est conseillé chez l'adulte une supplémentation orale de 800 UI/jour de vitamine D (120), associée à une exposition solaire adéquate, mais les études citées plus haut montrent qu'au moins un tiers des patients n'atteint pas un taux sanguin satisfaisant avec cette supplémentation. Des résultats d'études de dose de supplémentation en vitamine D vont dans le même sens, celui d'une insuffisance de la posologie recommandée : d'après Haworth (105) l'obtention d'un taux de 25 ng/ml, encore insuffisant, nécessiterait une supplémentation de l'ordre de 1800 UI d'ergocalciférol, et les résultats préliminaires de l'étude de Boyle (134) suggèrent l'incapacité de doses élevées (50000 UI d'ergocalciférol hebdomadaire ou bihebdomadaire) à obtenir les taux sanguin recommandés (101). Cette « résistance » à la supplémentation en vitamine D pourrait être liée aux particularités du métabolisme de la vitamine D dans la mucoviscidose : malabsorption, catabolisme accéléré.

Au total, en attente d'études complémentaires destinées à préciser la dose optimum de supplémentation, il est conseillé actuellement d'adapter l'apport chez l'adulte au taux sanguin de 25OH-D, avec un objectif thérapeutique entre 30 et 60 ng/ml (101, 135).

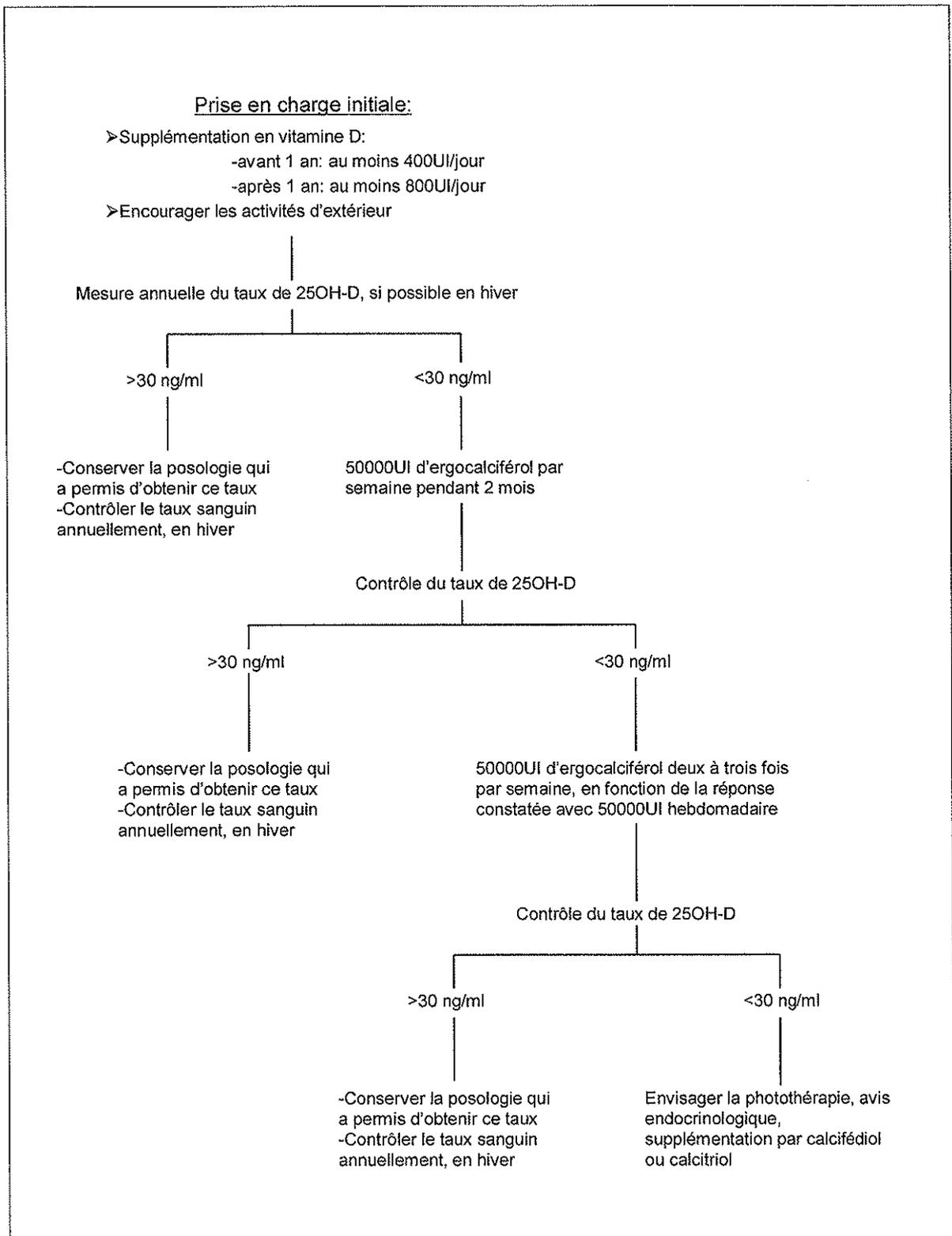
Chez l'enfant, une dose minimum de 400UI/jour est conseillée jusqu'à un an, et 800UI/ jour au-delà (101, 135, 136,137). La encore, l'adaptation posologique est à considérer en fonction des mêmes valeurs cibles biologiques, et peut mener jusqu'à utiliser des doses de 12000UI hebdomadaires ou bihebdomadaires chez l'enfant de moins de cinq ans, et 50000UI à la même fréquence au-delà cet âge.

Les analogues recommandés sont le colécalciférol et l'ergocalciférol. Néanmoins, le calcifédiol a montré un effet bénéfique sur la minéralisation osseuse (138), et une petite étude est en faveur d'un effet positif du calcitriol, objectivé par une amélioration de la quantité de calcium absorbée et une diminution significative du taux de PTH sanguin et de NTX urinaire (139). Ces deux analogues plus polarisés de la vitamine D pourraient ainsi être proposés en relais, en cas d'inefficacité de doses élevées de colécalciférol ou d'ergocalciférol, associés éventuellement à la photothérapie.

Après échec de cette stratégie ou impossibilité d'utilisation de la voie orale, l'utilisation d'ergocalciférol par voie intramusculaire est à considérer, même si le seul essai concernant cette voie n'a montré qu'une réponse modeste (140).

La figure 12 page 142 reprend ces données sous la forme d'un algorithme de suivi et de supplémentation en vitamine D.

Il est de plus recommandé une exposition au soleil régulière, par exemple dans le cadre du maintien d'une activité physique.



d'après Aris R, Lester G et al (136)

Figure 12 : Algorithme de suivi du taux sanguin de 25OH-D et d'adaptation du traitement.

V. Alimentation et statut nutritionnel

L'évaluation du statut nutritionnel est réalisée en général par le calcul de l'indice de masse corporel (IMC). Les valeurs normales adultes sont comprises entre 20 et 25 pour les hommes et 19 et 24 pour les femmes. Chez l'enfant, on utilise des abaques en fonction du sexe et de l'âge.

Dans notre étude, aucun lien avec les mesures ostéodensitométriques ne ressort pour l'IMC. On retrouve seulement une tendance en faveur d'une relation avec le CMO exprimé en pourcentage de la valeur attendue selon le poids. Cette constatation est cependant sujette à caution, étant donné que ces deux variables sont fortement liées (elles dépendent toutes du poids).

L'IMC est néanmoins corrélé positivement aux résultats de DMO ou de CMO dans plusieurs études (tableau 20 p141). Les relations les plus significatives sont avec les mesures les plus pertinentes. On note ainsi une corrélation avec le Z-score de DMO fémorale chez les adultes (King (106), Gronowitz (112)) et dans une population mixte adultes/enfants (Henderson (113)). La corrélation avec le Z-score de DMO lombaire est plus présente chez les enfants et moins chez les adultes (Schulze (141) et Gronowitz (112) pour les enfants, Henderson (113) et Zimmel (111) pour des populations adultes/enfants). Le CMO du corps entier présente lui aussi un lien avec l'IMC dans une étude portant sur chaque classe d'âge (Laursen (107) pour les adultes et Schulze (141) pour les enfants).

Les relations avec des mesures ostéodensitométriques moins pertinentes (DMO brute non exprimées en Z-Score, DMO corps entier) sont aussi relevées dans le

tableau 20, que l'on peut compléter avec une corrélation positive entre l'IMC et la moyenne pondérée de plusieurs sites de mesure utilisée par Haworth (105).

L'IMC est, avec le VEMS, la variable la plus souvent retrouvée comme étant corrélée à des mesures de DEXA. On peut aussi rappeler qu'un IMC insuffisant, défini comme étant inférieur à 19, est considéré comme un facteur de risque indépendant d'ostéoporose chez l'adulte justifiant la pratique d'une DEXA prise en charge par la sécurité sociale sans notion d'âge ou de pathologie associée.

Etudes ayant trouvé au moins une corrélation avec l'IMC	DMO Fémorale	Z-Score DMO fémorale	DMO lombaire	Z-Score DMO lombaire	Z-Score CMO corps entier	Z-Score DMO corps entier
King (106) (adultes)		+				
Gronowitz (112) (adultes)	+	+	+			
Laursen (107) (adultes)					+	
Flohr (103) (adultes)	+		+			
Stephenson (96) (adultes)	+		+			
Henderson (113) (adultes+enfants)		+		+		
Laursen (107) (adultes+enfants)						+
Zemmel (111) (adultes+enfants)				+		
Schulze (141) (enfants)				+	+	
Gronowitz (112) (enfants)	+		+	+		

Tableau 20 : Valeurs ostéodensitométriques corrélées positivement à l'IMC.

D'autres variables ont été utilisées pour refléter l'état nutritionnel des patients :

-la masse maigre : nous retrouvons une tendance en faveur d'une relation positive avec le Z-score de DMO fémoral chez l'adulte, ce qui correspond aux

relations retrouvées dans plusieurs études (106, 109, 128, 142). La corrélation inverse entre la masse maigre et le taux de NTX urinaire va dans le même sens (124). Enfin, elle est corrélée à la variation en 2 ans de la DMO lombaire et du corps entier chez l'enfant et l'adolescent (123).

-poids (tableau 21 p142): chez l'adulte, nous ne retrouvons qu'une tendance à un lien positif avec le Z-Score fémoral. Cette corrélation est par contre statistiquement significative chez Gronowitz (112). Chez l'enfant, on retrouve une relation entre le poids exprimé en Z-score et les Z-score de DMO fémorale et lombaire (112), ainsi qu'avec le contenu minéral osseux du corps entier (113). Dans une population tous âges confondus, c'est la relation avec la DMO lombaire qui ressort (111).

Études ayant retrouvé au moins une corrélation avec le poids	Z-Score BMD fémorale	Z-Score BMD lombaire	CMO corps entier
Gronowitz (112) (adultes)	+		
Gronowitz (112) (enfants)	+	+	
Zemmel (111) (adultes+enfants)		+	
Henderson (113) (enfants)			+

Tableau 21 : Mesures ostéodensitométriques corrélées positivement au poids.

-taille : Aucune relation avec la taille ne ressort de nos résultats. La corrélation positive avec le Z-score de DMO lombaire est par contre retrouvée chez l'adulte (Gronowitz (112)) et dans une population tous âges confondus (Zemmel (111)).

- la nécessité d'une nutrition entérale : King (106, 128) a montré qu'elle est corrélée à des densités osseuses lombaires et fémorales plus basses chez l'adulte.

Il faut noter qu'aucune étude ne retrouve de relation entre les mesures ostéodensitométriques et la présence ou non d'une insuffisance pancréatique externe.

Le maintien d'un bon état nutritionnel apparaît donc primordial dans la prise en charge du risque osseux de la mucoviscidose. Les recommandations actuelles conseillent un apport de 100 à 110% des apports journaliers recommandés (114), avec une part de lipidique supérieure à la valeur recommandée pour la population générale (35 à 40% de l'apport calorique contre 30%) (137). Le but est de maintenir chez l'enfant un poids supérieur ou égal à 90% de son poids idéal (calculé selon la méthode de Moore : voir Annexe page 168) et un BMI supérieur au 25^{ème} percentile (135, 137), et chez l'adulte un BMI supérieur à 18,5 (114).

Dans le cadre des apports alimentaires, nos résultats retrouvent une corrélation positive entre l'apport alimentaire en calcium et le Z-Score du CMO du corps entier. Cette relation porte sur un petit nombre de patients mais correspond aussi au résultat d'une petite étude portant sur 21 filles âgées de 7 à 18 ans qui a retrouvé une corrélation entre le contenu minéral du corps entier exprimé en pourcentage de la valeur attendue pour l'âge et les apports moyens en calcium, mesurés par une enquête alimentaire sur 4 jours et ajustés pour l'âge (Schulze (141)). Aucune autre étude ne confirme cette relation, qui a été recherchée chez l'adulte (Flohr (103), King (106)) et dans une population tous âges confondus (Gronowitz (112)).

