



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de la mucoviscidose sur l'évolution de la densité minérale osseuse

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2020 à 18h
au Pôle Formation

par Jean TERRIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Madame le Docteur Anne PREVOTAT

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Isabelle LEGROUX-GEROT

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CL-	Chlorure
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CRP	C Reactive Protein
CVF	Capacité Vitale Forcée
DEXA	Dual x-ray absorptiometry
DIM	Département d'Information Médicale
DMO	Densité Minérale Osseuse
DS	Déviation standard
ECBC	Examen CytoBactériologique des Crachats
FNV	Fracture non vertébrale
FV	Fracture vertébrale
K+	Kaliémie
IC	Intervalle de Confiance
IL	Interleukine
IGF	Insulin Growth Factor
IMC	Indice de Masse Corporelle
NA+	Sodium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAL	Phosphatases Alcalines

RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
TIR	Trypsine Immunoréactive
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEMS	Volume Maximal Expiré par Seconde
VFA	Vertebral Fracture Assessment
VPN	Valeur Prédicative Négative
Δ	Delta
σ	Ecart type

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
I) Généralités sur la mucoviscidose	12
Épidémiologie	13
Physiopathologie	13
Manifestations cliniques	15
II) Mucoviscidose et maladie osseuse	16
Concept de fragilité osseuse et ostéoporose	16
Retentissement osseux de la mucoviscidose	18
III) Traitements et perspectives d'avenir	20
IV) Objectifs de la recherche	23
MATERIELS ET METHODES	24
I) Type d'étude et population	24
Critères d'inclusion	24
Critères d'exclusion	25
II) Objectifs de la recherche	25
Objectif principal	25
Objectifs secondaires	27
III) Recueil et nature des données	28
Les données cliniques	28
Les épreuves fonctionnelles respiratoires	29
Les données biologiques	29
Les données fracturaires	30
L'analyse de la densitométrie osseuse	30
Analyse des traitements à visée osseuse et modulateurs du CFTR	30
IV) Cadre réglementaire	31
V) Analyses statistiques des données	31
RÉSULTATS	33
I) Descriptif général de la population	33
II) Analyse descriptive	34
À l'inclusion (V0)	34
Caractéristiques cliniques	34
Caractéristiques biologiques	35
Caractéristiques rhumatologiques	36
Données fracturaires	36
Données densitométriques	37
Supplémentation en vitamine D	38
Caractéristiques nutritionnelles	38
Caractéristiques liées à la pathologie	39
Données générales	39
Données respiratoires	39
Analyse intermédiaire (V1)	40
À la fin du suivi (V2)	41
Caractéristiques biologiques	41

Caractéristiques rhumatologiques	42
Données fracturaires	42
Données densitométriques	42
Caractéristiques nutritionnelles	44
Caractéristiques liées à la pathologie : données respiratoires	45
Prise en charge thérapeutique	46
Traitement anti-ostéoporotique	46
Traitement lumacaftor/ivacaftor	47
III) Évolution des paramètres au cours du suivi	48
Évolution de la DMO chez les patients atteints de mucoviscidose	48
Évolution du statut osseux	49
Évolution des autres paramètres	50
IV) Recherche des facteurs associés (hors traitement) à la variation de la DMO	51
Rachis	52
Col fémoral	52
Hanche totale	52
V) Impact de la prise d'un traitement sur la variation de la DMO	56
Analyse descriptive selon les étapes de suivi	56
Statut osseux	56
Évènements fracturaires	57
Paramètres généraux	58
Évolution de la DMO au cours du temps selon les groupes de traitement	59
Recherche d'une association entre la prise d'un traitement et la variation de la DMO au cours du suivi	59
Rachis	59
Traitement anti-ostéoporotique	59
Traitement par lumacaftor/ivacaftor	60
Col fémoral	60
Traitement anti ostéoporotique	60
Traitement lumacaftor/ivacaftor	60
Hanche totale	61
DISCUSSION	62
I) Confrontation des résultats aux données de la littérature	62
Prévalence de l'ostéoporose	62
Évolution de la DMO au cours du suivi	62
Facteurs influençant la variation de la DMO	64
Paramètres respiratoires	64
Paramètres nutritionnels	64
La corticothérapie	66
Statut mutationnel F508del	66
Inflammation chronique et surinfections pulmonaires	67
Atteinte fracturaire et importance du dépistage	67
Influence du traitement	68
II) Intérêts et limites de notre étude	69
Intérêts	69
Limites	70
III) Perspectives thérapeutiques	71
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	74

RÉSUMÉ

Impact de la mucoviscidose sur l'évolution de la densité minérale osseuse

Contexte: L'amélioration de l'espérance de vie a vu émerger de nouvelles manifestations extra pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose, comme la fragilité osseuse. L'objectif était d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur le métabolisme osseux, en étudiant la prévalence de l'ostéoporose dans une cohorte de patients suivis au CHU de Lille, ainsi que son évolution au cours du suivi. Nous avons également analysé les facteurs de risque influençant la perte osseuse, et l'impact de la prise d'un traitement anti ostéoporotique ou modulateur du CFTR comme le lumacaftor/ivacaftor.

Méthodes: Étude monocentrique, descriptive, rétrospective menée chez les patients majeurs atteints de mucoviscidose, suivis entre 2010 et 2020 au CHU de Lille. Trois étapes ont été définies, en lien avec une évaluation osseuse proposée à l'ensemble des patients vus au CRCM, incluant une ostéodensitométrie, et un bilan pneumologique : V0 (inclusion), V1 (milieu), V2 (fin du suivi). À chaque temps étaient relevés les paramètres osseux et densitométriques aux 3 sites. Les paramètres cliniques, respiratoires, nutritionnels, biologiques, étaient relevés à V0 et à V2.

Résultats: 119 patients étaient inclus, dont 12 (10%) traités par anti ostéoporotique, et 30 (25,2%) par lumacaftor/ivacaftor. La prévalence de l'ostéoporose en termes densitométriques à l'inclusion était de 8,4%, et de 12,6% à la fin du suivi. La DMO diminuait de façon significative au col fémoral (-6%, $p < 0,001$), et à la hanche totale (-2%, $p < 0,001$), sur l'ensemble du suivi. La baisse de la DMO au col fémoral était associée de façon significative à la chute de la CVF, et à la présence d'un diabète. Au rachis, la DMO augmentait de façon significative (2%, $p = 0,01$) et de façon plus importante chez l'homme que chez la femme. La DMO au rachis augmentait de façon significativement moins importante dans le groupe traitement anti ostéoporotique par rapport au groupe non traité. Il n'était pas retrouvé d'association entre la prise d'un traitement par lumacaftor/ivacaftor et la variation de la DMO.

Conclusion: Nos données ostéodensitométriques confirment une baisse de la DMO au col fémoral et à la hanche au cours de la mucoviscidose, avec un suivi prolongé dans notre étude, en lien avec la sévérité des paramètres respiratoires et nutritionnels, sans influence de la prise d'un traitement anti ostéoporotique ou modulateur du CFTR. L'intérêt des modulateurs du CFTR dans la prévention de la perte osseuse reste à préciser.

INTRODUCTION

I) Généralités sur la mucoviscidose

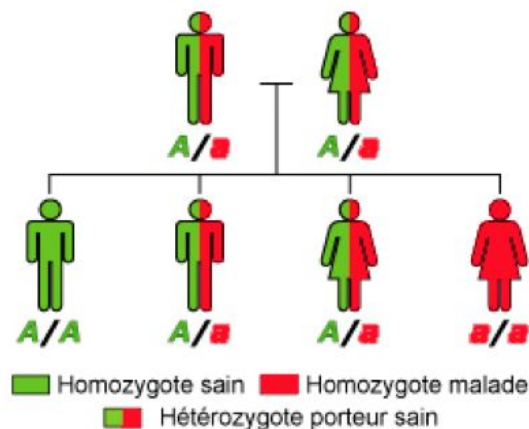
La mucoviscidose, ou fibrose kystique, est une maladie génétique héréditaire.

Il s'agit de la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives létales dans la population caucasienne (**figure 1**).

Ne sont atteints que les sujets ayant hérité de deux mutations, l'une provenant du père, l'autre provenant de la mère.

Ainsi, il existe à chaque grossesse pour un couple hétérozygote un risque sur 4 de transmettre la maladie.

Figure 1: Mécanisme de transmission de la mucoviscidose.



Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).

L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la mucoviscidose (on dit qu'il est homozygote).

Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.

L'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/ARO.png)

A) Épidémiologie

Selon le dernier registre de la mucoviscidose de 2017, le nombre de patients atteints est estimé à 7114 en France (1).

La fréquence est de 1/4700 naissances, et la proportion des sujets hétérozygotes porteurs sains est évaluée à 1/34. Les hommes sont autant touchés que les femmes.

La proportion des adultes atteints ne cesse d'augmenter, ils représentent actuellement 55,9% des patients en 2017, alors qu'ils étaient 38% en 2004 (**annexe, figure 21, tableau 21**).

Néanmoins la population atteinte reste jeune, l'âge moyen est de 22,3 ans (**annexe, figure 22**), pour un âge au diagnostic inférieur à 2 mois pour 50% des patients.

La répartition géographique des patients varie selon les départements. La majorité des sujets atteints est rassemblée dans les régions du Nord et de l'Ouest, puis dans les régions de l'Est (2) (**annexe, figure 23**).

B) Physiopathologie

La racine latine du terme "mucoviscidose", à savoir *mucus*, et *viscum* signifiant "glu", suggère un état d'hyperviscosité.

Cette pathologie résulte de mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), situé sur le bras long du chromosome 7, codant pour une glycoprotéine transmembranaire. Cette glycoprotéine joue un rôle de canal intervenant dans la régulation du transport d'ions chlorure (Cl⁻).

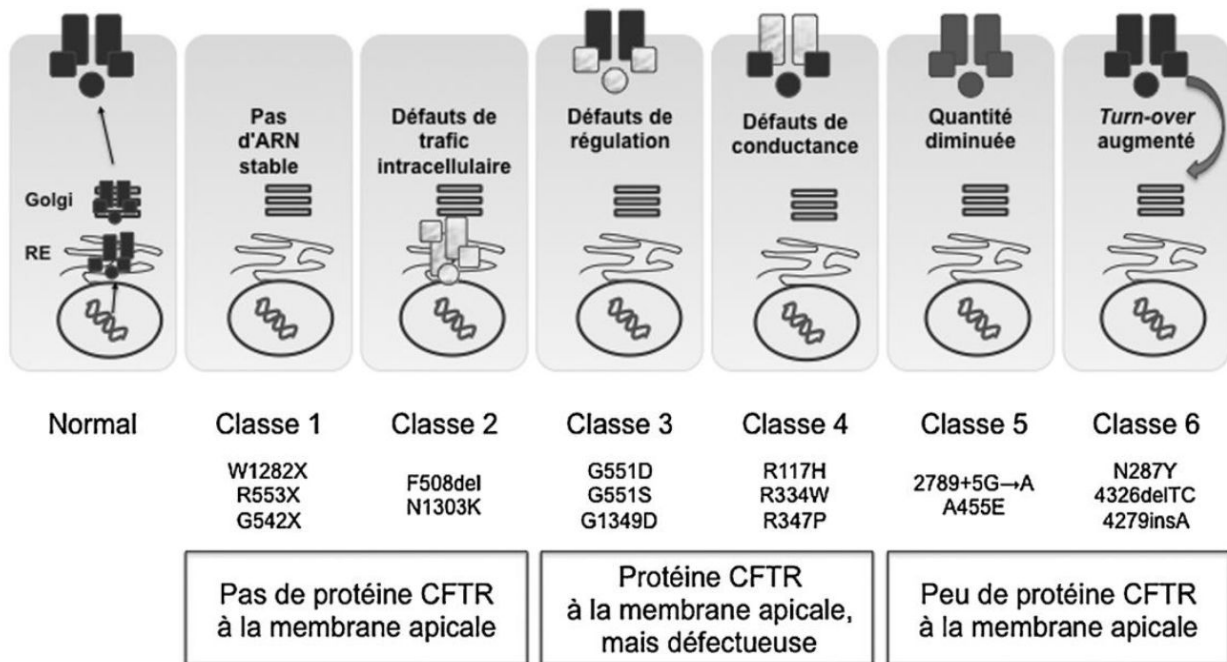
Actuellement, plus de 2000 mutations ont été identifiées, depuis sa découverte en 1989 (3–6).

Six classes de mutations sont définies, selon leurs conséquences sur la protéine CFTR (**figure 2**).

On distingue effectivement :

- les mutations à l'origine d'anomalies quantitatives de la protéine CFTR présente à la membrane apicale (classes 1,2, 5 et 6)
- les mutations à l'origine d'une dysfonction de la protéine (classes 3 et 4).

Figure 2: Expression de la protéine CFTR selon la classe de mutation (7)



Soit les mutations sont identiques sur les deux allèles, on parle d'homozygotie, soit elles diffèrent, on parle alors d'hétérozygotie composite.

La mutation la plus représentée en France (80% des cas) est la délétion du 508ème acide aminé (phénylalanine), dénommée F508del (8). D'une manière générale, il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype, c'est à dire que les différentes manifestations cliniques de la maladie ne sont pas nécessairement liées au type de mutation.

La défaillance de la protéine CFTR est à l'origine d'anomalies dans le transport de Cl⁻, entraînant un accroissement de la réabsorption de sel et d'eau, avec essentiellement au niveau de l'épithélium bronchique une diminution du liquide de surface (9).

C) Manifestations cliniques

La mucoviscidose atteint les glandes à sécrétion séreuse et muqueuse. Il résulte de cette exocrinopathie généralisée une agglomération de sécrétions visqueuses, à l'origine des principaux symptômes de la maladie (10).

Les premières descriptions cliniques de la mucoviscidose datent du XVIII^e siècle ; on reconnaissait l'affection par le goût salé laissé par un baiser sur le front de l'enfant (signe du baiser salé).

Ces sécrétions épaisses obstruent de nombreux sites de l'organisme (**figure 3**), notamment:

❖ Les poumons: les surinfections pulmonaires (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*...) secondaires à l'épaississement des sécrétions des muqueuses et l'obstruction bronchique entraînent une destruction pulmonaire progressive, allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire terminale. La transplantation pulmonaire demeure alors le seul traitement alternatif.

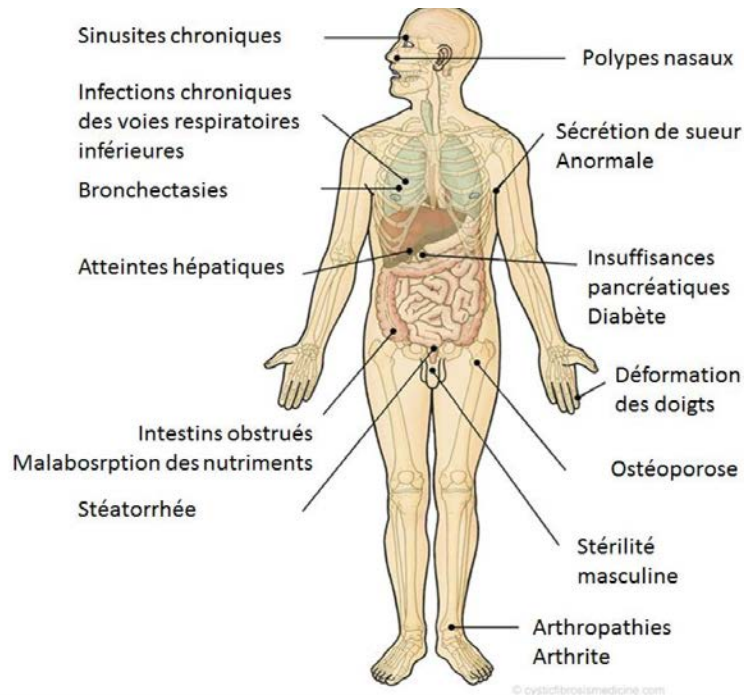
❖ Le pancréas: l'insuffisance exocrine (sécrétion des sucs pancréatiques) a pour conséquence une mauvaise absorption des graisses, et des troubles nutritionnels à l'origine d'une dénutrition et de carences vitaminiques (A,D,E,K). À cette insuffisance pancréatique exocrine s'associe une insuffisance pancréatique endocrine à l'origine d'une intolérance au glucose, voire d'un diabète insulino-dépendant.

D'autres troubles digestifs peuvent être répertoriés comme l'iléus méconial chez le nouveau-né, ou encore une destruction enzymatique hépatique aboutissant à une cirrhose biliaire.

❖ Les glandes sudoripares: la concentration en ions chlorure augmente dans la sueur, en lien avec un défaut de réabsorption du chlore. Cette conséquence est à la base du test diagnostic; le "test de la sueur".

- ❖ Les glandes sexuelles chez l'homme: le risque d'infécondité masculine par atrésie bilatérale des canaux déférents chez le garçon est avéré, tout comme le retard pubertaire, ou encore l'hypofertilité féminine.

Figure 3: Principales atteintes cliniques de la mucoviscidose



II) Mucoviscidose et maladie osseuse

Récemment encore, cette maladie était rapidement létale. Cependant, l'instauration d'un dépistage systématique par le biais du test de Guthrie réalisé au 3ème jour de vie, l'amélioration de la prise en charge multidisciplinaire, ainsi que la découverte de nouvelles thérapeutiques ont permis d'augmenter l'espérance de vie des patients.

De nouvelles manifestations extra pulmonaires ont ainsi été découvertes, dont l'atteinte osseuse (11).

A) Concept de fragilité osseuse et ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux conduisant à une augmentation de la

fragilité osseuse et du risque de fractures (12).

L'ostéoporose primitive est liée au vieillissement et aux modifications hormonales, c'est la plus fréquente chez la femme.

L'ostéoporose secondaire, quant à elle, est associée à des étiologies diverses : métaboliques (maladies digestives), endocriniennes (hypercorticisme, hyperthyroïdie, hypogonadisme), toxiques (alcool ou tabac), génétiques (maladie de Lobstein)... C'est la plus fréquente chez l'homme.

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par des techniques non invasives permet d'évaluer les ostéopathies fragilisantes, et représente l'élément central de la prise en charge.

De nombreuses études épidémiologiques confirment en effet qu'une DMO basse constitue un facteur de risque majeur de fractures (13).

Un groupe d'experts réunis en 1994 sous l'initiative de l'OMS (14) a proposé une définition de l'ostéoporose basée sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), mais également sur la présence de fractures.

Quatre catégories sont recensées dans cette définition:

- Normale : une valeur de DMO supérieure à 1 écart-type en dessous de la valeur moyenne de référence de l'adulte jeune (T-score > -1)
- Ostéopénie : une valeur de DMO comprise entre 1 et 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne de référence de l'adulte jeune (T-score entre -1 et $-2,5$)
- Ostéoporose : une valeur de DMO plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne de référence de l'adulte jeune (T-score $\leq -2,5$)
- Ostéoporose dite sévère : une valeur de DMO plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne de référence de l'adulte jeune (T-score $\leq -2,5$) en présence d'une ou

de plusieurs fractures de fragilité.

B) Retentissement osseux de la mucoviscidose

Grâce à l'absorptiométrie biénergétique à photons, Mischler et Coll ont pu identifier les premières manifestations du retentissement osseux via des mesures en série du radius et de l'ulna, en 1979 (15). Ils ont ainsi démontré l'existence d'une déminéralisation osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose en comparaison avec les sujets sains.

Cette déminéralisation osseuse a été principalement étudiée chez les enfants (16–18).

Contrairement à celle observée chez les femmes ménopausées, la perte osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose commence à un jeune âge et continue avec le vieillissement, augmentant ainsi le risque fracturaire.

Dans une méta-analyse portant sur 1055 patients atteints de mucoviscidose âgés de 18,5 à 32 ans (19), la prévalence de l'ostéoporose (basée sur le T-score $\leq -2,5$) était de 23,5% (IC 95%: 16,6-31), celle de l'ostéopénie de 38% (IC 95%: 28,2-48,3), la prévalence des fractures vertébrales était de 14% (IC 95%: 7,8-21,7) et celle des fractures non vertébrales de 19,7 % (IC 95%: 6-38,8).

La morbidité majeure des fractures costales et vertébrales thoraciques dans la mucoviscidose résulte d'une expectoration inefficace, favorisant les surinfections, et de la douleur secondaire aux efforts de toux (20). De plus, les fractures vertébrales constituent une contre indication relative à la transplantation pulmonaire dans certains centres.

Les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques responsables de l'atteinte osseuse de la mucoviscidose ont été synthétisées dans la conférence de consensus de la société européenne de la mucoviscidose de 2011 (21).

Il s'agit principalement:

- D'une masse osseuse diminuée en raison d'un capital osseux génétique bas associée à un défaut d'acquisition du pic de masse osseuse (22) sur un terrain d'hypogonadisme avec retard pubertaire.
- D'un déséquilibre du remodelage osseux en rapport avec une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse, en particulier en cas d'infection pulmonaire chronique. En favorisant la synthèse anormalement importante de médiateurs de l'inflammation (TNF α , IL-1, IL-6, IL-11 et VEGF), l'infection bronchique stimule la résorption ostéoclastique (23).

Ces anomalies ont tendance à se normaliser après la cure intraveineuse d'antibiotiques (24).

- D'une dénutrition protéino-énergétique diminuant la synthèse des principaux facteurs de croissance, notamment l'insuline-like-growth-factor (IGF-1) impliqué dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes (25).
- D'une malabsorption avec carence en vitamines liposolubles K et D liée à l'insuffisance pancréatique exocrine. Différents mécanismes expliquent la carence en vitamine D comme l'exposition solaire limitée, la moindre absorption des graisses et des vitamines liposolubles, la réduction de la 25 hydroxylation hépatique, une diminution des protéines porteuses de la vitamine D (26).

La vitamine K est impliquée dans l'ostéoblastogenèse. Son déficit entraîne un défaut de carboxylation de l'ostéocalcine à l'origine d'une diminution des marqueurs de formation osseuse (27,28).

- De l'apparition d'un diabète secondaire à l'insuffisance pancréatique endocrine, responsable d'une fragilité osseuse (24).
- D'une augmentation de la résorption osseuse associée à un ralentissement de l'ostéoformation induit par l'usage de glucocorticoïdes (29). Son effet augmente avec la

dose quotidienne et la dose cumulée.

