



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution de la densité minérale osseuse chez les patients greffés
hépatiques**

Présentée et soutenue publiquement le 03 Juillet 2017 à 18h
au Pôle Recherche
Par Agathe Grandjean

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard Cortet

Assesseurs :

Monsieur le Professeur René-Marc Flipo

Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Isabelle Gerot-Legroux

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CTX	Cross Laps Sériques
DEXA	Absorptiométrie bi photonique à rayons X
DMO	Densité Minérale Osseuse
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
FV	Fractures Vertébrales
GH	« Growth Hormone »
GRIO	Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose
IGF1	« Insulin-like Growth Factor-1 »
IMC	Indice de Masse Corporelle
LH	Hormone Lutéinisante
MELD	« Model for End-stage Liver Disease »
M-CSF	« Macrophage Colony Stimulating Factor »
NASH	« Non Alcoholic Steato-Hepatitis » ou stéato-hépatite métabolique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RANK	« Receptor Activator of NF- κ B »
PAL	Phosphatases Alcalines
PTH	Parathormone
TNF	« Tumor Necrosis Factor »
TP	Temps de Prothrombine
TSH	« Thyroid Stimulating Hormon »

Table des matières

Résumé	1
Introduction.....	2
I. Définition de l'ostéoporose	2
II. Hépatopathies chroniques et transplantation hépatique	4
III. Statut osseux avant la greffe	6
A. Ostéodystrophie hépatique.....	6
B. Facteurs favorisant la fragilité osseuse.....	8
C. Etude préliminaire.....	8
IV. Statut osseux après la greffe.....	9
A. Facteurs associés connus	9
B. Cas particulier des corticoïdes.....	10
V. Objectifs de l'étude.....	11
Matériels et méthodes.....	12
I. Méthode de recueil	12
II. Population étudiée.....	12
A. Critères d'inclusion	13
B. Critères de non inclusion	13
C. Schéma de l'étude et diagramme de flux	14
III. Evaluation initiale en hôpital de jour de rhumatologie (V0).....	16
A. Evaluation clinique.....	16
1. Facteurs démographiques	16
2. Facteurs de risque d'ostéoporose	16
3. Sévérité de l'hépatopathie	17
B. Densitométrie.....	18
C. Evaluation radiographique.....	18
D. Evaluation biologique.....	18
E. Proposition thérapeutique.....	19
IV. Evaluation en visite V1 et V2 après la greffe.....	19
A. Clinique.....	20
B. Densitométrie.....	20
C. Biologique	21
D. Proposition thérapeutique.....	21

V. Méthodes statistiques	22
Résultats	24
I. Analyse descriptive	24
A. Caractéristiques des patients à V0	24
1. Cliniques	24
2. Biologiques	26
3. Radiographiques.....	28
4. Densitométriques.....	28
B. Caractéristiques de la greffe.....	29
1. Sévérité de l'hépatopathie	29
2. Motif de greffe.....	30
3. Traitements de la greffe.....	31
C. Caractéristiques des patients au cours du suivi	32
1. Cliniques	32
2. Biologiques	32
3. Densitométriques.....	33
D. Prise en charge thérapeutique.....	34
1. Traitement anti-ostéoporotique.....	34
2. Supplémentation vitamino-calcique.....	36
II. Facteurs associés à la présence de fractures vertébrales à V0	37
III. Facteurs associés à la présence d'une ostéoporose densitométrique à V0	38
IV. Estimation statistique de l'évolution de la DMO.....	40
V. Facteurs associés à l'évolution osseuse des patients au cours du suivi.....	41
A. Evolution de la DMO après la greffe.....	42
B. Introduction d'un traitement anti-ostéoporotique au cours du suivi	44
C. Survenue de fractures par fragilité osseuse après la greffe	50
Discussion	53
I. Principaux résultats de notre étude et comparaison à la littérature	53
A. Prévalences	53
B. Profil osseux post greffe	54
C. Facteurs associés à la fragilité osseuse avant la greffe	54
1. Caractéristiques démographiques	55
2. Intoxication alcool-tabagique	55
3. Biologie	55
4. Fractures.....	56
D. Facteurs associés à la fragilité osseuse après la greffe	56
1. Variation de la DMO	56
2. Risque de fractures.....	57
E. Prise en charge thérapeutique.....	58

1. Supplémentation vitamino-calcique	58
2. Traitement anti ostéoporotique	59
II. Intérêts et limites de notre étude	61
A. Intérêts	61
B. Limites	61
Conclusion	63
Références bibliographiques	64
Annexes	70

RESUME

Contexte : Les hépatopathies chroniques et la greffe hépatique peuvent se compliquer d'une fragilité osseuse multifactorielle responsable d'une importante morbi-mortalité. Les objectifs principaux de notre étude étaient de déterminer la prévalence de l'ostéoporose et des fractures vertébrales (FV) avant la greffe (V0) et leur évolution au cours du suivi. On recherchait leurs facteurs prédictifs au cours du suivi et selon les traitements.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au CHRU de Lille sur des patients greffés hépatiques entre 2006 et 2015 ayant bénéficié d'une évaluation rhumatologique initiale et suivis à 6 mois (V1) et 3 ans (V2) après la greffe.

Résultats : 251 patients ont été inclus à V0 dont 202 ont été suivis à V1 et 112 à V2. La prévalence de l'ostéoporose était de 26% et 79% des densités minérales osseuses (DMO) étaient abaissées à V0. 22,7% de patients avaient au moins une FV à V0 et 35,5%, une fractures porotiques à V0. Au cours du suivi, on retrouvait une ostéoporose chez 27 à 29% des patients prédominant au col fémoral. Il y avait 6,44% de nouvelles fractures à V1 et 2,68% à V2. Un traitement anti-ostéoporotique était introduit chez 34,3% des patients à V0, 40,6% à V1 et 43,7% à V2 majoritairement par Alendronate.

La DMO entre V0-V1 décroissait significativement au col fémoral de $-0,0212 \pm 0 \text{ g/cm}^2$, $p=0,0008$ et à la hanche totale de $-0,033 \pm 0 \text{ g/cm}^2$, $p<0,0001$. Entre V1-V2, elle remontait vers les valeurs de départ aux trois sites ($0,0429 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ $p<0,0001$ à la hanche, $0,0154 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ $p=0,0224$ au col et $0,0649 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ $p<0,0001$ au rachis). Les bisphosphonates (BP) permettaient un gain DMO au rachis entre V0-V1 ($0,021 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$ $p=0,043$) puis V1-V2 ($0,049 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ $p=0,05$) et au col fémoral entre V1-V2 ($0,738 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ $p<0,0001$). Les BP intraveineux permettaient un gain plus important que les autres BP entre V0-V1 au rachis ($0,054 \pm 0,07 \text{ g/cm}^2$ $p=0,024$).

Conclusion : Les patients cirrhotiques présentent une fragilité osseuse accrue avant et après la greffe. Le traitement par bisphosphonates en particulier IV permet un gain densitométrique jusqu'à 3 ans après la greffe.

INTRODUCTION

I. Définition de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette. Elle se définit par une diminution de la masse osseuse et une modification de la microarchitecture osseuse (1). Il en résulte une fragilité osseuse dont le risque principal est la survenue de fractures (2).

Certaines fractures peuvent être qualifiées de sévères car elles entraînent par définition une morbidité, une perte d'autonomie et une mortalité accrues dans une population en général vieillissante (3). Parmi celles-ci figurent les fractures vertébrales et les fractures de l'extrémité supérieure du fémur en particulier. On compte également les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, l'extrémité supérieure du tibia ou inférieure du fémur, plus de trois côtes simultanées et le bassin (4).

On retrouve d'autres fractures porotiques, non sévères, survenant lors de traumatismes de faible cinétique voire atraumatiques touchant le poignet (Pouteau-Colles) par exemple mais jamais le crâne, les doigts, les orteils ni le rachis cervical. C'est un véritable problème de santé publique qui correspond à un budget annuel de 4,8 milliards d'euros à l'échelle européenne.

On parle d'ostéoporose primitive chez la femme après la ménopause par opposition à l'ostéoporose secondaire.

Les étiologies secondaires touchent plus souvent les hommes et correspondent soit à des troubles endocriniens (hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, hyperthyroïdie, hypogonadisme), métaboliques (hémochromatose), des pathologies chroniques d'organes (insuffisance rénale et hépatopathie chronique). Elles peuvent aussi être d'origine toxique (alcool et tabac) ou iatrogènes (corticoïdes,

antiépileptiques, anti-aromatases dans le traitement du cancer du sein).

L'approche diagnostique évolue sensiblement au cours du temps avec les progrès technologiques associés à la médecine. Elle repose actuellement sur une évaluation de la densité minérale osseuse estimée par absorptiométrie bi photonique à rayons X (DEXA) ou densitométrie osseuse et sur la survenue de fractures lors de traumatismes de faible cinétique.

La densité minérale osseuse calculée par DEXA est rendue en T score selon des déviations standards (DS) c'est-à-dire en nombres d'écart types entre les résultats du patients et la valeur moyenne d'un individu d'âge jeune du même sexe, et en grammes par centimètres carrés d'hydroxyapatite.

On distingue classiquement, selon la définition de l'OMS datant de 1994 (5), quatre catégories :

- DMO normale : T score > -1 DS
- Ostéopénie : T score compris entre -1 et $-2,5$ DS
- Ostéoporose : T score $\leq -2,5$ DS
- Ostéoporose sévère : T score $\leq -2,5$ DS et présence d'au moins une fracture considérée comme sévère. Cette catégorie n'est plus utilisée.

Néanmoins, cette méthode reste approximative. Elle est uniquement quantitative et ne permet pas d'évaluer la qualité micro-architecturale du squelette. Ainsi de nombreux patients présentent des fractures vertébrales mais gardent des valeurs densitométriques normales ou subnormales (6). On parle alors d'ostéoporose fracturaire.

C'est pourquoi les dernières recommandations du GRIIO concernant l'ostéoporose post-ménopausique établies en 2016 (7) reviennent sur ces définitions et permettent de distinguer plusieurs catégories à risque fracturaire nécessitant un traitement selon la survenue de fractures sévères ou non. On prend également en compte l'âge du patient, ses facteurs de risque de fracture ostéoporotique et son risque de chute.

II. Hépatopathies chroniques et transplantation hépatique

Avant d'aborder le sujet des complications osseuses chez les patients greffés hépatiques, il est nécessaire d'introduire les notions d'hépatopathies chroniques et les modalités de la greffe. Elles présentent en effet et de façon indépendante un lien étroit avec le devenir osseux des patients.

La complication principale des hépatopathies chroniques à long terme est la survenue d'une cirrhose.

La cirrhose se définit par une maladie diffuse du foie caractérisée en histologie par une fibrose cicatricielle avec désorganisation lobulaire hépatique.

Il en résulte une insuffisance hépato cellulaire, une hypertension portale et un état précancéreux pouvant aboutir au développement d'un carcinome hépato cellulaire.

Parmi les pathologies hépatiques chroniques, on retient principalement les étiologies toxiques (alcool), métaboliques (NASH) et virales (en particulier hépatites B et C). On retient également des causes plus rares comme l'hémochromatose, les pathologies biliaires (cirrhose biliaire primitive ou secondaire et cholangite sclérosante primitive), les hépatites auto-immunes ou les polykystoses hépatorénales.

La prévalence de la cirrhose quelle qu'en soit la cause est de 0,1% et 5000 patients bénéficient chaque année d'une greffe hépatique en Europe (8).

La sévérité des hépatopathies chroniques est évaluée par des scores composites :

- Le score de CHILD-PUGH (9) prend en compte cinq paramètres : la bilirubine, l'albumine, le temps de prothrombine évaluant la coagulation, la présence d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique. Il se gradue en trois classes de sévérité croissante, selon le nombre de points attribués : A (5-6), B (7-9) et C (10-15). C'est un score pronostique de survie à 1 et 2 ans. Pour un score classé A, la survie à 1 et 2 ans est de 100 et 85% alors que pour la classe C, la survie n'est que de 45 et 35% respectivement.
- Le score de MELD (qui signifie « Model for End-stage Liver Disease ») est un algorithme reposant sur les valeurs de bilirubine, créatinine et INR (10). Il varie entre 6 et 40. Plus le score est élevé, plus le pronostic est engagé et

l'hépatopathie sévère (11). Il est particulièrement utilisé pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une greffe lorsque leur score est > 15 .

Les indications de greffe hépatique nous intéressant sont :

- La cirrhose décompensée
- Les complications graves de la cirrhose en particulier la survenue de carcinome hépatocellulaire (CHC) répondant à des critères bien précis dénommés critères de Milan, à présent complétés par le taux d'Alphafœtoprotéine.

Elles sont posées au cas par cas au cours de réunions de concertations pluridisciplinaires dans des centres de référence dédiés.

Les patients réalisent ensuite un bilan complet pré-thérapeutique à la recherche de contre-indications opératoires, d'infections chroniques ou néoplasies évolutives. Il comprend une évaluation cardio-vasculaire, respiratoire, rénale, vasculaire, hépatique et enfin anesthésique.

En dehors du contexte d'urgence, un bilan complémentaire est effectué. Il repose sur une évaluation stomatologique, gynécologique chez la femme, coloscopique (dépistage), nutritionnelle, psychiatrique et addictologique. L'évaluation osseuse n'est pas systématique.

Plusieurs études démontrent l'intérêt d'un dépistage de la fragilité osseuse dans cette population à risque. Collier et al. ont publié en 2002 des directives concernant tous les patients cirrhotiques, proposant la réalisation d'une densitométrie osseuse et de radiographies du rachis dorso-lombaire (12). L'année suivante, l'Association Américaine de Gastro-entérologie proposait la même prise en charge de l'autre côté de l'Atlantique (13).

Après la greffe, la prise en charge reste bien codifiée. Le patient bénéficie de traitements immunosuppresseurs et d'une corticothérapie afin d'éviter les réactions de rejet du greffon.

Le protocole du service de gastro-entérologie du CHRU de Lille répartit les patients selon leur risque de rejet :

- Faible risque : Cellcept (Mycophénolate Mofétil) et Prograf (Tacrolimus) associés à une corticothérapie à 500 puis 250 mg les deux premiers jours puis

20 mg/jour jusqu'à la sortie d'hospitalisation puis une décroissance de 5 mg par semaine pour une durée totale de 2 à 3 mois.

- Risque élevé : traitements immunosuppresseurs avec induction, associés à une corticothérapie plus importante. Les patients reçoivent toujours 500 puis 250 mg les deux premiers jours puis 20 mg/j jusqu'à J14, puis 15 mg/j jusqu'à J29, puis 12,5 mg/j jusqu'à J60 et 10 mg/j jusqu'à J90. La décroissance est ensuite lente et adaptée au poids.

En cas de rejet, la corticothérapie est majorée.

III. Statut osseux avant la greffe

A. Ostéodystrophie hépatique

L'ostéodystrophie hépatique définit les anomalies osseuses liées à la maladie hépatique chronique.

Elle correspond à un déséquilibre de l'homéostasie osseuse, c'est-à-dire de la balance entre ostéoformation et ostéorésorption.

Elle peut mener soit à un défaut de minéralisation osseuse sans anomalie de trame ou densité osseuse correspondant à une ostéomalacie, soit à une diminution de densité minérale osseuse pouvant aboutir à une ostéoporose.

L'ostéomalacie est devenue rare depuis plusieurs années. La prévalence de l'ostéoporose dans cette population est de 12 à 55% selon les études (14).

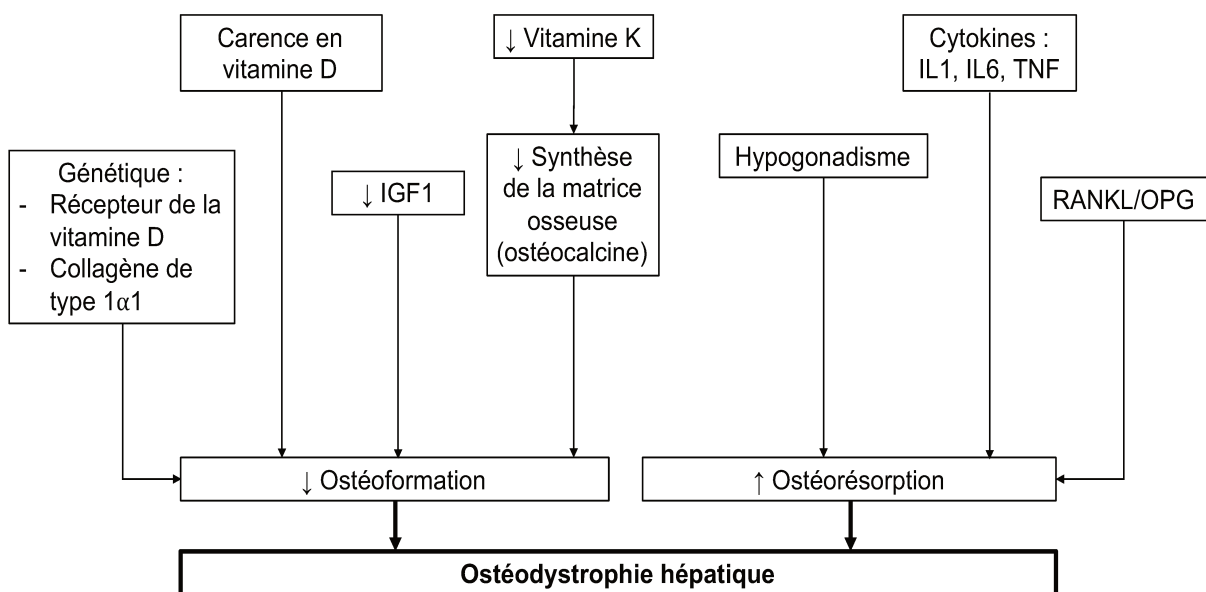
La physiopathologie de l'ostéodystrophie hépatique est complexe et peu connue. Plusieurs mécanismes ont été invoqués et sont repris dans les études de López-Larramona et al. (15) et de Collier et al. (16):

Parmi eux on retient :

- Sur le plan génétique, chez les patients présentant une cholestase chronique, plusieurs facteurs ont été discutés mais ne sont pas prouvés.
- La carence en vitamine D est due à des carences d'apport et d'exposition solaire chez des patients fréquemment hospitalisés. Il existe également une diminution de la synthèse cutanée de vitamine D chez les patients présentant

- un ictère. En outre, la 25-hydroxylation de la vitamine D par le foie cirrhotique peut être défectueuse (17).
- Un défaut d'absorption de la vitamine K, cofacteur des ostéoblastes dans la formation de la matrice osseuse (par le biais de l'ostéocalcine) est fréquent.
 - La baisse du taux d'IGF1, de production hépatique, chez les patients cirrhotiques, est responsable d'une diminution de la différenciation des ostéoblastes (18).
 - In vitro uniquement, l'hyper bilirubinémie non conjuguée est responsable d'une inhibition de l'activation des ostéoblastes (19).
 - Le couple RANK ligand/ostéoprotégérine, élevé chez les patients cirrhotiques, est impliqué dans la modulation de l'activité ostéoclastique et l'ostéorésorption (20). D'autres cytokines comme l'interleukine 1 et 6 ou le Tumor Necrosis Factor (TNF) sont impliqués dans l'activation de l'ostéoclastogénèse, les hépatopathies inflammatoires et la fibrose hépatique (21).
 - L'hypogonadisme, fréquent chez les patients cirrhotiques, a été évoqué comme facteur associé à la baisse de la densité osseuse mais son mécanisme reste indéterminé.