Concernant la calcémie, on ne note pas d'insuffisance au sein des patients de notre étude, ce qui est confirmé par les résultats de la littérature. Par contre, une étude sur un petit effectif (12 patients) retrouve des taux sanguin de calcium ionisé significativement plus bas chez les patients atteints de mucoviscidose par rapport à

la population de témoins, tout en restant dans les valeurs normales. Dans la même étude, l'utilisation de calcium marqué a permis de mettre en évidence une diminution ou un ralentissement de l'absorption intestinale de calcium.

Cependant, on ne retrouve pas de lien entre la calcémie et les résultats de DEXA. Cette absence de corrélation pourrait ainsi être due à l' « effet seuil » décrit au sujet de la cinétique du tissu osseux (voir page 18). La supplémentation calcique orale dont bénéficient les patients de toutes les études leur permettrait d'être systématiquement au-delà de ce seuil et d'être donc insensibles aux variations modérées de leur apport calcique.

Concernant la quantité recommandée d'apport calcique, il n'y a pas d'étude spécifique à la mucoviscidose. Les recommandations sur la prise en charge diététique des patients atteints de mucoviscidose conseillent un apport quotidien compris entre 1300 et 1500 mg par jour (135).

Enfin, la supplémentation en vitamine K est à considérer étant donné le rôle de cette vitamine dans le métabolisme de l'ostéocalcine, même si les preuves de lien entre le taux de vitamine K et le statut minéral osseux manquent (131). Les patients atteints de mucoviscidose sont à risque d'hypovitaminose K en raison de la malabsorption des vitamines liposolubles, des troubles hépatiques, de la fréquence des résections intestinales et des utilisations fréquentes d'antibiotiques. Ce risque est confirmé dans l'étude de Conway (131) où 88% de la centaine d'enfants inclus ne présente pas un taux de vitamine K satisfaisant.

La conférence de consensus qui s'est tenue en 2002 sous l'égide de l'ANAES (114) recommande une supplémentation en vitamine K dans la première année de vie ou en cas d'antibiothérapie prolongée, à raison de 5 à 10 mg hebdomadaire. Le

consensus nord-américain conseille quant à lui la supplémentation systématique par 2,5 à 5 mg de vitamine K per os par semaine chez l'enfant (137) comme chez l'adulte (5, 101), posologie à doubler en cas de cures d'antibiotiques fréquentes (5). Une étude cas-témoins récente (143) montre que la supplémentation en vitamine K (10 mg par semaine dans cette étude) augmente les taux des marqueurs biochimiques de la formation. C'est la seule étude que nous ayons retrouvée et qui évalue, même indirectement, l'effet de la supplémentation en vitamine K sur le tissu osseux. Ce résultat, ainsi que ceux de Conway (131) plaident en faveur d'une supplémentation systématique. En l'absence d'études des posologies, les recommandations sur celles-ci reposent sur des avis d'experts contradictoires et il est donc difficile de trancher. On relève cependant que le fait de tenir compte de la répétition des cures d'antibiotiques est consensuel. La conduite préconisée par le consensus nord-américain apparaît donc la plus logique.

VI. Endocrinologie :

La construction rétrospective de notre étude ne nous a pas permis d'intégrer le stade pubertaire dans le recueil de données. Celui-ci est logiquement retrouvé en lien avec le tissu osseux dans la mucoviscidose, ce qui correspond à la physiologie normale de l'os. Par ailleurs, la puberté est souvent retardée dans la mucoviscidose (111, 144, 145, 146), d'environ un an en moyenne (146). Les principaux facteurs responsables de ce retard sont la dénutrition, l'inflammation chronique, la répétition des infections broncho-pulmonaires, la corticothérapie (par voie générale ou inhalée), les troubles de la glyco-régulation (146, 147). Il pourrait aussi exister un lien indépendant entre le retard pubertaire et le génotype (147). Ce retard est considéré généralement comme entraînant un déficit d'acquisition osseuse avec une

répercussion sur le pic de masse osseuse. La relation soupçonnée entre le capital osseux du jeune adulte et le retard pubertaire pathologique est recherchée et infirmée par Elkin (2). Cependant, la relation retrouvée chez des jeunes femmes entre leurs Z-score de DMO lombaire et fémorale et l'âge de leur ménarche apporte un élément de réponse, même si cette étude n'inclue pas la notion de retard pathologique.

L'hypogonadisme est aussi un facteur de risque d'ostéoporose (144), probablement secondaire lui aussi à la dénutrition.

Le traitement hormonal de la puberté retardée et du retard de croissance a montré son efficacité chez les patients masculins atteints de mucoviscidose, mais il n'y pas d'étude équivalente avec un traitement oestrogénique chez des sujets féminins. En raison du caractère multifactoriel de l'atteinte osseuse de la mucoviscidose, dont le retard pubertaire et l'insuffisance hormonale ne sont que l'un des volets, et des effets secondaires de la supplémentation hormonale, des études spécifiques sont nécessaires pour affirmer un rapport bénéfice/risque favorable à cette thérapeutique dans une indication d'amélioration du capital osseux (101).

Le diabète est une affection fréquente dans la mucoviscidose, et représente aussi un facteur de risque classique d'ostéoporose. On ne retrouve cependant sa présence corrélée à une densité osseuse anormale que dans une étude (DMO chez Elkin (2)).

Les relations entre taux de PTH et mesures de DEXA ont aussi été explorées. Chez l'adulte, certaines études retrouvent une corrélation négative logique (avec le Z-score de DMO lombaire pour Gronowitz (112), avec la moyenne pondérée de Haworth (105)). Des études (2, 105, 112, 148) retrouvent des patients adultes en situation d'hyperparathyroïdie. Il s'agit d'hyperparathyroïdie modérée, concernant de 2 à 13% des patients. Plusieurs hypothèses sont soulevées:

-celle d'une hyperparathyroïdie secondaire : à un apport insuffisant de calcium malgré la supplémentation (2, 148), peut-être expliqué par des troubles d'absorption intestinale du calcium (148) ; à un apport insuffisant de vitamine D (105) malgré la supplémentation, ce qui serait cohérent avec les résultats de 25OH-D peu satisfaisant exposés plus haut.

-celle d'une hyperparathyroïdie primaire due à l'expression de la protéine CFTR au niveau des parathyroïdes. Il n'y a pas d'argument dans ce sens chez l'homme, mais des travaux menés sur des souris ont permis de l'évoquer et d'obtenir des arguments en faveur d'un rôle régulateur de CFTR pour la sécrétion parathyroïdienne.

Chez l'enfant, Gronowitz (P112) note une relation positive avec la variation de DMO lombaire en deux ans. L'auteur évoque la possibilité d'un rôle anabolique osseux de la PTH pendant l'enfance et la possibilité d'un apport insuffisant de calcium à cette période d'importants besoins, malgré la supplémentation et des taux sanguins satisfaisants.

VII. Inflammation chronique et infection :

L'inflammation chronique est suspectée d'être responsable d'une dégradation osseuse dans plusieurs pathologies. Elle est présente dans la mucoviscidose, où elle

est d'origine bronchique. De nombreux résultats confirment le lien entre le statut inflammatoire et l'état du tissu osseux dans le cadre de la mucoviscidose.

On peut évaluer la sévérité de l'atteinte infectieuse et inflammatoire bronchique par le statut du patient par rapport à la colonisation bronchique par certains micro-organismes habituels dans cette pathologie (*P. Aeruginosa*, *Burkholderia Cepacia*, *Aspergillus*). La mesure de l'inflammation est aussi possible par le dosage sanguin des marqueurs habituels de l'inflammation ou des cytokines pro-inflammatoires.

Dans notre étude, seule la colonisation aspergillaire a été prise en compte par l'intermédiaire des anticorps et des RAST aspergillaires, avec lesquels les mesures osseuses ne se sont pas avérées corrélées.

Dans l'étude de Laursen (107), la durée de la colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* et la présence de précipitines à ce même germe sont corrélées à un contenu et à une densité minérale osseuse du corps entier abaissés chez l'adulte. La colonisation conjointe par *Burkholderia Cepacia* et *P. Aeruginosa* est liée à une diminution du contenu minéral osseux en un an supérieure à celle observée chez des patients colonisés seulement par *P. Aeruginosa*. Dans la même étude, en considérant l'effectif total adultes+enfants, la présence de précipitines à *P. Aeruginosa* est liée négativement à la DMO du corps entier.

Notre évaluation biologique de l'inflammation prenait en compte la CRP, le compte des leucocytes totaux et des polynucléaires neutrophiles, le taux de fibrinogène. Aucun de ces dosages ne s'avère corrélé à la DEXA.

Haworth montre en 1999 (105) une corrélation négative entre le taux sanguin de CRP et la densité osseuse fémorale et lombaire, et complète ce résultat en 2004

(129) avec la corrélation entre le taux de CRP et l'évolution du contenu osseux du corps entier en un an.

Gronowitz (112) a, quant à elle, étudié la vitesse de sédimentation, le taux d'immunoglobuline G et le compte leucocytaire pour refléter l'état inflammatoire biologique. Le taux d'IgG présentent une corrélation négative entre avec la densité osseuse fémorale ainsi qu'avec sa variation en deux ans. La VS est particulièrement liée à la DEXA : corrélation négative avec le Z-score de DMO fémorale chez l'enfant et les Z-score de DMO lombaire et fémorale chez l'adulte.

Aris (149) retrouve au cours d'infections pulmonaires aiguës une augmentation des cytokines pro-inflammatoires ayant une action stimulatrice sur les ostéoclastes (IL-6, IL-1, TNF α), accompagnée d'une augmentation d'un marqueur de résorption osseuse (NTX) et de la diminution d'un marqueur de formation osseuse (ostéocalcine). Au cours de cette étude, les anomalies constatées s'amendent partiellement avec le traitement antibiotique de l'infection, mais sans revenir à la normale.

Ionescu (150) a constaté une corrélation entre la densité minérale osseuse et les taux d'IL-6 et de récepteurs solubles au TNF α .

Haworth (129) démontre même que le taux d'IL-6 est un facteur prédictif indépendant de la variation du contenu minéral osseux du corps entier chez l'adulte en un an.

Il faut signaler que la fréquence d'emploi des antibiotiques est considérée par plusieurs auteurs comme un signe indirect de l'inflammation. Nous avons déjà mentionné que le nombre de cures est négativement corrélé à la densité osseuse, en tenant compte des 5 dernières années (2) ou de la dernière année (112, 129).

L'implication des antibiotiques dans le métabolisme peut aussi expliquer cette relation, et la place respective des deux explications est impossible à établir actuellement.

L'implication de l'inflammation chronique dans les troubles minéraux osseux est un argument supplémentaire en faveur d'une origine indirecte de l'atteinte osseuse dans la mucoviscidose. C'est aussi un argument en faveur du traitement agressif des infections broncho-pulmonaires.

Enfin, le lien entre l'inflammation et le statut minéral osseux permet d'espérer des bénéfices osseux aux traitements dirigés spécifiquement contre le processus inflammatoire. Il s'agit par exemple des antagonistes aux récepteurs des leucotriènes utilisés par voie générale. Chez l'enfant, le montelukast a montré sa capacité à diminuer les stigmates biologiques de l'inflammation et à améliorer l'état respiratoire des patients (VEMS augmenté, diminution de la toux et du wheezing) (130). Chez l'adulte, le zafilukast n'a pas eu d'effet sur la fonction respiratoire mais un effet bénéfique sur les paramètres biologiques inflammatoires et le score clinique NIH (158). L'effet sur le tissu osseux de ces traitements en cours d'évaluation n'a pas encore été étudié, mais leurs effets bénéfiques sur des paramètres liés au statut minéral osseux (inflammation, fonction respiratoire, score clinique) sont encourageants.

VIII. Activité physique :

L'influence de l'activité physique sur le capital minéral osseux a été démontrée (65). Le caractère rétrospectif de notre étude ne permettait pas de prendre en

compte une telle donnée, dont le recueil doit être basé sur un questionnaire contemporain de la mesure osseuse.

L'activité physique habituelle est liée à la DMO chez l'adulte dans deux études. Haworth (105) montre une corrélation entre l'activité physique hebdomadaire et la moyenne des DMO mesurée en fémoral, lombaire et radial. Elkin (2) utilise quant à lui la dépense énergétique liée à l'activité physique, cette dernière étant aussi évaluée par un questionnaire sur plusieurs jours. Cette dépense énergétique est corrélée aux DMO lombaire et fémorale. Dans ces études, le type d'activité physique n'est pas pris en compte.

Gronowitz (112) n'emploie pas la mesure subjective de l'activité physique effectuée mais la capacité d'effort mesurée sur une bicyclette ergométrique. Cette méthode présente l'avantage d'être plus objective, et l'inconvénient d'être liée à priori autant à l'état général du patient au moment de la mesure qu'à l'entraînement à l'effort apporté par l'activité physique réellement effectuée. Cette aptitude à l'effort est liée positivement au Z-score de DMO fémoral chez l'adulte et l'enfant, et au Z-score de DMO lombaire chez l'adulte seulement.

La diminution de l'activité physique fait partie du retentissement habituel de la mucoviscidose sur la qualité de vie (Buntain (104) retrouve par exemple une activité physique statistiquement inférieure chez les sujets atteints de mucoviscidose par rapport à son groupe témoin, que ce soit chez les adultes ou les enfants).