- D'une sédentarité avec un rôle de l'inactivité physique ou du nombre d'exercices en charge sur le retentissement osseux (30).
- D'un possible rôle de la mutation F508del, potentiel facteur indépendant prédictif d'une diminution de la DMO au rachis lombaire et au col fémoral (31).

III) Traitements et perspectives d'avenir

Les traitements symptomatiques de la mucoviscidose reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire (kinésithérapie, traitements inhalés, antibiothérapie, oxygénothérapie), digestive et nutritionnelle (extraits pancréatiques et régime alimentaire). La transplantation pulmonaire est le traitement de derniers recours en cas d'insuffisance respiratoire grave.

Il a été récemment suggéré un possible lien entre le déficit en CFTR et la déminéralisation osseuse. Le fonctionnement des organes impliqués dans l'homéostasie calcique pourrait être modifié par l'anomalie CFTR.

Les premières expériences sur des modèles murins invalidés pour le gène CFTR (souris CFTR -/-) ont montré une diminution importante de la masse trabéculaire et corticale ainsi qu'une ostéopénie sévère dès l'âge de 3 semaines (32).

À partir de coupes osseuses humaines, CFTR a pu être mis en évidence au sein des ostéoblastes (33), ce qui laisse supposer un potentiel rôle physiologique de ce canal dans la formation osseuse.

Il a été établi que l'inhibition du gène CFTR dans des ostéoblastes altérait la production d'ostéoprotégérine et de prostaglandine, indispensables dans la formation et la résorption osseuse (34).

Depuis quelques années, il existe de “nouvelles thérapies” ciblées modulateurs de CFTR, visant le mécanisme en cause dans la maladie (35).

On distingue (**figure 4**):

- les “potentiateurs” dont le but est d’améliorer le fonctionnement de la protéine CFTR présente, mais inactive.

Il s’agit notamment de l’ivacaftor (Kalydeco[®], AMM en France en 2012) qui est indiqué chez les patients porteurs de mutations de classe III (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P et G1349D), et plus particulièrement la mutation G551D, à partir de l’âge de 6 ans.

Une extension d’AMM a récemment été accordée pour les patients âgés de 2 à 5 ans.

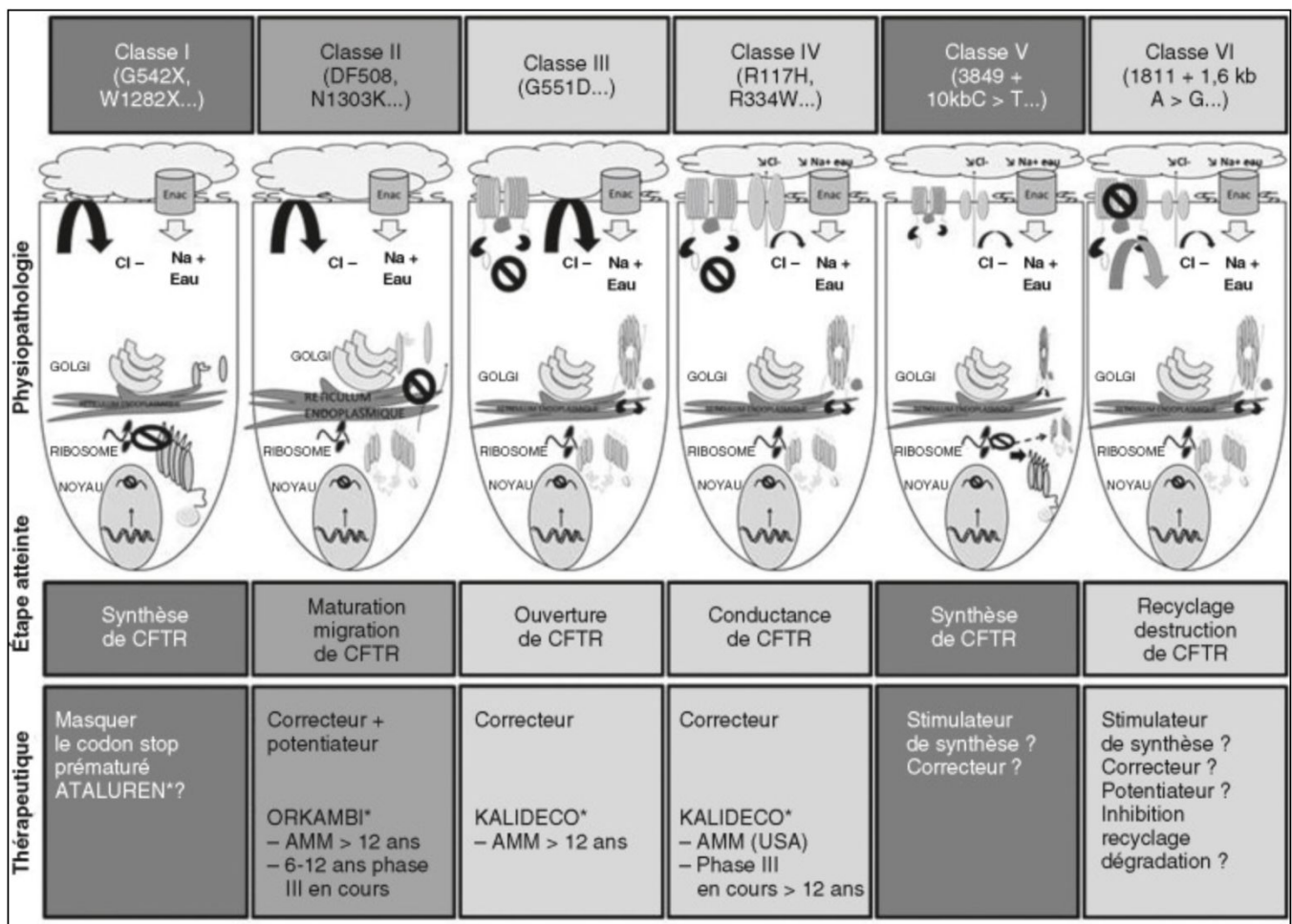
- les “correcteurs”; ils interagissent avec la protéine CFTR pour faciliter son intégration dans la membrane apicale et éviter sa rétention au niveau du réticulum endoplasmique et sa dégradation.

Il s’agit notamment du “lumacaftor”. Toutefois, celui-ci n’a pas montré d’efficacité clinique en monothérapie chez les patients homozygotes F508del.

- Les “correcteurs et potentiateurs”

Il s’agit du lumacaftor-ivacaftor (Orkambi[®], AMM en France en 2015) indiqué chez les patients de plus de 12 ans porteurs de la mutation F508del à l’état homozygote.

Figure 4: Les différents modulateurs de la protéine CFTR selon le type de mutation (35).



Plus de 1 200 patients sont dorénavant sous traitement modulateur de CFTR; 138 sous ivacaftor, 1099 sous ivacaftor-lumacaftor (36).

Ces nouveaux traitements semblent améliorer la fonction respiratoire (gain de VEMS d'environ 10% et baisse des exacerbations respiratoires) et l'état nutritionnel chez les patients atteints de mucoviscidose, par la restauration de la fonction de la protéine CFTR (37).

Les nouvelles données suggérant un rôle direct du CFTR dans la formation osseuse, on pourrait s'interroger sur un effet propre des modulateurs sur le métabolisme osseux et ainsi venir élargir les options thérapeutiques (38,39).

Des expériences menées in vitro avec des ostéoblastes primaires Δ F508-CFTR, et stimulés par le TNF- α ont montré que la restauration de la protéine CFTR diminuait de façon conséquente la production de la protéine RANKL, un facteur majeur de la résorption

osseuse. Le rétablissement de la protéine CFTR mutée pourrait ainsi améliorer le remodelage osseux et confirmerait le lien entre la protéine CFTR et le fonctionnement des cellules osseuses.

Une étude publiée en 2016 (40) a évalué l'évolution de la densité minérale osseuse avant et après au moins un an de traitement par ivacaftor par densitométrie au niveau de la colonne lombaire (L2-L4), sous la forme d'un Z-score. L'ivacaftor améliorait le Z-score chez 7 patients porteurs de la mutation p.Gly551Asp.

A notre connaissance, à ce jour, aucune étude n'a évalué l'effet combiné du lumacaftor-ivacaftor (Orkambi®) sur le métabolisme osseux, qui joue un double rôle de correcteur et de potentiateur de la protéine CFTR.

IV) Objectifs de la recherche

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur le métabolisme osseux, en étudiant la prévalence de l'ostéoporose dans une cohorte de patients suivis au CHU de Lille, ainsi que son évolution au cours du suivi, à l'inclusion (V0), en milieu (V1) et à la fin du suivi (V2), en analysant la variation de la densité minérale osseuse (DMO), et la survenue de fractures ostéoporotiques.

L'objectif secondaire est de déterminer les facteurs associés à l'évolution de la densité minérale osseuse entre V0 (début du suivi) et V2 (fin du suivi).

Parmi ces facteurs, nous avons notamment porté attention à l'influence de la prise d'un traitement anti ostéoporotique, ou modulateur du CFTR comme le lumacaftor/ivacaftor sur l'évolution de la densité minérale osseuse au cours du suivi.

MATERIELS ET METHODES

I) Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique, de catégorie 3 selon la loi Jardée, menée dans le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Les patients ont été inclus de Janvier 2010 à Avril 2020, avec un délai moyen entre chaque étape du suivi (V0 à V1, puis V1 à V2) de 3,5 +/- 1,5 ans.

Afin de constituer la cohorte, une liste de patients nous a été fournie par nos confrères pneumologues du CHU de Lille. Les patients répondant au codage fibrose kystique (E 84.0) selon le Département d'information Médicale (DIM) ont été inclus.

L'information individuelle du patient se faisait via le dossier d'admission. Les données étaient collectées chez les patients n'ayant pas émis d'opposition à l'utilisation des données cliniques anonymisées à des fins de recherche.

Au cours de leur suivi annuel pneumologique, les patients étaient invités à prendre contact auprès du service de rhumatologie, afin d'organiser une évaluation osseuse comprenant une densitométrie osseuse.

Par ailleurs, nous avons informé les médecins du service de pneumologie du CHU de Lille du déroulement et des modalités de l'étude.

A) Critères d'inclusion

Parmi ces patients, les critères d'inclusion étaient les suivants:

- patients majeurs suivis au CHU de Lille
- diagnostic confirmé de mucoviscidose (étude génétique ou test de la sueur)
- bilan annuel pneumologique réalisé comprenant des données fonctionnelles respiratoires

et biologiques sanguines

- patients en capacité d'effectuer une densitométrie osseuse
- patients n'ayant pas émis d'opposition à l'utilisation de leurs données cliniques anonymisées à des fins de recherche

B) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants:

- patients mineurs
- patients greffés d'organes (maladie respiratoire plus sévère, retentissement osseux des traitements immunosuppresseurs)
- patients traités à la fois par un antiostéoporotique et par lumacaftor/ivacaftor
- patients n'ayant réalisé qu'une seule DMO au cours du suivi
- patients n'ayant réalisé qu'un seul bilan annuel au cours du suivi
- patients décédés

II) Objectifs de la recherche

A) Objectif principal

Evaluer la prévalence de l'ostéoporose dans une cohorte de patients atteints de mucoviscidose suivis au CHU de Lille (V0), ainsi que son évolution au cours du suivi (V1/V2), en analysant la variation de la DMO et la survenue d'évènements fracturaires.

Critère d'évaluation principal:

Le retentissement osseux était évalué par la densité minérale osseuse (DMO) en gramme par centimètre carré d'hydroxyapatite, le T-score et le Z-score conformément aux "guidelines" de la société européenne de la mucoviscidose (21). Ces paramètres étaient mesurés à trois sites (rachis, col fémoral et hanche totale).

La densitométrie osseuse représente la quantité d'hydroxyapatite d'un os ou d'une zone déterminée d'une pièce osseuse rapportée à sa surface de projection. Cette densité surfacique s'exprime en g/cm².

Le T-score est par définition le nombre d'écart-types par rapport à la moyenne de référence de la DMO des adultes jeunes.

Le Z-score est par définition le nombre d'écart-types par rapport à la moyenne de référence de la DMO des sujets sains du même âge, de même sexe et de même origine ethnique, pour un site de mesure donné.

Cet examen permet de déterminer et de classer selon le stade de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS):

- les patients ayant une densité minérale osseuse normale (T-score > -1),
- les patients ostéopéniques (-2,5 < T-score ≤ -1),
- les patients ostéoporotiques (T-score ≤ -2,5).

Nous avons contrôlé l'hétérogénéité des valeurs de T-score et Z-score vertèbre par vertèbre, et exclu du calcul toute vertèbre différente des autres de plus d'une unité en T-score ou Z-score.

Pour le rachis, on ne pouvait tenir compte du T-score et Z-score, qu'à condition d'avoir au moins 2 vertèbres adjacentes analysables.

Pour le fémur proximal, on choisissait le plus souvent de faire une mesure de la hanche gauche (sauf si antécédents traumatiques, coxopathies...).

Les courbes de référence suivantes ont été utilisées:

- Pour les femmes, au rachis la courbe IOG et à la hanche la courbe NHANES (51)
- Pour les hommes, au rachis la courbe BMDCS et à la hanche la courbe NHANES.

La période de recueil de Janvier 2010 à Avril 2020 (10 ans) a été choisie et découpée en trois étapes de suivi V0/V1/V2, avec une moyenne de 3,5 +/- 1,5 ans entre chaque étape, pour obtenir une homogénéité de temps, et un meilleur recul sur le suivi de chaque patient.

Pour être inclus, les patients avaient donc bénéficié d'au moins 2 bilans annuels pneumologiques aux différents temps, ainsi que soit au moins 2 évaluations rhumatologiques couplées avec une densitométrie osseuse, soit 2 évaluations de la densitométrie osseuse seules, réalisées par le service de médecine nucléaire ou de rhumatologie du CHU de Lille.

B) Objectifs secondaires

Déterminer les facteurs de risque influençant l'évolution des paramètres densitométriques sur l'ensemble du suivi, soit entre V0 (début du suivi) et V2 (fin du suivi), notamment :

- les paramètres cliniques
- les paramètres biologiques
- les paramètres nutritionnels
- les paramètres respiratoires
- les paramètres pharmacologiques (traitement anti ostéoporotique, traitement par lumacaftor/ivacaftor).

Critères d'évaluation secondaires :

Les caractéristiques démographiques et anthropométriques étaient relevées sur le dossier médical du patient (relecture intégrale des courriers de consultation, bilans annuels et d'hospitalisation, visualisation de l'imagerie : radiographies de thorax et du rachis).

Les bilans biologiques étaient interprétés au sein du laboratoire d'analyses médicales du CHU de Lille.

Les paramètres respiratoires étaient extraits des résultats des explorations fonctionnelles pneumologiques effectuées à l'hôpital Calmette au sein du CHU de Lille.

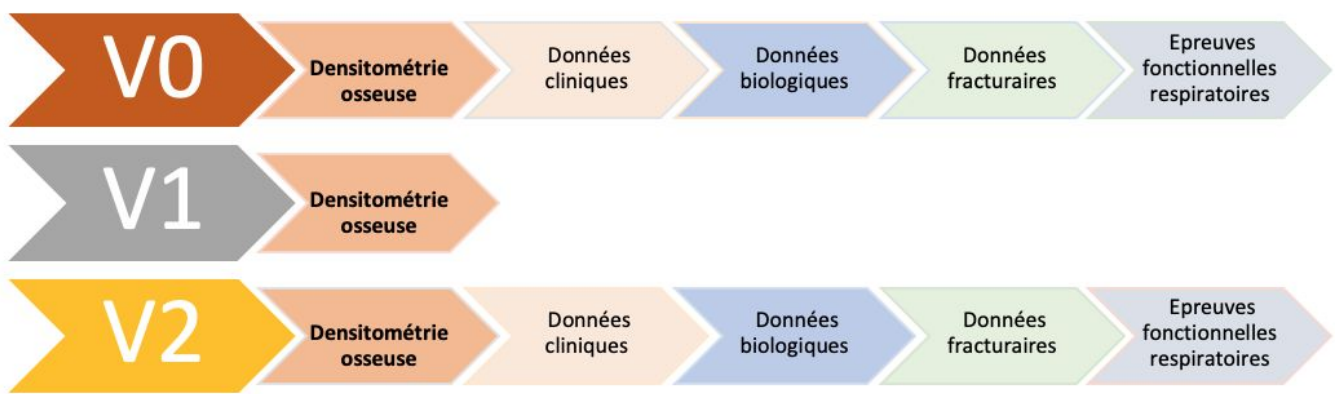
Le bilan nutritionnel complet était réalisé par une diététicienne du CRCM expérimentée dans la prise en charge de l'apport énergétique.

III) Recueil et nature des données

3 évaluations dénommées “visites” étaient réalisées en hospitalisation de jour de pneumologie ou en consultation (**figure 5**) :

- “V0” : À l’inclusion
- “V1” : Suivi intermédiaire (3,5 +/- 1,5 ans après la première visite)
- “V2” : Fin du suivi (3,5 +/- 1,5 ans après la deuxième visite)

Figure 5: Étapes de suivi



Nous avons recueilli au cours de l’interrogatoire des patients et lors de la lecture intégrale du dossier médical informatisé les données suivantes :

A) Les données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies lors de l’évaluation annuelle en pneumologie et lors de la consultation de rhumatologie.

Elles comprenaient:

- Des caractéristiques démographiques: sexe, âge, âge au diagnostic de mucoviscidose.
- Des paramètres anthropométriques: poids, indice de masse corporelle (IMC), et mesure du hand grip droit et gauche par un dynamomètre (mesure de la force de contraction de la main tenue pendant cinq secondes permettant d’évaluer la fonction musculaire).
- Des anomalies liées à la mucoviscidose: statut homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508D, présence d’une insuffisance pancréatique endocrine (diabète) ou

exocrine, d'une cirrhose, le nombre de cures intraveineuses d'antibiotiques sur l'année écoulée.

- Des facteurs de risque d'ostéoporose: antécédents familiaux et personnels de fracture, corticothérapie orale et/ou inhalée, existence d'une hyperthyroïdie, l'IMC, la supplémentation ou non en vitamine D.
- Un test de marche de 6 minutes

B) Les épreuves fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires évaluaient la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Elles étaient recueillies à l'inclusion (V0) et à la fin du suivi (V2).

Les mesures étaient les suivantes :

- Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS en litres et en pourcentage de la théorique)
- Capacité Vitale Forcée (CVF exprimée en litres et en pourcentage de la théorique)

C) Les données biologiques

Divers paramètres biologiques ont été mesurés lors du bilan annuel en pneumologie à l'inclusion (V0) et à la fin du suivi (V2). Il s'agissait:

- Des paramètres inflammatoires: CRP
- Du bilan d'ostéopathie fragilisante: calcémie, phosphorémie, 25 OH vitamine D, phosphatases alcalines, TSH.
- Des marqueurs du statut nutritionnel et du retentissement de l'insuffisance pancréatique exocrine: albumine, pré-albumine, vitamines A et E.

D) Les données fracturaires

Les antécédents fracturaires personnels étaient recueillis par l'interrogatoire lors de la consultation de rhumatologie initiale (V0) et à la fin du suivi (V2).

Les fractures vertébrales thoraciques étaient recherchées par la lecture des radiographies de thorax réalisées lors du bilan annuel en pneumologie.

Les fractures vertébrales lombaires pouvaient quant à elles être recherchées pour les patients qui avaient pu bénéficier d'une VFA (Vertebral Fracture Assessment).

E) L'analyse de la densitométrie osseuse

L'évaluation de la densité minérale osseuse par absorptiométrie à rayons X était réalisée sur un appareil HOLOGIC® (QDR machine, Hologic Inc., Discovery W, Waltham, MA) soit dans le service de rhumatologie, soit dans le service de médecine nucléaire, à chaque temps du suivi V0, V1, V2.

La densité minérale osseuse (DMO) en gramme par centimètre carré d'hydroxyapatite, le T-score et le Z-score étaient mesurés aux trois sites (rachis, hanche totale et col fémoral).

Cet examen permettait de déterminer la prévalence de l'ostéoporose (patients ayant un T score $\leq -2,5$).

La VFA était réalisée conjointement à la DMO si possible permettant une évaluation de l'ensemble du rachis de T4 à L4 (VPN de l'ordre de 90% pour le diagnostic de fracture vertébrale).

F) Analyse des traitements à visée osseuse et modulateurs du CFTR

Nous avons également recueilli par l'interrogatoire la prise d'un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonate, denosumab ou teriparatide), ainsi que la prise d'un traitement modulateur par lumacaftor/ivacaftor.

L'analyse densitométrique à V0 était choisie de façon à ce qu'elle soit concomitante à l'instauration première du traitement anti ostéoporotique ou par modulateur du CFTR. Les

analyses densitométriques à V1 et V2 se déroulaient sous traitement.

IV) Cadre réglementaire

Cette étude a été déclarée et acceptée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous la référence DEC16-169.

V) Analyses statistiques des données

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.

L'évolution des paramètres densitométriques entre les différents temps de suivis (V0, V1 et V2) a été analysée grâce à un test des rangs signés de Wilcoxon pour les paramètres numériques non gaussiens et grâce à un test de Student apparié pour les paramètres numériques gaussiens.

La recherche de facteurs associés à l'évolution significative des paramètres densitométriques entre V0 et V2 a été réalisée à l'aide d'une analyse de la covariance (ANCOVA) ajustée sur la valeur initiale du paramètre densitométrique. Les paramètres significativement associés à l'évolution du paramètre densitométrique d'intérêt au seuil de 20% avec ajustement sur la valeur initiale, ont ensuite été introduits dans un modèle multivarié avec sélection pas à pas descendante. Seul le modèle final prenant en compte ces simplifications a été présenté. Les estimations avec leur erreur standard ont été utilisées comme taille d'effet. Avant de développer les modèles multivariés l'absence de colinéarité (entre les prédicteurs inclus dans l'analyse multivariée) a été vérifiée en calculant les facteurs d'inflation de la variance (VIF). Puisque le l'évolution du VEMS et de la CVF étaient colinéaires, les investigateurs ont choisi d'utiliser l'évolution de la CVF dans les analyses multivariées.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU 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).

