

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

### **Quel intérêt de l'évaluation de la morphologie vertébrale par absorptiométrie biphotonique (VFA) pour la prise en charge des patients à l'introduction d'une corticothérapie ? A partir de 80 patients**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 Septembre 2014

Par

**Emilie SAULE**

Née le 09 Octobre 1985, à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur Richard TREVES .....Président  
Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE ..... Juge  
Monsieur le Docteur Achille TCHALLA ..... Juge  
Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE ..... Juge  
Monsieur le Docteur Guillaume GONDRAN ..... Membre invité  
Madame le Docteur Christine BONNET ..... Directrice de thèse



# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

### **Quel intérêt de l'évaluation de la morphologie vertébrale par absorptiométrie biphotonique (VFA) pour la prise en charge des patients à l'introduction d'une corticothérapie ? A partir de 80 patients**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 Septembre 2014

Par

**Emilie SAULE**

Née le 09 Octobre 1985, à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur Richard TREVES .....Président  
Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE ..... Juge  
Monsieur le Docteur Achille TCHALLA ..... Juge  
Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE ..... Juge  
Monsieur le Docteur Guillaume GONDRAN ..... Membre invité  
Madame le Docteur Christine BONNET ..... Directrice de thèse

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des  
DEDICACES

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ABOYANS</b> Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY</b> Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENERELOGIE Responsable de service
<b>BERTIN</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE</b> Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service

<b>ESSIG</b> Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEUILLARD</b> Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
<b>FUNALOT</b> Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR</b> Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE

<b>MABIT</b> Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET</b> Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE</b> Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY</b> Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOUNAYER</b> Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
<b>PARAF</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur

<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ</b> Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service



**YARDIN** Catherine

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
Responsable de service

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

Professeur des Universités  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène

Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**DURAND** Karine

Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine

Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
ANATOMIE

**ESCLAIRE** Françoise

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**LE GUYADER** Alexandre

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

**LIA-BALDINI** Anne-Sophie

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARIN** Benoît

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

**MOUNIER** Marcelle

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE

**PICARD** Nicolas

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**TERRO** Faraj

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

**BUISSON** Jean-Gabriel

Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

**DUMOITIER** Nathalie

Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

**MENARD** Dominique

Maître de Conférences associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES**

**BARRAUD** Olivier

Maître de Conférences associé des Universités  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## **PROFESSEURS EMERITES**

**BONNETBLANC** Jean-Marie

Professeur des Universités Emérite

**VIDAL** Elisabeth

Professeur des Universités Emérite

# Remerciements

**Au Président du jury,**

**Monsieur le Professeur TREVES Richard,**  
PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER  
RHUMATOLOGIE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Votre enseignement et le partage de votre savoir tout au long de l'internat resteront des moments privilégiés de formation. Votre ténacité et votre détermination à nous faire progresser sont un gage de votre valeur de pédagogue et de mentor.

Veillez accepter, en cette circonstance l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

**A mes juges,**

**Madame le Professeur VERGNE-SALLE Pascale,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER  
THERAPEUTIQUE

Je tiens à vous remercier pour l'aide que vous m'avez apportée tout au long de l'internat.

Je vous serai toujours reconnaissante de m'avoir guidée dans la réalisation du mémoire et des publications. Votre rigueur et vos différentes implications professionnelles sont pour moi des exemples à suivre.

Je vous remercie de l'intérêt que vous porterez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

**Monsieur le Professeur SALLE Jean-Yves,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER  
MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION  
Responsable de service

Merci de m'avoir accueillie en début d'internat. J'ai apprécié mon semestre dans votre service.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur TCHALLA Achille,**

MAITRE DE CONFERENCE des UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER  
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

Sans toi, cette thèse n'aurait pas eu ses conclusions. Je te remercie d'avoir su me guider et me rassurer tout au long de ce travail et ce, malgré les kilomètres ! Je te serai toujours reconnaissante d'avoir pris le temps pour les statistiques de cette étude. J'ai apprécié travailler avec toi et j'espère que nous aurons d'autres occasions de collaborer.

Je te remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

**Monsieur le Docteur GONDRAN Guillaume,**

PRATICIEN HOSPITALIER

MEDECINE INTERNE A

J'ai énormément appris lors de mon semestre en Médecine Interne A, et ce grâce à ta pédagogie. J'espère avoir la même rigueur professionnelle que celle dont tu fais preuve au quotidien.

Je te remercie d'avoir accepté d'assister à cette thèse et je remercie le service de médecine interne A pour m'avoir adressé une grande partie des patients ayant contribué à ce travail.

**A ma directrice de thèse,**

**Madame le Docteur BONNET Christine,**

PRATICIEN HOSPITALIER

RHUMATOLOGIE

Sans vous, cette étude n'aurait pas eu lieu. Vous m'avez permis de travailler à vos côtés sur un sujet qui me passionne depuis le début de l'internat. Grâce à vous, j'ai fait mes premiers pas dans la recherche clinique.

Je vous remercie également de m'avoir soutenue et encouragée dans mes projets futurs.

Veillez accepter en cette circonstance l'expression de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur BERTIN Philippe,**  
PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER  
THERAPEUTIQUE  
Responsable de service de RHUMATOLOGIE

Ma voie vers la Rhumatologie s'est dessinée pendant l'externat, grâce à mon stage dans votre service. Puis l'internat s'est ouvert à moi et je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez délivré pendant ces quatre années, dont je ne garderai que de bons souvenirs. Grâce à votre confiance, j'ai participé activement à des congrès et je vous en suis reconnaissante.

Que cette thèse soit l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur FECHTENBAUM Jacques,**  
PRATICIEN HOSPITALIER  
Centre d'évaluation des maladies osseuses - Hôpital Cochin PARIS

Merci de m'avoir consacré du temps pour partager la technique de l'évaluation des fractures vertébrales par absorptiométrie biphotonique que vous connaissez si bien.  
Vous avez très gentiment proposé de réaliser la double lecture des VFA, ce qui a permis de solidifier cette thèse.

Veuillez accepter en cette circonstance, l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

**Monsieur le Docteur LAMBERT DE CURSAY Grégoire,**  
PRATICIEN HOSPITALIER  
RHUMATOLOGIE BRIVE LA GAILLARDE

Merci de m'avoir pris sous votre aile lors de mon premier semestre d'internat. Grâce à vous j'ai fait mes premiers pas en tant que rhumatologue, j'ai apprivoisé les infiltrations, et dompté l'ostéodensitométrie !

Merci de m'avoir fait découvrir et aimer notre spécialité.

## **A tout le service de Rhumatologie,**

### **A Carine, Adeline, Delphine, et à Marie-Jeanne TRICARD,**

Merci de votre disponibilité pour répondre à mes nombreuses questions d'ordre rhumatologique et pour vos conseils toujours avisés.

### **Au Docteur Chantal WOOD,**

Merci pour votre dynamisme et le partage de vos connaissances.

### **A Aurélie,**

Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton écoute. Avec toi j'ai apprécié les consultations et les gestes sous échographie. Ton professionnalisme, ton écoute auprès des patients et ton humeur toujours enjouée sont pour moi un exemple.

### **A Jean-Christophe,**

Pour nos visites « mariage ».

### **A Charlotte,**

A tes contres visites « épicées ».

### **A Isabelle Négrier et Marie Duclos,**

Merci de votre confiance dans les premiers remplacements. La sérénité au sein de votre cabinet, la diversité de votre pratique et votre amitié sont pour moi un modèle de collaboration.

### **A Corine Trapy,**

Merci pour ton soutien lors de la finalisation du mémoire !



## **A mes deux compères et super co-internes :**

Nous y sommes les filles ! J'ai apprécié travailler avec vous, et ce dernier semestre a été très agréable malgré la pression de la thèse (entre autres !).

### **A Elodie « H »,**

Merci pour ces moments de rire et de complicité, une amitié est née, je te souhaite bonne continuation, et je suis certaine que tout ira bien. J'en profite pour saluer ta petite famille et ton homme qui se décidera je l'espère à te passer la bague au doigt...

### **A Emilie « R »,**

Nous avons débuté ensemble, je suis ravie d'avoir fait ces trajets Limoges-Toulouse en ta compagnie. Une voie s'est ouverte à toi et j'espère de tout cœur qu'elle répondra à tes attentes.

## **A tout le personnel de l'aile C, de l'aile D, de la consultation, de la douleur et de l'HDJ (actuel et passé...), à nos kinésithérapeutes,**

Malgré le travail, il y a toujours des moments de rire et de partage. J'ai apprécié travailler avec vous.

Merci pour ces jolis souvenirs.

### **Aux secrétaires,**

Avec qui nous partageons plus que des « cassettes ».

## **A mes anciens co-internes et co-externes,**

Merci pour ces moments partagés.

## **Aux différentes équipes rencontrées pendant ces quatre années :**

A la disponibilité et à l'aide du service de **Rhumatologie de Brive**,

A la gentillesse et la diversité du service de **Médecine Physique et Réadaptation**,

A l'écoute et la compétence du service de **Médecine Interne B**,

A la rigueur et aux bons conseils du service de **Médecine Interne A**,

## **A Pierre,**

Merci pour ton amour, ton soutien, ta patience, et la compréhension dont tu fais preuve depuis bientôt 9 ans. Tu as toujours été à mes côtés dans les bons et les « mauvais » moments de mes études. Tu sais m'épauler et me redonner le sourire dans toutes les situations.

Etre devenue ta femme est le plus beau des cadeaux. J'ai hâte de démarrer cette nouvelle vie avec toi.

AnCh.

## **A mes parents,**

Merci pour votre amour et votre soutien pendant ces onze longues années (et même depuis bientôt 29 ans !). De l'inscription à la fac en passant par le concours de P1, puis le concours de l'internat. Merci de m'avoir donné les moyens de faire le métier dont je rêvais depuis les premières diffusions de la série « Urgences ». Je vous en serai éternellement reconnaissante. Vous avez toujours cru en moi, je ne pouvais rêver mieux.

## **A ma « Sister-Sister », à Théo, à Philippe, A mon frère, A Estelle,**

Merci de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi. Juliette, Pierre-Henri, je suis très fière d'être votre sœur. Vous comptez énormément pour moi.

Théo, je t'ai aimé dès le premier jour où j'ai su que tu allais arriver. Je serai toujours là pour toi.

Philippe, Estelle, vous êtes mes pièces rapportées préférées. Je vous fais confiance pour veiller sur vos moitiés.

## **A la mémoire de mon grand-père,**

Tu aurais été au premier rang pour assister à ma thèse. Je sais que tu es fier et que tu jetteras un œil sur moi lorsque je prononcerai le serment d'Hippocrate.

Je garderai toujours dans mon cœur les souvenirs de ces bons moments passés avec toi.

## **A ma grand-mère,**

Ce qu'on a pu rire quand on était en vacances chez toi ! Tu as toujours écouté ce qu'on avait à dire et su nous conseiller. Merci pour ces bons moments passés ensemble.

## **Bref, à toute ma famille,**

Merci de votre soutien. Je vous aime fort.

## **A mes beaux-parents, à ma belle-famille,**

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre famille. Vous m'avez toujours soutenu pendant les moments de révisions et je vous en remercie.

## **A Fanie,**

Je suis fière d'être ta marraine. J'espère dans les prochains mois avoir l'occasion de profiter davantage de toi.

## **A mes amis de longues dates,**

## **A celles rencontrées dans la cours de l'école,**

## **A Angélique,**

Avec toi, j'ai partagé tellement de moments forts. Depuis le primaire jusqu'à aujourd'hui, tu es présente dans tous les moments importants de ma vie et même les autres. Même si les années passent, notre amitié n'a pas pris une ride ni un seul cheveu blanc (tout comme nous d'ailleurs !). Je t'admire pour le courage dont tu as fait preuve pour réaliser ton rêve.

## **A Marie,**

Tu es une des femmes les plus fortes que je connaisse et une des plus rigolotes aussi. J'ai adoré nos soirées passées ensemble, nos rires. J'espère que ta nouvelle vie répondra à toutes tes attentes. J'embrasse ta petite famille.

**Je vous aime les copines. Tiens, si on s'donnait rendez-vous dans dix ans ?**

## **Ceux rencontrés au lycée,**

**Aux « Lavoute »,**

**Fanny,**

Tu as essayé de me corrompre en terminale, mais j'ai su (parfois) dire « non je ne sortirai pas ce soir ! », puis une amitié est née qui perdure depuis toutes ces années.

**JP,**

Depuis le temps qu'on se connaît, on a su garder une complicité.

Merci de ces moments partagés ensemble, j'espère qu'on continuera à vivre de bonnes décennies d'amitié.

Bienvenu à votre petit **Maël**.

**A toutes nos sorties, nos fêtes, nos éclats de rire.**

## **Ceux rencontrés sur les bancs de la Fac et en stage,**

**A Céline,**

A nos délires ayant permis de supporter la P1, à tous nos moments de craquage complet, à notre amitié qui s'est construite et qui perdure malgré les kilomètres qui nous séparent.

**A Hélène, (et à Mathieu !)**

Tu m'as entraîné dans le vice et j'ai apprécié ! Notre amitié est née des soirées carabines que l'on a faites, des séances de badminton qu'on a séchées...

## **A Stéphanie et Thomas,**

Je suis ravie que nous ayons gardé contact. Les moments avec vous sont toujours remplis de bonne humeur.

## **A Claire,**

Merci pour ce semestre en MIB passé en ta compagnie qui restera un des plus agréables moments de mon internat.

## **A Alexis,**

Merci d'avoir été mon joker pour me sortir des griffes de l'enfer du -1 ! J'ai apprécié nos moments d'externes et également notre semestre en MIA. Je te souhaite bonne continuation, chef !

**A nos soirées médecines.**

## **A toute la bande de « Montpellier »,**

**Marco, Pili, Juju, Gaëlle, Vivi, Jean-Louis, Hong-Chi, Julien, Wawa, Nath, Esther et Flo.**

Vous êtes géniaux les amis. Chaque moment passé ensemble donne du baume au cœur. Nous avons partagés 3 mariages, 4 PACS, 3 naissances, X anniversaires surprises, et je sais que ce n'est que le début d'une longue liste qui s'écrit.

## **A la clio rouge, et aux 3iliens,**

Grâce à vous j'ai rencontré l'homme de ma vie, merci !

**Enfin, merci aux correcteurs orthographiques : Mams, « Poussin » et Martine !**

# Droits d'auteurs

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

# Table des matières

Table des matières.....	21
Liste des abréviations.....	23
INTRODUCTION.....	26
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	27
1. Mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite .....	27
1.1. Physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite .....	27
1.1.1. Effets des GC sur les ostéoblastes et les ostéocytes .....	28
1.1.2. Effets des GC sur les ostéoclastes .....	28
1.1.3. Effets tissulaires des GC.....	29
1.1.4. Effets osseux indirects .....	29
1.1.5. Rôle de l'inflammation sous-jacente dans la perte osseuse .....	30
1.2. Rôle des GC sur la densité osseuse et conséquences fracturaires.....	31
1.2.1. Corticothérapie et perte osseuse densitométrique .....	31
1.2.2. Corticothérapie et fractures.....	32
2. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortico-induite.....	33
2.1. Mesures générales .....	33
2.2. FRAX.....	34
2.3. Médicaments de l'ostéoporose cortisonique .....	35
2.3.1. Supplémentation vitamino-calcique.....	35
2.3.2. Bisphosphonates (BP) .....	36
2.3.3. Teriparatide.....	38
2.4. Recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) .....	38
2.5. Recommandations françaises.....	40
3. Analyse de la morphologie vertébrale : Vertebral Fracture Assessment .....	42
3.1. Définition .....	42
3.2. Réalisation.....	42
3.3. Méthodes diagnostiques des fractures vertébrales (64).....	43
3.3.1. En radiographie standard.....	43
3.3.2. Par absorptiométrie biphotonique .....	46
4. Impact des fractures vertébrales dans l'ostéoporose .....	47
4.1. Fréquence des fractures vertébrales .....	47
4.2. Morbidité et mortalité des fractures vertébrales .....	48
4.3. Importance des fractures vertébrales dans l'évaluation du risque fracturaire .....	48
4.4. Difficultés diagnostiques des fractures vertébrales .....	49
OBJECTIFS .....	51
1. Objectif principal.....	51
2. Objectifs secondaires .....	51
MATERIEL ET METHODES.....	52
1. Etude.....	52
2. Patients .....	52
3. Données démographiques et cliniques.....	52
4. Densité osseuse et acquisition des images de VFA par DXA .....	53
5. Evaluation des fractures vertébrales.....	54
5.1. Vertebral Fracture Assessment (VFA) .....	54
5.2. Radiographies du rachis .....	54
6. Analyse statistique.....	54
6.1. Analyse descriptive.....	54
6.2. Analyse comparative .....	55
RESULTATS.....	56
1. Population .....	56
1.1. Sexe et âge .....	57
1.2. Comorbidités .....	57
1.3. Modalité de la corticothérapie .....	57

1.3.1. Indication .....	57
1.3.2. Dose de corticoïdes à l'initiation du traitement .....	58
1.4. Début des symptômes .....	58
1.5. Services recruteurs.....	59
1.6. Facteurs de risque de fractures .....	59
1.6.1. Indice de masse corporelle .....	59
1.6.2. Tabagisme actif .....	59
1.6.3. Consommation d'alcool.....	59
1.6.4. Ménopause précoce .....	59
1.6.5. Prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause .....	60
1.6.6. Antécédents personnels de fractures périphériques.....	60
1.6.7. Antécédent familial de fracture du col du fémur .....	60
1.7. Perte de taille.....	60
1.8. Taux de vitamine D.....	61
1.9. Antécédents de chute .....	61
1.10. Prise antérieure de traitement anti-ostéoporotique.....	61
1.11. Lieu de vie .....	61
1.12. Données d'ostéodensitométrie.....	62
1.12.1. FRAX .....	62
1.12.2. Densité minérale osseuse.....	62
1.12.2.1. Rachis lombaire .....	62
1.12.2.2. Col fémoral gauche .....	62
1.12.2.3. Col fémoral droit.....	63
1.12.3. T-score .....	63
2. VFA .....	64
2.1. Lisibilité des vertèbres .....	64
2.2. Diagnostic de FV à la VFA.....	64
2.2.1. Premier lecteur .....	64
2.2.2. Deuxième lecteur.....	65
2.3. Concordance 2 lectures .....	65
3. Confirmation des FV.....	65
4. Prévalence des FV .....	66
5. Prise en charge thérapeutique.....	67
5.1. Groupe FV .....	67
5.2. Comparaison des deux groupes chez les hommes de plus de 50 ans et chez les femmes ménopausées (N = 70).....	68
DISCUSSION.....	70
1. Modification de la prise en charge thérapeutique après VFA .....	70
1.1. Groupe FV.....	70
1.2. Comparaison des groupes FV versus sans FV .....	72
2. Prévalence des FV .....	72
3. Technique de la VFA.....	74
3.1. Lisibilité des vertèbres .....	74
3.2. Concordance inter-lecteurs.....	74
3.3. Dépistage des FV .....	75
4. Biais de l'étude .....	75
5. Quel intérêt de la VFA à l'introduction d'une corticothérapie ? .....	76
CONCLUSION .....	80
Références bibliographiques .....	82
Table des annexes .....	91
Table des illustrations.....	98
Table des tableaux .....	99



# Liste des abréviations

## **A**

ACR : American College of Rheumatology

Anti-CCP : anticorps anti peptides cycliques citrullinés

ASQ : analyse semi quantitative de Genant

## **B**

BMP-2 : bone morphogenetic protein 2

BP : bisphosphonates

## **C**

CV : coefficient de variation

## **D**

DKK-1 : Dickkopf-1

DMO : densité minérale osseuse

DS : déviation standard

DXA : dual energy X-ray absorption

## **F**

FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur

FNV : fractures non vertébrales

FV : fractures vertébrales

## **G**

GC : glucocorticoïdes

GRIO : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

## **H**

HA : hauteur antérieure

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

HM : hauteur moyenne

HP : hauteur postérieure

## **I**

IC : intervalle de confiance

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IGF-1 : insulin-like growth factor 1

IMC : indice de masse corporel

## **K**

K : score Kappa

## **L**

LRP5 : low density lipoprotein receptor-related protein 5

## **M**

MCS-F : macrophage colony-stimulating factor

Mg : milligrammes

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

## **O**

ODM : ostéodensitométrie

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odd ratio

## **P**

PA : patients-années

PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélisque

PR : polyarthrite rhumatoïde

PTH : parathormone

## **R**

RANK : receptor activator of nuclear factor kappa-B

RANK-L : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RR : risque relatif

## **S**

SA : spondylarthrite ankylosante

## **T**

TAP : thoraco-abdomino-pelvien

TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor

## **V**

Vertèbre D : vertèbre dorsale

Vertèbre L : vertèbre lombaire

VFA : vertebral fracture assessment

## **Y**

$\mu\text{g}$  : microgrammes

## **Z**

ZA : acide zolédronique

# INTRODUCTION

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires (1). La prévalence de l'exposition à un traitement cortisonique par voie générale a été estimée entre 0,5 et 0,9% dans plusieurs populations (2) et jusqu'à 2,5% après 70 ans (3). La prescription de corticoïdes concerne un grand nombre de spécialités (Rhumatologie, Médecine Interne, Pneumologie, etc...).

