

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 10 mars 2017 à Poitiers  
par **Madame Chloé Taraud**

Rentabilité du bilan biologique chez 147 patientes ménopausées hospitalisées ou vues en consultation pour une ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire au CHU de Poitiers.

#### **Composition du jury**

**Président** : Madame le Professeur Françoise DEBIAIS

**Membres** : Monsieur le Professeur Marc PACCALIN  
Monsieur le Professeur Pierre PRIES  
Monsieur le Docteur Armel CHANEL

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Françoise DEBIAIS



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maitre de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BOUTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## **Remerciements**

**A mon jury,**

A Madame le Professeur Françoise Debiais,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de diriger ce travail.  
Merci pour votre disponibilité et vos conseils,  
Je vous fais part de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Marc Paccalin,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Je vous suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez pu porter à mon travail, et de m'avoir permis d'inclure des patientes dans votre service.  
Je vous fais part de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre Pries,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici toute l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Armel Chanel,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être membre du jury. Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie lors de mon stage à La Rochelle.  
Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Ingrand,

Je vous remercie d'avoir contribué à ce travail en réalisant l'analyse statistique de mes résultats.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

### **Aux médecins de rhumatologie**

A Madame le Professeur Solau-Gervais,

Merci pour la richesse de votre enseignement et votre dynamisme.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Isabelle Azaïs,

Merci pour la richesse de votre enseignement, votre rigueur et votre pédagogie.

Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Docteur Géraldine Durand,

Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta pédagogie.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Rachel Brault,

Merci pour ton enseignement.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A Christian Lormeau,  
Merci pour ta disponibilité et la richesse de ton enseignement. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler avec toi.  
Sois assuré de toute ma reconnaissance, et de mon profond respect.

A Claire Martin et Bruno Gombert,  
Merci pour ces quelques semaines passées à vos côtés qui ont été très enrichissantes.

A Anne-Lise et Aurélie,  
Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre soutien.  
Avec tout mon amitié.

A Anne,  
Merci de m'avoir aidé à inclure des patientes en consultation pour ma thèse, et merci pour tout ce que tu m'as enseigné au cours de mon internat.  
Avec toute mon amitié.

A Timothée, Antoine et Edith,  
Merci d'avoir partagé vos connaissances, pour votre disponibilité et votre gentillesse.  
Avec toute mon amitié.

A tous les médecins des différents services dans lesquels je suis passée, qui ont contribué à me faire progresser.

### **A mes amis,**

A Emilie, merci pour cette belle amitié, ces moments de complicité et de détente passés ensemble.

A Ahmed, à tes jeux de mots qui me font toujours sourire.

A Laure, Yohanna et Marie, pour notre amitié née sur les bancs de la faculté à Bordeaux,

A Aurore, ma colocataire préférée, avec qui j'ai partagé mon meilleur semestre.

A Laurie, avec qui j'ai débuté cet internat de rhumatologie, et qui est maintenant devenue une amie. Mon internat de rhumatologie n'aurait pas été le même sans toi.

A Servane et Justine LG, co internes de rhumatologie mais qui sont également devenues des amies, et avec qui j'ai partagé de très bons moments en stage et en dehors.

### **A mes co-internes de Rhumatologie,**

Justine V, Léa, Alexis, Mathilde,

Merci pour tous les bons moments partagés en Rhumatologie.

.

### **A ma famille,**

A mes parents, qui ont toujours été présents pour moi pendant ces longues études. Merci pour votre éducation et pour les valeurs que vous m'avez transmises.

A mon frère, Damien, pour ton soutien et les moments de complicité que nous partageons.

A mes grands-parents rochelais et mon grand père colombien, qui auraient été fiers de moi.

A ma grand mère colombienne, qui même loin a toujours une petite pensée pour moi.

A mes beaux parents, Maryse et Dominique, pour leur soutien et leur attachement familial.

A mon beau frère Vincent, ma belle sœur Virginie, et à Emie et Eden, pour leur joie de vivre communicante.

Et à tout le reste de ma famille.

### **A Alexandre,**

Mon futur mari avec qui j'ai fondé une famille. Merci pour ton soutien, pour ton calme légendaire et ton amour.

### **A mon fils, Maxence,**

Arrivé depuis peu, tes sourires me comblent de bonheur au quotidien. Merci d'être là.

## Table des matières

ABREVIATIONS .....	11
I. INTRODUCTION .....	12
A. Généralités sur l'ostéoporose .....	12
1. Définition .....	12
2. L'ostéodensitométrie .....	12
3. Epidémiologie .....	12
4. Physiopathologie .....	13
B. Fractures ostéoporotiques .....	14
1. Facteurs de risque .....	14
2. Dépistage .....	15
3. Evaluation du risque de fracture : le score FRAX .....	16
4. Epidémiologie, coût et mortalité.....	16
5. Les filières fractures .....	17
C. L'ostéoporose secondaire .....	17
1. Définition .....	17
2. Epidémiologie .....	18
3. Etiologies .....	18
4. Données de la littérature et recommandations concernant le bilan biologique .....	25
II. ETUDE .....	28
A. Objectifs principal et secondaires .....	28
B. Matériels et méthodes .....	28
1. Type d'étude et population d'étude.....	28
2. Données recueillies .....	29
3. Exploration densitométrique et radiographies du rachis.....	30
4. Recherche d'une cause d'ostéopathie fragilisante .....	31
5. Analyse statistique .....	32
III. Résultats .....	33
A. Caractéristiques des patientes .....	33
1. Caractéristiques cliniques et ostéodensitométriques.....	33
2. Fractures et ostéoporose densitométrique .....	33
B. Facteurs de risque d'ostéopathie fragilisante .....	35
C. Fréquence des anomalies biologiques retrouvées.....	36

D.	Nouveaux diagnostics retenus .....	37
1.	Diagnostics retenus .....	37
2.	Signes cliniques ayant orienté vers une cause d'ostéoporose secondaire .....	38
E.	Epidémiologie analytique .....	38
1.	Examens biologiques ayant conduit à un diagnostic d'ostéoporose secondaire.....	38
2.	Répartition des patientes en 3 classes diagnostiques.....	40
3.	Comparaison des classes diagnostiques en fonction des caractéristiques cliniques et ostéodensitométriques des patientes.....	40
4.	Stratégie de bilan biologique en fonction du coût.....	41
IV.	DISCUSSION .....	43
A.	Fréquence des anomalies biologiques détectées .....	43
B.	Nouvelles causes d'ostéopathies fragilisantes identifiées .....	44
C.	Bilan biologique recommandé .....	46
D.	Limites de l'étude .....	47
V.	CONCLUSION .....	48
	TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	51
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	52
	RESUME.....	60
	SERMENT .....	61

## ABREVIATIONS

Ac : anticorps  
ALAT : alanine amino transférase  
ALPL : alcalin Phosphatase Liver form  
ASAT : aspartate amino transférase  
CHU : centre hospitalo-universitaire  
CRP : protéine C réactive  
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
DMO : densité minérale osseuse  
DXA : absorptiométrie biphotonique aux rayons X  
EPPS : électrophorèse des protéines sériques  
FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur  
FLS : fracture liaison service  
FRAX : Fracture Risk Assessment Tool  
GGT : gamma-glutamyl transférase  
GnRH : gonadotropin-releasing hormon  
IMC : indice de masse corporelle  
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons  
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease  
MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée  
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
NFS : numération formule sanguine  
ODM: ostéodensitométrie  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PAL : phosphatases alcalines  
PR : polyarthrite rhumatoïde  
PTH : hormone parathyroïdienne  
TSH : thyroestimuline  
VFA : vertebral fracture assesement  
VS : vitesse de sédimentation

# I. INTRODUCTION

## A. Généralités sur l'ostéoporose

### 1. Définition

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures [1].

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) constitue actuellement l'approche la plus précise pour établir le diagnostic d'ostéoporose densitométrique [2]. Elle est ainsi définie par un T score inférieur ou égal à -2,5 (c'est à dire 2,5 écarts types au-dessous de la moyenne des adultes jeunes), quel que soit le site osseux mesuré.

**Tableau 1** : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose d'après l'OMS [2]

Densité normale	T score > -1
Ostéopénie	$-2,5 < \text{T score} \leq -1$
Ostéoporose	T score $\leq -2,5$
Ostéoporose sévère	T score $\leq -2,5$ associé à une ou plusieurs fractures

### 2. L'ostéodensitométrie

La mesure de la DMO s'effectue en règle sur deux sites différents, le rachis lombaire et la hanche. Autour de la ménopause, la perte osseuse prédomine au rachis, mais la mesure peut être artificiellement augmentée par des lésions arthrosiques, notamment après 65-70 ans, d'où l'intérêt de la mesure de la DMO fémorale, d'autant plus que le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur augmente alors de façon exponentielle [3].

Les conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie sont résumées dans l'annexe 1.

### 3. Epidémiologie

Les fractures ostéoporotiques sont une cause de mortalité et de morbidité, particulièrement chez la femme ménopausée et l'homme âgé [4]. L'importance de l'ostéoporose est donc liée à la survenue de fractures, avec des conséquences sur le plan clinique mais également en termes de santé publique.

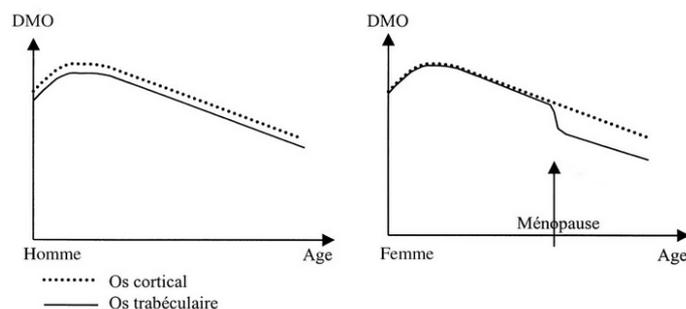
En Europe et au cours de l'année 2010, l'ostéoporose a concerné 22 millions de femmes et 5,5 millions d'hommes [5]. En France, autour de l'âge de 65 ans, on estime à 39% les femmes ostéoporotiques, et cette prévalence augmente de façon linéaire avec l'âge [6]. Ainsi, en France une patiente ostéoporotique sur deux est âgée de plus de 75 ans [7].

#### 4. Physiopathologie

L'os est un tissu en constant renouvellement grâce au phénomène de remodelage osseux, associant résorption et formation osseuse. La résorption osseuse est assurée par les ostéoclastes, et contrôlée par l'interaction RANK (récepteur membranaire de l'ostéoclaste contrôlant sa différenciation)/RANK-ligand (exprimé et sécrété par l'ostéoblaste, avec des formes membranaire et soluble). RANKL peut être inhibée par l'ostéoprotégérine, forme soluble du récepteur. L'ostéoclaste exerce ensuite son action de résorption osseuse par le biais d'enzymes protéolytiques telles que la cathepsine K. L'ostéoformation est, quant à elle, sous la dépendance de la voie Wnt (protéine transmembranaire ostéoblastique) et peut être inhibée par les protéines DKK-1 et sclérostine (SOST), qui bloquent de manière compétitive l'interaction Wnt-LRP5 [8].

La masse osseuse augmente progressivement chez l'enfant et l'adolescent jusqu'au pic de masse osseuse. Ce pic est atteint à des âges différents selon le sexe et le site osseux. Ses déterminants sont génétiques (sexe, race) mais également influencés par la nutrition et l'activité physique.

Le capital osseux diminue lentement avec l'âge chez la femme comme chez l'homme. Chez la femme la perte osseuse s'accélère à la ménopause du fait de la carence en œstrogènes. L'accélération postménopausique de la perte osseuse correspond à un excès de résorption par augmentation du nombre de sites de résorption activés et perforation de travées amincies. Cette perte osseuse est asymptomatique. Cette accélération de la perte osseuse lors de la ménopause est variable et sa conséquence sur la solidité osseuse dépend du niveau du capital osseux préalable. Ce remodelage touche plus souvent l'os trabéculaire, plus vascularisé que l'os cortical.



**Figure 1** : Evolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge

## B. Fractures ostéoporotiques

L'ostéoporose est une maladie silencieuse jusqu'à ce que surviennent des fractures [9].

Toute fracture survenant après un traumatisme de faible énergie (comme une chute de sa hauteur) et après l'âge de 50 ans, doit faire évoquer une ostéoporose sauf en cas de fracture du crâne, des os de la face, du rachis cervical, du rachis thoracique jusqu'en T4, des doigts et des orteils [10].

Certaines fractures dites sévères ou majeures sont associées à une augmentation significative de la mortalité : il s'agit des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du fémur distal, de trois côtes simultanées et du tibia proximal [11].

### 1. Facteurs de risque

Une DMO basse est un des principaux facteurs de risque de fracture ostéoporotique [12]. D'après la méta analyse de Marshall et coll., une diminution d'un écart type de la DMO (quelque soit le site osseux mesuré) par rapport à la moyenne des femmes de même âge, multiplierait par 2 le risque de fracture [13].

Cependant, la valeur de la DMO ne permet d'expliquer qu'une partie de ce risque fracturaire. Environ la moitié des fractures ostéoporotiques surviennent chez des patients qui ont simplement une ostéopénie en DXA [9]. Il existe donc d'autres facteurs de risque de fracture à prendre en compte.