L'encouragement à l'activité physique apparaît donc comme une mesure préventive cohérente, même si son éventuel effet positif n'a pas été quantifié. Les activités de plein air sont à favoriser car elles augmentent l'exposition solaire et participent ainsi au métabolisme de la vitamine D. Les études spécifiques à la mucoviscidose ne permettent pas de statuer sur le type d'activité à privilégier. On

peut extrapoler les résultats obtenus hors mucoviscidose, par exemple dans l'ostéoporose post-ménopausique (65). On y retrouve les activités en charge préconisées par le consensus nord-américain, dont on peut élargir le concept à toutes les activités soumettant le squelette à une contrainte plus importante que la vie courante (muscultation par exemple), ainsi que la notion d'inégalité entre les activités en charge (course à pied plus efficace que la marche par exemple).

IX. Génotype :

Dans notre étude, nous avons pris en compte uniquement le statut du patient vis-à-vis de la mutation ΔF 508 (absence, hétérozygotie, homozygotie). Aucune corrélation statistique avec les résultats de DEXA n'a pu être mise en évidence.

Gronowitz (112) a observé au sein de sa cohorte que les patients ayant des mutations reconnues pour donner une expression clinique sévère présentaient des troubles osseux plus importants, sans qu'un lien statistique clair ait pu être démontré (120). Par contre, King (106, 128) a mis en évidence une relation entre l'atteinte osseuse au cours de la mucoviscidose et la mutation ΔF 508. Dans son étude, portant sur 88 adultes, les sujets homo- ou hétérozygote pour ΔF 508 présentaient des densités minérales osseuses sensiblement inférieures aux patients non porteurs de cet allèle. Il a démontré par régression linéaire multiple que le génotype ΔF 508 est lié de façon indépendante à une densité osseuse abaissée au niveau du rachis lombaire et du col fémoral. Il s'agit de la seule étude évoquant une responsabilité directe du génotype, indépendamment d'autres facteurs impliqués dans les troubles osseux (maîtrition, taux sanguin de 25 OH-D abaissé, masse maigre abaissée, VEMS abaissé). Cette constatation est en faveur d'une atteinte spécifique osseuse de la mucoviscidose.

X. Sexe :

Comme dans nos propres résultats, la plupart des études ne retrouvent pas de différence statistiquement significative selon le sexe. Les deux études où une différence significative est notée sont en faveur d'une infériorité masculine. Haworth (105) a retrouvé la moyenne des DMO en 3 sites significativement plus bas chez les sujets de sexe masculins que chez les sujets féminins, et King (106) montre l'existence d'un lien statistique entre la densité osseuse lombaire et le Z-score de DMO fémorale bas et le sexe masculin, de façon indépendante des autres facteurs étudiés (état nutritionnel, taux sanguin de 25 OH-D insuffisant, masse maigre abaissée, VEMS abaissé).

XI. Traitements spécifiques au tissu

osseux :

L'utilisation des traitements spécifiques au tissu osseux n'entraîne pas dans notre étude. Il s'agit néanmoins de l'étape qui suit logiquement la description des caractéristiques de l'atteinte.

Les diphosphonates ont été essayés chez l'adulte dans le cadre de la mucoviscidose.

Pour contourner le déficit d'absorption prévisible par voie orale liée à l'insuffisance pancréatique externe, le premier diphosphonate essayé a été le pamidronate, à raison d'une injection intraveineuse de 30mg tous les trois mois. L'effet est significatif sur la DMO lombaire (+5,8%) et fémorale (+3%) à 6 mois. Il l'est

aussi à 2 ans dans une étude différente portant sur des patients transplantés pulmonaires (+8,8% en lombaire et +8,2% en fémoral, contre respectivement 2,6 et 3,2% avec la supplémentation vitamino-calcique seule) (152). Ce traitement a entraîné des effets secondaires importants chez 75% de la première étude : fièvre, thrombose veineuse profonde, et surtout douleurs osseuses parfois intenses.

Un diphosphonate intraveineux plus récent, l'acide zolédronique, serait lui aussi à l'étude. Il semblerait qu'il soit lui aussi efficace, mais au prix d'effets secondaires similaires mais aussi du risque non négligeable de nécrose mandibulaire.

Malgré les problèmes d'absorption, l'alendronate a aussi été essayé, à la dose de 10mg par jour (153). Au bout d'un an de traitement, les patients sous alendronate ont gagné 4,9% en lombaire et 2,8% en fémoral, là où les patients sous placebo ont perdu respectivement 1,8% et 0,7%. La diminution du taux de NTX urinaire a lui aussi montré une supériorité de l'alendronate par rapport au placebo. Il n'a pas eu d'effet secondaire majeur.

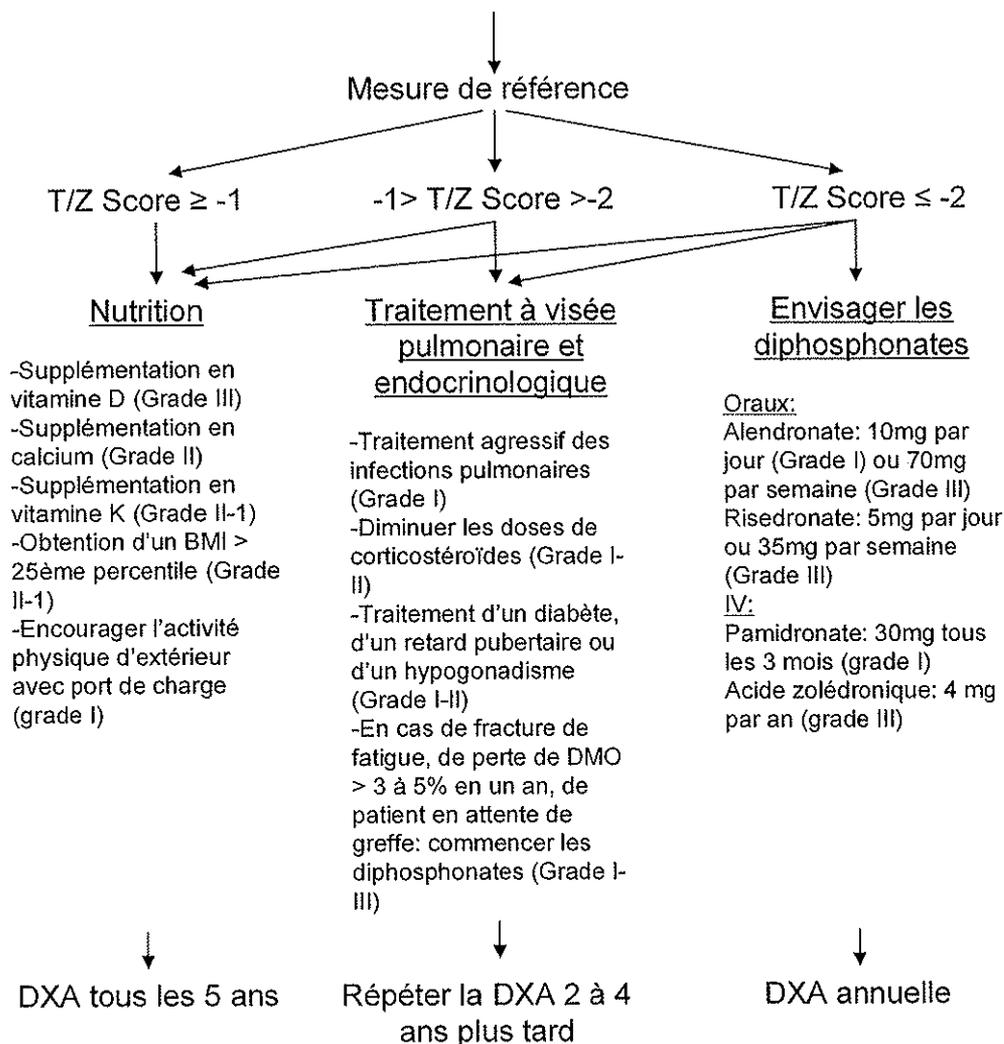
Plusieurs phénomènes pourraient nuire à l'utilisation à plus grande échelle des diphosphonates oraux. Le traitement déjà lourd pourrait altérer la compliance des patients à ce traitement supplémentaire. Ce point pourrait être amélioré par l'utilisation la dose hebdomadaire unique qui est disponible pour plusieurs diphosphonates, dont l'alendronate, et qui serait actuellement à l'étude dans la mucoviscidose. Potentiellement plus graves, les lésions oesophagiennes qui sont un effet secondaire reconnu du traitement par diphosphonate oral pourrait s'ajouter à celles consécutives au reflux gastro-oesophagien, qui est fréquent dans la mucoviscidose. Les conséquences pourraient aussi être dramatiques chez les patients chez qui l'atteinte hépatique a débouché sur l'apparition de varices oesophagiennes.

Il faut noter, au sujet de l'évaluation de l'efficacité des diphosphonates, qu'il a été démontré lors de leur utilisation post-ménopausique une absence de proportionnalité entre l'amélioration de la DMO et la diminution du risque fracturaire : ce dernier baisse plus que l'augmentation de la DMO ne le laisse supposer. Cette action sur la morbidité n'a pas été évaluée pour les diphosphonates dans la mucoviscidose, et les recommandations de traitement résumées dans la figure 13 page 156 s'appuient sur un bénéfice ostéodensitométrique et non clinique. Elles proposent un traitement par diphosphonates chez les patients adultes présentant un T-Score ou un Z-Score inférieur à -2, ou bien un score compris entre -1 et -2 associé à un facteur de risque (fracture pour un faible traumatisme, attente de greffe, perte de DMO de 3 à 5% en un an). On peut ajouter à ces indications la corticothérapie au long cours, avec les recommandations de plusieurs sociétés savantes rhumatologique (American College of Rheumatology, Royal College of Physician). Elles conseillent le traitement par diphosphonates systématique en prévention primaire, dès l'instauration d'une dose de 5mg d'équivalent prednisone ou plus pendant au moins 3 mois, quelle que soit la DMO. La conduite à tenir en prévention secondaire est superposable à celle obtenue en suivant l'algorithme de la figure 13 p156.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour préciser les modalités (équivalence des molécules, balance bénéfice/risque des différentes formes) et les indications (bénéfices cliniques) du traitement par diphosphonates.

Ostéodensitométrie de dépistage

-pour chaque adulte
 -pour les enfants de plus de huit ans avec facteur de risque
 (poids inférieur à 90% du poids idéal ou BMI inférieure à -2DS; VEMS inférieur à 50% de la valeur attendue; glucocorticoïdes à 5mg/jour ou plus; antécédent de fracture)



Niveaux de preuves:

Grade I: Au moins une étude comparative randomisée et bien menée (équivalent grade A de la Haute Autorité de santé)

Grade II-1: Etudes comparatives non-randomisée bien menée (grade HAS B)

Grade II-2: Etudes d'une série de cas ou études cas-témoins, multicentriques de préférence (grade HAS C)

Grade III: Accord professionnel

d'après Aris et al (101) et Joseph (135)

Figure 13: Dépistage et prise en charge des anomalies minérales osseuses dans la mucoviscidose

On ne retrouve pas dans la littérature d'essai des autres traitements spécifiques au tissu osseux (SERM, ranélate de strontium). Des études portant sur la PTH recombinante seraient en cours.

Deux études préliminaires ont par ailleurs montré un intérêt d'un traitement par GH recombinante pour l'augmentation de la taille, du poids et de la masse maigre dans la mucoviscidose. L'accrétion osseuse serait aussi statistiquement meilleure dans le groupe traité par GH (101). Les indications de ce type de traitement reste à définir.

Conclusion

On ne connaît pas de chiffres précis pour l'incidence des fractures dans la mucoviscidose. Néanmoins, les données en notre disposition sont en faveur d'une incidence comparable à celle de la population générale chez les enfants, et nettement supérieure chez les adultes. L'augmentation de l'incidence avec l'âge est une constatation importante étant donné l'accroissement récent et considérable de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose.

Les informations sont plus riches en ce qui concerne l'ostéodensitométrie. Malgré l'absence de lien démontré dans la mucoviscidose entre les résultats de DEXA et le risque de fracture, on note une cohérence avec les constatations cliniques puisque les anomalies ostéodensitométriques retrouvées dans notre étude et dans la littérature sont plus marquées chez les adultes, avec par ailleurs une prédominance au niveau de l'os trabéculaire représenté par le rachis lombaire et une quasi-parité homme/femme. La prévalence élevée de ces anomalies (jusqu'à la moitié des patients adultes souffrant d'atteinte sévère dans certaines études) justifie une prise en charge spécifique du tissu osseux, basée sur le suivi par DEXA de façon régulière, la prévention des facteurs de risque et éventuellement un traitement curatif. Cette stratégie doit être mise en place dès le plus jeune âge, pour optimiser le pic de masse osseuse dont disposeront les patients à l'entrée dans l'âge adulte.

Dans le cadre de cette prévention, on retiendra que l'état de la phase minérale osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose est particulièrement lié au niveau de l'atteinte respiratoire, au statut nutritionnel ainsi qu'à l'intensité de l'inflammation chronique. Aucun lien de cause à effet n'est démontré, et aucune étude ne s'est encore penchée sur l'effet de l'amélioration de ces paramètres sur l'état du tissu osseux. Néanmoins, faire l'hypothèse que la prévention des troubles minéraux osseux peut passer par l'optimisation de la fonction respiratoire, de l'état

nutritionnel et la diminution du niveau inflammatoire paraît licite, en association avec les mesures préventives de l'ostéoporose (supplémentation vitamino-calciqque, maintien de l'activité physique avec exposition solaire).