La fréquence des complications fracturaires et leurs conséquences sur la qualité de vie et la douleur doit motiver une prise en charge adaptée dès la mise en route du traitement.

Les fractures vertébrales ostéoporotiques sont souvent sous estimées. Elles sont néanmoins fréquentes, 22,8% des femmes françaises ambulatoires âgées de plus de 75 ans présentent au moins une fracture vertébrale ostéoporotique. La fracture vertébrale est un tournant dans la maladie ostéoporotique. Même asymptomatique, elle est associée à un risque augmenté en termes de morbi-mortalité (4,5). En effet, la présence d'une fracture vertébrale multiplie par 3 à 5 le risque d'une nouvelle fracture vertébrale et par 3 le risque de fracture du col du fémur.

Les fractures vertébrales ostéoporotiques surviennent le plus souvent sans traumatisme déclenchant et leur dépistage systématique par des radiographies standard ne peut être effectué en raison de l'irradiation et du coût.

Une autre méthode de dépistage des déformations vertébrales utilise l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA), ou Vertebral Fracture Assessment (VFA). Cette technique simple, rapide, peu irradiante, couplée à une ostéodensitométrie permet d'obtenir deux éléments essentiels dans la décision thérapeutique de l'ostéoporose cortico-induite : la densité minérale osseuse (et le T-score correspondant) et la présence ou non de fracture vertébrale. La VFA a fait l'objet de plusieurs études afin d'évaluer ses performances diagnostiques en comparaison aux radiographies standard.

Aussi, nous avons évalué l'intérêt de la réalisation systématique de la VFA au cours d'un examen de densitométrie osseuse sur la prise en charge des patients à l'introduction d'une corticothérapie orale à plus de 7,5 mg par jour pendant plus de 3 mois.

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## 1. Mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une fragilisation de l'os et à une susceptibilité accrue aux fractures (6). On distingue l'ostéoporose primitive, la plus fréquente chez la femme, liée à l'âge et aux modifications hormonales de la ménopause, et les ostéoporoses secondaires (plus fréquentes chez l'homme) qui répondent à des étiologies endocriniennes (hypercorticisme, hypogonadisme, hyperthyroïdie), métaboliques (maladies digestives), toxiques (alcool et tabac) ou génétiques (maladie de Lobstein).

L'ostéoporose cortico-induite est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires (1). Les glucocorticoïdes (GC) de synthèse de par leurs activités anti-inflammatoire et immunosuppressive, sont largement utilisés dans de nombreuses pathologies auto-immunes, rhumatologiques, pneumologiques, gastroentérologiques, oncologiques ou dans les suites de transplantation d'organes. L'exposition aux GC dans la population générale est très large et la prévalence de leur usage est estimée à 0,5% dans une étude anglaise (7) et jusqu'à 2,5% chez les plus de 70 ans (8).

### 1.1. Physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite

Les actions des dérivés cortisoniques sur le métabolisme phosphocalcique et sur les sécrétions gonadiques sont multiples. Les corticoïdes affectent le fonctionnement et la différenciation des cellules osseuses. Ils augmentent la résorption osseuse et diminuent l'ostéoformation (9). Le risque de perte osseuse est plus important dans les premiers mois de traitement (10). La rapidité de cette atteinte osseuse est en partie due à la maladie justifiant la prescription des GC, passant par le rôle néfaste de l'inflammation sous-jacente (11).

### **1.1.1. Effets des GC sur les ostéoblastes et les ostéocytes**

Les GC favorisent la transformation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes aux dépens des ostéoblastes via l'augmentation des facteurs de transcription de la voie adipocytaire PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) et CCAAT (famille des « enhancer binding proteins ») (12) et la diminution des facteurs de transcription de la voie ostéoblastique runx2. En augmentant l'expression de la protéine DKK-1 (inhibiteur de la formation osseuse) et en diminuant l'expression du récepteur LRP5, les GC bloquent la différenciation et la maturation des ostéoblastes en s'opposant au signal wnt/Beta caténine (13). Sous l'effet des GC, les ostéoblastes diminuent la synthèse du collagène de type 1, composant principal de la matrice extracellulaire, entraînant une diminution de qualité de matrice osseuse à minéraliser. La dégradation du collagène est augmentée sous l'action des collagénases 1 et 3 dont la synthèse est amplifiée par les GC (14).

Les GC ont également un effet indirect sur les cellules osseuses par l'intermédiaire de leur action sur certains facteurs de croissance : ils réduisent l'expression de l'IGF-1 (facteur de croissance qui augmente la formation osseuse, la synthèse du collagène de type 1, diminue la dégradation du collagène et l'apoptose des OB). Les GC inhibent également la BMP-2 (favorisant normalement la différenciation des OB) (15).

Les ostéocytes régulent le remodelage osseux en aidant à la synthèse du RANK-L et de la sclérostine. Les GC entraînent l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes en activant la caspase 3. Cette apoptose peut également participer à la survenue des ostéonécroses sous corticothérapie (16).

### **1.1.2. Effets des GC sur les ostéoclastes**

L'effet des GC sur les ostéoclastes est moins bien documenté. Les GC augmenteraient l'expression de M-CSF et RANK-L in vitro, essentiels à la différenciation des ostéoclastes et diminueraient l'expression de l'ostéoprotégérine (17). In vitro, la prednisone à forte dose augmente l'activité de résorption des ostéoclastes en affectant la taille, la forme et la profondeur des surfaces érodées (15).

### **1.1.3. Effets tissulaires des GC**

L'utilisation de GC a des conséquences sur l'os trabéculaire où la diminution de l'activité ostéoblastique entraîne une réduction du volume trabéculaire, des paramètres ostéoïdes et des surfaces minéralisées. Il existe une diminution de l'épaisseur des unités de structure puis des travées osseuses majorant le risque de perforations. A un stade précoce, il existe un amincissement des travées dû à la diminution de la formation osseuse (18). Secondairement, les travées amincies se perforent, aboutissant à une dissociation du réseau trabéculaire. Ces altérations micro-architecturales sont plus importantes chez les femmes ménopausées ayant de fortes doses cumulées de corticoïdes (19).

Concernant l'os cortical, les GC sont responsables d'une augmentation de la porosité corticale, sans modification de l'épaisseur corticale (20).

### **1.1.4. Effets osseux indirects**

La myopathie cortisonique, précoce et parfois importante, retentit sur l'os : en plus de participer au risque de chute et de fracture, la réduction de mobilité et la diminution des stimulations mécaniques directes pourraient aggraver le déficit d'ostéoformation. Sa détection fait partie intégrante de la prise en charge des complications osseuses de la corticothérapie prolongée (11).

L'hypogonadisme est aussi un facteur aggravant notoire, notamment chez les femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées et chez les hommes, une corticothérapie à forte dose peut induire un hypogonadisme par un mécanisme mixte : inhibition directe de la production d'hormones gonadiques et inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire de stimulation de cette synthèse. Un traitement estrogénique préviendrait d'après Gohel (21) l'apoptose des ostéoblastes induite par les glucocorticoïdes in vitro et in vivo chez les souris.

Les GC inhibent l'absorption intestinale de calcium. L'action intestinale est antagoniste des actions de la vitamine D mais aussi directe, par diminution de l'expression de canaux calciques spécifiques dans le duodénum (9,22). Une inhibition de la résorption tubulaire du calcium aboutit à une augmentation de la calciurie (23).

Les modifications du métabolisme calcique sont susceptibles d'induire une réaction parathyroïdienne secondaire à une discrète baisse de la calcémie, cependant, il n'a jamais été démontré un rôle particulier d'une éventuelle hyperparathyroïdie secondaire dans l'ostéoporose cortico-induite. Il n'a jamais été décrit de façon reproductible d'élévation du taux circulant de PTH, et le profil de perte osseuse est différent chez les patients exposés aux GC (prédominance trabéculaire) par rapport à l'hyperparathyroïdie (prédominance corticale). Il pourrait cependant exister une action des GC sur la dynamique de la sécrétion de PTH, avec une diminution de la sécrétion de base et une augmentation des pics de sécrétion (24).

### **1.1.5. Rôle de l'inflammation sous-jacente dans la perte osseuse**

La rapidité de l'atteinte osseuse par les GC est en partie liée à l'effet néfaste de l'inflammation sous-jacente sur l'os.

Dans une étude anglaise, portant sur plus de 30 000 patients atteints de PR comparés à la population générale, le risque de fracture au col fémoral était plus important si la polyarthrite rhumatoïde évoluait depuis plus de dix ans (25). Dans une étude datant de 2001, la DMO au rachis lombaire et au col fémoral de 44 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) a été mesurée. Les patients n'étaient pas sous corticoïdes. La perte osseuse était plus importante chez les patients ayant une CRP élevée (supérieure à 15 mg/l) (26). Dans une autre étude française de 50 patients atteints de SA, il existait une très forte corrélation entre la DMO au rachis lombaire et au col fémoral et l'âge au début de la maladie : plus la maladie avait débuté à un âge précoce, plus la DMO observée était basse (27).

Le rôle des lymphocytes T activés a été démontré dans l'ostéoclastogénèse au cours de l'inflammation (28). Les cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6), TNF- $\alpha$ ) pourraient perturber le métabolisme osseux (29). Dans les modèles animaux, le rôle essentiel du TNF- $\alpha$  et de l'IL-1 a été démontré dans l'apparition d'une ostéoporose cortico-induite (11). L'ensemble de ces cytokines pro-inflammatoires va stimuler la voie RANK-RANK-L et favoriser la transformation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes ainsi que leur activité (30). L'auto-immunité pourrait également avoir un rôle dans le remodelage osseux. Il a été mis en évidence des protéines citrullinées dans les OC et une augmentation de l'ostéoclastogénèse en présence d'anticorps anti-CCP (31). L'ostéoformation pourrait également être affectée par cette inflammation notamment par le



biais de la protéine DKK-1, protéine régulatrice de la formation osseuse, sécrétée par les ostéocytes et sous la dépendance du TNF- $\alpha$  (32).

## **1.2. Rôle des GC sur la densité osseuse et conséquences fracturaires**

La perte osseuse induite par les glucocorticoïdes prédomine sur le secteur trabéculaire du squelette axial ce qui explique la fréquence des fractures vertébrales. Il est estimé dans certaines études qu'un patient sur cinq traité par GC oral aura une fracture dans les douze premiers mois de traitement (2).

### **1.2.1. Corticothérapie et perte osseuse densitométrique**

La perte osseuse induite par les GC survient dès les six premiers mois de traitement. Des études ont montré une corrélation entre la dose cumulée de GC et la diminution de la DMO au rachis et à la hanche (33). Une méta-analyse portant sur 56 études transversales et 10 études longitudinales a démontré que la perte osseuse survient très précocement, dans les premiers mois suivant l'introduction de la corticothérapie (-5 à -12% par an), pour ensuite ralentir (-2 à -3% par an) (34). Son amplitude dépend de la dose et de la durée du traitement. Elle est variable au sein d'une population et aucun critère densitométrique, biologique ou clinique ne permet de prédire l'importance de la perte osseuse. Même les doses faibles de GC (inférieures à 7,5 mg/jour) peuvent entraîner une diminution de la DMO. L'évolution de la densité osseuse est aussi dépendante du contrôle de la maladie sous-jacente. L'utilisation de traitements biologiques inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'usage d'anti-TNF- $\alpha$  permet de contrôler le remodelage osseux. Plusieurs études ont montré l'absence de perte osseuse chez les patients atteints de PR sous anti-TNF- $\alpha$ , même avec une corticothérapie à faible dose (11).

La diminution de la DMO pourrait être en partie réversible à l'arrêt de la corticothérapie (35).

## 1.2.2. Corticothérapie et fractures

L'utilisation prolongée de GC augmente le risque fracturaire quels que soient l'âge et le sexe avec une prédilection pour les fractures vertébrales. Selon les études, 20 à 50% des patients sous GC au long cours auront une ou plusieurs fractures ostéoporotiques. Ce risque existe dès les premiers mois du traitement et il ne semble pas y avoir de dose minimale de sécurité.

Dans une méta-analyse de 23 études, le risque relatif de fracture était de 1,91 (IC95% : 1,68-2,15), le risque de fracture vertébrale de 2,86 (IC95% : 2,56-3,16) (34). Dans une étude rétrospective effectuée sur une large cohorte de 244 235 patients sous corticoïdes au long cours (âge moyen de 57,1 ans, 58,6% de femmes) comparés à 244 235 témoins (âge moyen de 56,9 ans), le risque relatif (RR) de fracture non vertébrale sous GC oraux était de 1,33 (IC95% : 1,29-1,38), le RR de fracture de hanche était de 1,61 (IC95% : 1,47-1,76), le RR de fracture de l'extrémité inférieure du radius était de 1,09 (IC95% : 1,01-1,17) et le RR de FV était de 2,60 (IC95% : 2,31-2,92) (36). Ce risque de fracture augmentait avec la dose de GC.

La réalisation systématique de radiographies du rachis dorsal et lombaire chez des femmes hollandaises ménopausées recevant une corticothérapie au long cours et ne souffrant pas de rachialgies a permis de déterminer une prévalence des FV de 37%, soit plus élevée que la prévalence attendue. L'incidence des FV asymptomatiques est important et peut être en lien avec l'antalgie induite par les GC (37). Le risque de fracture est multifactoriel et dépend de la dose de GC, du statut hormonal, de l'activité de la maladie, en plus des facteurs de risque de fracture connus.

## 2. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortico-induite

Malgré la fréquence de prescription de GC, la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite chez ces patients reste insuffisante. Dans une étude rétrospective portant sur cent patients recevant pendant plus de trois mois une corticothérapie orale, seulement 32% avaient eu une ODM et 32% prenaient une supplémentation calcique (38). Dans une seconde étude rétrospective, seulement 9,8% des patients d'une cohorte de 3 031 avaient eu une ODM (4,9% d'hommes et 13% de femmes) (39). La prise en charge manquait surtout chez les hommes, les femmes non ménopausées et les patients ayant au moins une comorbidité (40).

Plus récemment cependant, une étude hollandaise a montré de 2001 à 2005 une augmentation significative des prescriptions de bisphosphonates (BP) chez les patients sous corticoïdes, passant de 38% à 54% (41).

### 2.1. Mesures générales

Elles concernent tous les patients débutant une corticothérapie par voie orale pour une durée de plus de 3 mois ou recevant déjà une corticothérapie par voie orale (42). L'évaluation est également recommandée quelle que soit la dose de GC.

Les mesures suivantes, de grade C, sont issues des dernières recommandations françaises pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite.

Il convient de :

- rechercher la dose de GC la plus faible possible ;
- privilégier les traitements d'épargne cortisonique ;
- prendre en compte les autres modes d'administration de la corticothérapie (topiques, formes inhalées) ;
- assurer des apports en calcium issus de l'alimentation et en vitamine D suffisants ;
- pratiquer une activité physique régulière afin de prévenir la perte osseuse et musculaire ;
- arrêter le tabac et diminuer la consommation excessive d'alcool ;
- évaluer le risque de chutes.

Enfin, la dernière mesure, de grade A, concerne la prévention des chutes chez le sujet âgé.

## 2.2. FRAX

L'indice fracturaire FRAX est proposé par l'OMS afin d'optimiser le repérage des sujets à haut risque de fracture et de mieux cibler les traitements. Il permet d'évaluer la probabilité d'avoir une fracture du col du fémur ou de manière plus générale, une fracture ostéoporotique considérée comme « majeure » (dont : FV, FESF, fracture de l'humérus) sur les dix années à venir en fonction de la DMO, de l'âge, et des facteurs de risque du patient. Il est utilisé chez les femmes ménopausées et les hommes âgés de 50 ans ou plus. Le score FRAX n'a pas été étudié pour les femmes avant la ménopause et les hommes de moins de 40 ans.

Il a été développé à partir des données de 9 études épidémiologiques prospectives de cohorte menées en Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie. Les différentes données recueillies lors de ces études ont été analysées afin de déterminer les facteurs communs à toutes ces études qui restent prédictifs du risque de fracture même après ajustement à l'âge et à la DMO (43). Puis les facteurs de risque ont été utilisés pour modéliser le risque de fracture, et le modèle général a été validé dans onze cohortes. En plus de la DMO au col fémoral et de l'âge, le modèle inclut l'indice de masse corporel (IMC), les antécédents personnels de fracture, les antécédents de fracture du col du fémur chez les parents, la consommation actuelle de tabac, la consommation de plus de trois verres d'alcool par jour, la prise prolongée (plus de trois mois) de corticoïdes par voie systémique, la polyarthrite rhumatoïde et les autres causes potentielles d'ostéoporose secondaire. Des modèles séparés ont été développés pour les femmes et pour les hommes.

Le risque moyen de fracture variant d'un pays à l'autre (les facteurs de risque pris en compte n'expliquant pas complètement ces variations), le modèle doit être calibré en fonction des taux moyens de fracture et de décès dans la population pour pouvoir être utilisé dans un pays donné. L'algorithme de calcul de la probabilité de fracture est disponible sur internet.

Une fois que la probabilité de fracture est quantifiée, il faut la comparer à la probabilité de fracture par tranche d'âge pour un pays comme la France pour décider d'un traitement. Des analyses de coût-efficacité ont été menées pour différents pays. Aux Etats-Unis, par exemple, le traitement peut être justifié d'un point de vue économique, quel que soit l'âge du patient, lorsque la probabilité de fracture du col du fémur sur dix ans est

supérieure ou égale à 3%. Si l'on considère seulement la DMO, les études ont montré que ce seuil de haut risque peut être atteint pour des valeurs de T-score comprises entre -2 et -3, mais aussi pour des valeurs moins basses. Ceci est intéressant dans la mesure où plusieurs études épidémiologiques ont montré que la plupart des fractures surviennent chez les femmes ostéopéniques.

Le développement de l'outil FRAX représente un réel progrès, cependant, il est essentiel de rechercher et de prendre en compte certains facteurs de risque importants qui ne rentrent pas dans le calcul du score FRAX, comme l'insuffisance vitaminique D, le risque de chute, le niveau d'activité physique. La valeur de la DMO au rachis et la présence de fractures vertébrales sont également à considérer.

## **2.3. Médicaments de l'ostéoporose cortisonique**

### **2.3.1. Supplémentation vitamino-calcique**

La supplémentation calcique pourrait atténuer la perte osseuse des patients sous GC. D'après l'American College of Rheumatology (44), un apport calcique (alimentaire et/ou en supplémentation) de 1200 mg par jour et de vitamine D de 800 UI par jour est recommandé.