Un antécédent de fracture est un facteur de risque majeur de fracture future. Ainsi, d'après une revue de la littérature effectuée par Klotzbuecher et coll. [14], le risque de présenter une nouvelle fracture est deux fois plus important chez les patientes ménopausées ayant un antécédent de fracture. Après une fracture de hanche, le risque de nouvelle fracture est multiplié par 2,5 [15]. Par ailleurs, un antécédent de fracture vertébrale augmente par 4,4 le risque de nouvelle fracture vertébrale et par 2 le risque d'autres fractures [14].

**Tableau 2 :** Antécédents de fractures et risque relatif de nouvelles fractures [14]

Fractures ultérieures / Fractures initiales	Poignet	Vertèbres	FESF	Tous types
Poignet	3,3	1,7	1,9	2,0
Vertèbres	1,4	4,4	2,3	1,9
FESF	-	2,5	2,3	2,4
Tous types	1,9	2,0	2,0	2,0

La survenue de fractures augmente également avec le vieillissement. 80% des fractures de hanche surviennent chez les patientes de plus de 75 ans [7].

Enfin, la survenue d'une chute est un facteur de risque majeur de fracture, particulièrement chez les personnes âgées. Environ un tiers des patients de plus de 65 ans font au moins une chute par an, et les fractures sont la conséquence d'environ 5% des chutes. Parmi les facteurs de risque de chute, on peut citer les déficits neuromusculaires, les troubles de l'équilibre et de la marche, la diminution de l'acuité visuelle, l'utilisation de médicaments psychotropes, les altérations des fonctions cognitives et la démence [16].

Les facteurs de risque de fracture sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3** : Facteurs de risque de fractures [17]

---

Age
Origine caucasienne
Ménopause avant 40 ans
Aménorrhée primaire ou secondaire
Antécédent familial de fracture par fragilité osseuse
Antécédent personnel de fracture
Faible poids
Troubles de l'acuité visuelle
Troubles neuromusculaires
Immobilisation prolongée
Tabagisme
Corticothérapie
Faible apport calcique
Carence en vitamine D
Consommation excessive d'alcool

---

## 2. Dépistage

Il est important de dépister les fractures et notamment les fractures vertébrales, souvent asymptomatiques, au vu des conséquences clinique et thérapeutique. En effet, plus de 20 % des femmes françaises ambulatoires âgées de plus de 75 ans présentent au moins une fracture vertébrale ostéoporotique [18].

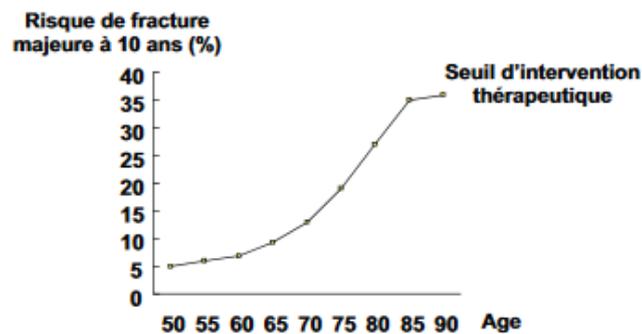
Chez les femmes ménopausées, une évaluation morphologique du rachis par des radiographies est indiquée en cas de rachialgies, ou si un des critères suivants est présent :

- Perte de taille  $\geq 4$  cm (par rapport à la taille à l'âge de 20 ans),
- Perte de taille  $\geq 2$ cm au cours du suivi,
- Antécédent de fracture vertébrale,
- Pathologies chroniques ou traitements (corticothérapie, inhibiteurs de l'aromatase) associés à un risque élevé de fracture,

Actuellement, une VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) peut être réalisée au moment de l'ostéodensitométrie. Le logiciel VFA<sup>®</sup> est un logiciel optionnel installé sur les appareils d'ostéodensitométrie permettant d'obtenir un cliché de face et de profil du rachis lombaire, afin de dépister des déformations pouvant laisser suspecter des fractures vertébrales [19].

### 3. Evaluation du risque de fracture : le score FRAX

Le score FRAX<sup>®</sup> (*Fracture Risk Assessment Tool*) [20], proposé par l'OMS, évalue le risque de fracture en intégrant les principaux facteurs de risque d'ostéoporose et éventuellement la mesure de la DMO fémorale, afin de mieux cibler les indications thérapeutiques. Il permet de calculer, pour un patient donné, un risque de fracture majeure ostéoporotique à 10 ans et fournit un seuil de risque au-delà duquel un traitement anti-ostéoporotique à visée antifracturaire devient indiqué (Figure 2) [21].



**Figure 2** :Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX<sup>®</sup> pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France.

Le calcul du FRAX<sup>®</sup> est utile en cas d'antécédent de fracture non sévère, ou autres facteurs de risque et T score supérieur à -3. Il n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication à traiter est évidente : antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T score inférieur ou égal à -3.

### 4. Epidémiologie, coût et mortalité

En Europe et au cours de l'année 2010 [5], 3,5 millions de nouvelles fractures ont été rapportées (610000 fractures de hanche, 520000 fractures vertébrales, 560000 fractures de l'humérus, et 1 800 000 autres fractures), pour un coût évalué à 37 milliards d'euros (dont 66% lié aux fractures, 29% au retentissement de ces fractures sur le long terme, et 5% à la prévention pharmaceutique). Ce coût risque encore d'augmenter de 25% d'ici 2025.

Enfin, 43 000 décès sont survenus en 2010, suite aux fractures (dont 50% liés aux fractures de hanche, 28% aux fractures vertébrales, et 22% aux autres fractures).

En France, 377 000 nouvelles fractures dues à l'ostéoporose sont rapportées chaque année : 74 000 fractures de la hanche, au moins 56 000 fractures vertébrales, 56 000 fractures du poignet et 191 000 fractures affectant d'autres sites [22]. En 2010, le coût des fractures ostéoporotiques était estimé à 4 853 millions d'euros (dont 66% lié aux fractures, 27% au retentissement de ces fractures sur le long terme et 7% à la prévention pharmaceutique) [22].

Cawston et al [23], ont réalisé une modélisation du poids de l'ostéoporose chez la femme ménopausée de plus de 50 ans en France : ils ont ainsi prédit pour 2020 une augmentation des fractures ostéoporotiques de 18 % (de 204 234 en 2010 à 241 261 en 2020) avec la répartition suivante selon les fractures (+20 % pour la fracture de hanche, +19 % pour la fracture vertébrale, +17 % pour les autres fractures).

## **5. Les filières fractures**

Afin d'améliorer le diagnostic et donc la prise en charge de ces fractures, il existe des filières fractures, ou "*fracture liaison service*" (FLS). Il s'agit d'organisation hospitalière multidisciplinaire et transversale pour la prévention des fractures secondaires [24]. Elles existent dans de nombreux pays et permettent d'augmenter le nombre de fractures de fragilité identifiées, de diminuer l'incidence de la seconde fracture, la mortalité et les dépenses de santé en prenant en charge le traitement de l'ostéoporose [25].

### **C. L'ostéoporose secondaire**

#### **1. Définition**

La pathogénie de l'ostéoporose est multifactorielle. L'ostéoporose primitive, la plus fréquente chez la femme, est due à un défaut d'acquisition osseuse pendant l'enfance et en particulier pendant la période pubertaire, une perte osseuse post ménopausique, une perte osseuse liée à l'âge ou un mélange de ces trois causes.

L'ostéoporose secondaire est définie par une diminution de la masse osseuse associée à une altération de la microarchitecture osseuse, en présence d'une maladie sous-jacente ou de médicaments [26]. Il est important de reconnaître une ostéoporose secondaire car cela permet la mise en œuvre de traitement spécifique, afin de ralentir ou stopper la perte osseuse, avant la survenue d'une fracture, même si, dans la plupart des cas, des thérapeutiques spécifiques anti ostéoporotiques restent indispensables.

## 2. Epidémiologie

D'après une revue de la littérature effectuée par Painter [27] puis Hudec [28], la fréquence des ostéoporoses secondaires est estimée à près de deux tiers des hommes, plus de la moitié des femmes en pré- ou péri-ménopause et à environ 30% des femmes ménopausées.

## 3. Etiologies

Les principales étiologies des ostéoporoses secondaires sont détaillées dans le tableau 6.

### *a) Causes endocriniennes et maladies métaboliques*

L'hypogonadisme est une des principales causes d'ostéoporose chez l'homme, en raison du rôle majeur de la testostérone et des œstrogènes sur le remodelage osseux. Plusieurs causes d'hypogonadisme sont retrouvées telles que l'âge, les maladies intéressant l'axe pituitaire et les médicaments. Chez la femme, l'hypogonadisme peut se retrouver à tout âge, avec notamment chez la femme jeune, l'aménorrhée et l'anorexie, entraînant une baisse de la DMO [28].

Du fait d'une augmentation du remodelage osseux retrouvé dans l'hyperparathyroïdie primitive, la DMO est abaissée au niveau cortical et le risque de fracture augmenté [29]. Les éléments du diagnostic sont une hypercalcémie associée à un taux élevé de PTH, une hypophosphorémie, et une hypercalciurie. Le principal traitement consiste en une ablation chirurgicale de l'adénome. Plusieurs études ont démontré une augmentation de la DMO après parathyroïdectomie. Ainsi, Silverberg et coll. ont constaté une augmentation de 8% au niveau du site lombaire, et de 6% au niveau du col fémoral après la première année; de 12% (au niveau lombaire) et 14% (au niveau fémoral) après 10 ans [30]. Pour Vestergaard et al [31], le risque de fracture était diminué de 31% après l'intervention chirurgicale.

L'hyperthyroïdie non traitée peut également être responsable d'une ostéoporose, notamment au niveau cortical [32]. En effet, il a été observé une diminution de la DMO chez 10 à 30% des femmes [28] présentant une hyperthyroïdie clinique. Il a également été noté une diminution de la DMO chez les patientes présentant une hyperthyroïdie frustrée [33].

Dans l'hémochromatose génétique, l'hypogonadisme, le diabète, les dysfonctions pituitaires et peut-être le rôle direct de la surcharge en fer contribueraient à la perte osseuse. Les études suggèrent une réduction de la DMO et une augmentation du risque fracturaire. L'ostéoporose serait corrélée au degré de surcharge en fer chez ces patients [34]. Dans l'étude de Valenti et al [35] qui portait chez 87 patients ayant une hémochromatose, 25% des patients présentaient une ostéoporose et 41% une ostéopénie.

Les patients diabétiques ont également un risque accru de fractures. Dans le diabète de type 1, le risque serait augmenté de 6 fois, en raison d'une diminution de la DMO [36]. Dans le diabète de type 2, malgré l'absence de diminution de la DMO, il a également été retrouvé une augmentation du risque fracturaire [37].

### ***b) Causes iatrogènes***

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires [38], mais de nombreux traitements peuvent être à l'origine d'une perte osseuse et d'une augmentation du risque de fractures. L'utilisation de corticostéroïdes est statistiquement associée à une augmentation du risque de fractures. Dans la méta-analyse de Kanis et al [39], après ajustement de la densité minérale osseuse, le risque de fracture ostéoporotique était multiplié de 2,16 chez les hommes, et de 1,42 chez les femmes.

Le traitement par inhibiteur de l'aromatase, traitement hormono modulateur utilisé dans le cancer du sein, est responsable d'une chute des hormones sexuelles à l'origine d'une perte osseuse et d'une augmentation du risque de fracture [40]. Il existe également une perte osseuse précoce et une augmentation du risque fracturaire chez les patients ayant un cancer de la prostate traité par analogues de la LH-RH [41]. Les analogues de la LH-RH peuvent également avoir certaines indications chez la femmes telles que l'endométriose, le fibrome utérin, et le cancer du sein en pré ménopause.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sont des médicaments largement prescrits dans le monde. Dans une cohorte de patientes australiennes, la prise d'IPP était statistiquement associée à une augmentation du risque de facture, notamment pour l'esomeprazole et la rabeprazole [42]. Cependant les études ne montrent pas de diminution de la densité minérale osseuse avec la prise d' IPP [43], [44], [45].

Le traitement par hormones thyroïdiennes à dose suppressive, peut être responsable d'une perte osseuse, en particulier au niveau corticale chez les femmes ménopausées [46], [47]. A dose substitutive il n'entraîne pas de retentissement osseux [48].

Une augmentation du risque de fractures et une diminution de la DMO ont été notées chez les patients recevant un traitement antiépileptique [49].

Une augmentation du risque de fractures a également été retrouvée avec les antidépresseurs, et les neuroleptiques. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine diminuent la DMO, mais tous les antidépresseurs participent à l'augmentation du risque fracturaire, notamment en raison de l'augmentation du risque de chutes [50]. Il en est de même pour les neuroleptiques qui augmentent le risque de chute, mais qui induisent également une hyperprolactinémie (en bloquant les récepteurs de la dopamine), entraînant ainsi un hypogonadisme [51].

Une augmentation du risque de fractures et une diminution modérée de la DMO ont été rapportées avec les diurétiques de l'anse [52].

### **c) Maladies digestives**

L'ostéoporose a été principalement étudiée dans les hépatopathies cholestatiques (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive) et parenchymateuses (hépatites chroniques, hépatopathies alcooliques, hémochromatose). De nombreux facteurs agissant directement ou indirectement sur le remodelage osseux ont été incriminés : l'IGF-1, la toxicité directe de la bilirubine, les déficits hormonaux (hypogonadisme), les cytokines (IL-1, IL-6 et TNF  $\alpha$ ), la cirrhose, les thérapies immunosuppressives, le déficit de production de l'ostéoprotégérine, les anomalies du métabolisme de la vitamine D. Les patients hypogonadiques et cirrhotiques sont les plus à risque de fractures vertébrales ou périphériques [48].

Parmi les conséquences à long terme d'une maladie coeliaque non diagnostiquée ou non prise en charge, les manifestations ostéoarticulaires sont fréquentes comme l'ostéomalacie (en raison du syndrome de malabsorption) et l'ostéoporose. Dans la maladie coeliaque, l'ostéoporose est liée à une incapacité à atteindre le pic de masse osseuse, avec des causes multifactorielles : malabsorption du calcium et de la vitamine D, hyperparathyroïdie secondaire, hypogonadisme, cytokines pro inflammatoires [53]. Il a été montré une densité osseuse significativement plus faible [54] et un risque de fractures plus élevé chez les patientes présentant une maladie coeliaque [55]. En cas de suspicion de maladie coeliaque, il faut doser en première intention les anticorps anti transglutaminases. Lorsque les tests sérologiques sont positifs une biopsie de l'intestin grêle est nécessaire.

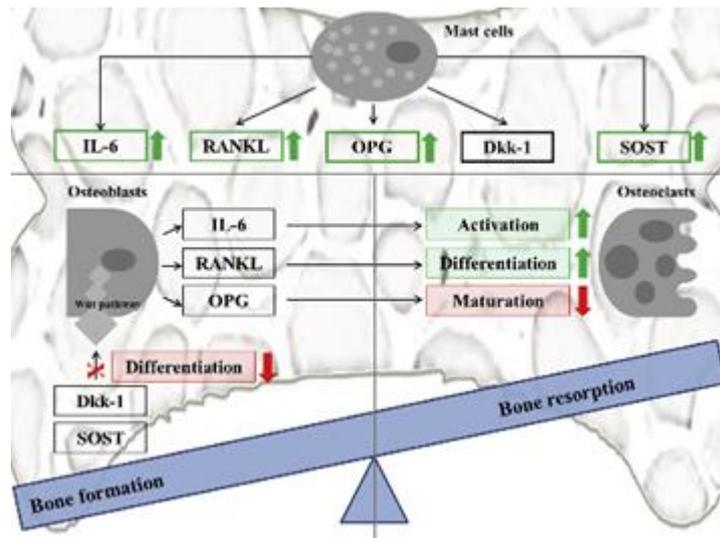
### **d) La mastocytose**

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladie définie par une augmentation et une accumulation de cellules mastocytaires, avec des symptômes résultant de l'activation de ces cellules. Elle affecte des personnes de tout âge mais est considérée comme rare, avec une incidence de 2/300 000 patients par an, et 400 nouveaux cas par an en France [56].

Dans la classification OMS 2008, différentes entités sont distinguées selon leur mode de présentation [57] : la mastocytose cutanée, rencontrée chez l'enfant et disparaissant à la puberté ; et la mastocytose systémique présente chez l'adulte, et pour laquelle il existe 6 sous-groupes : la mastocytose systémique indolente (60% des patients), la mastocytose associée à une hémopathie non mastocytaire, la mastocytose agressive, la leucémie à mastocytes, le sarcome mastocytaire, et le mastocytome extra cutané.

L'ostéopénie et l'ostéoporose, sont les complications osseuses les plus fréquentes de la mastocytose indolente, avec comme conséquence des fractures osseuses et notamment des fractures vertébrales [58]-[59]. Environ 20 à 37% des patients [60]-[61]-[59] avec une mastocytose ont une ostéoporose, mais celle-ci est souvent sous diagnostiquée, il est donc conseillé de réaliser une ostéodensitométrie chez ces patients.

La physiopathologie de l'atteinte osseuse n'est pas encore bien connue, mais elle impliquerait l'histamine [62], des cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-6 [63] et l'IL-31 [64], et le RANK ligand [65] (Figure 3).



**Figure 3** : Physiopathologie de la mastocytose dans l'atteinte osseuse [66]

Le diagnostic de certitude est établi à partir de l'étude histologique et cytologique de la moelle osseuse mettant en évidence un infiltrat, le plus souvent multifocal, par des mastocytes dont la morphologie est fréquemment atypique (cellules allongées, parfois hypogranuleuses), exprimant fréquemment, de façon anormale, des marqueurs non mastocytaires (CD25 et/ou CD2). Une élévation du taux de tryptase sérique au dessus de 20 ng/mL ou la présence de la mutation activatrice de c-Kit confirment le diagnostic [57] (Tableau 4).

**Tableau 4** : Critères diagnostiques OMS 2008 de la mastocytose [57]

<b>Critère majeur</b>
Infiltrat dense multifocal de mastocytes (> ou = 15 mastocytes)
<b>Critère mineur</b>
1. Plus de 25 % de cellules fusiformes dans les sections de moelle ou d'organes extra-cutanés atteints ou plus de 25 % de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle.
2. Mutation du codon 816 du c-KIT dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés
3. Détection de mastocytes KIT + exprimant CD2 et/ou CD25
4. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée
<b>Le diagnostic est retenu si un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs sont présents</b>

*e) L'hypercalciurie idiopathique*

L'hypercalciurie idiopathique est définie par une excrétion urinaire calcique supérieure à 4mg/kg/jour (ou 0,1mmol/kg/jour), en l'absence de maladie systémique ou pathologie associée (sarcoïdose, granulomatose, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie primaire, maladie de Paget) ou de traitements (prise de calcium et de vitamine D, de glucocorticoïdes, de furosémide) [67]. L'origine serait une hyperabsorption intestinale du calcium, plus ou moins associée à un défaut de l'absorption tubulaire rénale [48].

Le tableau 5 résume la démarche diagnostique avant de conclure à une hypercalciurie idiopathique [68].

**Tableau 5 :** Démarche diagnostique pour conclure à une hypercalciurie idiopathique (d'après Legrand et coll [68])

<b>1</b>	Vérifier les valeurs normales en fonction du poids du patient	Calciurie normale inférieure à 4mg/kg/24h
<b>2</b>	Vérifier que la mesure a été réalisée dans un délai adapté	Deux mois après une fracture ou une colique néphrétique
<b>3</b>	Stopper les suppléments calciques et la vitamine D	Nouvelle détermination de la calciurie des 24h deux semaines plus tard
<b>4</b>	Rechercher une maladie du métabolisme phosphocalcique en particulier une hyperparathyroïdie primitive ou une maladie osseuse	Examen clinique, recherche de fractures, détermination de la créatininémie, calcémie, albuminémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, PTH, 25-hydroxyvitamine D
<b>5</b>	Rechercher une hypercalciurie diététique	Nouvelle détermination de la calciurie des 24h après régime : 2 produits laitiers et 100g de viande par jour, suppression du sel rajouté et de l'alcool
<b>6</b>	Persistance d'une hypercalciurie idiopathique	Explication et poursuite du régime, nouvelle détermination de la calciurie 4 mois plus tard

Le risque d'ostéoporose dans l'hypercalciurie reste débattu. Certaines études montrent une diminution de la densité osseuse chez les patients présentant des lithiases, sans que l'hypercalciurie puisse ressortir comme facteur de risque [69], [70].

Certaines études ont montré que les patients lithiasiques présentaient une augmentation du risque de fractures [71], [72].

#### *f) MGUS et myélome*

La MGUS est définie par une plasmocytose médullaire inférieure à 10%, une protéine monoclonale inférieure à 30g/L et l'absence de critère CRAB [73].

Chez les patients ayant une MGUS, l'ostéoporose est statistiquement plus fréquente comparée aux sujets sains [74], [75]. Ces patients ont également un risque plus important de fractures vertébrales, c'est ce qu'ont montré Melton et coll. dans leur étude rétrospective, portant sur une cohorte américaine de 488 patients suivis pour une MGUS. Il existait une augmentation de 6,3 (IC95% : 5,2-7,5) du risque de fractures vertébrales [76]. Chez les patients ayant un myélome, il est également retrouvé une augmentation du risque fracturaire [77].

**Tableau 6** : Rappel des étiologies des ostéoporoses secondaires [78]

Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticothérapie systémique</li> <li>• Anti hormones <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibiteurs de l'aromatases</li> <li>○ Analogues de la LH-RH</li> </ul> </li> <li>• Hormones thyroïdiennes à doses suppressives</li> <li>• Antiépileptiques, antidépresseurs, ...</li> </ul>
Endocrinopathies et maladies métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyroïdie</li> <li>• Hypogonadisme</li> <li>• Hypercorticisme</li> <li>• Hémochromatose</li> <li>• Hyperparathyroïdie</li> <li>• Hypercalciurie idiopathique</li> <li>• Diabète</li> </ul>
Rhumatismes inflammatoires chroniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>• Spondylarthropathies</li> </ul>
Ostéopathies malignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélome multiple des os</li> <li>• Métastases osseuses</li> </ul>
Maladies digestives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie coeliaque</li> <li>• Cholestase chronique</li> <li>• Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</li> <li>• Autres causes de malabsorption : gastrectomie, résections intestinales étendues ...</li> </ul>
Maladies respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme</li> <li>• BPCO</li> </ul>
Autres facteurs étiologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immobilisation prolongée</li> <li>• Toxiques : tabagisme, consommation excessive d'alcool</li> </ul>
Causes rares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastocytose osseuse</li> <li>• Transplantations d'organes</li> <li>• Ostéopathie aplastique des néphropathies chroniques</li> <li>• Anomalies congénitales du collagène : maladie de Lobstein, maladie de Marfan, maladie d'Ehler danlos</li> </ul>

#### **4. Données de la littérature et recommandations concernant le bilan biologique**

L'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de facteurs étiologiques d'ostéoporose secondaire sont essentiels.

Le bilan biologique est indispensable en présence d'une déminéralisation osseuse, afin de rechercher et d'éliminer une autre cause de déminéralisation osseuse avant de conclure à une ostéoporose primitive. Cependant, il n'existe pas de consensus quant au choix de ces examens. Des examens recommandés de façon systématique en cas d'ostéoporose par certains auteurs, ne seront recommandés par d'autres qu'en seconde intention, en cas d'anomalie du bilan initial, ou en première intention mais uniquement en cas de fracture ou de terrain non typiquement la cible de l'ostéoporose primitive. Plusieurs études ont tenté de définir la stratégie diagnostique ayant le meilleur coût efficacité.

En 1989, Johnson et coll. [79] soulignent l'importance du fait que de nombreuses ostéoporoses ont une cause secondaire. La découverte d'une ostéoporose nécessite donc une évaluation médicale complète, et le diagnostic d'ostéoporose ne doit pas reposer entièrement sur la mesure de la densité minérale osseuse. Les auteurs ont identifié 19 causes de déminéralisation osseuse (mais dont la nature n'a pas été précisée) chez les 180 patientes ayant une déminéralisation osseuse (soit 11%) ; cependant, il est à noter que les mesures de la PTH et du calcium urinaire n'ont pas été effectuées.

En 2002, Tannenbaum et coll. [80], ont tenté de déterminer d'une part la prévalence des ostéoporoses secondaires chez les femmes ostéoporotiques de plus de 45 ans, en péri ménopause ou ménopausées ; et d'autre part, de répertorier le bilan biologique minimal à effectuer (en fonction du coût de ce bilan) afin de les dépister.

L'étude a été menée aux Etats Unis, entre janvier 1992 et juin 1996. Les patientes présentant un facteur de risque d'ostéoporose (facteur médicamenteux, maladie déminéralisante...) étaient exclues.

Sur les 173 patientes incluses, 55 patientes présentaient une ostéoporose secondaire (soit une prévalence de 32%). Les différents diagnostics étaient 12 hyperparathyroïdies (6,9%) dont 1 hyperparathyroïdie primaire ; 7 hypovitaminoses D inférieure à 12 ng/mL (soit 30 nmol/L) (4,1%) ; 17 hypercalciuries (9,8%), dont 6 idiopathiques ; 14 malabsorptions (8,1%) dont 3 maladies cœliaques ; 4 hyperthyroïdies exogènes (2,3%) ; 1 maladie de Cushing (0,6%) ; 1 hypocalciurie avec hypercalcémie (0,6%).

Le bilan biologique recommandé comprenait : calcémie, PTH, calciurie des 24h, TSH chez les patientes ayant un traitement substitutif. Ce bilan fait en systématique, a permis dans cette étude, de diagnostiquer 85% des causes d'ostéoporose secondaire, pour un coût raisonnable (estimé à 75 dollars).

Par la suite, Freitag et Barzel [81], ont montré qu'au minimum, un dosage de la calcémie, de la 25-hydroxyvitamine D et de l'excrétion urinaire de calcium devait être réalisé. Sur les 272

patients ayant une ostéoporose densitométrique (dont 96% de femmes), 17,9% avaient un déficit en vitamine D inférieur à 16ng/mL, 6,3% une hypercalcémie, et 0,7% une hyperparathyroïdie primitive.

Jamal et coll. [82], ont quant à eux réalisé une analyse en reprenant une cohorte de 15 316 femmes ménopausées (5743 ostéoporotiques avec un T score  $\leq$  -2,5 et/ou fracture par fragilité et 9573 non ostéoporotiques). Les patientes bénéficiaient d'une prise de sang comportant calcémie, phosphatémie, parathormonémie, TSH, créatininémie, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, NFS plaquettes ; d'une ostéodensitométrie, et de radiographies du rachis. Il n'a pas été retrouvé d'anomalie statistiquement significative du bilan biologique entre les femmes ostéoporotiques et les autres, excepté pour la TSH ; 4,9% des femmes ayant une ostéoporose à la hanche avait une TSH basse (95% CI : 4,4-5,5) contre 3,7% (95% CI : 3,3-4,1), soit un odds ratio à 1,2. De même pour les patientes ayant une fracture vertébrale, avec un odds ratio de 1,4. Ils en concluaient donc que la mesure de la TSH en routine serait nécessaire.