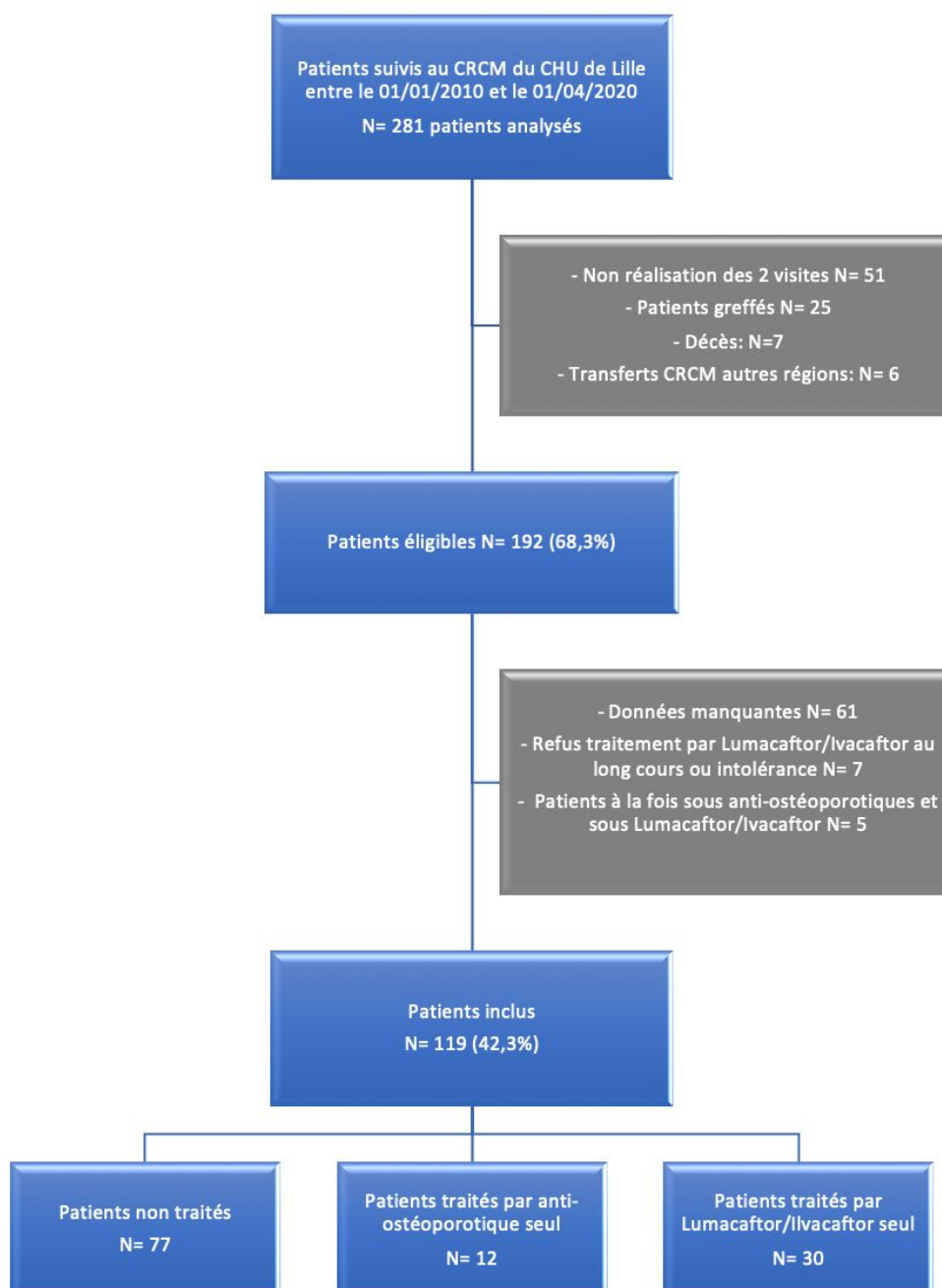
RÉSULTATS

I) Descriptif général de la population

281 patients étaient suivis au CRCM du CHU de Lille entre le 01 Janvier 2010 et le 01 Avril 2020. 119 patients (soit 42,3%) étaient inclus dans l'étude.

Parmi la population d'étude, 77 patients n'étaient pas traités par anti ostéoporotique ou modulateur du CFTR, 12 patients étaient traités par anti ostéoporotique seul, et 30 patients étaient traités par lumacaftor/ivacaftor seul.

Figure 6: Flow chart



II) Analyse descriptive

A) À l'inclusion (V0)

1) Caractéristiques cliniques

119 patients ont bénéficié d'une évaluation à V0.

La population complète était répartie en 66 hommes (55,5%) et 53 femmes (44,5%) (**tableau 1**).

L'âge médian au diagnostic était de 3 ans (0,2 ; 26). L'âge moyen à l'inclusion était de 36,9 +/- 15,4 ans (âge médian 32 ans).

Parmi les facteurs de risque d'ostéoporose, 7,6% des patients étaient tabagiques actifs, 9,2% étaient diabétiques par insuffisance pancréatique endocrine, 6,7% présentaient une cirrhose.

7 patients (5,9%) recevaient une corticothérapie orale, la dose moyenne était de 9,1 mg/j, et 77 (64,7%) recevaient une corticothérapie inhalée.

21% des patients avaient un antécédent fracturaire quel que soit le contexte de survenue.

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population

	Nombre	Pourcentage
Hommes	66	55,5
Femmes	53	44,5
Traitement anti ostéoporotique	12	10,1
Traitement par Lumacaftor/Ivacaftor	30	25,2
Homozygotie F508D	41	34,5
Hétérozygotie F508D	44	37,0
Insuffisance pancréatique exocrine	80	67,2
Diabète	11	9,2
Cirrhose	8	6,7
Tabagisme actif	9	7,6
Antécédent personnel FV	4	3,4
Antécédent personnel FNV	21	17,6
Traitement par corticothérapie orale	7	5,9
Traitement par corticothérapie inhalée	77	64,7
VFA	56	47,1
Supplémentation vitD	115	96,6

2) Caractéristiques biologiques

32 patients (26,8%) avaient une insuffisance en vitamine D (20-30 ng/mL), tandis que 52 patients (43,6%) étaient carencés (< 20 ng/mL) (**figure 7**).

16 patients (13%) présentaient une carence en vitamine A (< 1,06 µmol/L). 37 patients (31%) étaient carencés en vitamine E (< 16,3 µmol/L).

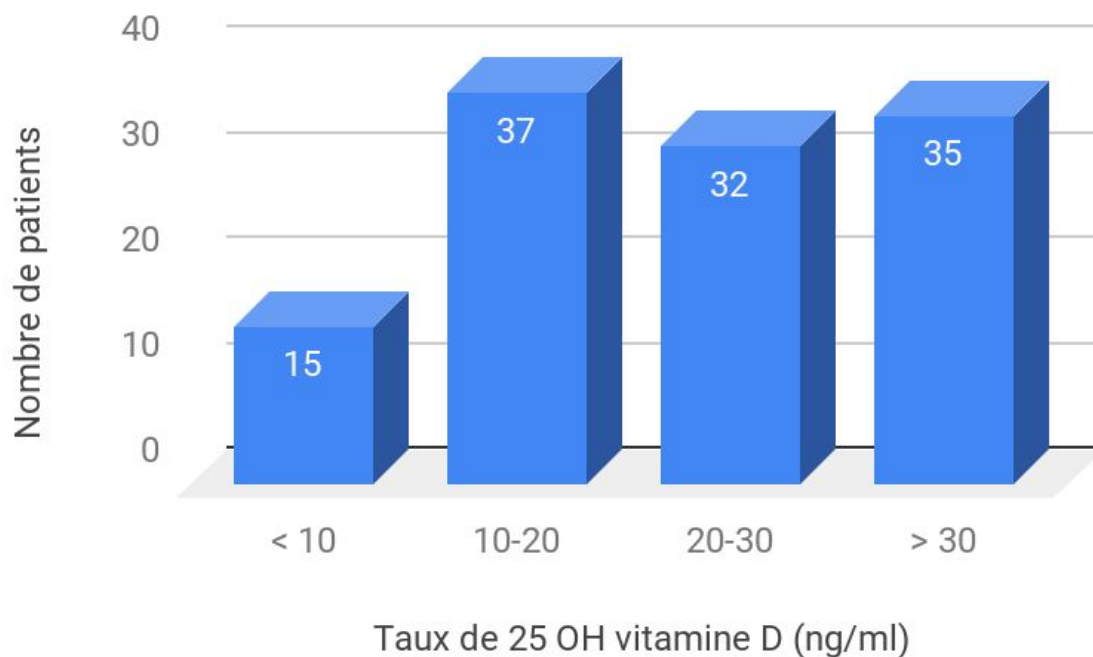
3 patients (2,5%) avaient une hypoalbuminémie (< 35 g/L). La préalbumine était basse (< 0,20 g/L) chez 24% des patients.

La CRP maximale était de 10 mg/L pour une CRP moyenne à 7,1 mg/L.

Tableau 2: Paramètres biologiques à V0

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
CRP (0-6 mg/l)	7,1 +/- 8,6	4,0 (3,0 ; 8,0)	0,0 / 10,0
Calcémie (85-105 mg/l)	94,6 +/- 3,4	94,0 (92,0 ; 97,0)	88,0 / 103,0
Phosphore (25-45 mg/l)	34,0 +/- 6,3	34,0 (30,0 ; 37,0)	14,0 / 53,0
Vitamine D (30-40 ng/ml)	23,7 +/- 12	22,0 (14,0 ; 33,0)	5,0 / 73,0
Phosphatases Alcalines (70-240 UI/L)	119,7 +/- 68,9	103,0 (77,0 ; 144,0)	38,0 / 448,0
TSH (0,4- 3,6 µUI/ml)	2,0 +/- 1,2	1,8 (1,2 ; 2,6)	0,2 / 7,9
Albumine (35-52 g/l)	43,3 +/- 3,3	44,0 (42,0 ; 46,0)	33,0 / 53,0
Préalbumine (0,2-0,4 g/l)	0,3 +/- 0,1	0,2 (0,2 ; 0,3)	0,0 / 0,5
Vitamine A (1,06- 3,26 µmol/l)	1,8 +/- 0,7	1,7 (1,4 ; 2,1)	0,2 / 3,8
Vitamine E (16,3-39,5 µmol/l)	22,3 +/- 10,1	22,1 (14,2 ; 29,2)	2,7 / 54,2

Figure 7: Répartition des taux de vitamine D à V0



3) Caractéristiques rhumatologiques

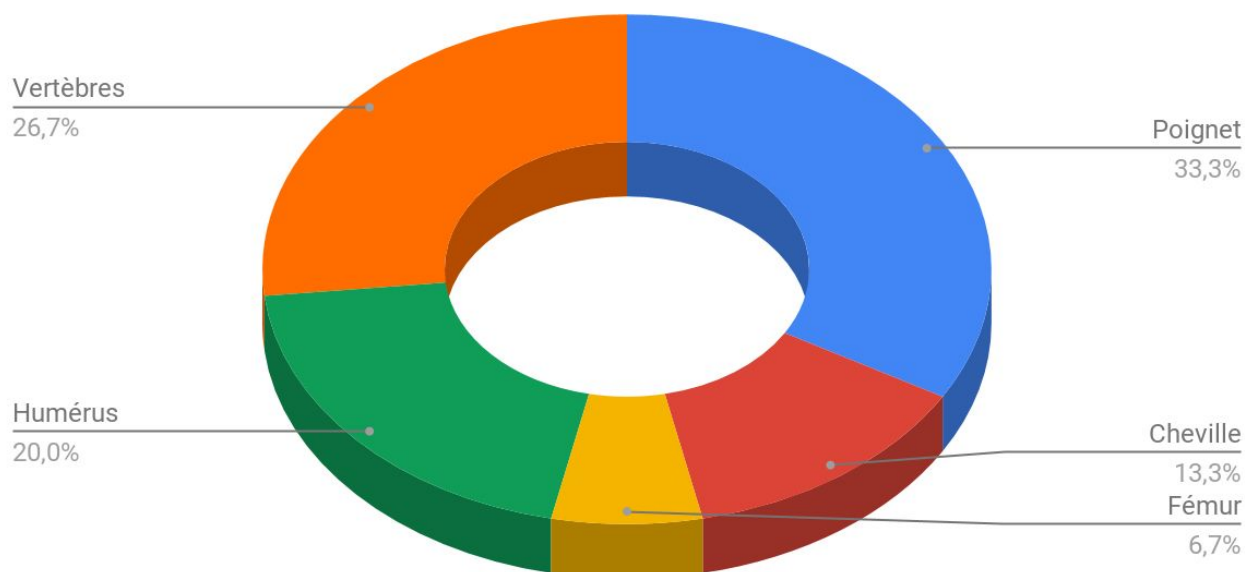
a) Données fracturaires

79% des patients ne présentaient pas d'évènement fracturaire, 3,4% présentaient une fracture vertébrale, et 17,6% une fracture non vertébrale.

14 patients (11,7%) avaient un antécédent fracturaire d'allure ostéoporotique.

34 fractures étaient recensées au total. Parmi celles ci, 19 fractures étaient d'origine traumatique, et 25 d'origine ostéoporotique (**figure 7**).

Figure 7: Localisations fracturaires ostéoporotiques



b) Données densitométriques

La prévalence de l'ostéoporose en termes densitométriques était de 8,4%.

44,5% des patients avaient un statut osseux normal et 47,1% présentaient une ostéopénie.

- Au rachis, La DMO moyenne était à $0,9690 \pm 0,1490$ g/cm², le T-score moyen à $-0,7 \pm 1,3$.
- Au col fémoral, la DMO moyenne était à $0,8587 \pm 0,1678$ g/cm², le T-score moyen à $-0,8 \pm 1,1$.
- À la hanche totale, la DMO moyenne était à $0,9191 \pm 0,1583$ g/cm² et le T-score moyen à $-0,5 \pm 1,1$ (**tableau 3**).

Tableau 3: Données ostéodensitométriques à V0

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
T-score rachis (DS)	-0,7 +/- 1,3	-0,6 (-1,4 ; 0,1)	-5,0 / 2,4
Z-score rachis (DS)	-0,6 +/- 1,3	-9,6 (-1,3 ; 0,3)	-5,0 / 2,4
DMO rachis (g/cm²)	0,9690 +/- 0,1490	0,975 (0,871 ; 1,066)	0,542 / 1,380
T-score col (DS)	-0,8 +/- 1,1	-0,9 (-1,5 ; 0,0)	-3,8 / 2,1
Z-score col (DS)	-0,6 +/- 1,0	-0,7 (-1,2 ; 0,1)	3,5 / 2,3
DMO col (g/cm²)	0,8587 +/- 0,1678	0,840 (0,745 ; 0,939)	0,494 / 1,343
T-score hanche (DS)	-0,5 +/- 1,1	-0,4 (-1,2 ; 0,2)	-2,7 / 1,8
Z-score hanche (DS)	-0,1 +/- 1,0	0,1 (-0,7 ; 0,5)	-2,6 / 1,8
DMO hanche (g/cm²)	0,9191 +/- 0,1583	0,924 (0,824 ; 1,063)	0,592 / 1,183

c) Supplémentation en vitamine D

96,6% des patients bénéficiaient d'une supplémentation en vitamine D (**tableau 1**).

4) Caractéristiques nutritionnelles

22 patients (18,5%) avaient une insuffisance pondérale (IMC < 19 kg/m²) (**figure 8**).

Figure 8: Statut pondéral à V0

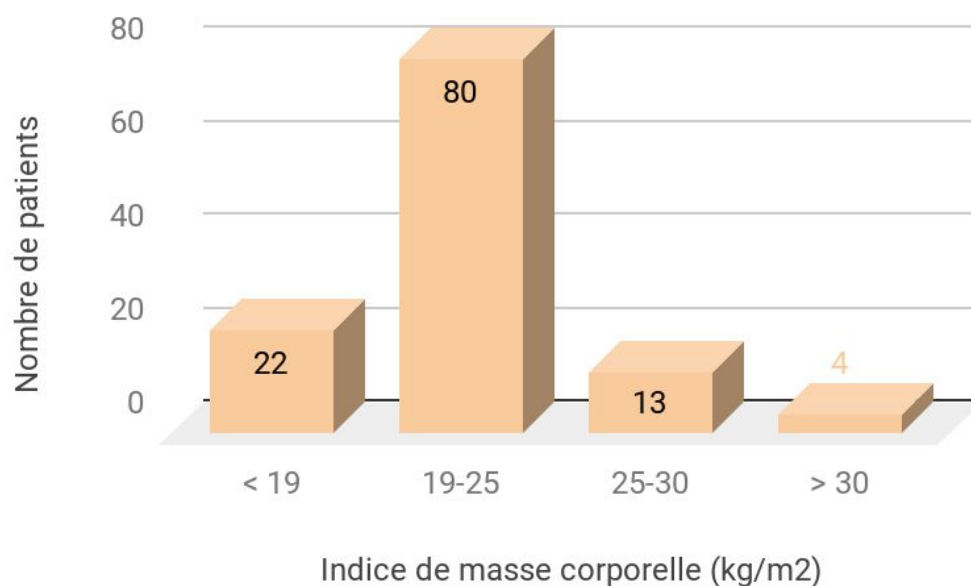


Tableau 4: Paramètres nutritionnels à V0

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
Handgrip droit (kg)	32,8 +/- 11,8	32,0 (24,0 ; 40,0)	8,0 / 65,0
Handgrip gauche (kg)	31,1 +/- 11,1	28,0 (22,0 ; 38,0)	12,0 / 65,0
IMC (kg/m²)	21,5 +/- 3,9	20,5 (19,4 ; 22,8)	14,0 / 39,7
Test de marche (m)	498,1 +/- 83,6	495,0 (432,0 ; 557,5)	0,7 / 5,4

5) Caractéristiques liées à la pathologie

a) Données générales

La mutation F508del était présente à l'état homozygote chez 41 patients (34,5%), et à l'état hétérozygote chez 44 patients (37%). 34 patients présentaient une mutation autre que deltaF508del (soit 28,5%) (**tableau 1**).

Une insuffisance pancréatique exocrine était retrouvée chez 80 patients (67,2%).

b) Données respiratoires

Le VEMS médian était à 76% (51,0 ; 91,0). 29 patients (24,4%) avaient un VEMS inférieur à 50% de la théorique.

La CVF médiane était à 90% (77,0 ; 106,0) (**tableau 5**).

Tableau 5: Résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires à V0

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
VEMS (L)	2,6 +/- 1,1	2,5 (1,7 ; 3,5)	0,7 / 5,4
VEMS (%)	73,8 +/- 25,3	76,0 (51,0 ; 91,0)	25,0 / 126,0
CVF (L)	3,7 +/- 1,2	3,7 (2,7 ; 4,5)	1,5 / 6,5
CVF (%)	89,8 +/- 20,8	90,0 (77,0 ; 106,0)	33,0 / 132,0

B) Analyse intermédiaire (V1)

Parmi les 119 patients évalués à V0 et V2, 38 (32%) bénéficiaient également d'une évaluation ostéodensitométrique intermédiaire à V1.

La prévalence de l'ostéoporose était de 18,9%. 37,9% des patients présentaient un statut osseux normal, et 43,2% une ostéopénie.

- Au rachis, la DMO moyenne était à 0,9496 +/- 0,1450 g/cm², le T-score moyen à -1,0 +/- 1,4.
- Au col fémoral, la DMO moyenne était à 0,7641 +/- 0,1521 g/cm², le T-score moyen à -1,3 +/- 1,0.

L'évaluation V1 à la hanche totale n'était pas réalisée en raison du faible nombre d'évaluations intermédiaires à ce site (**tableau 6**).

Tableau 6: Données ostéodensitométriques à V1

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
T-score rachis (DS)	-1,0 +/- 1,4	-0,8 (-1,8 ; -0,1)	-4,6 / 2,3
Z-score rachis (DS)	-0,8 +/- 1,4	-0,7 (-1,6 ; 0,1)	- 4,6 / 2,3
DMO rachis (g/cm²)	0,9496 +/- 0,1450	0,960 (0,866 ; 1,039)	0,526 / 1,272
T-score col (DS)	-1,3 +/- 1,0	-1,1 (-2,0 ; -0,6)	-3,5 / 1,2
Z-score col (DS)	-0,8 +/- 1,1	-0,5 (-1,5 ; -0,1)	-3,4 / 2,1
DMO col (g/cm²)	0,7641 +/- 0,1521	0,745 (0,650 ; 0,866)	0,472 / 1,118

C) À la fin du suivi (V2)

1) Caractéristiques biologiques

35 patients (29,4%) avaient une insuffisance en vitamine D (20-30 ng/mL), tandis que 37 patients (31%) étaient carencés (< 20 ng/mL) (**figure 9**).

21 patients (17,6%) présentaient une carence en vitamine A (< 1,06 µmol/L). 34 patients (28,6%) étaient carencés en vitamine E (< 16,3 µmol/L).

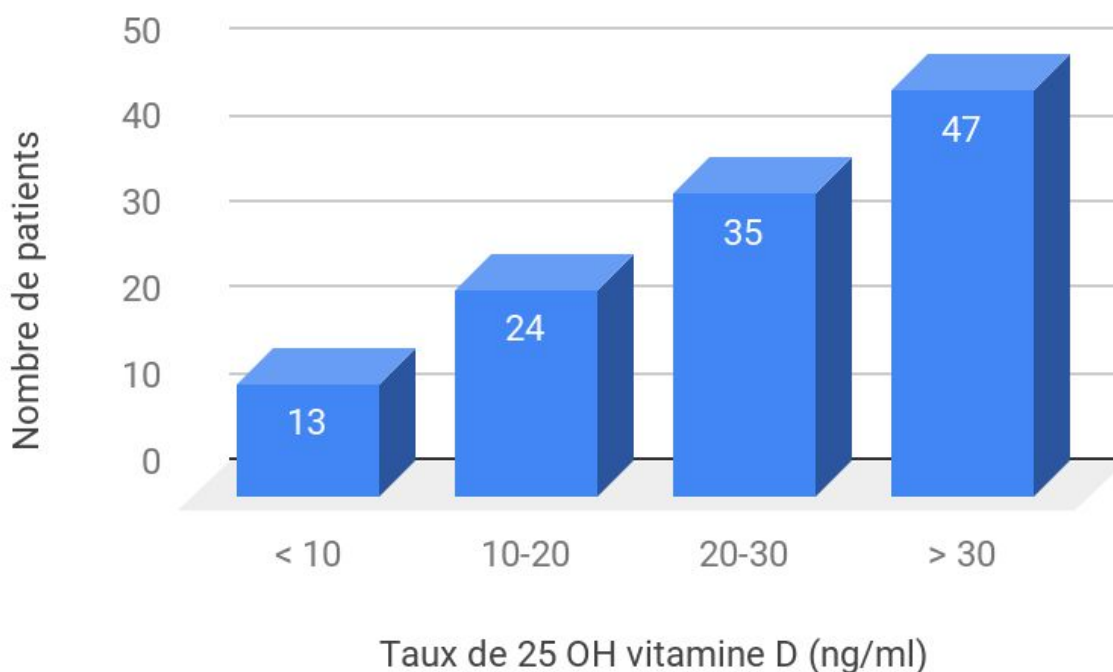
8 patients (6,7%) avaient une hypoalbuminémie (< 35 g/L). La préalbumine était basse (< 0,20 g/L) chez 27,7% des patients.

La CRP maximale était de 90 mg/L pour une CRP moyenne à 6,9 mg/L.

Tableau 7: Paramètres biologiques à V2

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
CRP (0-6 mg/l)	6,9 +/- 13,3	3,0 (0,0 ; 8,0)	0,0 / 90,0
Calcémie (85-105 mg/l)	94,4 +/- 3,5	95,0 (92,0 ; 97,0)	85,0 / 102,0
Phosphore (25-45 mg/l)	30,9 +/- 4,9	31,0 (28,0 ; 34,0)	16,0 / 42,0
Vitamine D (30-40 ng/ml)	26,2 +/- 11,4	27,0 (18,0 ; 33,0)	4,0 / 73,0
Phosphatases Alcalines (70-240 UI/L)	86,2 +/- 37,5	74,5 (64,0 ; 100,0)	35,0 / 256,0
TSH (0,4- 3,6 µUI/ml)	1,8 +/- 0,8	1,7 (1,2 ; 2,4)	0,3 / 4,5
Albumine (35-52 g/l)	42,4 +/- 4,2	43,0 (39,0 ; 46,0)	30,0 / 51,0
Préalbumine (0,2-0,4 g/l)	0,2 +/- 0,1	0,2 (0,2 ; 0,3)	0,1 / 0,4
Vitamine A (1,06- 3,26 µmol/l)	1,6 +/- 0,6	1,6 (1,2 ; 2,0)	0,2 / 3,2
Vitamine E (16,3-39,5 µmol/l)	22,7 +/- 9,3	22,7 (15,4 ; 29,7)	4,8 / 45,2

Figure 9: Répartition des taux de vitamine D à V2



2) Caractéristiques rhumatologiques

a) Données fracturaires

Elles étaient identiques à celles relevées à V0. Il n'y avait pas d'événement fracturaire notable durant le suivi.

b) Données densitométriques

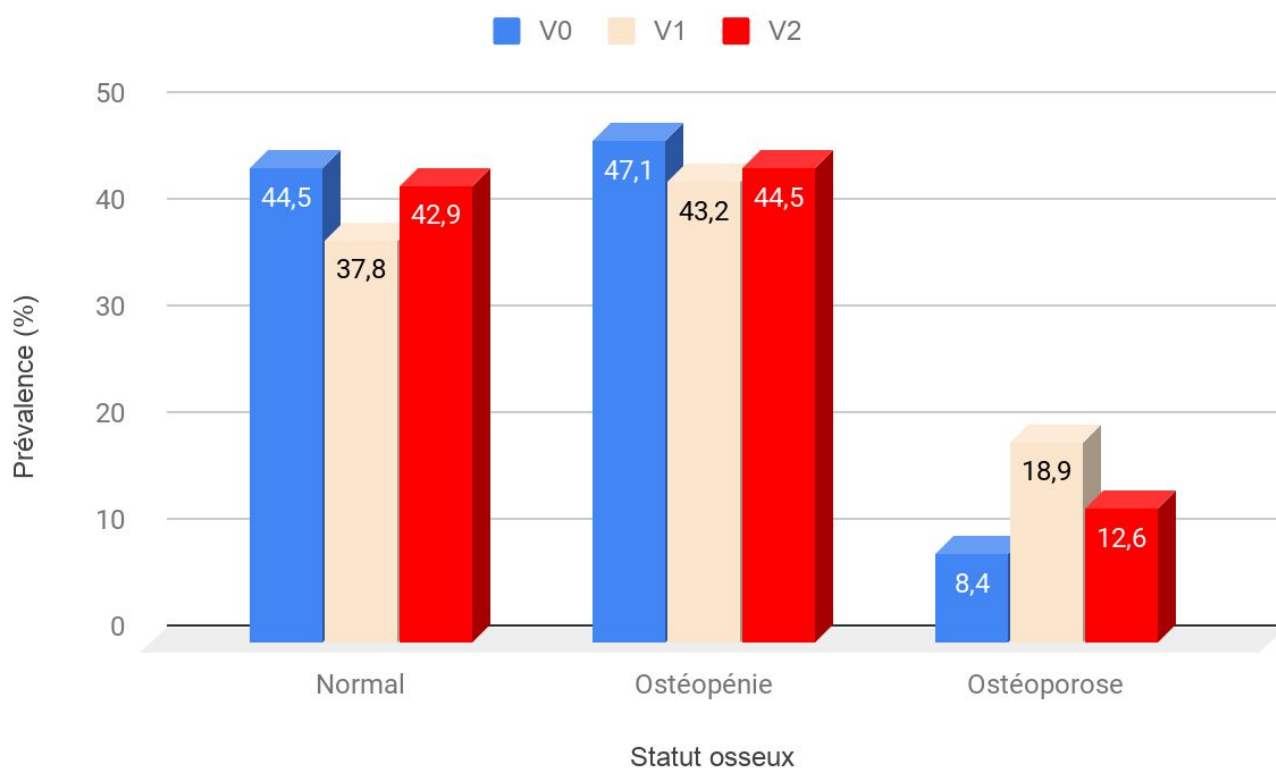
La prévalence de l'ostéoporose était de 12,6%. 42,9% des patients présentaient un statut osseux normal, et 44,5% une ostéopénie (**figure 10**).

- Au rachis, la DMO moyenne était à $0,9869 \pm 0,1432$ g/cm², le T-score moyen à $-0,7 \pm 1,3$.
- Au col fémoral, la DMO moyenne était à $0,8068 \pm 0,1563$ g/cm², le T-score moyen à $-1,0 \pm 1,1$.
- À la hanche totale, la DMO moyenne était à $0,9029 \pm 0,1479$ g/cm², le T-score moyen à $-0,6 \pm 1,0$ (**tableau 8**).

Tableau 8: Données ostéodensitométriques à V2

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
T-score rachis (DS)	-0,7 +/- 1,3	-0,6 (-1,5 ; 0,2)	-5,3 / 2,3
Z-score rachis (DS)	-0,5 +/- 1,3	-0,6 (-1,4 ; 0,4)	-5,3 / 2,3
DMO rachis (g/cm²)	0,9869 +/- 0,1432	1,000 (0,904 ; 1,076)	0,506 / 1,347
T-score col (DS)	-1,0 +/- 1,1	-1,0 (-1,7 ; -0,4)	-3,5 / 2,4
Z-score col (DS)	-0,6 +/- 1,0	-0,7 (-1,2 ; 0,0)	-3,5 / 2,0
DMO col (g/cm²)	0,8068 +/- 0,1563	0,795 (0,709 ; 0,895)	0,463 / 1,291
T-score hanche (DS)	-0,6 +/- 1,0	-0,7 (-1,2 ; 0,0)	-3,2 / 2
Z-score hanche (DS)	-0,4 +/- 1,0	-0,5 (-1 ; 0,3)	-3,2 / 2
DMO hanche (g/cm²)	0,9029 +/- 0,1479	0,887 (0,812 ; 1,000)	0,563 / 1,205

Figure 10: Prévalence des différents statuts osseux selon les étapes de suivi



3) Caractéristiques nutritionnelles

18 patients (15%) avaient une insuffisance pondérale (IMC < 19 kg/m²) (**figure 11**).

Figure 11: Statut pondéral à V2

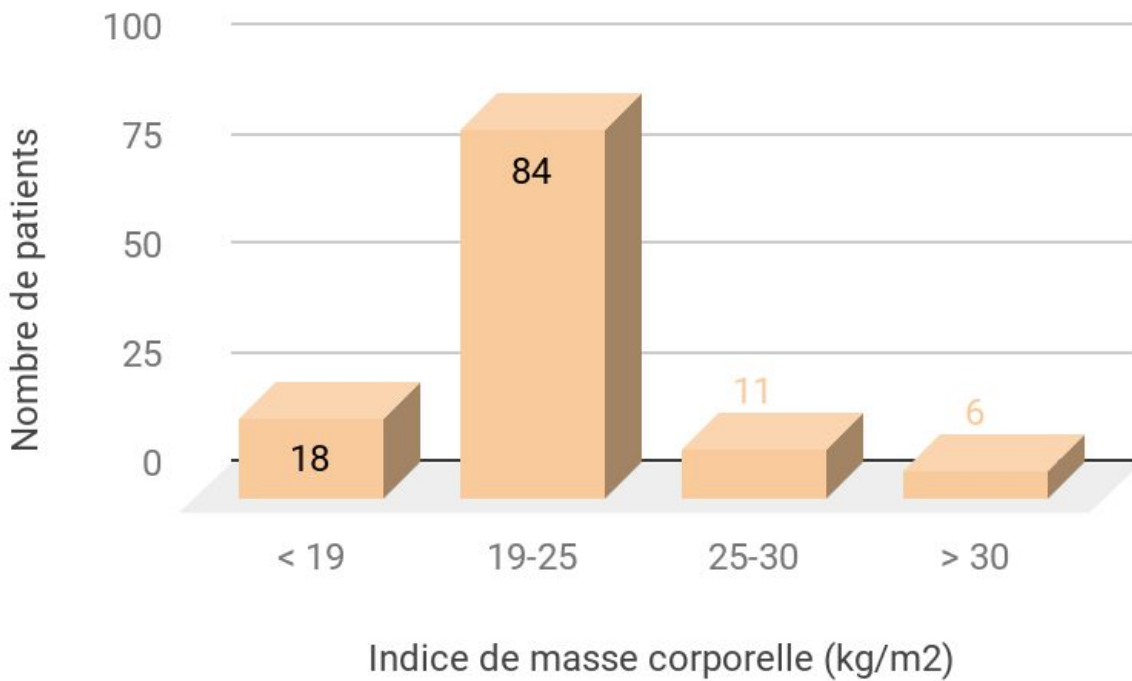


Tableau 9: Paramètres nutritionnels à V2

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
Handgrip droit (kg)	36,1 +/- 12,89	35,0 (27,0 ; 46,0)	5,0 / 66,0
Handgrip gauche (kg)	34,4 +/- 12,4	32,0 (25,0 ; 44,0)	5,0 / 61,0
IMC (kg/m²)	22,0 +/- 3,5	21,5 (19,7 ; 24,0)	15,9 / 37,2
Test de marche (m)	505,9 +/- 91,3	510,0 (450,0 ; 560,0)	150,0 / 770,0

4) Caractéristiques liées à la pathologie : données respiratoires

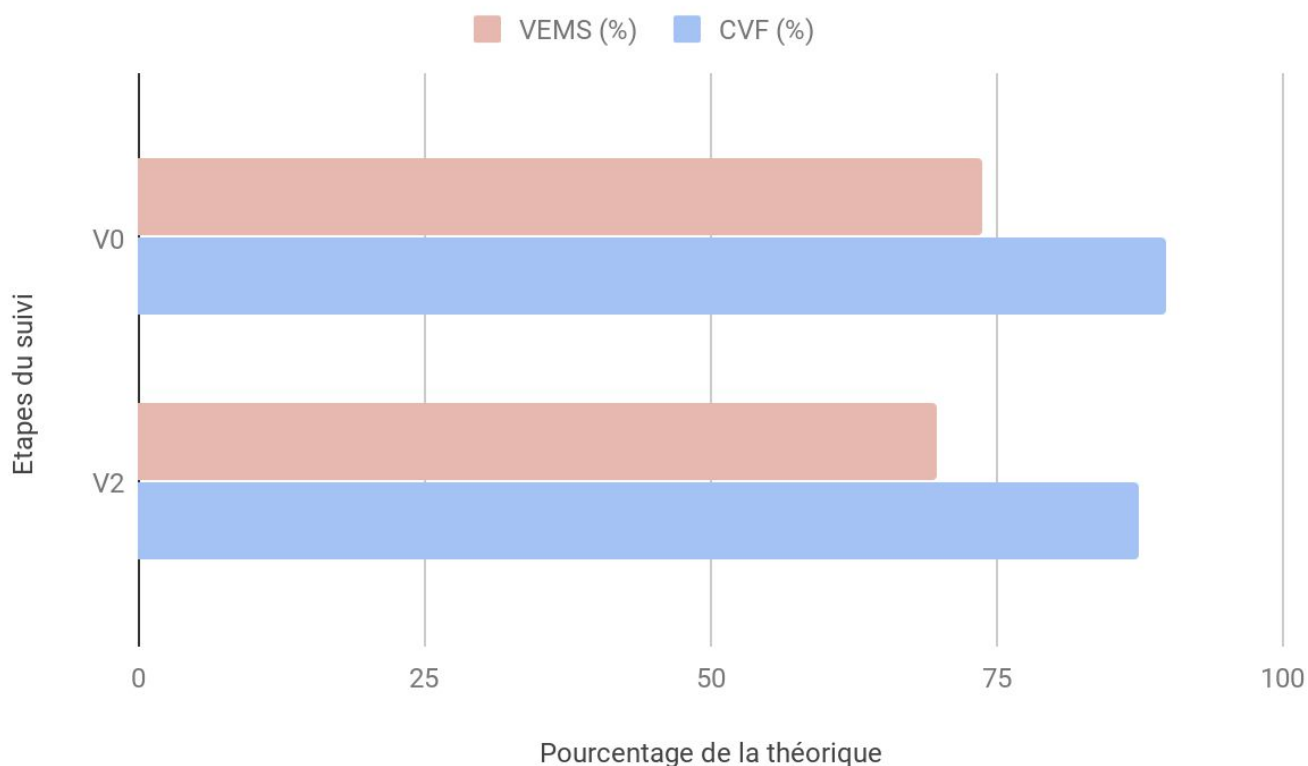
Le VEMS médian était à 69% (50,0 ; 91,0). 31 patients (26%) avaient un VEMS inférieur à 50% de la théorique.

La CVF médiane était à 88% (72,0 ; 104,0) (tableau 10).

Tableau 10: Résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires à V2

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
VEMS (L)	2,4 +/- 1,1	2,2 (1,5 ; 3,2)	0,5 / 5,4
VEMS (%)	69,8 +/- 26,1	69,0 (50,0 ; 91,0)	20,0 / 130,0
CVF (L)	3,6 +/- 1,3	3,6 (2,6 ; 4,6)	1,2 / 6,3
CVF (%)	87,5 +/- 21,5	88,0 (72,0 ; 104,0)	34,0 / 130,0

Figure 12: Évolution des paramètres respiratoires au cours du suivi.



D) Prise en charge thérapeutique

1) Traitement anti-ostéoporotique

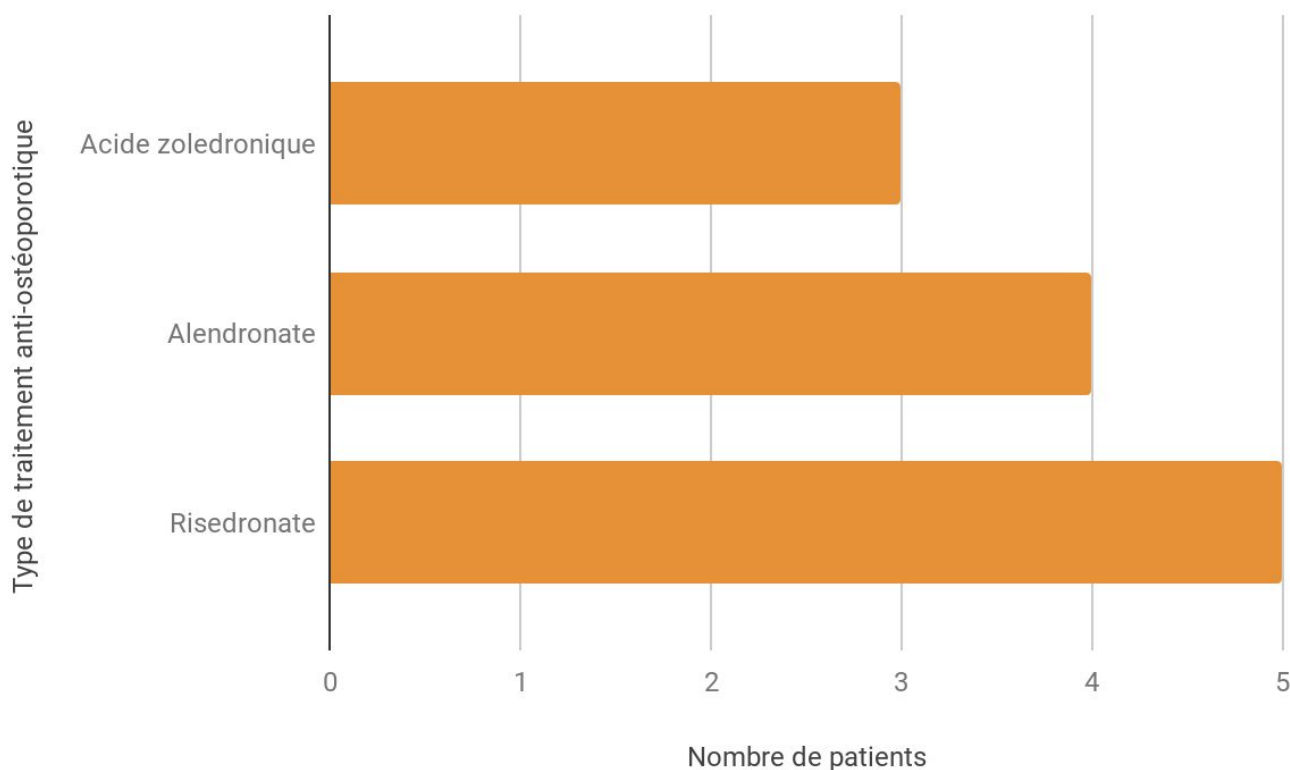
12 patients (soit 10,1%) étaient traités par un anti ostéoporotique.

L'instauration du traitement anti ostéoporotique se faisait de façon concomitante à l'évaluation V0.

Les lignes de traitement anti-ostéoporotique instaurées de façon concomitante à cette évaluation à l'inclusion comportaient exclusivement des biphosphonates.

3 patients (25%) étaient traités par biphosphonates IV, et 9 (75 %) par biphosphonates per os (figure 13).

Figure 13: Type de traitement anti ostéoporotique à l'inclusion

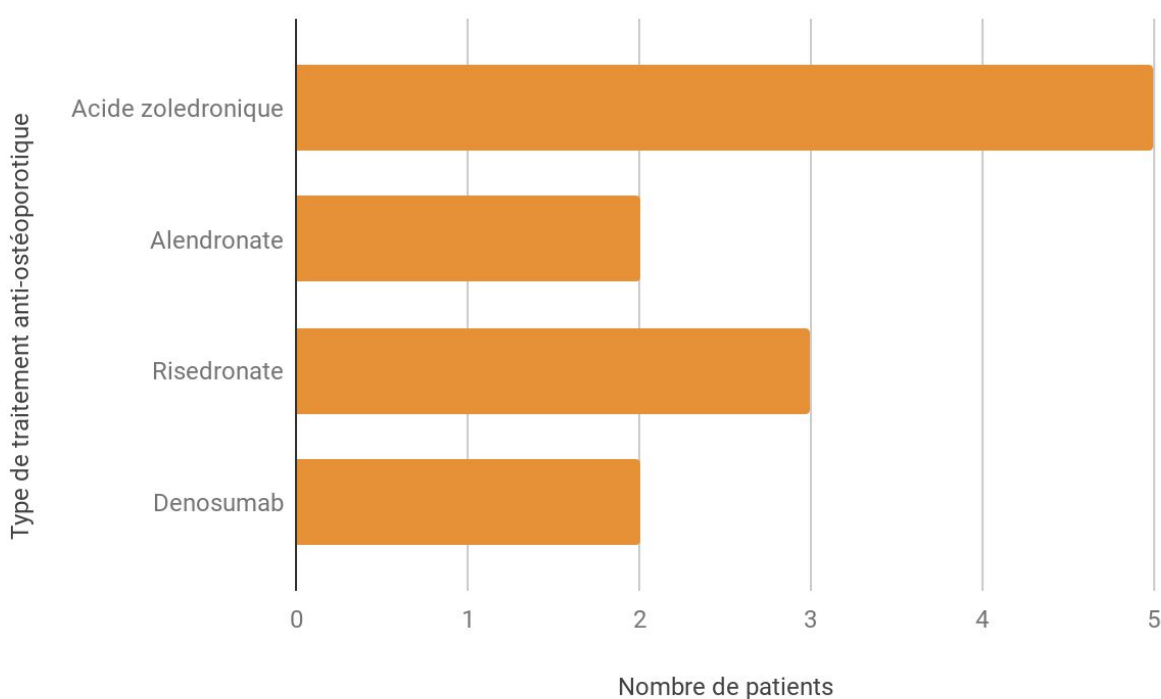


À l'évaluation V2, les 12 patients ayant bénéficié d'une instauration thérapeutique, étaient encore sous traitement. 10 patients étaient traités par biphosphonates, et 2 patients traités par denosumab (**figure 14**). Les patients traités par denosumab avaient tous deux bénéficié d'une cure de biphosphonates antérieure.

Au total, 4 patients (33%) bénéficiaient de plusieurs lignes de traitement anti ostéoporotique.

La durée moyenne de traitement était de 5,9 +/- 2,4 ans.

Figure 14: Type de traitement anti-ostéoporotique à V2



2) Traitement lumacaftor/ivacaftor

30 patients (soit 25,2%) étaient traités par lumacaftor/ivacaftor.

Chez les 30 patients traités par lumacaftor/ivacaftor, l'instauration du traitement se faisait après ou de façon concomitante à l'évaluation ostéodensitométrie de V0.

A V2, l'ensemble des patients était encore traité par lumacaftor/ivacaftor.

La durée moyenne de traitement était de 4 +/- 0,9 ans.

III) Évolution des paramètres au cours du suivi

A) Évolution de la DMO chez les patients atteints de mucoviscidose

Chez l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose dans cette étude, la DMO diminuait de façon significative au col fémoral entre V0 et V1, de 11% ($p= 0,001$), ainsi qu'entre V0 et V2, de 6% ($p< 0,001$) (**figure 15, tableau 11**).

La DMO à la hanche diminuait de façon significative entre V0 et V2 de 2% ($p< 0,001$).

La DMO au rachis augmentait de façon significative entre V0 et V2, de 2% ($p= 0,010$), mais pas entre V0 et V1 ($p= 0,35$).

Figure 15: Évolution de la DMO au cours du suivi

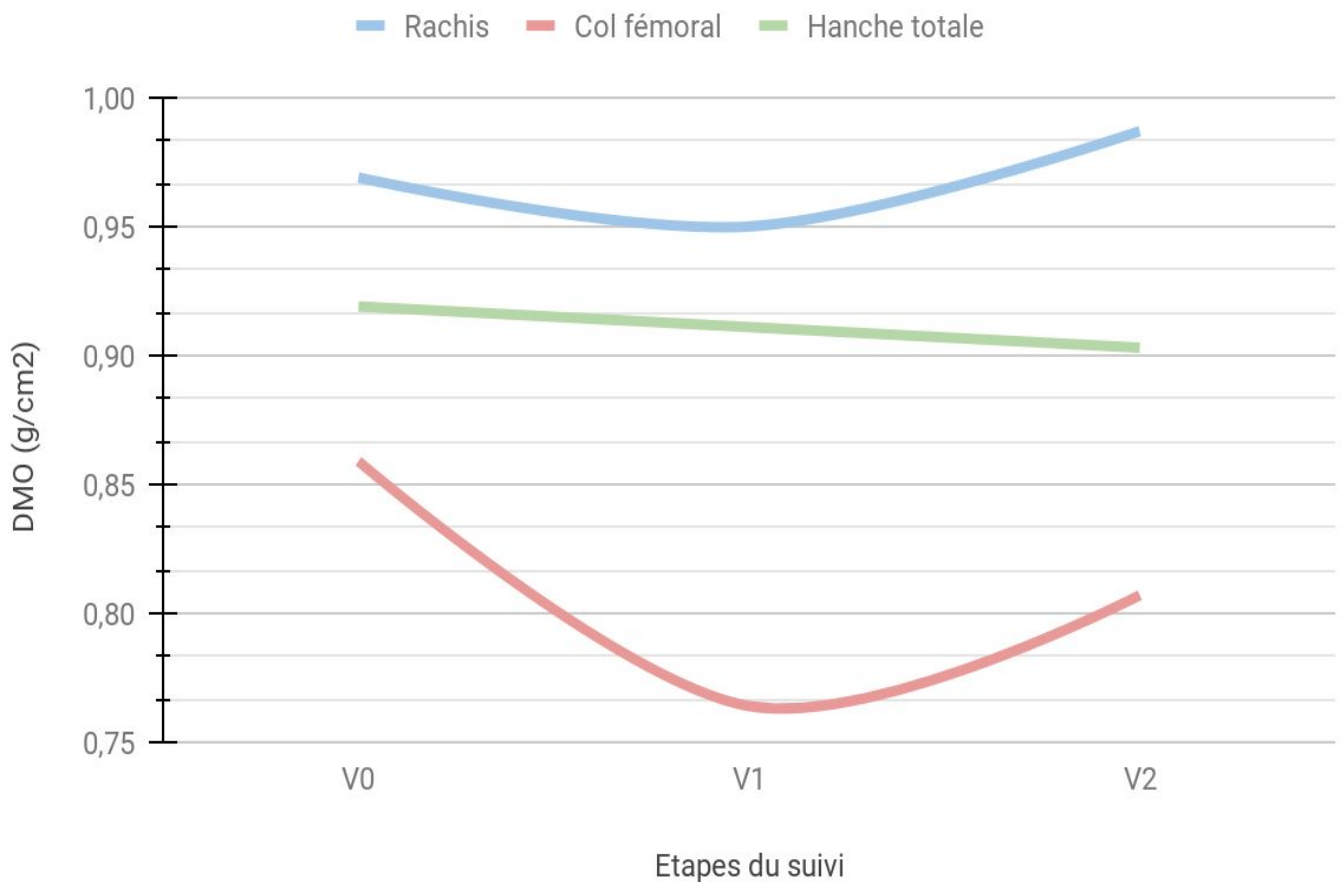


Tableau 11: Évolution des paramètres densitométriques chez les patients atteints de mucoviscidose

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	P-value
ΔDMO r V0_V1 (g/cm²)	-0,0194 +/- 0,07	0,01 (-0,03 ; 0,03)	0,35
ΔDMO c V0_V1 (g/cm²)	-0,0946 +/- 0,10	-0,05 (-0,13 ; -0,00)	0,001*
ΔT-score r V0_V1 (DS)	0,05 +/- 0,52	0,00 (-0,20 ; 0,30)	0,58
ΔT-score c V0_V1 (DS)	-0,22 +/- 0,56	-0,20 (-0,50 ; 0,10)	0,019*
ΔZ-score r V0_V1 (DS)	0,05 +/- 0,63	0,10 (-0,20 ; 0,40)	0,65
ΔZ-score c V0_V1 (DS)	-0,12 +/- 0,53	0,00 (-0,40 ; 0,20)	0,19
ΔDMO r V1_V2 (g/cm²)	0,0373 +/- 0,06	-0,01 (-0,04 ; 0,01)	0,37
ΔDMO c V1_V2 (g/cm²)	0,0427 +/- 0,08	-0,01 (-0,04 ; 0,02)	0,24
ΔT-score r V1_V2 (DS)	-0,04 +/- 0,42	-0,05 (-0,40 ; 0,20)	0,51
ΔT-score c V1_V2 (DS)	0,07 +/- 0,54	0,05 (-0,20 ; 0,30)	0,46
ΔZ-score r V1_V2 (DS)	-0,08 +/- 0,54	-0,10 (-0,20 ; 0,20)	0,64
ΔZ-score c V1_V2 (DS)	0,14 +/- 0,70	0,15 (-0,10 ; 0,40)	0,22
ΔDMO r V0_V2 (g/cm²)	0,0179 +/- 0,08	0,02 (-0,02 ; 0,05)	0,010*
ΔDMO c V0_V2 (g/cm²)	-0,0519 +/- 0,11	-0,04 (-0,10 ; 0,01)	<0,001*
ΔDMO h V0_V2 (g/cm²)	-0,0162 +/- 0,05	-0,04 (-0,07 ; -0,00)	<0,001*
ΔT-score r V0_V2 (DS)	0,03 +/- 0,55	0,10 (-0,30 ; 0,40)	0,54
ΔT-score c V0_V2 (DS)	-0,16 +/- 0,71	-0,10 (-0,50 ; 0,20)	0,019*
ΔT-score h V0_V2 (DS)	-0,29 +/- 0,38	-0,20 (-0,40 ; -0,10)	<0,001*
ΔZ-score r V0_V2 (DS)	0,04 +/- 0,59	0,10 (-0,20 ; 0,40)	0,42
ΔZ-score c V0_V2 (DS)	-0,05 +/- 0,68	0,00 (-0,40 ; 0,30)	0,40
ΔZ-score h V0_V2 (DS)	-0,18 +/- 0,23	-0,20 (-0,30 ; 0,00)	<0,001*

* correspondent à des résultats significatifs ($p < 0,05$)

B) Évolution du statut osseux

La proportion de patients ostéoporotiques augmente au cours du suivi (**figure 16**).

Sur 53 patients ostéopéniques à V2, 40 l'étaient déjà à V0.

Sur 15 patients ostéoporotiques à V2, 7 l'étaient déjà à V0 (**tableau 12**).

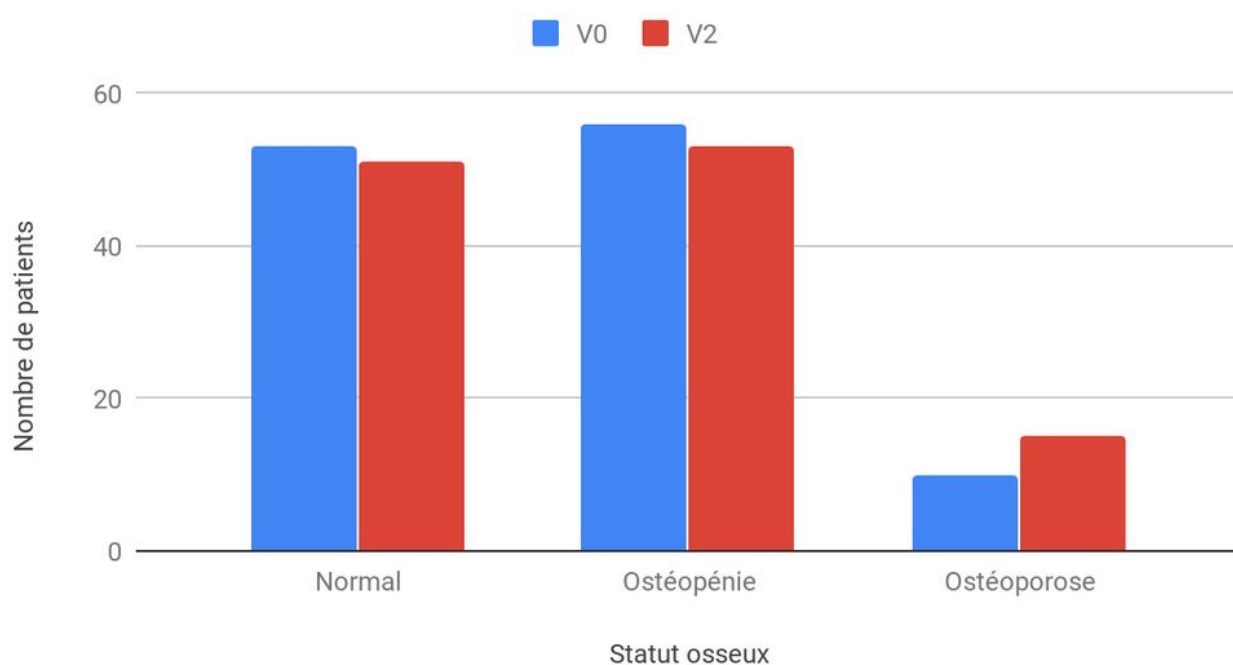
Il n'a pas été recensé d'évènement fracturaire notable au cours du suivi.

Tableau 12: Évolution du statut osseux

Statut osseux	Normal à V0	Ostéopénie à V0	Ostéoporose à V0	TOTAL
Normal à V2	42 (79,25)	9 (16,07)	0 (0,00)	51
Ostéopénie à V2	10 (18,87)	40 (71,43)	3 (30,00)	53
Ostéoporose à V2	1 (1,89)	7 (12,50)	7 (70,00)	15
TOTAL	53	56	10	119

* nombre de patients (pourcentage)

Figure 16: Évolution du statut osseux au cours du suivi



C) Évolution des autres paramètres

Concernant les paramètres respiratoires, le VEMS baissait de 0,18 +/- 0,47 litres et de 3,97 +/- 12,42% concernant la valeur en pourcentage de la théorique (**tableau 13**).

La CVF baissait de 0,15 +/- 0,55 litres et de 2,25 +/- 13,26% concernant la valeur en pourcentage de la théorique.

Pour les paramètres biologiques, il n'y avait pas de différence concernant le bilan phosphocalcique. La médiane de la vitamine D augmentait de 2 ng/mL (-5,00 ; 10,00).

Tableau 13: Évolution des paramètres biologiques au cours du suivi

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum / Maximum
ΔHandrip droit (kg)	3,06 +/- 6,75	2,00 (-1,00 ; 7,00)	-20,0 / 22,0
ΔHandrip gauche (kg)	3,37 +/- 7,84	3,00 (-1,00 ; 7,00)	-37,0 / 22,0
ΔIMC (kg/m²)	0,46 +/- 1,87	0,00 (-0,80 ; 1,60)	-3,50 / 8,10
ΔTest de marche (m)	5,15 +/- 79,01	0,00 (-47,5 ; 60,00)	-240 / 240
ΔVEMS (L)	-0,18 +/- 0,47	-0,17 (-0,43 ; 0,03)	-1,58 / 1,85
ΔVEMS (%)	-3,97 +/- 12,42	-3,00 (-13,00 ; 3,00)	-35,0 / 41,0
ΔCVF (L)	-0,15 +/- 0,55	-0,16 (-0,48 ; 0,16)	-1,80 / 2,11
ΔCVF (%)	-2,25 +/- 13,26	-1,00 (-10,0 ; 4,00)	-40,0 / 45,00
ΔCures Antibiotiques (n)	-0,90 +/- 1,90	0,00 (-2,00 ; 0,00)	-8,00 / 1,00
ΔCRP (mg/l)	-0,90 +/- 1,90	0,00 (-2,00 ; 0,00)	-8,00 / 1,00
ΔCalcémie (mg/l)	-0,26 +/- 3,65	0,00 (-3,00 ; 2,00)	-10,0 / 9,00
ΔPhosphorémie (mg/l)	-3,08 +/- 6,61	-3,00 (-6,00 ; 1,00)	-24,00 / 19,00
ΔVitamine D (ng/ml)	2,45 +/- 13,59	2,00 (-5,00 ; 10,00)	-35,00 / 42,00
ΔPAL (UI/l)	-33,7 +/- 60,25	-11,25 (-51,0 ; 4,00)	-261 / 88,00
ΔTSH (μUI/ml)	-0,24 +/- 1,11	-0,20 (-0,72 ; 0,44)	-4,83 / 2,64
ΔAlbuminémie (mg/l)	-1,18 +/- 4,11	-1,00 (-4,00 ; 1,00)	-12,00 / 10,00
ΔPré albuminémie (mg/l)	-0,01 +/- 0,06	-0,01 (-0,05 ; 0,01)	-0,16 / 0,27
ΔVitamine A (μmol/l)	-0,20 +/- 0,53	-0,14 (-0,48 ; 0,10)	-1,86 / 1,21
ΔVitamine E (μmol/l)	0,45 +/- 7,69	0,20 (-4,00 ; 4,40)	-18,8 / 39,30

IV) Recherche des facteurs associés (hors traitement) à la variation de la DMO

Les facteurs susceptibles d'expliquer la variabilité de la DMO au fil des années ont été recherchés, et ajustés sur les valeurs de la DMO initiale (V0).

Nous avons étudié les facteurs influençant la variation des données osseuses uniquement sur les paramètres de DMO évoluant de façon significative entre V0 et V2.

La variation des données osseuses avec les paramètres "antécédent personnel de fracture" et "corticothérapie orale" ne pouvait être étudiée, faute d'un nombre suffisant de patients.

A) Rachis

En analyse univariée, les facteurs associés à la variation de la DMO étaient la variation de l'IMC ($p= 0,036$) et de l'albumine ($p= 0,048$) (**tableau 14**).

En analyse multivariée, après avoir inclus tous les facteurs associés à la variation de la DMO au rachis en univarié au seuil de 20% (sexe, homozygotie et hétérozygotie F508del, insuffisance pancréatique exocrine, variation de l'IMC, du VEMS et de la CVF et litres, de la TSH, de l'albumine) dans un modèle pas à pas descendant, le sexe ($p= 0,027$) restait significativement associé.

Les hommes avaient effectivement une augmentation plus importante de la DMO au rachis à V2 par rapport à V0, que les femmes (estimate 29,4, SE 13,1) (**tableau 15**).

B) Col fémoral

En analyse univariée, les facteurs associés à la variation de la DMO étaient le diabète ($p= 0,031$) ainsi que la variation du VEMS ($p= 0,019$) et de la CVF ($p= 0,03$) en litres (**tableau 16**).

En analyse multivariée, après avoir inclus tous les facteurs associés à la variation de la DMO au col fémoral en univarié au seuil de 20% (sexe, homozygotie F508del, insuffisance pancréatique exocrine, diabète, tabagisme actif, variation du test de marche, du VEMS et de la CVF en litres, de la CVF en pourcentage, des phosphatases alcalines, de l'albumine et de la vitamine E), dans un modèle pas à pas descendant, le diabète ($p= 0,005$) et la variation de la CVF ($p= 0,022$) restaient significativement associés.

Les patients diabétiques avaient une diminution plus importante que les non diabétiques de la DMO au col fémoral à V2 par rapport à V0 (estimate -101,5, SE 35,1), et la chute de la CVF était significativement associée à la chute de la DMO (estimate 40,9, SE 17,6) (**tableau 17**).

C) Hanche totale

Il n'était pas retrouvé d'association significative entre la variation des valeurs ostéodensitométriques à la hanche totale et les autres paramètres généraux, respiratoires, nutritionnels, ou biologiques.

Tableau 14: Analyse univariée ajustée sur V0 des facteurs associés à l'évolution de la DMO au rachis au cours du suivi

Paramètres	Estimate (SE)	p-values*
Hommes vs Femmes	-25,57 (13,03)	0,052
Traitement		0,031
Traitement AO vs non traité	-61,83 (24,09)	0,012
Traitement LI vs non traité	1,73 (15,22)	0,910
Statut F508D		0,211
Homozygotie F508D vs absence F508D	28,20 (16,51)	0,090
Hétérozygotie F508D vs absence F508D	21,93 (16,26)	0,180
Insuffisance pancréatique exocrine	18,77 (13,93)	0,181
Diabète	-29,03 (22,65)	0,203
Cirrhose	9,24 (26,47)	0,728
Tabagisme actif	-21,39 (24,82)	0,391
Antécédent personnel FV	-40,93 (37,24)	NA
Antécédent personnel FNV	-29,87 (17,37)	NA
Traitement par corticothérapie orale	-4,19 (28,06)	NA
Traitement par corticothérapie inhalée	-6,11 (13,84)	0,659
ΔHandgrip droit	0,66 (1,03)	0,520
ΔHandgrip gauche	0,50 (0,88)	0,574
ΔIMC	7,34 (3,46)	0,036
ΔTest de marche	0,04 (0,09)	0,622
ΔVEMS (L)	19,75 (13,83)	0,156
ΔVEMS (%)	0,32 (0,53)	0,543
ΔCVF (L)	17,33 (11,83)	0,146
ΔCVF (%)	-0,10 (0,50)	0,840
ΔCalcémie	-0,89 (1,83)	0,627
ΔPhosphatases Alcalines	-0,04 (0,11)	0,689
ΔTSH	-8,27 (5,97)	0,170
ΔAlbuminémie	3,16 (1,58)	0,048
ΔPré Albuminémie	132,85 (113,98)	0,246
ΔVitamine A	1,62 (12,59)	0,898
ΔVitamine E	0,06 (0,86)	0,942
ΔCures Antibiotiques	-0,07 (6,97)	0,992

Paramètres	Estimate (SE)	p-values*
Δ CRP	-0,02 (0,06)	0,7825
Δ Phosphorémie	-1,19 (1,02)	0,245
Δ Vitamine D	-0,58 (0,48)	0,237

p-values ajustées sur la DMO rachis à baseline. NA correspond aux valeurs non analysables. Estimate exprimé en mg/cm²

Tableau 15: Analyse multivariée des facteurs associés à l'évolution de la DMO au rachis au cours du suivi

Paramètres	Estimate (SE)	p-values*
Hommes vs Femmes	29,4 (13,1)	0,027
Traitement		0,036
Traitement AO vs non traité	- 61,3 (23,8)	0,011
Traitement LI vs non traité	-3,4 (15,4)	0,820

p-values ajustées sur la DMO à baseline, obtenues après une sélection pas à pas descendante incluant tous les facteurs du tableau 14 associés au Δ DMO avec un seuil de 20%. Estimate exprimé en mg/cm²

Tableau 16: Analyse univariée ajustée sur V0 des facteurs associés à l'évolution de la DMO au col fémoral au cours du suivi

Paramètres	Estimate (SE)	p-values*
Hommes vs Femmes	-31,04 (20,19)	0,127
Traitement		0,141
Traitement AO vs non traité	-61,81 (35,13)	0,081
Traitement LI vs non traité	13,94 (22,10)	0,529
Statut F508D		0,361
Homozygotie F508D vs absence F508D	33,68 (24,38)	0,170
Hétérozygotie F508D vs absence F508D	10,53 (23,79)	0,659
Insuffisance pancréatique exocrine	27,12 (20,43)	0,187
Diabète	-73,48 (33,70)	0,031
Cirrhose	-17,96 (38,33)	0,640
Tabagisme actif	-57,46 (35,71)	0,110
Antécédent personnel FV	-86,43 (53,73)	NA
Antécédent personnel FNV	-29,06 (25,21)	NA
Traitement par corticothérapie orale	21,25 (44,01)	NA
Traitement par corticothérapie inhalée	7,48 (20,09)	0,711
Δ Handgrip droit	0,96 (1,43)	0,505
Δ Handgrip gauche	1,47 (1,23)	0,234
Δ IMC	5,75 (5,12)	0,264

ΔTest de marche	0,18 (0,12)	0,136
ΔVEMS (L)	47,32 (19,94)	0,019
ΔVEMS (%)	0,75 (0,82)	0,360
ΔCVF (L)	51,00 (16,90)	0,003
ΔCVF (%)	1,02 (0,76)	0,183
ΔCalcémie	-0,23 (2,65)	0,930
ΔPhosphatases Alcalines	-0,24 (0,16)	0,137
ΔTSH	5,12 (8,66)	0,555
ΔAlbuminémie	4,11 (2,30)	0,077
ΔPré Albuminémie	-80,35 (165,42)	0,628
ΔVitamine A	-5,48 (18,25)	0,764
ΔVitamine E	-2,23 (1,23)	0,076
ΔCures Antibiotiques	-0,23 (10,99)	0,983
ΔCRP	-0,01 (0,06)	0,742
ΔPhosphorémie	0,06 (1,47)	0,966
ΔVitamine D	0,18 (0,71)	0,804

p-values ajustées sur la DMO col fémoral à baseline. NA correspond aux valeurs non analysables. Estimate exprimé en mg/cm²

Tableau 17: Analyse multivariée des facteurs associés à l'évolution de la DMO au col fémoral au cours du suivi

Paramètres	Estimate (SE)	p-values*
Diabète	-101,5 (35,1)	0,005
ΔCVF	40,9 (17,6)	0,022

p-values ajustées sur la DMO à baseline, obtenues après une sélection pas à pas descendante incluant tous les facteurs du tableau 16 associés au ΔDMO avec un seuil de 20%. Estimate exprimé en mg/cm²

V) Impact de la prise d'un traitement sur la variation de la DMO

A) Analyse descriptive selon les étapes de suivi

1) Statut osseux

Dans le groupe absence de traitement, aucun patient n'était ostéoporotique à V0, et 6,5% l'étaient à V2 (**tableau 18, figure 17**).