Dans une méta-analyse de cinq études randomisées comparant l'apport de calcium et de vitamine D pendant 2 ans (cholecalciferol ou vitamine D active) au calcium seul ou au placebo chez des patients sous corticoïdes, il existait une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire dans le groupe calcium plus vitamine D (45). Dans deux études rapportant la survenue de nouvelles fractures non traumatiques, la prise de calcium et de vitamine D semblait réduire l'incidence de ces fractures mais les résultats n'étaient pas significatifs (OR 0,6 (IC95% : 0,1-2,4)).

Bien que la supplémentation vitamino-calcique soit nécessaire, elle n'est généralement pas suffisante pour prévenir la perte osseuse et la survenue de fractures chez les patients prenant des doses élevées de GC.

La prise de vitamine D active (calcitriol) n'est pas recommandée à cause des risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie chez les patients où l'excrétion urinaire de calcium est déjà augmentée et dans la mesure où il existe des thérapies plus efficaces (46).

### 2.3.2. Bisphosphonates (BP)

L'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique ont été évalués dans des situations de prévention primaire (bisphosphonate commencé moins de 3 mois après le début de la corticothérapie) ou secondaire (traitement d'une ostéoporose cortisonique déjà installée). Leur efficacité et leur succès peuvent paraître paradoxaux puisque leur cible est la résorption ostéoclastique alors que les GC diminuent essentiellement la formation osseuse. Cette efficacité thérapeutique serait liée en partie à la capacité des bisphosphonates à prévenir l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes (47).

Dans une méta-analyse de 13 essais randomisés évaluant les bisphosphonates pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite, il existait une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire (différence moyenne de 4,3%) et au col fémoral (différence moyenne de 2,1%) entre le groupe traitement et le groupe placebo. La réduction du risque de fracture vertébrale n'était pas significative (OR 0,76 (IC95% : 0,37-1,53)) (48).

L'efficacité de l'alendronate chez les patients recevant une corticothérapie a été démontrée dans une étude de 477 patients âgés de 17 à 83 ans, randomisés pour recevoir pendant un an, 5 ou 10 mg par jour d'alendronate, comparé au placebo, et recevant également 800 à 1000 mg de calcium et 250 à 500 UI de vitamine D (49). La densité osseuse a augmenté de manière statistiquement significative au rachis lombaire et au fémur. Dans le groupe placebo, la variation de la DMO dépendait de la durée de la corticothérapie : -1% chez les patients traités depuis moins de 4 mois, -0,6% chez ceux traités depuis 4 à 12 mois. Dans cette étude, les FV ont été peu fréquentes et il existait une tendance à la réduction du nombre de fractures dans le sous-groupe des femmes ménopausées. Le bénéfice était maintenu à 2 ans.

L'alendronate à la dose de l'AMM n'est pas disponible en France. La forme hebdomadaire à 70 mg a été évaluée dans l'ostéoporose cortico-induite comparée au placebo pendant 1 an : il existait un gain de DMO au rachis lombaire et à la hanche (50).

Le risédronate est également indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Dans une étude de douze mois, 224 patients débutant un traitement par GC au long cours étaient randomisés pour recevoir soit du risédronate à 2,5 ou 5 mg par jour soit un placebo (51). Tous les patients avaient eu une supplémentation en calcium et vitamine D à dose physiologique. Les différences de densité osseuse entre le

groupe traité à 5 mg et le groupe placebo ont été significatives à tous les sites. Dans une autre étude randomisée, le risédronate était étudié versus placebo chez 290 patients recevant une corticothérapie supérieure ou égale à 7,5 mg par jour pendant 6 mois ou plus. La DMO au rachis lombaire et au col fémoral augmentait respectivement de 2,7% et 1,8% dans le groupe risédronate, sans changement pour le groupe placebo (52). Le risque relatif de fracture vertébrale était réduit de 70% (critère secondaire).

Dans une étude de 2013, l'efficacité anti-fracturaire de l'alendronate et du risédronate était évaluée (53). Il s'agissait d'une étude observationnelle basée sur les données d'études contrôlées randomisées. Pour l'alendronate, l'incidence des fractures non vertébrales (FNV) était de 5,22 pour 100 patients-années (PA) à trois mois et 3,51/100 PA à douze mois avec un risque relatif (RR) à 0,67 (IC95% : 0,5-0,9). Pour les FV, l'incidence était de 5,79/100 PA à trois mois et 2,75/100 PA à douze mois avec un RR à 0,41 (IC95% : 0,3-0,56). Pour le risédronate, l'incidence des FNV était de 5,51/100 PA à trois mois et 1,95/100 PA à douze mois, RR 0,72 (IC95% : 0,52-1,00) et l'incidence des FV de 5,68/100 PA à trois mois et 2,60/100 PA à douze mois (RR 0,46, IC95% : 0,32-0,66).

L'acide zolédronique (ZA) en une injection à 5 mg a été évalué et comparé au risédronate donné à 5 mg par jour dans une étude de non-infériorité, en double aveugle et double placebo d'une durée de 1 an chez 288 patients qui débutaient récemment un traitement par GC (groupe prévention) et 545 patients qui étaient sous GC depuis plus de trois mois (groupe traitement) (54). Dans les groupes ZA et risédronate, la DMO était augmentée au rachis lombaire dans les groupes prévention (2,6 et 0,6% respectivement) et traitement (4,1 et 2,7% respectivement). L'étude n'était pas conçue pour évaluer les fractures.

Les autres bisphosphonates évalués (pamidronate, ibandronate, étidronate, clodronate) n'ont pas d'AMM en France et ne sont plus utilisés, remplacés par l'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique.

### 2.3.3. Teriparatide

Le teriparatide, fragment 1-34 de la parathormone humaine, a fait l'objet d'études dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. La parathormone (PTH) stimule la formation osseuse ainsi que la résorption mais l'administration intermittente de PTH stimule d'avantage l'ostéof ormation. L'administration de PTH semble donc le traitement le plus adapté compte tenu de l'effet prédominant des GC sur la réduction de la formation osseuse (55).

In vitro, la parathormone diminue l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes induite par la dexaméthasone (56). In vivo, elle augmente la densité osseuse chez les femmes ménopausées recevant un traitement par GC et un traitement hormonal substitutif (57), et modifie l'architecture osseuse de l'os cortical vertébral (58).

Dans une étude randomisée d'une durée de 18 mois, comparant le teriparatide à 20 µg par jour par voie sous-cutanée à de l'alendronate à 10 mg par jour chez 428 sujets sous GC depuis trois mois ou plus (à 5 mg par jour ou plus d'équivalent prednisone), la DMO était significativement augmentée avec les deux traitements. Cependant, dans le bras sous teriparatide, le gain de DMO était statistiquement supérieur aux trois sites suivants : 8,2% versus 3,9% au rachis lombaire, 3,8% versus 2,4% à la hanche totale et 4,4% versus 2,8% au col fémoral (59). La survenue de FV radiographique (critère secondaire) était moindre dans le groupe teriparatide (1 versus 10 dans le groupe alendronate), pour les fractures non vertébrales, il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements (5,6% versus 3,7%). Dans une sous-analyse sur le statut de la ménopause, le gain de masse osseuse au rachis lombaire était significativement plus important dans le groupe teriparatide chez les femmes non ménopausées (7% versus 0,7%) et chez les femmes ménopausées (7,8% versus 3,7%) (60). La survenue de fractures était moindre chez les femmes non ménopausées, dans les deux groupes de traitement. L'extension de cette étude à 36 mois confirmait le gain de DMO significatif dans le groupe teriparatide à tous les sites. L'incidence des FV était moindre dans le groupe teriparatide (3 FV versus 13 dans le groupe alendronate). La majorité des FV est survenue dans les 18 premiers mois.

## 2.4. Recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR)

L'ACR a publié en 2010 des recommandations pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite (44). Dans tous les cas, il convient de prendre en considération



les facteurs de risque d'ostéoporose (IMC bas, antécédents de FESF du premier degré, tabagisme actif, consommation d'alcool  $\geq 3$  verres par jour) et les facteurs de risque liés à la corticothérapie (dose journalière, dose cumulée, bolus intraveineux de GC). Il est recommandé, pour toute personne débutant une corticothérapie de plus de 3 mois, d'effectuer une ostéodensitométrie, un dosage du taux de vitamine D (25 hydroxyvitamine D), de recueillir la taille, les fractures incidentes et d'évaluer la compliance au traitement anti-ostéoporotique, de manière annuelle (grade C).

Pour les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans recevant ou initiant une corticothérapie de plus de 3 mois, l'indice FRAX sera calculé. Il permettra de répartir cette population en trois groupes:

- faible risque = FRAX < 10% à 10 ans : si la dose journalière de GC est inférieure à 7,5 mg, aucun traitement pharmacologique n'est nécessaire. Si la dose journalière est supérieure ou égale à 7,5 mg, un traitement par bisphosphonates (alendronate, risedronate (grade A), acide zolédronique (grade B)) est indiqué ;
- risque moyen = FRAX entre 10 et 20% : si la dose de GC est inférieure à 7,5 mg par jour : traitement par alendronate ou risedronate (grade A), si elle est supérieure ou égale à 7,5 mg par jour, de l'acide zolédronique (grade B) peut être également proposé ;
- risque élevé = FRAX > 20% : si la dose de GC est inférieure à 5 mg par jour pendant moins de 1 mois, traitement par alendronate, risedronate (grade A) ou acide zolédronique (grade B). Si la dose de GC est supérieure ou égale à 5 mg par jour pendant moins d'un mois, ou quel que soit la dose de GC pendant plus d'un mois, un traitement par teriparatide peut être en plus proposé (grade B).

Pour les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans, l'attitude thérapeutique tient compte de la présence ou non de fracture de fragilité prévalente :

- en l'absence de fracture prévalente, il n'y a pas de consensus sur la prise en charge ;
- en cas de fracture prévalente, chez les femmes en âge de procréer, il n'y a pas de consensus pour des durées de traitement par GC entre 1 et 3 mois. Pour des durées de plus de 3 mois, un traitement par alendronate (grade A), risedronate (grade C) ou teriparatide (grade C) pourrait être débuté si la dose de GC est supérieure ou égale à 7,5 mg par jour. Il n'y a pas de consensus pour les doses inférieures à 7,5 mg par jour. Pour les femmes sans désir de grossesse ou pour les hommes, pour une durée de corticothérapie de 1 à 3 mois, de l'alendronate ou du risedronate pourrait être introduit si la dose de GC quotidienne est  $\geq 5$  mg

(grade A), ou de l'acide zolédronique si  $\geq 7,5$  mg (grade B). Pour une durée de traitement par GC supérieure à 3 mois, un des trois bisphosphonates (grade A et B pour l'acide zolédronique) ou du teriparatide (grade B) pourrait être introduit.

## 2.5. Recommandations françaises

Le GRIO (Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses) a présenté début 2014, des nouvelles recommandations sur la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite. Elles concernent tous les patients débutant une corticothérapie par voie orale pendant plus de 3 mois ou en cours de traitement par GC quelle que soit la dose (grade A).

L'accent est mis sur l'importance des antécédents personnels de fractures, notamment les FV, facteur de risque majeur de nouvelle fracture. Cependant, l'évaluation morphologique du rachis par des radiographies du rachis dorsal et lombaire n'est pas systématique, elle est indiquée s'il existe une perte de taille  $\geq 4$  cm (par rapport à la taille à 20 ans) ou  $\geq 2$  cm au cours du suivi, ou en cas de rachialgies. La VFA peut être réalisée chez tous les sujets (hommes et femmes) recevant une corticothérapie  $> 7,5$  mg par jour pendant plus de 3 mois (grade B) (61).

Le seuil de 7,5 mg de corticothérapie orale journalière a été retenu comme critère de corticothérapie à dose élevée. Dans l'étude de Van Staa de 2002, le risque relatif (RR) de fracture vertébrale était de 5,18 (IC 95% : 4,25-6,31) pour des doses de GC  $\geq 7,5$  mg par jour. Cependant, il existait un risque fracturaire vertébral pour des doses de GC plus faibles, notamment entre 2,5 et 7,5 mg par jour (RR 2,59 (IC 95% : 2,16-3,10)) et  $\leq 2,5$  mg (RR 1,55 (IC95% : 1,20-2,01)) (34).

La mesure de la DMO est recommandée mais elle reste insuffisante dans l'évaluation du risque de fracture. Le score FRAX peut être calculé, cependant, il n'existe pas de validation spécifique du score FRAX dans l'ostéoporose cortico-induite. Le calcul du score est dichotomique pour la prise de GC sans prise en compte de la dose ni de la durée de traitement mais il est possible de calculer un score FRAX ajusté sur la dose de corticoïdes. Le coefficient d'ajustement sur le risque de fracture majeure ostéoporotique sera de 0,8 pour une dose d'équivalent prednisone inférieure à 2,5 mg par jour, et de 1,15 pour des doses supérieures ou égales à 7,5 mg par jour. Entre 2,5 et 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, il n'y aura pas d'ajustement.

Concernant la stratégie thérapeutique, les mesures générales citées plus haut sont à appliquer à toute personne débutant une corticothérapie pour plus de trois mois ou en cours de traitement depuis au moins trois mois. Ensuite, deux cas de figure se présentent :

- pour les femmes non ménopausées ou les hommes de moins de 50 ans : une évaluation individuelle est nécessaire et le traitement n'est pas systématique. Il se discutera en présence d'un antécédent personnel de fracture de faible traumatisme. Chez la femme en âge de procréer, la mise en route d'un traitement nécessitera une contraception ;
- pour les femmes ménopausées et les hommes âgés de 50 ans ou plus : un traitement anti-ostéoporotique par BP ou teriparatide est indiqué en présence de l'un des critères suivants : équivalent prednisone  $\geq 7,5$  mg par jour pendant plus de 3 mois, antécédent de fracture de faible traumatisme, âge supérieur à 70 ans ou T-score  $\leq - 2,5$  à un des deux sites. En absence de ces critères, la décision de traiter sera prise à l'aide du score FRAX ajusté, et un traitement sera initié si le score est au-dessus du seuil d'intervention. En absence de traitement, une réévaluation à 2 ans de la densité osseuse est proposée.

Concernant la durée des traitements, l'expérience clinique est de deux ans pour les BP et 36 mois pour le teriparatide. La poursuite au-delà de ce délai doit être réévaluée au cas par cas selon la durée de la corticothérapie.

Le suivi sera clinique par mesure de la taille, puis densitométrie avec un rythme à adapter à l'évolution de la DMO, de la dose de GC et selon l'activité de la maladie sous-jacente. L'évaluation morphologique du rachis est indiquée devant des rachialgies ou une perte de taille  $\geq 2$  cm au cours du suivi.

Le traitement pourra être arrêté si les conditions suivantes sont respectées : dose de prednisone  $\leq 7,5$  mg par jour, pas de fracture sous traitement, pas de nouveaux facteurs de risque d'ostéoporose, contrôle optimal de l'activité de la maladie et DMO stable (pas de baisse de DMO  $\geq 0,03$  g/cm<sup>2</sup> sur au moins un site).

## **3. Analyse de la morphologie vertébrale : Vertebral Fracture Assessment**

### **3.1. Définition**

L'analyse de la morphologie vertébrale ou VFA peut être effectuée par dual energy X-ray absorption (DXA) lors d'un examen de mesure de la densité osseuse par DXA. Elle permet de dépister sur les images du rachis de profil obtenues avec les appareils d'absorptiométrie biphotonique de dernière génération les déformations vertébrales (62).

### **3.2. Réalisation**

L'analyse de la morphologie vertébrale est possible sur les images de profil obtenues avec les appareils d'ostéodensitométrie, soit avec un bras rotatif (Hologic) soit en positionnant le patient en décubitus latéral (Lunar) lors d'une ostéodensitométrie « classique ». Le faisceau de rayon X est parallèle aux plateaux des vertèbres alors qu'il se déploie en éventail au cours d'une radiographie. Il n'y a donc pas de phénomène de distorsion d'image. L'autre avantage est d'obtenir les deux éléments clés du diagnostic et du pronostic de l'ostéoporose : la densité osseuse et la présence ou non de fracture vertébrale prévalente. L'examen permet de visualiser le rachis dorsal et lombaire de T4 à L4 en une seule acquisition.

Pour les patients, l'examen est rapide, ne demandant que quelques minutes (62). L'irradiation est faible, de l'ordre de 3 micro-Sievert ( $\mu\text{Sv}$ ) alors que la dose absorbée par la réalisation d'une radiographie de profil du rachis dorsal et lombaire est de 600  $\mu\text{Sv}$  (62). La résolution de l'image est moins bonne qu'en radiographie standard (63). Pour que l'image soit de la meilleure qualité possible, il est important que le patient soit bien positionné de profil sur la table. Les mesures de radioprotection restent celles de la DXA pour l'acquisition des images : pour le manipulateur, la dose d'irradiation quotidienne est très faible, inférieure à 1  $\mu\text{Sv}$ . En comparaison, l'irradiation naturelle quotidienne est de 7  $\mu\text{Sv}$ . Ainsi, seul est obligatoire pour le manipulateur le port d'un dosimètre pour le contrôle d'une dose annuelle inférieure à 20  $\mu\text{Sv}$ . Le port d'un tablier de plomb est recommandé pour une manipulatrice enceinte. Pour les femmes enceintes, l'examen est contre-indiqué pour des raisons médico-légales.

### 3.3. Méthodes diagnostiques des fractures vertébrales (64)

#### 3.3.1. En radiographie standard

- **Lecture visuelle subjective**

Il s'agit de la méthode utilisée le plus souvent dans la pratique courante. Elle est très dépendante de l'expérience de l'examineur. Elle est simple et permet d'évoquer certains diagnostics différentiels avec les déformations vertébrales d'autres origines. Elle souffre cependant d'une mauvaise reproductibilité : concordance intra-observateur de 87%, score Kappa (k) 0,62, et inter-observateur de 75%,  $k = 0,47$  (65).

- **Analyse semi quantitative de GENANT (ASQ)**

Genant et al (66) ont proposé d'évaluer le type morphologique de la fracture vertébrale (cunéiforme, concave ou en galette) et la gravité de la fracture (de 0 à 3) selon la diminution d'au moins une hauteur vertébrale (antérieure, moyenne ou postérieure) sur le cliché de profil en la comparant visuellement à des schémas de référence (Figure 1) :

- Grade 0 : vertèbre normale
- Grade 1 : fracture minime : réduction de 20 à 25% d'une ou plusieurs hauteurs
- Grade 2 : fracture modérée : réduction de 25 à 40% d'une ou plusieurs hauteurs
- Grade 3 : fracture sévère : réduction de plus de 40 % d'une ou plusieurs hauteurs

Cette approche reste dépendante de l'expérience et de l'entraînement des lecteurs. La concordance intra-observateur est de 97% ( $k = 0,89$ ) pour un lecteur expérimenté et de 93% ( $k = 0,73$ ) pour un lecteur non expérimenté (66).