Figure 1: schématisation des mécanismes de l'ostéodystrophie hépatique



B. Facteurs favorisant la fragilité osseuse

Les facteurs favorisant les mieux identifiés dans cette population sont :

- Le grade de la cirrhose.
- La présence d'une cholestase. A noter que les patients atteints de cirrhose biliaire primitive responsable de maladie cholestatique sont en grande majorité des femmes ménopausées présentant donc déjà des facteurs de risque d'ostéoporose non négligeables (22).
- L'hémochromatose par le biais de l'hypogonadisme et de la surcharge osseuse en fer (23).
- L'alcool : cette association est prouvée uniquement chez l'homme, indépendamment du risque associé à la cirrhose (24). De plus, l'alcool est le plus souvent associé à une dénutrition, un hypogonadisme et une hypovitaminose D.
- La dénutrition.

Les facteurs de risque habituels d'ostéoporose peuvent également être retrouvés. On rappellera surtout le sexe féminin, l'âge, la ménopause précoce, l'intoxication tabagique, les antécédents personnels de fracture, les antécédents familiaux au premier degré d'ostéoporose ou de fracture de l'extrémité supérieur du fémur.

Concernant les fractures par fragilité osseuse, l'existence d'une cirrhose double le risque de survenue d'une fracture (15). La prévalence des fractures confirmées radiologiquement chez le patient cirrhotique est de 17 à 34% selon les études, toutes étiologies confondues.

C. Etude préliminaire

Sur le Centre Hospitalier de Lille, C. Wibaux (25) a déjà étudié le statut osseux des patients en attente de greffe hépatique. 99 patients candidats à une transplantation hépatique et suivis sur le CHRU de Lille entre 2006 et 2007 ont été évalués.

36,4% des patients présentait une fracture vertébrale lors du bilan radiographique.

75% des patients présentaient une hépatopathie alcoolique.

82,8% des patients avaient un profil biologique en faveur d'une accélération du remodelage osseux.

La densité minérale osseuse était basse sur au moins un site (ostéoporose ou ostéopénie au rachis, hanche, col fémoral) chez 73,7% des patients évalués.

Les facteurs associés négativement à la DMO étaient : la corticothérapie, le score de MELD et le taux de CTX.

IV. Statut osseux après la greffe

Dans l'étude de Yu et al. (14), toutes greffes d'organes solides confondues, on retrouve un risque d'ostéoporose significativement majeur avec un Hazard Ratio à 5,14 par rapport à la population générale. La greffe hépatique arrive en 3^{ème} place derrière la transplantation pulmonaire et la transplantation cardiaque concernant le risque d'ostéoporose et en 2^{ème} place concernant le risque fracturaire en comparaison à une population non greffée.

L'incidence des fractures ostéoporotiques est de 10 à 43% dans les 2 ans après la greffe. Il y a environ 40% de risque de fracture vertébrale dans les 2 ans suivant la greffe.

La perte osseuse est très précoce.

Monegal et al. (26) ont montré une perte osseuse maximale entre le troisième et le sixième mois puis la densité minérale osseuse s'améliorait progressivement dans les 2 années suivantes. Elle retrouvait ses valeurs de départ au rachis lombaire à 2 ans alors que la restitution densitométrique à la hanche était plus tardive et incomplète.

L'intérêt de cette étude était surtout l'existence d'une preuve histologique du remodelage osseux par la réalisation d'une biopsie osseuse juste après le greffe et 6 mois plus tard. On retrouvait un découplage osseux avec une activation isolée de l'ostéoformation à 6 mois.

A. Facteurs associés connus

Après la transplantation hépatique, les facteurs de risque reconnus de densité minérale osseuse abaissée sont :

- La corticothérapie.
- Les traitements immunosuppresseurs par inhibiteur de la calcineurine : parmi eux, la Ciclosporine et dans une moindre mesure le Tacrolimus sont impliqués avec un effet dose et durée-dépendants responsables d'une ostéorésorption.
- L'immobilisation.
- La persistance des facteurs de risque pré-greffe.

Le risque fracturaire après greffe hépatique a été évalué à plusieurs reprises par Hay et al. (27). Il est plus élevé chez les patients ayant déjà fracturé au préalable, les patients présentant une densité minérale osseuse basse (ostéopénie ou ostéoporose) avant la greffe, les patients de sexe féminin ou ayant un taux d'albuminémie bas. Ces fractures surviennent sur un os trabéculaire, en particulier au rachis vertébral.

B. Cas particulier des corticoïdes

Parmi ces facteurs de risques, la corticothérapie a été particulièrement étudiée. Canalis et al. ont publié un article en 2007 (28) détaillant sa physiopathologie. Un schéma, en annexe, tiré de la mise à jour des recommandations de traitement de l'ostéoporose cortisonique (29) résume ces mécanismes.

Actions directes des corticoïdes :

- Sur les ostéoblastes :
 - Diminution de leur nombre et inhibition de leur fonctionnement.
 - Inhibition de leur différenciation et leur maturation.
 - Action en amont de la lignée ostéoblastique sur les cellules stromales, favorisant leur différenciation en adipocytes plutôt qu'en ostéoblastes.
 - Apoptose par le biais de la Caspase 3 activée.
- Sur les ostéoclastes :
 - Activation de la différenciation des macrophages en ostéoclastes en intervenant sur les cytokines suivantes : M-CSF (macrophage colony stimulating factor), RANK ligand, et Interleukine-6.
 - Inhibition de leur apoptose.
- Sur les ostéocytes : Apoptose compromettant la réparation des anomalies micro-architecturales de l'os.

Mécanismes indirects des corticoïdes :

- Inhibition de l'absorption du calcium par le tractus digestif puis de sa réabsorption tubulaire rénale.
- Diminution de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) responsable d'une diminution de l'ostéoformation.
- Inhibition du relargage des hormones gonadotropes favorisant l'ostéorésorption.

V. Objectifs de l'étude

Les objectifs principaux de notre étude de cohorte rétrospective étaient, après analyse descriptive de notre population :

- D'une part, de déterminer la prévalence de l'ostéoporose et des fractures vertébrales chez les patients atteints d'hépatopathie chronique en attente de greffe hépatique,
- D'autre part, de décrire l'évolution osseuse à 6 mois et 3 ans après la transplantation des patients greffés hépatiques en termes de densité minérale osseuse et de survenue de fracture.
- L'objectif était également d'estimer l'évolution densitométrique au cours du temps.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'étudier les facteurs associés à la présence d'une ostéoporose densitométrique ou à la survenue de fractures vertébrales chez les patients en attente de greffe.
- D'étudier les facteurs associés à la survenue de modifications densitométriques à 6 mois et 3 ans de la transplantation hépatique.
- D'étudier les facteurs associés à la survenue de fractures vertébrales à 6 mois et 3 ans de la transplantation hépatique.
- De comparer les patients traités et non traités par traitement anti-ostéoporotique.

MATERIELS ET METHODES

I. Méthode de recueil

Notre étude portait sur une cohorte de patients issue du listing tenu par le service de gastro-entérologie du CHRU de LILLE et recueillant les informations concernant tous les patients ayant bénéficié consécutivement d'une transplantation hépatique dans ce centre de référence du Nord Pas de Calais.

Le recueil de données, pour notre part, était rétrospectif, observationnel et mono centrique au travers des courriers de consultation de gastro-entérologie et des courriers de consultation de rhumatologie disponibles dans les dossiers informatisés et dans les dossiers papiers archivés des patients au sein du CHRU de LILLE. Les résultats de densitométrie osseuse étaient récupérés directement, après accord des services, sur les deux appareils ayant servis aux mesures : soit dans le service de rhumatologie soit dans celui de médecine nucléaire.

II. Population étudiée

La population étudiée correspondait aux patients, hommes ou femmes majeurs, ayant bénéficié d'une greffe hépatique sur une période de dix ans entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2015. 507 patients correspondaient à ces critères.

La période a été choisie afin de permettre le recueil d'un nombre suffisant de données. La date de début d'inclusion correspondait aux premières évaluations rhumatologiques qui ont été proposées dans le cadre de l'étude prospective évaluant le statut osseux des patients en attente de greffe menée par le Docteur Wibaux. La date butoir a été posée fin 2015 afin de permettre un suivi des patients minimalement

jusqu'à la première réévaluation 6 mois après la greffe.

Le recueil des données a été mené par une interne de rhumatologie, à partir de ces informations, de mars 2016 à mars 2017.

A. Critères d'inclusion

Les patients devaient avoir bénéficié d'une évaluation rhumatologique avant leur greffe dans le cadre du bilan pré-greffe effectué en rhumatologie.

Sur les 507 patients, 79 patients n'étaient pas connus du service de rhumatologie, 25 patients étaient inscrits en doublon car ils bénéficiaient d'une seconde greffe dans l'intervalle étudié et seulement 403 patients étaient éligibles à l'inclusion.

Parmi eux, 152 patients n'avaient pas bénéficié d'une évaluation rhumatologique avant leur transplantation hépatique, ramenant à 251 le nombre final de patients inclus dans notre étude.

B. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

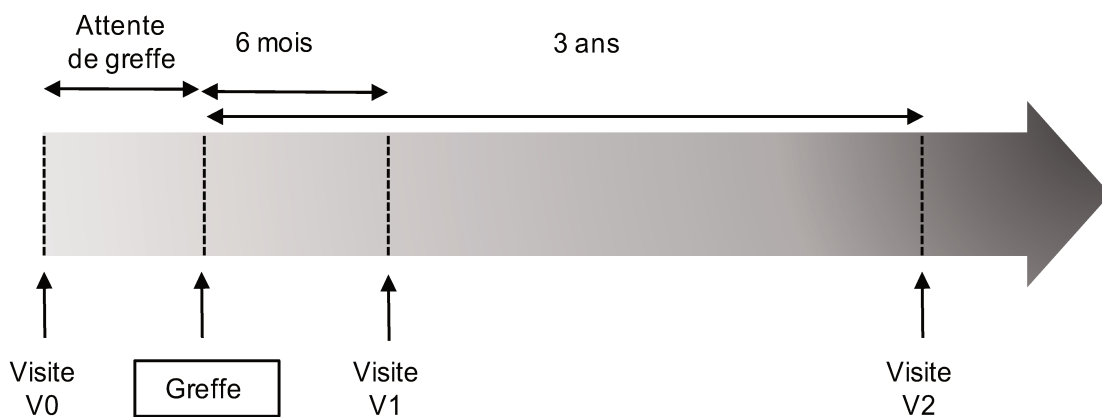
- Les patients dont la première évaluation rhumatologique était réalisée après la greffe hépatique
- Les patients dont l'évaluation pré-greffe, c'est-à-dire la visite V0 en hospitalisation de jour était incomplète en termes d'anamnèse de la maladie hépatique, d'antécédents, de bilan biologique.
- Les patients n'ayant pas bénéficié au cours de la visite V0 d'une densitométrie osseuse.

C. Schéma de l'étude et diagramme de flux

Les patients bénéficiaient d'une évaluation initiale avant greffe dénommée visite 0 ou « V0 ». Ils étaient ensuite suivis après la greffe : à la visite 1 ou « V1 », 6 mois après la transplantation puis à la visite 2 ou « V2 », 3 ans après la transplantation.

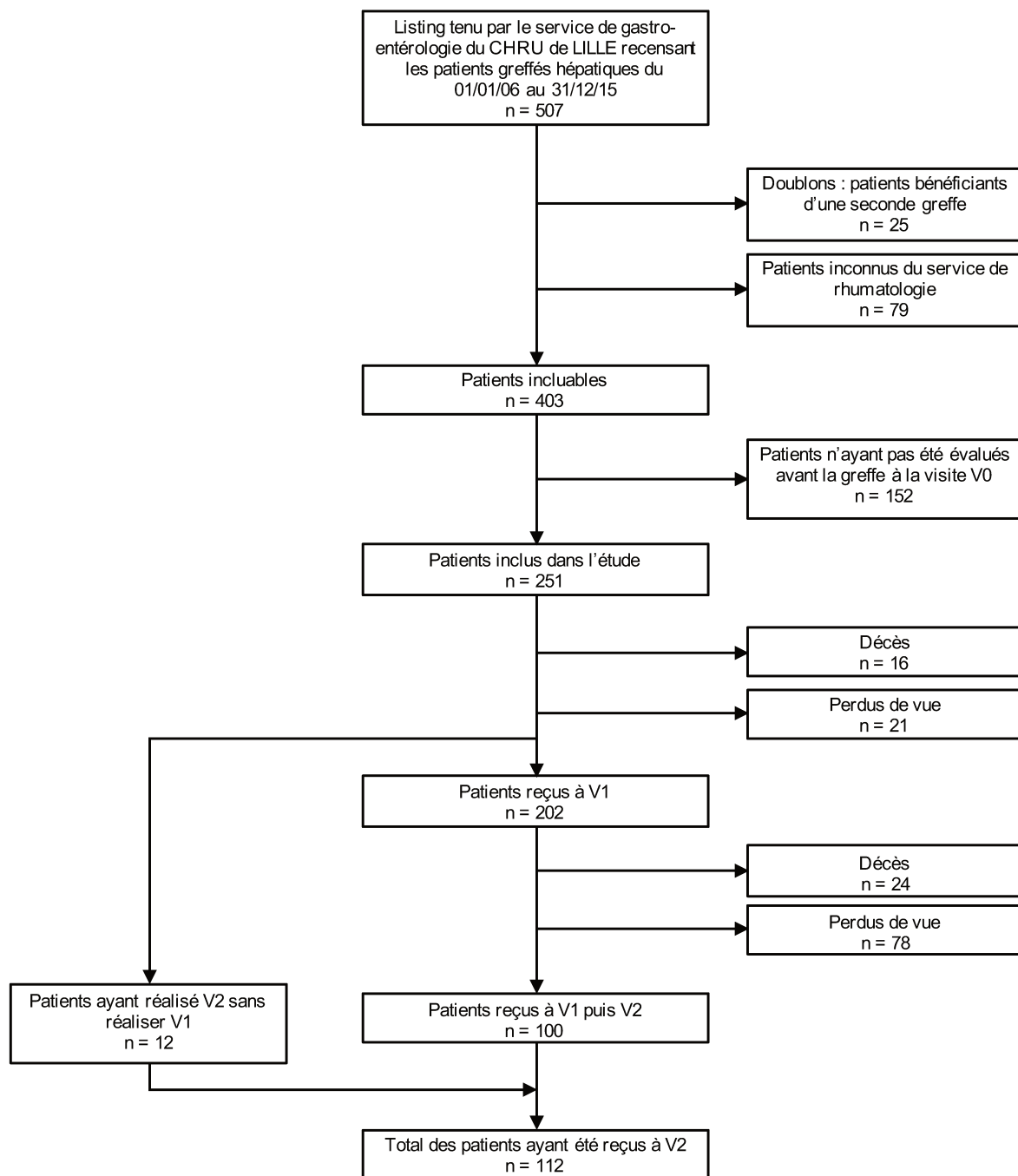
Le schéma de l'étude était le suivant :

Figure 2: schéma de l'étude



Le diagramme de flux concernant nos patients était le suivant :

Figure 3 : diagramme de flux



III. Evaluation initiale en hôpital de jour de rhumatologie (V0)

Les patients ont tous bénéficié d'une première évaluation rhumatologique avant la greffe hépatique au cours d'une hospitalisation de jour dans notre service, dénommée visite 0 (V0).

A noter que les patients qui avaient déjà bénéficié d'évaluations antérieures pour un problème osseux ou toute autre pathologie rhumatologique étaient quand même évalués à V0.

A. Evaluation clinique

L'évaluation clinique reprenait, par le biais d'un questionnaire rempli par le médecin en présence du patient : les facteurs démographiques, les facteurs de risque d'ostéoporose et les caractéristiques de l'hépatopathie.

1. Facteurs démographiques

On reprenait le sexe, l'âge, le poids et la taille permettant de calculer l'indice de masse corporel (IMC) par la formule : $IMC(kg/m^2) = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (m^2)$.

2. Facteurs de risque d'ostéoporose

On recensait ensuite les facteurs de risque d'ostéoporose habituels, c'est-à-dire :

- La consommation de tabac (tabagisme non sevré, sevré ou absent),
- La consommation d'alcool y compris pour les patients sevrés en situation d'abus initial (en notant que tous les patients inscrits sur liste de greffe devaient être abstinents depuis au moins 6 mois)
- Les antécédents personnels de dysthyroïdie,
- Les antécédents de ménopause et ménopause précoce (c'est-à-dire avant 40 ans) pour les femmes,
- Les antécédents de rhumatisme inflammatoire chronique,

- Les antécédents d'insuffisance rénale chronique,
- Les antécédents d'immobilisation prolongée,
- Les antécédents de corticothérapie significative (soit supérieure à 7,5 mg par jour pendant au moins 3 mois) dans le cadre de l'hépatopathie ou pour un autre motif,
- Les antécédents d'ostéoporose personnelle déjà traitée,
- Les antécédents familiaux d'ostéoporose ou de fracture de l'extrémité supérieure du fémur au premier degré,
- Les antécédents fracturaires personnels en différenciant bien les fractures traumatiques des fractures porotiques,
- Le degré d'activité physique quotidienne selon un questionnaire dénommé EVOS allant de 1 à 4 selon que l'activité était faible à soutenue,
- Une estimation de leurs apports calciques journaliers par le questionnaire de Fardellone (30) avec un objectif >1000 mg/jour.

3. Sévérité de l'hépatopathie

Concernant l'histoire de la maladie hépatique, on s'intéressait à :

- La ou les étiologies combinées de l'hépatopathie chronique.
- Les critères de sévérité de l'hépatopathie représentés par le calcul des scores de MELD et CHILD-PUGH.

Les scores utilisés étaient ceux calculés au moment du bilan osseux. Lorsqu'ils n'étaient pas fournis dans les courriers de gastro-entérologie correspondant à la date d'évaluation, ils étaient recalculés par nos soins avec les valeurs disponibles en pré-greffe dans les dossiers informatisés.