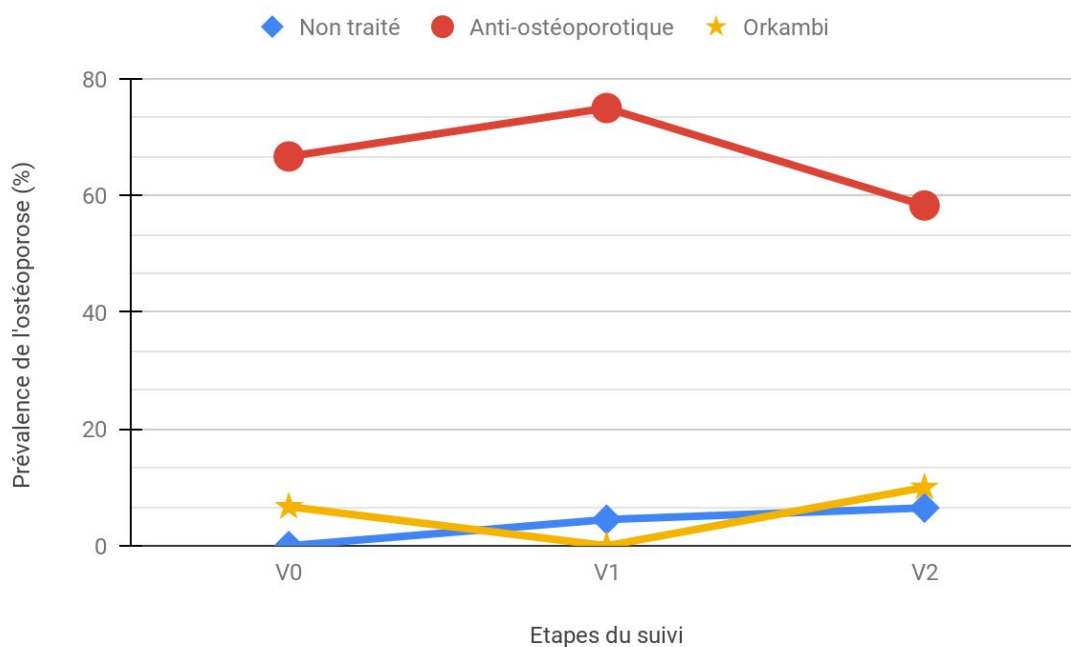
Dans le groupe traitement anti ostéoporotique, 66,7% des patients étaient ostéoporotiques à V0 au moment de l'instauration du traitement, contre 58,3% à la fin du suivi (V2) .

Dans le groupe lumacaftor/ivacaftor, 10% des patients étaient ostéoporotiques à V2, contre 6,7% à V0.

Tableau 18: Évolution du statut osseux selon les groupes de traitement

	Modalités	Absence de traitement	Anti-ostéoporotique	Lumacaftor/ivacaftor
Statut osseux V0, n (%)	Normal	40 (51,9)	2 (16,7)	11 (36,7)
	Ostéopénie	37 (48,1)	2 (16,7)	17 (56,7)
	Ostéoporose	0 (0,0)	8 (66,7)	2 (6,7)
Statut osseux V1, n (%)	Normal	10 (45,5)	0 (0,0)	4 (57,1)
	Ostéopénie	11 (50,0)	2 (25,0)	3 (42,9)
	Ostéoporose	1 (4,5)	6 (75,0)	0 (0,0)
Statut osseux V2, n (%)	Normal	37 (48,1)	1 (8,3)	13 (43,3)
	Ostéopénie	35 (45,5)	4 (33,3)	14 (46,7)
	Ostéoporose	5 (6,5)	7 (58,3)	3 (10,0)

Figure 17: Prévalence de l'ostéoporose au cours du temps selon les groupes de traitement



2) Évènements fracturaires

Le groupe "absence de traitement" comptait 16,9% de fractures à l'inclusion, dont 2,6% de fractures vertébrales, tandis que le groupe "anti ostéoporotique" comptait 66,7% de fractures au total, dont 16,7% de fractures vertébrales. Le groupe lumacaftor/ivacaftor ne comptait aucune fracture vertébrale, et 13,3% de fractures non vertébrales (**tableau 19**).

Il n'était pas constaté de nouvelles fractures au cours du suivi.

Tableau 19: Prévalence des fractures selon le type de traitement

	Modalités	Absence de traitement	Anti-ostéoporotique	Lumacaftor/ Ivacaftor
Fractures, n (%)	Absence	64 (83,1)	4 (33,3)	26 (86,7)
	Vertébrales	2 (2,6)	2 (16,7)	0 (0,0)
	Non vertébrales	11 (14,3)	6 (50,0)	4 (13,3)

3) Paramètres généraux

Dans le groupe “absence de traitement”, 48,1% des patients étaient de sexe masculin, et 51,9% de sexe féminin. Le statut pour la mutation F508del était variable.

Une faible proportion de patients (5,2%) était diabétique. Seuls 2 patients (2,6%) avaient bénéficié d'un traitement par corticothérapie orale.

Dans le groupe “traitement anti ostéoporotique”, 58,3% des patients étaient de sexe masculin, et 41,7% de sexe féminin. La mutation F508del était retrouvée à l'état hétérozygote chez 50% des patients.

25% des patients étaient diabétiques, et avaient bénéficié d'une corticothérapie orale.

Dans le groupe “lumacaftor/ivacaftor”, 73,3% des patients étaient de sexe masculin, et 26,7% de sexe féminin. Les patients présentaient tous la mutation F508del à l'état homozygote, comme l'indiquent les conditions de traitement. 6,7% des patients avaient été traités par corticothérapie orale (**tableau 20**).

Tableau 20: Paramètres généraux selon les groupes de patients

	Modalités	Absence de traitement	Anti-ostéoporotique	Lumacaftor/ivacaftor
Sexe, n (%)	Masculin	37 (48,1)	7 (58,3)	22 (73,3)
	Féminin	40 (51,9)	5 (41,7)	8 (26,7)
Statut F508D, n (%)	Pas de mutation	28 (36,4)	6 (50,0)	0 (0,0)
	Homozygote	11 (14,3)	0 (0,0)	30 (100,0)
	Hétérozygote	38 (49,4)	6 (50,0)	0 (0,0)
Insuffisance pancréatique exo, n (%)	Non	36 (46,8)	3 (25,0)	0 (0,0)
	Oui	41 (53,2)	9 (75,0)	30 (100,0)
Diabète, n (%)	Non	73 (94,8)	9 (75,0)	26 (86,7)
	Oui	4 (5,2)	3 (25,0)	4 (13,3)
Cirrhose, n (%)	Non	72 (93,5)	12 (100,0)	27 (90,0)
	Oui	5 (6,5)	0 (0,0)	3 (10,0)
Tabac actif, n (%)	Non	70 (90,9)	10 (83,3)	30 (100,0)
	Oui	7 (9,1)	2 (16,7)	0 (0,0)
Corticothérapie orale, n (%)	Non	75 (97,4)	9 (75,0)	28 (93,3)
	Oui	2 (2,6)	3 (25,0)	2 (6,7)
Corticothérapie inhalée, n (%)	Non	29 (37,7)	4 (33,3)	9 (30,0)
	Oui	48 (62,3)	8 (66,7)	21 (70,0)
Supplémentation vitamine D, n (%)	Non	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (6,7)
	Oui	75 (97,4)	12 (100,0)	28 (93,3)

B) Évolution de la DMO au cours du temps selon les groupes de traitement

Dans le groupe “absence de traitement”, la DMO augmentait au cours du suivi au rachis, de 0,0201 g/cm² (soit 2%), de façon non significative, et diminuait au col fémoral et à la hanche totale de façon significative ($p < 0,001$), respectivement de 0,0540 g/cm² (soit 6,5%), et 0,0395 g/cm² (soit 4%).

Dans le groupe “traitement anti ostéoporotique”, la DMO augmentait au rachis de 0,0103 g/cm² (soit 1,4%) de façon non significative, et diminuait au col fémoral de 0,0343 g/cm² (soit 3,4%) à la limite de la significativité ($p = 0,054$) ainsi qu'à la hanche totale de façon non significative de 0,0324 g/cm² (4,3%).

Dans le groupe “traitement lumacaftor/ivacaftor”, la DMO augmentait au rachis de façon significative ($p = 0,011$) de 0,0362 g/cm² (soit 3,7%), et diminuait au col fémoral de 0,0420 g/cm² (soit 4,9%) et à la hanche de 0,056 g/cm² (soit 5,5%) de façon non significative (**tableau 21**).

Tableau 21: Évolution de la DMO au cours du suivi selon les groupes de traitement

	Modalités	Absence de traitement	Traitement anti ostéoporotique	Lumacaftor/ Ivacaftor
ΔDMO rachis V2-V0 (g/cm²)	Moyenne +/- σ	0,0201 +/-0,08 $p = 0,083$	0,0103 +/-0,06 $p = 1,000$	0,0362 +/-0,07 $p = 0,011^*$
ΔDMO col V2-V0 col (g/cm²)	Moyenne +/- σ	-0,0540 +/-0,11 $p < 0,001^*$	-0,0343 +/-0,08 $p = 0,054$	-0,0420 +/-0,13 $p = 0,075$
ΔDMO hanche V2-V0 (g/cm²)	Moyenne +/- σ	-0,0395 +/-0,06 $p < 0,001^*$	-0,0324 +/-0,04 $p = 0,86$	-0,0560 +/-0,06 $p = 0,50$

*correspondent à des résultats significatifs ($p < 0,05$)

C) Recherche d'une association entre la prise d'un traitement et la variation de la DMO au cours du suivi

1) Rachis

a) Traitement anti-ostéoporotique

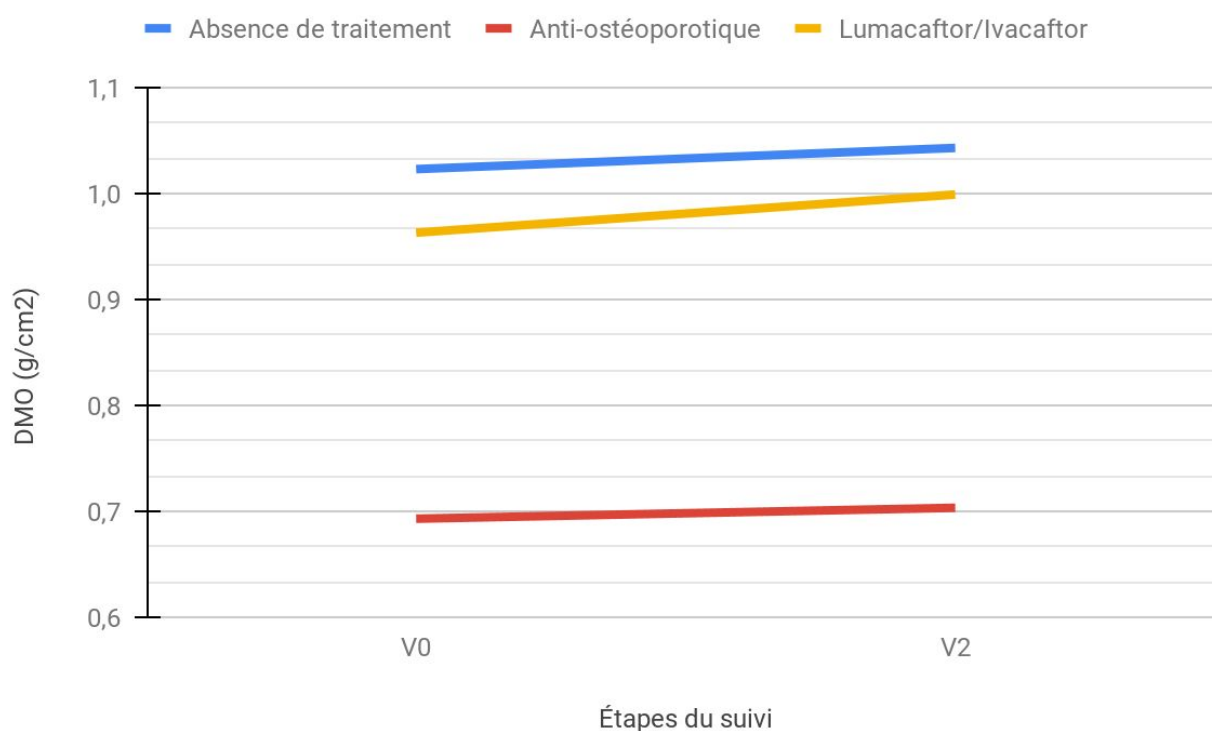
L'évolution de la DMO au rachis sous traitement anti ostéoporotique était significativement différente de celle sans traitement dans les analyses uni et multivariées ($p = 0,011$) (**tableaux 14 et 15**).

En effet, sous traitement anti ostéoporotique, la DMO au rachis variait de façon significativement moins importante (estimate -61,3, SE 23,8) que celle sans traitement.

b) Traitement par lumacaftor/ivacaftor

La prise d'un traitement par lumacaftor/ivafactor n'influençait pas de manière significative la variation de la DMO au rachis au cours du temps, en comparaison avec l'absence de traitement (**figure 18**).

Figure 18: Évolution de la DMO au rachis selon le type de traitement



2) Col fémoral

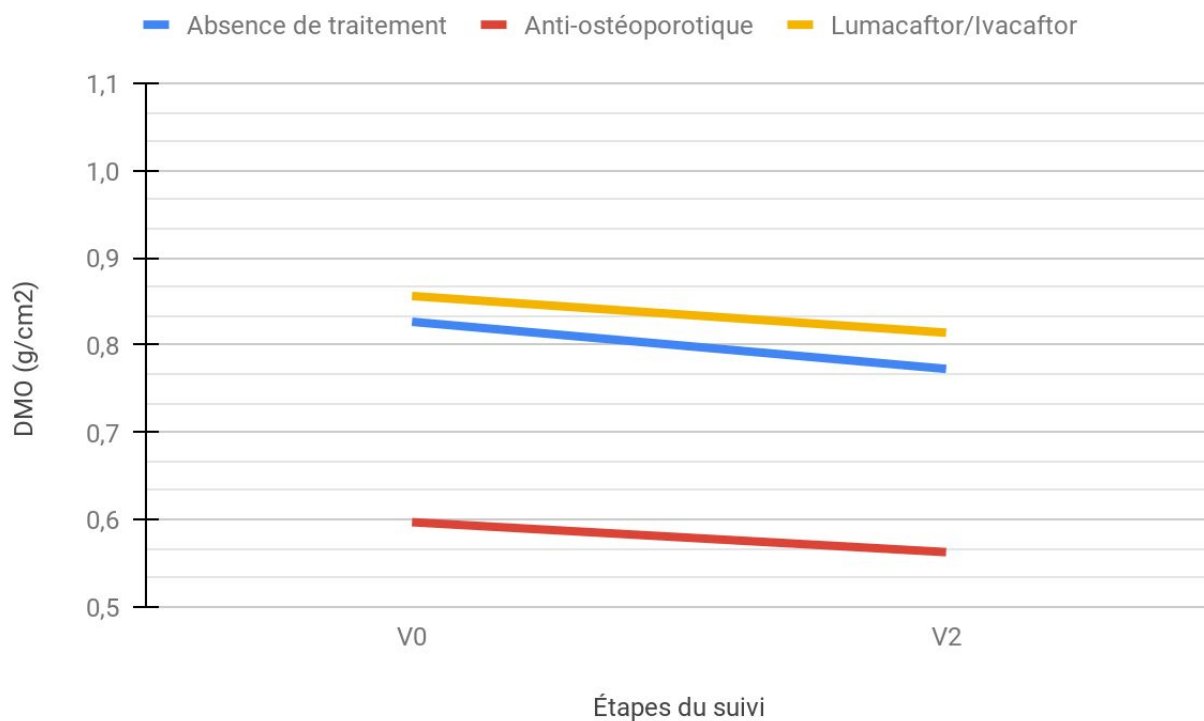
a) Traitement anti ostéoporotique

En comparaison avec l'absence de thérapeutique, il n'était pas retrouvé d'association entre la prise d'un traitement anti ostéoporotique et la variation de la DMO au col fémoral dans les analyses uni et multivariées. (**tableaux 16 et 17**).

b) Traitement lumacaftor/ivacaftor

En comparaison avec l'absence de thérapeutique, la prise d'un traitement par lumacaftor/ivafactor n'influençait pas de façon significative la variation de la DMO au col fémoral; les évolutions de DMO n'étaient pas significativement différentes (**figure 19**).

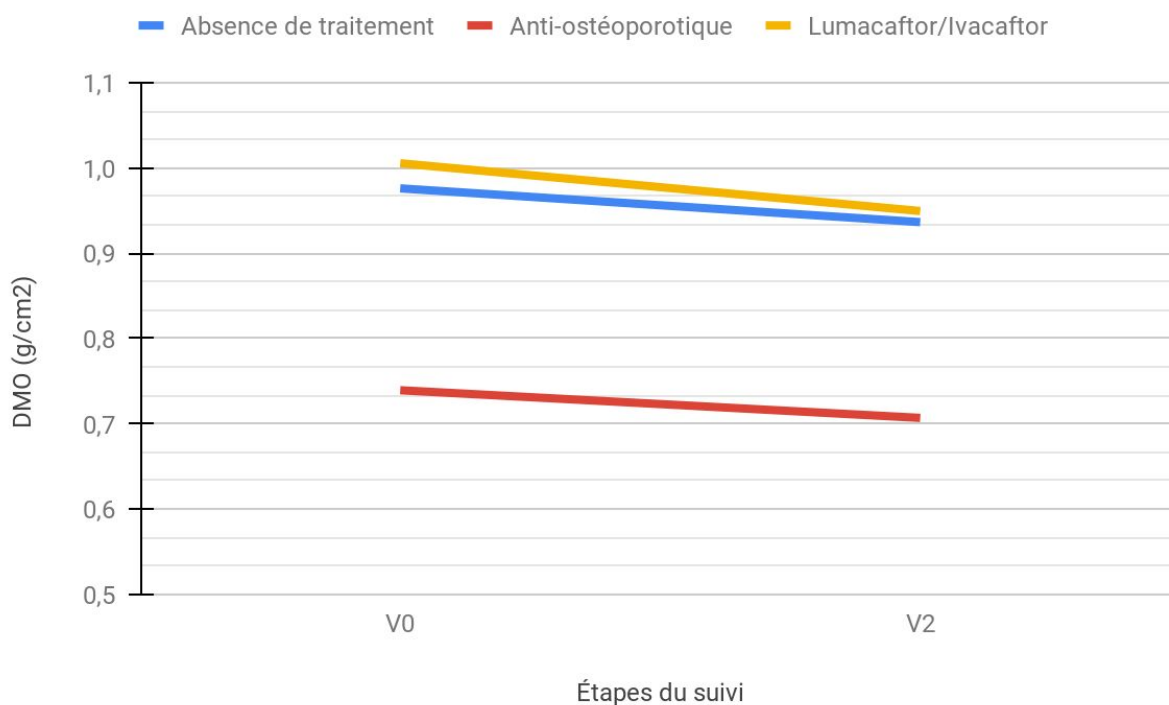
Figure 19: Évolution de la DMO au col fémoral selon le type de traitement



3) Hanche totale

La recherche d'une association entre la prise d'un traitement et la variation de la DMO à la hanche ne pouvait être réalisée du fait d'un effectif trop restreint (**figure 20**).

Figure 20: Évolution de la DMO à la hanche selon le type de traitement



DISCUSSION

I) Confrontation des résultats aux données de la littérature

A) Prévalence de l'ostéoporose

Dans notre étude, la prévalence de l'ostéoporose était de 8,4% à l'inclusion, et de 12,6% à la fin du suivi. La prévalence de l'ostéopénie était de 47,1% à l'inclusion, et 44,5% à la fin du suivi. Plus de la moitié des patients atteints de mucoviscidose avait donc un statut osseux anormal. Nous avons déjà étudié dans un travail antérieur la prévalence de l'ostéoporose dans une cohorte transversale de 55 patients âgés en moyenne de 31,9 +/- 12,2 ans, qui retrouvait une prévalence de l'ostéoporose de 20% (41).

Ce profil osseux était comparable avec la littérature. Dans une étude Galloise publiée en 2015 (42), la prévalence de l'ostéoporose était de 22% chez 254 adultes âgés de 28,8 +/- 9,4 ans. Une méta analyse publiée en 2010, recensant 12 études pour un total de 1055 patients d'âge moyen allant de 18,5 à 32 ans (médiane 28,2 ans) (19), retrouvait une prévalence poolée de l'ostéoporose à 23,5%, et de l'ostéopénie à 38%.

La prévalence de l'ostéoporose était donc plus faible dans notre étude, mais on remarquait une aggravation au cours du temps, et une prévalence de l'ostéopénie sensiblement plus importante que dans la méta analyse précédemment citée.

B) Évolution de la DMO au cours du suivi

Notre étude retrouvait une diminution de la DMO au cours du suivi (V0 à V2) au col fémoral de 6% ($p < 0,001$) et à la hanche totale de 2% ($p < 0,001$), confirmant le concept de fragilisation osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose. 59% des patients sont effectivement ostéopéniques ou ostéoporotiques à la fin du suivi, et ce malgré un âge relativement jeune.

L'évolution du statut osseux était similaire dans la littérature (20,22,42,43).

Une étude réalisée à Manchester retrouvait une diminution de la DMO sur une année de suivi respectivement de 1,9% et 1,5% au col fémoral et à la hanche totale chez 114 adultes atteints de mucoviscidose âgés en moyenne de 25,1 +/- 6,9 ans (43).

Une étude rétrospective longitudinale réalisée à Londres (44) chez 100 enfants de 12 ans d'âge moyen retrouvait au cours d'un suivi prolongé de 10 ans une chute du T-score au rachis, variant de -0,51 à l'inclusion, à -0,56 à la fin du suivi.

Une étude longitudinale américaine publiée en 1998 (45), s'intéressant au suivi de la DMO sur 1 an et demi dans une population de 41 patients (adultes et enfants, âgés entre 9 et 50 ans) évoquait une diminution significative du Z-score au rachis (-0,4, $p < 0,05$) et au corps entier (-0,5, $p < 0,0005$) au cours du suivi.

Les paramètres ostéodensitométriques au rachis s'amélioraient au cours du suivi de 2% ($p = 0,010$) dans notre étude sur l'ensemble du suivi, ceci pouvant s'expliquer par la présence de remaniements dégénératifs fréquents avec l'âge, surestimant ainsi les résultats densitométriques. Les valeurs sont donc d'interprétation difficile au rachis. Cette augmentation n'était pas retrouvée dans la littérature, néanmoins la plupart des études s'intéressaient au retentissement au rachis en terme de T et Z-score, et non en valeurs brutes de densité minérale osseuse.

A notre connaissance, dans la littérature, aucune étude s'intéressant au retentissement osseux de la mucoviscidose chez les adultes ne bénéficiait d'un suivi aussi important que notre analyse.

Cette DMO basse est de cause plurifactorielle. Elle s'explique par un défaut d'acquisition du pic de masse osseuse pendant l'adolescence, mais également par des facteurs extra-rhumatologiques comme l'altération de la fonction respiratoire et la répétition des épisodes infectieux, qui sont associés à une authentique diminution de la DMO dans les études longitudinales (19).

C) Facteurs influençant la variation de la DMO

Nous avons étudié l'impact de certains facteurs sur l'évolution de la densité minérale osseuse.

1) Paramètres respiratoires

Nous avons en effet retrouvé dans notre étude une corrélation entre la chute de la DMO au col fémoral, avec la sévérité de l'atteinte pulmonaire exprimée par les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires, notamment la variation de la CVF dans les analyses uni et multivariées ($p= 0,022$) et du VEMS dans les analyses univariées ($p= 0,019$). Ces paramètres robustes sont des facteurs pronostiques importants dans l'évolution et la sévérité de l'atteinte de la mucoviscidose.

Cette corrélation positive entre la sévérité de l'atteinte respiratoire, et l'importance de la maladie osseuse, a été décrite dans plusieurs travaux (46,47).

Une étude réalisée à Londres en 2016 analysant de façon rétrospective 289 enfants atteints de mucoviscidose a effectivement retrouvé que chez les 103 enfants ayant bénéficié d'au moins une DMO, la diminution de ce paramètre au rachis était significativement associée à un VEMS plus bas ($p= 0,010$) (44).

Dans une étude descriptive transversale réalisée au CHU de Lille chez 55 patients suivis pour une mucoviscidose (41), 51,9% des patients avaient un VEMS $< 50\%$, et le VEMS, exprimé en pourcentage de la théorique, était significativement corrélé aux résultats de la densitométrie osseuse à tous les sites ($p= 0,01$).

2) Paramètres nutritionnels

Notre étude montrait une association significative entre la présence d'un diabète, et la diminution de la DMO au col fémoral ($p= 0,005$), or le diabète est un paramètre prédictif de survie chez les patients atteints de mucoviscidose (48).

L'augmentation de l'espérance de vie chez les patients atteints de mucoviscidose a effectivement vu émerger des co-morbidités endocrinologiques chez ces patients, comme

l'hypothyroïdie, l'hypogonadisme, et surtout l'insuffisance pancréatique endocrine. Le diabète est la comorbidité la plus fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose.

La présence d'un diabète est associée chez ces patients à une moins bonne fonction pulmonaire, une croissance plus pauvre, un statut nutritionnel plus défavorable, et même une diminution de la survie (49,50).

Par ailleurs, les analyses univariées retrouvaient un lien entre la pauvreté du statut nutritionnel (notamment l'albumine dans nos résultats) et la variation de la DMO au rachis et au col fémoral. En effet, la dénutrition protéino calorique, les apports insuffisants, aggravés par l'augmentation des besoins caloriques secondaires à l'inflammation, s'accompagnent d'une diminution de synthèse des facteurs de croissance essentiels à la croissance osseuse (51).

L'évaluation pneumologique et l'amélioration des paramètres nutritionnels est donc un point central dans le traitement de la mucoviscidose, et dans le développement d'une meilleure santé osseuse.

L'insuffisance en vitamine D, favorisée par la malabsorption, peut également participer à la diminution de la masse osseuse. Dans notre étude, 32 patients (26,8%) avaient une insuffisance en vitamine D (20-30 ng/mL), tandis que 52 patients (43,6%) étaient carencés (< 20 ng/mL).

Cette hypovitaminose D est de cause plurifactorielle, expliquée notamment par un déficit de synthèse du à une moindre exposition (hospitalisations répétées, activité physique externe limitée), une insuffisance pancréatique exocrine avec une diminution de l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles, une baisse de la 25-hydroxylation et des protéines porteuses de la vitamine D.

Nous n'avons néanmoins pas retrouvé de corrélation entre la variation de la densité minérale osseuse et les taux de 25-OH vitamine D, tout comme l'étude de Hall et al (26).

L'insuffisance pancréatique exocrine, en association avec un hypercatabolisme secondaire aux infections pulmonaires chroniques, entraîne une dénutrition et un IMC bas.

L'IMC moyen de nos patients était de 21,5 kg/m² à l'inclusion. 22 patients (18,5%) avaient une

insuffisance pondérale (IMC < 19 kg/m²). Ce paramètre clinique influençait la variation de la DMO au rachis en analyse univariée (p= 0,036). Nous avons rapporté des résultats similaires dans l'étude transversale réalisée au CHU de Lille sur 55 patients avec une corrélation de la DMO lombaire, au col fémoral et à la hanche totale avec l'IMC (41).

3) La corticothérapie

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de corrélation entre l'évolution de la densitométrie osseuse et la prise de glucocorticoïdes oraux. Nous avons toutefois un taux très faible de patients sous corticothérapie puisque seulement 7 patients (5,9%) recevaient une corticothérapie orale, et la dose moyenne était de 9,1 mg/jour.

Dans l'étude de Conway et al (36), portant sur 114 patients, la prévalence de l'ostéoporose était plus importante dans le groupe de patients traités par corticoïdes (26 versus 7%).

Dans cette étude, l'analyse en régression multiple montrait que la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la corticothérapie étaient prédictives de la DMO. Les corticoïdes parfois employés pour améliorer les paramètres respiratoires amplifient la perte osseuse en augmentant la résorption osseuse et en ralentissant l'ostéof ormation. La corticothérapie, en association avec l'atteinte respiratoire, favorise la perte osseuse chez ces patients.

4) Statut mutationnel F508del

La mutation F508del était présente à l'état homozygote chez 41 patients (34,5%), et à l'état hétérozygote chez 44 patients (37%). Le statut hétérozygote ou homozygote n'influe pas sur la variation de la densité minérale osseuse dans notre étude, tout comme dans l'étude de Haworth (52) et de Yeste (53).

Cependant, dans l'étude de King et al (31), cette mutation était un facteur prédictif indépendant d'une baisse de la DMO au col fémoral et au rachis. Il s'agit à notre connaissance de la seule étude décrivant une association significative entre la mutation F508del et la variation de la DMO.

5) Inflammation chronique et surinfections pulmonaires

Plusieurs études font état d'une surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11) lors des périodes d'exacerbations infectieuses pulmonaires stimulant la résorption osseuse (54). Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé dans notre étude, comme dans celle de Buntain (55), de lien entre les paramètres inflammatoires biologiques et la variation de la densité minérale osseuse.

D) Atteinte fracturaire et importance du dépistage

Il n'a pas été décelé de nouveaux événements fracturaires au cours du suivi, sous réserve de l'absence de double relecture des radiographies, et de la présence de fractures asymptomatiques.

Cependant, on recensait 21% d'antécédents fracturaires dans la population globale.

14 patients (11,7%) avaient un antécédent fracturaire d'allure ostéoporotique. La fracture la plus fréquente était celle du poignet (33,3%).

Dans la population traitée par anti ostéoporotique, on recensait 66,7% de fractures, dont 16,7% de fractures vertébrales.

Ces résultats sont en corrélation avec ceux de la littérature; la méta analyse de 2010 (19) recensait un total de 33,7% de fractures, dont 14% de fractures vertébrales.

Dans l'étude transversale réalisée au CHU de Lille entre 2006 et 2008 (41), aucune corrélation n'était décrite entre la survenue d'évènements fracturaires et les résultats densitométriques, en concordance avec les résultats d'une étude anglaise analysant les évènements fracturaires et la DMO chez 151 adultes atteints de mucoviscidose (52).

Néanmoins, considérant la prévalence importante de fractures dans cette population, le dépistage de l'atteinte osseuse n'est pas à négliger. Les recommandations de la fondation de la mucoviscidose (56) préconisent une évaluation de la DMO initiale à l'âge de 18 ans ou à 8 ans s'il existe des facteurs de risque significatifs, alors que les consensus européen et français

(21,57) s'accordent pour une évaluation initiale sans distinction à partir de 8 ou 10 ans (**annexe figure 25**).

L'évaluation du risque fracturaire doit prendre en compte la recherche des antécédents de fracture, des facteurs cliniques, et la mesure de la DMO, avec des indications spécifiques d'intervention pharmacologique en fonction de l'âge (**annexe figures 26 et 27**).

La prise en charge des complications osseuses de la mucoviscidose doit donc être globale, prenant en compte les paramètres nutritionnels, respiratoires, et biologiques.

E) Influence du traitement

Notre étude retrouvait dans le groupe "traitement anti ostéoporotique" un effectif important de patients ostéoporotiques (66% à V0) et/ou aux antécédents fracturaires (16,7% de fractures vertébrales). Les patients justifiant d'une intervention thérapeutique sont effectivement ceux dont la DMO est souvent la plus sévère.

Dans le groupe "traitement anti ostéoporotique", la DMO au rachis augmentait significativement moins au cours du temps par rapport au groupe "non traité" dans l'analyse multivariée.

L'augmentation de la DMO dans la population globale pouvant être, au moins en partie, expliquée par les remaniements dégénératifs, bien que notre moyenne d'âge de population soit faible, l'impact du traitement anti ostéoporotique à ce site reste d'interprétation difficile.

Toutefois, aucune association significative n'était recensée dans les analyses multivariées aux autres sites.

En outre, aucune association significative n'était retrouvée entre la prise d'un traitement modulateur du CFTR par lumacaftor/ivacaftor, et la variation des paramètres osseux au cours du temps.

Bien que différentes thérapeutiques soient disponibles pour traiter l'ostéoporose, seuls les biphosphonates ont été étudiés de façon précise chez les patients atteints de mucoviscidose.

Une méta analyse a retenu six études randomisées chez des patients non transplantés.

Chez les patients traités par biphosphonates (oraux et/ou intraveineux), la DMO augmentait de

façon significative au rachis lombaire et au col fémoral à 6, 12 et 24 mois, sans réduction significative sur le nombre de fractures, ni bénéfiques sur la survie. Des effets secondaires étaient rapportés comme des symptômes pseudo grippaux, une oesophagite, une hypocalcémie, ou la majoration d'une insuffisance rénale.

En l'absence d'autre option thérapeutique rapportée actuellement dans la littérature, les biphosphonates demeurent le traitement de référence de la perte osseuse au cours de la mucoviscidose (58).

II) Intérêts et limites de notre étude

A) Intérêts

Un grand nombre de patients était inclus dans notre étude. Par ailleurs, alors que la plupart des études recherchant une association entre la mucoviscidose et la fragilité osseuse sont transversales, le caractère longitudinal de notre recherche permettait de s'intéresser au profil évolutif du retentissement osseux, avec un suivi s'étendant en moyenne sur 7 ans. Notre étude vient en complément de celle réalisée en 2006 (41). Cette étude transversale s'intéressait notamment aux facteurs associés à une ostéoporose, parmi lesquels le statut respiratoire (VEMS exprimé en litres) et nutritionnel (IMC). Nous souhaitons de notre côté insister sur le caractère évolutif de la DMO sur notre suivi prolongé, ce pourquoi nous avons préféré ajuster les facteurs associés à la variation de DMO aux valeurs obtenues à baseline, afin de mettre en avant les paramètres associés à l'évolution, en s'affranchissant ainsi de facteurs associés à une DMO déjà plus faible à l'inclusion. De nombreux facteurs étaient recherchés (démographiques, biologiques, nutritionnels, respiratoires), permettant ainsi de réaliser un état des lieux de la santé globale des patients atteints de mucoviscidose au CRCM de Lille.

Par ailleurs, à notre connaissance, notre étude est la première recherchant une association entre la prise du traitement par lumacaftor/ivacaftor et la variation des paramètres ostéodensitométriques.

B) Limites

Nous avons utilisé la définition de l'ostéoporose de la World Health Organization, basée sur le T-score, la plus répandue dans la littérature, cependant ce paramètre n'est pas le plus approprié chez les plus jeunes patients. Cette limite est pondérée par l'âge extrêmement variable des patients de cette cohorte, l'exclusion des patients mineurs, et la longueur du suivi. Par ailleurs, il est plus difficile de déterminer un Z-score qu'un T-score, puisqu'il faut disposer de sujets sains pour chaque catégorie d'âge, et qu'il n'est applicable que chez les patients de corpulence "normale", ce qui aurait pu entraîner des diagnostics par excès dans notre étude.

Malgré le nombre important de patients dans notre étude, le caractère longitudinal implique un biais de recrutement dont nous ne pouvions nous affranchir ; les patients inclus ayant nécessairement bénéficié d'au moins 2 évaluations densitométriques.

Notre faible nombre de patients dans le groupe traitement anti ostéoporotique, pourrait expliquer l'absence de corrélation significative pour le col fémoral et la hanche.

Il en est de même pour le traitement par lumafactor/ivafactor, les effectifs étaient faibles, en lien avec la récente autorisation de mise sur le marché du traitement (2015), imposant un recul moins important pour ces patients, le suivi évolutif étant au maximum de 5 ans.

Compte tenu de nos premiers résultats, il semble toutefois pertinent d'envisager une étude sur l'impact du traitement dans la mucoviscidose, en comparant les groupes "anti ostéoporotique", "lumafactor/ivacaftor", "absence de traitement", et en insistant notamment sur les facteurs associés à la prescription de chaque thérapeutique, en présence d'effectifs plus conséquents et d'un meilleur recul.

Par ailleurs, nous avons exclu de notre recherche les patients traités à la fois par traitement anti ostéoporotique et par modulateur de CFTR, afin d'évaluer spécifiquement le retentissement

de chaque traitement sur la variation des paramètres osseux. Cependant, étant donné leurs différents modes d'action, il pourrait être intéressant d'évaluer en présence d'effectifs plus conséquents l'effet combiné de ces traitements sur le métabolisme osseux.

III) Perspectives thérapeutiques

Étant donné les récentes découvertes sur l'expression du CFTR dans les ostéoblastes et ostéoclastes humains (59,60), les modulateurs du CFTR pourraient avoir un impact non seulement sur la fonction pulmonaire, mais également sur la maladie osseuse, et ainsi jouer un rôle prometteur chez ces patients.

Des études (61,62) suggèrent en effet que la restauration de CFTR pourrait améliorer la formation, la masse et la microarchitecture osseuse. En effet, plusieurs études ont montré que la perte de la protéine CFTR fonctionnelle est associée à une majoration de l'inflammation pulmonaire chronique, qui aggrave le métabolisme osseux (63).

Néanmoins, des études ont suggéré un rôle direct du canal CFTR dans la régulation du métabolisme osseux, en modulant la production d'ostéoprotégérine et de prostaglandine.

La perte de l'activité de la protéine CFTR serait associée à une diminution des taux d'ostéoprotégérine, et une augmentation de la libération de prostaglandines.

La restauration de la protéine CFTR pourrait ainsi contribuer à l'amélioration du métabolisme osseux, indépendamment du statut pulmonaire et nutritionnel (34).

Une récente étude a montré des résultats prometteurs après 1 à 3 ans de traitement par modulateur de CFTR (ivacaftor) chez sept patients porteurs de la mutation Gly551Asp, avec une augmentation du Z-score à la colonne lombaire supérieure à 0,2 déviations standards chez 5 patients, et une stabilité de la DMO chez les deux autres, confirmant les bénéfices de la restauration de CFTR sur le remodelage osseux (40).

Une triple combinaison (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) a récemment été approuvée pour les patients de 12 ans et plus, avec présence de la mutation F508del à l'état homozygote ou hétérozygote. Ce nouveau traitement associe la nouvelle génération de correcteurs

(elexacaftor) au tezacaftor/ivacaftor.

Comme le lumacaftor et le tezacaftor, l'elexacaftor aide la protéine CFTR à prendre la bonne forme afin de mieux s'intégrer dans la membrane apicale. Son efficacité a été démontrée dans deux essais randomisés en comparaison à un placebo (64) ou au tezacaftor/ivacaftor seul (65). Cette combinaison permettait une amélioration des paramètres respiratoires (amélioration du VEMS de 10% en comparaison avec le tezacaftor/ivacaftor, et de 14% versus placebo), et diminuait également le nombre d'exacerbations pulmonaires. Or nous savons que ces paramètres sont fortement liés à l'inflammation et au remodelage osseux, il pourrait donc être pertinent d'évaluer le retentissement osseux de ces traitements.

D'autres études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre le rôle du CFTR dans le métabolisme osseux, pour appréhender de façon plus précise l'impact des modulateurs du CFTR sur la santé osseuse.

CONCLUSION

L'augmentation de l'espérance de vie chez les patients atteints de mucoviscidose a vu émerger de nouvelles atteintes extra pulmonaires, dont les complications osseuses.

Notre étude retrouve, en cohérence avec la littérature, une DMO plus basse au col fémoral et à la hanche totale chez ces patients, et, plus précisément à travers notre suivi prolongé, une diminution progressive de ces paramètres osseux au cours du temps.

Cette altération osseuse est corrélée de façon significative à la dégradation de paramètres respiratoires pronostiques importants, ainsi qu'à des paramètres biologiques, et nutritionnels comme l'existence d'un diabète.

Une approche multidisciplinaire est donc indispensable afin de mieux prendre en charge la maladie osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose; l'amélioration des paramètres respiratoires doit s'accompagner d'une optimisation du statut nutritionnel et métabolique.

Le traitement de référence actuel des complications osseuses de la mucoviscidose demeure les biphosphonates, cependant de nouvelles thérapeutiques comme les modulateurs du CFTR offrent des perspectives prometteuses.

D'autres recherches sont nécessaires pour préciser les mécanismes du retentissement osseux chez les patients atteints de mucoviscidose, et pour déterminer l'impact osseux des modulateurs du CFTR, afin de mieux cibler les stratégies thérapeutiques futures.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2017. Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). mai 2019 Paris.
2. Kere J, et al. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. European Working Group on CF Genetics (EWGCFG). Hum Genet. sept 1990;85(4):436-45.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
4. Tsui L-C, Romeo G, Greger R, Gorini S. Identification of the cystic fibrosis gene. Boston: Springer; 1991.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
6. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 8 sept 1989;245(4922):1059-65.
7. Fajac I, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR. Revue des Maladies Respiratoires. avril 2013. 30(4):255-261
8. African N. Worldwide survey of the delta F508 mutation--report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. Am J Hum Genet. août 1990;47(2):354-9.
9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet Lond Engl. 30 mai 2009;373(9678):1891-904.
10. Bellon G, Gilly R. Mucoviscidosis: a genetic disease of adulthood. Rev Mal Respir. 1988;5(1):43-8.
11. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. mars 2005;90(3):1888-96.
12. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. janv 1991;90(1):107-10.
13. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA. 16 oct 2002;288(15):1889-97.
14. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129
15. Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. Am J Dis Child 1960. juin 1979;133(6):632-5.
16. Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI, Dufer D, Carlson ME, Wang CI. Osteoporosis in cystic fibrosis. J Pediatr. août 1988;113(2):295-300.
17. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr. 1 janv 1996;128(1):28-34.
18. Sood M, Hambleton G, Super M, Adams J, Mughal Z. Bone Density in Children with Cystic Fibrosis 510. Pediatr Res. avr 1997;41(4):87-87.

19. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. janv 2010;86(1):1-7.
20. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(5):366-72.
21. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. juin 2011;10 Suppl 2:S16-23.
22. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JCH, Batch J, et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax*. févr 2006;61(2):146-54.
23. Haworth C, Selby P, Webb A, Martin L, Elborn J, Sharples L, et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. juill 2004;59(7):613-7.
24. Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. août 2016;20 Suppl:2-5.
25. Gordon CM, Binello E, LeBoff MS, Wohl ME, Rosen CJ, Colin AA. Relationship between insulin-like growth factor I, dehydroepiandrosterone sulfate and proresorptive cytokines and bone density in cystic fibrosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(5):783-90.
26. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Int J Endocrinol*. janv2010; 2010(4):218691
27. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Vitamin K Status Among Children With Cystic Fibrosis and Its Relationship to Bone Mineral Density and Bone Turnover. *Pediatrics*. 1 mai 2005;115(5):1325-31.
28. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgouli H, Douros K, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. août 2006;165(8):540-5.
29. Conway S, Morton A, Oldroyd B, Truscott J, White H, Smith A, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. sept 2000;55(9):798-804.
30. Frangolias DD, Paré PD, Kendler DL, Davidson AGF, Wong L, Raboud J, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. déc 2003;2(4):163-70.
31. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: $\Delta F508$ mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J*. 1 janv 2005;25(1):54-61.
32. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul M-C, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone*. sept 2004;35(3):595-603.
33. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax*. juill 2007;62(7):650-1.
34. Le Heron L, Guillaume C, Velard F, Braux J, Touqui L, Moriceau S, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janv 2010;9(1):69-72.
35. Bui S, Macey J, Fayon M, Bihouée T, Burgel PR, Colomb V, et al. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. déc 2016;23(12): 12S47-12S53.
36. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2017. Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). mai 2019 Paris.
37. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with

38. Le Henaff C, Mansouri R, Modrowski D, Zarka M, Geoffroy V, Marty C, et al. Increased NF- κ B Activity and Decreased Wnt/ β -Catenin Signaling Mediate Reduced Osteoblast Differentiation and Function in Δ F508 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mice. *J Biol Chem*. 17 juill 2015;290(29):18009-17.
39. Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. avr 2016;27(4):1401-12.
40. Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Jacquot J, Hubert D. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2016;15(6):e67-9.
41. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis : prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine* 2012; 79:73 – 77
42. Kealaher E, Speight L, Stone M, Lau D, Ketchell RI, Duckers J. 202 Bone mineral density and fractures at the All Wales Adult CF Centre (AWACFC). *J Cyst Fibros*. 1 juin 2015;14:S110.
43. Haworth C, Selby P, Horrocks A, Mawer E, Adams J, Webb A. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. août 2002;57(8):719-23.
44. Chirita-Emandi A, Shepherd S, Kyriakou A, McNeilly JD, Dryden C, Corrigan D, et al. A retrospective analysis of longitudinal changes in bone mineral content in cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 28 août 2017;30(8):807-14.
45. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr*. juill 1998;133(1):18-27.
46. Bianchi M, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and Body Composition in Children and Young Patients Affected by Cystic Fibrosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1 avr 2006;21:388-96.
47. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. juill 2002;57(7):596-601.
48. Siwamogsatham O, Alvarez J, Tangpricha V. Diagnosis and Treatment of Endocrine Co-Morbidities in Patients with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. oct 2014;21(5):422-9.
49. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):343-50.
50. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu S-C, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1 mars 1988;112(3):373-7.
51. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M, Pietro Consilvio N, Cingolani A, Rapino D, et al. Growth failure in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012;25(5-6):393-405
52. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL Niven R, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. nov 1999;54(11):961-7.
53. Yeste D, Liñán S, Cobos N, Gussinyé M, del Río L, Carrascosa A. Bone mass in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Relationship with anthropometric parameters and genotype. *Med Clin (Barc)*. 24 oct 1998;111(13):485-8.
54. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2018;55-56:131-9.
55. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in Australian children,

- adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*. fev 2004;59(2):149-55.
56. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2005;90(3):1888-96.
 57. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Souberbielle J-C, Mallet E. Minéralisation osseuse et mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2009;16(6):616-8.
 58. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD002010
 59. Velard F, Delion M, Le Henaff C, Guillaume C, Gangloff S, Jacquot J, et al. Cystic Fibrosis and Bone Disease: Defective Osteoblast Maturation with the F508del Mutation in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2014;189(6):746-8.
 60. Delion M, Braux J, Jourdain M-L, Guillaume C, Bour C, Gangloff S, et al. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis. *J Pathol*. 2016;240(1):50-60.
 61. Le Henaff C, Hay E, Velard F, Marty C, Tabary O, Marie PJ, et al. Enhanced F508del-CFTR channel activity ameliorates bone pathology in murine cystic fibrosis. *Am J Pathol*. avr 2014;184(4):1132-41.
 62. Velard F, Delion M, Lemaire F, Tabary O, Guillaume C, Le Pimpec Barthès F, et al. Cystic fibrosis bone disease: is the CFTR corrector C18 an option for therapy? *Eur Respir J*. mars 2015;45(3):845-8.
 63. Shead EF, Haworth CS, Gunn E, Bilton D, Scott MA, Compston JE. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2006;174(3):306-11.
 64. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 nov 2019;381(19):1809-19.
 65. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Braeckel EV, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 23 nov 2019;394(10212):1940-8.
 66. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 1 févr 2017;181:S4-S15.e1.
 67. Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2019;18 Suppl 2:S56-65.

ANNEXES

Figure 21: Évolution du nombre de patients depuis 1992

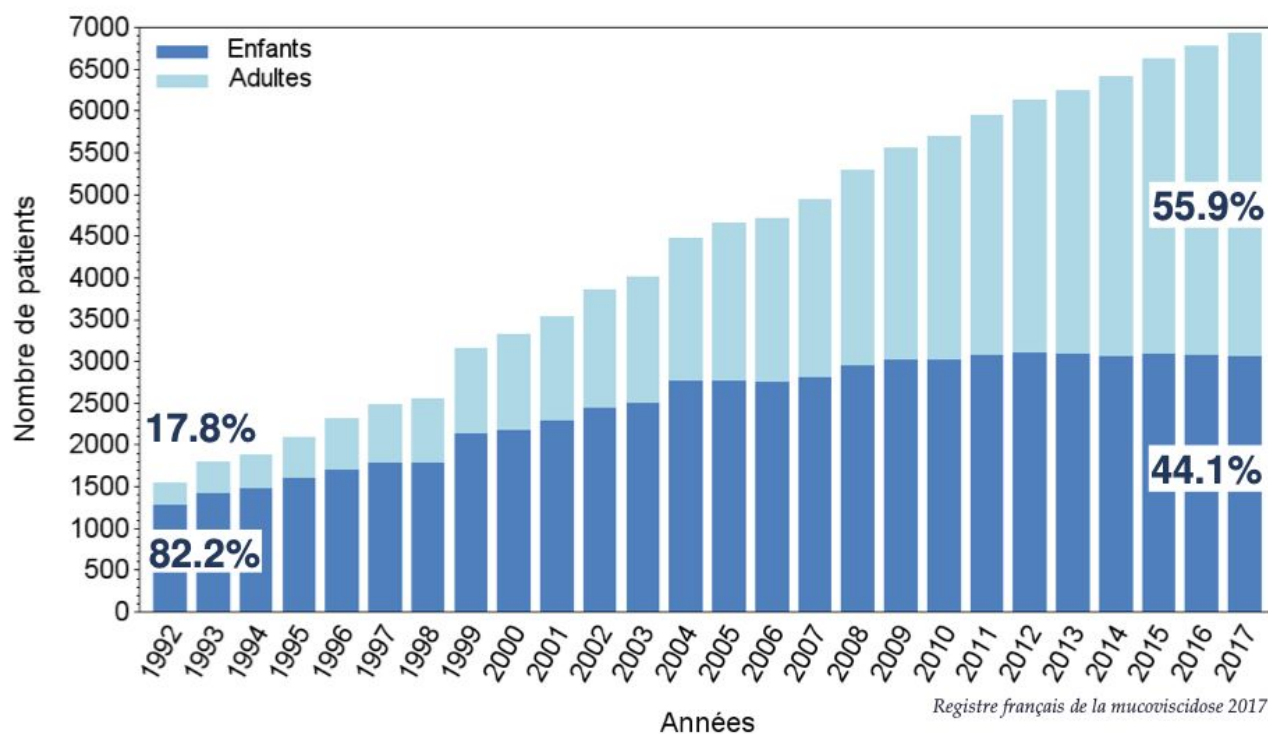


Tableau 22: Évolution annuelle des principaux indicateurs

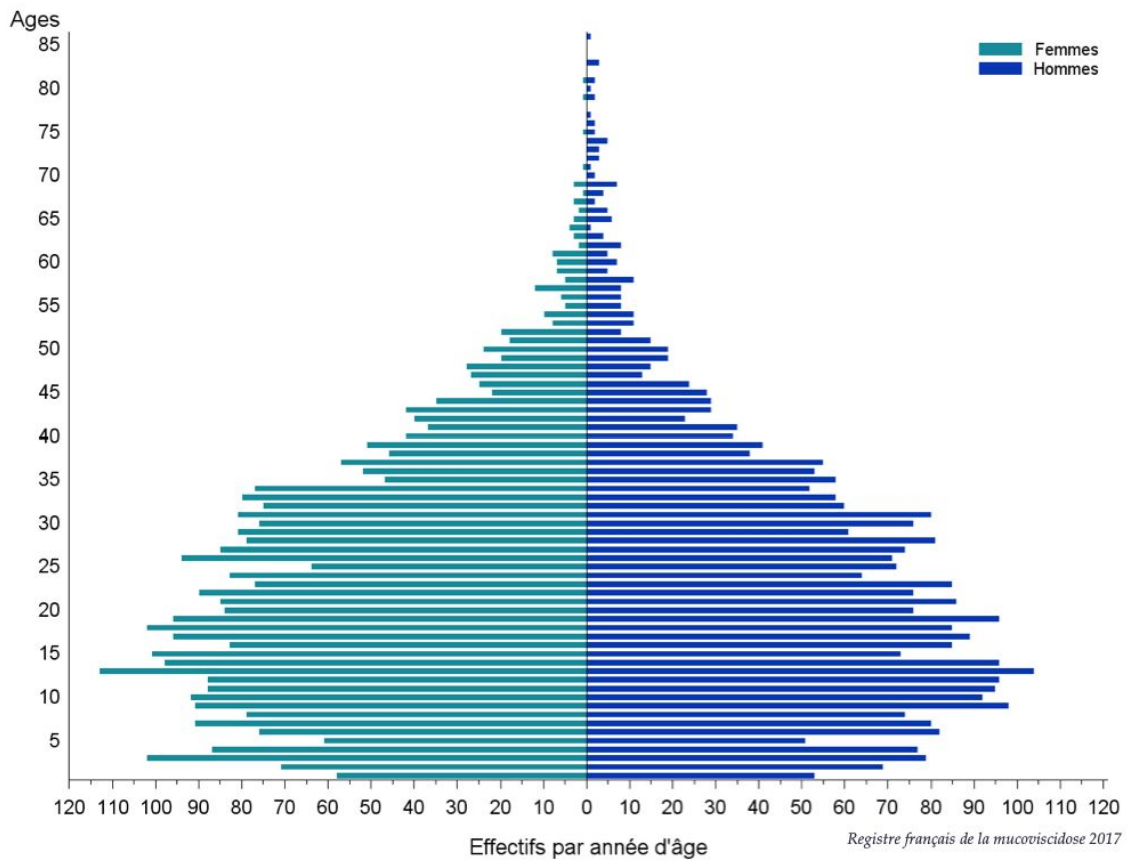
Indicateurs	Années d'enquête										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Patients recensés*	4949	5304	5568	5711	5966	6138	6251	6423	6628	6783	7114
Patients vus dans l'année**	4934	5293	5549	5702	5954	6126	6240	6409	6619	6776	6931
Enfants	2806	2942	3015	3015	3067	3106	3084	3065	3092	3075	3055 (44.1 %)
Adultes	2128	2351	2534	2687	2887	3020	3156	3344	3527	3701	3876 (55.9 %)
+ de 40 ans	198	250	310	338	399	452	509	586	669	758	827 (11.9 %)
Hommes	2585	2760	2886	2937	3084	3166	3226	3314	3438	3543	3610 (52.1 %)
Femmes	2349	2533	2663	2765	2870	2960	3014	3095	3181	3233	3321 (47.9 %)
Age moyen (années)	17.3	17.6	18.1	18.5	19.1	19.5	20.1	20.7	21.2	21.8	22.3
Age médian (années)	16.0	16.2	16.5	16.9	17.4	17.8	18.2	18.9	19.3	19.9	20.3
Age minimum (années)	0.1	0.1	0	0.1	0	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.1
Age maximum (années)	75.8	76.8	77.8	80	88.0	86.8	82.5	82.8	83.2	84.1	85.1

Registre français de la mucoviscidose 2017

*Patients pour lesquels le statut vital est connu, qu'ils aient été vus ou non par un centre.

**Patients de référence pour les statistiques figurant dans ce rapport, hormis les données sur les décès.

Figure 22: Pyramide des âges



Le décrochage (classe creuse) correspondant aux enfants nés en 2013 a été vérifié avec les données du programme de dépistage néonatal. Aucune explication claire n'est obtenue à ce jour.

Figure 23: Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)

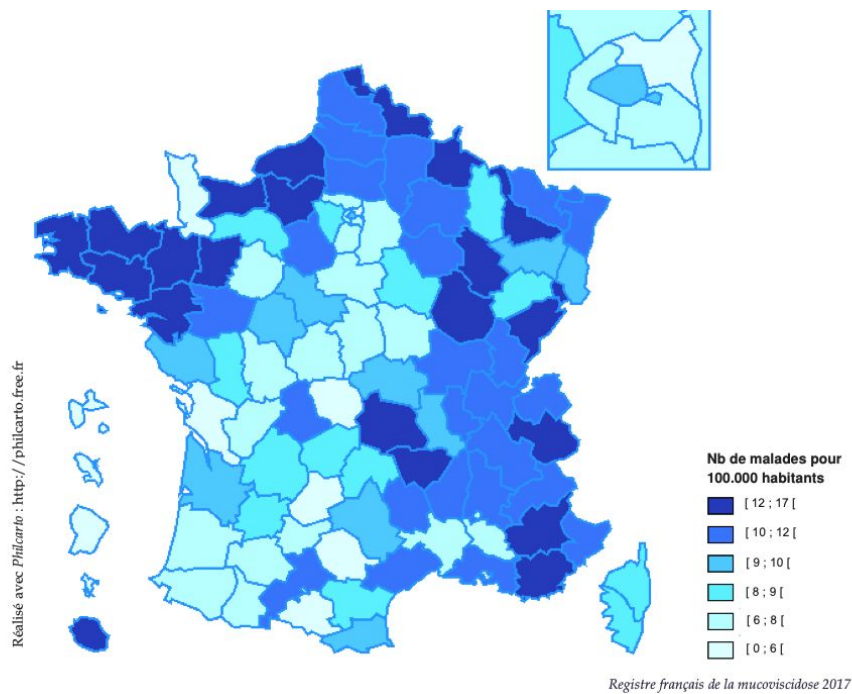


Figure 24: Critères diagnostiques selon les recommandations de la fondation de la mucoviscidose actualisée de 2016 (66)

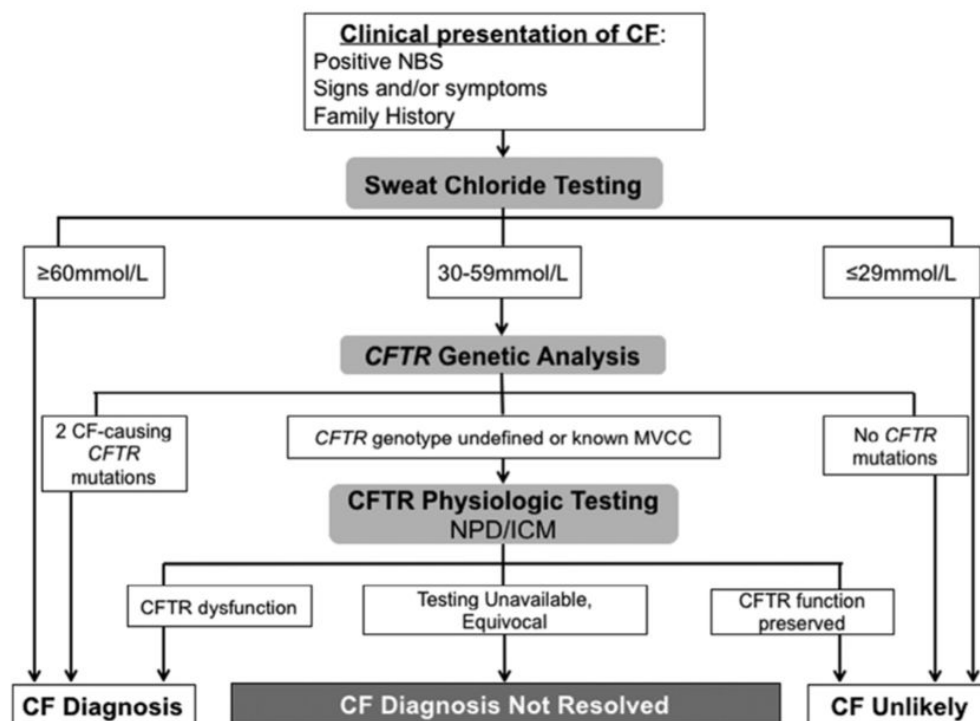


Figure 25: Surveillance des paramètres osseux chez les patients atteints de mucoviscidose selon les différentes recommandations (67)

	Recommandations fondation de l'ostéoporose	Recommandations Européenne	Recommandations Française
Dépistage DMO	- 18 ans - 8 ans si facteurs de risque *	8 à 10 ans	8 ans
Surveillance selon valeurs T-score ou du Z-score	- T ou Z-scores: > -1: tous les 5 ans ≤ -1 et > -2: tous les 2 à 4 ans ≤ -2: tous les ans	- Enfants et adultes avant 50 ans, Z-score: > -1: tous les 5 ans ≤ -1 et > -2: tous les 2 ans ≤ -2 et/ou une fracture de faible traumatisme: tous les ans - Adulte après 50 ans, T-score: > -1: tous les 5 ans ≤ -1 et > -2,5: tous les 2 ans ≤ -2,5 et/ou une fracture de faible traumatisme: tous les ans	- Enfants, Z-score: > -1: tous les 2 ans ≤ -1: tous les ans - Adultes, T-score: > -1: tous les 5 ans ≤ -1 et > -2: tous les 2 ans ≤ -2: tous les ans
Surveillance paramètres biologiques	25-OH vitD	Calcémie, phosphorémie, 25 OH vitD, PTH	Calcémie corrigée, phosphorémie, 25 OH vitD, PTH, TP, natriurie, calciurie
Optionnel		Excrétion urinaire du calcium, TP	CTX et ostéocalcine

* poids corporel idéal < 90%, VEMS < 50 %, corticothérapie supérieur à 5mg par jour pendant plus de 3 mois, retard pubertaire, antécédent fracturaire.

Figure 26: Critères justifiant une intervention thérapeutique (67)

Enfants et adolescents	Jeunes adultes	Femmes ménopausées ou Hommes de plus de 50 ans
Fracture vertébrale OU Z-score <-2 ET : <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de fractures des extrémités de faible traumatisme - Attente ou réalisation d'une transplantation pulmonaire - Corticothérapie de plus de 3 mois 	Antécédents de faible traumatisme OU Z-score ≤ -1,5 ET : <ul style="list-style-type: none"> - Attente ou réalisation d'une transplantation pulmonaire - Corticothérapie de plus de 3 mois Z-score ≤ -2 ET : <ul style="list-style-type: none"> - Perte osseuse de 4% ou plus par an 	Antécédents de fracture de fragilité OU T-score ≤ -2,5 OU T-score compris -1 et -2,4 ET : <ul style="list-style-type: none"> - Seuils traitement atteint lors du calcul du FRAX - Attente ou réalisation d'une transplantation pulmonaire

Figure 27: Options thérapeutiques disponibles dans l'atteinte osseuse de la mucoviscidose de l'adulte (67)

	Mode d'administration	Posologie
Biphosphonates		
Alendronate	Oral	70mg par semaine
Risedronate	Oral	35mg par semaine ou 150mg par mois
Ibandronate	Oral IV	150mg par mois 3mg tous les 3 mois
Pamidronate	IV	30-60mg tous les 3 mois
Acide Zoledronique	IV	5 tous les 12 mois
Autres inhibiteurs de la résorption osseuse		
Denosumab	SC	60mg tous les 6 mois
SERMs	Oral	Seulement femmes ménopausées
Agents stimulant la formation osseuse		
Teriparatide	SC	20µg/j pendant 2 ans
Abaloparatide	SC	80µg/j pendant 2 ans

AUTEUR : Nom : TERRIER

Prénom : Jean

Date de Soutenance : 06 octobre 2020 à 18h

Titre de la Thèse : Impact de la mucoviscidose sur l'évolution de la densité minérale osseuse

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : Ostéoporose, densitométrie osseuse, mucoviscidose, lumacaftor/ivacaftor

Contexte: L'amélioration de l'espérance de vie a vu émerger de nouvelles manifestations extra pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose, comme la fragilité osseuse. L'objectif était d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur le métabolisme osseux, en étudiant la prévalence de l'ostéoporose dans une cohorte de patients suivis au CHU de Lille, ainsi que son évolution au cours du suivi. Nous avons également analysé les facteurs de risque influençant la perte osseuse, et l'impact de la prise d'un traitement anti ostéoporotique ou modulateur du CFTR comme le lumacaftor/ivacaftor.

Méthodes: Étude monocentrique, descriptive, rétrospective menée chez les patients majeurs atteints de mucoviscidose, suivis entre 2010 et 2020 au CHU de Lille. Trois étapes ont été définies, en lien avec une évaluation osseuse proposée à l'ensemble des patients vus au CRCM, incluant une ostéodensitométrie, et un bilan pneumologique : V0 (inclusion), V1 (milieu), V2 (fin du suivi). À chaque temps étaient relevés les paramètres osseux et densitométriques aux 3 sites. Les paramètres cliniques, respiratoires, nutritionnels, biologiques, étaient relevés à V0 et à V2.

Résultats: 119 patients étaient inclus, dont 12 (10%) traités par anti ostéoporotique, et 30 (25,2%) par lumacaftor/ivacaftor. La prévalence de l'ostéoporose en termes densitométriques à l'inclusion était de 8,4%, et de 12,6% à la fin du suivi. La DMO diminuait de façon significative au col fémoral (-6%, $p < 0,001$), et à la hanche totale (-2%, $p < 0,001$), sur l'ensemble du suivi. La baisse de la DMO au col fémoral était associée de façon significative à la chute de la CVF, et à la présence d'un diabète. Au rachis, la DMO augmentait de façon significative (2%, $p = 0,01$) et de façon plus importante chez l'homme que chez la femme.

La DMO au rachis augmentait de façon significativement moins importante dans le groupe traitement anti ostéoporotique par rapport au groupe non traité. Il n'était pas retrouvé d'association entre la prise d'un traitement par lumacaftor/ivacaftor et la variation de la DMO.

Conclusion: Nos données ostéodensitométriques confirment une baisse de la DMO au col fémoral et à la hanche au cours de la mucoviscidose, avec un suivi prolongé dans notre étude, en lien avec la sévérité des paramètres respiratoires et nutritionnels, sans influence de la prise d'un traitement anti ostéoporotique ou modulateur du CFTR. L'intérêt des modulateurs du CFTR dans la prévention de la perte osseuse reste à préciser.

Composition du Jury :

Président : Professeur Bernard CORTET

Assesseurs : Professeur Julien PACCOU, Docteur Olivier LE ROUZIC, Docteur Anne PREVOTAT, Docteur Isabelle LEGROUX-GEROT