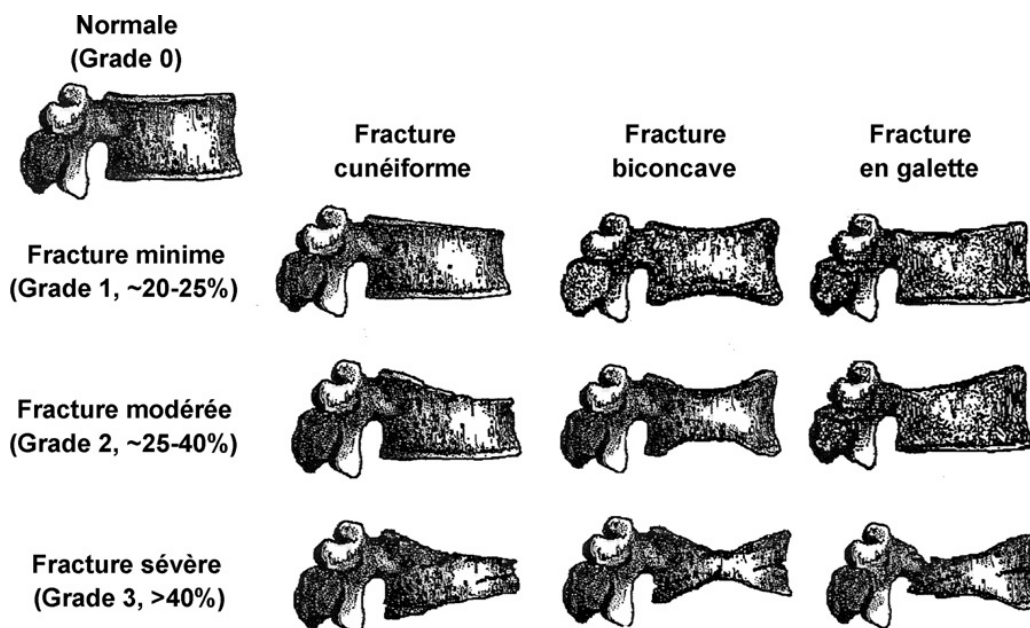


Figure 1 : Analyse semi-quantitative des fractures vertébrales selon Genant.

La somme des grades des vertèbres de D4 à L4 permet de calculer le « spinal deformity index » qui reflète le nombre et la sévérité des fractures vertébrales. A chaque augmentation d'une unité de la valeur initiale du « spinal deformity index » le risque d'une nouvelle FV dans les trois ans augmente de 5% (67) . Il existe une hausse du risque de fracture en fonction de la sévérité des fractures prévalentes même après ajustement aux valeurs de densitométrie osseuse (68). L'ASQ présente donc un réel intérêt diagnostique et pronostic.

- ***Radiomorphométrie digitalisée***

Il s'agit d'une analyse quantitative. Elle consiste à mesurer sur les radiographies de profil les hauteurs vertébrales : hauteur antérieure (HA), moyenne (HM) et postérieure (HP) grâce au positionnement de six points d'intérêts sur chaque vertèbre (coin antéro-supérieur, milieu du plateau supérieur, coin postéro-supérieur, coin postéro-inférieur, milieu du plateau inférieur et coin antéro-inférieur) (Figure 2).

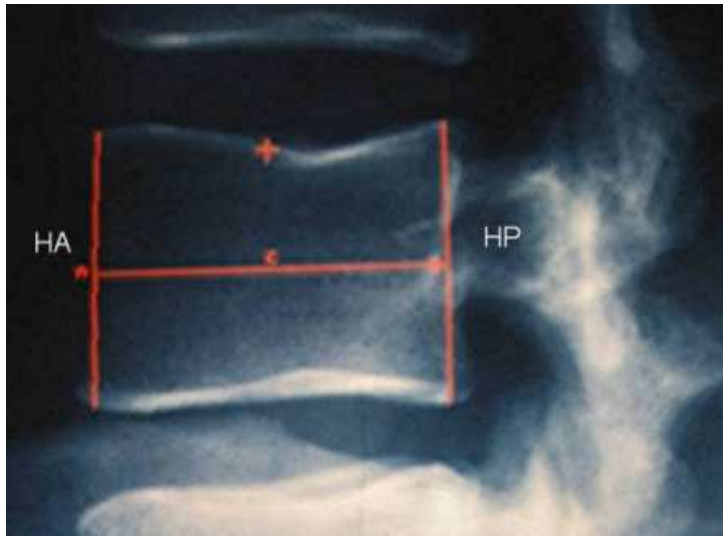


Figure 2 : Analyse des fractures vertébrales par radiomorphométrie digitalisée : mesure de la hauteur vertébrale antérieure (HA) et postérieure (HP).

Les indices de forme vertébrale sont calculés : indice de cunéisation HA/HP, de concavité HM/HP, de déformation postérieure HP/HP de la vertèbre sus et sous-jacente. La reproductibilité des mesures des hauteurs vertébrales est bonne chez les sujets sains avec des coefficients de variation (CV) inférieurs à 2%. La reproductibilité est moins bonne chez les patients avec ostéoporose fracturaire vertébrale (CV inter-observateur HA = 3,6%, HM = 5%, HP = 3,8% (69)).

Une fracture vertébrale prévalente est définie par une diminution d'au moins un des trois indices de formes vertébrales de plus de 15% ou par une variation d'au moins un de ces trois indices de forme vertébrale de plus de trois écart-types par rapport à la moyenne de ces indices dans une population de référence (18,19). De même, une fracture vertébrale incidente est définie en cas de variation sur deux clichés successifs d'au moins une des trois hauteurs par rapport à sa valeur initiale d'au moins 15 ou 20% et/ou de 3 ou 4 mm.

La mise en place des points pour les mesures des hauteurs vertébrales est en partie subjective, avec dans le cas de la hauteur moyenne, une variation des points si on considère qu'il s'agit d'une FV concave ou un aspect en « double contour » du plateau vertébral lié à un problème d'obliquité des rayons X.

La radiomorphométrie digitalisée n'est pas applicable en cas de scoliose même modérée. La simplification de la forme de la vertèbre en une mesure de trois hauteurs masque des informations visibles à l'œil nu comme la perte de parallélisme des plateaux vertébraux. De même la radiomorphométrie digitalisée ne permet pas de faire la distinction entre une déformation liée à une fracture ostéoporotique et une déformation d'une autre origine. Elle doit donc être couplée à une analyse visuelle des radiographies.

### 3.3.2. Par absorptiométrie biphotonique

L'image obtenue par VFA peut être analysée en pratique clinique en utilisant l'ASQ (62). Une analyse quantitative morphométrique ne doit pas être réalisée isolément en raison de nombreuses possibilités d'erreur (problème de placement des points de repères vertébraux, variantes anatomiques, déformations arthrosiques) (62). En cas de déformation détectée à la VFA, des radiographies standard du rachis doivent être réalisées afin de confirmer la fracture vertébrale et d'affirmer le caractère bénin.

La concordance est assez bonne entre VFA et radiomorphométrie (94,8%  $k = 0,7$  (IC95% : 0,65-0,76) (72),  $k = 0,67$  (73)), entre VFA et lecture consensuelle qualitative de deux experts ( $k = 0,71$  (IC95% : 0,66-0,75)) (74) mais moins bonne entre VFA et ASQ ( $k = 0,545$ ) (75).

Un des intérêts de la VFA est d'avoir une valeur prédictive négative élevée (> 80% entre D7 et L4) (76). Elle pourrait dépister des fractures vertébrales qui passent inaperçues dans deux-tiers des cas (77).

Malheureusement, la lisibilité de l'image en absorptiométrie est insuffisante notamment au rachis dorsal supérieur. Le score  $k$  entre VFA et radiomorphométrie est de 0,32 pour les vertèbres de D4 à D7 contre 0,71 pour les vertèbres de D8 à L4 (73). La VFA a une sensibilité insuffisante pour le diagnostic des FV de grade 1 (78). Le nombre de vertèbres illisibles est beaucoup plus élevé en VFA qu'en radiomorphométrie (11% des patientes adressées en ODM, versus < 1%) (27,22). Elle n'est pas interprétable en cas de scoliose ou de discarthrose majeure.



## 4. Impact des fractures vertébrales dans l'ostéoporose

Aux Etats-Unis, il est estimé qu'en l'absence de mesures de prévention efficaces, 40% des femmes blanches de 50 ans souffriront avant la fin de leur vie d'une ou plusieurs fractures ostéoporotiques suivantes : FESF, FV ou fracture du poignet (80). Les estimations pour la population britannique sont environ 20% plus basses (81) et sont probablement plus proches des niveaux de risque dans la population française.

L'épidémiologie des fractures vertébrales est difficile à élucider en partie parce que la grande majorité est asymptomatique et que les FV nécessitent dans moins de 10% des cas une prise en charge hospitalière (82) et d'autre part parce qu'elles sont sous-diagnostiquées sur les radiographies.

### 4.1. Fréquence des fractures vertébrales

Dans l'étude européenne sur les fractures vertébrales EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) (83) publiée en 1996, 15 570 hommes et femmes âgés de 50 à 79 ans ont eu des radiographies systématiques du rachis avec lecture centralisée. Environ 12% des hommes et 12% des femmes présentaient au moins une fracture vertébrale sur les radiographies de profil, évaluée par la méthode de McCloskey (84). La prévalence augmente avec l'âge dans les deux sexes mais l'augmentation est plus marquée chez les femmes. L'incidence de nouvelle fracture vertébrale radiographique a également été évaluée à l'issue d'un suivi de trois ans dans l'étude EPOS (The European Prospective Osteoporosis Study) de 2002 (85). Chez les hommes, l'incidence moyenne, standardisée sur l'âge était de l'ordre de 0,5% et chez les femmes de l'ordre de 1%.

Dans l'étude française EPIDOS (Epidémiologie de l'ostéoporose) de 2004, 22,8% (IC95% : 19,8-25,8) des femmes ambulatoires de plus de 75 ans, avaient au moins une fracture vertébrale sur les radiographies standard du rachis. La prévalence des fractures vertébrales augmentait avec l'âge de 19,0% (IC95% : 14,9-23,1) chez les femmes de 75-79 ans à 21,9% (IC95% : 17,3-26,5) chez les 80-84 ans et à 41,4% (IC95% : 31,0-51,7) chez les femmes de plus de 85 ans (86).

Dans une étude brésilienne de 2014, la prévalence des FV radiographiques étudiée par plusieurs méthodes chez 234 hommes asymptomatiques de plus de 60 ans variait de 26,5% à 37,6% (87).

## 4.2. Morbidité et mortalité des fractures vertébrales

Les FV qui atteignent les femmes à partir de 60 ans peuvent être à l'origine de douleurs aiguës qui disparaissent généralement en 4 à 6 semaines, ou de douleurs sub-aiguës pouvant persister jusqu'à 6 mois après la fracture. Une fois que la vertèbre est déformée, elle ne reprend plus sa forme normale. La morbidité à long terme est surtout liée à l'existence de déformations vertébrales multiples et sévères qui peuvent engendrer une cyphose (88) et des rachialgies chroniques (89). Chaque FV entraîne une perte de taille d'un centimètre en moyenne. Ces différentes manifestations diminuent les capacités physiques fonctionnelles des patients, les limitant dans leurs activités, pouvant conduire à un isolement social jusqu'à un syndrome dépressif (90).

Dans une étude française publiée en 2005, la qualité de vie de femmes ménopausées ayant un T-score  $\leq -2,5$  était analysée à l'aide d'un questionnaire validé (questionnaire QUALEFFO) (91). Le nombre de FV et le grade sévère étaient associés à une mauvaise qualité de vie. Il n'y avait pas de différence selon la localisation des FV (thoraciques ou lombaires).

Le taux de survie des patients à 5 ans après le diagnostic est d'environ 80% du taux attendu pour l'âge et le sexe (92). L'excès de mortalité n'est pas concentré immédiatement après la fracture mais augmente progressivement au cours du temps suggérant que la fracture n'est pas la cause directe du décès mais un indicateur d'un mauvais état de santé (93).

## 4.3. Importance des fractures vertébrales dans l'évaluation du risque fracturaire

L'existence d'un antécédent de FV est un facteur de risque majeur de nouvelle fracture vertébrale ou périphérique (94). Les femmes avec une FV radiographique ont un risque de nouvelle FV quatre fois plus élevé que les femmes qui ne présentent pas de FV (95). Le risque de nouvelle fracture augmente avec le nombre de FV prévalentes (96).

Cette augmentation du risque peut s'expliquer en partie par le fait que les sujets qui ont déjà eu une fracture ont une DMO moyenne plus basse que les sujets sans FV, ainsi, les FV prévalentes et la DMO sont des déterminants importants de nouvelle fracture (97). Cependant, cette augmentation du risque existe même après ajustement à la DMO (98). La sévérité et le nombre de FV seraient plus prédictifs d'une nouvelle fracture de fragilité que le

seul critère de DMO basse. De même, l'existence d'une FV de grade 1 est prédictif d'une survenue de nouvelle FV (99).

#### 4.4. Difficultés diagnostiques des fractures vertébrales

Le diagnostic d'une FV est important à poser compte tenu des répercussions sur la qualité de vie et la mortalité. Un diagnostic fiable de FV est de même indispensable pour la réalisation d'études épidémiologiques dans l'ostéoporose et dans l'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire des traitements (64).

Le « Gold Standard » reste les radiographies du rachis dorso-lombaire de face et de profil. Le diagnostic peut être difficile à faire compte tenu :

- du caractère souvent asymptomatique des FV (près des deux-tiers) (77) ;
- de signes cliniques aspécifiques : « mal de dos », perte de taille, pathologie arthrosique surajoutée ;
- de l'absence de traumatisme déclenchant (à la différence des fractures périphériques) (77) ;
- de FV décelées uniquement à l'IRM (100) ;
- d'artéfacts liés à l'obliquité des rayons X ;
- du diagnostic différentiel entre FV ostéoporotique et déformation vertébrale.

Le diagnostic de FV est plus difficile à faire chez l'homme car la fréquence des déformations vertébrales d'origine non ostéoporotique est plus importante. Elles peuvent être secondaires à des traumatismes, des dégénérescences disco-vertébrales, des séquelles de maladie de Scheuermann, des hernies de Schmorl. La reproductibilité inter-lecteur pour le diagnostic de FV n'est pas bonne (score kappa entre 0,2 et 0,77) (101). Une étude française publiée en 2014, a évalué la concordance entre rhumatologues experts pour le diagnostic de FV chez l'homme ostéoporotique à partir de radiographies du rachis dorso-lombaire de 30 hommes caucasiens parmi 261 ayant un T-score entre -2,5 et -4 (102). Un algorithme a été produit à partir de critères séméiologiques radiologiques pertinents pour les experts : la concordance inter-lecteurs a été améliorée après la seconde lecture en utilisant cet algorithme : pourcentage de concordance entre les experts de 70,3% en moyenne, score Kappa 0,4 à la première lecture, et 75,03% avec un kappa à 0,49 en moyenne à la deuxième évaluation après l'algorithme.

Même si une FV est diagnostiquée à l'imagerie, elle n'est pas toujours signalée dans la conclusion du radiologue. Dans une étude rétrospective publiée en 2000 sur 934 femmes âgées de 60 ans ou plus ayant eu une radiographie de thorax en milieu hospitalier, la présence de FV thoracique a été détectée par deux radiologues. Les observations médicales et les comptes rendus radiographiques et d'hospitalisation ont été analysés. 132 femmes (14,1%) avaient une FV modérée à sévère mais seulement 17 (1,8%) avaient un diagnostic de FV à la sortie. Seulement 17% de ces 132 femmes avaient la FV notifiée sur le compte rendu d'hospitalisation et 50% dans le compte rendu du radiologue hospitalier. Un traitement par supplémentation vitamino-calcique ou anti-ostéoporotique a été initié dans 18% des cas (103). Dans une autre étude multicentrique de 2004, 2451 femmes ménopausées ostéoporotiques ont eu des radiographies du rachis dorso-lombaire avec double lecture entre un centre local et un centre de référence utilisant une méthode semi-quantitative (104). 789 femmes (32%) avaient au moins une FV diagnostiquée par le centre de référence. La discordance de détection entre les deux centres était essentiellement due à des FV de grade 1 non détectées dans le centre local (dans 68% des cas), et à un compte rendu radiographique ambigu (32%) soit un taux de faux-négatif à 34% du centre local.

# OBJECTIFS

## 1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la réalisation systématique d'une VFA lors d'un examen d'ostéodensitométrie chez les patients débutant une corticothérapie pendant plus de 3 mois à la dose initiale de plus de 7,5mg par jour modifiait leur prise en charge thérapeutique.

Le critère de jugement principal était la découverte d'une fracture vertébrale à la VFA.

## 2. Objectifs secondaires

Plusieurs objectifs secondaires ont été évalués :

- déterminer la prévalence des fractures vertébrales dans notre échantillon de patient à l'introduction d'une corticothérapie orale ;
- analyser les caractéristiques de chaque groupe (avec et sans fracture vertébrale) ;
- évaluer la technique de la VFA dans le service de rhumatologie du CHU de Limoges en déterminant les taux de VFA interprétables et non interprétables et leurs causes.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Etude

Une étude évaluative transversale a été menée dans le service de Rhumatologie du CHU de Limoges de mai 2013 à mai 2014. Les patients ont été recrutés via différents services du CHU lors de la réalisation d'une ostéodensitométrie.

## 2. Patients

Etait inclus, tout patient hospitalisé ou consultant au CHU, ayant une pathologie nécessitant la mise en place d'une corticothérapie orale égale ou supérieure à 7,5 mg par jour pendant plus de 3 mois, se présentant pour la réalisation d'une ODM à l'introduction de la corticothérapie, avec un délai de moins de un mois après le début du traitement par GC.

Tout patient âgé de plus de 18 ans était inclus, quel que soit le sexe.

Les patients avec une ostéoporose connue en cours de traitement, un antécédent de FV ostéoporotique, une discarthrose sévère ou une scoliose connue étaient exclus.

Le recrutement a été fait essentiellement en Rhumatologie et Médecine Interne A.

L'accord des patients était recueilli oralement, après information concernant l'objectif de notre étude en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques. Les patients disposaient d'une fiche d'information écrite sur les modalités de l'étude, le but recherché et la réalisation pratique de la VFA.

## 3. Données démographiques et cliniques

Pour chaque patient, les données suivantes étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire patient (cf. annexe) qui pouvait être rempli à l'interrogatoire du patient par tout personnel médical ou par la manipulatrice radiologique : données démographiques (âge, sexe, poids et taille avec calcul de l'IMC ainsi que la taille à 20 ans), l'histoire de la maladie (pathologie nécessitant la corticothérapie, la durée d'évolution de la maladie en notifiant le début des symptômes, la dose et la durée prévue des GC), les comorbidités, les facteurs de

risque cardio-vasculaire et le traitement actuel. Les données pouvaient également être renseignées à l'aide des informations présentes sur les comptes rendus d'hospitalisation des patients, disponibles sur le logiciel de l'hôpital.

Les facteurs de risque d'ostéoporose suivants étaient renseignés :

- antécédents de FESF du premier degré ;
- antécédents personnels de fracture avec le contexte de survenue (traumatique ou non) et l'âge ;
- le statut ménopausique et la prise éventuelle d'un traitement hormonal substitutif ;
- la prise d'un traitement hormono-ablatif dans le cadre d'un cancer du sein ou de la prostate ;
- les antécédents de pathologie endocrinienne (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme) ;
- la consommation actuelle tabagique et alcoolique ;
- les facteurs de risque et antécédents de chute.

Enfin, le contexte social était également recueilli (lieu de vie, aides à domicile).

Les données cliniques et biologiques (taux de vitamine D) étaient collectées au moment de la réalisation de la DMO.

Les résultats de la DMO étaient divisés en trois groupes :

- normaux avec T score  $> -1$  ;
- ostéopénie avec T score entre  $-1$  et  $-2,5$  ;
- ostéoporose avec T score  $\leq -2,5$ .

Le score FRAX était calculé en accord avec les recommandations chez toutes femmes ménopausées et hommes  $> 50$  ans.

## **4. Densité osseuse et acquisition des images de VFA par DXA**

Les examens d'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons X ont été réalisés par un appareil Lunar (iDXA) avec respect du contrôle qualité, mesures standardisées au niveau de la hanche (col fémoral) et au niveau du rachis lombaire (L1 à L4) par une vue antéro-postérieure, par un technicien expérimenté.

Secondairement, une acquisition d'images de l'ensemble du rachis de T4 à L4, en incidence latérale a été réalisée. Pour ce faire, la patiente était en décubitus latéral.