- Le score de MELD était calculé à partir de la formule suivante :

$$X = 3,78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 6,43.$$
 Il varie de 6 à 40, les valeurs supérieures à 40 étant ramenées à ce seuil.

- Le score de CHILD-PUGH est calculé à partir des valeurs de bilirubinémie, albuminémie, temps de prothrombine (en %) et la présence d'encéphalopathie et d'ascite. Ce score va de 5 à 15 points en trois classes de sévérité croissante : A (5-6), B (7-9) et C (10-15).

B. Densitométrie

Les patients bénéficiaient également d'une mesure de densitométrie osseuse par absorptiométrie bi photonique à rayon X. Elle était réalisée sur deux appareils identiques de marque HOLOGIC 2000 (HOLOGIC Inc., Waltham, USA) soit au sein du service de médecine nucléaire, soit au sein du service de rhumatologie. Les mesures étaient réalisées au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral dans la mesure du possible. Les mesures effectuées au radius n'ont pas été prises en compte car elles concernaient un nombre de patient insuffisant.

C. Evaluation radiographique

Des radiographies du rachis dorso-lombaire de face et de profil étaient réalisées de façon systématique chez tous les patients à la recherche de fractures vertébrales. Les radiographies étaient interprétées par un rhumatologue du service et dans les cas difficiles par un radiologue du service d'imagerie ostéo-articulaire. En cas de doute sur la présence de fracture ou en cas de caractère suspect, un scanner ou une IRM complémentaires du rachis étaient réalisés. Seules les fractures vertébrales ostéoporotiques ont été prises en compte.

D. Evaluation biologique

Les patients réalisaient, à jeun, à leur arrivée dans le service, un bilan biologique sanguin et urinaire complet comprenant :

- Un bilan vitamino-calcique : calcémie, phosphorémie, 25-OH-vitamine D, 1-25-(OH)₂-vitamine D, parathormone (PTH), calciurie des 24 heures.
- Un bilan rénal : urée, créatinine.
- Un dosage des marqueurs de remodelage osseux comprenant les marqueurs de résorption osseuse : cross laps sériques (CTX) et telopeptides ; les marqueurs d'ostéof ormation : phosphatases alcalines osseuses et ostéocalcine.

- Un bilan hormonal :
 - Bilan de l'axe thyroïdienne : TSH, T3 et T4.
 - Bilan de l'axe somatotrope : IGF1 ou somatomédine C.
 - Bilan de l'axe gonadotrope selon le sexe : testostérone totale chez l'homme, couple FSH-LH-œstradiol chez la femme.

E. Proposition thérapeutique

A l'issue de ce bilan complet, le rhumatologue en charge des patients proposait une conduite à tenir thérapeutique. Les patients pouvaient bénéficier d'une supplémentation en calcium et en vitamine D en cas de carence ou bien de l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique. Les molécules proposées étaient :

- Les bisphosphonates :
 - Alendronate
 - Risédronate
 - Acide zolédronique
 - Dans de rares cas le Pamidronate.
- Ou le Tériparatide qui est un analogue de la parathormone prescrit si le patient présente au moins deux fractures vertébrales.

IV. Evaluation en visite V1 et V2 après la greffe

Les patients bénéficiaient après leur greffe de deux réévaluations rhumatologiques de leur statut osseux. La première évaluation ou V1 avait lieu 6 mois après la greffe. La seconde évaluation ou V2 était proposée 3 ans après la greffe. Le suivi maximal était donc de 36 mois.

Certains patients n'ont effectué qu'une des deux réévaluations et certains n'ont pas été revus après leur greffe pour diverses raisons.

Les deux évaluations post greffe étaient identiques dans leur contenu. Les patients étaient reçus en consultation de suivi rhumatologique par un des médecins du service ou bien, plus rarement, en hospitalisation de jour.

A. Clinique

L'interrogatoire des patients listait les facteurs de risque d'ostéoporose à la recherche de nouveaux facteurs surajoutés. En particulier, on recherchait la survenue de nouvelles fractures d'allure ostéoporotique, vertébrales ou périphériques, depuis la dernière évaluation sur un mode déclaratif ou bien avec l'appui de radiographies, d'un compte rendu médical ou chirurgical.

Par ailleurs, en cas de rachialgies le jour de la consultation, les patients bénéficiaient de radiographies complémentaires centrées sur la zone douloureuse afin de dépister d'éventuelles fractures vertébrales supplémentaires.

On reprenait également la liste de leurs traitements, en portant une attention particulière aux traitements immunosuppresseurs et à la présence d'une corticothérapie. Les posologies n'ont pas été colligées car elles ne permettaient pas d'établir une dose cumulée pour chaque traitement. En effet, les posologies en particulier de corticostéroïdes étaient susceptibles de changer à chaque consultation de gastro-entérologie, selon l'évolution de la greffe et le risque de rejet. On calculait par contre la durée totale de la corticothérapie à partir des informations fournies par nos confrères gastro-entérologues.

Concernant les traitements à visée osseuse, on s'assurait que les traitements proposés à la première visite V0 aient bien été instaurés et suivis. Dans le cas contraire, nous en recherchions systématiquement la raison auprès du patient ou des derniers courriers de gastro-entérologie.

B. Densitométrique

Les patients bénéficiaient, en général le jour même, d'une densitométrie osseuse de contrôle sur l'un de nos deux appareils, soit en médecine nucléaire, soit en rhumatologie.

Les valeurs brutes en g/cm^2 et les T scores aux trois sites (hanche totale, col fémoral et rachis lombaire) étaient pris en compte si les données étaient disponibles. Les mesures effectuées au radius n'ont pas été prises en compte car elles concernaient,

comme à V0, un nombre de patient insuffisant.

Les valeurs de DMO exprimées en déviations standards étant moins fiables, elles n'ont pas été utilisées pour estimer statistiquement l'évolution densitométrique.

C. Biologique

Sur le plan biologique, une ordonnance était systématiquement remise au patient après la consultation.

Le bilan biologique de contrôle comprenait :

- 25-OH-vitamine D,
- Calcémie,
- Phosphorémie,
- Créatininémie,
- Calciurie des 24 heures.

Le bilan était réalisé en ville puis envoyé, quand cela était possible, au médecin ayant reçu le patient à V0. Ce médecin retranscrivait les résultats pertinents dans un courrier complémentaire. De ce fait, de nombreuses données n'étaient pas disponibles, du fait du patient, du laboratoire d'analyse ou de la retranscription sur dossier informatisé. Les données manquantes n'étaient pas disponibles dans les dossiers papiers. Seules les valeurs de vitamine D et créatininémie ont donc pu être collectées.

D. Proposition thérapeutique

A l'issue de cette nouvelle évaluation à la visite V1 et/ou V2, le rhumatologue ayant reçu le patient proposait une adaptation de la prise en charge thérapeutique à visée osseuse.

De nouveau, les patients pouvaient bénéficier d'une supplémentation vitamino-calcique adaptée.

Concernant le traitement anti-ostéoporotique, plusieurs attitudes étaient possibles :

- Soit le traitement était poursuivi
- Soit il était modifié pour un autre traitement anti-ostéoporotique

- Soit il était introduit, l'indication n'ayant pas été posée à la visite V0 ou le traitement n'ayant pas été pris malgré sa proposition à V0
- Soit aucun traitement n'était introduit, le patient n'ayant pas d'indication à être traité ou ayant des contre-indications à l'instauration du traitement.

V. Méthodes statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les facteurs associés à la présence de fractures vertébrales et à une DMO basse ont été recherchés à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

L'évolution de la DMO au cours du suivi à V1 et V2 en fonction de V0 a été analysée à l'aide de modèles mixtes avec comme effet fixe le temps en classe. Une erreur auto corrélée de type « compound symmetry » a été ajoutée pour prendre en compte la variation individuelle à court terme de la DMO. Les moyennes des DMO à chaque temps ont été comparées entre elles à l'aide de la méthode des moindres carrés avec une correction de Dunnet.

Les facteurs associés aux différences de DMO entre V0 et V1 ou V0 et V2 ont été analysés à l'aide de régressions linéaires avec : le delta des DMO entre chaque temps (V1-V0 ou V2-V0) comme variable à expliquer, le facteur associé à tester comme variable explicative et la valeur initiale de DMO comme variable d'ajustement.

Les facteurs associés aux gains et pertes densitométriques entre V0 et V1 ou V1 et V2 ont été calculé à l'aide de test t de Student pour deux groupes appariés ou non.

Les statistiques ont été réalisées en partie par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4) et du logiciel XLSTAT.

RESULTATS

I. Analyse descriptive

A. Caractéristiques des patients à V0

1. Cliniques

Cette analyse intéressait les 251 patients inclus à la visite V0 dans l'attente d'une greffe hépatique entre janvier 2006 et décembre 2015.

Sur cette population, 189 patients étaient des hommes contre seulement 62 femmes. L'âge moyen était de 54,9 ans. Chez les hommes, il était un peu plus élevé, à 56 ans, alors qu'il n'était que de 53 ans chez les femmes.

L'IMC moyen des patients était de 26,3 kg/m² avec des valeurs plus élevées chez les hommes (26,8 kg/m²) que chez les femmes (24,6 kg/m²).

Les principaux facteurs de risques d'ostéoporose retrouvés étaient la présence d'une ménopause dans la population féminine, la consommation excessive d'alcool avant la greffe (avec toujours un sevrage minimalement 6 mois avant la greffe), des antécédents tabagiques, une activité physique faible et des apports calciques inférieurs à 1000 mg/jour.

Très peu de patients (n=5) présentaient une ostéoporose déjà connue et traitée.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion (n=251)

	Résultats	Ecart-type	%
<u>Caractéristiques démographiques :</u>			
Hommes/ Femmes (n)	189/62		75,3/24,7
Age au moment de la greffe (années)	54,9	± 8,8	
IMC (kg/cm²)	26,3	± 4,4	
<u>Antécédents et facteurs de risque d'ostéoporose :</u>			
Consommation d'alcool excessive avant la greffe (n)	182		72,5
Tabagisme (n)	125		49,8
- Non sévéré	81		32,3
- Sévéré	44		17,5
IRC (n)	28		11,2
Dysthyroïdie (n)	7		2,8
RIC (n)	1		0,4
Immobilisation	8		3,2
Activité physique faible			
EVOS 1 ou 2 (n)	232		92,8
Fractures (n)	119		47,4
- Traumatiques	87		34,7
- Peu ou atraumatiques	32		12,8
Fractures ESF 1^{er} degré (n)	16		6,4
Ostéoporose traitée (n)	5		2
Ménopause (n)	44		71
- Ménopause précoce	6		9,7
THM (n)	3		4,8
Corticothérapie (n)	34		13,6
Apports calciques (mg/j)	884,6	± 374	

IMC : indice de masse corporel ; IRC : insuffisance rénale chronique ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; FV : fractures vertébrales découvertes sur les radiographies systématiques du rachis dorso-lombaire à V0 ; ESF : extrémité supérieure du fémur ; THM : traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Concernant les antécédents fracturaires par fragilité osseuse, ils étaient retrouvés chez 12,8% des patients (certains patients ayant présenté plusieurs fractures) et représentaient 26,9% des antécédents fracturaires. On notait 13 fractures du poignet, 5 fractures des tibia et fibula, 4 fractures de cheville, 4 fractures de métatarsiens ou métacarpiens, 4 fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, 3 fractures de côtes, 3 fractures vertébrales, 1 fracture intéressant le bassin et 1 l'extrémité supérieure du fémur.

Concernant la corticothérapie, 34 patients y avaient recours avant leur greffe hépatique pendant plus de 3 mois. La posologie n'était pas toujours précisée. Le traitement était dans 64,7% des cas (22 patients) lié à l'hépatopathie en particulier cholestatique, auto-immune ou à une décompensation d'hépatopathie chronique commune sur le mode d'une hépatite alcoolique aiguë. Les autres motifs de traitement étaient : une pathologie broncho-pulmonaire chez 4 patients (asthme ou BPCO), une atteinte hématologique pour 3 patients (anémie hémolytique auto-immune ou purpura thrombopénique idiopathique), un cas de rectocolite hémorragique, un cas de psoriasis cutané sévère, un cas de néphropathie à IgA, un cas de toxoplasmose oculaire, un cas d'insuffisance surrénalienne et enfin un cas de polyarthrite rhumatoïde.

2. Biologiques

Les données biologiques lors de la première visite sont détaillées ci-dessous. On note une carence en vitamine D fréquente, une tendance à l'insuffisance rénale, une calcémie non corrigée sous la norme mais en regard d'une population souvent dénutrie avec une albumine basse. On note également une calciurie des 24 heures basse chez des patients avec des apports calciques calculés faibles. Concernant les marqueurs du remodelage osseux, les marqueurs d'ostéoformation (PAL osseuses et ostéocalcine) étaient dans la fourchette basse de la norme alors que ceux d'ostéorésorption (CTX et téléopeptides) étaient largement au-delà des valeurs normales, preuve d'un déséquilibre de l'homéostasie osseuse. Le bilan hormonal mettait, lui, en évidence une élévation franche de la somatomédine, marqueur de l'axe somatotrope et de l'activité de la GH (Growth hormone ou hormone

de croissance).

Les axes thyroïdiques et gonadotropes ne montraient pas de dysfonctionnement, en particulier, on ne retrouvait pas d'hypogonadisme dans l'ensemble de la population.

Tableau 2 : données biologiques à V0

	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Norme
25OHvitamine D (ng/ml)	13,7	11	± 9,7	>30
1-25OHvitamine D (pg/ml)	34,8	29	± 23,1	20-50
PTH (pg/ml)	50,3	37	± 50,6	15-68
Calcium (mg/l)	90,5	90	± 5,6	95-110
Phosphore (mg/l)	34,7	34	± 7,2	30-45
Créatinine (mg/l)	11,5	9	± 11,9	5-10
Calciurie/24h (mg/24h)	129,6	100	± 128,4	150-400
CTX (pmol/l)	5143,6	4175,5	± 4153,5	410-2325
Télopeptides (mcg/l)	12,6	8,6	± 10,2	2,1-5,6
Ostéocalcine (ng/ml)	25,4	17	± 49,6	10-45
PAL osseuses (mcg/l)	28,6	21,9	± 29,1	11-70
TSH (mUI/ml)	1,93	1,5	± 2	0,4-3,6
T3 (pmol/l)	4,2	4,2	± 0,7	3,8-5,8
T4 (pmol/l)	13,7	13	± 3,9	8,6-16,6
Somatomédine (ng/ml)	64,4	39	± 68,8	2,6-6,4
Testostérone (ng/ml)	4,15	4,14	± 2,7	2,2-7,15
LH (mUI/ml)	20,4	4,5	± 31,1	4-15 MP 11-40
FSH (mUI/ml)	31,7	9,3	± 38,6	5-12 MP 21-153
Œstradiol (pg/ml)	24,8	15,5	± 24,2	110-150 MP <14

PTH : parathormone ; CTX : cross laps sanguins ; PAL : phosphatases alcalines ; TSH : thyroid stimulating hormon ; LH : hormone lutéinisante ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; MP : ménopause.

3. Radiographiques

Tous les patients ont bénéficié de radiographies du rachis dorso-lombaire à la visite V0. Parmi eux, 57 patients (22,7%) présentaient des fractures vertébrales d'allure porotique non connues auparavant. Au total, 89 patients (35,5%) présentaient au moins une fracture par fragilité osseuse.

Certains patients présentaient plusieurs fractures. Ainsi on dénombrait 149 fractures au total. La moyenne était de $2,6 \pm 1,5$ fractures par patient fracturé avec un maximum de 9 fractures vertébrales pour un même patient.

4. Densitométriques

Les valeurs de densité minérale osseuse sont précisées ci-dessous.

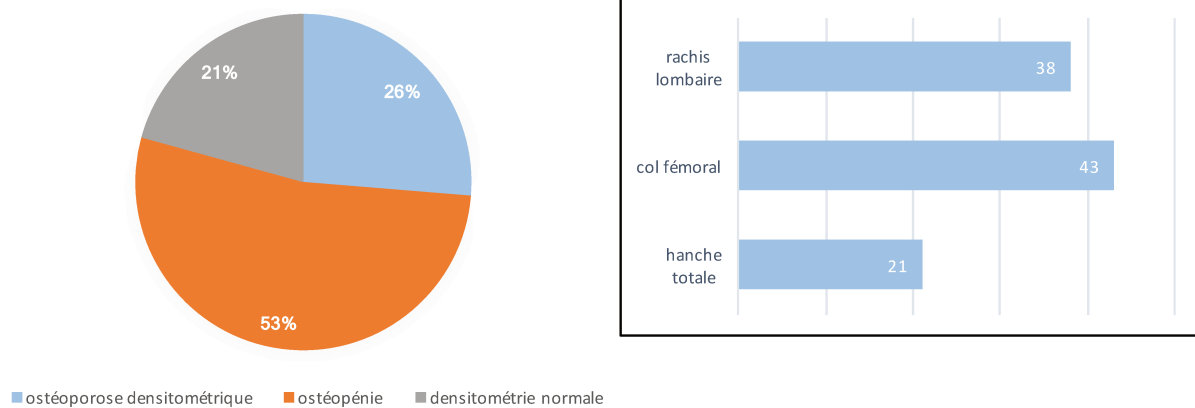
On notait seulement 21% de patients (n=53) ne présentant pas de baisse de leur densité minérale osseuse quel que soit le site. 53% des patients (n=132) présentaient au moins une valeur de DMO correspondant à une ostéopénie densitométrique et 26% (n=66) à une ostéoporose densitométrique.

Chez ces derniers, la localisation préférentielle était le col fémoral suivi par le rachis lombaire. Le T score moyen le plus bas était retrouvé au niveau du col fémoral.

Tableau 3 : valeurs de DMO à V0

	DMO (g/cm²)	Ecart-type	DMO (DS)	Ecart-type
Hanche totale	0,91	± 0,2	-0,87	± 1,1
Col fémoral	0,76	± 0,1	-1,54	± 1,1
Rachis lombaire	0,96	± 0,9	-1,12	± 1,5

Figure 4 : répartition de l'ostéoporose densitométrique à V0



Chez les patients présentant au moins une fracture vertébrale lors du bilan radiographique, 32 patients (56,1%) présentaient une ostéoporose densitométrique à au moins un site avec une plus grande fréquence pour le rachis lombaire (22 patients soit 38,6%).

Chez les femmes ménopausées, 8 patientes (18,2%) présentaient une ostéoporose densitométrique à au moins un site avec une plus grande fréquence pour le col fémoral (6 patientes soit 13,6%).

B. Caractéristiques de la greffe

1. Sévérité de l'hépatopathie

Au moment de leur évaluation rhumatologique à V0, les patients présentaient des scores de sévérité de leur hépatopathie modérément élevés.