Edwards et coll. [83], ont réalisé un bilan biologique comprenant NFS, bilan phosphocalcique sérique, bilan hépatique, bilan rénal, PTH, 25-hydroxyvitamine D, EPPS, TSH, calciurie et créatininurie des 24h, chez 157 patients (dont 86% de femmes) hospitalisés pour une fracture de hanche non traumatique. Il a été diagnostiqué une cause d'ostéopathie fragilisante chez plus de 80% des patients ; 96 hypovitaminoses D inférieure à 30 ng/mL, 34 hyperparathyroïdie dont 2 primitives (1%), 26 insuffisance rénale de stade 3 ou plus (16%), 6 hypercalciuries idiopathiques (3%), 9 MGUS (6%), 9 hypocalciuries (5%), 1 plasmocytome (0,6%) et 1 myélome (0,6%). En comparaison à un groupe témoin de patients ostéoporotiques sans fracture de hanche, les patients fracturés avaient une créatininémie plus élevée, une vitamine D, une albumine et une calciurie des 24h plus basses.

En 2010, Laborderie et coll. [84] ont réalisé une étude transversale à partir des données de 271 patientes ménopausées vues en consultation au CHU de Poitiers entre 2007 et 2008 pour suspicion d'ostéoporose. L'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée était un déficit en vitamine D (inférieur à 30 ng/mL), retrouvé chez 81,9% des patientes. Il a été diagnostiqué une cause de fragilisation osseuse chez 40 patientes, en excluant l'hypovitaminose D ; 23 hyperparathyroïdies (dont 6 primitives) ; 9 hypercalciuries idiopathiques ; 9 MGUS ; 2 hypercorticismes ; 1 insuffisance rénale chronique sévère ; 1 cancer du sein métastasé ; 1 hypophosphatasie. Il ont ainsi montré l'importance de réaliser un dosage de la calcémie, de la 25-hydroxyvitamine D, de la calciurie des 24h, de la PTH et de l'EPPS.

En 2011, Bours et coll. [85], préconisent chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans avec fracture, un dosage de la calcémie, albuminémie, créatininémie, 25 hydroxyvitamine D, TSH, électrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires. En effet, chez les 482 patientes incluses, le diagnostic d'ostéoporose secondaire a été posé chez 126 d'entre elles (soit 26,1%) : 9 (1,9%) avaient une MGUS, 46 (9,5%) une insuffisance rénale de grade 3 ou plus, 16 (3,3%) une hyperparathyroïdie primaire, 38 (7,9%) une hyperparathyroïdie secondaire, et 31 (6,4%) une hyperthyroïdie. Par ailleurs, un déficit en vitamine D inférieur à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) et des apports calciques inférieurs à 1200 mg par jour ont été retrouvés

respectivement chez 63,9% et 90,6% des patients, indépendamment de l'âge, du sexe et de la densité minérale osseuse.

Il existe également des recommandations d'autres pays concernant le bilan biologique à effectuer au cours de la découverte d'une ostéoporose (Tableau 7).

**Tableau 7** : Recommandations d'autres pays concernant le bilan biologique

<p>NOGG (National Osteoporosis Guideline Group), au Royaume-Uni [86]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS - plaquettes,</li> <li>• VS ou CRP,</li> <li>• Calcémie, phosphatémie,</li> <li>• Albuminémie,</li> <li>• Créatininémie,</li> <li>• Phosphatases alcalines,</li> <li>• TSH,</li> <li>• Transaminases</li> </ul>
<p>SOC (Société de l'Ostéoporose du Canada) [87]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS - plaquettes,</li> <li>• Calcémie,</li> <li>• Créatininémie,</li> <li>• Phosphatases alcalines,</li> <li>• TSH,</li> <li>• EPPS (chez les patientes ayant une fracture vertébrale),</li> <li>• 25 hydroxyvitamine D (après 3 à 4 mois de supplémentation vitaminique)</li> </ul>
<p>AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) [88]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS plaquettes,</li> <li>• Calcémie, phosphatémie,</li> <li>• Protidémie, albuminémie,</li> <li>• Créatininémie,</li> <li>• Ionogramme sanguin,</li> <li>• Phosphatases alcalines,</li> <li>• 25 hydroxyvitamine D,</li> <li>• Calciurie, créatininurie, natriurie des 24 heures,</li> <li>• Transaminases</li> </ul>

## **II. ETUDE**

### **A. Objectifs principal et secondaires**

Le but de cette étude était d'évaluer la rentabilité du bilan biologique, afin de définir un bilan biologique minimal à effectuer en cas de découverte d'une ostéoporose ostéodensitométrique et/ou fracturaire chez la femme ménopausée.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la fréquence des anomalies biologiques découvertes lors de la prescription systématique du bilan, et dans quelle proportion cette ou ces anomalies ont orienté vers un diagnostic d'ostéoporose secondaire.

Les objectifs secondaires, étaient de savoir si ces anomalies biologiques pouvaient être suspectées par un interrogatoire et un examen clinique précis, et de définir une stratégie pour conseiller un bilan biologique minimal en fonction du coût.

### **B. Matériels et méthodes**

#### **1. Type d'étude et population d'étude**

Notre étude est une étude observationnelle, prospective, monocentrique, menée au CHU de Poitiers dans les services de rhumatologie et de gériatrie, chez des patientes ménopausées ayant une ostéoporose densitométrique (définie par un T score inférieures ou égal à -2,5) et/ou ayant présenté une fracture (pour une chute de hauteur ou un traumatisme minime). L'étude a débuté en mars 2010 et s'est terminée en avril 2016, mais le plus grand nombre de patientes a été inclus sur l'année 2015-2016.

Les patientes ont été évaluées au cours de leur hospitalisation en rhumatologie ou en gériatrie, mais également en consultation (consultations réalisées dans le cadre de la filière ostéoporose ou dans le cadre des suivis des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase).

Etaient exclues de l'étude les femmes non ménopausées ou les hommes, les patientes ayant une fracture traumatique ou d'emblée attribuée à une autre origine, celles ayant déjà une affection osseuse connue (métastases osseuses, maladie de Paget) et les patientes ayant déjà un traitement anti ostéoporotique.

Les patientes ont été informées de l'utilisation des données médicales, de façon anonyme, dans une base informatique. L'étude a été acceptée par le CNIL.

## **2. Données recueillies**

### ***a) Paramètres cliniques***

Afin d'identifier des facteurs de risque d'ostéoporose, plusieurs paramètres cliniques ont été recueillis par un interrogatoire et un examen clinique. Les éléments recherchés étaient les suivants :

- l'âge,
- l'âge de la ménopause,
- le poids et la taille (afin de calculer l'IMC),
- les antécédents personnels de fracture et leur siège, de colique néphrétique, d'affections déminéralisantes (hyperparathyroïdie, anorexie, maladie inflammatoire digestive, rhumatisme inflammatoire, cancer du sein, diabète),
- les antécédents familiaux de fracture du col fémoral chez les parents,
- la consommation de tabac et d'alcool,
- la consommation passée ou actuelle de médicaments : corticothérapie orale supérieure à 3 mois, hormones thyroïdiennes (à doses suppressives ou non), inhibiteurs de l'aromatase, inhibiteur de la pompe à protons, anti dépresseurs ou anti psychotiques, anti épileptiques, diurétiques de l'anse.

Ont également été recherchés des signes cliniques évocateurs d'une cause d'ostéoporose secondaire (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hémochromatose, mastocytose, maladie de cushing, maladie coeliaque).

Nous avons réalisé une évaluation des apports calciques journaliers selon le questionnaire de Fardellone [89]. Celui-ci était réalisé au moment de l'ostéodensitométrie. Les apports calciques étaient considérés comme insuffisants lorsqu'ils étaient inférieurs à 1000mg/jour.

### ***b) Bilan biologique***

Ont été réalisés en systématique : NFS, CRP, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, transaminases, gamma GT, créatinine, électrophorèse des protides, 25-hydroxyvitamine D, parathormonémie, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine, tryptase, anticorps anti transglutaminases, examen des urines de 24 heures (créatinine urinaire, calciurie et protéinurie).

Pour les patientes hospitalisées en gériatrie, le dosage des anticorps anti transglutaminases et le dosage de la tryptase n'a pas été réalisé. Enfin, chez ces patientes, le bilan urinaire des 24h a parfois été difficile à réaliser.

L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) a été réalisée selon le MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ; l'insuffisance rénale étant définie par un DFG inférieur à 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La calciurie des 24h rapportée au poids a été calculée, l'hypercalciurie étant définie par une calciurie supérieure à 0,1 mmol/kg/jour.

Les valeurs normales attendues pour le bilan biologique sont présentées dans le tableau 8.

**Tableau 8** : Normes des valeurs biologiques au CHU de Poitiers

<b>Bilan biologique</b>	<b>Valeurs normales</b>	<b>Unités</b>
Hémoglobine	12 - 16	g/dL
Globules blancs	4 - 10	G/L
Plaquettes	150 - 400	G/L
CRP	< 2	g/L
Calcémie	2,10 - 2,60	mmol/L
Phosphorémie	0,8 - 1,4	mmol/L
PAL	35 - 105	UI/L
Créatininémie	44 - 97	µmol/L
ALAT	5 - 50	UI/L
ASAT	5 - 50	UI/L
Gamma GT	5 - 36	UI/L
Protides	65 - 79	g/L
Gamma globulines	8 - 13,5	g/L
25-hydroxyvitamine D	30 - 100	ng/mL
PTH	15 - 65	pg/mL
TSH	0,2 - 4	mUI/L
Ferritine	20 - 180	µg/L
CST	20 - 40	%
Tryptase	< 10	µg/L
Créatinine urinaire	7 - 20	mmol/24h
Calcium urinaire	3,5 - 6,5	mmol/24h
Protéinurie	0 - 0,10	mg/24h

### 3. Exploration densitométrique et radiographies du rachis

Pour les patientes incluses en rhumatologie (hospitalisation et consultation), des radiographies du rachis dorso lombaire ainsi qu'une ostéodensitométrie ont été réalisées en systématique. Cela n'a pas été le cas chez les patientes incluses en gériatrie.

#### 4. Recherche d'une cause d'ostéopathie fragilisante

Les causes de fragilisation osseuse recherchées étaient les suivantes :

- L'hypovitaminose D, définie par une 25-hydroxyvitamine D inférieure à 30 ng/mL (soit 75 nmol/L),
- L'hyperparathyroïdie, dépistée par une augmentation de la PTH. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire a été confirmé par imagerie, et le diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire à un déficit en vitamine D a été confirmé suite à la normalisation de la PTH après correction de la carence en vitamine D,
- L'hyperthyroïdie, suspectée par une diminution de la TSH,
- La maladie coeliaque, suspectée devant la positivité des anticorps anti transglutaminases, mais nécessitant une confirmation par une biopsie,
- L'hémochromatose, suspectée devant une augmentation de la ferritine et du CST, mais nécessitant une recherche de la mutation du gène HFE,
- Une hépatopathie chronique, définie par une perturbation persistante du bilan hépatique,
- La mastocytose, suspectée devant une augmentation de la tryptase sérique, mais nécessitant la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire (critères diagnostics détaillés précédemment),
- Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, définie par la présence d'un pic monoclonal à l'EPPS inférieur à 30g/L, une plasmocytose médullaire inférieure à 10% et l'absence d'hypercalcémie, d'anémie, d'insuffisance rénale, de lésions osseuses,
- Le myélome multiple, défini par une plasmocytose médullaire supérieure à 10% et/ou la présence d'une protéine sérique monoclonale supérieure à 30g/L,
- Une hypercalciurie idiopathique, dont les critères diagnostics ont été présentés précédemment,
- Une hypophosphatasie, suspectée devant une diminution persistante des PAL, confirmée par le séquençage de l'ADN au niveau du gène ALPL (Alkaline Phosphatase Liver form).

## 5. Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse descriptive de la population à l'aide des moyennes et écart type pour les variables quantitatives, et des fréquences pour les variables qualitatives.

L'analyse des données quantitatives a été réalisée grâce au test non paramétrique de Kruskal-wallis. Pour l'analyse des données qualitatives, c'est le test de Fisher qui a été utilisé. Un risque  $\alpha$  de 5% et un seuil de significativité de  $p < 0,05$  ont été définis pour chaque test statistique.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Professeur Ingrand du CHU de Poitiers. Le logiciel SAS a été utilisé pour réaliser les analyses.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques des patientes

##### 1. Caractéristiques cliniques et ostéodensitométriques

Cent quarante-sept patientes ménopausées, ayant une ostéoporose densitométrique et/ou une fracture, ont été incluses : 124 dans le service de rhumatologie, 23 dans le service de gériatrie, et plus précisément dans le service d'ortho gériatrie.

Deux patientes ont été exclues de l'étude, une car la fracture a finalement été considérée comme traumatique, et une autre était déjà en cours de traitement par un biphosphonate.

L'âge moyen des patientes était de  $74,1 \pm 12,6$  ans, l'IMC de  $25,2 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, et l'âge moyen de la ménopause de  $47,6 \pm 6,3$  ans. Les T scores étaient de  $-1,93 \pm 1,54$  au niveau lombaire, de  $-2,30 \pm 0,82$  au niveau col fémoral, et de  $-1,88 \pm 0,90$  au niveau de la hanche totale. Les apports calciques journaliers étaient de  $900 \pm 302$  mg (Tableau 9).

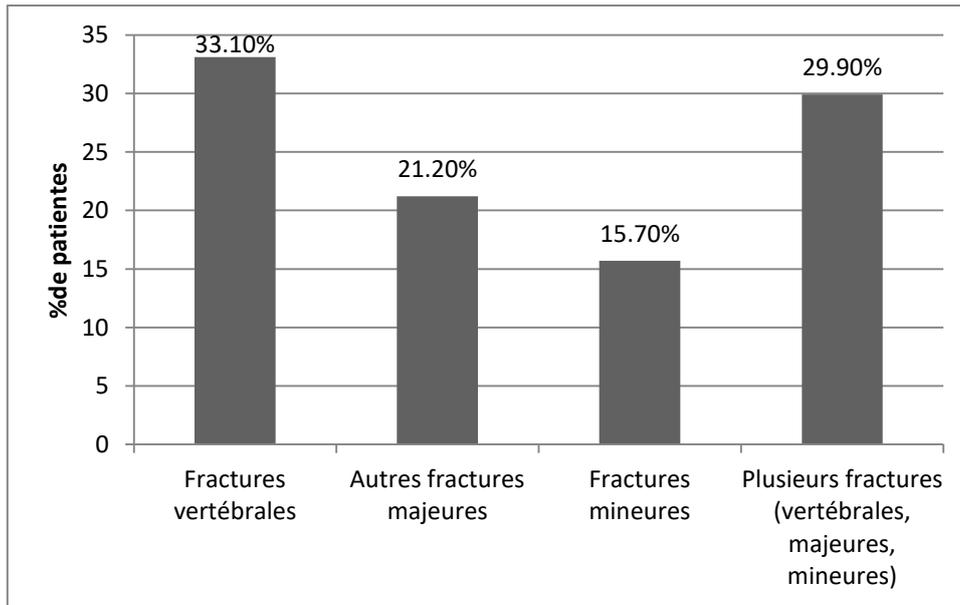
**Tableau 9** : Caractéristiques cliniques et ostéodensitométriques des 147 patientes incluses

<b>Variabiles</b>	<b>Femmes (n=147)</b>
Age (années)	$74,1 \pm 12,6$
Age de la ménopause (années)	$47,6 \pm 6,3$
Poids (kg)	$61,3 \pm 12,6$
Taille (m)	$1,56 \pm 0,07$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$25,2 \pm 4,9$
T score lombaire	$-1,93 \pm 1,54$
T score col fémoral	$-2,30 \pm 0,82$
T score hanche totale	$-1,88 \pm 0,90$
Apports calciques (mg/jour)	$900 \pm 302$

##### 2. Fractures et ostéoporose densitométrique

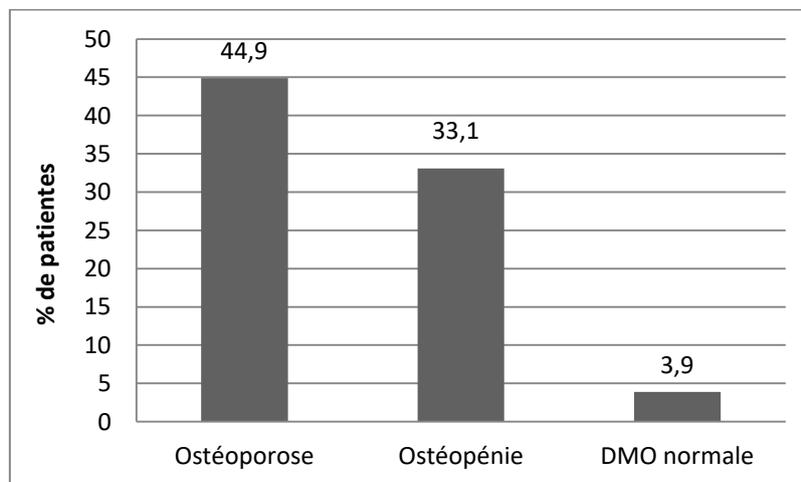
Parmi les patientes incluses, 127 (soit 86,4%) avaient une fracture et 20 une ostéoporose densitométrique non fracturaire (soit 13,6%).

Parmi les 127 patientes ayant une fracture, 42 (33,1%) avaient une ou plusieurs fractures vertébrales, 27 (21,2%) avaient une ou plusieurs fractures majeures et 20 (15,7%) avaient une ou plusieurs fractures mineures. Trente-huit patientes (29,9%) avaient plusieurs fractures différentes (vertébrales, majeures, mineures) (Figure 4).



**Figure 4** : Répartition du type de fractures chez les 127 patientes présentant une fracture

Par ailleurs, parmi les 127 patientes ayant une fracture, 57 (soit 44,8% des patientes) avaient une ostéoporose densitométrique, 42 patientes (soit 33,1%) avaient une ostéopénie, et 5 (soit 3,9%) avaient une DMO normale. 23 patientes n'ont pas eu d'ODM. (Figure 5)



**Figure 5** : Répartition de la DMO chez les 127 patientes présentant une fracture

Parmi les 124 patientes incluses en rhumatologie, 113 (soit 91,13%) ont bénéficié d'une radiographie du rachis dorso lombaire, avec la découverte d'une ou plusieurs fractures vertébrales chez 12 patientes (soit 9,68% d'entre elles).

## B. Facteurs de risque d'ostéopathie fragilisante

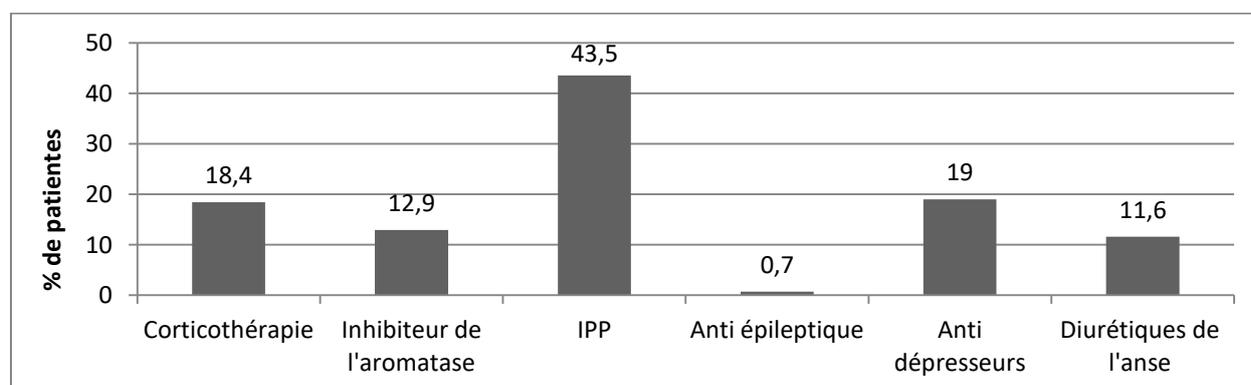
Cent vingt-huit patientes (87,1%) présentaient au moins un facteur de risque d'ostéoporose, et 85 patientes (57,8%) avaient au minimum 2 facteurs de risque. Nous avons retrouvé un total de 266 facteurs de risque d'ostéoporose chez 128 patientes. Chaque patiente avait en moyenne 1,8 facteurs de risque d'ostéopathie fragilisante (Tableau 10).

**Tableau 10** : Facteurs de risque d'ostéoporose chez les 147 patientes incluses

Facteurs de risque	Effectif	Pourcentage (calculé sur les 147 patientes)
Ménopause précoce avant 40 ans	11	7,7
IMC < 19 kg/m <sup>2</sup>	13	8,8
Apports calciques < 1000mg/jour	81	55,1
Antécédent personnel de fracture	53	36
Antécédent familial FESF	20	13,6
Antécédent d'affection déminéralisante		
Antécédent d'hyperparathyroïdie	0	0
Antécédent d'anorexie	4	2,7
Antécédent de MICI	3	2
Antécédent de PR	8	5,4
Antécédent de diabète	14	9,5
Cause iatrogène d'ostéoporose	37	25,2
Consommation de tabac	15	10,2
Consommation d'alcool	7	4,8
Total (avec 1 ou plusieurs facteurs de risque)	128	87,1

*MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin    PR : polyarthrite rhumatoïde*

Parmi les causes iatrogènes d'ostéoporose, il s'agissait essentiellement de la prise actuelle ou passée d'IPP (43,5%) (Figure 6). Vingt-trois patientes avaient un antécédent de cancer du sein, 15 étaient en cours de traitement par un inhibiteur de l'aromatase et 4 avaient déjà été traitées par un inhibiteur de l'aromatase.



**Figure 6** : Répartition des patientes en fonction des causes iatrogènes d'ostéoporose

### C. Fréquence des anomalies biologiques retrouvées

Cent quarante-six patientes (soit 99,3%) présentaient au moins une anomalie biologique sur leur bilan (Tableau 11).

**Tableau 11** : Fréquence des anomalies biologiques retrouvées chez les 147 patientes

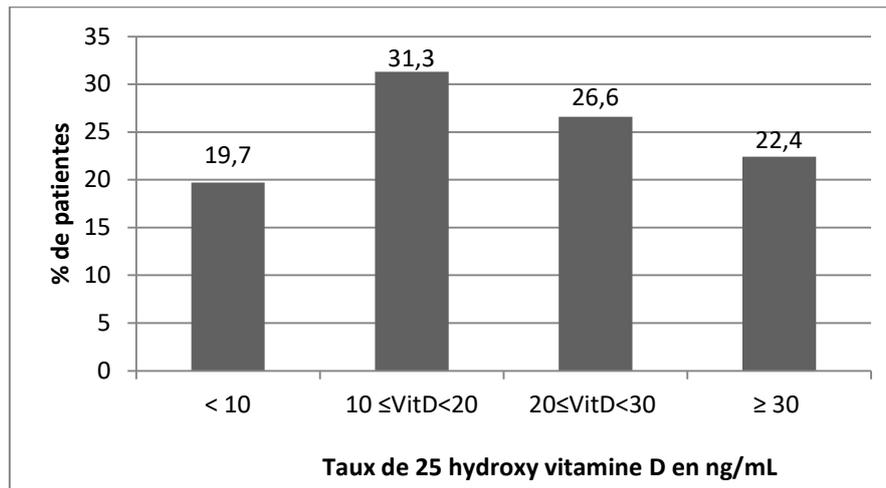
	Bilan réalisé	Bilan anormal		Valeurs basses		Valeurs augmentées	
		n	%	n	%	n	%
<b>Bilan phospho calcique</b>							
Vitamine D	147/147	114	77,6	114	77,6	0	0
PTH	144/147	15	10,4	2	1,4	13	9
Calcémie	147/147	1	0,7	1	0,7	0	0
Phosphorémie	146/147	10	6,8	5	3,4	5	3,4
Calciurie	113/147	86	76,1	75	66,4	11	9,4
PAL	147/147	34	23,1	1	0,7	33	22,4
<b>Bilan hépatique</b>							
ALAT	147/147	6	4,1	1	0,7	5	3,4
ASAT	147/147	7	4,8	0	0	7	4,8
Gamma GT	141/147	54	38,3	0	0	54	38,3
Ferritine	142/147	70	49,3	3	2,1	67	47,2
CST	144/147	62	43,0	55	38,2	7	4,8
<b>Autres</b>							
Tryptase	120/147	6	5	0	0	6	5
TSH	143/147	15	10,5	1	0,7	14	9,8
CRP	146/147	80	54,8	0	0	80	54,8
Créatininémie	147/147	12	8,2	2	1,4	10	6,8
Protides	147/147	38	25,8	35	23,8	3	2
Protéinurie	120/147	23	19,2			23	19,2
EPPS	147/147	44	29,9				
NFS	146/147	55	37,7				
Ac anti TG	122/147	0	0				

Onze (9,4%) patientes présentaient une hypercalciurie, mais seulement 8 (6,8%) avaient une hypercalciurie supérieure à 4mg/kg/jour. Parmi les patientes ayant une TSH augmentée, 6 étaient d'origine iatrogène (LEVOTHYROX mal équilibré). En tenant compte du débit de filtration glomérulaire, seulement 2 étaient anormaux (<30mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Aucune recherche d'anticorps anti transglutaminases n'a été positive.

Parmi les 44 EPPS anormales (29,9% des patientes), nous avons retrouvé 19 hypogammaglobulinémies, 8 micropics, 7 pics (dont une patiente qui avait déjà un pic connu) à moins de 10g/L, 6 restrictions d'hétérogénéité et 5 bandes diffuses. Une patiente présentait une hypogammaglobulinémie avec un micro pic. En ce qui concerne les hypogammaglobulinémies, une seule patiente avait une hypogammaglobulinémie significative inférieure à 5g/L.

Cinquante-cinq NFS sur les 146 réalisées (soient 37,7% des patientes) étaient anormales : 43 patientes avaient une anémie (dont 38 une anémie isolée), 4 avaient une thrombopénie, 6 une leucopénie. Les patientes ayant une neutropénie étaient les patientes en cours de chimiothérapie pour un cancer du sein.