## **5. Evaluation des fractures vertébrales**

### **5.1. Vertebral Fracture Assessment (VFA)**

Pour l'évaluation des FV, une double lecture a été effectuée. Une première, au cours et en fin d'inclusion par le Docteur Bonnet, praticien hospitalier au CHU Dupuytren de Limoges, et une seconde lecture, en fin d'inclusion, par le Docteur Fechtenbaum, praticien hospitalier à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, à Cochin.

La première étape consistait à évaluer la lisibilité des vertèbres de T4 à L4 (lisible versus non lisible) puis le diagnostic de FV était fait de manière qualitative (oui/non) associé dans un même temps à l'analyse semi-quantitative de Genant pour l'évaluation du grade de la FV de 1 à 3.

### **5.2. Radiographies du rachis**

Tous les patients présentant une suspicion de fracture vertébrale à la VFA ont eu une imagerie complémentaire de type radiographies standard du rachis. Soit les radiographies du rachis avaient été effectuées lors de l'hospitalisation au cours de laquelle était effectuée l'ODM, soit les patients, après lecture de la VFA, étaient convoqués en externe pour la réalisation des radiographies dans les plus brefs délais. Dans d'autres cas, si un scanner était disponible et récent, la recherche de FV se faisait sur l'analyse des coupes osseuses de profil (pour les scanners Thoraco-Abdomino-Pelvien).

## **6. Analyse statistique**

### **6.1. Analyse descriptive**

Pour les variables continues (exemple : âge), moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum, premier et troisième quartile, effectif concerné et nombre de données



manquantes par sous-groupes et au total, sont présentés. Pour les variables qualitatives (exemple : sexe), effectif et pourcentage (exprimés avec une décimale) par sous-groupes et au total, sont présentés. Seules les données de DMO ont été exprimées avec trois décimales.

## **6.2. Analyse comparative**

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables quantitatives, un test de Student ou une analyse de variance à un facteur (nombre de groupes supérieur à 2) a été réalisé lorsque la normalité n'était pas rejetée (test de Shapiro-Wilk), sinon le test non-paramétrique de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (nombre de groupes supérieur à 2) a été préféré.

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables qualitatives, un test du Chi2 de Pearson a été réalisé ou un test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient faibles.

L'analyse de concordance inter-observateur a été estimée par le coefficient de concordance Kappa (k) exprimé avec son Intervalle de Confiance à 95% (IC95%).

Le degré de significativité retenu pour le risque global de première espèce  $\alpha$  a été fixé à 5% en situation bilatérale.

# RESULTATS

## 1. Population

Quatre-vingt patients ont été inclus de mai 2013 à mai 2014.

**Tableau 1 : Principales caractéristiques de la population étudiée.**

Caractéristiques	Total (n = 80)
<b>Démographiques</b>	
Femmes, n (%)	48 (60)
Hommes, n (%)	32 (40)
Age, ans	64,84 ± 14,93
Perte de taille ≥ 3 cm, n (%)	27 (44,3)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26
Ménopause, n (%)	39 (81,25)
<b>Clinique</b>	
Facteurs de risque d'ostéoporose* ≥ 1, n (%)	25 (31,25)
Comorbidités ≥ 3	31 (40,3)
Facteurs de risque cardio-vasculaire ≥ 1	56 (71,8)
Dose journalière de GC à l'initiation du traitement, n (%)	
- de 7,5 à 10 mg	13 (16,25)
- de 10 à 20 mg	19 (23,75)
- plus de 20 mg	48 (60)
<b>Densité minérale osseuse, g/cm<sup>2</sup></b>	
Rachis lombaire	1,092 ± 0,28
Col fémoral gauche	0,903 ± 0,16
Col fémoral droit	0,883 ± 0,15

\* parmi tabagisme actif, antécédent personnel de fracture, antécédent de FESF du premier degré, ménopause précoce, IMC < 19, alcool > 3 verres

## 1.1. Sexe et âge

48 femmes (60%) et 32 hommes (40%) ont été inclus dans notre étude.

L'âge moyen était de 64,84 ans  $\pm$  14,93 dans notre population globale, de 63,10  $\pm$  17,51 ans chez les femmes et 67,44  $\pm$  9,59 ans chez les hommes.

La médiane d'âge était de 68,5 ans.

## 1.2. Comorbidités

Cinquante-six personnes avaient des facteurs de risque cardio-vasculaire (71,8%) dont 30 femmes (53,6%) et 26 hommes (46,4%). Chez deux patients, les comorbidités n'étaient pas renseignées (2,5%). Il existait parmi les facteurs de risque cardio-vasculaire, par ordre de fréquence :

- HTA (71,4%) ;
- dyslipidémie (51,8%) ;
- diabète (42,9%) ;
- tabagisme (25%).

Trente et un patients avaient trois comorbidités ou plus (40,3%). Cinquante-trois prenaient plus de cinq médicaments (68,8%). Ces renseignements n'étaient pas connus pour 3 personnes (3,6%).

Cinq personnes soit 6,25% avaient un antécédent néoplasique (parmi : sein, prostate, carcinome hépato-cellulaire).

## 1.3. Modalité de la corticothérapie

### 1.3.1. Indication

Dans notre population, par ordre de fréquence :

- dix-sept patients étaient traités pour une maladie de Horton (21,25%) ;
- quatorze pour une PPR (17,5%) ;
- onze pour un rhumatisme inflammatoire chronique (13,75%) parmi lesquels 8 pour PR ;
- huit pour vascularite (10%) ;
- cinq pour polymyosite (6,25%) ;
- quatre pour syndrome RS3PE (5%) ;
- quatre pour pathologies neurologiques (5%) ;
- trois pour sarcoïdose (3,75%) ;
- deux pour MICI (2,5%) ;
- deux pour uvéite antérieure aiguë (2,5%) ;
- et dix étiologies autres (12,5%).

### **1.3.2. Dose de corticoïdes à l'initiation du traitement**

Treize personnes (16,25%) avaient des doses de corticoïdes comprises entre 7,5 mg et 10 mg par jour.

Dix-neuf personnes (23,75%) avaient plus de 10 mg à 20 mg de corticoïdes par jour.

Quarante-huit personnes (60%) avaient une dose journalière de CTC supérieure à 20mg.

### **1.4. Début des symptômes**

La durée moyenne entre le début des symptômes et l'introduction d'une corticothérapie était de 3,3 mois  $\pm$  2,2, évaluée chez 35 patients.

Malheureusement, chez plus de la moitié des patients, cette donnée n'était pas renseignée.

## **1.5. Services recruteurs**

Parmi les services adressant les patients pour une ostéodensitométrie à l'introduction d'une corticothérapie :

- 61,25% (49 patients) venaient de Médecine Interne A ;
- 30% (24 patients) de Rhumatologie ;
- 5% (4 patients) de Neurologie ;
- 2,5% (2 patients) d'Hépatogastro-entérologie ;
- 1,25% (1 patient) de Médecine Interne B.

## **1.6. Facteurs de risque de fractures**

### **1.6.1. Indice de masse corporelle**

Quatre personnes (5,1%) avaient un IMC inférieur à 19kg/m<sup>2</sup>. Chez une patiente, cette valeur n'était pas renseignée.

L'IMC moyen était de 26 kg/m<sup>2</sup> ± 4,5, correspondant à un surpoids.

### **1.6.2. Tabagisme actif**

14 patients soit 17,5% de la population déclaraient une consommation actuelle de tabac.

### **1.6.3. Consommation d'alcool**

8 patients sur 80 (10%) déclaraient une consommation d'alcool à plus de trois verres par jour.

### **1.6.4. Ménopause précoce**

Sur les 48 femmes, 1 seule a été ménopausée avant ou à l'âge de 40 ans.

Chez 3 patientes, soit 6,25% de notre population féminine, l'âge de la ménopause n'était pas renseigné.

Enfin, 9 femmes n'étaient pas ménopausées, soit 18,75% des femmes de notre étude.

### **1.6.5. Prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause**

Cinq femmes déclaraient avoir pris un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Soit 12,8% des femmes ménopausées de notre étude. La durée moyenne de traitement était de 8,5 années  $\pm$  4,8. La dose n'était pas connue.

### **1.6.6. Antécédents personnels de fractures périphériques**

Quatre patients, soit 5%, avaient des antécédents personnels de fractures périphériques de fragilité, 3 femmes et 1 homme. Chaque patient avait eu une unique fracture :

- une fracture de l'extrémité inférieure du radius ;
- une fracture de côte ;
- une fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus ;
- une fracture du tarse.

### **1.6.7. Antécédent familial de fracture du col du fémur**

Dans notre population, aucun patient ne déclarait avoir un antécédent familial au premier degré de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF).

## **1.7. Perte de taille**

Nous avons choisi le seuil de 3 cm de perte de taille significative entre la taille actuelle et celle à l'âge de 20 ans. Chez 19 patients, soit 23,75%, cette donnée n'était pas applicable (jeune âge, absence de connaissance de la taille à 20 ans).

Vingt-sept patients soit 44,3% avait une différence de trois centimètres ou plus entre la taille actuelle et la taille à 20 ans.

## **1.8. Taux de vitamine D**

Pour 16 patients, soit 20%, le dosage de 25 OH vitamine D n'était pas disponible.

Le taux moyen de vitamine D était de 17,35 ng/ml  $\pm$  8,86. Sur les 64 patients où le taux de vitamine D était connu :

- 16 (25%) avaient un taux de vitamine D inférieur à 10 ng/ml ;
- 22 (34,4%) un taux de vitamine D entre 10 et 20 ng/ml ;
- 21 (32,8%) un taux de vitamine D entre 20 et 30 ng/ml ;
- 5 (7,8%) un taux de vitamine D normal, supérieur à 30 ng/ml.

## **1.9. Antécédents de chute**

Huit patients, soit 10% de notre étude, déclaraient avoir chuté au moins une fois l'année passée.

## **1.10. Prise antérieure de traitement anti-ostéoporotique**

Seulement deux femmes déclaraient avoir pris un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonate per os) dans notre population. La durée de traitement n'était pas renseignée.

## **1.11. Lieu de vie**

La totalité des patients vivait à domicile. Aucun n'était institutionnalisé. 6 patients bénéficiaient d'aide à domicile (aide-ménagère, portage des repas etc...). Cette information n'était pas renseignée pour 14 des patients de notre étude, soit 17,5%.

## **1.12. Données d'ostéodensitométrie**

### **1.12.1. FRAX**

L'indice FRAX moyen à 10 ans était de  $9,48\% \pm 6,98$ . L'indice FRAX moyen ajusté à la corticothérapie était de  $10,90\% \pm 8,03$ . Tous les patients avaient une dose de CTC supérieure ou égale à 7,5 mg par jour, nous avons donc ajusté le FRAX avec le coefficient 1,15 selon les recommandations françaises du GRIO.

Chez les femmes, le FRAX ajusté moyen était de  $14,20\% \pm 9,43$ . Chez les hommes, il était de  $6,68 \pm 2,84$ .

Chez 10 patientes, soit 10% de notre population d'étude, le FRAX n'était pas applicable (9 femmes non ménopausées et 1 femme où la DMO au col ne pouvait être réalisée pour cause de prothèse).

### **1.12.2. Densité minérale osseuse**

#### **1.12.2.1. Rachis lombaire**

La DMO moyenne au rachis lombaire était de  $1,092 \text{ g/cm}^2 \pm 0,28$ .

Chez les femmes, la DMO moyenne était de  $1,00 \text{ g/cm}^2 \pm 0,19$ , chez les femmes ménopausées de  $0,957 \text{ g/cm}^2 \pm 0,16$  et de  $1,204 \text{ g/cm}^2 \pm 0,16$  chez les femmes non ménopausées. Chez les hommes, la DMO moyenne au RL était de  $1,225 \text{ g/cm}^2 \pm 0,22$ .

#### **1.12.2.2. Col fémoral gauche**

La DMO moyenne était de  $0,903 \text{ g/cm}^2 \pm 0,16$ . Deux mesures n'ont pu être faites compte tenu de la présence d'une prothèse totale de hanche chez un homme et une femme.

Chez les femmes ménopausées, la DMO moyenne était de  $0,795 \text{ g/cm}^2 \pm 0,11$  et chez les femmes non ménopausées de  $0,994 \text{ g/cm}^2 \pm 0,09$ . Chez les hommes, la DMO moyenne au col gauche était de  $1,001 \text{ g/cm}^2 \pm 0,15$ .



### 1.12.2.3. Col fémoral droit

La DMO moyenne était de  $0,883 \text{ g/cm}^2 \pm 0,15$ . Trois mesures n'ont pas été effectuées (2 chez les hommes et 1 chez les femmes) compte tenu d'une prothèse totale de hanche.

La DMO moyenne au col droit était de  $0,782 \text{ g/cm}^2 \pm 0,11$  chez les femmes ménopausées et de  $0,989 \text{ g/cm}^2 \pm 0,08$  chez les femmes non ménopausées. Chez les hommes, la DMO moyenne était de  $0,980 \text{ g/cm}^2 \pm 0,14$ .

### 1.12.3. T-score

Les pourcentages du T-score aux trois sites selon les groupes : normal, ostéopénie, ostéoporose sont renseignés dans le tableau suivant.

**Tableau 2 : Distribution des valeurs du T-score dans la population n = 80 patients.**

Sites	Valeurs normales T-score > -1	Ostéopénie T-score entre -1 et -2,5	Ostéoporose T-score ≤ -2,5
Rachis lombaire, n (%)			
Hommes*	25 (78,12)	6 (18,75)	1 (3,13)
Femmes**, dont NP***	18 (37,5), 7	19 (39,6), 2	11 (22,9), 0
Total	43 (53,75)	25 (31,25)	12 (15)
Col fémoral Gauche, n (%)			
Hommes*	22 (68,75)	9 (28,12)	1 (3,13)
Femmes**, dont NP***	16 (34,8), 8	25 (54,34), 1	5 (10,87), 0
Total	38 (48,71)	34 (43,59)	6 (7,69)
Données manquantes = 2 (femmes)			
Col fémoral Droit, n (%)			
Hommes*	23 (76,66)	7 (23,33)	0
Femmes**, dont NP***	16 (34,02), 9	21 (44,68), 0	10 (21,28), 0
Total	39 (50,6)	28 (36,36)	10 (12,99)
Données manquantes = 3 (2 hommes, 1 femme)			

\*pourcentage de la population d'homme de l'étude \*\*pourcentage de la population de femmes de l'étude \*\*\*nombre de femmes non ménopausées

## 2. VFA

### 2.1. Lisibilité des vertèbres

80 VFA ont été réalisées. Les vertèbres de T4 à L4 ont été analysées soit un total de 1040 vertèbres. 55 vertèbres n'étaient pas lisibles pour le premier lecteur soit un taux de lisibilité de 94,7%. Pour le deuxième lecteur, 3 vertèbres étaient non lisibles. Soit un taux de lisibilité pour le deuxième lecteur de 99,7%. La différence était significative ( $p < 0.001$ ).

La principale cause de non lisibilité des vertèbres était la présence d'une scoliose.

### 2.2. Diagnostic de FV à la VFA

#### 2.2.1. Premier lecteur

La première lecture par le Docteur Bonnet, a détecté 23 patients avec au moins une fracture vertébrale : 9 hommes et 14 femmes. Un total de 27 FV a été diagnostiqué sur 985 vertèbres analysables.

**Tableau 3 : Caractéristiques des FV détectées à la VFA par le premier lecteur, Docteur Bonnet.**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
FV Thoracique n	14	4	0	18
Hommes n	4	1	0	5
Femmes n	10	3	0	13
FV Lombaire n	8	0	1	9
Hommes n	5	0	0	5
Femmes n	3	0	1	4
Total n (%)	22 (81,5)	4 (14,8)	1 (3,7)	27 (100)
Hommes n (%)	9 (90)	1 (10)	0 (0)	10 (37)
Femmes n (%)	13 (76,5)	3 (17,6)	1 (5,9)	17 (63)

### 2.2.2. Deuxième lecteur

La deuxième lecture, par le Docteur Fechtenbaum, a détecté 11 patients avec au moins une FV : 2 hommes et 9 femmes. Un total de 16 FV a été diagnostiqué.

**Tableau 4 : Caractéristiques des FV détectées à la VFA par le deuxième lecteur, Docteur Fechtenbaum.**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
FV Thoracique n	8	4	1	13
Hommes n	2	0	1	3
Femmes n	6	4	0	10
FV Lombaire n	2	0	1	3
Hommes n	0	0	0	0
Femmes n	2	0	1	3
Total n (%)	10 (62,5)	4 (25)	2 (12,5)	16 (100)
Hommes n (%)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	3 (18,75)
Femmes n (%)	8 (61,5)	4 (30,8)	1 (7,7)	13 (81,25)

### 2.3. Concordance 2 lectures

12 FV étaient détectées en commun par les deux lecteurs.

Le coefficient de concordance Kappa a été calculé à 0,44 (IC95% : 0.22-0.68),  $p = 0.0045$ .

## 3. Confirmation des FV

La VFA du deuxième lecteur a été utilisée pour la suite des analyses statistiques.

Sur les 11 patients avec un diagnostic d'au moins une FV, 10 ont eu ou possédaient déjà une imagerie complémentaire de type radiographies du rachis dorso-lombaire de face et de profil ou scanner thoraco-abdomino-pelvien où des coupes osseuses étaient disponibles.

Sur les 10 patients, 7 (70%) avaient au moins une FV confirmée soit un total de 10 FV entre T4 et L4.

Nous avons exclu de l'analyse la patiente n'ayant pas eu d'imagerie de contrôle.

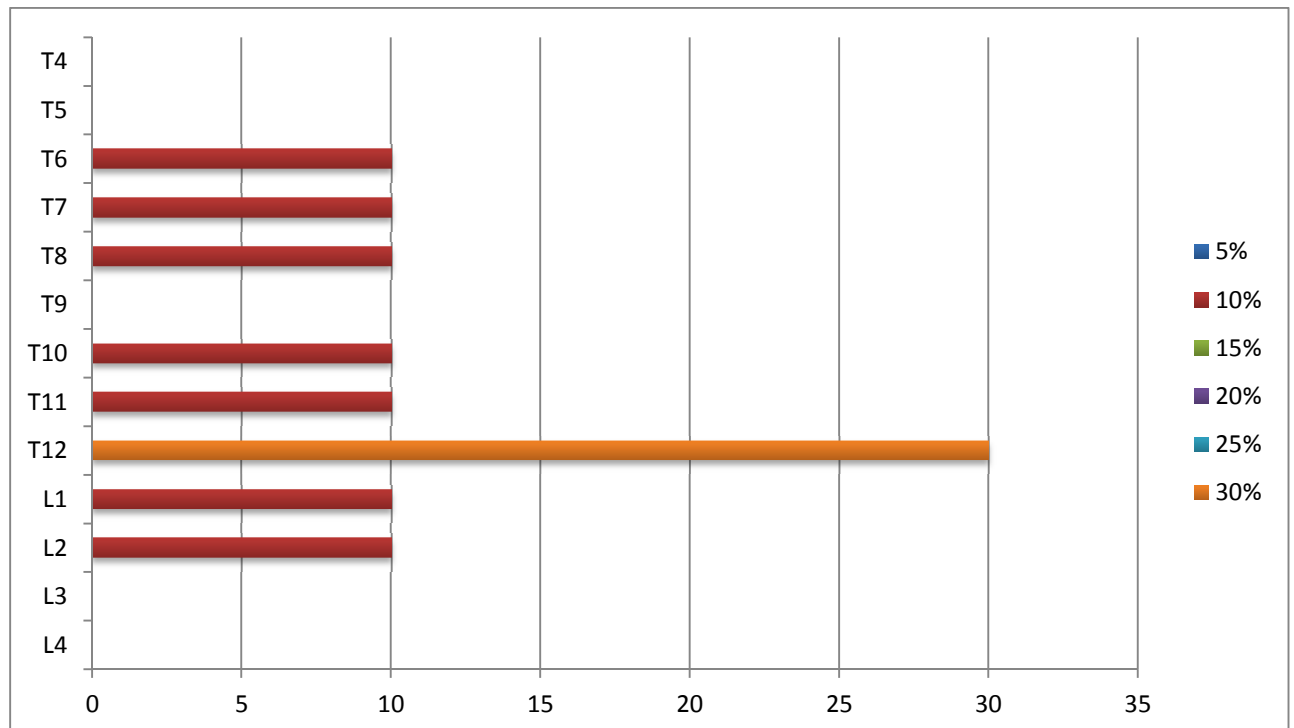


Figure 3 : Distribution des fractures vertébrales entre T4 et L4 confirmées à la radiographie ou au scanner.