Le score de MELD moyen calculé chez 237 des 251 patients était de $13,9 \pm 6,6$ avec des valeurs allant de 6 à 37/40. Le score de CHILD-PUGH moyen calculé chez 220 des 251 patients était de $7,8 \pm 2,4$, soit un stade B, avec des valeurs allant de 5 à 15/15.

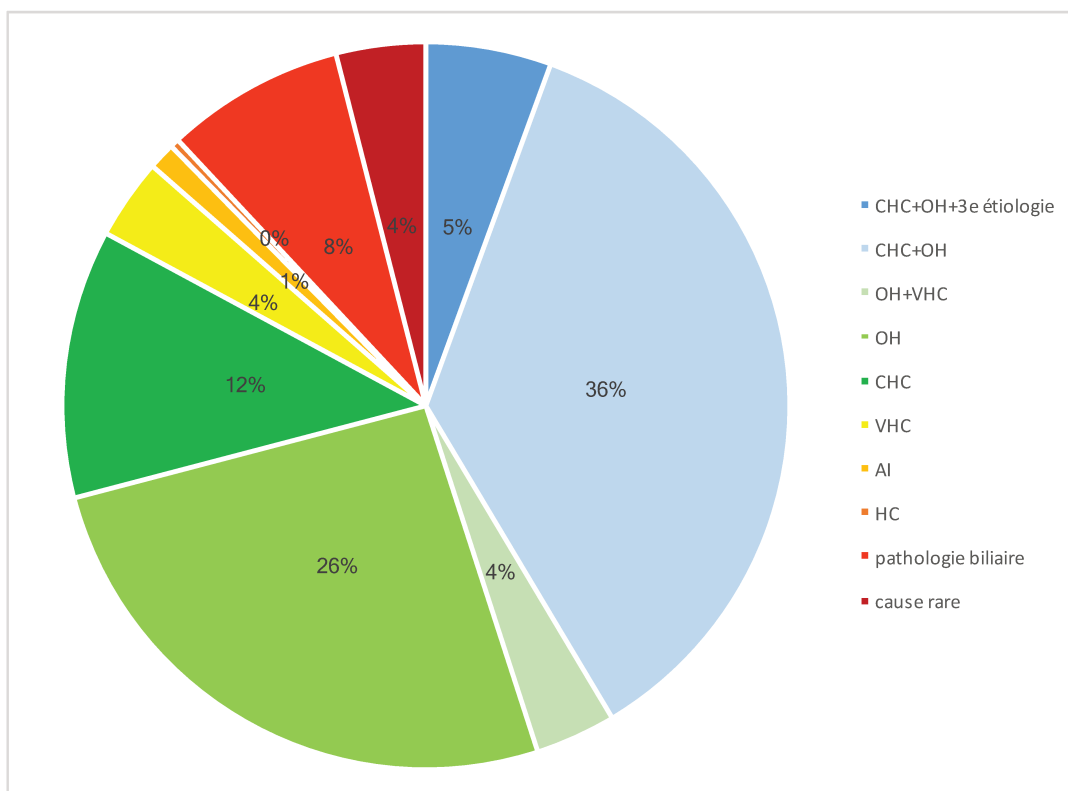
2. Motif de greffe

La figure ci-dessous reprend les motifs de greffe combinés des 251 patients. Certains patients présentaient plusieurs motifs de greffe. En particulier, les patients présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC) étaient fréquemment atteints d'une ou plusieurs hépatopathies chroniques responsables de la survenue du CHC. L'association la plus fréquente était avec la cirrhose alcoolique chez 104 patients (41,4%). Parmi eux, 14 patients (5%) présentaient une hépatopathie supplémentaire qui était soit une hépatite virale B ou C (6 cas), soit une hémochromatose (5 cas), soit une hépatite auto-immune (1 cas) soit une NASH (2 cas).

Les principaux motifs de greffe étaient donc :

- La survenue d'un CHC sur une cirrhose commune dans 36% des cas,
- Une cirrhose commune seule dans 26% des cas,
- La survenue d'un CHC sans hépatopathie primitive dans 12% des cas,
- Une pathologie biliaire dans 8% des cas (cirrroses biliaires primitives ou secondaires et cholangites).

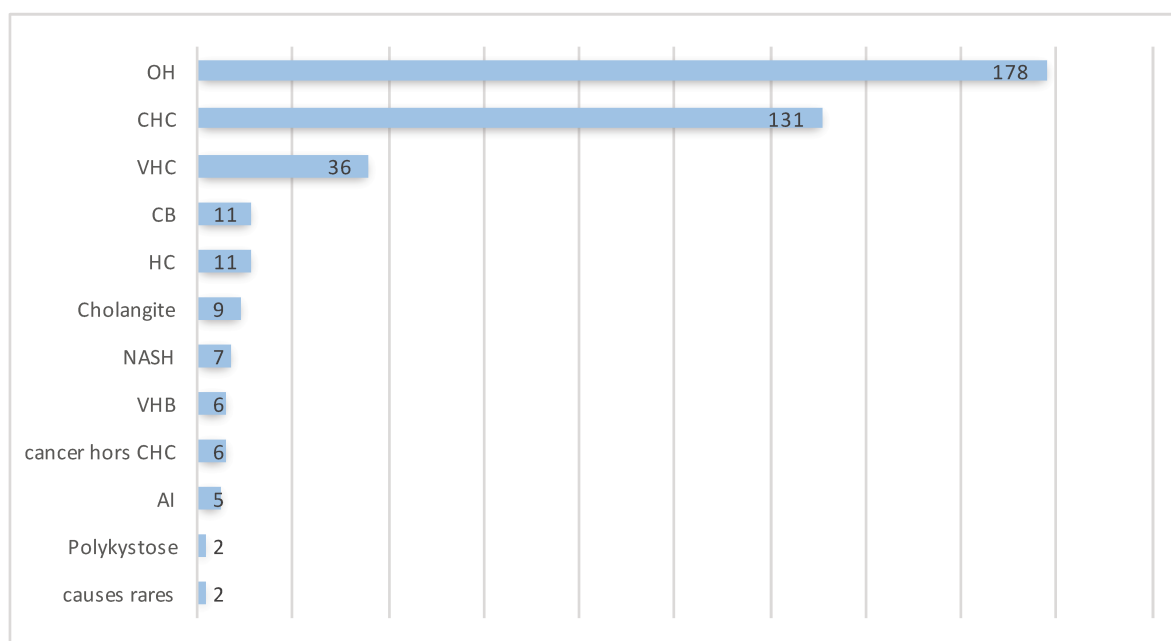
Figure 5 : motifs de greffe combinés



OH : alcool ; VHC : hépatite C ; AI : hépatite auto-immune ; HC : hémochromatose.

Pris séparément, les motifs de greffe les plus fréquents restent la cirrhose alcoolique (178 patients), suivie du CHC (131 patients), de l'hépatite virale C (36 patients) et des pathologies biliaires (20 patients). On note une fréquence de survenue d'hémochromatose (11 patients), NASH (7 patients) et hépatite virale B (6 patients) plus importante de cette façon car elles étaient associées précédemment au CHC et à la cirrhose alcoolique.

Figure 6 : motifs de greffe par ordre de fréquence



OH : alcool ; VHC et VHC : hépatite virale C et B ; CB : cirrhose biliaire ; HC : hémochromatose ; AI : hépatite auto-immune.

3. Traitements de la greffe

213 patients, soit 84,8% de notre population, ont reçu une corticothérapie après la greffe. La durée moyenne de traitement était de $8,2 \pm 7,8$ mois. 11,7% des patients poursuivaient une corticothérapie au long cours, après la dernière visite V2.

Concernant les traitements immunosuppresseurs, à la visite V1, 187 sur 251 patients (74,5%) étaient traités par Mycophénolate Mofétil (Cellcept), 117 (46,6%) par Ciclosporine (Neoral), 82 par Tacrolimus dont 50 (19,9%) par Prograf et 32 (12,8%) par Advagraf, 18 (7,2%) par Everolimus (Certican), 11 (4,4%) par Acide mycophénolique (Myfortic) et seulement 1 (0,4%) par Azathioprine (Imurel). Les

patients bénéficiaient tous d'une bithérapie.

A la visite V2, sur 112 patients, 84 (75%) étaient toujours sous Cellcept, 47 (42%) sous Neoral, 21 (18,8%) sous Advagraf, 20 (17,9%) sous Certican, 11 (9,8%) sous Prograf, 6 (5,4%) sous Myfortic, 4 (3,6%) sous Imurel et 1 (0,9%) sous Sirolimus.

C. Caractéristiques des patients au cours du suivi

1. Cliniques

A la visite V1, 6 mois après la greffe, on retrouvait de nouvelles fractures vertébrales par fragilité osseuse chez 13 patients sur 202 (6,44%). On dénombrait 37 fractures vertébrales au total. En outre, 4 patients présentaient des nouvelles fractures périphériques. Les localisations étaient l'extrémité supérieure de l'humérus pour un patient, le poignet pour deux patients et la cheville pour un patient.

A la visite V2 réalisée 3 ans après la greffe, on retrouvait de nouvelles fractures vertébrales par fragilité osseuse chez 3 patients sur 112 (2,68%). On dénombrait 6 fractures vertébrales au total. Il n'y avait pas de nouvelles fractures périphériques. 2 des patients présentaient de nouvelles fractures vertébrales à V1 puis à V2.

2. Biologiques

A la visite V1, les données ont pu être recueillies pour 159 patients sur 202. La valeur moyenne de 25 OH vitamine D était basse, à $21,8 \pm 16$ ng/ml pour une norme supérieure à 30 ng/ml.

La créatininémie moyenne était de $12 \pm 3,8$ mg/l.

A la visite V2, les données ont pu être recueillies chez 88 patients sur 112. La valeur moyenne de 25 OH vitamine D était plus élevée, à la limite inférieure de la normale à 32 ± 20 ng/ml.

La créatininémie moyenne était un peu plus élevée, à $12,4 \pm 3,4$ mg/l.

3. Densitométriques

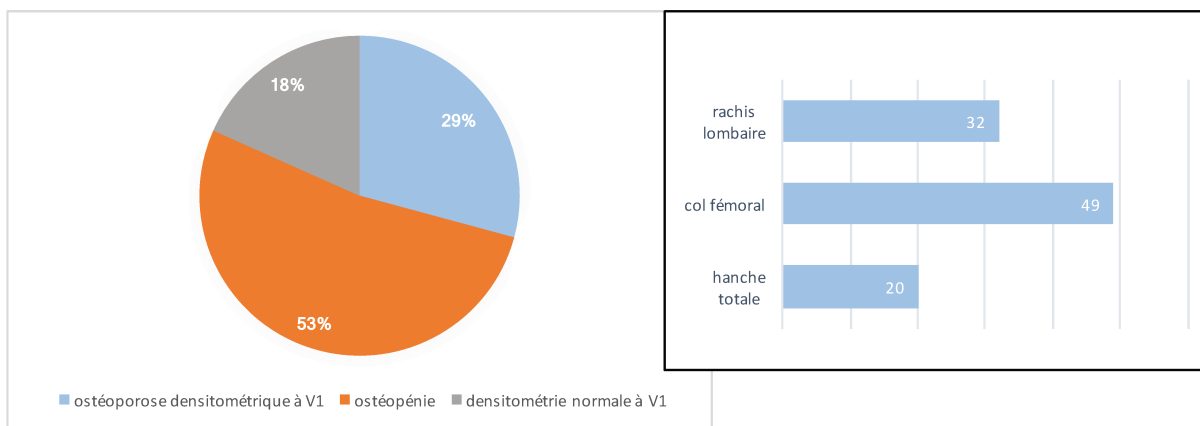
A la visite V1, les valeurs brutes et les T-scores moyens étaient plus bas qu'à V0. Le T-score le plus bas était retrouvé au col fémoral.

Seuls 18% des patients présentaient des valeurs de densité minérale osseuse normales. 53% des patients présentaient une ostéopénie densitométrique à un des trois sites étudiés. 29% des patients présentaient au moins un site densitométrique dont le T-score était $\leq -2,5$ DS correspondant à une ostéoporose densitométrique. La localisation préférentielle était toujours le col fémoral.

Tableau 4 : valeurs de DMO à V1

	DMO (g/cm ²)	Ecart-type	DMO (DS)	Ecart-type
Hanche totale	0,88	± 0,2	-1,07	± 1
Col fémoral	0,72	± 0,1	-1,72	± 1,1
Rachis lombaire	0,95	± 0,2	-1,18	± 1,4

Figure 7 : répartition de l'ostéoporose densitométrique au cours du suivi V1

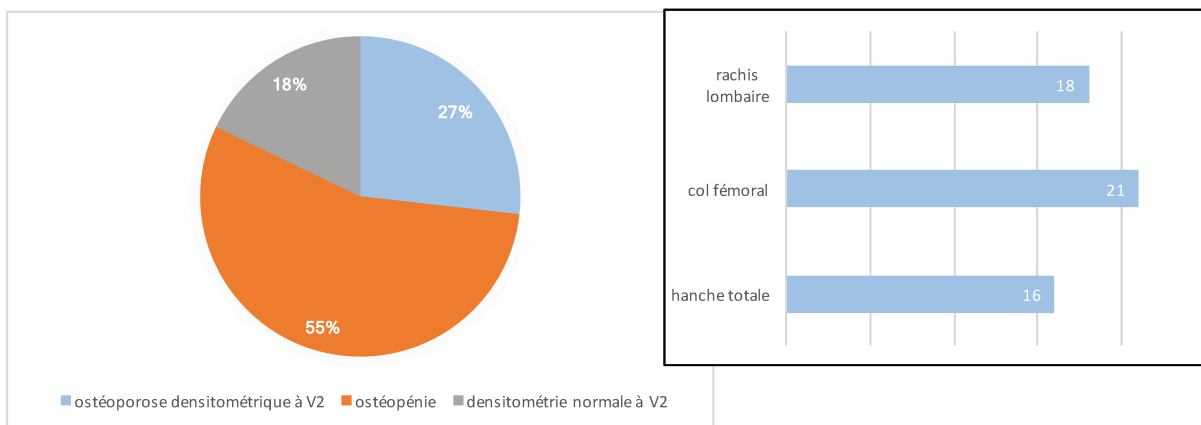


A la visite V2, les tendances étaient les mêmes : on notait 18% de patients présentant une DMO normale. 55% des patients présentaient une ostéopénie densitométrique à un des trois sites et 29% des patients avaient une ostéoporose densitométrique avec la même prédominance au col fémoral.

Tableau 5 : valeurs de DMO à V2

	DMO (g/cm ²)	Ecart-type	DMO (DS)	Ecart-type
Hanche totale	0,88	± 0,2	-0,98	± 1,1
Col fémoral	0,73	± 0,1	-1,61	± 1,1
Rachis lombaire	0,99	± 0,2	-0,85	± 1,4

Figure 8 : répartition de l'ostéoporose densitométrique au cours du suivi V2



D. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement anti-ostéoporotique

Concernant le traitement à visée osseuse instauré à V0, V1 ou V2, la recommandation d'un traitement anti-ostéoporotique était détaillée ci-dessous :

Tableau 6 : traitements anti-ostéoporotiques au cours du suivi

	V0		V1		V2	
	n=251	%	n=202	%	n=112	%
Total	86	34,3	82	40,6	53	43,7
BP : Alendronate	55	64	46	56,1	28	52,8
Risédrionate	9	10,5	19	23,2	8	15,1
Pamidronate	1	1,2	1	1,2	0	0
Ac. Zol	18	22	15	18,3	10	18,9
Tériparatide	1	1,2	1	1,2	0	0

BP : Bisphosphonates ; Ac. Zol : Acide Zolédronique.

L'arbre décisionnel de traitement anti-ostéoporotique dans notre population selon la DMO était présenté en annexe 2.

A la visite V0, 86 patients sur 251 (34,3%) présentaient une indication de traitement anti-ostéoporotique.

Parmi eux, on identifiait 45 des 57 patients (79%) présentant des fractures vertébrales porotiques en radiographie et 17 des 32 patients (53,1%) présentant un antécédent fracturaire axial ou périphérique par fragilité osseuse.

Les traitements de choix étaient principalement l'Alendronate dans 64% des cas et l'Acide zolédronique, sous forme intraveineuse, dans 22% des cas.

A la visite V1, 68 patients (79%) sur les 86 patients nécessitant un traitement anti-ostéoporotique à V0 suivaient cette recommandation et seulement 6 patients (27%) parmi ceux ne présentant pas d'ostéoporose densitométrique à V0.

Il était conseillé, lors de cette visite, à 82 patients (40,6%) de prendre un traitement anti-ostéoporotique. 26 patients (12,9%) sur les 202 patients évalués à V1 présentaient une nouvelle indication de traitement, 18 patients (8,9%) n'ayant pas débuté le traitement proposé à V0 étaient incités à le prendre, 10 patients (5%) changeaient de traitement et 5 patients (2,5%) présentaient une contre-indication au traitement malgré une indication théorique.

Le traitement de choix était là encore l'Alendronate dans 56,1% des cas, suivi du Risédronate puis de l'Acide zolédronique.

A la visite V2, 53 patients (43,7%) présentaient une indication de traitement. Seuls 43 patients (38,4%) sur les 82 patients nécessitant une traitement anti-ostéoporotique à V1 suivaient cette recommandation. 5 patients (4,5%) étaient incités à reprendre leur traitement.

Une nouvelle indication était posée chez 5 patients (4,5%), 39 patients (34,8%) poursuivaient le traitement précédemment introduit, 4 patients (3,6%) changeaient de classe de bisphosphonates et 4 patients (3,6%) présentaient une contre-indication au traitement malgré une indication théorique.

Le traitement de choix restait l'Alendronate chez 52,8% des patients, suivi de l'Acide zolédronique puis du Risédronate.

Les contre-indications au traitement étaient principalement la survenue d'une insuffisance rénale chronique (8 cas entre V0 et V2) et un cas de souhait de grossesse.

2. Supplémentation vitamino-calcique

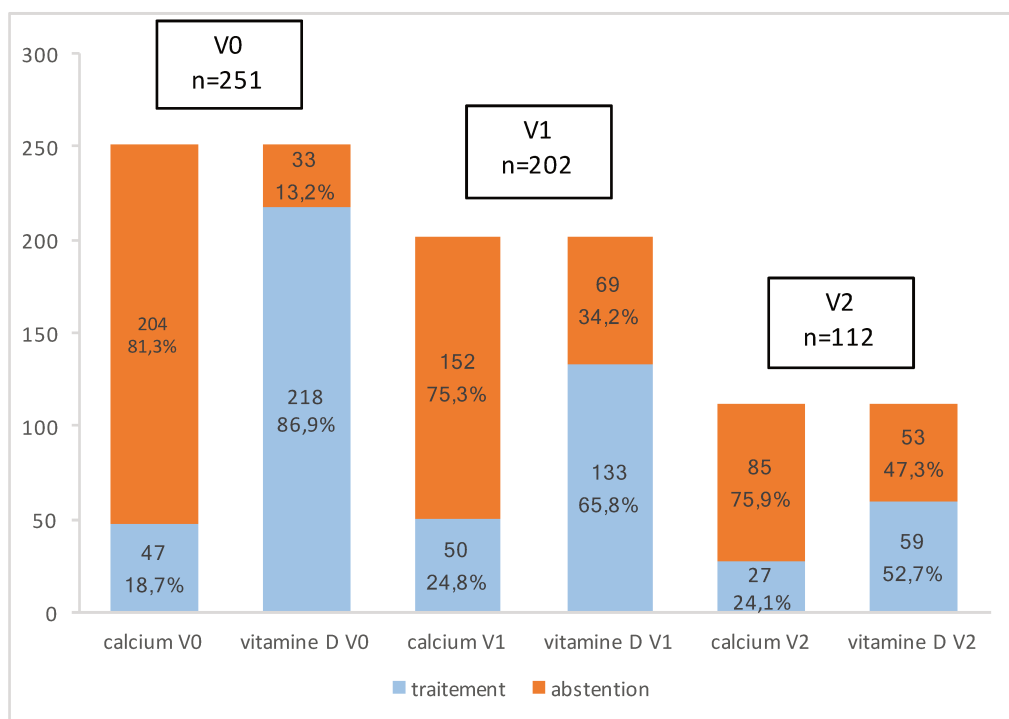
La supplémentation vitamino-calcique n'était pas systématique, ni chez les patients en attente de greffe ni chez les patients greffés hépatiques.

Moins d'un quart des patients bénéficiaient d'une supplémentation calcique malgré leurs carences d'apport.

La supplémentation en vitamine D était plus conséquente, surtout en début de suivi. A la visite V0, en regard de carences en vitamine D plus marquées et nombreuses, 86,9% des patients nécessitaient une supplémentation.

Parmi les patients présentant une carence en vitamine D, conformément à nos attentes, 94% des patients à V0, 96% à V1 et 86% à V2 étaient supplémentés.

Figure 9 : supplémentation en calcium et vitamine D au cours du suivi



II. Facteurs associés à la présence de fractures vertébrales à V0

Les caractéristiques intrinsèques des patients (sexe, âge, IMC) ainsi que les facteurs de risque d'ostéoporose repris ci-dessous n'étaient pas associées à la présence de fractures vertébrales à V0.

Aucun motif de greffe n'était associé aux fractures à V0.

Sur le plan densitométrique, les valeurs de DMO en g/cm² et en DS aux trois sites étaient significativement plus basses chez les patients présentant des fractures vertébrales avant la greffe.

Sur le plan biologique, les patients avec fracture vertébrale à V0 avaient des valeurs de vitamine D et de somatomédine significativement plus basses que les patients n'ayant pas fracturé.

Les paramètres de remodelages osseux n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Tableau 7 : facteurs associés à la présence de FV à V0

	Fractures	Absence de fracture	p
Sexe H/F (n) et (%)	47(82%)/10(18%)	142(73%)/52(27%)	0,1541
Age (année)	54,8 ± 8,9	54,9 ± 8,8	0,8770
IMC (kg/m²)	25,6 ± 4,5	26,5 ± 4,3	0,1726
Motif de greffe (n) et (%) :			
- Virale	7 (12%)	35 (18%)	0,9550
- Alcool	45 (78,9%)	133 (68,6%)	0,1289
- Pathologie biliaire	5 (8,7%)	15 (7,7%)	0,0650
Abus d'alcool (n) et (%)	46 (80,7%)	136 (70,1%)	0,1151
Tabagisme actif (n) et (%)	20 (35,1%)	61 (31,4%)	0,2680
Ménopause (n) et (%)	8 (80%)	36 (69%)	0,4720
GRIO (mg/jour)	899 ± 395	880 ± 369	0,8942
Corticothérapie préalable (n) et (%)	8 (14%)	26 (13,4%)	0,9023
MELD	14,2 ± 5,7	13,9 ± 6,8	0,7808

CHILD	8,3 ± 2,5	7,6 ± 2,4	0,0636
Antécédent de fracture par fragilité osseuse (n) et (%)	12 (21%)	20 (10%)	0,0950
<u>DMO à V0 :</u>			
- Hanche totale (g/cm²)	0,85 ± 0,2	0,93 ± 0,1	0,0009
- Hanche totale (DS)	-1,38 ± 1,2	-0,72 ± 0,9	<0,0001
- Col fémoral (g/cm²)	0,72 ± 0,1	0,77 ± 0,1	0,0092
- Col fémoral (DS)	-1,94 ± 1,2	-1,43 ± 1,1	0,0029
- Rachis lombaire (g/cm²)	0,88 ± 0,2	0,99 ± 0,2	<0,0001
- Rachis lombaire (DS)	-1,98 ± 1,5	-0,87 ± 1,4	<0,0001
<u>Biologie :</u>			
25 OH vitamine D (ng/ml)	11,44 ± 7,7	14,40 ± 10,1	0,0343
CTX (pmol/l)	5433,9 ± 3509	5057,8 ± 4330	0,1521
PAL osseuses (mcg/l)	23,9 ± 11,5	30,01 ± 32,4	0,6849
Testostérone (ng/ml)	4,01 ± 2,3	4,19 ± 2,8	0,7503
Somatomédine (ng/ml)	43,5 ± 30	70,2 ± 75,2	0,0130

IMC : indice de masse corporelle ; GRIO : apports calciques ; MELD et CHILD : scores de sévérité des hépatopathies ; CTX : cross laps sériques ; PAL : phosphatases alcalines.

III. Facteurs associés à la présence d'une ostéoporose densitométrique à V0

L'ostéoporose densitométrique correspondant à une DMO inférieure ou égale à -2,5 DS à un des trois sites était étudiée lors de la visite pré-greffe.

Le sexe masculin et un IMC plus bas étaient significativement associés à une densité minérale osseuse basse à un des trois sites.

Parmi les facteurs de risque d'ostéoporose listés ci-dessous, le tabagisme actif était significativement associé à une DMO basse. La présence d'une ménopause chez la femme était à la limite de la significativité. Les antécédents de fracture par fragilité osseuse et la présence de fractures vertébrales à la visite V0 étaient plus de deux fois plus fréquents dans le groupe présentant une ostéoporose densitométrique.

Les scores de sévérité des hépatopathies n'étaient pas associés aux valeurs de DMO.

Sur le plan biologique, seuls les CTX étaient associés à la DMO. Ils étaient significativement plus élevés chez les patients avec DMO basse.

Tableau 8 : facteurs associés aux valeurs densitométriques à V0

	DMO ≤ -2,5 DS	DMO > -2,5 DS	p
Sexe H/F (n) et (%)	58(88%)/8(12%)	131(71%)/54(29%)	0,0058
Age (années)	54,8 ± 8,3	54,9 ± 9	0,7518
IMC (kg/m²)	24,9 ± 3,8	26,8 ± 4,4	0,0019
Motif de greffe (n) et (%)			
- Virale	12 (21,2%)	24 (15%)	0,3000
- Alcool	45 (68,2%)	133 (71,9%)	0,5688
- Pathologie biliaire	6 (9%)	14 (7,8%)	0,4863
Abus d'alcool (n) et (%)	47 (71%)	135 (73%)	0,7833
Tabagisme (n) et (%)	29 (44%)	52 (28%)	0,0206
Ménopause (n) et (%)	7 (100%)	37 (67%)	0,0580
GRIO (mg/jour)	918,6 ± 341	872,5 ± 385	0,2317
Corticothérapie préalable (n) et (%)	9 (13,6%)	25 (13,5%)	0,9800
MELD	13,9 ± 6,5	13,9 ± 6,6	0,9621
CHILD	8 ± 2,3	7,7 ± 2,4	0,3082
Antécédent de fracture par fragilité osseuse (n) et (%)	14 (21%)	18 (9,7%)	0,0427
FV radiographique à V0 (n) et (%)	32 (48,5%)	34 (18,9%)	<0,0001
<u>Biologie :</u>			
25 OH vitamine D (ng/ml)	14,3 ± 11,3	13,6 ± 9,1	0,8234
CTX (pmol/l)	6160 ± 4116	4755 ± 4114	0,0044
PAL osseuses (mcg/l)	25,6 ± 16,4	29,8 ± 32,5	0,8588
Testostérone (ng/ml)	3,9 ± 2,3	4,3 ± 2,9	0,4073
Somatomédine (ng/ml)	57,4 ± 52,5	67 ± 74	0,5352

IMC : indice de masse corporelle ; GRIO : apports calciques ; MELD et CHILD : scores de sévérité des hépatopathies ; FV : fractures vertébrales ; CTX : cross laps sériques ; PAL : phosphatases alcalines.

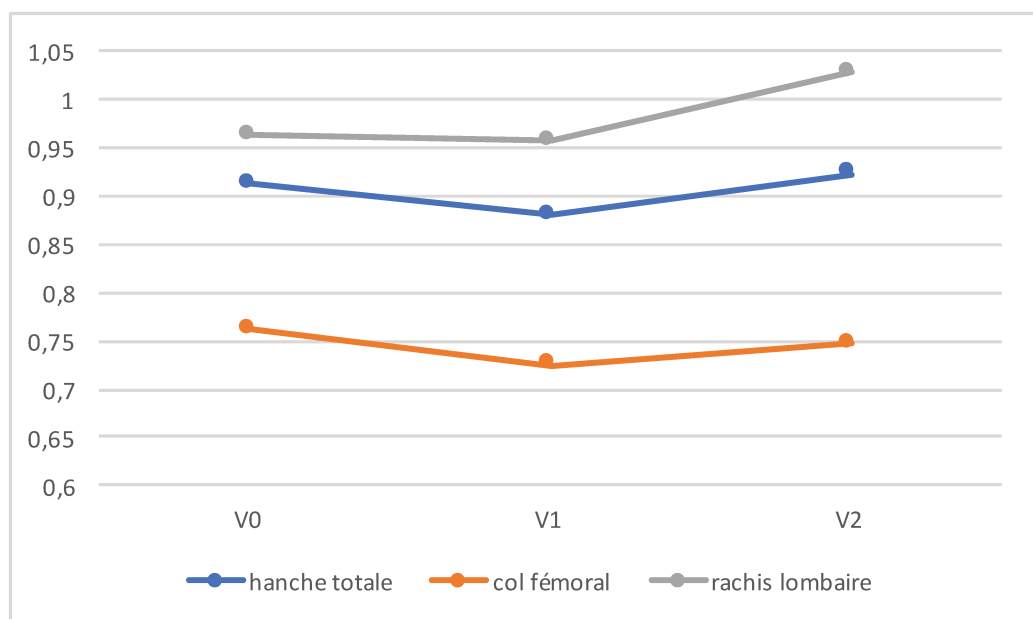
IV. Estimation statistique de l'évolution de la DMO

A la hanche totale, les variations de DMO entre V0 et V2 n'étaient pas significatives ($\Delta = 0,0102 \pm 0,0000 \text{ g/cm}^2$ et $p = 0,1849$). Par contre, la baisse de DMO entre V0 et V1 ($\Delta = -0,033 \pm 0 \text{ g/cm}^2$) et sa ré ascension entre V1 et V2 ($\Delta = 0,0429 \pm 0 \text{ g/cm}^2$) étaient statistiquement significatives avec un $p < 0,0001$.

Au col fémoral, les variations de DMO étaient toutes statistiquement significatives. Le Δ entre V0 et V2 était en faveur d'une baisse de $-0,0212 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ avec un $p = 0,0008$. On notait une baisse de $-0,0366 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ entre V0 et V1 avec $p < 0,0001$ et une ré ascension de $0,0154 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ entre V1 et V2 avec $p = 0,0224$. Cependant, en utilisant uniquement les seuils de significativité requis pour la DXA qui sont un gain ou une perte supérieurs ou égaux à $0,03 \text{ g/cm}^2$, seule l'évolution entre V0 et V1 pouvait être prise en compte.

Au rachis lombaire, l'évolution osseuse entre V0 et V2 était significative avec une élévation de $0,0706 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ et un $p < 0,0001$. Entre V0 et V1, la différence était non significative ($p = 0,476$) de $-0,0056 \pm 0 \text{ g/cm}^2$. Entre V1 et V2, la différence de DMO était significative avec une élévation de $0,0649 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ et un $p < 0,0001$.

Figure 10 : variations de DMO entre V0, V1 et V2 aux trois sites



V. Facteurs associés à l'évolution osseuse des patients au cours du suivi

Avant de s'intéresser à l'évolution des patients au cours du suivi, il était nécessaire de s'assurer de la comparabilité des patients suivis ou non au cours du temps afin de pouvoir utiliser leurs caractéristiques recueillies avant la greffe.

Le tableau ci-dessous illustre ces propos.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients suivis ou non après V0 hormis pour la valeur du score de CHILD. Cependant, un score compris entre 7 et 9 correspondait à un stade B. Les deux groupes étaient donc stade B et cette différence était cliniquement négligeable pour la suite de l'étude.

Tableau 9 : comparabilité à V0 des patients suivis ou non après la greffe

	Suivis	Non suivis	p
Sexe H (n) et (%)	160 (74,8%)	29 (78,4%)	0,6381
Age (années)	54,7 ± 8,9	56,0 ± 8	0,3961
IMC (kg/m²)	26,4 ± 4,2	25,7 ± 5	0,3712
Abus d'alcool (n) et (%)	153 (71,5%)	29 (78,4%)	0,3865
Tabagisme (n) et (%)	68 (31,8%)	13 (35,1%)	0,5075
MELD	13,6 ± 6,5	15,6 ± 7	0,1094
CHILD	7,6 ± 2,4	8,7 ± 2,4	0,0113
FV Radiographiques (n) et (%)	47 (22%)	10 (27%)	0,4972
<u>Biologie :</u>			
25 OH vitamine D (ng/ml)	13,8 ± 9,5	13,2 ± 11	0,2570
CTX (pmol/l)	5037,9 ± 4155	5746,4 ± 4153	0,1348
PAL osseuses (mcg/l)	29 ± 31,1	26,6 ± 12,9	0,4386

IMC : indice de masse corporelle ; MELD et CHILD : scores de sévérité des hépatopathies ; FV : fractures vertébrales ; CTX : cross laps sériques ; PAL : phosphatases alcalines.

A. Evolution de la DMO après la greffe

Les analyses en régression linéaire étant très nombreuses selon les localisations densitométriques et la durée d'évolution, certaines analyses n'étaient pas mentionnées.

1. Corrélation entre V0 et V1

Au col fémoral, plus l'IMC était bas, plus la DMO diminuait.

Les patients greffés pour pathologie biliaire avaient une DMO qui diminuait significativement contrairement aux autres motifs de greffe.

L'évolution de la DMO était inversement liée aux deux scores de sévérité des hépatopathies : plus les scores MELD et CHILD étaient élevés, plus la DMO diminuait. Concernant les traitements, plus la corticothérapie post-greffe était longue, plus la DMO au col diminuait.

Au rachis lombaire, plus le score de CHILD était élevé, plus la différence de DMO était importante et plus la DMO diminuait.

Les patients greffés pour cirrhose alcoolique avaient une DMO qui diminuait significativement contrairement aux autres motifs de greffe.

La mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique tout venant n'était pas liée à l'évolution densitométrique contrairement au traitement par Acide zolédronique, associé, lui, à un ralentissement de la baisse de la DMO au rachis.

Aucun des résultats obtenus à la hanche totale n'était significatif.

Ni la présence de fracture vertébrale à V0, ni leur survenue entre V0 et V1 n'influaient sur l'évolution densitométrique.

Il en était de même des supplémentations vitamino-calciques instaurées à V0.

Tableau 10 : facteurs associés à l'évolution de la DMO entre V0 et V1

	Delta moyen ajusté (g/cm²)	p
<u>Au col fémoral :</u>		
Sexe	0,001 ± 0	0,0589
IMC	0,0023 ± 0	0,0282
Motif de greffe :		
Pathologie biliaire	-0,02 ± 0,01	0,0339
MELD	-0,0161 ± 0	0,0264
CHILD	-0,0052 ± 0	0,0065
Durée de la corticothérapie	-0,0012 ± 0	0,0049
<u>Au rachis lombaire :</u>		
Motif de greffe : alcool	-0,02 ± 0,07	0,0290
CHILD	0,0058 ± 0	0,0102
FV radiographiques V0	0.03 ± 0,03	0,0879
Ttt : Ac. zolédronique V0	0.04 ± 0,04	0,0050

IMC : indice de masse corporelle ; MELD et CHILD : scores de sévérité des hépatopathies ; FV : fractures vertébrales ; Ac. zolédronique : Acide zolédronique.

2. Corrélation entre V0 et V2

Au col fémoral, plus l'âge au moment de la greffe avançait, plus la DMO augmentait entre les visites V0 et V2.

Quel que soit le site, le fait d'être un homme était un facteur associé à une diminution significative de la DMO après la greffe.

A la hanche totale et au col fémoral, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur par Ciclosporine était associé à une diminution significativement plus importante de la DMO. Concernant le traitement par Cellcept, les valeurs étaient à la limite de la significativité sur ces deux mêmes sites.

Au rachis lombaire, la présence de fractures vertébrales à V0 était associée cette fois-ci à une baisse significative de la DMO entre V0 et V2 uniquement. La survenue de fractures vertébrales après V0 n'était pas associée à l'évolution densitométrique.

Tableau 11 : facteurs associés à l'évolution de la DMO entre V0 et V2

	Delta moyen ajusté (g/cm²)	p
<u>Au col fémoral :</u>		
Age	-0,0017 ± 0	0,0264
Sexe	0.01 ± 0	0,0791
Traitement IS : Ciclosporine	0,04 ± 0,01	0,0013
Traitement IS : MMF	0.03 ± 0,02	0,0600
<u>A la hanche totale :</u>		
Sexe	0,02 ± 0,01	0,0250
Traitement IS : Ciclosporine	0,05 ± 0,02	0,0006
Traitement IS : MMF	0.03 ± 0,01	0,0545
<u>Au rachis lombaire :</u>		
Sexe	0.0262 ± 0	0,0706
Durée de la corticothérapie	-0,0015 ± 0	0,0346
CHILD	0,0090 ± 0	0,0201
FV radiographiques V0	0,07 ± 0,05	0,0089

IS : immunosuppresseur ; MMF : Mycophénolate mofétil ; CHILD : score de sévérité des hépatopathies ; FV : fractures vertébrales.

B. Introduction d'un traitement anti-ostéoporotique au cours du suivi

1. Facteurs associés

Les facteurs associés à l'introduction d'un traitement anti ostéoporotique à V0 ou au cours du suivi correspondaient aux critères de mise en route d'un traitement chez les patients présentant une ostéoporose en pratique courante, c'est-à-dire : un IMC bas, la sévérité de l'hépatopathie représentée par le score de CHILD, la durée prolongée de la corticothérapie, la survenue de fractures, que ce soit sur les radiographies réalisée à V0 ou tout au long du suivi, le taux de CTX pré greffe.

Les taux de vitamine D n'étaient significatifs qu'à V2 où ils étaient plus élevés. L'âge était par contre significativement plus bas chez les patients traités.

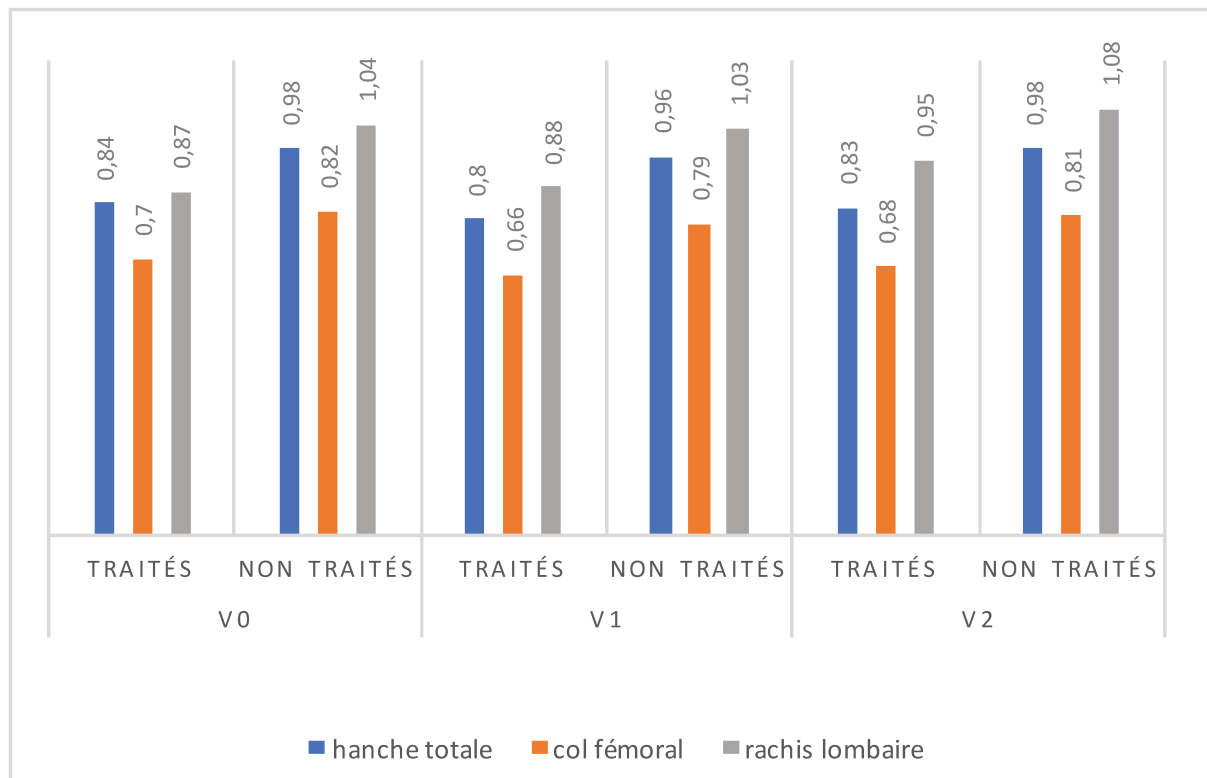
Tableau 12 : facteurs associés à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique de V0 à V2

	Traitement	Abstention	p
Sexe H/F (n) et (%)	89(75,4%)/29(24,6%)	100(75,2%)/33(24,8%)	0.9655
Age	53,4 ± 9,2	56,2 ± 8,3	0.0134
IMC	25,3 ± 4,3	27,1 ± 4,3	0.0011
Durée corticothérapie	9 ± 11,7	5 ± 8	0.0003
MELD	14,39 ± 6,5	13,52 ± 6,6	0.2790
CHILD	8,27 ± 2,4	7,29 ± 2,3	0.0012
FV radiographiques V0	48 (69,6%)	9 (29%)	<0,0001
FV entre V0 et V2	11 (15,9%)	0 (0%)	0.0185
<u>Biologie :</u>			
CTX	5781,6 ± 4176	4589,2 ± 4069	0.0017
Vitamine D à V0	13.24 ± 10	14.18 ± 9,4	0.1913
Vitamine D à V1	19.83 ± 13,3	24.14 ± 18,5	0.2008
Vitamine D à V2	35.03 ± 21	24.47 ± 15,3	0.0194

IMC : indice de masse corporelle ; MELD et CHILD : scores de sévérité des hépatopathies ; FV : fractures vertébrales ; CTX : cross laps sériques.

De façon attendue, les valeurs densitométriques étaient significativement plus basses chez les patients traités, avec un $p < 0,0001$ pour tous les sites et aux trois visites comme le montre la figure suivante.

Figure 11 : valeurs de DMO chez les patients traités ou non par anti-ostéoporotique entre V0 et V2



2. Analyse des pertes et gains

La présence d'un traitement anti ostéoporotique tous patients confondus au rachis lombaire était significativement associée entre V0 et V1 à un ralentissement de la perte DMO comparativement aux patients non traités (différence= $0,021 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$ et $p=0,043$). Les résultats au col fémoral étaient à la limite de la significativité (différence= $0,018 \pm 0,07 \text{ g/cm}^2$ et $p=0,066$).

Entre V1 et V2, on notait un gain significativement plus important, chez les patients traités, au rachis (différence= $0,049 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ et $p=0,001$) et au col fémoral (différence= $0,738 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ et $p<0,0001$).

Tableau 13 : variation DMO avec ou sans traitement anti-ostéoporotique

	V0-V1				V1-V2			
	Traitement (n=86)	p	Non (n=129)	p	Traitement (n=52)	p	Non (n=41)	p
Hanche (g/cm ²)	-0,030 ± 0,13	<0,000 1	-0,035 ± 0,13	<0,0001	0,058 ± 0,12	<0,0001	0,033 ± 0,15	0,018
Col (g/cm ²)	-0,025 ± 0,10	0,001	-0,043 ± 0,12	<0,0001	0,036 ± 0,10	<0,0001	-0,002 ± 0,13	0,847
Rachis (g/cm ²)	0,009 ± 0,14	0,369	-0,012 ± 0,14	0,026	0,087 ± 0,14	<0,0001	0,038 ± 0,14	<0,0001

L'analyse chez les femmes montrait uniquement une différence de gain densitométrique à la limite de la significativité entre V1 et V2 au rachis lombaire en faveur du traitement anti-ostéoporotique (différence=0,054 ± 0,07 g/cm² et p=0,058). Chez les femmes traitées, la ménopause était associée significativement à un gain moindre entre V1 et V2 par rapport aux femmes non ménopausées au niveau du rachis (différence=-0,078 ± 0,05 g/cm² et p=0,026).

Tableau 14 : variation DMO chez les femmes avec ou sans traitement anti-ostéoporotique_

Femmes	V0-V1				V1-V2			
	Traitement (n=14)	p	Non (n=35)	p	Traitement (n=14)	p	Non (n=15)	p
Hanche (g/cm ²)	-0,026 ± 0,10	0,104	-0,038 ± 0,09	<0,0001	0,06 ± 0,11	0,023	0,014 ± 0,10	0,427
Col (g/cm ²)	-0,047 ± 0,07	0,026	-0,043 ± 0,11	0,001	0,036 ± 0,11	0,174	-0,003 ± 0,11	0,888
Rachis (g/cm ²)	0,012 ± 0,09	0,436	-0,003 ± 0,13	0,705	0,074 ± 0,12	0,005	0,019 ± 0,10	0,285

Tableau 15 : variation DMO sous traitement anti-ostéoporotique chez les femmes ménopausées ou non

Femmes Traitées	V0-V1				V1-V2			
	Ménopause (n=34)	p	Non (n=15)	p	Ménopause (n=20)	p	Non (n=9)	p
Hanche (g/cm ²)	-0,040 ± 0,11	<0,0001	-0,028 ± 0,11	0,072	0,023 ± 0,12	0,141	0,066 ± 0,06	0,085
Col (g/cm ²)	-0,056 ± 0,12	<0,0001	-0,018 ± 0,11	0,158	0,011 ± 0,13	0,618	0,027 ± 0,06	0,286
Rachis (g/cm ²)	-0,008 ± 0,14	0,343	0,017 ± 0,10	0,290	0,032 ± 0,12	0,073	0,077 ± 0,09	0,019

L'analyse chez les hommes montrait une perte DMO significativement moindre dans le groupe de patients traités entre V0 et V1 au col fémoral (différence=0,023 ± 0,04 g/cm² et p=0,039) et à la limite de la significativité au rachis (différence=0,025 ± 0,07 g/cm² et p=0,062). Entre V1 et V2 on notait un gain DMO significativement plus important chez les hommes traités, au col fémoral (différence=0,041 ± 0,06 g/cm² et p=0,01) et au rachis (différence=0,048 ± 0,04 g/cm² et p=0,007).

Le comparatif entre les deux sexes a déjà été abordé lors du calcul des deltas moyens en faveur de DMO plus basses chez les hommes.

Tableau 16 : variation DMO chez les hommes avec ou sans traitement anti-ostéoporotique

Hommes	V0-V1				V1-V2			
	Traitement (n=50)	p	Non (n=93)	p	Traitement (n=38)	p	Non (n=26)	p
Hanche (g/cm ²)	-0,030 ± 0,13	<0,0001	-0,035 ± 0,13	<0,0001	0,058 ± 0,12	<0,0001	0,003 ± 0,15	0,018
Col (g/cm ²)	-0,025 ± 0,10	0,001	-0,043 ± 0,12	<0,0001	0,036 ± 0,10	<0,0001	-0,002 ± 0,13	0,847
Rachis (g/cm ²)	0,009 ± 0,14	0,369	-0,012 ± 0,14	0,026	0,087 ± 0,14	<0,0001	0,038 ± 0,14	<0,0001

La voie d'administration des bisphosphonates avait également de l'importance. On notait une amélioration de la DMO entre V0 et V1 sous traitement intraveineux par

Acide Zolédronique plutôt que per os avec une différence au rachis lombaire de $0,054 \pm 0,07$ g/cm² et $p=0,024$. Cela ne semble pas être le cas pour la hanche.

Concernant les traitements anti-ostéoporotiques per os, les analyses sous Risédronate étaient réalisées sur 9 à 19 patients ne permettant pas d'obtenir des résultats significatifs. Concernant l'Alendronate, on retrouvait un gain densitométrique significatif aux trois sites entre V1 et V2 avec un gain à la hanche totale= $0,058 \pm 0,12$ g/cm² $p<0,0001$, au col fémoral= $0,041 \pm 0,09$ g/cm² $p<0,0001$ et au rachis lombaire= $0,088 \pm 0,16$ g/cm² $p<0,0001$. Il permettait une amélioration significative des valeurs DMO comparativement aux patients non traités avec une différence de $0,024 \pm 0,07$ g/cm² et $p=0,016$ au col fémoral entre V0 et V1, de $0,043 \pm 0,07$ g/cm² et $p=0,004$ au col fémoral entre V1 et V2 et de $0,05 \pm 0,05$ g/cm² et $p=0,003$ au rachis entre V1 et V2.

Tableau 17 : comparaison des gains DMO selon la voie d'administration du traitement

	V0-V1				V1-V2			
	BP PO (n=51)	p	BP IV (n=16)	p	BP PO (n=46)	p	BP IV (n=6)	p
Hanche (g/cm ²)	-0,033 $\pm 0,13$	<0,0001	-0,023 \pm 0,12	0,310	0,058 \pm 0,12	<0,0001	0,052 $\pm 0,15$	0,070
Col (g/cm ²)	-0,023 $\pm 0,09$	0,005	-0,035 \pm 0,09	0,053	0,039 \pm 0,10	0,001	0,011 \pm 0,13	0,541
Rachis (g/cm ²)	-0,004 $\pm 0,15$	0,686	0,05 \pm 0,12	0,071	0,084 \pm 0,15	<0,0001	0,115 \pm 0,14	0,006

BP PO : bisphosphonate par voie orale ; BP IV : bisphosphonate par voie intraveineuse.

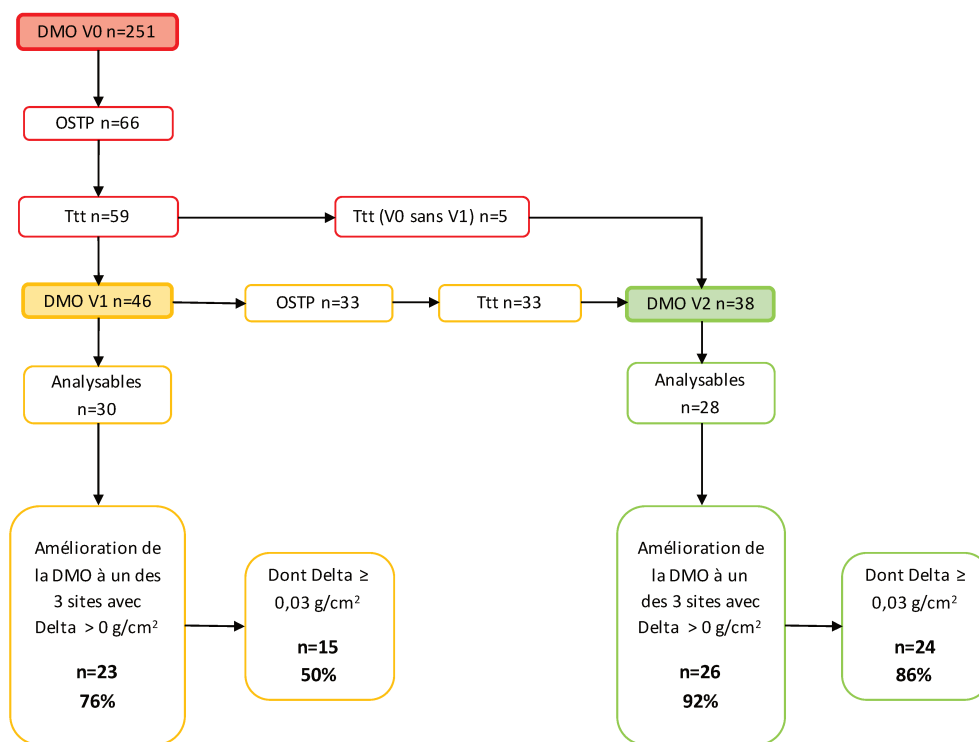
Les patients ayant une DMO $\leq -2,5$ DS et bénéficiant d'un traitement anti-ostéoporotique à V0 présentait une amélioration densitométrique à V1 sur au moins un des sites densitométriques (rachis, col ou hanche totale) dans 76% des cas et $\geq 0,03$ g/cm², dans 50% des cas. Les valeurs de p étaient non significatives.

L'amélioration à V2 chez les patients avec DMO $\leq -2,5$ DS et bénéficiant d'un traitement anti-ostéoporotique à V1 était de 92% des patients. Ceux avec une amélioration DMO $\geq 0,03$ g/cm² entre V1 et V2 représentaient 86% des patients.

Au rachis, elle était de $0,107 \pm 0,15$ g/cm² avec $p < 0,0001$. Au col, elle était de $0,032 \pm 0,13$ g/cm² avec $p = 0,021$. A la hanche totale, elle était de $0,054 \pm 0,16$ g/cm² avec

$p = 0,002$. La différence avec l'ensemble des patients traités sans distinction n'était pas significative.

Figure 12 : amélioration DMO chez les patients avec ostéoporose densitométrique sous traitement anti-ostéoporotique aux deux temps du suivi (V1 et V2)



DMO: densitométrie osseuse; Ttt: traitement anti-ostéoporotique; OSTP: ostéoporose;

C. Survenue de fractures par fragilité osseuse après la greffe

Les fractures périphériques, même sévères, survenaient rarement en comparaison aux fractures vertébrales. Elles ne permettaient donc pas d'analyses statistiques fiables.

Concernant les fractures vertébrales :

Le sexe féminin était significativement associé à la survenue de ces fractures contrairement à l'âge et au poids.

L'origine commune de la cirrhose était à la limite de la significativité.

Les deux scores de sévérité des hépatopathies étaient associés à la survenue de fractures vertébrales.

La durée de la corticothérapie et la présence de fractures à V0 n'étaient pas prédictives de la survenue de fractures vertébrales par la suite. La DMO à V0 n'était pas associée à la survenue de fractures malgré une valeur limite au rachis lombaire.

Sur le plan biologique, la vitamine D à V0 et les téléopeptides à V0, marqueurs du remodelage osseux (ostéorésorption) étaient significativement associés à la survenue de fractures vertébrales après V0. Les CTX étaient à la limite de la significativité.

Sur le plan thérapeutique, la supplémentation calcique à V0 était prédictive de survenue de fractures vertébrales au cours du suivi. On note également une association entre l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique à V1 et la survenue de fractures mais ces fractures étaient survenues avant l'instauration du traitement chez 9 des 10 patients. C'est justement pour cela que le traitement était instauré.

Tableau 18 : facteurs associés à la survenue de fractures vertébrales après V0

	FV	Absence de FV	p
Sexe H/F (n) et (%)	4(36%)/7(64%)	73(94%)/24(27%)	0.0131
Age (années)	57,9 ± 5,8	53,6 ± 9	0.1282
IMC (kg/m²)	24,4 ± 3	26,2 ± 4,2	0.2707
Motif de greffe : Alcool (n) et (%)	56 (84%)	10 (16%)	0.0645
Durée de la corticothérapie (mois)	7,8 ± 9,7	10,8 ± 12,3	0.5782
MELD	18,2 ± 3,4	14,7 ± 6,7	0.0228
CHILD	10 ± 2,9	8 ± 2,2	0.0218
FV radiographiques à V0 (n) et (%)	4 (13%)	26 (87%)	0.6254
DMO à V0 : (g/cm²)			
- Hanche totale	0,79 ± 0,1	0,87 ± 0,2	0.1011
- Col fémoral	0,68 ± 0,1	0,74 ± 0,1	0.1916
- Rachis lombaire	0,84 ± 0,1	0,93 ± 0,2	0.0541
Biologie à V0 :			
- Vitamine D (ng/ml)	7,64 ± 2,9	14.98 ± 10,3	0.0023

- CTX (pmol/l)	6893,6 ± 2955	5495,4 ± 4060	0.0549
- PAL osseuses (mcg/l)	24,09 ± 8	32.42 ± 41,3	0.9313
- Télopeptides (mcg/l)	18.78 ± 10,1	12,84 ± 10	0.0397
- Ostéocalcine (ng/ml)	15,78 ± 11,4	22.71 ± 19	0.1268
Traitements instaurés à V0 (n)			
et (%) :			
- Anti-ostéoporotique	6 (54,6%)	42 (47,2%)	0.6451
- Calcium	6 (54,6%)	21 (23,6%)	0.0292
- Vitamine D	11 (100%)	76 (85,4%)	0.1742
Traitements instaurés à V1 (n)			
et (%) :			
- Anti-ostéoporotique	10 (100%)	48 (55,8%)	0,0067
- Calcium	6 (54,6%)	30 (33,7%)	0.1744
- Vitamine D	7 (63,6%)	67 (75,3%)	0.4062

IMC : indice de masse corporelle ; MELD et CHILD : scores de sévérité des hépatopathies ;
 FV : fractures vertébrales ; DMO : densité minérale osseuse ; CTX : cross laps sériques ;
 PAL : phosphatases alcalines.

DISCUSSION

I. Principaux résultats de notre étude et comparaison à la littérature

Plusieurs auteurs se sont intéressés au retentissement osseux et sa prise en charge chez les patients en attente de greffe puis greffés hépatique. Les revues de littératures les plus importantes sont celles de Collier et al. en 2002 (12), remises à jour en 2007 (15). La revue de la littérature la plus récente de Lan et al. va dans le même sens et a été publiée en 2015 (14).

A. Prévalences

Notre étude a permis de déterminer la prévalence de l'ostéoporose dans notre population qui était de 26% des patients en attente de greffe hépatique avec une atteinte préférentielle du col fémoral. Elle a également permis de déterminer la prévalence des fractures vertébrales qui était de 22,7% chez ces patients. La prévalence de l'ostéoporose dans les revues de la littérature sus-citées varie entre 12 et 55% des patients cirrhotiques ce qui correspond à nos résultats, qui se situent plutôt dans la partie basse de cette fourchette. Comme dans l'étude de Wibaux et al. (25) préliminaire à notre étude, une DMO abaissée était retrouvée chez plus de 70% des patients en attente de greffe et la prévalence des fractures porotiques était un peu plus importante (35,5%).

Nous comptons 20 fractures porotiques après V0 (9,1%) ce qui est faible par rapport au ressenti clinique et aux précédentes études. En effet, Butin et al. (31) retrouvaient, dans leur étude prospective sur 33 patients greffés, 60% de fractures vertébrales à 1 an et une incidence fracturaire de 23,1/100 patients-année. Ceci peut

être expliqué par le nombre important de patients perdus de vue au cours du suivi (55,4%) et l'absence de radiographies rachidiennes systématiques de dépistage après V0.

B. Profil osseux post greffe

Notre étude a permis de décrire et d'estimer l'évolution osseuse des patients. Aux trois sites, on notait une baisse de la DMO entre V0 et V1 (soit à 6 mois de la greffe), significative pour le col fémoral et la hanche totale puis une ré ascension densitométrique significative aux trois sites entre V1 et V2 (soit entre 6 mois et 2 ans après la greffe). Seules les valeurs au rachis lombaire à V2 dépassaient les valeurs de départ de façon significative, mais pour tous, les valeurs finales tendaient vers les valeurs densitométriques de la visite pré-greffe.

Le profil évolutif densitométrique de nos patients était comparable à celui retrouvé par Monegal et al. (26) c'est-à-dire une perte majeure dans les 6 premiers mois avant une ré ascension tendant vers les valeurs de départ.

Hamburg et al. (32) ont suivi leurs 66 patients jusqu'à 15 ans après leur greffe sans traitement à visée osseuse. Les résultats sont sensiblement les mêmes que les nôtres sur les 2 premières années. Ensuite, sur un suivi prolongé et malgré le faible nombre de patients suivis jusqu'au bout de l'étude, la DMO au rachis lombaire se stabilisait après 2 ans alors qu'à la hanche, la DMO re diminuait petit à petit. Ceci laisse supposer que les valeurs auxquelles nous devrions porter le plus attention sont les valeurs de DMO à la hanche.

C. Facteurs associés à la fragilité osseuse avant la greffe

Les facteurs prédictifs d'une ostéoporose densitométrique à V0 dans notre étude étaient le sexe masculin, un IMC bas, un tabagisme actif, des antécédents fracturaires, la découverte de fractures vertébrales pré-greffe ainsi qu'un taux élevé de CTX.

Avant la greffe, la présence de fractures vertébrales était associée à une ostéoporose densitométrique aux trois sites, à une vitamine D et une somatomédine basses.

1. Caractéristiques démographiques

Concernant les facteurs prédictifs d'ostéoporose avant la greffe, l'étude de Guichelaar et al. (33) retrouvait une association à un IMC bas. Ils mettaient par contre en évidence des associations différentes des nôtres : âge croissant et ménopause dans une population à prédominance féminine ce qui n'était pas notre cas.

2. Intoxication alcoolo-tabagique

Dans la méta-analyse de Bang et al. (34) les fractures vertébrales étaient particulièrement fréquentes chez les patients présentant une cirrhose d'origine alcoolique avec un RR de 1,944. L'ostéoporose était également plus fréquente avec un RR de 0,840. Cependant, le risque en cas de consommation excessive d'alcool était indépendant de la densité minérale osseuse (35). La cirrhose alcoolique était associée dans notre étude à l'évolution de la DMO et pas à sa valeur de départ. On ne mettait pas en évidence de relation directe entre alcool et fracture. Cependant nous avons une association à la DMO basse au rachis, elle-même associée aux fractures vertébrales.

Vargas et al. (36) ont étudié 486 patients rétrospectivement. Parmi eux, on notait 62% de fumeurs et un Odd ratio à 1,59 concernant le tabac comme facteur de risque d'ostéoporose. Dans notre étude, la prévalence du tabac était moins importante mais il était également associé à une perte densitométrique.

3. Biologie

L'étude de Mitchell et al. (37) sur 121 patients en attente de greffe hépatique retrouvait une association significative du taux d'IGF1 et des marqueurs de remodelage osseux à la DMO au rachis mais également du taux d'IGF1 et de vitamine

D à la hanche. Ces facteurs étaient pour nous associés plutôt à un risque de fracture avant la greffe qu'à une DMO abaissée.

Wibaux et al. (25), dans leur étude préliminaire retrouvait comme nous une association à des taux de CTX élevés, signes d'un déséquilibre du remodelage osseux en faveur d'une ostéorésorption accrue.

4. Fractures

Les antécédents fracturaires porotiques comme facteur de risque de DMO basse avant ou après la greffe n'étaient pas évalués dans la littérature à notre connaissance. L'inverse était par contre fréquemment démontré.

D. Facteurs associés à la fragilité osseuse après la greffe

1. Variation de la DMO

L'évolution DMO entre V0 et V1 était affectée par un IMC bas, des scores de sévérité de l'hépatopathie élevés et la durée de la corticothérapie quel que soit le site. L'hépatopathie alcoolique était associée à l'évolution négative de la masse osseuse au site rachidien alors que les pathologies biliaires étaient associées à une perte de masse osseuse au col fémoral.

L'évolution entre V0 et V2 était affectée par l'âge croissant, le sexe masculin, la présence de fractures vertébrales avant la greffe.

Monegal et al. (26) retrouvaient comme nous une association entre une baisse de DMO et un score de CHILD élevé et Wibaux et al. (25) retrouvait, cette fois avant la greffe, un score de MELD élevé associée à la présence d'une ostéoporose.

On notait dans l'étude de Hamburg en al. (32), une association significative de la présence d'une cholestase et du sexe masculin à une diminution du Z-score aux 3 sites pour le premier critère et au rachis lombaire pour le second avec un suivi post greffe entre 2 et 5 ans. Bjoro et al. (38) comparait 46 patients présentant ou non une

pathologie cholestatique. Dans le groupe avec cholestase, les DMO étaient plus basses mais diminuaient moins vite. Nos résultats étaient semblables uniquement au col fémoral.

Concernant les traitements de la greffe, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur de type Ciclosporine était associé entre V0 et V2 à une perte osseuse à la hanche totale et au col fémoral.

Ces résultats sont comparables à la littérature comme le démontrait Lan et al. (14). Monegal et al. (39) étudiait plus spécifiquement la Ciclosporine chez 18 patients greffés. La ré ascension de la DMO était plus lente que sous Tacrolimus mais ces patients recevaient également des doses cumulées et des durées de corticostéroïdes plus importantes. En recherche fondamentale, la Ciclosporine provoquait une diminution de l'ostéoclastogénèse (40). L'étude de Yeo et al. (41) attribuait aux anti-calcineurines un rôle anabolique sur l'os pour des posologies faibles (<1micromol/l in vitro ou <35 nanomol/l un vivo) et catabolique à posologie croissante. Dans les études cliniques, les résultats étaient souvent discordants mais la plupart des études étaient réalisées chez des patients greffés rénaux et pas hépatiques.

Par ailleurs, nous retrouvions une perte osseuse sous corticothérapie prolongée. Pour Guichelaar et al. (33) plus la corticothérapie était courte, plus le gain DMO était important. Canalis et al. a publié un article en 2007 (28) dans lequel le risque fracturaire était, lui, lié à la dose et à la durée de la corticothérapie et décroissait à l'arrêt du traitement.

Nous pouvons souligner dans ce sens que seuls 11,7% de nos patients bénéficiaient d'une corticothérapie au long cours après leur greffe, reflet d'une prise de conscience médicale des risques liés à la corticothérapie. Cela permettait probablement d'en limiter l'impact osseux.

2. Risque de fractures

Dans notre étude, les facteurs prédictifs de la survenue de fractures vertébrales au cours du suivi étaient le sexe féminin, les scores de sévérité de l'hépatopathie, une vitamine D basse à V0, l'élévation de marqueurs de remodelage osseux.

Dans l'étude prospective de Leidig et al. (42) concernant 235 patients greffés cardiaques ou hépatiques, le facteur prédictif de fractures post-greffe comparable aux nôtres étaient le sexe féminin. Ils retrouvaient également un âge croissant, une dyslipidémie, la présence de fractures à V0 et une dose importante de corticothérapie cumulée. Monegal et al. (26) ne montraient pas, eux, de différence significative pour la corticothérapie et les fractures à V0. Pour nous, ces deux derniers facteurs étaient surtout associés à l'évolution densitométrique à 2 ans.

Dans notre étude, les scores de sévérité des hépatopathies en pré greffe étaient liés à l'évolution osseuse mais aussi fracturaire des patients après la greffe. Cette notion n'est retrouvée dans aucune autre étude. Elle signifie que la sévérité de la cirrhose est un facteur de risque osseux persistant et non modifiable.

Concernant la biologie, Segal et al. (43) retrouvaient une association entre une vitamine D basse avant la greffe et un Z score abaissé au col fémoral. Nous retrouvions plutôt une association au risque fracturaire. Monegal et al. (26), eux, ne retrouvait pas d'association ni aux fractures vertébrales ni aux modifications histologiques osseuses. Les marqueurs de remodelage osseux pré greffe étaient chez nous prédictifs de la survenue de fracture après la greffe. A notre connaissance, aucune autre étude n'évaluait cette association.

E. Prise en charge thérapeutique

1. Supplémentation vitamino-calcique

Elle a été étudiée dans la greffe rénale mais pas hépatique. Le traitement par vitamine D et calcium permettait une réduction significative de la baisse densitométrique aux trois sites dans les 6 premiers mois (44).

Dans notre étude, la supplémentation calcique était associée à la survenue de fractures vertébrales après V0. Les patients supplémentés en calcium présentaient probablement une carence calcique plus sévère qui était, elle, prédictive de fractures. Cependant, un questionnaire calcique bas n'était pas un facteur de risque mais ceci

est probablement dû au choix du seuil trop élevé et non discriminant de 1000 mg/jour reposant sur les définitions du GRIO. En effet tous les patients étaient sous la norme mais tous n'étaient pas sévèrement carencés en calcium.

2. Traitement anti ostéoporotique

Dans notre étude, l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique permettait, au rachis et au col fémoral une diminution de la perte densitométrique dans les 6 premiers mois et une majoration du gain densitométrique ensuite. En particulier, l'Acide Zolédronique ralentissait la baisse de DMO au rachis et ce également comparativement aux traitements per os.

Plusieurs bisphosphonates ont été étudiés. Dans la méta-analyse de Katsuri et al. (45), le traitement par bisphosphonates sans distinction améliorait la DMO au rachis lombaire de 0.03 g/cm² de façon significative, 12 mois après la greffe en comparaison au groupe contrôle non traité. Il n'y avait par contre pas de changement significatif à la hanche. Nos résultats allaient dans le même sens avec une amélioration densitométrique au rachis lombaire mais également au col fémoral.

Concernant l'Alendronate, l'étude d'Atamaz et al. (46) comparait 98 patients traités ou non en post greffe. Ils retrouvaient une amélioration significative de la DMO aux trois sites densitométriques à 1 et 2 ans chez les patients traités. Dans notre étude, les tendances étaient les mêmes avec une amélioration significative au col fémoral aux deux temps et au rachis lombaire entre V1 et V2.

Concernant le Risédronate, étudié par Guadalix et al. (47), il ne permettait pas d'amélioration significative, en comparaison au groupe contrôle, des paramètres densitométriques. Il en était de même dans notre étude, en raison, entre autres, de faibles effectifs comparables.

Concernant l'Acide zolédronique, nos résultats étaient en accord avec la littérature. Dans l'étude de Crawford et al. (48) 62 patients greffés recevaient en double aveugle, soit des perfusions d'Acide zolédronique, soit un placebo, jusqu'au neuvième

mois post greffe. Les patients traités présentaient une amélioration significative de la DMO d'environ 4% 3 mois après la greffe et 2% 1 an après la greffe aux trois sites, par rapport aux patients non traités. Selon le même principe, chez 96 patients, en intention de traiter, Bodingbauer et al. (49) retrouvaient une amélioration de la DMO au col fémoral à 6 mois.

Roux et al. (50) montraient une amélioration significative au rachis lombaire par rapport au traitement par Risédronate. Shane et al. (51) étudiaient les greffes de foie et cœur sans distinction et notaient une amélioration de 2,2% de la DMO au rachis en comparaison à l'Alendronate et une diminution de 30% de plus des CTX.

En comparaison au traitement per os, notre étude montrait également une supériorité sur le gain DMO au rachis. La tendance était la même à la hanche totale mais pas au col fémoral.

L'Ibandronate (52) (53) n'était pas évalué dans notre étude. Le Pamidronate (54) (55) l'était chez trop peu patients pour être analysé. Ils ont montré tous les deux une efficacité sur la DMO au rachis lombaire chez les patients greffés. De même, nous avons très peu de patients traités par Tériparatide. Il n'y avait pas d'étude faisant la preuve de son efficacité chez les patients greffés hépatique.

Il faut également noter que la mise en route et la persistance sous traitement anti-ostéoporotique étaient faibles dans notre étude. Elles étaient meilleures chez les patients présentant une ostéoporose densitométrique que chez les patients présentant d'autres indications de traitement : fractures porotiques ou facteurs de risques cumulés sans ostéoporose densitométrique. La fragilité osseuse leur apparaît probablement comme un problème de second plan en comparaison à la greffe. Il faut donc que rhumatologues et gastro-entérologues insistent sur l'éducation thérapeutique et l'information sur les risques inhérents aux fractures porotiques pour inciter ces patients à débiter et poursuivre leur traitement.

En outre, en présence d'une ostéoporose densitométrique, en particulier entre 6 mois et 3 ans après la greffe, l'amélioration densitométrique était retrouvée chez plus de 80% des patients. Le traitement anti-ostéoporotique est donc essentiel.

II. Intérêts et limites de notre étude

A. Intérêts

Notre étude portait sur un nombre important de patients et son caractère longitudinal permettait de recueillir un grand nombre de données démographiques, cliniques, densitométriques, biologiques à visée descriptive et au cours du suivi.

Elle a permis de réaliser un état des lieux de l'évaluation des patients en attente de greffe hépatique sur notre Centre Hospitalier, également centre de référence pour les greffes hépatiques sur toute la région Nord-Pas-de-Calais. Elle s'inscrit en outre dans la continuité du travail de recherche du Docteur Wibaux réalisé en 2010 et permettait le prolongement du suivi de ces patients après la greffe pour la première fois en France.

B. Limites

La principale faiblesse de notre étude était son caractère rétrospectif. En effet, cela a entraîné un biais de sélection et de recrutement, limitant les patients inclus à ceux dont les courriers permettaient de recueillir un nombre suffisant d'information et ceux dont les bilans densitométriques étaient complets. De nombreuses données étaient manquantes et ne permettaient pas d'analyses exhaustives.

Le caractère mono centrique de l'étude, effectuée dans un centre universitaire et des services sur spécialisés, provoquait également un biais de recrutement ne permettant pas d'extrapoler nos résultats. Cependant, les populations greffées restent le plus souvent suivies en centre experts comme c'était le cas ici.

Un autre biais de sélection était le nombre important de patients perdus de vue au cours du suivi entraînant une perte de puissance de notre étude. Ceci est dû principalement à la durée de l'étude et au mode de re convocation multipliant les consultations chez des patients déjà suivis très régulièrement en gastro-entérologie.

Sur 251 patients inclus à la visite V0, un peu moins de la moitié de cette cohorte était suivie jusqu'à 3 ans après la greffe. Malgré le nombre de patients perdus de vue, la comparabilité des groupes restait significativement valable dans notre étude après V0.

Il existait également des biais de classement : d'une part, un biais de mémorisation concernant les antécédents des patients, les fractures passées et leurs facteurs de risques d'ostéoporose. D'autre part un biais de mémorisation tout au long du suivi puisque le recueil des fractures survenant après V0 était déclaratif et pas radiographique comme à la première visite, avec à l'origine un risque de sous-estimer la survenue de ces fractures.

Il existait probablement également un biais de minimisation chez les patients présentant une intoxication alcool-tabagique, en sous-estimant l'impact osseux.

CONCLUSION

Nous avons mis en évidence une fragilité osseuse importante chez les patients en attente de greffe hépatique et dans les 3 ans suivant la greffe avec une perte osseuse maximale dans les 6 premiers mois puis une amélioration progressive des différents paramètres. La prévalence de l'ostéoporose densitométrique était de 26% puis 27 à 29% après la greffe et celle des fractures vertébrales de 22,7%, se majorant d'environ 9% lors du suivi.

Les facteurs associés à la perte osseuse et à la survenue de fractures porotiques étaient différents chez les patients en attente de greffe hépatique et au cours du suivi. Les facteurs à prendre en compte après la greffe étaient surtout les pathologies cholestatiques ou alcooliques, les scores de sévérité des hépatopathies, les marqueurs de remodelage osseux et la vitamine D, les traitements de la greffe tels que la corticothérapie et la Ciclosporine. La découverte de fractures vertébrales ostéoporotiques avant la greffe était un facteur de risque de perte de masse osseuse à 3 ans plutôt que de re-fracture.

Ces données doivent inciter à la réalisation d'un bilan osseux chez tous les patients cirrhotiques puis à un suivi plus rapproché après la greffe des patients présentant des facteurs de risques parmi ceux identifiés afin de limiter la survenue d'évènements osseux.

Cette prise en charge passe également par le traitement des patients à risque. Nous avons montré une amélioration des valeurs densitométriques sous bisphosphonates en particulier par voie intraveineuse dans les 6 premiers mois après la greffe. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective, de supériorité comparant cette voie aux bisphosphonates oraux dans notre population d'intérêt afin de mieux guider les choix thérapeutiques. Il faudrait également considérer l'utilité du Tériparatide chez ces patients présentant souvent plusieurs fractures vertébrales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991 Jan 1;90(1):107–10.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009 Feb 4;301(5):513–21.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2006 Dec;17(12):1726–33.
4. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2012 May;79(3):304–13.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1994 Nov;4(6):368–81.
6. Lespessailles E, Cortet B, Legrand E, Guggenbuhl P, Roux C. Low-trauma fractures without osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2017 Jun;28(6):1771–8.
7. Briot K. Actualisation des recommandations du traitement de l'ostéoporose post ménopausique. Communication Orale. Congrès de la Société Française de Rhumatologie. 2016 Dec.
8. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep 1;57(3):675–88.
9. Maggi U, Rossi G, Colledan M, Fassati LR, Gridelli B, Reggiani P, et al. Child-Pugh score and liver transplantation. *Transplant Proc.* 1993 Apr;25(2):1769–70.
10. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease. Hepatol Baltim Md.* 2001 Feb;33(2):473–5.

11. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2003 Feb;9(2):117–23.
12. Collier J, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002 Feb;50(Suppl 1):i1.
13. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology.* 2003 Sep 1;125(3):941–66.
14. Lan G, Xie X, Peng L, Liu L, Song L, Dai H. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. *BioMed Res Int [Internet].* 2015 [cited 2017 Mar 7];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662986/>
15. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology.* 2007 Oct 1;46(4):1271–8.
16. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2011 Dec 27;3(12):300–7.
17. Nair S. Vitamin D Deficiency and Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010 Aug;6(8):491.
18. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* 1998 Sep;28(3):695–9.
19. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest.* 1995 Jun;95(6):2581.
20. Monegal A, Navasa M, Peris P, Alvarez L, Pons F, Rodés J, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2007 May;27(4):492–7.
21. Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;6(11):660–70.
22. Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;22(12):1397–401.

23. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):1809–14.
24. Peris P, Parés A, Guañabens N, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Caballería J, et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 1992 Nov;27(6):619–25.
25. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Jul;78(4):387–91.
26. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(6):484–92.
27. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol*. 2003 Jun;38(6):856–65.
28. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Oct 1;18(10):1319–28.
29. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Dec;81(6):493–501.
30. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, et al. [Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1991 Feb;58(2):99–103.
31. Butin S, Griffoul I, Espitalier F, Salamé E, Mulleman D, Goupille P. High incidence of vertebral osteoporotic fracture within the first year after liver transplantation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Apr 29;
32. Hamburg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(7):600–6.
33. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transplant Off Publ Am*

- Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2006 Sep;12(9):1390–402.
34. Bang CS, Shin IS, Lee SW, Kim JB, Baik GH, Suk KT, et al. Osteoporosis and bone fractures in alcoholic liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Apr 7;21(13):4038.
35. Kanis JA, Borgstrom F, Laet CD, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun 1;16(6):581–9.
36. Vargas AA, Acevedo JMP, Domingo IG, Jiménez RG, Martín JMS, Ríos MTF, et al. Prevalence and Characteristics of Bone Disease in Cirrhotic Patients Under Evaluation for Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Jul 1;44(6):1496–8.
37. Mitchell R, McDermid J, Ma MM, Chik CL. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World J Hepatol*. 2011 Jun 27;3(6):157.
38. Bjøro K, Brandsaeter B, Wiencke K, Bjøro T, Godang K, Bollerslev J, et al. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Mar;38(3):320–7.
39. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int*. 2001 Feb;68(2):83–6.
40. Sun L, Peng Y, Zaidi N, Zhu L-L, Iqbal J, Yamoah K, et al. Evidence that calcineurin is required for the genesis of bone-resorbing osteoclasts. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F285-291.
41. Yeo H, Beck LH, McDonald JM, Zayzafoon M. Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation. *Bone*. 2007 Jun;40(6):1502–16.
42. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Feb 3;357(9253):342–7.
43. Segal E, Baruch Y, Kramsky R, Raz B, Tamir A, Ish-Shalom S. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients - after prolonged post-transplantation period. *Clin Transplant*. 2003 Feb;17(1):13–9.
44. De Sévaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2002 Jun;13(6):1608–14.

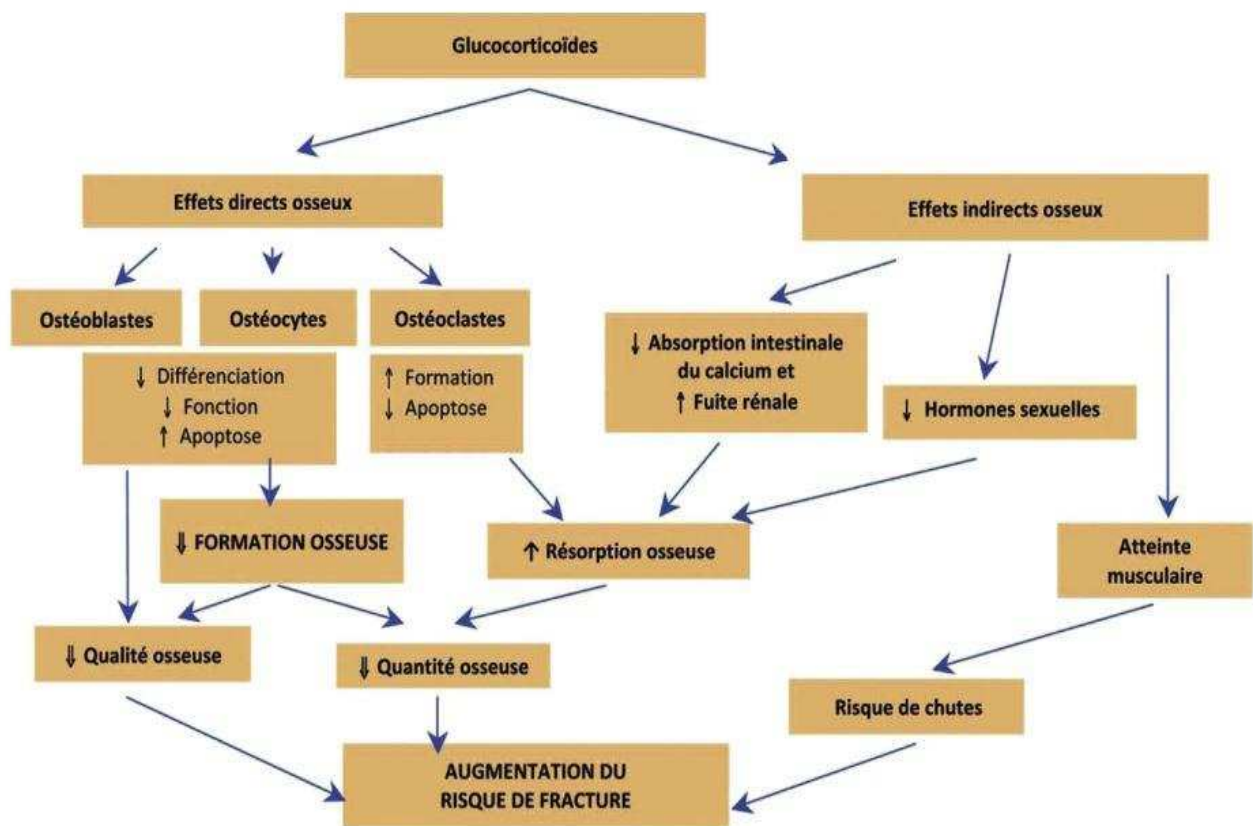
45. Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR. Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2010 Feb;23(2):200–7.
46. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(6):942–9.
47. Guadalix S, Martínez-Díaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gómez-Juaristi M, Cobaleda B, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2011 Jul;24(7):657–65.
48. Crawford BAL, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):239–48.
49. Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic Bisphosphonate Treatment Prevents Bone Fractures After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jul 1;7(7):1763–9.
50. Roux C, Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, Lau CS, Reginster J-Y, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Mar;23(3):1083–90.
51. Shane E, Cohen A, Stein EM, McMahon DJ, Zhang C, Young P, et al. Zoledronic Acid Versus Alendronate for the Prevention of Bone Loss after Heart or Liver Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4481–90.
52. Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G, Wolf G, Hommann M, Settmacher U. Monthly ibandronate for the prevention of bone loss in patients after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Jun;44(5):1362–7.
53. Wagner D, Amrein K, Dimai HP, Kniepeiss D, Tscheliessnigg KH, Kornprat P, et al. Ibandronate and calcitriol reduces fracture risk, reverses bone loss, and normalizes bone turnover after LTX. Transplantation. 2012 Feb 15;93(3):331–6.
54. Monegal A, Guañabens N, Suárez MJ, Suárez F, Clemente G, García-González M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a

randomized controlled trial. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2009 Feb;22(2):198–206.

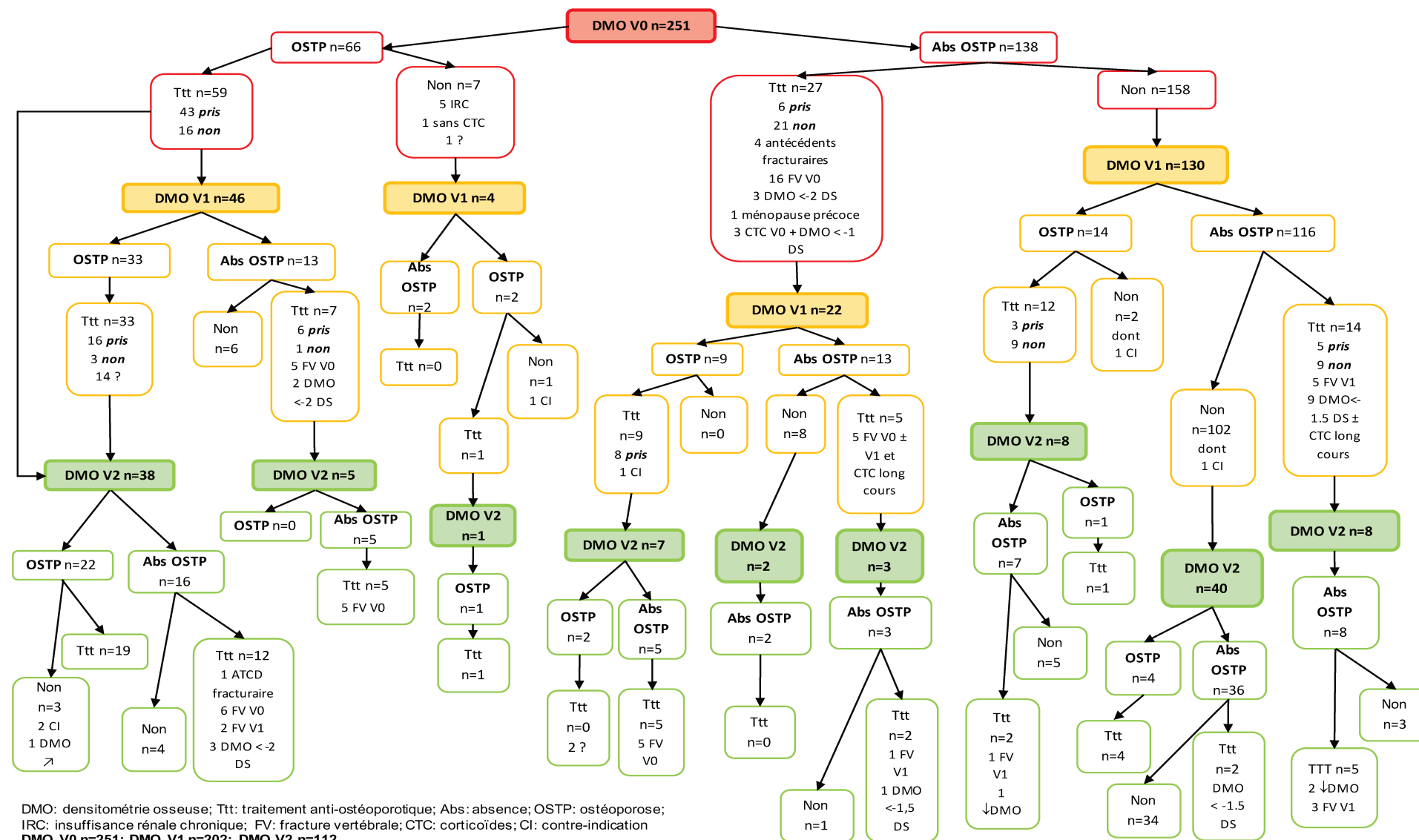
55. Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):251–6.

ANNEXES

Annexe 1 : physiopathologie de l'atteinte osseuse cortisonique d'après Briot et al. (29)



Annexe 2 : arbre décisionnel de traitement anti-ostéoporotique selon la DMO dans notre étude



Annexe 3 : Table des illustrations

Figure 1: schématisation des mécanismes de l'ostéodystrophie hépatique	7
Figure 2: schéma de l'étude	14
Figure 3 : diagramme de flux.....	15
Figure 4 : répartition de l'ostéoporose densitométrique à V0	29
Figure 5 : motifs de greffe combinés	30
Figure 6 : motifs de greffe par ordre de fréquence	31
Figure 7 : répartition de l'ostéoporose densitométrique au cours du suivi V1	33
Figure 8 : répartition de l'ostéoporose densitométrique au cours du suivi V2	34
Figure 9 : supplémentation en calcium et vitamine D au cours du suivi.....	36
Figure 10 : variations de DMO entre V0, V1 et V2 aux trois sites	40
Figure 11 : valeurs de DMO chez les patients traités ou non par anti-ostéoporotique entre V0 et V2.....	46
Figure 12 : amélioration DMO chez les patients avec ostéoporose densitométrique sous traitement anti-ostéoporotique aux deux temps du suivi (V1 et V2).....	50
Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion (n=251)	25
Tableau 2 : données biologiques à V0	27
Tableau 3 : valeurs de DMO à V0	28
Tableau 4 : valeurs de DMO à V1	33
Tableau 5 : valeurs de DMO à V2	34
Tableau 6 : traitements anti-ostéoporotiques au cours du suivi	34
Tableau 7 : facteurs associés à la présence de FV à V0	37
Tableau 8 : facteurs associés aux valeurs densitométriques à V0	39
Tableau 9 : comparabilité à V0 des patients suivis ou non après la greffe.....	41
Tableau 10 : facteurs associés à l'évolution de la DMO entre V0 et V1	43
Tableau 11 : facteurs associés à l'évolution de la DMO entre V0 et V2	44
Tableau 12 : facteurs associés à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique de V0 à V2	45
Tableau 13 : variation DMO avec ou sans traitement anti-ostéoporotique.....	47
Tableau 14 : variation DMO chez les femmes avec ou sans traitement anti-ostéoporotique	47
Tableau 15 : variation DMO sous traitement anti-ostéoporotique chez les femmes ménopausées ou non.....	48

Tableau 16 : variation DMO chez les hommes avec ou sans traitement anti-ostéoporotique	48
Tableau 17 : comparaison des gains DMO selon la voie d'administration du traitement ...	49
Tableau 18 : facteurs associés à la survenue de fractures vertébrales après V0	51

AUTEUR : Nom : Grandjean

Prénom : Agathe

Date de Soutenance : 03 juillet 2017

Titre de la Thèse : Evolution de la densité minérale osseuse chez les patients greffés hépatiques

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : ostéoporose, densitométrie osseuse, fracture, bisphosphonates, greffe hépatique, cirrhose

Résumé :

Contexte : Les hépatopathies chroniques et la greffe hépatique peuvent se compliquer d'une fragilité osseuse multifactorielle responsable d'une importante morbi-mortalité. Les objectifs principaux de notre étude étaient de déterminer la prévalence de l'ostéoporose et des fractures vertébrales (FV) avant la greffe (V0) et leur évolution au cours du suivi. On recherchait leurs facteurs prédictifs au cours du suivi et selon les traitements.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au CHRU de Lille sur des patients greffés hépatiques entre 2006 et 2015 ayant bénéficié d'une évaluation rhumatologique initiale et suivis à 6 mois (V1) et 3 ans (V2) après la greffe.

Résultats : 251 patients ont été inclus à V0 dont 202 ont réalisé V1 et 112 V2. La prévalence de l'ostéoporose était de 26% et 79% des densités minérales osseuses (DMO) étaient abaissées. Il y avait 22,7% de FV à V0 et au total 35,5% de fractures protiques à V0. Au cours du suivi, on retrouvait une ostéoporose chez 27 à 29% des patients prédominant au col fémoral. Il y avait 6,44% de nouvelles fractures à V1 et 2,68% à V2. Un traitement anti-ostéoporotique était introduit chez 34,3% des patients à V0, 40,6% à V1 et 43,7% à V2 majoritairement par Alendronate. La DMO entre V0-V1 décroissait significativement au col fémoral de $-0,0212 \pm 0 \text{ g/cm}^2$, $p=0,0008$ et à la hanche totale $-0,033 \pm 0 \text{ g/cm}^2$, $p<0,0001$. Entre V1-V2, elle remontait vers les valeurs de départ aux trois sites ($0,0429 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ $p<0,0001$ à la hanche, $0,0154 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ $p=0,0224$ au col et $0,0649 \pm 0 \text{ g/cm}^2$ $p<0,0001$ au rachis). Les bisphosphonates (BP) permettaient un gain DMO au rachis entre V0-V1 ($0,021 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$ $p=0,043$) puis V1-V2 ($0,049 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ $p=0,05$) et au col fémoral entre V1-V2 ($0,738 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ $p<0,0001$). Les BP intraveineux permettaient un gain plus important que les autres BP entre V0-V1 au rachis ($0,054 \pm 0,07 \text{ g/cm}^2$ $p=0,024$).

Conclusion : Les patients cirrhotiques présentent une fragilité osseuse accrue avant et après la greffe. Le traitement par bisphosphonates en particulier IV permet une amélioration densitométrique jusqu'à 3 ans après la greffe.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard Cortet

Assesseurs : Monsieur le Professeur René-Marc Flipo – Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy – Madame le Docteur Isabelle Gerot-Legroux