Des études complémentaires sont souhaitables pour calculer l'incidence des fractures dans les différentes classes d'âge et évaluer leurs conséquences. Il serait aussi souhaitable de pouvoir confirmer la valeur prédictive de la DEXA pour la survenue de fracture dans la mucoviscidose, ainsi que de mesurer l'efficacité des mesures préventives ou curatives sur la morbidité liée au tissu osseux.

Enfin, l'utilisation de plus en plus courante de la DEXA en pédiatrie nécessite l'établissement d'un consensus de bonnes pratiques, concernant les sites et les types de mesures, ainsi que l'utilisation d'un mode d'expression des résultats tenant compte des spécificités des enfants et basé sur des données de références régionales.

Annexes

Facteurs modulant le transport intestinal du calcium (29)

Augmentation de l'absorption

➤ Facteurs alimentaires

- augmentation de la quantité de calcium ingérée (qui augmente l'absorption nette du calcium, jusqu'à une stagnation à environ 30-35 mg/kg/ jour chez l'adulte jeune sain)
- bonne solubilité du calcium ingéré (laitages)
- pH gastrique acide
- régime pauvre en phosphates
- régime riche en glucides

➤ Hormones

- calcitriol
- PTH (effet indirect via le calcitriol)
- somatotrophine
- IGF-I
- prolactine
- estrogènes
- hormones thyroïdiennes

➤ Conditions physiologiques et pathologiques

- croissance
- lactation
- sarcoïdose

Diminution de l'absorption

➤ Facteurs alimentaires

- quantité faible de calcium ingéré
- régime riche en phosphates
- fibres, graisses, alcool

➤ Hormones

- glucocorticoïdes
- somatostatine

➤ Conditions physiologiques et pathologiques

- âge avancé, ostéoporose
- hypoparathyroïdie
- malabsorption digestive
- insuffisance rénale
- diabète

Modifications de la réabsorption tubulaire rénale du calcium (29)

Diminution de la réabsorption tubulaire

Augmentation de la pression hydrostatique pérیتubulaire

Calcitonine à forte concentration

Somatotropine

Insuline

Diurétique de l'anse

Mannitol

Augmentation de la réabsorption tubulaire

PTH

PTHrp

Calcitriol

Calcitonine à faible concentration

Glucocorticoïdes

Minéralocorticoïdes

Diurétiques du tube distal

Conditions pathologiques associées à une hypercalciurie

Hypercalcémie (y compris hyperparathyroïdie)

Acidose métabolique ou respiratoire

Hyperhydratation extracellulaire

Diabète

Carence en phosphate

Hypertension artérielle

Conditions pathologiques associées à une hypocalciurie

Hypocalcémie

Alcalose métabolique

Déshydratation extracellulaire

Hyperparathyroïdie débutante sans hypercalcémie

Hypoparathyroïdie avec hypocalcémie

Insuffisance rénale

Stades de gravité de l'atteinte respiratoire
utilisée dans l'étude, adaptée de la classification
des BPCO

0 : VEMS/CV \geq 70%

I : VEMS/CV < 70% et VEMS \geq 80%

II : VEMS/CV < 70% et VEMS entre 30 et 80%

III : VEMS/CV < 70% et VEMS < 30%

Equations de calcul du contenu minéral osseux
du corps entier en fonction du poids, adaptées aux
appareils de type Lunar DPX (d'après P. Braillon :
P32, P34 et communication personnelle):

-Filles : CMO corps entier = $47,6 \times \text{poids} - 470$

-Garçons : CMO corps entier = $50,8 \times \text{poids} - 955$

-SD = 15% de la valeur obtenue

Classification en fonction du taux d'IgE spécifique (RAST) exprimé en kUI/l:

Classe 0 : <0,35

Classe 1 : 0,35 - 0,70

Classe 2 : >0,70 – 3,5

Classe 3 : >3,5- 17,5

Classe 4 : >17,5 – 50

Classe 5 : >50 – 100

Classe 6 : > 100

Calcul du poids idéal selon la méthode de

Moore :

Calcul du poids idéal selon la méthode de Moore : Placer la taille du patient sur l'abaque de taille et repérer le percentile. Le poids idéal est le poids correspondant à ce percentile et à l'âge du patient sur l'abaque de poids. Exemple : pour une fillette de 6 ans, dont la taille est sur la courbe du 25^{ème} percentile, le poids idéal est celui correspond à 6 ans et au 25^{ème} percentile de l'abaque de poids.

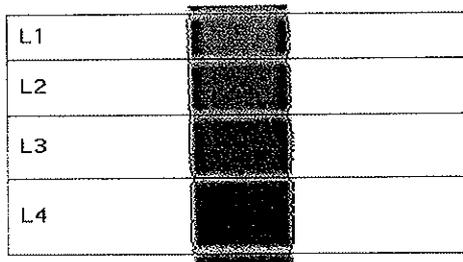
Enfin, calculer le pourcentage : (poids actuel en kg/poids idéal en kg)x100.

Mesures du fantôme lombaire

(ostéodensitomètre du service de Rhumatologie
et Thérapeutique du C.H.R.U. Dupuytren)

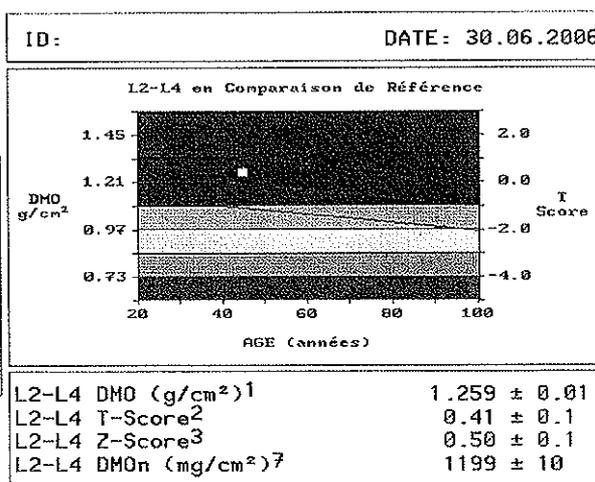
RHUMATOLOGIE ET THERAPEUTIQUE
UNITE FONCTIONNELLE DE
OSTEODENSITOMETRIE ET DE PHYSIOTHERAPIE

ID PATIENT: ACQ:4.7 30.06.2006
NOM:FANTOME1, Rachis ANALYSE:4.7 30.06.2006



LUNAR®

IMAGE NON DIRECTIONNELLE



Age (ans).....	45	Grand Etalon.....	275.70	Vitesse de Bal..	Hi-Rés Moyenne
Sexe.....	Masculin	Moyen Etalon.....	205.56	Type de Balayage....	DPXIQ
Poids (Kg).....	70	Petit Etalon.....	145.73	Collimateur (mm)....	1.68
Taille (cm).....	170	Basse Energie (cps) .	629762	Taille Pixel (mm)....	0.6x 1.2
Ethnie.....	Blanc	Haute Energie (cps) .	378587	Courant (µA).....	750
Système.....	4775	Valeur moyenne R....	1.345(23.4)		

Région	DMO ¹ g/cm ²	Adulte-Jeune ² % T-Score	Age-Egal ³ % Z-Score
L1	0.917	80 -1.9	81 -1.8
L2	1.093	90 -1.0	91 -0.9
L3	1.242	103 0.3	104 0.4
L4	1.396	115 1.6	116 1.6
L1-L2	1.015	87 -1.2	88 -1.1
L1-L3	1.104	94 -0.6	94 -0.5
L1-L4	1.196	100 0.0	101 0.1
L2-L3	1.173	97 -0.3	98 -0.2
L2-L4	1.259	104 0.4	105 0.5
L3-L4	1.325	109 1.0	110 1.0

- 1 - Voir Appendice pour la reproductibilité et la précision. Statistiquement, 68% des examens répétés seront dans une déviation standard. (± 0.01 g/cm²)
- 2 - Population de Référence Rachis AP France, âges jeune-adulte 20-40. Voir annexes.
- 3 - Ajusté en âge, en poids(25-100kg) et de même ethnies.
- 7 - DMO Lunar pour L2-L4 est de 1.259 g/cm². Cf J Bone Miner Res 1994; 9:1503-1514

RHUMATOLOGIE ET THERAPEUTIQUE
UNITE FONCTIONNELLE DE
OSTEODENSITOMETRIE ET DE PHYSIOTHERAPIE

ID PATIENT:	ACQ: 4.7	30.06.2006
NOM: FANTOME1, Rachis	ANALYSE: 4.7	30.06.2006

Région d'Intérêt	CMO (grams)	RESULTATS AUXILIAIRES**			CMO/L (g/cm)	Densité Vol ¹
		Surface (cm ²)	Largeur (cm)	Taille (cm)		
L1	8.62	9.40	3.92	2.40	2.20	83
L2	12.82	11.72	3.91	3.00	3.28	120
L3	16.93	13.64	3.92	3.48	4.32	151
L4	22.30	15.98	3.92	4.08	5.70	183
L1-L2	21.43	21.12	3.91	5.40	5.48	103
L1-L3	38.36	34.75	3.91	8.88	9.80	122
L1-L4	60.67	50.73	3.91	12.96	15.50	141
L2-L3	29.75	25.36	3.91	6.48	7.60	136
L2-L4	52.05	41.34	3.91	10.56	13.30	154
L3-L4	39.24	29.61	3.92	7.56	10.02	168

Z-SCORE POUR LA HAUTEUR VERTEBRALE (L2-L4)

Comparé à l'Adulte-Jeune: Z = -1.08
Ajustement en taille: Z = -0.18

**Les résultats auxiliaires sont donnés pour la recherche et non pour une utilisation clinique.

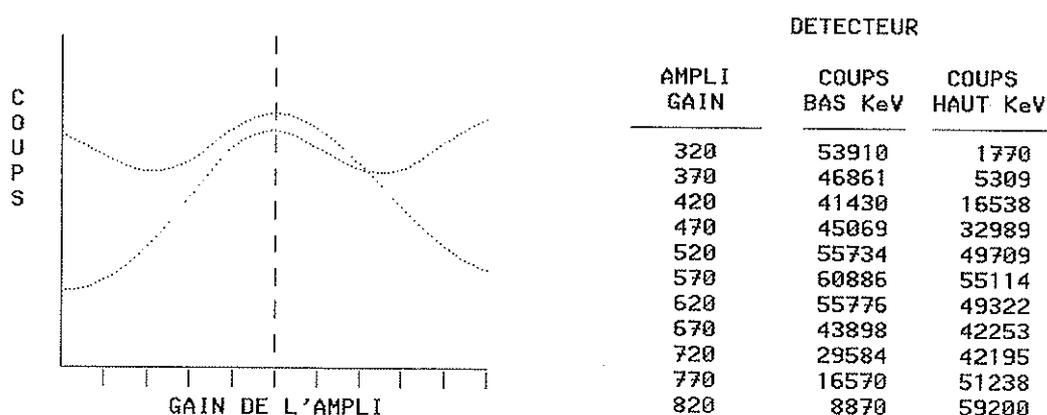
¹ Mazess, et al., 1991, Calc. Tiss. Intl., 48:380-386

Contrôle qualité

(ostéodensitomètre du service de Rhumatologie
et Thérapeutique du C.H.R.U. Dupuytren)

RESULTATS DU TEST ASSURANCE QUALITE

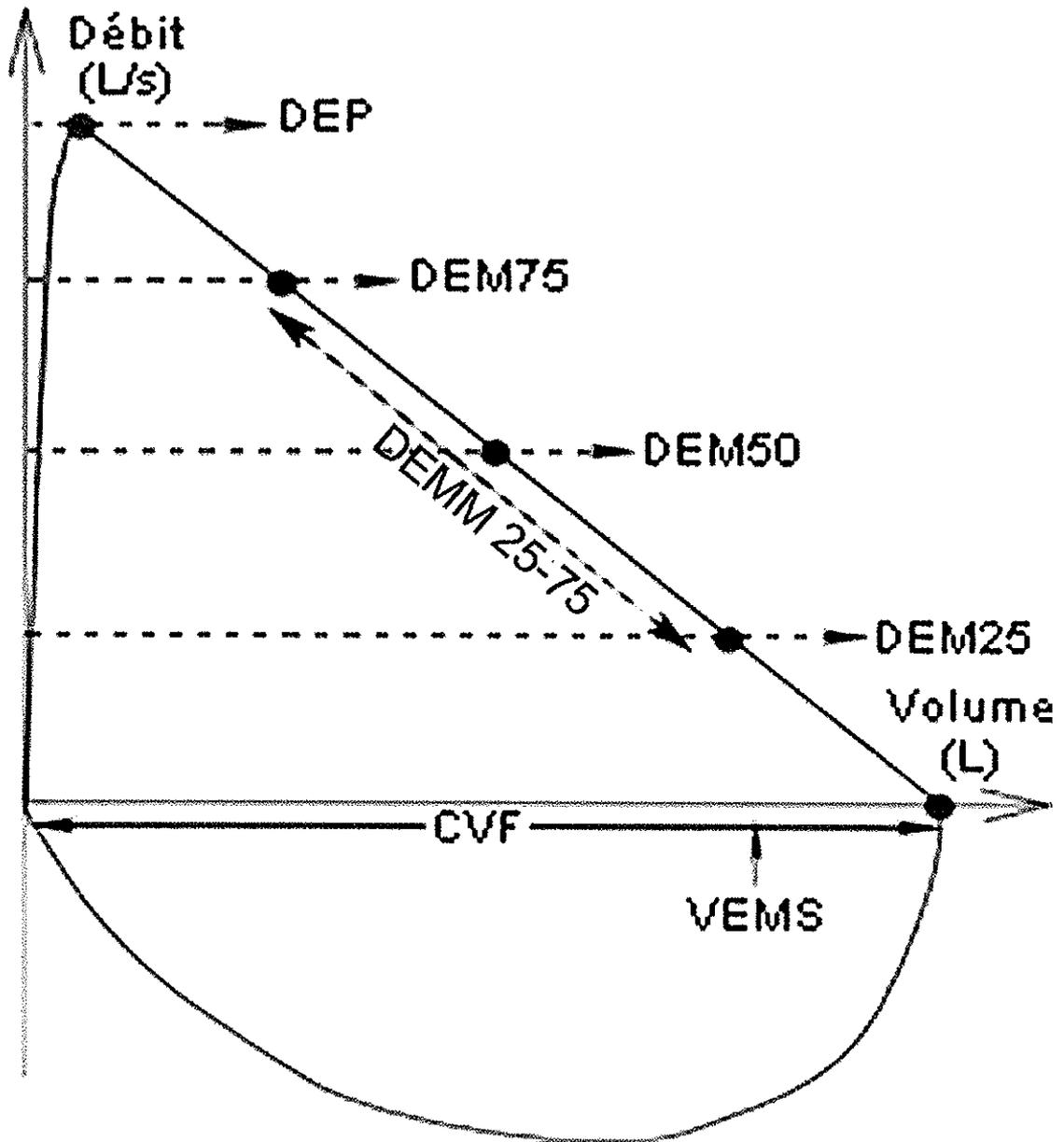
Tension Tube R-X	76.0	Date	30.06.06
Courant Tube R-X	150.0	Système	4775



PROCEDURE	VALEURS	EVALUATION
Voyants	-	Correct
Valeur du gain	570 unités	Correct
Bruit de fond (Bas KeV)	1 cps	
(Haut KeV)	1 cps	Correct
Action de l'obturateur	-	Correct
Pourcentage de diaphonie	8.32 %	Passe - Bon
Test Chi 2	5	Correct
Coups (Bas KeV)	628663 cps	Correct
(Haut KeV)	377161 cps	Correct
Rapport des coups	0.60	Correct
Déplacement transversal	12468/12469 pas	Correct
Déplacement longitudinal	19762/19762 pas	Correct
Valeur des tissus	1.309	Correct
Rapport de collimation	3.879	Correct

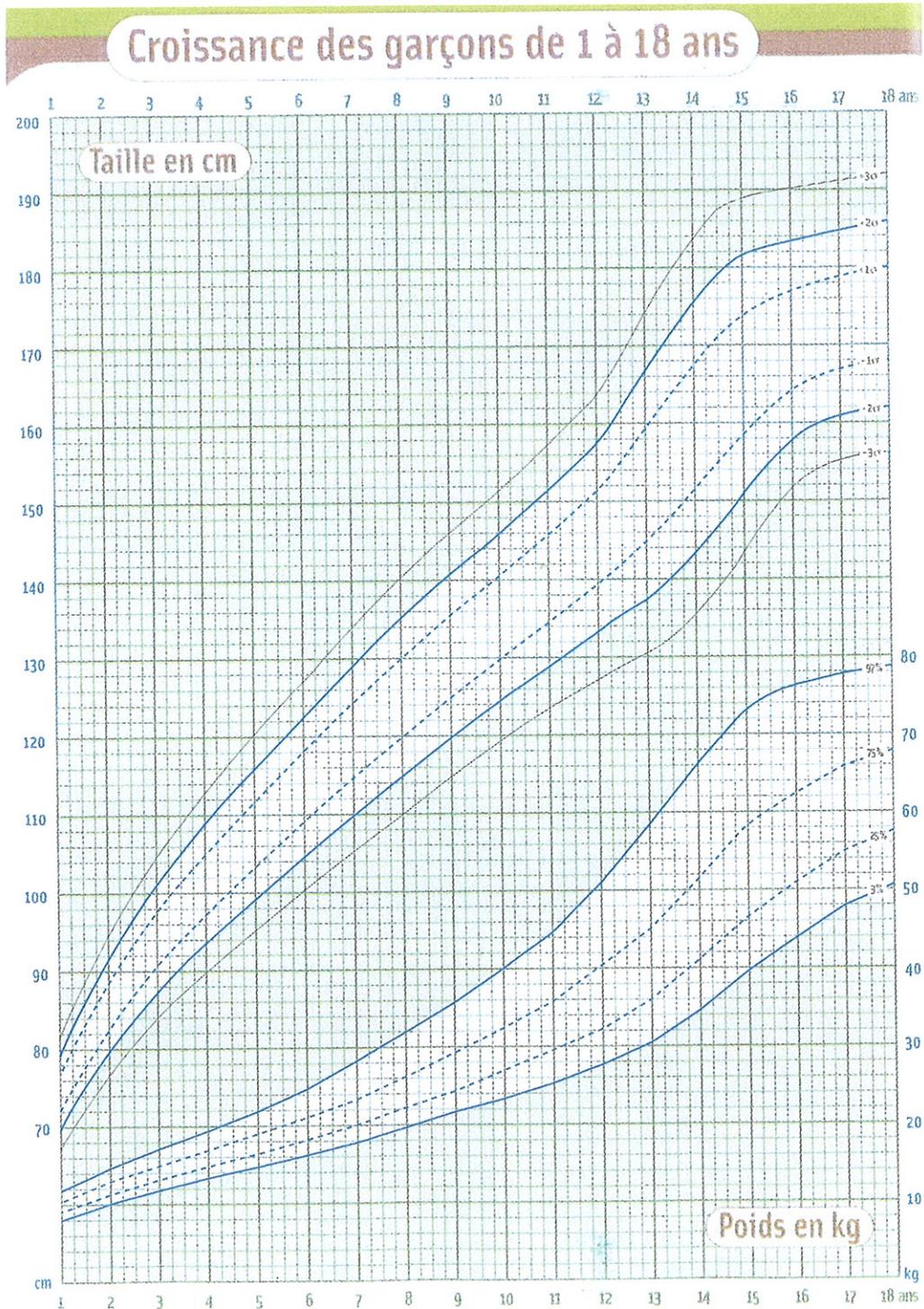
	1	2	3	4	5	MOYEN	DS	%CV
GRAND MO	276.7	274.8	280.1	274.1	277.7	276.7	2.15	0.78
LARGEUR	501	495	499	495	500	498	2.53	0.51
MOYEN MO	207.8	203.8	206.5	205.5	207.7	206.2	1.50	0.73
LARGEUR	431	427	432	430	433	431	2.06	0.48
PETIT MO	146.1	146.6	146.3	147.0	147.6	146.7	0.51	0.35
LARGEUR	363	362	362	362	363	362	0.49	0.14

Courbe débit-volume



Courbes de croissance des garçons

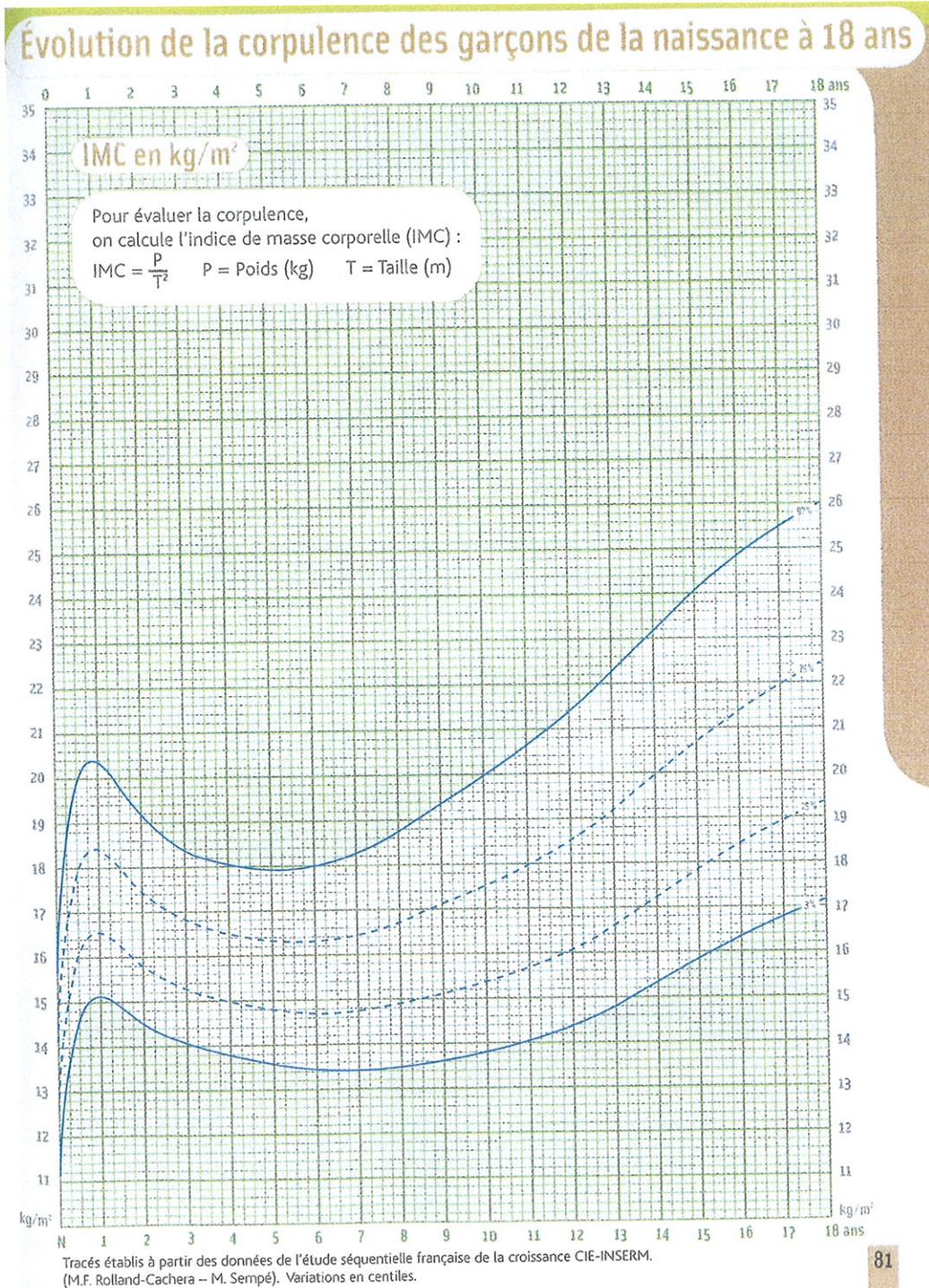
(D'après le carnet de santé français, révisé le 01/01/2006)



Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSEERM. (M. Sempé)
Variations en écarts-types (σ) [$1\sigma = 1\text{ DS}$] pour la taille, en centiles pour le poids

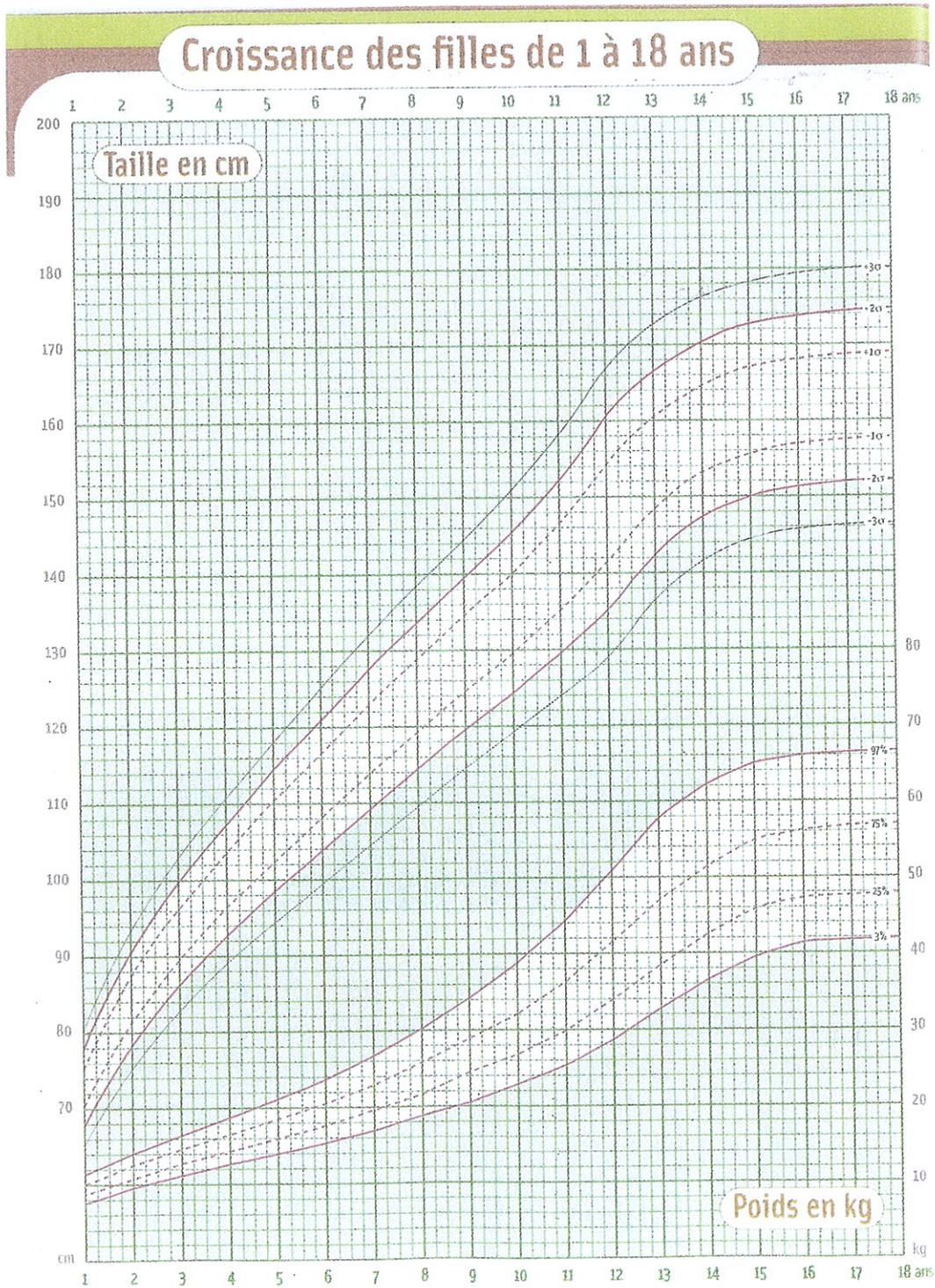
Courbes de corpulence des garçons

(D'après le carnet de santé français, révisé le 01/01/2006)



Courbes de croissance des filles

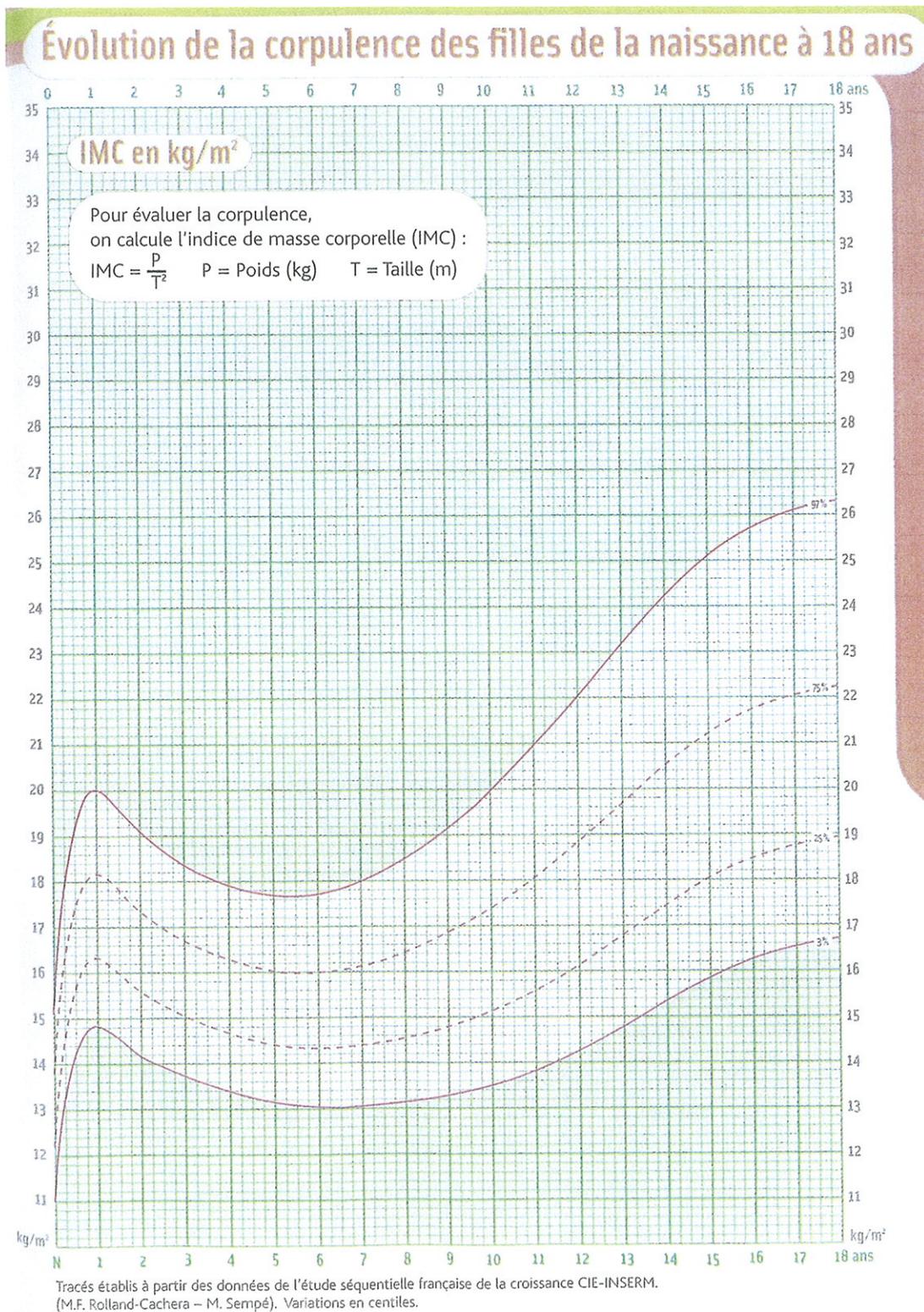
(D'après le carnet de santé français, révisé le 01/01/2006)



Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M. Sempé)
Variations en écarts-types (σ) [$1\sigma = 1\text{ DS}$] pour la taille, en centiles pour le poids

Courbes de corpulence des filles

(D'après le carnet de santé français, révisé le 01/01/2006)



Score de SHWACHMAN-KULCZYCKI

Activité générale	Examen clinique	Nutrition	Radiographie thoracique	Score
Normale. Joue Scolarité normale	Normale Ne tousse pas Auscultation pulmonaire normale Pouls et respiration normaux Statique normale	Poids et Taille au dessus du 25 ^{ème} percentile Selles normales Muscles, tonus musculaire normaux	Normale	25
Manque d'endurance Fatigué en fin de journée Scolarité correcte	Toux/expectoration rares avec nécessité d'éclaircir la voix Auscultation pulmonaire normale Emphysème minime Pouls et respiration normaux au repos Pas d'hippocratisme	Poids et Taille entre le 15 ^{ème} et le 20 ^{ème} percentile Selles un peu modifiées Muscles et tonus musculaires satisfaisants	Accentuation discrète de la trame broncho-vasculaire Emphysème débutant	20
A besoin de repos dans la journée quelquefois après l'effort Se fatigue facilement après un exercice Fréquentation scolaire diminuée	Toux occasionnelle, parfois au lever le matin FR légèrement augmentée Emphysème modéré Râles bronchiques rarement localisés Hippocratisme digital débutant	Poids et Taille au dessus du 3 ^{ème} percentile Selles anormales, volumineuses, bouseuses Distension abdominale discrète Hypotonie musculaire Amyotrophie	Emphysème modéré Atélectasie en bande Accentuation de la trame broncho- vasculaire	15
Etude à la maison Dyspnéique après une courte marche Repos très fréquent	Toux fréquente souvent productive Rétraction thoracique Râles bronchiques++ Hippocratisme digital++ ou +++	Poids et Taille au dessous du 3 ^{ème} percentile Selles malodorantes, mal liées, graisseuses Distension abdominale Amyotrophie Hypotonie musculaire marquée	Emphysème ++ Atélectasies étendues DDB diffuses +	10
Orthopnée Confiné au lit ou à la chaise	Quintes de toux sévères FR et FC augmentées avec souffles à l'auscultation Râles bronchiques+++ Signes d'IVD Hippocratisme digital++++	Hypotrophie majeure Abdomen distendu Prolapsus rectal Selles volumineuses, fréquentes, graisseuses, fétides	Distension majeure Atteinte diffuse Infections lobaires Atélectasies lobaires DDB++	5

Score de SHWACHMAN-KULCZYCKI

(suite)

Degré de sévérité et pronostic en fonction du score

Excellent	100 à 86
Bon	85 à 71
Moyen	70 à 56
Médiocre	55 à 41
Sévère	40 et moins

Légendes

IVD : Insuffisance ventriculaire droite

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

Accentuation TBV : Accentuation de la trame broncho-vasculaire

DDB : Dilatation des bronches

P et T : Poids et Taille

D'après Shwachman H, Kulczycki LL, Am J Dis Child, 1958, 96, 6-15.

Liste des illustrations

Page

<u>Figure 1</u> : Taux moyen de fractures vertébrales et costales, chez des adultes atteints de mucoviscidose	3
<u>Figure 2</u> : Aspect ultrastructural d'un ostéoclaste.....	13
<u>Figure 3</u> : Echanges calciques chez l'adulte en bilan net nul	28
<u>Figure 4</u> : Mécanisme de la régulation de la calcémie en cas d'hypercalcémie	30
<u>Figure 5</u> : Mécanisme de la régulation de la calcémie en cas d'hypocalcémie	31
<u>Figure 6</u> : Echanges de phosphore chez l'adulte en bilan net nul	32
<u>Figure 7</u> : Probabilité de fracture en fonction de l'âge et de la densité osseuse au col fémoral	46
<u>Figure 8</u> : Relation longueur d'onde-atténuation	55
<u>Figure 9</u> : Différents types de mutations du gène CFTR et leurs conséquences moléculaires	66
<u>Figure 10</u> : Organigramme du dépistage néo-natal.....	68
<u>Figure 11</u> : Nombre de patients adultes atteints de mucoviscidose aux Etats-Unis.....	69
<u>Figure 12</u> : Algorithme de suivi du taux sanguin de 25OH-D et d'adaptation du traitement.....	138
<u>Figure 13</u> : Dépistage et prise en charge des anomalies minérales osseuses dans la mucoviscidose.....	156

Liste des tableaux

Page

<u>Tableau 1</u> : Effets des facteurs systémiques et osseux sur le tissu osseux	15
<u>Tableau 2</u> : Doses effectives en absorptiométrie bi-photonique à rayon X.....	42
<u>Tableau 3</u> : Seuils de validité d'écart de mesure aux sites courants	44
<u>Tableau 4</u> : Explorations fonctionnelles respiratoires des adultes.....	92
<u>Tableau 5</u> : Dosages biologiques sanguins des adultes.....	93
<u>Tableau 6</u> : Anthropométrie et rations alimentaires des adultes.....	94
<u>Tableau 7</u> : Explorations fonctionnelles respiratoires des adolescents	96
<u>Tableau 8</u> : Dosages biologiques sanguins des adolescents	97
<u>Tableau 9</u> : Anthropométrie et rations alimentaires des adolescents	98
<u>Tableau 10</u> : DMO lombaires et fémorales des sujets étudiés et moyennes des témoins appariés par le sexe et le poids	101
<u>Tableau 11</u> : DMO lombaires et fémorales des sujets étudiés et moyennes des témoins appariés par le sexe et la taille	102
<u>Tableau 12</u> : Z-Scores de DMO lombaire, résultats d'EFR et corticoïdes par voie générale chez les adolescents	103
<u>Tableau 13</u> : CMO corps entier, Z-Scores de CMO corps entier, CMO en pourcentage de la valeur attendue selon Braillon, IMC et rations calciques quotidiennes chez les adolescents	103

<u>Tableau 14</u> : Z-scores de DMO lombaires, VEMS et DEMM 25-75 chez les adultes.....	104
<u>Tableau 15</u> : Z-Scores de DMO fémorales, masse maigre, poids et prise de corticoïdes par voie générale chez les adultes	105
<u>Tableau 16</u> : Z-Scores de DMO lombaire, DEM 25, DEM 50, DEM 75, DEMM 25-75 tous âges confondus	106
<u>Tableau 17</u> : Prévalence des anomalies ostéodensitométriques dans la mucoviscidose	118
<u>Tableau 18</u> : Valeurs ostéodensitométriques corrélées positivement au VEMS	128
<u>Tableau 19</u> : Pourcentage de patients présentant une hypovitaminose D biologique	135
<u>Tableau 20</u> : Valeurs ostéodensitométriques corrélées positivement à l'IMC	141
<u>Tableau 21</u> : Valeurs ostéodensitométriques corrélées positivement au poids	142

Bibliographie

- 1 Aris RM, Renner JB, Wnders AD et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: Sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med*, 1998, 128, 186-193.
- 2 Elkin SL, Fairney A, Burnett S et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectionnal study. *Osteoporosis Int*, 2001,12, 5, 366-72.
- 3 Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB et al. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr*, 2005 , 147, 3, 327-31.
- 4 Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW et al. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am J Dis Child*, 1979 , 133, 6, 632-5.
- 5 Yankaskas J, Marshall B, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*, 2004, 125, 1-39.
- 6 Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004 Annual Report. Bethesda, Maryland.
- 7 Benhamou CL. Diagnostic des maladies osseuses métaboliques. Laboratoires Roussel.
- 8 Malaval L, Chenu C, Delmas PD. Protéines de l'os. In: Kuntz D, Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 9 Boisvin G, Anderson HC. Mécanismes de la minéralisation osseuse et extra-osseuse. In: Kuntz D, Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.

- 10 De Vernejoul MC, Marie P. Remodelage osseux et cellules osseuses. In: Kuntz D, Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 11 Marie P, De Vernejoul MC. Facteurs systémiques et locaux du remodelage osseux. In: Kuntz D, Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 12 Abrams SA, Copeland KC, Gunn SK et al. Calcium absorption, bone mass accumulation, and kinetics increase during early ubertal development in girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 8, 5, 1805-1809.
- 13 Guaydier-Souquières G, Sabatier JP, Croissance et acquisition de la masse osseuse chez la jeune fille. *La Lettre du Rhumatologue*, 2001, 276.
- 14 Rizzoli R, Bonjour JP. Le pic de masse osseuse et la prévention de l'ostéoporose. *La Lettre du Rhumatologue*, 1998, 240, 21-23.
- 15 Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JP. Genetic aspects osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 1999, 11, 4, 294-300.
- 16 Bonjour JP. Delayed puberty and peak bone mass. *European Journal of Endocrinology*, 1998, 139, 257-259.
- 17 Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercice on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res*, 1995, 10, 5, 675-82.
- 18 Marcelli C. Diététique, acquistion et évolution de la masse osseuse. *Synoviale*, 1997, novembre, 12-14.

- 19 Booth SL, Broe KE, Gagnon DR et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77, 2, 512-516.
- 20 Mackelvie KJ, McKay HA, Khan KM et al. A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls. *J Pediatr*, 2001, 139, 4, 501-508.
- 21 Goulding A, Jones IE, Taylor RW et al. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr*, 2001, 139, 4, 509-515.
- 22 Nichols DL, Sanborn CF, Love AM. Resistance training and bone mineral density in adolescent females. *J Pediatr*, 2001, 139, 4, 473-475.
- 23 Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002, 16, 2, 349-367.
- 24 Houillier P, Blanchard A, Froissart M et al. Parathormone et parathyroid hormone-related protein: biosynthèse, régulation de la sécrétion, métabolisme, effets biologiques. In: Kuntz D, *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 25 Garabédian M. Vitamine D. In: Kuntz D, *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 26 Bracq S, Jullienne A, Moukhtar MS. Calcitonine. In: Kuntz D, *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 27 Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16 Suppl 3, 661-672.

- 28 Drueke TB, Lacour B. Autres hormones. In: Kuntz D, Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 29 Drueke TB, Lacour B. Homéostasie du calcium et du phosphore. In: Kuntz D, Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1996, 486p.
- 30 Braillon P. Techniques de mesure de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Radiodiagnostic-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 31-100-F-10, 2002, 13p.
- 31 Comité scientifique du G.R.I.O. Intérêt et indications cliniques des mesures de masse osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Rev Rhum 1994, 61, 69S-86S.
- 32 Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Evaluation de l'ostéodensitométrie, document de synthèse. Octobre 1991.
- 33 Roux C. Densitométrie osseuse. La Lettre du Rhumatologue, 1998, 240, 34-39.
- 34 Orcel P. Définition de l'ostéoporose et méthodes de mesure. Synoviale, Novembre 1997, 2-6.
- 35 Meunier PJ, Brantus JF, Chapurlat R et al. L'ostéoporose. Paris, Editions Masson, 2002, 215p.
- 36 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various site for prediction of hip fractures. Lancet, 1993, 1, 72-75.

- 37 Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fracture: a meta-analysis of women.[abstract]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15, S145. in Braillon P. Techniques de mesure de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle. *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Radiodiagnostic-Neuroradiologie-Appareil locomoteur*, 31-100-F-10, 2002, 13p.
- 38 Braillon PM, Berard J, Chatelain P et al. Dual energy x-ray absorptiometry assessment of the bone mineral content and body composition during growth. *J Radiol*, 2002, 83, 5, 627-633.
- 39 Tothill P, Avenell A. Anomalies in the measurement of changes in bone mineral density of the spine by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int*, 1998, 63, 2, 126-133.
- 40 Maynard LM, Guo SS, Chumlea WC et al. Total-body and regional bone mineral content and areal bone mineral density in children aged 8-18 y: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68, 1111-1117.
- 41 Mølgaard C, Thomsen BL, Prentice A et al. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child*, 1997, 76, 9-15.
- 42 Van der Sluis IM, De Ridder MAJ, Boot AM et al. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy X ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child*, 2002, 87, 341-347.
- 43 Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. La densitométrie osseuse. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2005, 307p.

- 44 Glastre C, Braillon P, David L et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlation with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70, 5, 1330-1333
- 45 Bezakova E, Collins PJ, Beddoe AH. Absorbed dose measurements in dual energy X-ray absorptiometry. *The British Journal of Radiology*, 1997, 70, 172-179
- 46 Laskey MA, Flaxman ME, Barber RW et al. Comparative performance *in vitro* and *in vivo* of Lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual energy X-Ray absorptiometers. *Br J Radiol*, 1991, 64, 1023-1029.
- 47 Spencer D, Kang C, Perks C. Monte Carlo calculations of radiation dose to patients from DXA. In: Ring EFJ, Elvins DM, Bhalla AK. *Current Research in Osteoporosis and Bone Mineral Measurement*. London: British Institute of Radiology, 1994, 69.
- 48 Pye DW, Hannan WJ, Hesp R. Effective dose equivalent in dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol*, 1990, 63, 149.
- 49 Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporosis Int*, 1992, 2, 82-87.
- 50 Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int*, 1994, 4, 11-15.
- 51 Bonnin A, Broussouloux C, Convard JP. *Ethique et imagerie médicale*. Paris : Editions Masson, 1998, 10.

- 52 Roche Diagnostics. Documentation des appareils Modular Analytics P et Roche/Hitachi 912. <http://www.rochediagnostics.fr> (page consultée en Décembre 2003).
- 53 Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*, 2001, 12, 989-995.
- 54 Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*, 1993, 8, 10, 1227-1233.
- 55 Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*, 1998, 13, 12, 1915-1923.
- 56 The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res*, 2002, 17, 12, 2214-2221.
- 57 de Laet CE, van der Klift M, Hofman A et al. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res*, 2002, 17, 12, 2231-2236.
- 58 Melteon LJ 3rd, Orwoll ES, Wasnich D. Does bone density predict fractures comparably in men and women ? *Osteoporos Int*, 2001, 12, 707-709.
- 59 Ma D, Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 4, 1486-1491.
- 60 Goulding A, Cannan R, Williams SM et al. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998, 13, 1, 143-148.

- 61 Tohill P, Hannan WJ. Comparisons between Hologic QDR 1000W, QDR 4500A, and Lunar Expert dual-energy X-ray absorptiometry scanners used for measuring total body bone and soft tissue. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 904, 63-71.
- 62 Tohill P, Hannan WJ, Wilkinson S. Comparisons between a pencil beam and two fan beam dual energy X-ray absorptiometers used for measuring total body bone and soft tissue. *Br J Radiol*, 2001, 74, 878,166-176.
- 63 Kolta S, Ravaud P, Fechtenbaum J et al. Follow-up of individual patients on two DXA scanners of the same manufacturer. *Osteoporos Int*, 2000 , 11, 8, 709-713.
- 64 Genant HK, Grampp S, Gluer CC et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res*, 1994, 9, 10, 1503-1514.
- 65 Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (G.R.I.O.). <http://www.grio.org/index.php> (pages consultées en mars 2007).
- 66 Lu Y, Fuerst T, Hui S et al. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos Int*, 2001, 12, 6, 438-444.
- 67 Hui SL, Gao S, Zhou XH et al. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. *J Bone Miner Res*, 1997, 12, 9, 1463-1470.
- 68 Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR. Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. *Osteoporos Int*, 1996, 6, 6, 432-436.

- 69 Braillon PM. Quantitative computed tomography precision and accuracy for long-term follow-up bone mineral density measurements. A five-year in vitro assessment. *J Clin Densitom*, 2002, 5. in Braillon P. Techniques de mesure de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Radiodiagnostic-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 31-100-F-10, 2002, 13p.
- 70 Rouet-Quennesson E. Comparaison entre ultrasons et absorptiométrie biphotonique à rayons X chez 86 femmes âgées de 50 à 74 ans, thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Limoges, 27 mai 2002, 133p.
- 71 Lappe JM, Stegman M, Davies KM et al. A prospective study of quantitative ultrasound in children and adolescents. *J Clin Densitom*, 2000, 3, 2, 167-175.
- 72 Lequin MH, van Rijn RR, Robben SG et al. Quantitative tibial ultrasonometry versus radiographic phalangeal absorptiometry in a Caucasian pediatric population. *Calcif Tissue Int*, 2001, Jun, 68, 6, 323-329.
- 73 Jaworski M, Lebiedowski M, Lorenc RS et al. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int*, 1995, 56, 5, 368-371.
- 74 Cioffi M, Molinari AM, Gazzero P et al. Serum osteocalcin in 1634 healthy children. *Clinical Chemistry*, 1997, 43, 543-545.
- 75 Garnero P, Hausher E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict the risk of hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*, 1996, 11, 1531-1538. in Garnero P, Delmas PD. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux pour l'évaluation de l'ostéoporose. *La Lettre du Rhumatologue*, 1998, 240, 42-44.

- 76 Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: the Rotterdam study. *Br Med J*, 1996, 312, 482-483. in Garnero P, Delmas PD. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux pour l'évaluation de l'ostéoporose. *La Lettre du Rhumatologue*, 1998, 240, 42-44.
- 77 Garnero P, Delmas PD. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux pour l'évaluation de l'ostéoporose. *La Lettre du Rhumatologue*, 1998, 240, 42-44.
- 78 Chapurlat R, Delmas P, Arnaud J. L'ostéoporose. Paris : John Libbey Eurotext, 2003.
- 79 Kanbur NO, Derman O, Sen TA et al. Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty. *Int J Adolesc Med Health*, 2002, 14, 3, 235-244.
- 80 Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res*, 2003, 18, 6, 1051-1056.
- 81 Farriaux J.-P. La mucoviscidose: une maladie toujours d'actualité. *Le Concours Médical*, 126, 15, 835-845.
- 82 Costes B, Girodon-Boulandet E, Pagesy P et al. La génétique. In: Navarro J, Bellon G, La mucoviscidose de la théorie à la pratique. Paris: Editions espaces 34, 2001, 311p.
- 83 Maddock J, Caldwell E, Geer C et al. Comparison of nutritional status and FEV1 data: progress from 1989 to 1999. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.

- 84 Reix P, Doring G, Bellon G. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire. In: Navarro J, Bellon G, La mucoviscidose de la théorie à la pratique. Paris: Editions espaces 34, 2001, 311p.
- 85 Chinet T, Blouquit S. Génétique et biologie cellulaire de la mucoviscidose. La Revue du Praticien, 2003, 53, 130-134.
- 86 Bienvenu T. La mucoviscidose: les relations entre le génotype et le phénotype. In: Résumés, 6ème S.A.3.P. "La Mucoviscidose", Juin 2002.
- 87 Roussey M, Deneuille E, Dabadie A. Circonstances diagnostic et dépistage néonatal de la mucoviscidose. La Revue du Praticien, 2003, 53, 135-140.
- 88 Reix P, Bellon G. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose et leur prise en charge. In: Navarro J, Bellon G, La mucoviscidose de la théorie à la pratique. Paris: Editions espaces 34, 2001, 311p.
- 89 Munck A, Bingen E. Surinfections bronchiques dans la mucoviscidose. La Revue du Praticien, 2003, 53, 145-150.
- 90 Derelle J. Inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose. La Revue du Praticien, 2003, 53, 141-144.
- 91 Haloun A, Despins P. Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose. La Revue du Praticien, 2003, 53, 167-170.
- 92 Turck D, Michaud L, Wizla-Derambure N. Atteintes digestives dans la mucoviscidose et prise en charge nutritionnelle. La Revue du Praticien, 2003, 53, 151-157.
- 93 Hubert D. Mucoviscidose de l'adulte. La Revue du Praticien, 2003, 53, 158-162.

- 94 Clément A, Tamalet A, Fauroux B et al. Thérapie protéique dans la mucoviscidose. *La Revue du Praticien*, 2003, 53, 163-166.
- 95 Sockrider MM, Swank PR, Seilheimer DK et al. Measuring clinical status in cystic fibrosis: internal validity and reliability of a modified NIH score. *Pediatr Pulmonol*, 1994, 17, 2, 86-96.
- 96 Stephenson A, Jamal S, Dowdell T et al. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest*, 2006, 130, 539-544.
- 97 Van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 243 (suppl), 59-64.
- 98 Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2002, 51, 5, 654-658.
- 99 Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*, 2002, 1, 156, 1, 1-10.
- 100 Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*, 2000, 21, 133, 10, 828-830.
- 101 Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 1888-1896.
- 102 Conway SP, Morton AM, Oldroyd B et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*, 2000, 55, 798-804.

- 103 Flohr F, Lutz A, App EM et al. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146, 4, 531-536.
- 104 Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*, 2004, 59, 149-155.
- 105 Haworth CS, Selby PL, Webb AK et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 1999, 54, 11, 961-967.
- 106 King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos TC et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: Delta F508 mutation is an independant risk factor. *Eur Respir J*, 2005, 25, 1, 54-61.
- 107 Laursen EM, Mølgaard C, Michaelsen KF et al. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 1999, 81, 235-240.
- 108 Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK et al. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 2001, 84, 363-368.
- 109 Salamoni F, Roulet M, Gudinchet F et al. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child*, 1996, 74, 314-318.
- 110 Sood M, Hambleton G, Super M et al. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 2001, 84, 516-520.
- 111 Zemel B, Schall J, Herskovitz R et al. Correlates of bone mineralization in children, adolescents and young adults with CF: preliminary findings of the CF bone health study. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conférence.

- 112 Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 2004, 114, 2, 435-442.
- 113 Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 27, 2, 80-84.
- 114 Conférence de consensus sur la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose: observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. A.N.A.E.S., 2002
- 115 Robert JJ, Ginies JL, Huet F. Diabète, ostéoporose, manifestations articulaires. *Arch Pediatr*, 2001, 8, 5, 894-900.
- 116 Haworth CS, Webb AK, Elkin SL et al. Cystic fibrosis related low bone density. *Arch Dis Child*, 2000, 83, 369.
- 117 Haworth CS, Kevin Webb A, Egan JJ et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*, 2000, 118, 434-439.
- 118 Elkin SL, Vedi S, Bord S et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies in adults with cystic fibrosis. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 119 Elkin SL, Vedi S, Bord S et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 1, 166, 11, 1470-1474.
- 120 Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur Respir J*, 2005, 25, 9-11.
- 121 Shane E et al. *Am J Med*, 1996, 101, 262-269.

- 122 Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI et al. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 1998, 113, 295-300.
- 123 Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax*, 2006, 61, 146-154.
- 124 Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*, 2002, 15, 165, 4, 495-500.
- 125 Aris et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporosis Int*, 2002, 13, 151-157.
- 126 Bhudhikanok GS et al. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatr*, 1996, 97, 1, 103-111.
- 127 McKenzie RJ. *Rheumatolol*, 2000, 27, 2222-2226.
- 128 King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos TC et al. Factors associated with reduced bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 129 Haworth CS, Selby PL, Webb AK et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 2004, 59, 7, 613-617.
- 130 Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W et al. Effects of montelukast treatment on clinical and inflammatory variables in patients with cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 95, 4, 372-80.

- 131 Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics*, 2005, 115, 1325-1331.
- 132 Shaw N, Bedford C, Heaf D et al. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med*, 1995, 99, 690-691.
- 133 Aris RM. Pathogenesis of CF bone disease. Symposium session summaries, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 134 Boyle MP, Noschese ML, Watts SL et al. Prevalence of 25-OH D deficiency in adults with CF and effect of high dose ergocalciferol supplementation. *Ped Pulmolol*, 2003, 25(suppl), 350.
- 135 Joseph PM. Screening for CF bone disease. Symposium session summaries, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 136 Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pul Med*, 2004, 10, 6, 524-530.
- 137 Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35, 246-259.
- 138 Enfissi L, Bianchi ML, Galbiati E et al. Osteoporosis in CF: calcifediol therapy increases bone mineral density. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 139 Brown SA, Ontjes DA, Lester GE. Short-term calcitriol administration improves calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int*, 2003, 14, 5, 445-449.

- 140 Brown SA, Ontjes DA, Lester GE et al. Oral calcitriol improves calcium balance in CF adults while IM ergocalciferol does not. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 141 Schulze KJ, O'Brien KO, Rosenstein BJ et al. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 142 Ellis KJ et al. Body composition of a young, multiethnic, male population. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66, 1323-1331.
- 143 Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*, 2006, 165, 540-545.
- 144 Hardin DS. The prevalence and clinical manifestations of bone disease in CF. Symposium session summaries, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 145 Buntain HM, Greer RM, Batch J et al. The effects of puberty on bone mineral accrual in cystic fibrosis. Poster abstract, 2002 Cystic Fibrosis Conference.
- 146 Patel L, Dixon M, David TJ. Growth and growth charts in cystic fibrosis. *J R Soc Med*, 2003, 96(Suppl. 43), 35-41.
- 147 Tounian P. What strategy for maintaining optimal nutrition? How and when to evaluate nutritional state in children with cystic. *Arch Pediatr*, 2003, 10 (Suppl 3), 431s-436s.
- 148 Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int*, 1999, 10, 2, 102-108.
- 149 Aris RM, Stephens A, Ontjes D et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with CF. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 1674-1678.

- 150 Ionescu AA, Nixon LS, Evans W et al. Bone density, body composition and inflammatory status in CF. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 789-794.
- 151 Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Whitehead A. A pilot study of zafirlukast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2003, 2, 1, 25-28.
- 152 Aris RM, Lester GE, Renner JB et al. Efficacy of Pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 941-946.
- 153 Aris RM, Lester GE, Caminiti M et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169, 77-82.
- 154 Van Coeverden SC, Netelenbos JC, de Ridder CM et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol*, 2002, 57, 1, 107-116.

Table des matières

Introduction.....	1
1 ^{ère} partie : Généralités sur le tissu osseux et sur la mucoviscidose	5
<i>Le tissu osseux</i>	6
I. Description du tissu osseux :	7
A. Composition :	7
a) La phase organique	7
1. Le collagène	7
2. Les aminopolysaccharides (glycosaminoglycanes).....	8
3. Autres protéines.....	8
4. Autres éléments.....	9
b) La phase minérale	9
B. Organisation	9
a) Principe d'organisation	9
1. L'os cortical	10
2. L'os trabéculaire	10
b) Les cellules osseuses	11
1. Les ostéoblastes	11
2. Ostéocytes et cellules bordantes	12
3. Les ostéoclastes.....	12
c) Le remodelage osseux	13
C. Evolution de la masse osseuse	15
II. Métabolisme phosphocalcique	19
A. Facteurs régulateurs	19
a) PTH et PTHrP	19
1- Définition	19
2- Régulation de la sécrétion	20

3- Effets de la PTH :	21
4- Parathyroid hormone-related protein (PTHrP)	21
b) Vitamine D.....	23
c) Calcitonine	25
d) Estrogènes, progestatifs, androgènes	25
e) Glucocorticoïdes	26
f) Hormones thyroïdiennes.....	27
g) Hormone de croissance	27
B. Physiologie calcique.....	27
a) Répartition du calcium dans l'organisme :.....	27
b) Homéostasie calcique :	28
C. Physiologie du phosphore	31
a) Répartition du phosphore dans l'organisme.....	31
b) Homéostasie du phosphore.....	32
 III. Moyens d'étude.....	 33
A. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA)	34
a) Principe	35
b) Sites et types de mesures, expression des résultats	35
1. Chez l'adulte.....	35
2. Chez l'enfant	39
c) Irradiation	41
d) Performances	43
1.Précision	43
2.Reproductibilité.....	43
e) DEXA et fractures.....	44
f) Biais et limites	48
1.Artefacts.....	48
2.Différences entre appareils.....	49
3.Echantillonnage des valeurs de référence	51
4.Structure osseuse.....	51

B. La tomодensitométrie quantitative numérisée (Q.C.T.)...	52
C. L'ultrasonographie quantitative (Q.U.S.)	53
a) Principe	53
b) Mesures recueillies	54
1. Vitesse de propagation.....	54
2. Atténuation de fréquence (B.U.A.).....	54
c) Validité des mesures.....	55
d) En pratique	56
D. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux.....	57
a) Les marqueurs de la synthèse osseuse	57
1. Phosphatases alcalines	57
2. Ostéocalcine.....	57
3. Les peptides d'extension du procollagène de type I.....	58
b) Les marqueurs de la résorption osseuse.....	59
1. Calciurie	59
2. Hydroxyprolinurie.....	59
3. Hydroxylysine	59
4. Phosphatase acide plasmaticque résistante à l'acide tartrique	59
5. Molécules de pontage du collagène et leurs dérivés peptidiques	60
c) Stratégies d'utilisation	61
1. Chez l'enfant.....	61
2. Chez l'adulte.....	61

<i>La mucoviscidose.....</i>	63
I. Biologie moléculaire et génétique	64
A. Biologie moléculaire	64
B. Génétique	65
II. Diagnostic	67
III. Pronostic	68

IV. Principaux signes cliniques	70
A. Atteinte respiratoire	70
a) Physio-pathologie	70
b) Signes cliniques et paracliniques	72
c) Traitement	75
1. La prévention de la stase bronchique.....	75
2. La prévention des infections.....	77
3. Le dépistage et le traitement précoce des surinfections.....	78
4. Les traitements inflammatoires et bronchodilatateurs.....	78
5. Assistance respiratoire.....	79
6. Chirurgie.....	79
B. Atteinte digestive.....	80
a) Insuffisance pancréatique exocrine	80
b) Atteinte hépato-biliaire	81
c) Atteinte gastro-intestinale	81
C. Autres atteintes	82
V. Traitements spécifiques de la mucoviscidose.....	83

2^{ème} partie : Etude du tissu osseux chez des patients limousins atteints de mucoviscidose.....	85
I. Buts de l'étude.....	86
II. Méthode	86
III. Description de la population étudiée	91
A. Adultes	91
a) Explorations fonctionnelles respiratoires	92
b) Biologie	93
c) Anthropométrie et alimentation.....	94
d) Thérapeutiques	95

B. Adolescents	95
a) Explorations fonctionnelles respiratoires	96
b) Biologie	97
c) Anthropométrie et alimentation.....	98
d) Thérapeutiques	99
IV. Résultats	99
A. Adolescents	99
a) Ostéodensitométrie	99
b) Corrélations	102
B. Adultes	103
a) Ostéodensitométrie	103
b) Corrélations	104
C. Adolescents et adultes réunis.....	105
V. Commentaires des résultats	106
A. Résultats d'EFR.....	106
B. Résultats biologiques	106
C. Anthropométrie et alimentation.....	107
D. Thérapeutiques	107
E. Corrélations.....	108
VI. Limites.....	109

3 ^{ème} partie : Discussion.....	113
I. Fractures	114
II. DEXA.....	117
III. L'atteinte pulmonaire et ses traitements	127
IV. Vitamine D.....	133
V. Alimentation et statut nutritionnel	139
VI. Endocrinologie	145
VII. Inflammation chronique et infection.....	147
VIII. Activité physique.....	150
IX. Génotype	152
X. Sexe	153
XI. Traitements spécifiques au tissu osseux.....	153
 Conclusion.....	 158
 Annexes.....	 161
 Liste des illustrations.....	 178
 Liste des tableaux.....	 179
 Bibliographie.....	 181
 Table des matières.....	 200

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 180

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PERRUCHET (Jocelyn).- Le tissu osseux dans la mucoviscidose : étude des résultats d'ostéodensitométrie et des facteurs corrélés chez 16 patients limousins, revue de la littérature et conséquences sur la prise charge. 206 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (thèse : Med. Limoges ; 2007).

Résumé :

Avec l'augmentation importante de l'espérance de vie dans la mucoviscidose, la gestion du capital osseux acquiert de l'importance. L'incidence des fractures n'est pas précisément connue dans la mucoviscidose mais semble être nettement supérieure à celle de la population générale, au moins pour les adultes. A défaut de pouvoir considérer les fractures, notre étude a porté sur les résultats d'ostéodensitométrie de 2003 chez 8 adolescents et 8 adultes. Des anomalies de la densité osseuse ont été retrouvées chez environ 1/3 des patients, avec une atteinte plus importante chez les adultes et en lombaire. Les résultats d'ostéodensitométrie sont statiquement liés : à la corticothérapie par voie générale et à la ration calcique quotidienne chez les adolescents ; au VEMS, au DEMM 25-75 et à la corticothérapie par voie générale chez les adultes ; aux DEM 25, DEM 50 et DEMM 25-75 en considérant les résultats tous âges confondus. Ces résultats sont en encore avec ceux de la littérature, dans laquelle on retrouve aussi des corrélations avec l'IMC, le niveau inflammatoire et l'activité physique. La prévalence des anomalies ostéodensitométriques justifie une surveillance régulière par ostéodensitométrie selon une fréquence adaptée au risque de fracture, une prévention (limitation de la corticothérapie par voie générale ; supplémentation en calcium, vitamine D et K ; maintien d'un bon statut nutritionnel ; traitement agressif des infections broncho-pulmonaires ; activité physique avec exposition solaire), et éventuellement un traitement spécifique par diphosphonates chez l'adulte.

Discipline : Médecine

Mots clés :

- Mucoviscidose
- Tissu osseux
- Ostéodensitométrie

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE
2 RUE DU DOCTEUR MARCLAND
87025 LIMOGES CEDEX