## 4. Prévalence des FV

Dans notre étude, 10 FV ont été diagnostiquées chez 7 patients par la VFA, confirmées par des radiographies standard. Une patiente a été exclue car malheureusement nous n'avons pas pu avoir de radiographies de contrôle.

La prévalence des FV chez les patients à l'introduction d'une corticothérapie orale était de 8,86%.

## 5. Prise en charge thérapeutique

### 5.1. Groupe FV

D'après les recommandations françaises du GRIO sur la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite, chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes ménopausées, tout patient démarrant une corticothérapie à plus de 7,5 mg par jour pendant plus de trois mois et/ou ayant un âge supérieur à 70 ans et/ou un T-score à au moins un site  $\leq -2,5$  et/ou un antécédent personnel de fracture de fragilité a une indication pour un traitement de l'ostéoporose en début de traitement : soit un BP (per os ou intraveineux), soit du teriparatide (remboursé si plus de 2 FV).

Dans le groupe avec FV à la VFA confirmée à l'imagerie, soit chez les 7 patients :

- 4 patients avaient plus de 70 ans et 3 d'entre eux avaient une ostéoporose densitométrique à au moins un site (rachis lombaire, col droit ou col gauche) ;
- 2 patients âgés de 50 à 70 ans avaient un T-score à au moins un site  $\leq -2,5$  ;
- 1 patient âgé de 50 à 70 ans avait un T-score normal ;
- aucun d'entre eux n'avait d'antécédent de fracture périphérique de fragilité.

6 sur les 7 patients avec FV à la VFA (soit 85,7% des patients avec FV) avaient une indication pour un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonates avant la réalisation de la VFA. Chez 2 patientes, il existait 2 FV à la VFA, ainsi une proposition thérapeutique par du teriparatide au lieu d'un BP a été faite. Enfin, un patient sur sept n'avait pas d'indication initiale à un traitement anti-ostéoporotique avant la VFA, et la découverte d'une FV à la VFA a permis de retenir une indication de traitement. Chez les 4 autres patients, la découverte d'une FV à la VFA a confirmé l'attitude thérapeutique.

Au total, chez trois des sept patients du groupe FV, la réalisation de la VFA a permis d'avoir une attitude thérapeutique différente. Soit 3,8% des patients de notre étude.

**Tableau 5 : Modification de l'indication à un traitement (TTT) par la VFA.**

Population FV+, N (%)	Indication de TTT avant VFA	Indication de TTT après VFA
6 patients (85,7)	OUI	OUI
1 patient (14,3)	NON	OUI

## 5.2. Comparaison des deux groupes chez les hommes de plus de 50 ans et chez les femmes ménopausées (N = 70)

Toutes les FV ont été détectées chez des patients de plus de 50 ans, nous avons donc comparé le groupe FV (7 patients) avec le groupe sans FV chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes ménopausées (63 patients).

Les principales caractéristiques sont détaillées dans les tableaux 6 et 7.

**Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des deux groupes (FV+ vs. FV-) chez les hommes et femmes ménopausées de plus 50 ans, N = 70.**

Paramètres	Groupe avec FV (n = 7, 10%)	Groupe sans FV (n = 63, 90%)	P Value
Age, Moyenne (DS), années	68,1±11,7	69,3±9,1	0,30
Femmes, n (%)	5 (71,43)	34 (53,97)	<b>0,03<sup>f</sup></b>
Taux de vitamine D, ng/ml	17,0 ± 6,6	18,3 ± 8,9	0,66
FRAX, %	9,6±4,2	9,6±7,2	0,25
Perte de taille ≥ 3cm, n (%) <sup>*</sup>	2 /5 (40,00)	29/63 (46,03)	0,79
Comorbidités ≥ 3, n (%) <sup>**</sup>	2/5 (40,00)	28/62 (45,16)	0,68
FDR CV, n (%) <sup>*</sup>	4 /5 (80,00)	49/63(77,78)	0,85
FDR ostéoporose <sup>***</sup> (≥ 1), n (%)	2 (28,57)	20 (31,75)	0,88
DMO lombaire (g/cm <sup>2</sup> )	0,861 ± 0,130	1,101 ± 0,230	0,11
DMO col G (g/cm <sup>2</sup> )	0,830 ± 0,201	0,896 ± 0,160	0,34
DMO col D (g/cm <sup>2</sup> )	0,830 ± 0,220	0,872 ± 0,149	0,15

\* Valeurs manquantes = 2; \*\* Valeurs manquantes = 3 ;\*\*\*Parmi tabagisme actif, IMC < 19, ménopause précoce, antécédents de FESF au premier degrés, antécédents personnels de fracture périphérique de faible cinétique, alcoolisme >3 verres par jour, hors corticothérapie

<sup>f</sup> Différence significative (p < 0,05).

**Tableau 7 : Répartition des T-score dans les groupes avec et sans fractures vertébrales.**

Paramètres		Groupe avec FV (n = 7, 10%)	Groupe sans FV (n = 63, 90%)	P Value
Ostéoporose	Rachis Lombaire	5 (71,42%)	7 (11,11%)	<b>0,0011<sup>f</sup></b>
(T-score ≤ -2,5)	Col Fémoral Gauche	1 (14,29%)	5 (8,20%)	0,4817
	Col Fémoral Droit	3 (42,86%)	7 (11,67%)	0,0551
Ostéopénie	Rachis Lombaire	1 (14,29%)	22 (34,92%)	0,4127
(-1 < T-score < -2,5)	Col Fémoral Gauche	5 (71,42%)	28 (45,90%)	0,2421
	Col Fémoral Droit	2 (28,57%)	26 (43,33%)	0,6941
Normal	Rachis Lombaire	1 (14,29%)	34 (53,97%)	0,1061
(T-score > -1)	Col Fémoral Gauche	1 (14,29%)	28 (45,90%)	0,2263
	Col Fémoral Droit	2 (28,57%)	27 (45%)	0,6913

<sup>f</sup> Différence significative (p < 0,05).

En comparant les deux groupes, avec et sans FV, il existait une différence significative concernant le sexe féminin et la présence d'une ostéoporose au rachis lombaire (71% des patients avaient un T-score ≤ -2,5 au rachis lombaire dans le groupe FV contre 11% dans le groupe sans FV).

Il n'y avait pas de différence significative concernant l'indice FRAX, l'âge, le taux de vitamine D, les facteurs de risque d'ostéoporose ou la DMO.

# DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si la réalisation systématique de la VFA à l'introduction d'une corticothérapie orale à plus de 7,5 mg par jour pour une durée de trois mois ou plus, modifiait la prise en charge thérapeutique des patients. Pour répondre à cette question, nous nous sommes tout d'abord basés sur les recommandations de prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2006. Ces recommandations ont été modifiées au cours de l'élaboration de la thèse, nous avons donc orienté la prise en charge selon les dernières recommandations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) de 2014.

Les objectifs secondaires étaient de calculer la prévalence des FV dans notre population d'étude, d'analyser les caractéristiques des deux groupes, avec et sans FV, et d'évaluer la technique de réalisation de la VFA.

## 1. Modification de la prise en charge thérapeutique après VFA

D'après les recommandations françaises de 2014, tous les hommes âgés de 50 ans ou plus et les femmes ménopausées, qui débutent une corticothérapie orale à plus de 7,5 mg par jour pendant plus de trois mois doivent avoir un traitement anti-ostéoporotique. En dessous de cette dose de GC, un traitement est indiqué chez les personnes âgées de 70 ans ou plus, ou aux antécédents de fracture de faible traumatisme ou encore ayant un T-score  $\leq 2,5$  à l'un des deux sites (col fémoral ou rachis lombaire).

### 1.1. Groupe FV

Tous les sujets de notre étude avec VFA positive avaient plus de 50 ans. Chez nos patients, nous ne connaissions pas la durée du traitement à la dose supérieure à 7,5 mg de corticoïdes par jour. Nous avons donc recherché les autres critères pour la décision thérapeutique.

Dans le groupe FV (7 patients), sans la réalisation de la VFA, six de nos patients avaient une indication à un traitement anti-ostéoporotique :



- quatre patients avaient plus de 70 ans ;
- deux sur les trois patients de moins de 70 ans avaient un T-score inférieur à -2,5.

La réalisation systématique de la VFA a permis à un patient sur les sept du groupe FV d'avoir une indication à un traitement anti-ostéoporotique, alors qu'il n'en relevait pas avant la découverte d'une FV. Il s'agissait d'un homme âgé de 67 ans, tabagique sans antécédent personnel de fracture avec un T-score normal ( $>-1$  aux trois sites).

Pour les six autres patients, il existait une indication théorique à un traitement médical de l'ostéoporose compte tenu de l'âge supérieur à 70 ans et/ou du T-score à au moins un site  $\leq -2,5$ . Sans la VFA et la notion de FV, d'après les recommandations, l'utilisation d'un BP per os ou par voie intraveineuse est indiquée.

Chez deux femmes, il existait 2 FV à la VFA confirmées par radiographies. Le diagnostic de ces 2 FV permet un remboursement du teriparatide qui a l'AMM dans l'ostéoporose cortico-induite et l'ostéoporose post ménopausique (grade A). Une autre proposition de traitement par une classe thérapeutique différente des BP a été faite.

Au total, dans notre étude, seulement trois patients ont pu avoir une modification de la prise en charge attendue grâce à la réalisation systématique de la VFA.

Pour les quatre autres patients du groupe FV, la même classe thérapeutique par BP a été choisie. Cependant, il pourrait être discuté une voie préférentielle parentérale (en absence de contre-indications) afin de favoriser l'observance thérapeutique. En effet, pour les traitements de l'ostéoporose par traitements per os, il est estimé que moins de la moitié des patients suivent leur traitement à un an (105) et moins d'un tiers pour les bisphosphonates à deux ans (106).

Dans tous les cas, dans notre étude, la VFA a permis la découverte de 10 FV. Ces fractures étaient méconnues. Aux vues des conséquences en termes de morbi-mortalité de la présence de FV, il y a un intérêt dans le dépistage de ces FV asymptomatiques chez des patients âgés, pluri médicalisés où des radiographies standard du rachis ne peuvent être réalisées en systématique.

Dans les recommandations de 2014, la durée du traitement est mal codifiée. L'expérience clinique est de 2 ans pour les bisphosphonates et de 36 mois pour le teriparatide (mais remboursement 18 mois et AMM 24 mois). En se basant sur les recommandations de l'ostéoporose post ménopausique, les patientes avec une fracture sévère (dont fait partie la FV) ont une indication de durée de traitement de trois ans pour l'acide zolédronique, à cinq ans pour les BP per os, en absence de nouvelle fracture sous traitement, de présence de

nouveau facteur de risque, en absence de baisse significative de la DMO dans l'hypothèse d'un T-score fémoral  $> -2,5$  (107).

La réalisation d'une VFA au cours d'une ostéodensitométrie est rapide, simple, peu irradiante, et permet d'avoir en plus du T-score, la notion de FV permettant de guider la prise en charge de ces patients débutant une corticothérapie. Sachant que la présence d'un antécédent personnel de fracture et une corticothérapie  $\geq 7,5$  mg d'équivalence prednisone par jour sont deux facteurs de risque essentiels de nouvelle fracture, l'évaluation du statut fracturaire des patients démarrant une corticothérapie orale est indispensable, compte tenu de la proportion de FV asymptomatique évaluée par radiographies standard du rachis à 12% chez les hommes et femmes âgés de plus de 50 ans dans l'étude européenne EVOS (83).

## 1.2. Comparaison des groupes FV versus sans FV

Le groupe FV a été comparé au reste de la population d'homme de plus de 50 ans et de femmes ménopausées. La première différence significative concernait le sexe. En effet, il y avait plus de proportion de femmes dans le groupe FV. La deuxième différence significative entre les deux groupes concernait le T-score  $\leq -2,5$ . Dans le groupe FV, les patients avaient un T-score au site rachis lombaire significativement plus bas que dans le groupe sans FV ( $p = 0,0011$ ). Pour les autres sites, il n'y avait pas de différence significative.

L'âge, les comorbidités, la présence d'un facteur de risque cardio-vasculaire, les facteurs de risques d'ostéoporose, le taux de vitamine D, la DMO aux trois sites étaient comparables dans les deux groupes.

Nous n'avons pas détecté de FV chez les moins de 50 ans, nous n'avons donc pas pu évaluer l'intérêt de la VFA dans ce sous-groupe de population (10 patients).

## 2. Prévalence des FV

La prévalence des FV dans notre étude était de 8,86%. La prévalence chez la population d'hommes âgés de plus de 50 ans était de 6,5% et chez les femmes ménopausées de 12,8%.

Dans la littérature, la prévalence des FV chez les patients recevant une corticothérapie est plus élevée de l'ordre de 25% (108) évaluée dans une étude de 2001

chez des patients atteints de PR recevant une corticothérapie. Les résultats de notre étude, plus bas, sont très probablement en rapport avec le fait que nous sommes au tout début de la corticothérapie, à l'introduction du traitement. De plus, l'existence d'une FV connue était un critère d'exclusion de notre étude, ces patients ayant déjà une indication à un traitement anti-ostéoporotique. Dans l'étude européenne de 1996, la prévalence des FV dépistées par des radiographies standard du rachis chez les femmes et hommes âgés de 50 à 79 ans était de 12% (83). Dans l'étude française EPIDOS de 2004, la prévalence était de 22,8% chez les femmes âgées de plus de 75 ans (86). Dans une étude de 2010 (109), la VFA était utilisée pour dépister des FV sur une cohorte de 2 424 patients (dont 1 573 femmes) consultant pour réaliser une ostéodensitométrie. Chez 541 patients, soit 22%, la VFA a permis de détecter au moins une FV qui n'était pas connue dans 69% des cas. Dans notre étude, la prévalence était plus faible mais l'effectif également plus petit (80 patients). Dans cette étude, chez 14% des patients avec une FV, la DMO était normale. Ce pourcentage est similaire à celui dans notre étude où 14,29% des patients avec une FV avaient une DMO au rachis lombaire et au col fémoral gauche normale (T-score > -1). Ce pourcentage était de 28,57 au col fémoral droit.

Dans une publication récente de 2014, l'étude FRODOS (110), la VFA a été utilisée pour dépister des FV et déformations vertébrales mineures sur une cohorte de 2 968 femmes ménopausées âgées de 59 à 70 ans. Le diagnostic de FV se faisait grâce à la méthode de McCloskey (taille de la vertèbre inférieure à 3 DS par rapport aux valeurs de référence) confirmé par la méthode de Genant. La prévalence des FV était de 4,3% et 17% des femmes avaient une déformation vertébrale mineure (taille de la vertèbre entre -2 et -2,99 DS). Une DMO basse était fréquemment observée chez les femmes avec FV, avec 48% des femmes ostéoporotiques et 42% des femmes ostéopéniques. 40% des déformations vertébrales étaient présentes chez des femmes avec FV. Dans notre population, au rachis lombaire, 71,42% des patients avec au moins une FV étaient ostéoporotiques et 14,29% étaient ostéopéniques. Au col droit, dans le groupe FV, 42,86% étaient ostéoporotiques et 28,57% ostéopéniques.

Dans notre étude, la différence d'interprétation des VFA entre les deux lecteurs était sur des FV de grade 1. Nous pouvons donc nous poser la question de la place des déformations vertébrales dans notre population de patients et de leurs conséquences en termes de morbi-mortalité. Idéalement, il faudrait suivre ces patients. Notre étude était transversale, dans l'avenir, une réévaluation par VFA à 2 ans pourrait être proposée dans une nouvelle étude.

## **3. Technique de la VFA**

### **3.1. Lisibilité des vertèbres**

Les vertèbres de T4 à L4 ont été analysées sur chaque VFA. Un total de 1 040 vertèbres, chez nos 80 patients, a été interprété par deux lecteurs expérimentés.

Chez le premier lecteur, 55 vertèbres étaient illisibles. Il s'agissait principalement des vertèbres de T4 à T6. Chez le deuxième lecteur, 3 vertèbres posaient un problème d'interprétation : T11, T12 chez une même patiente et T4 chez un autre patient.

Le taux de lisibilité était de 94,7% pour le premier lecteur et de 99,7% pour le deuxième. Ces taux correspondent à une bonne technique de la VFA. En effet, dans la littérature, les taux varient en fonction des vertèbres analysées, avec dans l'étude de Jager et al (109), sur 2424 patients :

- 82% de lisibilité des vertèbres T4 à L4 ;
- 93% de lisibilité entre T5 et L4 ;
- 99% de lisibilité entre T6 et L4.

La cause de cette non-lisibilité dans notre étude était majoritairement la présence d'une scoliose à l'étage thoracique et thoraco-lombaire non connue. En effet, la scoliose sévère était un critère d'exclusion de notre étude. De même, les patients ne pouvant pas se positionner sur la table d'examen étaient exclus pour la réalisation de la VFA. Dans l'étude de Jager et al, sur 76 VFA ininterprétables, 17 l'étaient pour scoliose, 23 pour problème de positionnement, 5 pour obésité morbide et 31 pour autres raisons.

### **3.2. Concordance inter-lecteurs**

Dans notre étude le coefficient de concordance inter-observateur a été évalué à 0,44.

Dans une étude de 2014, la VFA était évaluée dans le dépistage des FV chez des femmes atteintes de PR (111). Le coefficient de concordance inter-observateur de VFA était modéré entre les deux lecteurs (Kappa = 0,60).

Les problèmes de lisibilité et d'interprétation à la VFA sont également décrits avec les radiographies standard. Dans l'étude de Damiano de 2006 (112), le pourcentage de

vertèbres illisibles était de 1% pour les radiographies standard et 12,4% pour la VFA. Dans une étude de 2014 sur les difficultés diagnostiques des FV chez l'homme (102), le coefficient de concordance inter-observateur de radiographies était de 0,40. Les difficultés diagnostiques des FV concernent essentiellement les FV de grade 1 et les hommes. Dans notre étude, le premier lecteur a diagnostiqué à la VFA vingt-sept FV, 37% chez l'homme dont 90% étaient des FV de grade 1. Le deuxième lecteur a diagnostiqué à la VFA seize FV, 18,75% chez l'homme, dont 66,7% de FV de grade 1.

### **3.3. Dépistage des FV**

La VFA a été évaluée pour le diagnostic de FV dans plusieurs études. L'une d'elles, de 2009 (113), comparait chez 250 patients (60 hommes et 190 femmes) la VFA aux radiographies standard en utilisant une méthode qualitative de diagnostic des FV et une méthode semi-quantitative. Le score Kappa de concordance entre la VFA et l'analyse qualitative des radiographies était de 0,82, entre la VFA et l'analyse semi-quantitative sur radiographies de 0,83. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative étaient respectivement de 83,6%, 99,1%, 84,1%, et 99,1%.

Dans l'étude de Lee et al (111), la sensibilité, la valeur prédictive positive, la spécificité et la valeur prédictive négative étaient respectivement de 53,7%, 30,1%, 89,1% et 96,1%. Leur conclusion était que dans leur population de femmes atteintes de PR, la VFA était très utile pour identifier les patients sans FV.