Parmi les 147 patientes ayant une hypovitaminose D, 29 patientes (19,7%) avaient une vitamine D inférieure à 10 ng/mL, 46 patientes (soit 31,3%) un taux compris entre 10 et 20 ng/mL, et 39 patientes (soit 26,6%) un taux entre 20 et 30 ng/mL (Figure 7).



**Figure 7 :** Distribution des patientes en fonction du taux de vitamine D

## D. Nouveaux diagnostics retenus

### 1. Diagnostics retenus

En tenant compte de l'hypovitaminose D, nous avons retrouvé 136 causes d'ostéopathie fragilisante chez 118 patientes ; 80,3% des patientes avaient donc un diagnostic d'ostéopathie fragilisante.

Nous avons conclu à 114 hypovitaminoses D inférieure à 30ng/mL, 13 hyperparathyroïdies (dont 1 primaire), 1 hyperthyroïdie, 2 mastocytoses, et 6 MGUS. Une patiente avait un diagnostic de MGUS et d'hyperthyroïdie. (Tableau 12).

Parmi les diagnostics d'hyperparathyroïdie, il y avait 11 hyperparathyroïdies secondaires à un déficit en vitamine D, une hyperparathyroïdie primaire, et une hyperparathyroïdie chez une patiente suivie pour une glomérulonéphrite à ANCA, dialysée. Parmi les patientes présentant un pic à l'EPPS, aucune n'avait les critères diagnostics de myélome.

**Tableau 12** : Prévalence des causes de fragilisation osseuse

<b>Nouveaux diagnostics</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Hypovitaminose D < 30ng/mL	114	77,5
Hyperparathyroïdie		
Primaire	1	0,7
Secondaire	11	7,5
Indéterminée	1	0,7
Hyperthyroïdie	1	0,7
Maladie coeliaque	0	0
Hémochromatose	0	0
Mastocytose	2	1,4
MGUS	6	4
Myélome	0	0
Hypercalciurie idiopathique	0	0
Hypophosphatasie	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>136</b>	<b>92,5</b>
<b>Total de patientes avec un nouveau diagnostic</b>	<b>118</b>	<b>80,3</b>

## **2. Signes cliniques ayant orienté vers une cause d'ostéoporose secondaire**

Aucun signe clinique recherché à l'interrogatoire ou à l'examen clinique n'a permis d'orienter vers une cause d'ostéoporose secondaire.

## **E. Epidémiologie analytique**

### **1. Examens biologiques ayant conduit à un diagnostic d'ostéoporose secondaire**

Les examens biologiques ayant permis de conclure à un diagnostic d'ostéopathie fragilisante sont présentés dans le tableau 13.

Chez les 13 patientes présentant une augmentation de la PTH, nous avons pu conclure à 11 hyperparathyroïdies secondaires, car la PTH s'est normalisée après correction du déficit en vitamine D. Un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire a été confirmé après réalisation d'une échographie et scintigraphie des parathyroïdes, révélant un adénome parathyroïdien. Chez cette patiente, la vitamine D était normale, et le bilan phospho calcique n'était pas perturbé hormis une calcémie ionisée à la limite de la normale. Une patiente avait une hyperparathyroïdie liée à une insuffisance rénale chronique sur glomérulonéphrite à ANCA, connue.

Chez 5 patientes, il a été mis en évidence une hyperferritinémie avec augmentation du CST. Une d'entre elle décrivait à l'interrogatoire des arthralgies, avec asthénie et troubles du sommeil. Devant ce tableau clinique et biologique, une recherche de mutation du gène HFE a été demandée, retrouvant une homozygotie H63D. L'IRM hépatique n'a pas révélée de surcharge hépatique en fer, ni de fibrose. Le diagnostic d'hémochromatose génétique de type HFE n'a pas été retenu par les gastro-entérologues.

Deux patientes avaient un CST à la limite de la normale, il n'a donc pas été réalisé d'investigations complémentaires. Chez une patiente, le bilan martial s'est normalisé à trois mois. La dernière présentait un éthylysme chronique expliquant l'augmentation de la ferritine et du CST.

Six tryptases sur les 120 étaient augmentées par rapport à la norme du laboratoire (soit 5%), mais seulement 2 étaient augmentées significativement (supérieur à 20 µg/L). Dans notre étude, la première patiente âgée de 56 ans, présentait des fractures vertébrales survenues à quelques mois d'intervalle. Devant une augmentation de la tryptase sérique, confirmée sur un deuxième prélèvement, il a été réalisé une biopsie ostéomédullaire, en faveur d'une mastocytose systémique. La recherche de la mutation c-kit s'est révélée positive. Aucun autre signe clinique en faveur d'une mastocytose n'était présent. Même démarche diagnostique chez la deuxième patiente âgée de 73 ans au moment de la consultation, qui présentait une succession de fractures vertébrales depuis une dizaine d'années, sans autre signes cliniques. Dans les deux cas, le taux de tryptase était supérieur à 20 ng/mL.

Sept patientes avaient un pic monoclonal à l'EPPS, permettant de conclure à une MGUS chez six d'entre elles (une patiente avait un pic déjà connu).

Après calcul de la clairance selon MDRD, 2 patientes présentaient une clairance inférieure à 30mL/min. En utilisant la formule de Cockcroft, 7 patientes âgées présentaient une clairance inférieure à 30 mL/min.

Une patiente présentait des phosphatases alcalines abaissées à 30UI/L, mais reconstrôlées normales.

Les anomalies de la NFS, de la CRP et de la calciurie n'ont pas permis de conclure à un diagnostic.

**Tableau 13** : Corrélation entre anomalies biologiques et nouveau diagnostic

Bilan biologique	Nombre de bilans réalisés	Nombre de bilan anormal (%)	Nombre d'anomalie biologique ayant conduit à un nouveau diagnostic
Vitamine D < 30 ng/mL	147	114 (77,6)	114/114
Hyperparathyroïdie biologique	144	13 (9)	13/13
Hyperthyroïdie biologique	143	1 (0,7)	1/1
Tryptase ≥ 20 ng/mL	120	2 (1,7)	2/2
Pic monoclonal à l'EPPS	147	7 (4,8)	6/7
Protéinurie >500mg/24h	120	3 (2,5)	0/3
Ferritine et CST ↑	144	5 (3,5)	0/5
ASAT et ALAT ↑	147	5 (3,4)	0/5
Hypophosphatasie biologique	147	1 (0,7)	0/1
Ac anti transglutaminases	122	0 (0)	0
Hypercalciurie > 4mg/kg/jour	113	8 (7,1)	0/8
Anémie	146	43 (29,4)	0/43
Leucopénie	146	6 (4,1)	0/8
Thrombopénie	146	4 (2,7)	0/4
DFG < 30mL/min	147	2 (1,4)	0/2
<b>TOTAL</b>	2079	218 (10,5)	136

## 2. Répartition des patientes en 3 classes diagnostiques

Les patientes ont été réparties selon trois classes diagnostiques : hypovitaminose D isolée, nouveau diagnostic, non contributif (Tableau 14).

**Tableau 14** : Répartition des patientes selon trois classes diagnostiques

Catégories	Effectif	Pourcentage
Hypovitaminose D isolée	97	66
Nouveau diagnostic	21	14,3
Non contributif	29	19,7
<b>TOTAL</b>	147	100

## 3. Comparaison des classes diagnostiques en fonction des caractéristiques cliniques et ostéodensitométriques des patientes

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les 3 groupes en ce qui concerne le nombre de facteurs de risque ( $p=0,87$ ) et le nombre d'anomalies biologiques ( $p=0,17$ ) présentées par chaque patiente. En revanche, les patientes dans le groupe non contributif étaient plus jeunes que celles dans les deux autres groupes ( $p=0,049$ ) (Tableau 15).

Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence statistiquement significative entre les 3 groupes, concernant les apports calciques bas inférieur à 1000 mg par jour ( $p = 0,43$ ), le type de fractures et le statut densitométrique (Tableau 16).

**Tableau 15** : Comparaison des trois classes diagnostiques en fonction du nombre de facteurs de risque, du nombre d'anomalies biologiques et de l'âge des patientes.

	Hypovitaminose D isolée	Nouveau diagnostic	Non contributif	p
Facteurs de risque	1,84 ± 1,18	1,65 ± 1,04	1,83 ± 1,28	0,87
Anomalies biologiques	5,63 ± 2,01	5,95 ± 2,24	4,14 ± 1,66	0,17
Age	75,68 ± 12,3	73,60 ± 12,9	69,10 ± 12,4	<b>0,049</b>

**Tableau 16** : Comparaison des trois classes diagnostiques en fonction des apports calciques, du type de fractures et des caractéristiques ostéodensitométriques des patientes.

	Hypovitaminose D isolée n (%)	Nouveau diagnostic n (%)	Non contributif n (%)	p
Apports calciques <1000mg/jour	71,1	61,1	59,3	0,43
Fractures vertébrales	37,8	60,0	31,0	0,10
Autres fractures majeures	41,8	25,0	37,9	0,39
Fractures mineures	34,7	25,0	44,8	0,38
Ostéoporose densitométrique	55,3	75,0	74,1	0,11
Ostéopénie	39,0	25,0	25,9	0,32
DMO normale	6,58	0	0	0,34

#### 4. Stratégie de bilan biologique en fonction du coût

Le coût des différents bilans biologiques est présenté en annexe 2. La rentabilité du bilan biologique est présentée dans le tableau 17. En incluant le dosage de la 25-hydroxyvitamine D au bilan de base et à l'EPPS (stratégie 2), cela permet d'augmenter le nombre de diagnostics de 6 à 120 (soit 88% des nouveaux diagnostics), pour un coût de 55 euros. En incluant un dosage de la TSH et de la parathormonémie (stratégie 5), nous avons alors 134 diagnostics (soit 98%) pour un coût s'élevant à 79,65 euros.

**Tableau 17** : Stratégie diagnostique en fonction du coût du bilan biologique

<b>Stratégies</b>	<b>Nombre de diagnostics (% sur les 136 nouveaux diagnostics)</b>	<b>Coût moyen par personne (en euros)</b>
<b>Stratégie 1</b>		
- Bilan de base <sup>a</sup>	6 (4,4)	43,74
- EPPS		
<b>Stratégie 2</b>		
- Bilan de base	120 (88)	55,08
- EPPS		
- 25-hydroxyvitamine D		
<b>Stratégie 3</b>		
- Stratégie 2	121 (89)	63,45
- TSH		
<b>Stratégie 4</b>		
- Stratégie 2	121 (89)	63,45
- TSH		
- PTH qu'en cas de perturbation de la calcémie		
<b>Stratégie 5</b>		
- Stratégie 2	134 (98)	79,65
- TSH		
- PTH		
<b>Stratégie 6</b>		
- Stratégie 5	136 (100)	98,25
- Tryptase		
<b>Stratégie 7</b>		
- Stratégie 5	136 (100)	127,72
- Tryptase		
- Anticorps anti transglutaminases		
- Ferritinémie, CST		

<sup>a</sup> Bilan de base : NFS, CRP, créatininémie, calcémie, phosphorémie, PAL, bilan hépatique, protides, bilan urinaire

## IV. DISCUSSION

### A. Fréquence des anomalies biologiques détectées

Sur les 147 patientes incluses, 146 présentaient au moins une anomalie biologique, soit 99,3% d'entre elles.

Cette fréquence était moins élevée dans l'étude de Tannenbaum [80] avec 47% d'anomalies biologiques retrouvées, mais était excluent de son étude les patientes ayant déjà un facteur de risque d'ostéoporose (corticothérapie, ménopause précoce, hyperthyroïdie...). Par ailleurs, le seuil d'hypovitaminose D était de 12 ng/mL (soit 30 nmol/L). Dans l'étude de Jamal [82], 57,5% des patientes présentaient au moins une anomalie biologique, mais n'ont pas été recherchées l'hypovitaminose D, les anomalies de la calciurie/protéinurie, et les anomalies de l'EPPS. En revanche, dans l'étude de Laborderie [84] la fréquence d'anomalies biologiques retrouvées est comparable à la nôtre (92,3%).

Dans notre étude, l'hypovitaminose D inférieure ou égale à 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) reste la principale anomalie biologique constatée, avec 77,6% des patientes.

De nombreuses études rapportent une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D, quel que soit le seuil utilisé. Dans une étude menée dans 18 pays chez 2606 femmes ostéoporotiques, le pourcentage de valeurs de 25-hydroxyvitamine D inférieur ou égal à 30 ng/ml était de 64 % [90]. Dans une autre étude menée chez des patientes hospitalisées pour une fracture ostéoporotique, la prévalence du déficit en vitamine D s'élevait à 97,4% [91]. En France, une étude a montré dans une cohorte observationnelle de 1292 femmes ménopausées ostéoporotiques ou ostéopéniques, que la prévalence d'hypovitaminose D inférieure à 30 ng/ml était de 89,9% [92]. Ces résultats sont confirmés dans une étude plus récente, menée chez 295 femmes françaises ménopausées et ostéoporotiques, où il a été retrouvé une prévalence d'insuffisance en vitamine D de 93,2% pour le seuil de 30 ng/ml [93].

De nombreux auteurs ne tiennent compte de l'hypovitaminose D, que lorsqu'elle occasionne une hyperparathyroïdie secondaire. En effet, l'hyperparathyroïdie secondaire est considérée comme un témoin classique de la carence en vitamine D, et est une cause de fragilité osseuse, notamment chez le sujet âgé [94]. Dans notre étude, 9% des patientes présentaient une élévation de la PTH et 7,5% des patientes présentaient une hyperparathyroïdie secondaire. Cette prévalence d'hyperparathyroïdie secondaire varie de 7,8 à 21% dans la littérature [85]-[83]-[95]. Dans l'étude de Laborderie [84], cette prévalence était de 6,3%.

La deuxième anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée était une anomalie de la calciurie, et notamment une diminution de la calciurie (66,4% des patientes). Ceci peut s'expliquer par la prévalence élevée de l'hypovitaminose D, et des faibles apports alimentaires en calcium.

Une calciurie augmentée (> à 4mg/kg/jour) était retrouvée chez 7,1% des patientes. Dans l'étude de Tannenbaum [80], l'hypercalciurie était la principale anomalie biologique retrouvée

avec 9,8% des patientes. Les différentes études montrent une prévalence d'hypercalciurie très variable allant de 9,4% [96] à 20% [97]. Nous verrons dans les limites de l'étude que cette anomalie ne permet pas toujours de contribuer à un diagnostic.

## **B. Nouvelles causes d'ostéopathies fragilisantes identifiées**

Le deuxième objectif de notre étude était de déterminer la prévalence des nouvelles causes d'ostéopathie fragilisante dépistées suite à la réalisation du bilan biologique. Nous avons retrouvé au moins une cause de fragilisation osseuse chez 21 patientes (14,3% des patientes), en excluant les hypovitaminoses D isolées.

Dans les différentes études incluant des patientes ostéoporotiques avec ou sans fracture, cette prévalence est très variable, en fonction des critères d'inclusion des patientes, et du bilan réalisé. La fréquence de nouvelles causes de fragilisation osseuse varie ainsi de 5 à 51%, si l'on exclut les hypovitaminoses D [98].

Johnson et coll. [79], ont identifié 19 causes de déminéralisation osseuse chez les 180 patientes étudiées (soit 11%) ; mais la mesure de la PTH et du calcium urinaire n'a pas été effectuée. En 2002, Tannenbaum et coll. [80], ont montré que 49 patientes sur les 173 incluses présentaient une ostéoporose secondaire (soit une prévalence de 28,3%). Plus récemment, Bours et coll. [85], ont identifié 26,1% de nouvelles causes de fragilisation osseuse chez la femme, mais la mesure du calcium urinaire n'a pas été réalisée. Enfin, dans l'étude de Bogoch et coll. [95], cette prévalence s'élève à 26,7%. Dans l'étude rétrospective de Laborderie menée au CHU de Poitiers [84], la prévalence de nouveaux diagnostics est comparable à la nôtre, avec 14,7% des patientes.

Dans notre étude, 13 hyperparathyroïdies (soit 8,8%) ont été retrouvées par le dosage de la PTH, dont 11 hyperparathyroïdies secondaires à un déficit en vitamine D (soit 7,5%), et 1 hyperparathyroïdie d'origine primitive (soit 0,7%). Cette prévalence d'hyperparathyroïdie primitive est faible mais comparable à celle retrouvée chez Tannenbaum (0,6%) [80] et Edwards (1%) [83]. Elle était plus importante dans l'étude de Bours (2,7%) [85]. Dans une étude australienne rétrospective menée chez 1261 patients hospitalisés en gériatrie pour une fracture entre janvier 2010 et mars 2014 [99], un dosage de PTH a été réalisé en systématique chez 1026 des patients, et seulement 8 diagnostics d'hyperparathyroïdie primitive ont été diagnostiqués (soit 0,8% des patients). Les auteurs en concluent que le dosage de la PTH pourrait être réalisé seulement en deuxième intention chez les patients ayant une hypercalcémie. Cependant, et c'était le cas chez notre patiente, il existe des hyperparathyroïdies primitives normocalcémiques [100].

Un diagnostic d'hyperthyroïdie (soit 0,7% des patientes) a été suspecté devant une diminution de la TSH. Cette prévalence reste très variable dans la littérature. Tannenbaum [80], et Bours [85] avaient ainsi diagnostiqués respectivement 4 hyperthyroïdies sur les 173 patientes incluses (soit 2,3%), et 31 hyperthyroïdies sur les 482 patientes incluses (soit 6,4%). Dans

l'étude de Jamal [82], une TSH basse était la seule anomalie statistiquement significative chez les patientes ostéoporotiques comparativement à celles ayant une ostéopénie ou une DMO normale. En revanche, Edwards [83], Freitag [81], et Laborderie [84] n'ont pas diagnostiqué d'hyperthyroïdie. Il semble tout de même important de dépister l'hyperthyroïdie, même infra clinique car elle est associée à une diminution de la DMO et à une augmentation du risque de fracture [101], et le traitement pourrait contribuer à stabiliser la DMO [102].

Nous avons pu diagnostiquer 6 MGUS (soit 4 % des patientes), en réalisant des EPPS systématiques chez les 147 patientes incluses. Dans l'étude d'Edwards, 9 patients sur les 157 hospitalisés pour une fracture de hanche avaient une MGUS (soit 6% des patients) et dans celle de Bours [85], 9 diagnostics de MGUS ont été posés chez les 482 patientes incluses (soit 1,9% des patientes). A noter que dans l'étude de Tannenbaum [80], 3 pics monoclonaux ont été retrouvés sur les 143 EPPS pratiquées (soit 2,1% des patientes), mais le diagnostic de MGUS n'a pas été retenu comme cause secondaire par les auteurs. Pourtant, Abrahamsen et al [103] ont montré, dans une étude rétrospective transversale danoise, que sur 20 patients ostéoporotiques ayant un dosage de l'électrophorèse, un diagnostic de myélome ou de MGUS avait pu être retenu. Dans cette étude, 4,9% des patients avec ostéoporose avait un pic monoclonal contre 2,2% des patients non ostéoporotiques.

En ce qui concerne la mastocytose, nous avons pu en faire le diagnostic chez 2 patientes sur les 120 ayant bénéficié d'un dosage de la tryptase (soit 1,6% des patientes). Selon les séries l'incidence de la mastocytose au cours du bilan d'ostéoporose secondaire serait de 1 à 9%, en fonction de l'âge et du sexe [104]-[105]-[106].

Il a été montré que dans la mastocytose cutanée, le dosage de tryptase est le plus souvent normal, alors que dans la forme systémique, il semble exister une corrélation avec le taux de tryptase [107], [108].

Nous n'avons pas fait de diagnostic d'hypercalciurie idiopathique, contrairement aux études de Laborderie [84], de Tannenbaum [80] et d'Edwards [83], avec une fréquence respective de 5,7%, 3,5% et 3%. Ceci est discuté dans les limites de l'étude.

Dans notre étude, après calcul du DFG, une seule patiente présentait une insuffisance rénale chronique de stade 4, ayant contre indiqué un traitement par biphosphonate. Dans l'étude de Bours [85], 45 patientes (soit 9,3%) présentaient une insuffisance rénale chronique stade 3, et 1 patiente une insuffisance rénale chronique stade 4 (0,2%). Il a été montré que le risque de fracture est augmentée chez les patientes avec une insuffisance rénale chronique à partir du stade 2 [109], et les études montrent une association statistiquement significative entre la fracture de hanche et une insuffisance rénale chronique à partir du stade 3 [110]-[111].

Enfin, le dépistage de la maladie coeliaque par dosage des anticorps anti transglutaminases, n'a pas été contributif. Dans son étude, Tannenbaum [80], avait diagnostiqué 3 maladies coeliaques (soit 1,7% des patientes). Dans une étude de 2005, la prévalence de la maladie coeliaque était plus élevée dans une population ostéoporotique par rapport à des patients non ostéoporotiques (3,4% contre 0,2%), les auteurs concluaient à un dépistage systématique chez

les patients ostéoporotiques [54]. D'autres études plus récentes contre disent cette idée [112], [113]. Dans l'étude de Shahbazkhani [114], tous les patients ayant une maladie coeliaque dans le groupe ostéoporose avaient au moins un autre signe.

### **C. Bilan biologique recommandé**

Nous recommandons en première intention le bilan biologique suivant : NFS, CRP, calcémie, phosphorémie, bilan hépatique, PAL, créatininémie, 25-hydroxyvitamine D, EPPS, protéinurie des 24h (stratégie 2 dans le tableau 17), pour un coût évalué à 55,08 euros.

Malgré la faible prévalence d'hyperthyroïdie retrouvée dans notre étude, il nous semble tout de même important de réaliser un dosage systématique de la TSH, car le traitement de l'hyperthyroïdie pourrait contribuer à stabiliser la DMO [101]. Par ailleurs, Jamal [82] a montré dans son étude qu'il s'agissait de la seule anomalie statistiquement significative entre les femmes ostéoporotiques et les témoins. Si la TSH est incluse dans le bilan biologique, le coût du bilan s'élève alors à 63,45 euros (stratégie 3 du tableau 17).

Concernant le dosage de la PTH, en le réalisant de manière systématique, nous avons pu diagnostiquer 13 hyperparathyroïdies, mais 11 étaient secondaires à une carence en vitamine D, et seulement 1 était d'origine primitive. Il pourrait donc se poser la question de ne la réaliser qu'en deuxième intention, et notamment qu'en cas de perturbation du bilan phospho-calcique (stratégie 4 du tableau 17). Cependant, et c'était le cas dans notre étude, il existe des hyperparathyroïdies primitives sans anomalies phospho-calciques. Sans dosage systématique de la PTH, nous n'aurions donc pas pu diagnostiquer l'hyperparathyroïdie primitive.

Pour la tryptase, ce dosage pourrait se justifier en deuxième intention, chez les femmes jeunes, ayant une cascade de fractures, et notamment vertébrales, dont le bilan étiologique de première intention est négatif, et malgré l'absence d'autres signes associés, d'autant que le coût de ce dosage reste modéré (21,6 euros).

L'intérêt du dosage de la calciurie dans le bilan d'ostéoporose post ménopausique reste discutable, en l'absence d'antécédents de coliques néphrétiques. Afin de diagnostiquer une carence en vitamine D ou une hyperparathyroïdie primitive, les dosages de la calcémie, de 25-hydroxyvitamine D et de la PTH semblent plus efficaces. Par ailleurs, la constatation d'une hypercalciurie reste difficile à interpréter.

Le dosage des anticorps anti transglutaminases, et la recherche d'une augmentation de la ferritine et du CST, pourront être réalisés là aussi en deuxième intention après un interrogatoire précis à la recherche de signes orientant vers l'une de ces causes, d'autant que le coût de ce bilan reste élevé (30,78 euros). Par ailleurs, malgré un bilan réalisé en systématique dans notre étude, nous n'avons pas fait de diagnostic de maladie coeliaque ni d'hémochromatose.

## **D. Limites de l'étude**

Le nombre limité de patientes incluses rend les résultats difficilement interprétables, notamment en ce qui concerne la fréquence des causes plus rares d'ostéopathie fragilisante. En effet, l'étude devait initialement être multicentrique, menée au CHU de Poitiers, d'Angers et Rennes, mais elle n'a finalement été réalisée que sur le CHU de Poitiers.

Concernant le bilan urinaire, et notamment le dosage de la calciurie des 24h, celui-ci n'a pas été réalisé dans des conditions optimales, il est donc difficile de conclure à un diagnostic d'hypercalciurie idiopathique malgré un dosage de calciurie supérieur à 0,1 mmol/kg/24h retrouvé chez 8 patientes de notre étude. En effet, il s'agissait souvent de patientes dont le dosage a été effectué au moment de la fracture, cette hypercalciurie peut donc être le reflet d'une conséquence de la fracture ou d'une hyperresorption osseuse.

De même, des anomalies biologiques retrouvées à une fréquence élevée comme des anomalies de la NFS, de la CRP, et de la ferritine restent d'interprétation difficile dans un contexte aigu. En effet, dans notre étude, le bilan biologique a surtout été réalisé chez des patientes hospitalisées soit en rhumatologie soit en gériatrie au décours de leur fracture et parfois donc en post chirurgie.

## V. CONCLUSION

Dans notre étude prospective menée au CHU de Poitiers, nous avons montré l'utilité de réaliser en plus du bilan biologique standard (NFS, CRP, calcémie, phosphorémie, créatinémie, bilan hépatique), un prélèvement de la 25-hydroxyvitamine D, de l'électrophorèse des protéines sériques, de la TSH et de la PTH chez toutes les patientes ménopausées ayant une ostéoporose densitométrique et/ou une fracture, même en présence de facteurs de risque d'ostéoporose.

La réalisation d'un dosage systématique de la PTH reste tout de même à discuter car l'hyperparathyroïdie biologique est fréquemment le reflet d'une hyperparathyroïdie secondaire, corrigée par une supplémentation en vitamine D. Elle pourrait donc n'être réalisée qu'en seconde intention, notamment qu'en cas de perturbation du bilan phospho-calcique. Cependant, et c'était le cas dans notre étude, il existe des hyperparathyroïdies primitives normocalcémiques.

Le dosage des phosphatases alcalines nous semble par ailleurs important à réaliser, même si dans notre étude, aucune hypophosphatasie n'a pu être diagnostiquée, car ce diagnostic est à éliminer avant de débiter un traitement inhibiteur de la résorption.

Nous avons également montré que le dosage de la tryptase pourrait être intéressant chez les patientes ayant plusieurs fractures vertébrales, dont le bilan étiologique de première intention est négatif.

L'étude reste limitée par le nombre de patientes incluses, et il serait intéressant de réaliser l'étude de façon multicentrique, pour pouvoir conclure quant à la rentabilité clinique d'un dosage systématique de la tryptase, des anticorps anti transglutaminases, de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Conditions de remboursement d'une ostéodensitométrie en France

### 1) Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen dans la population générale (quel que soit l'âge et le sexe) :

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

### 2) Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1<sup>er</sup> degré.
- Indice de masse corporelle  $< 19$  kg/m<sup>2</sup>.
- Ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause.
- Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour équivalent prednisone.

### 3) Indications de l'ostéodensitométrie pour un second examen :

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

**ANNEXE 2 : Coûts des différents examens sur le CHU de POITIERS, en euros**

<b>Bilan biologique</b>	<b>Coût (en euros)</b>
NFS	7,83
CRP	2,70
Créatininémie	1,89
Calcémie	1,89
Phosphorémie	1,89
Phosphatases alcalines	1,89
Bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT	4,59
Bilan martial (ferritinémie, CST)	14,58
TSH	8,37
PTH	16,2
25 hydroxyvitamine D	11,34
Protides	1,89
Electrophorèse des protéines sériques	14,31
Tryptase	21,60
Anticorps anti transglutaminase	16,20
Bilan urinaire : protéinurie, calciurie, créatininurie des 24h	4,86
<b>Total</b>	<b>132,03</b>

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Evolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge .....	13
Figure 2 :Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France. ....	16
Figure 3 : Physiopathologie de la mastocytose dans l'atteinte osseuse.....	21
Figure 4 : Répartition du type de fractures chez les 127 patientes présentant une fracture .....	34
Figure 5 : Répartition de la DMO chez les 127 patientes présentant une fracture .....	34
Figure 6 : Répartition des patientes en fonction des causes iatrogènes d'ostéoporose .....	35
Figure 7 : Distribution des patientes en fonction du taux de vitamine D .....	37
Tableau 1 : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose d'après l'OMS .....	12
Tableau 2 : Antécédents de fractures et risque relatif de nouvelles fractures .....	14
Tableau 3 : Facteurs de risque de fractures .....	15
Tableau 4 : Critères diagnostiques OMS de la mastocytose .....	22
Tableau 5 : Démarche diagnostique pour conclure à une hypercalciurie idiopathique .....	23
Tableau 6 : Rappel des étiologies des ostéoporoses secondaires .....	24
Tableau 7 : Recommandations internationales concernant le bilan biologique .....	27
Tableau 8 : Normes des valeurs biologiques au CHU de Poitiers.....	30
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et ostéodensitométriques des 147 patientes incluses .....	33
Tableau 10 : Facteurs de risque d'ostéoporose chez les 147 patientes incluses .....	35
Tableau 11 : Fréquence des anomalies biologiques retrouvées chez les 147 patientes .....	36
Tableau 12 : Prévalence des causes de fragilisation osseuse.....	38
Tableau 13 : Corrélation entre anomalies biologiques et nouveau diagnostic .....	40
Tableau 14 : Répartition des patientes selon trois classes diagnostiques .....	40
Tableau 15 : Comparaison des trois classes diagnostiques en fonction du nombre de facteurs de risque, du nombre d'anomalies biologiques et de l'âge des patientes.....	41
Tableau 16 : Comparaison des trois classes diagnostiques en fonction des apports calciques, du type de fractures et des caractéristiques ostéodensitométriques des patientes.....	41
Tableau 17 : Stratégie diagnostique en fonction du coût du bilan biologique.....	42

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–95.
- [2] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 467–75.
- [3] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–41.
- [4] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726–33.
- [5] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8: 136.
- [6] Lespessailles E, Cotté F-E, Roux C, et al. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: the Instant study. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 394–400.
- [7] Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 137.
- [8] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
- [9] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359–81.
- [10] Melton LJ, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 16–23.
- [11] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301: 513–21.
- [12] Stone KL, Seeley DG, Lui L-Y, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1947–54.
- [13] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–59.
- [14] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–39.

- [15] Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003; 14: 879–83.
- [16] Dargent-Molina P, Bréart G. [Epidemiology of falls and fall-related injuries in the aged]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995; 43: 72–83.
- [17] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929–36.
- [18] Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone* 2004; 34: 362–67.
- [19] Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom* 2013; 16: 482–88.
- [20] Kanis JA, Black D, Cooper C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 527–36.
- [21] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–97.
- [22] Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 137.
- [23] Cawston H, Maravic M, Fardellone P, et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos* 2012; 7: 237–46.
- [24] Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 393–406.
- [25] Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2135–52.
- [26] Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77: 453–68.
- [27] Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006; 12: 436–45.
- [28] Hudec SMD, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract* 2013; 19: 120–28.
- [29] Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321: 598–602.

- [30] Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249–55.
- [31] Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; 327: 530–34.
- [32] Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 750–58.
- [33] Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157–61.
- [34] Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, et al. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 128–35.
- [35] Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 549–55.
- [36] Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 820615.
- [37] Vestergaard P. Diabetes and bone fracture: risk factors for old and young. *Diabetologia* 2014; 57: 2007–08.
- [38] Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 177–189.
- [39] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893–99.
- [40] Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2567–76.
- [41] Debais F. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2011; 78: 81–7.
- [42] van der Hoorn MMC, Tett SE, de Vries OJ, et al. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015; 81: 675–82.
- [43] Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896–904.
- [44] Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1361–69.

- [45] Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765–71.
- [46] Kim MK, Yun K-J, Kim M-H, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone* 2015; 71: 101–05.
- [47] Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of Thyrotropin Suppression Therapy on Bone in Thyroid Cancer Patients. *Oncologist* 2016; 21: 165–71.
- [48] Retornaz F, Seux V, Soubeyrand J. Secondary osteoporosis and internal medicine. *Rev Med Interne* 2004; 25 Suppl 5: S543-51.
- [49] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1330–37.
- [50] Breuil V, Euller-Ziegler L. Perte osseuse induite par les antidépresseurs et les neuroleptiques. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2011; 78: 76–80.
- [51] Besnard I, Auclair V, Callery G, et al. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale* 2014; 40: 86–94.
- [52] Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Remodelage osseux et traitements diurétiques. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2011; 78: 124–28.
- [53] Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, et al. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013; 5: 4786–99.
- [54] Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393–99.
- [55] Olmos M, Antelo M, Vazquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46–53.
- [56] Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, et al. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 602–12.
- [57] Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603–25.
- [58] Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 383–96.
- [59] Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 2011; 49: 880–85.

- [60] Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1838–41.
- [61] van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JGR, et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 431–38.
- [62] Biosse-Duplan M, Baroukh B, Dy M, et al. Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am J Pathol* 2009; 174: 1426–34.
- [63] Brockow K, Akin C, Huber M, et al. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol* 2005; 115: 216–23.
- [64] Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, et al. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 232–35.
- [65] Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 2411–21.
- [66] Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S, et al. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1234–37.
- [67] Bianchi G, Giusti A, Pioli G, et al. Bisphosphonates in the Management of Idiopathic Hypercalciuria Associated with Osteoporosis: A New Trick from an Old Drug. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2: 29–35.
- [68] Legrand E, Bouvard B, Audran M. Hypercalciurie au cours de l'ostéoporose. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2013; 80: 78–81.
- [69] Tasca A, Dalle Carbonare L, Nigro F, et al. Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2009; 74: 22–27.
- [70] Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 2003; 16: 260–66.
- [71] Melton LJ, Crowson CS, Khosla S, et al. Fracture risk among patients with urolithiasis: a population-based cohort study. *Kidney Int* 1998; 53: 459–64.
- [72] Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, et al. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1893–98.
- [73] Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121–27.

- [74] Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 685–93.
- [75] Dizdar O, Erman M, Cankurtaran M, et al. Lower bone mineral density in geriatric patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Hematol* 2008; 87: 57–60.
- [76] Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 25–30.
- [77] Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, et al. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 487–93.
- [78] Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis pathophysiology and management.. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: R131–R151.
- [79] Johnson BE, Lucasey B, Robinson RG, et al. Contributing diagnoses in osteoporosis. The value of a complete medical evaluation. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1069–72.
- [80] Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431–37.
- [81] Freitag A, Barzel US. Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 2002; 48: 98–102.
- [82] Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, et al. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 534–40.
- [83] Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, et al. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19: 991–99.
- [84] Laborderie J, Loppin E, Brault R, et al. Rentabilité du bilan biologique chez 271 patientes ménopausées vues en consultation pour suspicion d’ostéoporose. *Rev Rhum* 2010; A 294.
- [85] Bours SPG, van Geel TACM, Geusens PPMM, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1360–67.
- [86] Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009; 62: 105–08.
- [87] Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010; 182: 1864–13.
- [88] Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16 Suppl 3: 1–37.

- [89] Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, et al. [Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58: 99–103.
- [90] Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245–54.
- [91] Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1069–74.
- [92] De Cock C, Bruyere O, Collette J, et al. Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 567–72.
- [93] Meskine D, Bouzid A, Zanoun N. Prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76: 484.
- [94] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
- [95] Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Wang RYC, et al. Secondary causes of osteoporosis in fracture patients. *J Orthop Trauma* 2012; 26: e145-52.
- [96] Odabasi E, Turan M, Tekbas F, et al. Evaluation of secondary causes that may lead to bone loss in women with osteoporosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 863–67.
- [97] Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010; 17: 135–39.
- [98] Bours SPG, van den Bergh JPW, van Geel TACM, et al. Secondary osteoporosis and metabolic bone disease in patients 50 years and older with osteoporosis or with a recent clinical fracture: a clinical perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 430–39.
- [99] Lim D, Wu J. Routine parathyroid hormone testing as part of the secondary osteoporosis screen in an ortho-geriatric population. *European Geriatric Medicine* 2015; 6: 309–13.
- [100] Bandeira L, Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism. *F1000Res* 2016; 5:1
- [101] Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13: 585–93.
- [102] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–54.
- [103] Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, et al. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ* 2005; 330: 818.
- [104] Grieser T, Minne HW. Systemic mastocytosis and skeletal lesions. *Lancet* 1997; 350: 1103–04.

- [105] Brumsen C, Papapoulos SE, Lentjes EGWM, et al. A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone* 2002; 31: 556–61.
- [106] Delling G, Ritzel H, Werner M. Histological characteristics and prevalence of secondary osteoporosis in systemic mastocytosis. A retrospective analysis of 158 cases. *Pathologie* 2001; 22: 132–40.
- [107] Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435–53.
- [108] Sperr WR, Jordan J-H, Fiegl M, et al. Serum Tryptase Levels in Patients with Mastocytosis: Correlation with Mast Cell Burden and Implication for Defining the Category of Disease. *International Archives of Allergy and Immunology* 2002; 128: 136–41.
- [109] Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74: 721–31.
- [110] Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, et al. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1539–44.
- [111] Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167: 133–39.
- [112] Kavuncu V, Dundar U, Ciftci IH, et al. Is there any requirement for celiac disease screening routinely in postmenopausal women with osteoporosis? *Rheumatol Int* 2009; 29: 841–45.
- [113] Legroux-Gérot I, Leloire O, Blanckaert F, et al. Screening for celiac disease in patients with osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 162–65.
- [114] Shahbazkhani B, Aletaha N, Khonche A, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in adult idiopathic osteoporosis? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 140–45.

## RESUME

Devant une ostéoporose fracturaire ou densitométrique, il est nécessaire de rechercher une étiologie avant de conclure à une ostéoporose primitive. En effet, la découverte d'une cause d'ostéopathie fragilisante aura des conséquences puisque certaines étiologies pourront être traitées telle que l'hyperthyroïdie, d'autres pourront nécessiter des explorations et une prise en charge telle que l'hyperparathyroïdie primaire ; ou encore nécessiter un suivi, notamment pour les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Nous avons réalisé une étude prospective au CHU de Poitiers, chez 147 patientes ménopausées (d'âge moyen  $74,1 \pm 12,6$  ans) hospitalisées ou vues en consultation pour une ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire. Un bilan biologique comprenant NFS, CRP, calcémie, phosphorémie, créatinémie, phosphatases alcalines, 25-hydroxyvitamine D, électrophorèse des protéines sériques, PTH, TSH, tryptase, anticorps anti transglutaminases, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, bilan urinaire des 24h (calciurie, créatininurie, protéinurie) a été réalisé en systématique.

L'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée était une vitamine D inférieure à 30 ng/mL chez 77,5% des patientes.

Au moins une cause d'ostéopathie fragilisante, autre qu'un déficit en vitamine D, a été retrouvée chez 21 patientes (soit 14,3% des patientes) : 13 hyperparathyroïdies dont 1 primitive (0,7%) et 11 secondaires (7,5%), 6 gammopathies monoclonales de signification indéterminée (4%), 1 hyperthyroïdie (0,7%), 2 mastocytoses (1,4%).

Nous avons montré l'utilité de réaliser en plus du bilan biologique standard (NFS, CRP, calcémie, phosphorémie, créatinémie, bilan hépatique), un prélèvement de la 25-hydroxyvitamine D, de l'électrophorèse des protéines sériques, des phosphatases alcalines, de la PTH et de la TSH, pour un coût évalué à 79,65 euros.

Il serait intéressant de réaliser l'étude de façon multicentrique, afin de pouvoir conclure quant à la rentabilité clinique d'un dosage systématique de la tryptase, des anticorps anti transglutaminases, de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine.

**Mots clés** : ostéoporose, ostéopathie fragilisante, bilan biologique, vitamine D

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