Notre travail n'était pas conçu pour étudier la validité de la VFA. Il aurait fallu pour cela que tous les patients aient des radiographies standard du rachis dorso-lombaire. Dans notre population, seuls les patients avec VFA positive selon le deuxième lecteur (11 patients) ont eu une imagerie complémentaire de type radiographie ou scanner, s'il était disponible, afin de confirmer la FV ainsi que son étiologie bénigne. Sur ces examens de deuxième intention, 7 patients avaient un diagnostic de FV confirmé et nous n'avons pas diagnostiqué de FV supplémentaires non détectées par la VFA.

## **4. Biais de l'étude**

Le premier biais de cette étude est un biais de recrutement. En effet, les patients recrutés étaient des patients hospitalisés. Ils étaient traités dans presque la moitié des cas

pour une maladie de Horton (21,25%) ou pour une PPR (17,5%). Ce sont essentiellement des pathologies du sujet âgé qui nécessitent une prise en charge en hospitalisation pour une surveillance attentive des complications sous corticothérapie. La médiane d'âge chez ces patients était de 76,5 ans. Les autres patients hospitalisés étaient en moyenne plus jeune avec une moyenne d'âge globale dans notre étude de 64,8 ans.

Le deuxième biais est un biais de classification. Dans ce travail, nous n'avons pas réalisé une imagerie du rachis à tous les participants de l'étude. La VFA a une sensibilité autour de 80%, nécessitant une confirmation de la FV par un deuxième examen, la radiographie étant le gold standard. Nous nous sommes appuyés sur la valeur prédictive négative élevée de la VFA (autour de 99%) pour surseoir aux radiographies chez les patients avec VFA négative, ayant peu de risque (moins de 1%) d'avoir une FV sur les radiographies, non dépistée par la VFA. La résolution de l'image en VFA est moins bonne qu'en radiographie standard, pour en améliorer la qualité, il est important de bien positionner les patients de profil sur la table d'examen.

Dans notre étude, nous n'avons fait que les VFA de profil. L'acquisition de face a manqué pour aider à la lecture des VFA, notamment pour des scolioses légères ou en cas de discarthrose. Cela a été probablement une limite dans l'interprétation des VFA, essentiellement pour les FV de grade 1.

Une autre limite de l'étude est son faible effectif. 80 patients ont été inclus, 7 patients ont eu un diagnostic de FV. Il serait nécessaire de poursuivre cette étude, avec une période d'inclusion plus longue, en collaboration avec d'autres centres, pour accroître la puissance de l'étude.

## **5. Quel intérêt de la VFA à l'introduction d'une corticothérapie ?**

La VFA permet de dépister des FV prévalentes non diagnostiquées auparavant. Les FV sont dans la majorité des cas asymptomatiques et la réalisation systématique de radiographies standard du rachis ne peut être envisagée compte tenu de l'irradiation et du coût. Par ailleurs, la présence d'une FV sur les radiographies peut être sous-déclarée de la part des radiologues. Les conséquences en termes de morbi-mortalité de ces FV nécessitent

une attention particulière et une prise en charge adaptée. Dans une étude publiée en 2004, 100 radiographies du thorax de patients âgés de plus de 60 ans étaient analysées grâce à une méthode semi-quantitative et une analyse de radiomorphométrie (114). La prévalence des FV était de 22%. Seulement 55% des FV étaient mentionnées dans le compte rendu du radiologue.

La réalisation de la VFA lors d'une ostéodensitométrie permet ainsi d'obtenir deux informations essentielles à la prise en charge des patients : la DMO et l'existence ou non de FV prévalente. La VFA a été évaluée pour le diagnostic de FV dans plusieurs études. Une étude de 2005 portait sur l'utilisation de la VFA par les cliniciens pour le diagnostic de FV chez 80 femmes ménopausées (75). 17 sur les 18 FV de grade 2 et 3 présentes sur les radiographies étaient dépistées par la VFA, et 50% des grades 1 (11 sur 22). 66% des vertèbres de T4 à T6 n'étaient pas visualisables contre 5% de T7 à L4. Une étude récente portait sur la validation de la VFA dans une population de 100 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde dont une partie était sous glucocorticoïdes (111). Leur conclusion était que la VFA est un outil de dépistage pour détecter les FV chez des patients sans antécédents de FV connus. Cependant, une validation ultérieure sur une population plus large est nécessaire. Des progrès dans l'utilisation de la VFA à l'échelon individuel ont été faits. Une étude italienne de 2012 (115) comparait l'analyse semi-quantitative sur les VFA et les radiographies standard par deux experts chez 930 femmes ménopausées. La VFA avait une sensibilité de 97,85%, une spécificité de 99,81%, une valeur prédictive positive de 98,15% et négative de 99,83%. 251 FV étaient diagnostiquées sur les radiographies et 242 sur la VFA. Le coefficient de concordance inter-observateur Kappa était de 0,95 (IC95% : 0,920-0,968).

Notre travail est intéressant car il cible une population de patients à l'introduction d'une corticothérapie. A notre connaissance, dans la littérature, il n'a pas été étudié l'intérêt de la VFA à l'introduction d'un traitement par GC ce qui fait l'originalité de notre étude.

Les recommandations de l'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) de 2007 (61) ont été mises à jour en 2013 (116). La VFA peut être réalisée quand le T-score est  $< -1$  et qu'un des critères suivants est présent :

- femme âgée de 70 ans ou plus ou homme  $\geq 80$  ans ;
- perte de taille  $\geq 4$  cm par rapport à la taille à 20 ans ;
- notion de FV non documentée ;

- corticothérapie orale journalière à plus de 5 mg d'équivalent prednisone pendant trois mois ou plus.

Il est conseillé une lecture visuelle et une analyse par la méthode de Genant pour le diagnostic de FV. De plus, la VFA peut être complétée par une autre imagerie dans les cas de FV de grade 1, d'antécédent de néoplasie, de doute sur une FV ou de toute suspicion d'ostéoporose secondaire.

La VFA n'est pas remboursée en France. Aux Etats-Unis, elle l'est, sur la base de 40 \$ soit deux fois moins chère que des radiographies du rachis dorsal et lombaire (64).

Au total, dans notre étude portant sur 80 patients à l'introduction d'une corticothérapie orale pour une durée supérieure à trois mois, à plus de 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, la VFA réalisée en systématique a permis à un patient de l'étude d'avoir une indication à un traitement anti-ostéoporotique, et à deux patientes d'avoir une indication théorique au teriparatide (grade A) en se basant sur les recommandations françaises récentes. Sur les 4 autres patients avec FV, une autre modalité galénique aurait pu être proposée pour s'assurer d'une meilleure observance et d'améliorer la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite.

Au final, trois patients de notre étude ont eu une prise en charge thérapeutique différente de celle attendue aux vues des dernières recommandations grâce à la réalisation de la VFA, soit un peu moins de 5% de notre population.

La durée de traitement de l'ostéoporose cortico-induite à réévaluer à 2 ans d'après les recommandations pourrait être prolongée d'après les recommandations de l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose masculine.

Il serait intéressant de poursuivre l'étude en incluant plus de patients et en réévaluant la VFA à 2 ans afin de calculer l'incidence des FV lors de la corticothérapie et d'étudier l'observance thérapeutique chez une population de patients déjà poly-médicamenteux.

Nous pourrions également sélectionner des patients non hospitalisés, plus jeunes, afin de pouvoir orienter la prise en charge des hommes de moins de 50 ans et des femmes non ménopausées chez qui la décision thérapeutique est fonction des antécédents fracturaires, des facteurs de risques d'ostéoporose et du FRAX. La découverte chez ces patients de FV pourrait davantage guider à leur prise en charge même si la prévalence est plus faible dans cette population.



Un suivi des patients, quel que soit l'âge, pourrait être un projet de recherche clinique à venir.

# CONCLUSION

Dans notre étude portant sur 80 patients, la réalisation systématique de la VFA chez des patients à l'introduction d'une corticothérapie de plus de trois mois a permis d'avoir une indication formelle à une prise en charge thérapeutique par traitement anti-ostéoporotique chez un seul patient (1,3%) en se basant sur les dernières recommandations françaises du GRIO de 2014, et deux patientes (2,5%) ont pu avoir une autre proposition thérapeutique par du teriparatide compte tenu de la présence de 2 FV à la VFA confirmées par des radiographies standard. Au total, seulement trois patients, soit 3,8%, ont eu une attitude thérapeutique différente de celle attendue, après la réalisation de la VFA. L'intérêt de la VFA à l'introduction d'une corticothérapie au long cours semble modeste pour poser une indication de traitement en se basant sur ces dernières recommandations.

La VFA a détecté 11 patients avec FV dont 7 ont été confirmés par des radiographies, soit un total de 10 FV diagnostiquées. La prévalence des FV dans cette étude était de 8,86%. En comparant les deux groupes avec et sans FV, le sexe féminin et le T-score  $\leq -2,5$  au rachis lombaire étaient significativement plus représentés dans le groupe FV. La réalisation systématique d'une VFA à l'introduction d'une corticothérapie peut être justifiée par la découverte d'une FV. Dans notre étude, malgré une prévalence inférieure à 10% (faible en partie car les patients avec une FV connue étaient exclus), la découverte d'une FV est importante compte tenu du sur-risque de mortalité associé. Il est essentiel de suivre ces patients et de retenir une durée de traitement prolongée par anti-ostéoporotiques.

La prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite reste insuffisante même si les recommandations semblent cibler au mieux les patients devant bénéficier d'un traitement anti-ostéoporotique et que la prescription de ces derniers semble augmenter. La réalisation systématique de radiographies du rachis dorsal et lombaire ne peut être effectuée en raison de l'irradiation et du coût. La bonne valeur prédictive négative de la VFA a permis de sursoir aux radiographies systématiques chez 72 patients de notre étude soit plus de 90%. D'autre part, les FV ostéoporotiques surviennent le plus souvent à la charnière dorso-lombaire, là où le taux de lisibilité de la VFA est le plus élevé (99% entre T6 et L4).

La découverte d'une FV pourrait sensibiliser le patient pour améliorer son observance médicamenteuse, et le corps médical à être plus attentif chez ces patients à risque de fracture en aidant par exemple à la prévention des chutes, véritable enjeu de santé publique.

L'absence de FV à l'introduction d'une corticothérapie est de même un élément intéressant pour le suivi des patients, et sera importante lors d'une nouvelle évaluation qui pourrait avoir lieu à 2 ans. La VFA est rapide, peu irradiante, et peut être facilement réalisée au cours du suivi de DMO même si elle nécessite un lecteur entraîné.

## Références bibliographiques

1. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Dec;23(6):769–79.
2. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep;1(1):59–70.
3. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2000 Feb;93(2):105–11.
4. Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003 Jul;14(7):589–94.
5. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 Aug;20(8):1349–55.
6. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
7. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*. 1996 Aug 10;313(7053):344–6.
8. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Nov;50(11):1982–90.
9. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Oct;18(10):1319–28.
10. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med*. 1990 Dec;150(12):2545–8.
11. Briot K, Roux C. [Corticosteroid-induced osteoporosis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2013 May;34(5):315–23.
12. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone*. 2002 May;30(5):685–91.
13. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Apr 1;329(1):177–81.

14. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology*. 1983 Mar;112(3):931–9.
15. Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique. *Rev Rhum Monogr*. 2011 avril;78(2):69–75.
16. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2907–12.
17. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. *Endocrinology*. 2006 Jul;147(7):3613–22.
18. Chappard D, Josselin N, Rougé-Maillart C, Legrand E, Baslé MF, Audran M. Bone microarchitecture in males with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Apr;18(4):487–94.
19. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):97–103.
20. Vedi S, Elkin SL, Compston JE. A histomorphometric study of cortical bone of the iliac crest in patients treated with glucocorticoids. *Calcif Tissue Int*. 2005 Aug;77(2):79–83.
21. Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts in vivo and in vitro. *Endocrinology*. 1999 Nov;140(11):5339–47.
22. Huybers S, Naber THJ, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Prednisolone-induced Ca<sup>2+</sup> malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jan;292(1):G92–97.
23. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2006 Jun;17(4):144–9.
24. Bonadonna S, Burattin A, Nuzzo M, Bugari G, Rosei EA, Valle D, et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2005 Feb;152(2):199–205.
25. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3104–12.
26. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(7):605–9.
27. Malterre L, Schaefferbeke T, Lequen L, Chène G, Bannwarth B, Dehais J. [Bone mineral density and bone metabolism in spondylarthropathies]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2005 May;26(5):381–5.

28. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 1999 Nov 18;402(6759):304–9.
29. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, Destombes F, Bernard J, Mazières B, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):547–9.
30. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 Feb;22(2):421–33.
31. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012 May 1;122(5):1791–802.
32. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David J-P, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):592–7.
33. Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique. *Rev Rhum Monogr*. 2011 avril;78(2):69–75.
34. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002 Oct;13(10):777–87.
35. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 15;119(10):963–8.
36. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):993–1000.
37. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006 Aug;39(2):253–9.
38. Guzman-Clark JRS, Fang MA, Sehl ME, Traylor L, Hahn TJ. Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):140–6.
39. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):2168–74.
40. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec;46(12):3136–42.
41. Duyvendak M, Naunton M, Athobari J, van den Berg PB, Brouwers JRBJ. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001-2005. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Oct;18(10):1429–33.

42. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. *JAMA J Am Med Assoc.* 2006 Mar 15;295(11):1300–3.
43. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2005 Jun;16(6):581–9.
44. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2010 Nov;62(11):1515–26.
45. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000952.
46. De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lems WF, Laan RFJ, Algra A, Huisman A-M, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006 Aug 17;355(7):675–84.
47. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999 Nov;104(10):1363–74.
48. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001347.
49. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group.* *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):292–9.
50. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol.* 2009 Aug;36(8):1705–14.
51. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2309–18.
52. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study.* *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):1006–13.
53. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013 Jan;24(1):263–9.
54. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, Roux C, Lau C-S, Reginster J-Y, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced

- osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1253–63.
55. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, Patelli I, Bilezikian JP, Canalis E, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(7 Suppl):16–21.
  56. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1999 Aug;104(4):439–46.
  57. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest*. 1998 Oct 15;102(8):1627–33.
  58. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003 Jan;14(1):77–81.
  59. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2028–39.
  60. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009 Dec;20(12):2095–104.
  61. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, et al. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2008 Mar;11(1):92–108.
  62. Vokes T, Bachman D, Baim S, Binkley N, Broy S, Ferrar L, et al. Vertebral Fracture Assessment: The 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2006 Jan;9(1):37–46.
  63. Vokes TJ, Dixon LB, Favus MJ. Clinical utility of dual-energy vertebral assessment (DVA). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003 Nov;14(11):871–8.
  64. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2009 May;76(3):241–7.
  65. Jensen GF, McNair P, Boesen J, Hegedüs V. Validity in diagnosing osteoporosis. Observer variation in interpreting spinal radiographs. *Eur J Radiol*. 1984 Feb;4(1):1–3.
  66. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137–48.
  67. Crans GG, Genant HK, Krege JH. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone*. 2005 Aug;37(2):175–9.



68. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003 Oct;33(4):522–32.
69. Grados F, Roux C, de Vernejoul MC, Utard G, Sebert JL, Fardellone P. Comparison of four morphometric definitions and a semiquantitative consensus reading for assessing prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(9):716–22.
70. Melton LJ 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol*. 1989 May;129(5):1000–11.
71. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ 3rd. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1991 Mar;6(3):207–15.
72. Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000 Mar;15(3):564–74.
73. Chappard C, Kolta S, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C. Clinical evaluation of spine morphometric X-ray absorptiometry. *Br J Rheumatol*. 1998 May;37(5):496–501.
74. Ferrar L, Jiang G, Barrington NA, Eastell R. Identification of vertebral deformities in women: comparison of radiological assessment and quantitative morphometry using morphometric radiography and morphometric X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000 Mar;15(3):575–85.
75. Binkley N, Krueger D, Gangnon R, Genant HK, Drezner MK. Lateral vertebral assessment: a valuable technique to detect clinically significant vertebral fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):1513–8.
76. Chapurlat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO, Kalpakçioğlu B, Mitlak BH, Delmas PD. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(8):1189–95.
77. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1992 Feb;7(2):221–7.
78. Ferrar L, Jiang G, Clowes JA, Peel NF, Eastell R. Comparison of densitometric and radiographic vertebral fracture assessment using the algorithm-based qualitative (ABQ) method in postmenopausal women at low and high risk of fracture. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008 Jan;23(1):103–11.
79. Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Feb;17(2):281–9.
80. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study

of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 1;115(11):837–42.

81. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.* 2001 Dec;29(6):517–22.
82. Jacobsen SJ, Cooper C, Gottlieb MS, Goldberg J, Yahnke DP, Melton LJ 3rd. Hospitalization with vertebral fracture among the aged: a national population-based study, 1986-1989. *Epidemiol Camb Mass.* 1992 Nov;3(6):515–8.
83. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1996 Jul;11(7):1010–8.
84. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, et al. The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1993 May;3(3):138–47.
85. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2002 Apr;17(4):716–24.
86. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, Roux C, Vergnol JF, Meunier PJ, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone.* 2004 Feb;34(2):362–7.
87. Borges CN, de Almeida JM, Lima D, Cabral M, Bandeira F. Prevalence of morphometric vertebral fractures in old men and the agreement between different methods in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int.* 2014 May 8;
88. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1999;9(3):206–13.
89. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med.* 1997 Aug 18;103(2A):30S–42S; discussion 42S–43S.
90. Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1999;9(6):508–15.
91. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2005 Dec;16(12):2175–9.
92. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993 May 1;137(9):1001–5.
93. Melton LJ 3rd. Excess mortality following vertebral fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Mar;48(3):338–9.

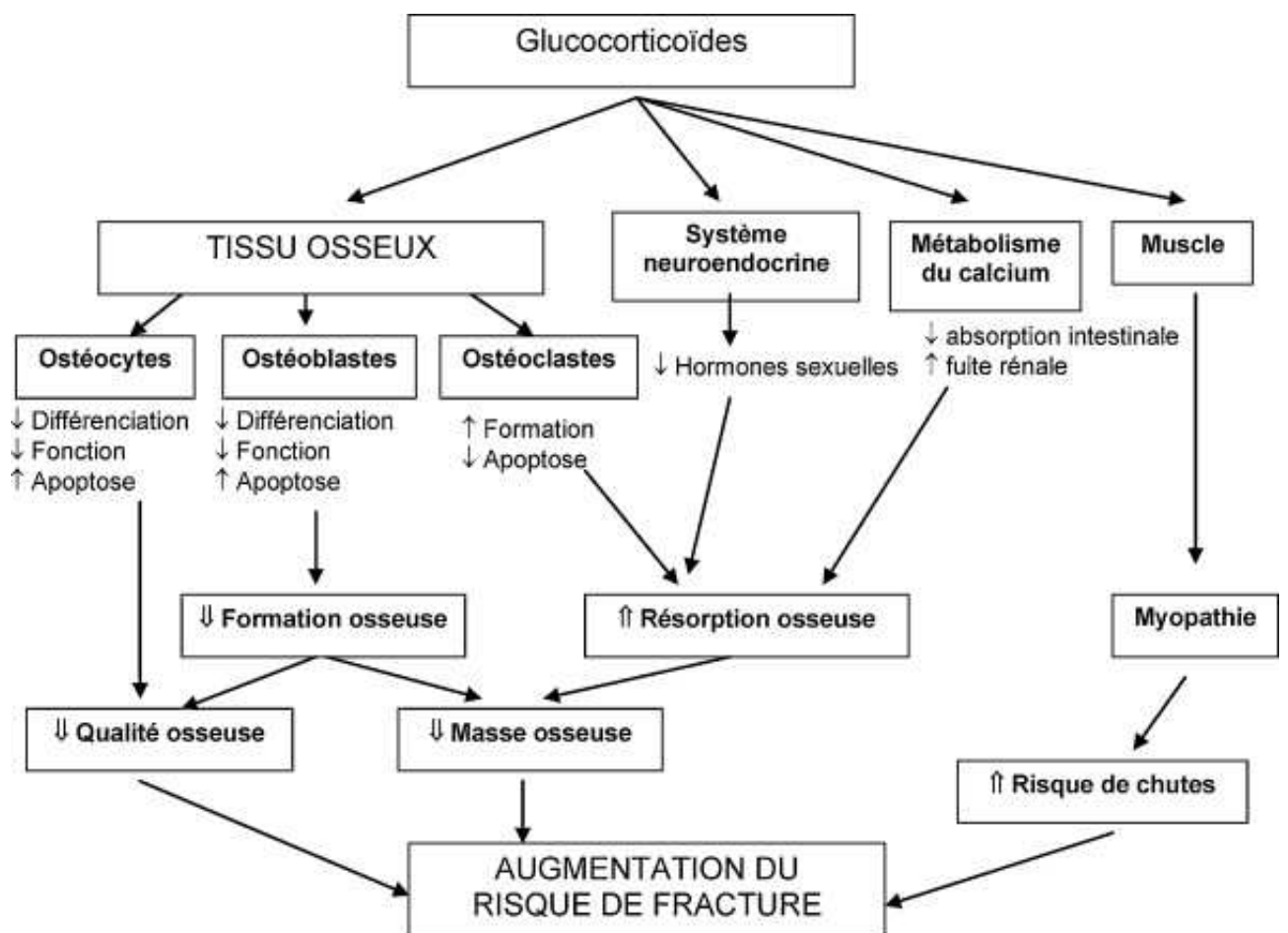
94. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1999 May;14(5):821–8.
95. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):721–39.
96. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. *Bone*. 1999 Nov;25(5):613–9.
97. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 1;114(11):919–23.
98. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Jun;18(6):761–70.
99. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Dec;18(12):1617–24.
100. Pham T, Azulay-Parrado J, Champsaur P, Chagnaud C, Légré V, Lafforgue P. “Occult” osteoporotic vertebral fractures: vertebral body fractures without radiologic collapse. *Spine*. 2005 Nov 1;30(21):2430–5.
101. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Verdoncq B, Orcel P, Roux C. Reporting of vertebral fractures on spine X-rays. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):1823–6.
102. Fechtenbaum J, Briot K, Paternotte S, Audran M, Breuil V, Cortet B, et al. Difficulties in the diagnosis of vertebral fracture in men: Agreement between doctors. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Mar;81(2):169–74.
103. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(7):577–82.
104. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 Apr;20(4):557–63.
105. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJE. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 May;22(5):1537–46.
106. Reginster JY, Rabenda V. [Adherence to treatment in osteoporosis influence on efficiency]. *Rev Médicale Suisse*. 2005 Oct 5;1(35):2278–81.

107. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. 2012 mai;79(3):264–74.
108. De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Dec;40(12):1375–83.
109. Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, Stiekema A, Wolffenbuttel BHR, Slart RHJA. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 Apr;22(4):1059–68.
110. Kanterewicz E, Puigoriol E, García-Barrionuevo J, del Rio L, Casellas M, Peris P, et al. Prevalence of vertebral fractures and minor vertebral deformities evaluated by DXA-assisted vertebral fracture assessment (VFA) in a population-based study of postmenopausal women: the FRODOS study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 May;25(5):1455–64.
111. Lee J-H, Cho S-K, Han M, Lee S, Kim JY, Ryu JA, et al. Validity and role of vertebral fracture assessment in detecting prevalent vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Mar;81(2):149–53.
112. Damiano J, Kolta S, Porcher R, Tournoux C, Dougados M, Roux C. Diagnosis of vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2006 Mar;9(1):66–71.
113. Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BHR, Dierckx RA, et al. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):822–8.
114. Kim N, Rowe BH, Raymond G, Jen H, Colman I, Jackson SA, et al. Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Feb;182(2):297–300.
115. Diacinti D, Guglielmi G, Pisani D, Diacinti D, Argirò R, Serafini C, et al. Vertebral morphometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for osteoporotic vertebral fractures assessment (VFA). *Radiol Med (Torino)*. 2012 Dec;117(8):1374–85.
116. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, Oleginski TP, et al. The official positions of the international society for clinical densitometry: vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013 Dec;16(4):482–8.

## Table des annexes

Annexe 1. Mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite .....	91
Annexe 2. FRAX (disponible via le site internet du GRIO) .....	92
Annexe 3. Recommandation de prise en charge de l'ostéoporose cortisonique 2014 GRIO	93
Annexe 4. Questionnaire patient utilisé pour le recueil des données personnelles .....	94
Annexe 5. Exemple d'une VFA réalisée chez un patient de notre étude .....	97

### Annexe 1. Mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite



## Annexe 2. FRAX (disponible via le site internet du GRIO)




# FRAX<sup>®</sup> Outil d'Evaluation des Risques de Fractures

Accueil Outil de Calcul Tableau sur papier FAQ Références Français

## Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: **France** Nom/Identité:  [A propos des facteurs de risques](#) 

### Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance  
Âge :  A  M  J  
Date de Naissance :  A  M  J

2. Sexe  Masculin  Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente  Non  Oui

6. Parent fracture de la hanche  Non  Oui

7. Actuellement Fumeur  Non  Oui

8. Glucocorticoïdes  Non  Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde  Non  Oui

10. Ostéoporose secondaire  Non  Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour  Non  Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)  
Choisissez DXA

### Weight Conversion

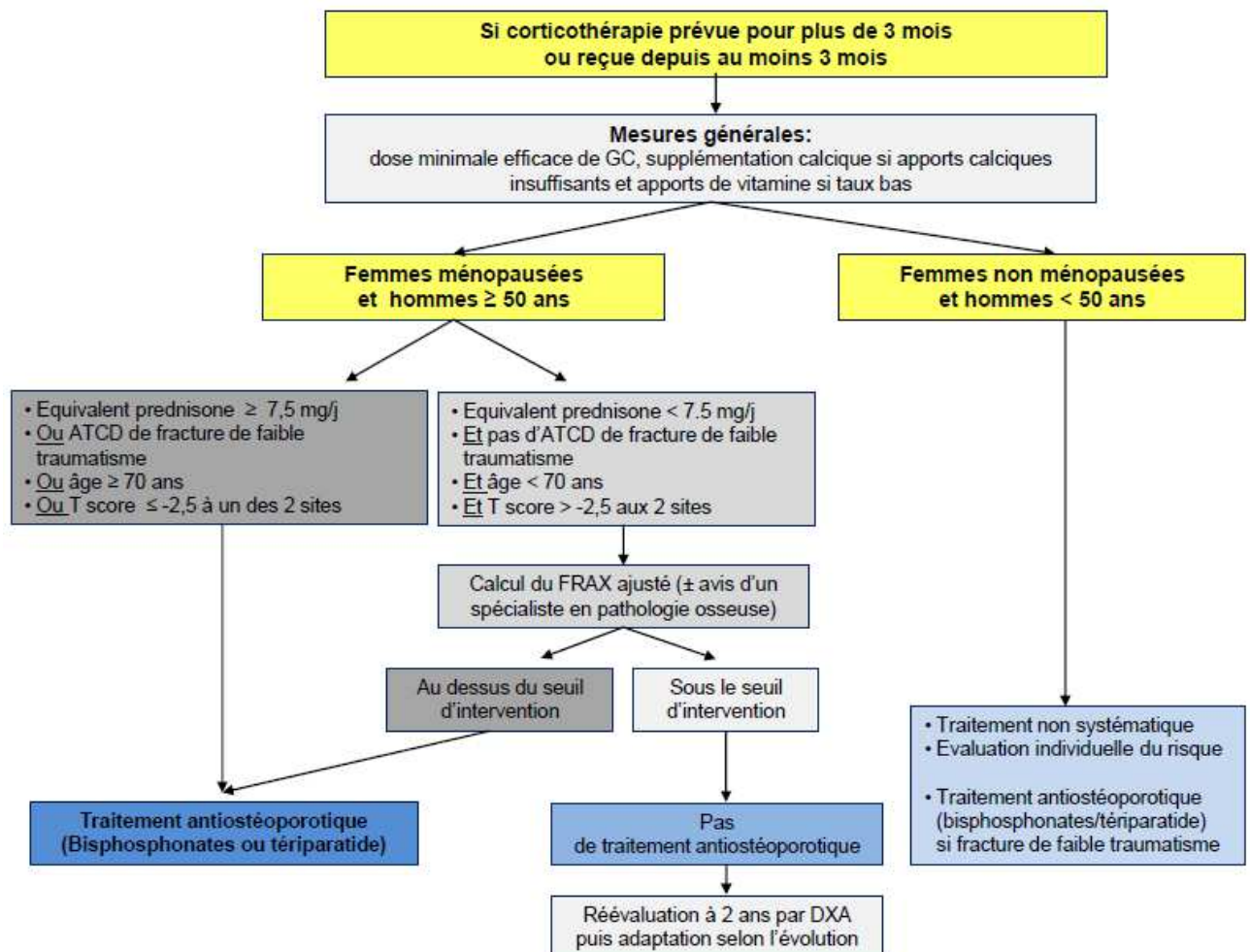
Pounds  kg

### Height Conversion

Inches  cm

**00054326**  
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

### Annexe 3. Recommandation de prise en charge de l'ostéoporose cortisonique 2014 GRIO



## **Annexe 4. Questionnaire patient utilisé pour le recueil des données personnelles**

### **PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE CORTICOINDUITE**

Merci de bien vouloir remplir le questionnaire

#### **Identité :**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

#### **Précisions :**

Quel est votre poids ?

Quelle est votre taille ?

Quelle était votre taille à l'âge de 20 ans ?

#### **Indication de la corticothérapie :**

Merci d'indiquer la pathologie nécessitant la cortisone et si possible la dose et la durée (en le faisant préciser par votre médecin)

Pathologie :

Dose :

Durée :

#### **Antécédents familiaux :**

Votre mère ou votre père s'étaient-ils fracturé le col du fémur ? oui  non

#### **Antécédents personnels :**

- Pour les femmes, êtes-vous ménopausée ? oui  non

Si oui, à quel âge ?

Avez-vous bénéficié ou bénéficiez-vous d'un traitement hormonal substitutif ?

Oui  Non

Si oui lequel :

A quel dosage ? demi dose  pleine dose

Date de début du traitement :

Date d'arrêt du traitement :

Avez-vous eu des fractures (ou tassements) de vertèbres? oui  non



La date ou l'année :

Dans quelles circonstances :

Avez-vous eu des fractures d'autres os ? oui  non

Si oui, précisez lesquelles :

La date ou l'année :

Dans quelles circonstances :

Avez-vous des antécédents de maladies endocriniennes suivantes :

Hyperthyroïdie : oui  non

Si oui, précisez l'année :

Traitement actuel :

- hyperparathyroïdie : oui  non

Si oui, précisez l'année :

-chirurgie des ovaires : oui  non

Si oui, précisez l'année :

-chirurgie de l'utérus (hystérectomie) : oui  non

Si oui, précisez l'année :

Avez-vous été traité ou êtes-vous traité pour une pathologie cancéreuse du sein (pour les femmes) ou de la prostate (pour les hommes) ? oui  non

Si oui, quel traitement : chirurgie

Radiothérapie

Chimiothérapie

Hormonothérapie (Arimidex, casodex, enanthone)

## Traitement pour l'os :

Avez-vous déjà pris un traitement à visée osseuse ? oui  non

Si oui, entourez le(s)quel(s)

Calcium (orocal, calci...)

Vitamine D( Uvedose, dedrogyl...)

Actonel

Fosamax (ou alendronate)

Fosavance

Adroavance

Bonviva

Aredia

Aclasta

Protelos

Forstéo

Evista

Optruma

## Traitements en cours :

Merci de noter ci-dessous l'ensemble de votre traitement

## Précisions :

- Fumez-vous ? oui  non

Si oui, combien de cigarettes par jour ?

Depuis combien d'années ?

Consommez-vous de l'alcool ? oui  non

Si oui, combien de verre de vin par jour ?

D'apéritifs par jour ?

## Risque de chute

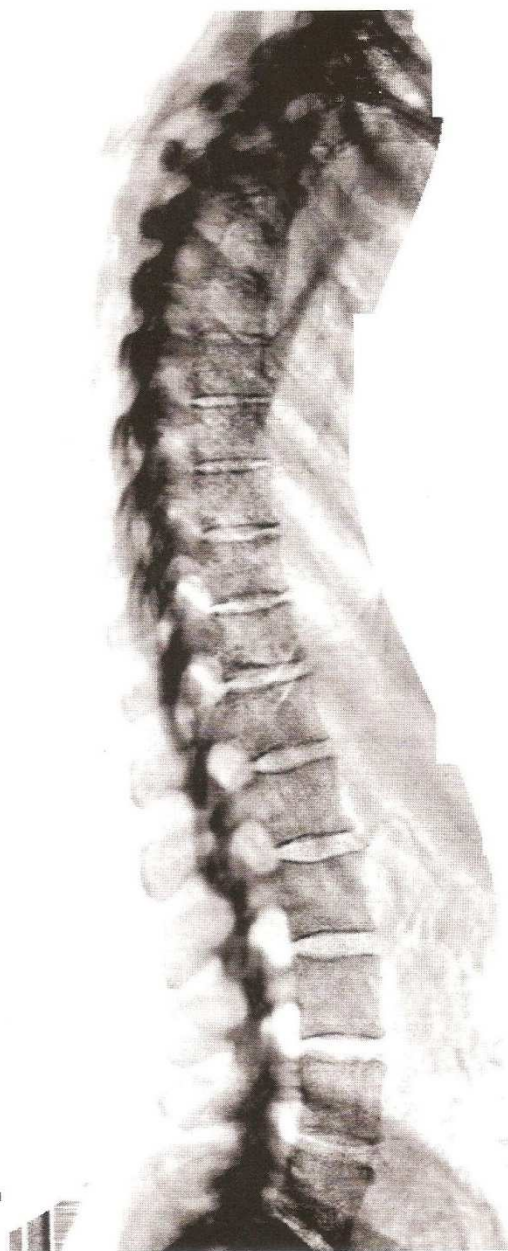
- Avez-vous chuté cette année ? oui  non

Si oui, nombre de chute par an :

- Avez-vous une pathologie pouvant favoriser les chutes (maladie neurologique : maladie de parkinson, antécédents d'accident vasculaire cérébral neuropathie diabétique, problème de la vision tel que glaucome, cataracte ...) ? oui  non

Si oui, précisez laquelle (lesquelles) :

## Annexe 5. Exemple d'une VFA réalisée chez un patient de notre étude



C.H.U DE LIMOGES - SERVICE DE  
2 Av. Martin Luther-King 87042 LIMOGES  
Tél: 05 55 05 68 69 Fax: 05 55 05 68 89

Patient :  
Date de naissance :  
Taille / Poids :  
Sexe / Ethnie :  
ID-examen :  
Médecin Prescripteur :  
Mesuré : 20/01/2014 11:05:11  
(14,00)  
Analysé : 20/01/2014 11:05:57  
(14,00)

### LVA Morphométrie

Région	Ht. moy. (%)	Rapport P/A (%)	Rapport M/P (%)

### Commentaires :

- 1 - Aucune donnée de référence vertébrale disponible. Les indicateurs de déformation ne seront pas générés
- 2 - La précision ( $\pm 1$  ET) est de 1 mm pour les hauteurs et de 0,05 pour les ratios

Imprimé : 20/01/2014 11:06:06 (14,00)100:2,50:22,22:27,0 0,00:19,28  
0,60x0,25 25,1:%Gras=6,7%  
0,00:0,00 0,00:0,00  
Nom de fichier : ej2pzm4aed.mem  
Mode de balayage : Standard 329,0  $\mu$ Gy

Image pour évaluation morphométrique du rachis uniquement

## Table des illustrations

Figure 1 : Analyse semi-quantitative des fractures vertébrales selon Genant. ....	44
Figure 2 : Analyse des fractures vertébrales par radiomorphométrie digitalisée : mesure de la hauteur vertébrale antérieure (HA) et postérieure (HP). ....	45
Figure 3 : Distribution des fractures vertébrales entre T4 et L4 confirmées à la radiographie ou au scanner.....	66

# Table des tableaux

<b>Tableau 1 : Principales caractéristiques de la population étudiée. ....</b>	<b>56</b>
<b>Tableau 2 : Distribution des valeurs du T-score dans la population n = 80 patients.....</b>	<b>63</b>
<b>Tableau 3 : Caractéristiques des FV détectées à la VFA par le premier lecteur, Docteur Bonnet.....</b>	<b>64</b>
<b>Tableau 4 : Caractéristiques des FV détectées à la VFA par le deuxième lecteur, Docteur Fechtenbaum.....</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 5 : Modification de l'indication à un traitement (TTT) par la VFA.....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des deux groupes (FV+ vs. FV-) chez les hommes et femmes ménopausées de plus 50 ans, N = 70.....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 7 : Répartition des T-score dans les groupes avec et sans fractures vertébrales.....</b>	<b>69</b>

## 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.



**Emilie SAULE**

## **Quel intérêt de l'évaluation de la morphologie vertébrale par absorptiométrie biphotonique (VFA) pour la prise en charge des patients à l'introduction d'une corticothérapie ?**

**A partir de 80 patients**

**RESUME :** L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. La fréquence des complications fracturaires et leurs conséquences en termes de qualité de vie et de douleur doivent motiver une prise en charge adaptée dès la mise en route du traitement. Une méthode de dépistage des fractures vertébrales (FV) utilise l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA), ou Vertebral Fracture Assessment (VFA).

**Objectif :** Evaluer l'intérêt de la réalisation systématique de la VFA au cours d'un examen d'ostéodensitométrie (ODM) sur la prise en charge des patients à l'introduction d'une corticothérapie orale à plus de 7,5 mg par jour pendant plus de 3 mois en se basant sur les recommandations françaises du GRIO de 2014.

**Matériel et méthodes :** Etude transversale menée de mai 2013 à mai 2014 au CHU de Limoges. Etaient exclus les patients aux antécédents de FV, de discarthrose ou scoliose sévère. Les données démographiques, les facteurs de risque d'ostéoporose, les comorbidités et les modalités de la corticothérapie étaient recueillis grâce à un questionnaire et les valeurs de la DMO et du T-score étaient obtenus lors de l'ostéodensitométrie (appareil Lunar iDXA). Chaque VFA était interprétée par deux lecteurs expérimentés. Les patients avec VFA positive à la deuxième lecture ont eu des radiographies pour confirmer la FV et éliminer une étiologie maligne.

**Résultats :** 80 patients ont été inclus, 48 femmes et 32 hommes. La médiane d'âge était de 68,5 ans. 11 patients avaient une VFA positive selon le deuxième lecteur. Après radiographies, 7 patients avaient au moins une FV. Au total, 10 FV non connues ont été identifiées. Un patient a pu recevoir un traitement grâce à la VFA et deux patientes ont eu une indication théorique au teriparatide compte tenu de la présence de 2 FV sur la VFA. La prévalence des FV était de 8,86%. Il y avait significativement plus de femmes et de patients avec un T-score au rachis lombaire  $\leq -2,5$  dans le groupe FV.

**Conclusion :** La pratique de la VFA associée à l'ODM lors de l'initiation de la corticothérapie a modifié la conduite thérapeutique des patients avec découverte d'une FV dans moins de 5% des cas. Chez les patients avec FV (moins de 10%), une surveillance et une durée de traitement pourront être prolongées compte tenu d'un risque augmenté de morbi-mortalité. Chez les autres patients, l'absence de FV à l'initiation d'une corticothérapie est un élément important pour leur suivi.

**Discipline : RHUMATOLOGIE**

**Mots-clés :** ostéoporose cortico-induite, Vertebral Fracture Assessment, fracture vertébrale, ostéodensitométrie.

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE  
2, rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX**