



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Influence de l'insuffisance intestinale sur la survenue d'une ostéoporose  
densitométrique chez les patients bénéficiant d'une nutrition parentérale au long  
cours**

Présentée et soutenue publiquement le 18/10/2021 à 18h00

au Pôle Recherche

par **Laura BOUREKBA**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Julien PACCOU**

**Monsieur le Professeur Bernard CORTET**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur David SEGUY**

---

# **AVERTISSEMENT**

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



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>25-OHD</b>	25-OH vitamin D
<b>BMD</b>	Bone mineral density
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CIF</b>	Chronic Intestinal Failure
<b>CNIL</b>	Commission nationale de l'informatique et des libertés
<b>DEXA</b>	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
<b>DMO</b>	Densité Minérale Osseuse
<b>DO</b>	Densitometric osteoporosis
<b>HPN</b>	Home parenteral nutrition
<b>IBD</b>	Inflammatory bowel disease
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IIC</b>	Insuffisance intestinale chronique
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IQR</b>	Intervalle interquartile
<b>LGR</b>	Longueur de grêle résiduelle
<b>NDNP</b>	Niveau de dépendance à la nutrition parentérale
<b>NP</b>	Nutrition parentérale
<b>NPAD</b>	Nutrition parentérale à domicile
<b>OD</b>	Ostéoporose densitométrique
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PN</b>	Parenteral Nutrition
<b>PPI</b>	Proton pump inhibitors
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>SBS</b>	Short bowel syndrome
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>SGC</b>	Syndrome de grêle court
<b>VS</b>	Versus
<b>WHO</b>	World health organization

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	6
INTRODUCTION.....	8
1. Insuffisance intestinale chronique.....	8
2. Ostéoporose.....	10
3. Ostéoporose et insuffisance intestinale chronique.....	11
4. Objectifs.....	13
ARTICLE.....	14
ABSTRACT.....	15
INTRODUCTION.....	17
MATERIALS AND METHODS.....	17
Patients.....	17
Data collection.....	18
Statistical analyses.....	19
RESULTS.....	20
Cross-sectional Study.....	20
Longitudinal study.....	21
DISCUSSION.....	22
REFERENCES.....	24
ANNEXES.....	26
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	32
1. Discussion.....	32
2. Conclusion.....	33
RÉFÉRENCES.....	35

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'insuffisance intestinale chronique (IIC) provoque une malabsorption intestinale qui rend les patients atteints dépendants d'une nutrition parentérale (NP) au long cours. Sur le peu d'études dont on dispose, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique (OD) est élevée dans cette population. Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence de l'OD chez ces patients, d'étudier les facteurs pouvant l'influencer et son évolution dans le temps.

**Méthode :** Les données de la cohorte de patients prise en charge par notre centre labellisé de NP adulte ont été recueillies rétrospectivement entre septembre 2014 et août 2019. Les valeurs de la première ostéodensitométrie DEXA1 réalisée et celles des deux suivantes DEXA2 et 3, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été recueillies.

**Résultats :** Sur les 189 patients pris en charge durant cette période, 91 patients âgés de 59 [48 71]ans (54F/37H), d'IMC  $22,4 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ , avec une longueur de grêle résiduelle (LGR) de 120 [80 200]cm et recevant 6 [3.5 7.0]poches de NP/semaine depuis  $4,4 \pm 6,3$ ans avec un niveau de dépendance à la NP (NDNP) de 54 [11 78]% ont été analysés. La prévalence d'OD était de 60,4% lors de la DEXA1. L'ancienneté de la NP, la LGR, la présence d'une entérostomie terminale, le taux de citrulline plasmatique ou l'acidose métabolique n'étaient pas des facteurs associés à l'OD. L'IMC était moins élevé chez les patients atteints vs. non atteints d'OD ( $21.2 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $24.4 \pm 1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,002$ ). A l'inverse le NDNP était plus important chez les patients atteints d'OD (63 [31 84]% vs. 24 [5 60]% ;  $p=0,001$ ). Seul le NDNP apparaissait comme un facteur de risque indépendant d'OD (OR 1,027, IC95% [1,002-1,033],  $p=0,03$ ). Il existait une légère amélioration mais significative de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale ( $0,71 [0,6 0,8] \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,67 [0,6 0,8] \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0,023$ ) entre DEXA1 et 2 réalisées à 2,0 [1,4 2,3]ans d'intervalle, et la quantité de masse grasse corporelle augmentait (27 [23 31]% vs. 31 [27 37]%,  $p=0,001$ ,

n=47). Il existait une amélioration de la DMO du rachis lombaire (0,79 [0,6-0,9]g/cm<sup>2</sup> vs. 0,84 [0,8 0,9]g/cm<sup>2</sup> ; p=0,019 ; n=18) entre les DEXA 1 et 3 réalisées à 3,4 [2,7 4,0]ans d'intervalle.

**Conclusion :** Cette étude est la première à montrer que le NDNP est un facteur indépendant associé à l'OD. Ces résultats révèlent la responsabilité de l'IIC dans la survenue de l'OD. Ils rapportent une prévalence élevée de l'OD chez ces patients et prouvent que la NP ne l'aggrave pas.

# INTRODUCTION

## 1. Insuffisance intestinale chronique

Il existe trois types d'insuffisance intestinale qu'il est possible de classer en fonction de leur durée et de l'état clinique du patient :

- Le type I correspond à une insuffisance intestinale aiguë, de courte durée et de rémission spontanée;
- Le type II correspond à une insuffisance intestinale aiguë plus prolongée, nécessitant une nutrition parentérale de quelques semaines à quelques mois;
- Enfin, le type III correspond aux situations d'insuffisance intestinale chronique (IIC) chez des patients métaboliquement stables mais dépendants d'apports intraveineux au long cours, le plus souvent définitivement (1,2).

L'IIC est une maladie rare dont l'incidence et la prévalence sont estimées à 2,5 cas par million d'habitants et 34 cas par million d'habitants en Europe, respectivement, avec nombre de patients adultes environ estimé à 1000 en France (3,4). Elle se définit comme une réduction de la masse intestinale fonctionnelle en-deçà du seuil minimal lui permettant d'assurer ses fonctions d'absorption de l'eau, des micro- et macronutriments ainsi que des électrolytes, nécessitant par conséquent leur administration par voie intraveineuse, afin d'assurer la croissance de l'individu et de maintenir un statut nutritionnel satisfaisant (5). Cette IIC s'accompagne d'une atteinte des fonctions motrices, vasculaires et immunitaires de l'intestin.

L'IIC se traduit cliniquement par une dénutrition protéino-énergétique avec une diarrhée hydroélectrolytique associée à un syndrome de malabsorption secondaire à l'accélération de la vidange gastrique et intestinale, entraînant une déshydratation par perte d'eau, de sodium et de potassium, un déficit

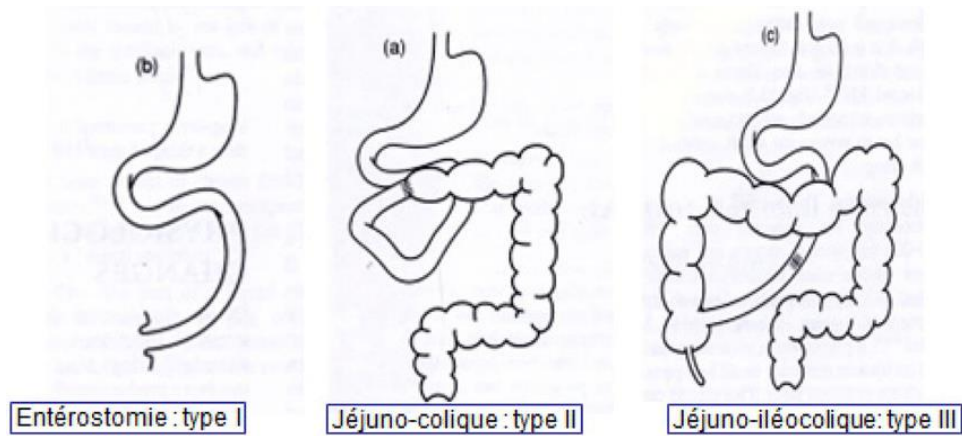


en phosphore, calcium et magnésium, en oligoéléments (tels que le zinc, le sélénium ...) et en micronutriments (tels que les vitamines B12, D, E, K ...).

Pour pallier cette malabsorption avec perte digestive, une supplémentation intraveineuse des différents macro- micronutriments, de l'eau et des électrolytes est nécessaire via une voie veineuse centrale permettant la mise en place d'une nutrition parentérale à domicile (NPAD). Cette NPAD au long cours, administrée la nuit, vient en complément des ingesta oraux du patient qui s'avèrent insuffisants du fait de la réduction de la masse intestinale fonctionnelle. En France, le suivi et la prise en charge très spécialisés de ces patients adultes sont assurés par 11 centres labellisés de NPAD, dont celui du centre hospitalier et universitaire (CHU) de Lille.

Les principales causes d'IIC selon une classification physiopathologique sont le syndrome de grêle court (par exemple consécutif à un infarctus mésentérique), les fistules intestinales (survenant dans un contexte de maladie intestinale sous-jacente), les troubles moteurs intestinaux (liés par exemple à une pseudo-obstruction intestinale chronique), les obstructions mécaniques (maladies inflammatoires chroniques intestinales, entérites radiques) et les maladies étendues de la muqueuse intestinale (atrophie villositaire, entéropathies auto-immunes) (5).

Le syndrome de grêle court (SGC) est, de loin, la cause la plus fréquente de d'IIC (6,7). Il est la conséquence d'une ou de plusieurs résections chirurgicales étendues de l'intestin grêle, laissant en place une longueur post-duodénale  $\leq 150-200\text{cm}$ , soit moins de la moitié de la longueur normale de l'intestin grêle chez l'adulte. Dans les 2 ans qui suivent une résection étendue, le grêle restant va subir une « adaptation intestinale » qui va lui permettre de diminuer la dépendance du patient vis-à-vis de la NPAD. La nécessité de poursuivre la NPAD au-delà de cette période s'avère le plus souvent définitive (8). On décrit dans ce contexte trois grands types de SGC définis par la longueur de grêle restante, le type d'anastomose et la présence ou non de colon résiduel (Figure 1). On estime qu'en deçà de 100 cm, 65 cm et 30 cm de grêle restant pour les types I, II et III, respectivement, un patient atteint de SGC restera définitivement dépendant d'une NPAD (9).



**Figure 1.** Définition des 3 types de SGC selon une classification anatomique (9)

Chez ces patients, la dépendance au long cours à une NPAD peut également être évaluée à partir du dosage d'un acide-aminé non protéique produit exclusivement par les entérocytes de l'intestin grêle, la citrulline. En effet, un taux de citrulline plasmatique  $< 20 \mu\text{mol/L}$  chez un patient atteint de SGC se traduit par une IIC avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 90% (10).

## 2. Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse, donc d'une augmentation du risque de fracture.

L'ostéoporose est reconnue comme un problème de santé publique en raison des conséquences graves de certaines fractures dont elle augmente le risque et la fréquence. En effet, 177 000 patients de plus de 50 ans ont été hospitalisés pour une fracture ostéoporotique, tous sites anatomiques confondus en 2013. De plus, il a été montré en 2016, que 23,5% des patients français âgés d'au moins 55 ans mourraient dans l'année qui suit une fracture du col fémoral, toutes causes confondus (11).

L'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, une carence vitaminocalcique, le tabagisme, l'intoxication éthylique chronique, un faible poids et un faible

indice de masse corporelle (IMC), la ménopause précoce et des pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose sont les principaux facteurs de risque d'ostéoporose dans la population générale.

Classiquement, le diagnostic d'ostéoporose densitométrique est porté après la réalisation d'une ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) qui permet de mesurer la densité minérale osseuse (DMO) des patients sur deux sites différents, le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. Chez l'adulte, l'expression de cette DMO en T-score ( $[DMO \text{ de l'individu} - DMO \text{ moyenne de la population de référence de même sexe mais âgée de 20 à 25 ans}] / \text{écart type de la population de référence}$ ) permet de définir :

- **L'examen normal** si la DMO est supérieure à la "moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type" soit un T-score  $> -1$  ;
- **L'ostéopénie densitométrique** si la DMO est comprise entre la "moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type" et la "moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type" soit  $-2,5 < T\text{-score} \leq -1$  ;
- **L'ostéoporose densitométrique** si la DMO est inférieure à la "moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type" soit un T-score  $\leq -2,5$  (12).

### **3. Ostéoporose et insuffisance intestinale chronique**

Il existe peu d'études dans la littérature ayant évalué la prévalence de l'ostéoporose chez les patients présentant une IIC et nécessitant une NPAD au long cours au long cours. La prévalence de la maladie métabolique osseuse (ostéopénie, ostéoporose ou ostéomalacie) a été estimée à 84% dans une série multicentrique européenne de 165 malades adultes en nutrition parentérale au long cours depuis 61 +/- 53 mois (13). Dans une étude française menée par Cohen-Solal et al, comprenant une cohorte de 88 patients souffrant d'insuffisance intestinale, aiguë ou chronique, et bénéficiant d'une nutrition parentérale au long cours, la prévalence de l'ostéoporose a été estimée à 67% (14). Par ailleurs, une étude transversale danoise

incluant 167 patients présentant une insuffisance intestinale, a évalué la prévalence de l'ostéoporose à 56,9% comparés à un groupe contrôle avec un odds ratio significatif estimé à 4,2 [IC 95%, 2,3-7,7] (15).

Les causes des troubles du métabolisme osseux dans ce contexte clinique sont nombreuses (en plus des facteurs de risque classiques décrits dans la population générale). Elles peuvent être en lien avec la maladie initiale ou avec ses traitements telles que décrites dans le tableau ci-dessous (13,16).

**Tableau.** Étiologies de la maladie métabolique de l'os liée à la nutrition parentérale de longue durée. D'après (6).

<b>Carences nutritionnelles</b>
Protéino-énergétique Minéraux : cuivre, calcium, fluor, magnésium, phosphore, silicone Vitamines : vitamine D, vitamine K Hormones : estrogènes, androgènes
<b>Toxicité</b>
Acides aminés en excès Métaux : aluminium, strontium Vitamines : vitamine A, vitamine D Acétate
<b>Associations pathologiques</b>
Médicaments : corticoïdes, ciclosporine, diurétiques, héparine, tacrolimus, théophylline, warfarine Maladie sous-jacente Manque d'exercice Autres : acidose, tabagisme

Des études ont mis en évidence que la NPAD au long cours entraînait une ostéomalacie voire une ostéoporose. Elle peut également entraîner de multiples carences si sa composition en nutriments essentiels est insuffisante ou entraîner une toxicité lorsqu'elle contient un contaminant tel que l'aluminium. Cependant, Cohen-Solal et al, ont prouvé dans leur étude publiée en 2003 que la nutrition parentérale n'avait pas d'effet délétère sur l'os cortical et bien au contraire, qu'elle augmentait la qualité de l'os trabéculaire chez des patients souffrant d'une IIC (14). A ce jour, la plupart des études recherchant des facteurs déterminants du risque d'ostéoporose chez ces patients n'ont mis en évidence que des facteurs de risque déjà décrits dans la population générale (carence en vitamine D, faible IMC, traitements par glucocorticoïdes et inhibiteurs de la pompe à proton, tabac...) (15, 17). A notre connaissance, aucune de

ces études n'a cependant étudié l'association entre les caractéristiques spécifiques des patients atteints d'IIC et le risque de développer une ostéoporose densitométrique.

#### **4. Objectifs**

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer la prévalence de l'ostéoporose densitométrique, et de mettre en évidence des déterminants pouvant influencer celle-ci dans la cohorte de patients atteints d'une IIC pris en charge par le centre labélisé du CHU de Lille. L'objectif secondaire était d'étudier l'évolution de la DMO de ces patients au cours du temps.

# **ARTICLE**

# **High level of parenteral nutrition dependence is an independent risk factor of osteoporosis in patients with chronic intestinal failure: a retrospective cross-sectional study**

## **ABSTRACT**

**Background:** Chronic intestinal failure (CIF) is a rare disease leading to intestinal malabsorption making these patients dependent on a long-term home parenteral nutrition (HPN). In the literature, the prevalence of densitometric osteoporosis (DO) in this population is high, but it does not seem to be worsened by HPN. We aimed to evaluate the prevalence of DO, to determine associated predictive factors and to assess its evolution over time in this population under HPN.

**Methods:** The cohort of adult patients followed up at the French approved HPN centre of Lille between September 1st, 2014 and August 31st, 2019 was retrospectively studied. The values of the first dual-energy X-ray absorptiometry test (DEXA1) performed during this period and those of the next two DEXAs (DEXA2 and DEXA3) were collected. The DO was defined as a T-score  $\leq -2.5$  SD either at the femoral neck, total hip or lumbar spine. Anamnestic, clinical, level of HPN dependence (corresponding to the energy provided by HPN, expressed in percentage of the daily total energy expenditure for each patient) and laboratory data of such patients were collected at the time of DEXA1.

**Results:** Among the 189 patients handled during this period, 91 patients aged of (median [IQR]) 59 [48 71] years (54W/37M), BMI (mean  $\pm$  SD)  $22.4 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>, residual small bowel length of 120 [80 200] cm, receiving HPN 6 [3.5 7.0] days/week since  $4.4 \pm 6.3$  years with a level of HPN dependence of 54 [11 78] %. The prevalence of DO was 60.4% at DEXA1. Duration of HPN, residual small bowel length, presence of an end-jejunostomy, plasma citrulline level or existence of metabolic acidosis were not associated to

DO. BMI was lower in patients suffering from DO than patients who did not ( $21.2 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $24.4 \pm 1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0.002$ ). On the contrary, the level of HPN dependence was higher in patients suffering from DO (63 [31 84] % vs. 24 [5 60] %,  $p = 0.001$ ). In multivariate analysis, only HPN dependence appeared to be a risk factor of DO (OR 1.017, 95% CI [1.002 to 1.033],  $p = 0.03$ ). There was a significant slight decrease in bone mineral density (BMD) of the total hip ( $0.71 [0.6 0.8] \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.67 [0.6 0.8] \text{ g/cm}^2$ ,  $p = 0.023$ ) without any change in T-scores whatever the bone site considered between DEXA1 and DEXA2 performed at 2.0 [1.4 2.3] years apart, and the fat mass expressed in percent of body weight increased (27 [23 31] % et 31 [27 37] %,  $p=0.001$ ,  $n=47$ ). BMD at lumbar spine improved between DEXA 1 and DEXA3 performed at 3.4 [2.7 4.0] years apart ( $0.79 [0.6 0.9] \text{ g/cm}^2$  and  $0.84 [0.8 0.9] \text{ g/cm}^2$ ;  $p = 0.019$ ;  $n=18$ ).

**Conclusion:** This study is the first to highlight the level of HPN dependence as an independent factor associated with DO. These results finally reveal the responsibility of CIF in the occurrence of DO. Our results support the high prevalence of DO in CIF patients and argue that HPN itself does not worsen it.



## **INTRODUCTION**

Chronic intestinal failure (CIF) is a rare disease leading to the malabsorption of macronutrients, micronutrients and/or electrolytes and water, which then must be given intravenously, in order to maintain growth and health (1). Consequently, patients with CIF consecutive to short bowel syndrome (SBS), intestinal dysmotility, obstruction, fistula or mucosal disease require long-term home parenteral nutrition (HPN) (2). In such patients, the prevalence of osteoporosis is higher than in healthy subjects ranging from 60% to 67% (3,4). Different factors impacting their bone metabolism have been reported: preexisting illness, historical aluminum contamination of casein hydrolysate for HPN solutions, calcium and vitamin D status (5), corticosteroids and proton pump inhibitor (PPI) exposures, body mass index (BMI), tobacco smoke (4,5). By the past, the deleterious effect of long-term HPN itself on bone mineral density (BMD) was evocated but was not sustained by longitudinal studies (3,6). Indeed, a prospective French study concluded that the older the patients were, the greater Z-score increased with HPN duration (3). The next year, a retrospective Danish study argued that the decline in BMD with time in these patients was comparable to healthy subjects (4). Therefore, to date, no factor specifically reflecting the severity of CIF has been identified as being associated with osteoporosis in HPN patients.

The present study aimed to determine the prevalence of densitometric osteoporosis (DO) in CIF patients dependent from long-term HPN, to find associated risk factors, and to assess its evolution under HPN.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Patients**

The cohort of adults receiving long-term HPN because of their CIF and handled in the French approved centre of Lille university hospital between September 1st, 2014 and August 31st, 2019 was studied. Patients who had BMD measurement by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) were identified and selected

regardless of their age, gender, duration of HPN, cause of intestinal insufficiency excluding active cancer. Patients with transient intestinal failure were not considered for analyses. The processing of anonymized data was carried out after declaration to the National Commission on computer technology and freedom (CNIL).

## **Data collection**

Data were retrospectively drawn from patients' paper or computer-based medical records. Data available from 3 months before to 3 months after the first DEXA test performed were considered for the cross-sectional study.

General characteristics and anthropometric parameters (weight, height, BMI, brachial circumference, hand grip strength) were recorded. Classical risk factors of osteoporosis and particularly history of fracture, smoking and alcohol habits, hypogonadism (woman over 50 years, known menopausal status and causes of hypo/hypergonadotropic hypogonadism), PPI and corticosteroid therapy were sought. The latter was considered in patients who have received at least 5 mg per day of prednisolone or its equivalent for at least three months. Information about history of radiotherapy and chemotherapy were picked up from collected data, as well as comorbidities using the Charlson score which was determined thanks to a validated algorithm.

Areal BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) measured at femoral neck, total hip and lumbar spine and corresponding T-scores ( $[\text{individual BMD of the patient} - \text{mean BMD of referent population of same gender but aged 20–25 years}]/\text{SD of referent population}$ ) were collected on DEXA test reports, as well as fat and lean body mass. According to the WHO definition, patients were defined as osteoporotic if the T-score was less than -2.5 SD at either femoral neck, total hip or lumbar spine. The referent population was a multicentre healthy French population of the same gender and age, referenced by the manufacturer.

Aetiologies of CIF and characteristics of SBS including post-duodenal residual length of small bowel indicated on the surgical report, percentage of residual colon according to Cummings et al. (7) and main types of anastomosis (end-jejunostomy, jejunocolic or jejunoileocolic) were gathered. Formulation of

patients' individualised all-in-one parenteral nutrition (PN) compounded by Baxter Fasonut, a pharmaceutical laboratory, frequency of its administration, age at HPN onset were recorded too. For each patient, the level of HPN dependence corresponding to the energy provided by HPN, expressed in percentage of the total daily energy expenditure was calculated as following: [total daily energy provided via HPN by glucose, lipid emulsion and amino acids] / [basal metabolic rate calculated by the Harris et Benedict equation  $(8) \times 1.5$ , a coefficient allowing for an energy-balance equilibrium in such patients] (9).

Blood tests of interest such as albumin, 25-OH-vitamin D, osteocalcin, cross-laps, bone alkaline phosphatase, citrulline, creatinine, calcium, phosphorus, magnesium were collected. We used plasma citrulline levels as a sensitive biomarker of the enterocyte mass which threshold below 20 Mmol/L allows to classified SBS patients as having definitive CIF (10,11). We considered as metabolic acidosis every patient who presented either a blood bicarbonates rate below 22 mmol/l, a blood venous pH below 7.38 or requiring an addition of sodium lactate in their PN mixture.

For the longitudinal study, up to three DEXAs performed during the study period were considered. The type of DEXA device used, the delay between DEXA1 at baseline and DEXA2 and between DEXA1 and DEXA3, the age and the HPN duration at DEXA tests were collected.

Biological and DEXA tests using Hologic® devices were primarily and mostly performed at Lille university hospital centre grounds, but outside tests could also be considered when necessary.

## **Statistical analyses**

Quantitative variables are expressed as mean  $\pm$  SD, or median [IQR] for non-Gaussian distribution. Normality of distribution was assessed graphically and using the Shapiro-Wilk test. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. The comparisons in patient's characteristics were realized according to absence (no-DO group) or presence of DO (DO group) at DEXA1. For quantitative variables, we used the Student test in case of Gaussian distribution and Mann-Whitney test otherwise. Categorical variables were compared using the Chi-square test (or Fisher's exact test if the expected cell frequency was  $<5$ ). Parameters with a p value less than 0.05 in bivariate analysis were included in multivariable logistic

regression. The log-linearity assumption for continuous predictor was assessed using the restricted cubic spline functions (12). Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) were computed. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine thresholds for continuous variables associated to DO. Bivariate association between level of HPN dependence and BMI was investigated by using Spearman correlation analysis. Comparisons of repeated measures at DEXA2 and DEXA3 vs. DEXA1 were performed using the Wilcoxon signed-rank test. A p value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant in all analyses. Statistical analyses were performed with the SAS software.

## **RESULTS**

Among the 189 patients with CIF handled during the study period, 91 patients (54 F/37 M) aged of 58.9 [47.5 70.8] years meeting the inclusion criteria had at least a baseline DEXA1 test. A second (DEXA2) was performed in 47 patients and a third one (DEXA3) in 18 patients. Most excluded patients suffered from transient intestinal insufficiency (Figure 1).

### **Cross-sectional Study**

Fifty-five (60.4%) patients presented a DO. Except for BMI which was lower in patients presenting DO than patients who did not ( $21.2 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24.4 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,002$ ) and a trend to a higher proportion of patients receiving PPI in the DO group ( $p = 0.051$ ), clinical characteristics were comparable in no-DO and DO groups (Table1). Neither smoking habits, nor history of fracture, nor corticosteroid therapy, nor history of chemotherapy or radiotherapy were relevant. Most of CIF were consecutive to SBS (93.4%) of which the two main aetiologies - the mesenteric infarction and the inflammatory bowel diseases - represented 55% of cases (Table 2). CIF and biological characteristics were comparable between no-DO and DO groups, except for the level of HPN dependence which was higher in the latter (63 [31 84] % vs. 24 [5 60] %,  $p = 0.001$ ) (Table 2). In average, calcium, phosphorus and magnesium levels were normal and kidney function was preserved, but half of patients were deficient in vitamin D and had a metabolic acidosis.

In the subgroup of SBS patients, the level of HPN dependence ( $p < 0.0001$ ) and BMI ( $p = 0.004$ ) were still associated with DO, but the percentage of residual colon became significantly higher in DO group than in no-DO group (69 [0 93] % vs. 46 [0 66] %,  $p = 0.034$ ).

The logistic regression analysis showed that the level of HPN dependence was a significant independent factor associated with DO (OR 1.017, 95%CI [1.002 to 1.033],  $p = 0.03$ ), but not BMI (OR 0.888, 95%CI [0.780 to 1.013],  $p = 0.08$ ). Relevant thresholds, determined thanks to ROC curve analysis, were 48.23% and 23.7 kg/m<sup>2</sup> for the level of HPN dependence and BMI, respectively. To simplify their clinical relevance, we rounded these thresholds to 50% and 23 kg/m<sup>2</sup>. In this way, a level of HPN dependence  $\geq 50\%$  and BMI  $\leq 23$  kg/m<sup>2</sup> were associated to DO in 78% and 71% of cases (Figure 2).

There was an inverse correlation between the level of HPN dependence and BMI ( $r = -0.519$ ,  $p < 0.0001$ ). BMI was lower in patients with a level of HPN dependence beyond the threshold of 48.23% compared to those in whom it was below (19.5 [18.6 22.0] kg/m<sup>2</sup> vs. 24.1 [21.6 26.6] kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ).

### **Longitudinal study**

The evolutions in bone parameters and body composition between DEXA1 and DEXA2 performed at 2.0 [1.4 2.3] years apart, and between DEXA1 and DEXA3 performed at 3.4 [2.7 4.0] years apart are showed in Tables 3 and 4, respectively.

From DEXA1 to DEXA2, BMD of the total hip decreased slightly but significantly (0.71 [0.6 0.8] g/cm<sup>2</sup> vs. 0.67 [0.5 0.7] g/cm<sup>2</sup>  $p = 0.023$ ). However, there was no change in T-scores whatever the bone site considered. Densitometric status changed in 5 patients: 2 became no-DO and 3 became DO. Body weight were comparable, but fat mass increased ( $p = 0.004$ ) (Table 3).

From DEXA1 to DEXA3, BMD and T-score of the lumbar spine increased significantly (0.79 [0.6 0.9] g/cm<sup>2</sup> vs. 0.84 [0.8 0.9] g/cm<sup>2</sup>  $p = 0.019$  and -2.4 [-3.9 -1.0] vs. -1.6 [-2.8 -1.1],  $p = 0.005$ , respectively). However, there was no change in BMD and T-scores at the other studied bone sites. Densitometric status

changed in 3 patients: they all became no-DO. There was no significant change in body composition (Table 4).

Is to note that the diagnosis of DO at DEXA1 led thereafter to a specialised consultation of rheumatology for 40% of cases. However, this consultation was not associated with an improvement of T-scores between DEXA1 and the two others.

Over the years, the proportion of DEXA tests performed with the Hologic ® Horizon A device increased at the expense of the Hologic ® Discovery A device, but this evolution did not involve any statistical difference about the model of device used between DEXA1 and the next two ones.

## **DISCUSSION**

To the best of our knowledge, the present study is the first one to highlight the level of HPN dependence as an independent factor associated with DO. These results finally reveal the responsibility of CIF in the occurrence of DO, whereas to date, only parameters already described in the general population such as low BMI, vitamin D deficiency or PPI therapy have been recognized in HPN patients (3,4). Our results support the high prevalence of DO in CIF patients and argue that HPN itself does not worsen it.

Unlike the type of intestinal anastomosis (end-enterostomy, jejunocolic or jejunoleocolic), the residual length of small intestine, the percentage of residual colon or the plasma level of citrulline – which are all recognized criteria allowing to quantify the severity of SBS (14) - the level of HPN dependence is also relevant in patients with CIF without extensive short-bowel resection. It figures the amount of macronutrients that must be provided by HPN to meet the daily energy requirements of patients (10,15). In practice, the more difficult is to achieve weight gain in a CIF patient so that it is necessary to increase his intravenous energy intake and therefore his level of HPN dependence, and conversely. This explains the inverse correlation we observed between the level of HPN dependence and BMI in our cohort. Consequently, the level of HPN dependence and BMI are not contradictory, there are related actually. So,

better than the decrease in BMI, the increase in the level of HPN dependence appears to be the stronger risk factor for DO in CIF patients.

Our work reports a prevalence of DO of 60.4%, that is in accordance with literature data. Indeed, a cross-sectional study including 167 patients suffering from intestinal failure, DO was estimated at 56.9% compared to a control group with an odds ratio statistically significant (OR 4.2 95%CI, [2.3 to 7.7]) (4). Furthermore, the French study led by Cohen-Solal et al, including 88 patients suffering from acute or chronic benign intestinal failure and treated by HPN, showed that the prevalence of DO was estimated at 67%. In this study, the duration of HPN had no deleterious effect on cortical bone and actually seemed to have a positive impact on improving the quality of trabecular bone in patients whose intestinal disease started after the reach of peak bone mass (3). This conclusion is consistent with the significant improvement we observed in T-score of the lumbar spine between DEXA1 and DEXA3 performed at 3.4 years apart.

Obviously, in our cohort, the diagnosis of DO at DEXA1 has amplified rheumatological management, although the 40% of patients who benefited of a specialized consultation did not significantly improve their T-scores at DEXA2 or DEXA3.

This study presents several limits. First of all, the sample of studied patients was small, this is probably why, we did not find significant difference about neither corticosteroid therapy, nor history of chemotherapy or radiotherapy, nor vitamin D deficiency. Furthermore, this is a cross-sectional study with retrospective data collection that could lead to an information bias. There is a measurement bias too, as the whole measurement of BMD was not performed on the same Hologic ® device. The last one could differ from one patient to another but it could also vary when measurements were repeated on the same patient overtime. Finally, plasma parathormone level is an important biological data in this framework we did not develop, because it was a scarcely available data in patients' records and this is a biological parameter that we should dose more often to detect an early bone remodeling before the onset of osteoporosis.

In conclusion, the level of HPN dependence, which is a criterion rarely used in routine clinical practice, should be calculated in CIF patients. We should also pay attention to CIF patients in whom the level of

HPN dependence is beyond 50% and the BMI below 23 kg/m<sup>2</sup>, as there were associated with DO in almost 80% and 70% in our cohort, respectively. In such patients, HPN has to succeed in improving their body weight and it seems important to schedule a close rheumatologic follow-up.

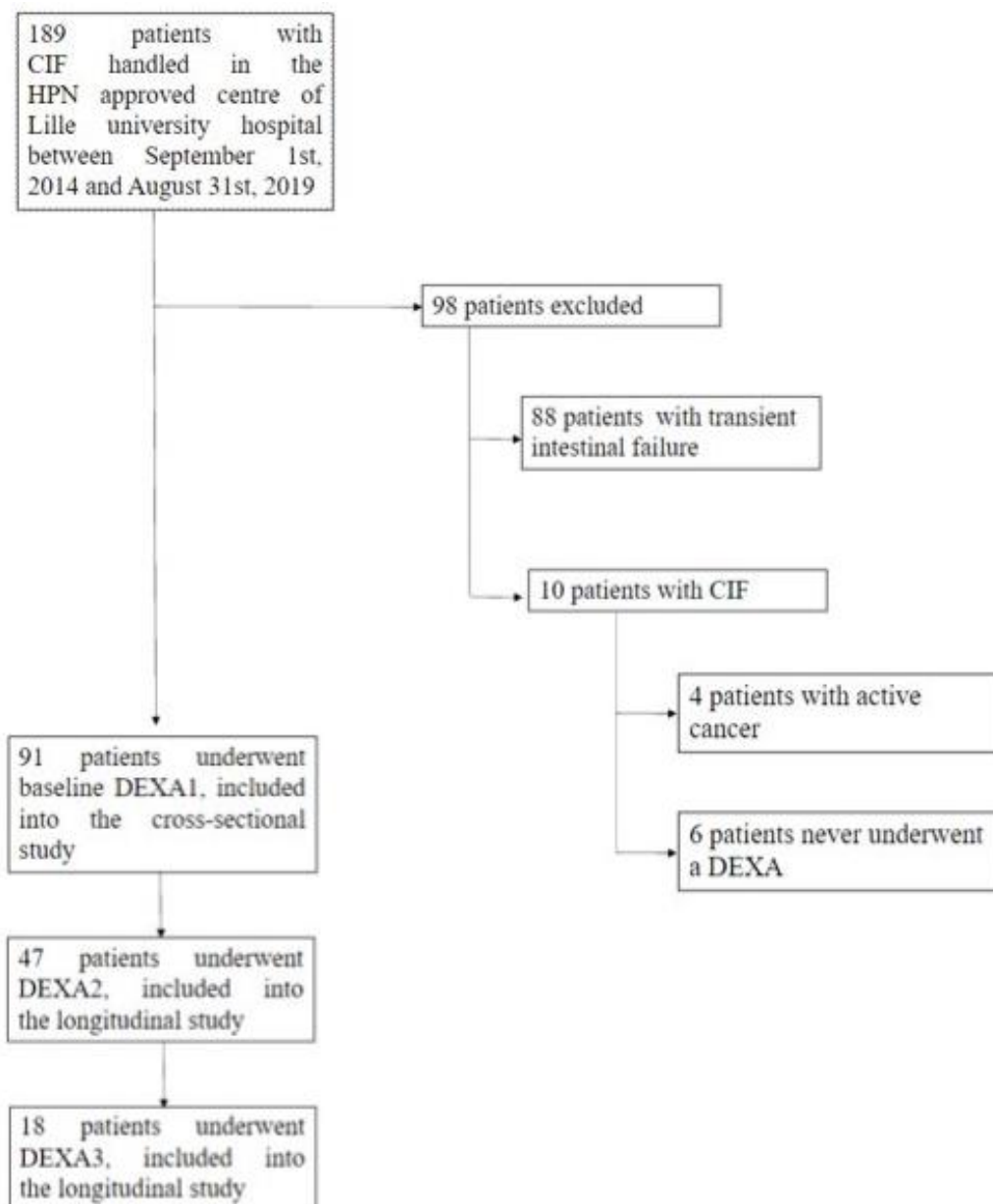
## REFERENCES

- 1 Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* avr 2015;34(2):171-80.
- 2 Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology.* févr 2006;130(2 Suppl 1):S43-51.
- 3 Cohen-Solal M, Baudoin C, Joly F, Vahedi K, D'Aoust L, Vernejoul MD, et al. Osteoporosis in Patients on Long-Term Home Parenteral Nutrition: A Longitudinal Study. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1989-94.
- 4 Nygaard L, Skallerup A, Olesen SS, Køhler M, Vinter-Jensen L, Kruse C, et al. Osteoporosis in patients with intestinal insufficiency and intestinal failure: Prevalence and clinical risk factors. *Clinical Nutrition.* 1 oct 2018;37(5):1654-60.
- 5 Ellegard L, Kurlberg G, Bosaeus I. High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in out-patients with intestinal failure. *Clin. Nutr* 2013;32:983-987.
- 6 Haderslev KV, Tjellesen L, Haderslev PH, Staun M. Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 2004;28(5):289-94.
- 7 Cummings JH, James WP, Wiggins HS. Role of the colon in ileal-resection diarrhoea. *Lancet* 1973;1:344-347.



- 8 Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institution of Washington 1919:Publication n°279.
- 9 B. Messing, F. Pigot, M. Rongier, M. C. Morin, U. Ndeindoum and J.C. Rambaud *Gastroenterology* 1991 Vol. 100 Issue 6 Pages 1502-1508 / P. Crenn, C. Coudray-Lucas, F. Thuillier, L. Cynober and B. Messing *Gastroenterology* 2000 Vol. 119 Issue 6 Pages 1496-1505
- 10 Crenn P, Coudray–Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. déc 2000;119(6):1496-505.
- 11 Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr* 2008;27:328-339.
- 12 Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 361–87.
- 13 Messing B, Pigot F, Rongier M, Morin MC, Ndeindoum U, Rambaud JC. Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. *Gastroenterology*. juin 1991;100(6):1502-8.
- 14 Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J-C, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1 nov 1999;117(5):1043-50.30.
- 15 Seguy D, Vahedi K, Kapel N, Souberbielle JC, Messing B. Low-dose growth hormone in adult home parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome patients: a positive study. *Gastroenterology* 2003;124:293-302

## ANNEXES



**Figure 1.** Flowchart

**Table 1.** Clinical characteristics of patients at DEXA1 test.

	n	Overall (n=91)	No-DO (n = 36)	DO (n = 55)	p value
<b>Age (yrs), median [IQR]</b>	91	58.9 [47.5 70.8]	53.6 [40.8 71]	59.6 [48.9 70.5]	0.197 <sup>1</sup>
<b>Gender, n (%)</b>	91				0.131 <sup>2</sup>
Female		54 (59.3)	25 (69.4)	29 (52.7)	
Male		37 (40.7)	11 (30.6)	26 (47.3)	
<b>Height (cm), median [IQR]</b>	91	165 [158 172]	165 [159 172.3]	163 [157 172]	0.352 <sup>1</sup>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), mean ± SD</b>	91	22.4 ± 4.9	24.4 ± 1	21.2 ± 0.5	<b>0.002<sup>3</sup></b>
<b>Hand grip strength (kg), mean ± SD</b>	58	25.0 ± 9.1	25.9 ± 2.3	24.6 ± 1.4	0.613 <sup>3</sup>
<b>Smoking habits, n (%)</b>	77				0.539 <sup>2</sup>
Never or ex-smoker		59 (76.6)	21 (80.8)	38 (74.5)	
Active		18 (23.4)	5 (19.2)	13 (25.5)	
<b>Tobacco intake (pack-year), median [IQR]</b>	61	0 [0 20]	0 [0 0]	0 [0 24]	0.160 <sup>1</sup>
<b>Alcohol consumption, n (%)</b>	78				-
Never or ex-regular consumer		78 (100)	27 (100)	49 (100)	
Regular consumer		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Charlson score (n), median [IQR]</b>	91	3 [1 5]	2 [0.25 4]	3 [1 5]	0.452 <sup>1</sup>
<b>Hypogonadism, n (%)</b>	91	40 (44)	17 (47.2)	23 (41.8)	0.622 <sup>2</sup>
<b>History of fracture, n (%)</b>	61	16 (26.2)	4 (11.1)	12 (21.8)	0.541 <sup>2</sup>
<b>History of corticosteroid therapy, n (%)</b>	91	16 (17.6)	6 (16.7)	10 (18.2)	0.853 <sup>2</sup>
<b>Proton pump inhibitor, n (%)</b>	90	67 (74.4)	30 (83.3)	37 (67.3)	0.051 <sup>2</sup>
<b>Duration of HPN (yrs), mean ± SD</b>	91	4.4 ± 6.3	4.1 ± 5.2	4.9 ± 7.2	0.572 <sup>3</sup>
<b>DEXA Hologic® devices, n (%)</b>	91				0.804 <sup>2</sup>
Discovery A		57 (62.6)	24 (66.7)	33 (60)	
Discovery W		9 (9.9)	4 (11.1)	5 (9.1)	
Horizon A		17 (18.7)	5 (13.9)	12 (21.8)	
Horizon W		8 (8.8)	3 (8.3)	5 (9.1)	
<b>Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	87	0.6 [0.5 0.7]	0.7 [0.6 0.8]	0.5 [0.5 0.6]	<b>0.000<sup>1</sup></b>
<b>Femoral neck T-score (SD), median [IQR]</b>	85	-2.4 [-3.3 -1.8]	-1.5 [-2.1 -1]	-3.1 [-3.8 -2.5]	<b>0.000<sup>1</sup></b>
<b>Total hip BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	87	0.7 [0.6 0.8]	0.9 [0.7 0.9]	0.6 [0.5 0.7]	<b>0.000<sup>1</sup></b>
<b>Total hip T-score (SD), median [IQR]</b>	77	-2.1 [-2.9 -1.3]	-1.2 [-1.8 -0.4]	-2.7 [-3.6 -2.2]	<b>0.000<sup>1</sup></b>
<b>Total hip BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	89	0.8 [0.7 1.0]	1.0 [0.9 1.1]	0.8 [0.7 0.9]	<b>0.000<sup>1</sup></b>
<b>Total hip T-score (SD), median [IQR]</b>	89	-1.8 [-2.9 -0.7]	-0.6 [-1.8 0.5]	-2.6 [-3.6 -1.6]	<b>0.000<sup>1</sup></b>
<b>Lumbar spine BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>					
<b>Lumbar spine T-score (SD), median [IQR]</b>					

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry ; HPN, home parenteral nutrition

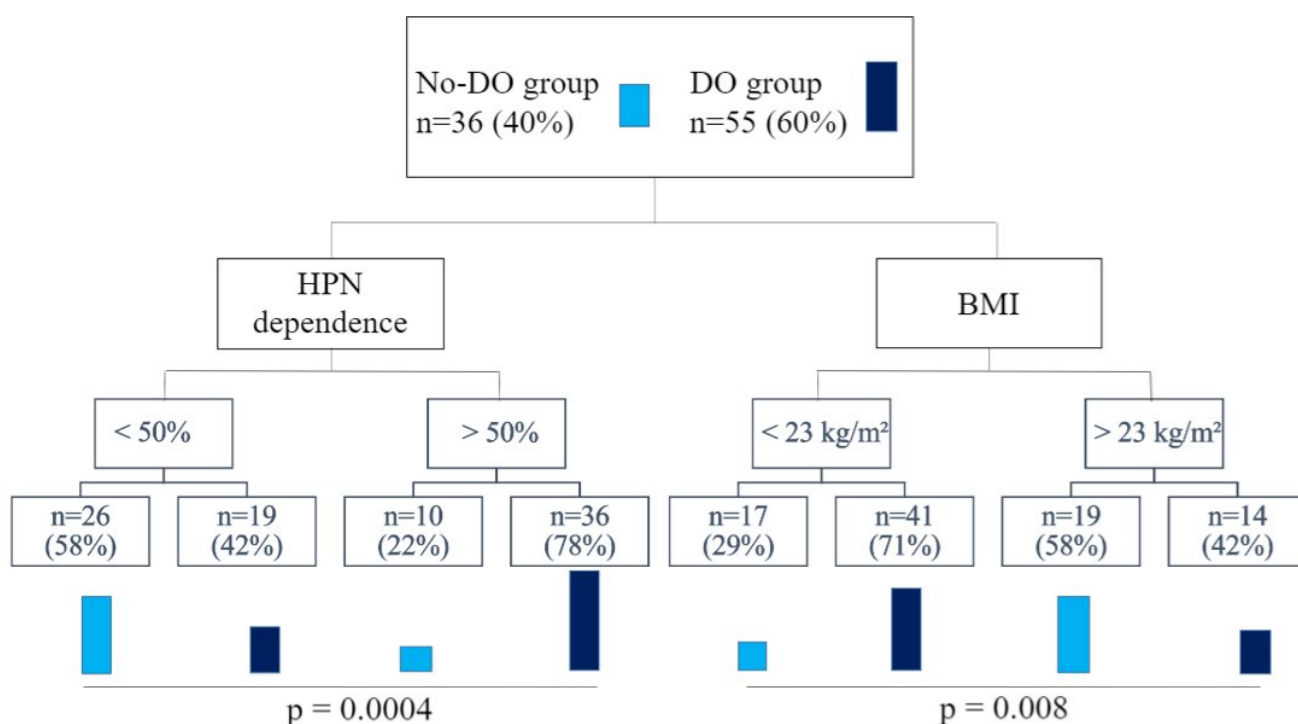
<sup>1</sup>: Mann-Whitney test; <sup>2</sup>: Chi-square test or Fisher exact test as appropriate; <sup>3</sup>: Student test.

**Table 2.** CIF and biological characteristics of patients at baseline DEXA1 test

	<b>n</b>	<b>Overall</b> (n = 91)	<b>No-DO</b> (n = 36)	<b>DO</b> (n = 55)	<b>P</b> <b>value</b>
<b>Cause of CIF, n (%)</b>	91				0.705 <sup>1</sup>
Mesenteric infarction		26 (28.6)	13 (36.1)	13 (23.6)	
IBD		24 (26.4)	10 (27.8)	14 (25.5)	
Surgical complication		11 (12.1)	5 (13.9)	6 (10.9)	
Radiation enteritis		10 (11)	2 (5.6)	8 (14.5)	
Cancer		7 (7.7)	2 (5.6)	5 (9.1)	
Dysmotility		6 (6.6)	2 (5.6)	4 (7.3)	
Miscellaneous*		7 (7.7)	2 (5.6)	5 (9.1)	
<b>Small bowel characteristics, n (%)</b>	91				0.230 <sup>1</sup>
End-enterostomy SBS		46 (50.5)	21 (58.3)	25 (45.5)	
Jejunocolic SBS		24 (26.4)	8 (22.2)	16 (29.1)	
Jejunocolic SBS		15 (16.5)	4 (11.1)	11 (20)	
No-SBS		6 (6.6)	3 (8.3)	3 (5.5)	
<b>Residual small bowel length (cm), median [IQR]</b>	91	120 [80 200]	120 [80 200]	100 [70 150]	0.231 <sup>2</sup>
<b>Residual colon (%), median [IQR]</b>	90	63 [0 93]	49 [0 84]	70 [0 100]	0.075 <sup>2</sup>
<b>Age at onset of HPN (yrs), median [IQR]</b>	91	53.2 [40.1 68.3]	51.3 [34.4 68.7]	54.8 [44.3 68.7]	0.295 <sup>2</sup>
<b>HPN dependence (%), median [IQR]</b>	90	54 [11 78]	24 [5 60]	63 [31 84]	<b>0.001</b> <sup>2</sup>
<b>Frequency of HPN administration (b/week), median [IQR]</b>	87	6 [3.5 7.0]	5 [3.5 7]	7 [4 7]	0.096 <sup>2</sup>
<b>Volume of HPN bags (L), median [IQR]</b>	87	2 [1.5 2.5]	2 [1.5 2.4]	2 [1.5 2.5]	0.520 <sup>2</sup>
<b>Citrulline (<math>\mu\text{mol/l}</math>), mean <math>\pm</math> SD</b>	74	28.7 $\pm$ 18.4	26.5 $\pm$ 10.3	30 $\pm$ 21.9	0.325 <sup>2</sup>
<b>Citrulline, n (%)</b>	74				0.213 <sup>1</sup>
< 20 $\mu\text{mol/l}$ ,		28 (37.8)	7 (25)	18 (39.1)	
> 20 $\mu\text{mol/l}$ ,		46 (62.2)	21 (75)	28 (60.9)	
<b>Metabolic acidosis, n (%)</b>	91	44 (48.4)	21 (58.3)	23 (41.8)	0.123 <sup>1</sup>
<b>Albumin (g/l), mean <math>\pm</math> SD</b>	75	37 $\pm$ 6.3	38.6 $\pm$ 6.8	36.6 $\pm$ 5.9	0.048 <sup>3</sup>
<b>Creatinine (mg/l), mean <math>\pm</math> SD</b>	82	9.7 $\pm$ 4.9	10.2 $\pm$ 4.5	9.4 $\pm$ 5.1	0.438 <sup>3</sup>
<b>Calcium (mg/l), mean <math>\pm</math> SD</b>	79	91.1 $\pm$ 6.5	92.3 $\pm$ 8.1	90.2 $\pm$ 5.1	0.149 <sup>3</sup>
<b>Phosphorus (mg/l), mean <math>\pm</math> SD</b>	79	32.9 $\pm$ 8.8	32.2 $\pm$ 9.4	33.4 $\pm$ 8.5	0.610 <sup>3</sup>
<b>Magnesium (mg/l), mean <math>\pm</math> SD</b>	76	20.9 $\pm$ 6.7	20.9 $\pm$ 8.7	20.8 $\pm$ 4.9	0.449 <sup>3</sup>
<b>25-OHD (ng/ml), mean <math>\pm</math> SD</b>	86	25.7 $\pm$ 14.5	25.4 $\pm$ 11.8	25.9 $\pm$ 16.0	0.884 <sup>3</sup>

25-OHD, 25-hydroxyvitamin D; HPN, home parenteral nutrition; IBD, inflammatory bowel disease; SBS, short bowel syndrome; Miscellaneous\*: Bowel volvulus, necrotizing enterocolitis or abdominal wall defect;

<sup>1</sup>: Chi-square test or Fisher exact test as appropriate; <sup>2</sup>: Mann-Whitney test; <sup>3</sup>: Student test.



**Figure 2.** DO clinical predictive tree

**Table 3.** Evolution of bone parameters and body composition between DEXA1 and DEXA2 (n = 47)

	n	DEXA 1	DEXA 2	P value
<b>DEXA Hologic® devices, n (%)</b>	47			0.162 <sup>1</sup>
Discovery A		40 (85.1)	17 (36.17)	
Discovery W		5 (10.6)	2 (4.3)	
Horizon A		1 (2.1)	24 (51.1)	
Horizon W		1 (2.1)	4 (8.5)	
<b>Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	43	0.6 [0.5 0.7]	0.6 [0.5 0.7]	0.117 <sup>2</sup>
<b>Femoral neck T-score (SD), median [IQR]</b>	43	-2.3 [-3.3 -1.8]	-2.6 [-3 -1.7]	0.939 <sup>2</sup>
<b>Total hip BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	32	0.71 [0.6 0.8]	0.67 [0.6 0.8]	<b>0.023<sup>2</sup></b>
<b>Total hip T-score (SD), median [IQR]</b>	32	-2.2 [-2.8 -1.2]	-2.3 [-2.7 -1.4]	0.733 <sup>2</sup>
<b>Lumbar spine BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	46	0.8 [0.7 1.0]	0.8 [0.8 0.9]	0.739 <sup>2</sup>
<b>Lumbar spine T-score (SD), median [IQR]</b>	45	-1.8 [-2.8 -0.8]	-2 [-2.6 -1.1]	0.905 <sup>2</sup>
<b>Weight (kg), median [IQR]</b>	36	60.5 [55.0 70.3]	57.0 [52.0 67.5]	0.492 <sup>2</sup>
<b>Lean mass (kg), median [IQR]</b>	30	45.6 [38.8 52.4]	38.1 [35.3 52.2]	0.171 <sup>2</sup>
<b>Fat mass (kg), median [IQR]</b>	30	16.5 [12.9 22.6]	17.1 [14.4 22.4]	<b>0.004<sup>2</sup></b>
<b>Fat mass (%), median [IQR]</b>	30	26.9 [23.1 31.3]	31.2 [26.5 35.8]	<b>0.001<sup>2</sup></b>

BMD, bone mineral density; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry.

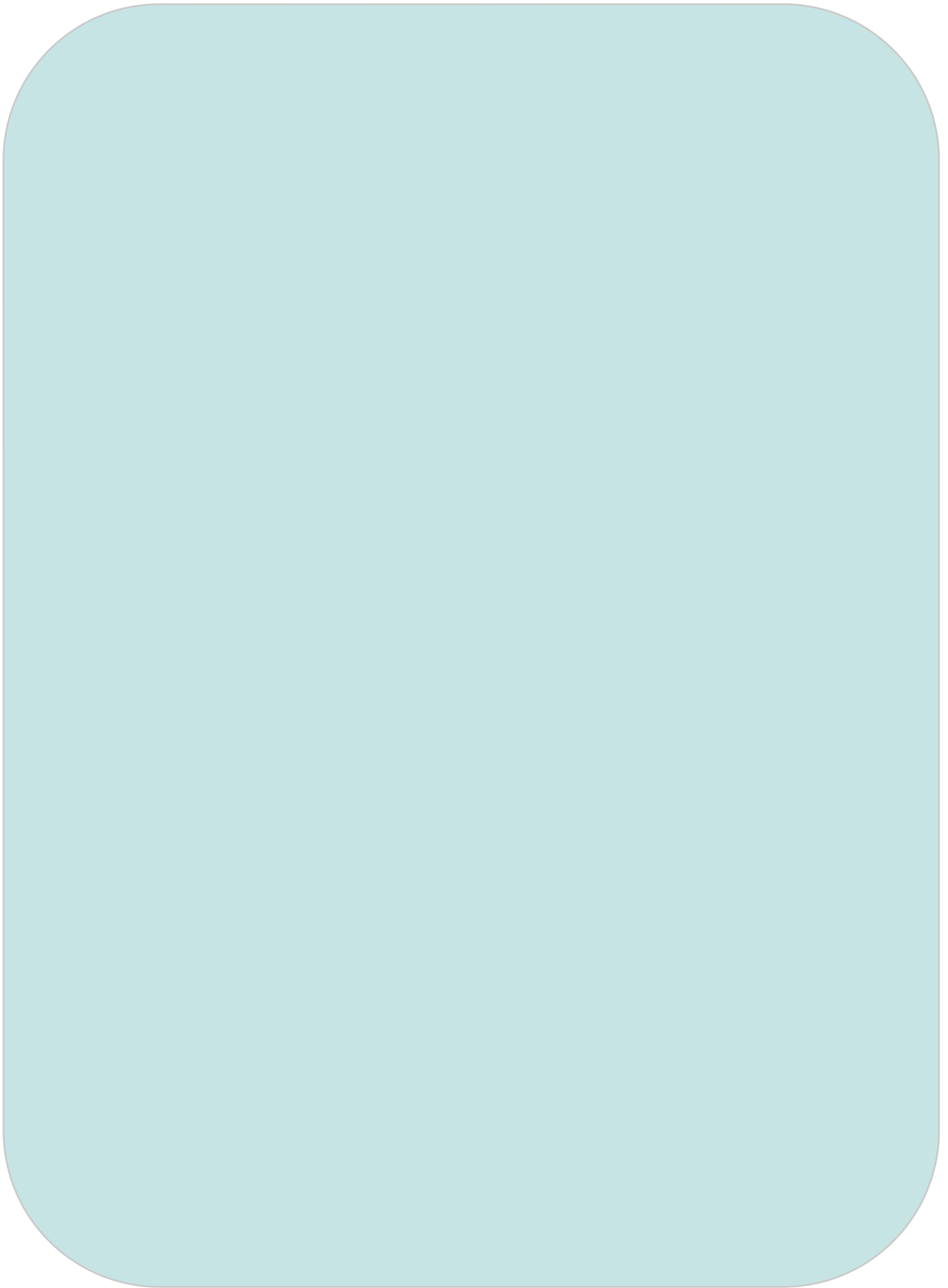
<sup>1</sup>: Chi-square test or Fisher exact test as appropriate; <sup>2</sup>: Mann-Whitney test

**Table 4.** Evolution of bone parameters and body composition between DEXA1 and DEXA3 (n = 18)

	n	DEXA 1	DEXA 3	P value
<b>DEXA Hologic® devices, n (%)</b>	18			0.170 <sup>1</sup>
Discovery A		14 (77.8)	3 (18.8)	
Discovery W		4 (22.2)	1 (5.6)	
Horizon A		0 (0)	11 (61.1)	
Horizon W		0 (0)	3 (18.8)	
<b>Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	16	0.6 [0.5 0.6]	0.6 [0.5 0.7]	0.469 <sup>2</sup>
<b>Femoral neck T-score (SD), median [IQR]</b>	16	-2.7[-3.9 -2.2]	-2.3 [-3.3 -2.2]	0.167 <sup>2</sup>
<b>Total hip BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	10	0.7 [0.6 0.8]	0.7 [0.6 0.8]	0.583 <sup>2</sup>
<b>Total hip T-score (SD), median [IQR]</b>	11	-2.2 [-2.7 -1.4]	-1.9 [2.4 -1.5]	0.514 <sup>2</sup>
<b>Lumbar spine BMD (g/cm<sup>2</sup>), median [IQR]</b>	17	0.79 [0.6 0.9]	0.84 [0.8 0.9]	<b>0.019</b> <sup>2</sup>
<b>Lumbar spine T-score (SD), median [IQR]</b>	17	-2.4 [-3.9 -1.0]	-1.6 [-2.8 -1.1]	<b>0.005</b> <sup>2</sup>
<b>Weight (kg), median [IQR]</b>	11	57.0 [53.0 61.0]	55.0 [53.0 63.0]	0.611 <sup>2</sup>
<b>Lean mass (kg), median [IQR]</b>	8	40.2 [38.7 44.6]	38.0 [24.7 42.6]	0.465 <sup>2</sup>
<b>Fat mass (kg), median [IQR]</b>	8	15.9 [8.9 20.2]	16.4 [7.6 20.1]	0.273 <sup>2</sup>
<b>Fat mass (%), median [IQR]</b>	8	27.5 [17.7 32.5]	29.6 [14.9 34.9]	0.144 <sup>2</sup>

BMD, bone mineral density; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry

<sup>1</sup>: Chi-square test or Fisher exact test as appropriate; <sup>2</sup>: Mann-Whitney test



# DISCUSSION ET CONCLUSION

## 1. Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à montrer que le niveau de dépendance à la NPAD est un facteur indépendant associé à l'ostéoporose densitométrique (OD). Ces résultats révèlent finalement la responsabilité de l'IIC dans la survenue de l'OD, alors qu'à ce jour, uniquement des paramètres déjà décrits dans la population générale tels qu'un faible IMC, une carence en vitamine D ou un traitement par inhibiteurs de la pompe à proton ont été reconnus chez les patients dépendants d'une NPAD (14,15). Nos résultats mettent en évidence une prévalence élevée d'OD chez les patients souffrant d'une IIC et que la NPAD en tant que telle ne l'aggrave pas.

Contrairement au type d'anastomose intestinale (entérostomie terminale, jéjuno-colique ou jéjuno-iléo-colique), la longueur résiduelle d'intestin grêle, le pourcentage de colon restant et le taux plasmatique de citrulline – qui sont des critères reconnus pour évaluer la gravité du SGC (9) - le niveau de dépendance à la NPAD est aussi pertinent chez les patients présentant une IIC sans résection étendue de l'intestin grêle. Il estime la quantité de macronutriments qui doit être fournie par la NPAD pour couvrir les besoins énergétiques journaliers des patients (10,18). En pratique, le plus difficile est de parvenir à faire prendre du poids à un patient présentant une IIC, de telle façon qu'il est souvent nécessaire d'augmenter les apports énergétiques intraveineux et donc son niveau de dépendance à la NPAD, et inversement. Ceci explique la corrélation inverse que nous avons observée entre le niveau de dépendance à la NPAD et l'IMC dans notre étude. Par conséquent, le niveau de dépendance à la NPAD et l'IMC ne sont pas contradictoires mais liés en réalité. Ainsi, plus que la baisse de l'IMC, c'est l'augmentation du niveau de dépendance à la NPAD qui apparaît comme le plus important facteur de risque d'OD chez les patients souffrants d'une IIC.

Notre travail révèle une prévalence d'OD à 60,4%, ce qui est en accord avec les données de la littérature. En effet, une étude transversale incluant 167 patients souffrants d'insuffisance intestinale, l'OD était estimée à 56,9% comparée au groupe contrôle avec un rapport de côtes (OR) statistiquement significatif (OR 4,2 IC95%, [2,3-7,7]) (15). Par ailleurs, une étude française menée par Cohen-Solal et al, incluant 88



patients souffrants d'une insuffisance intestinale bénigne, aiguë ou chronique, et traitée par NPAD, montrait une prévalence d'OD était estimée à 67%. Dans cette étude, la durée de NPAD ne présentait pas d'effet délétère sur l'os cortical et semblait même avoir un impact positif puisque la qualité de l'os trabéculaire s'améliorait chez les patients dont la pathologie intestinale sous-jacente était apparue après l'atteinte du pic de masse osseuse (14). Cette conclusion est concordante avec nos observations puisqu'il existait une amélioration significative du T-score au rachis entre DEXA1 et DEXA3 réalisées à 3,4 ans d'intervalle.

Bien évidemment, le diagnostic d'OD lors de la DEXA1 s'est suivi d'une prise en charge rhumatologique, bien que les 40% des patients ayant bénéficié d'une consultation spécialisée n'ont pas amélioré significativement leurs T-scores à la DEXA2 ou à la DEXA3.

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, l'échantillon de patients était petit, c'est probablement pourquoi, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative à propos des antécédents de corticothérapie, de chimiothérapie, de radiothérapie et de la carence en vitamine D. Par ailleurs, il s'agit d'une étude transversale dont le recueil des données a été effectué rétrospectivement ce qui a pu induire un biais d'information. Il existe également un biais de mesure puisque l'ensemble des mesures des DMO n'a pas été réalisé sur le même modèle d'appareil d'ostéodensitométrie. Ce dernier pouvait différer d'un patient à l'autre mais également être variable pour un même patient lorsque les mesures de DMO étaient répétées au fil des années. Enfin, le taux plasmatique de la parathormone est une donnée biologique importante dans ce contexte mais qui n'a pas été développée car elle était très peu disponible dans les dossiers médicaux des patients. Il serait donc judicieux de l'évaluer plus régulièrement en pratique clinique afin de dépister un remodelage osseux anormal avant qu'une ostéoporose s'installe.

## **2. Conclusion**

En conclusion, le niveau de dépendance à la NPAD, qui est un critère rarement utilisé en pratique clinique, devrait être calculée chez les patients souffrant d'une IIC. Nous devrions également prêter une attention toute particulière aux patients présentant une IIC dont le niveau de dépendance à la NPAD est supérieur à

50% et l'IMC inférieur à 23 kg/m<sup>2</sup> puisqu'ils sont associés à une OD chez près de 80% et 70% des patients de notre cohorte, respectivement. Chez ces patients, la NPAD doit réussir à améliorer leur poids et il semble important qu'ils bénéficient d'un suivi rhumatologique rapproché.

## RÉFÉRENCES

- 1 Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology*. févr 2006;130(2 Suppl 1):S43-51.
- 2 Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. avr 2003;124(4):1111-34.
- 3 Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. mai 2014;38(1 Suppl):8S-13S.
- 4 BANS Report 2011, BAPEN. [www.bapen.org.uk](http://www.bapen.org.uk)
- 5 Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. avr 2015;34(2):171-80.
- 6 Messing B, Barnoud D, Beau P, Bornet JL, Chambrier C, Constanzo JD, et al. [A 1993-1995 epidemiological survey of home parenteral nutrition in approved centers for adults in France]. *Gastroenterol Clin Biol*. avr 1998;22(4):413-8.
- 7 Messing B, Lémann M, Landais P, Gouttebel MC, Gérard-Boncompain M, Saudin F, et al. Prognosis of patients with nonmalignant chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology*. avr 1995;108(4):1005-10.
- 8 Nuzzo A, Joly F, Corcos O. Syndrome de grêle court et défaillance intestinale aiguë en réanimation. *Réanimation*. nov 2014;23(6):67689.
- 9 Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J-C, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1 nov 1999;117(5):1043-50.30.

- 10 Crenn P, Coudray–Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. déc 2000;119(6):1496-505
- 11 Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. oct 2018;85(5):428-40.
- 12 osteoporose\_synthese.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)
- 13 Schneider SM, Filippi J, Arab K, Hébuterne X. Retentissement osseux de la nutrition parentérale - Bone disease in patients receiving parenteral nutrition. 2005;3.
- 14 Cohen-Solal M, Baudoin C, Joly F, Vahedi K, D'Aoust L, Vernejoul MD, et al. Osteoporosis in Patients on Long-Term Home Parenteral Nutrition: A Longitudinal Study. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11):1989-94.
- 15 Nygaard L, Skallerup A, Olesen SS, Køhler M, Vinter-Jensen L, Kruse C, et al. Osteoporosis in patients with intestinal insufficiency and intestinal failure: Prevalence and clinical risk factors. *Clin Nutr*. 1 oct 2018;37(5):1654-60.
- 16 Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1 août 2000;19(4):217-31.
- 17 Ellegard L, Kurlberg G, Bosaeus I. High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in out-patients with intestinal failure. *Clin. Nutr* 2013;32:983-987.

18 Seguy D, Vahedi K, Kapel N, Souberbielle JC, Messing B. Low-dose growth hormone in adult home parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome patients: a positive study. *Gastroenterology* 2003;124:293-302

**AUTEUR : Nom :** Bourekba

**Prénom :** Laura

**Date de soutenance :** 18/10/2021

**Titre de la thèse :** Influence de l'insuffisance intestinale sur la survenue d'une ostéoporose densitométrique chez les patients bénéficiant d'une nutrition parentérale au long cours

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Nutrition

**DES + spécialité :** Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques, Nutrition

**Mots-clés :** insuffisance intestinale, ostéoporose densitométrique, nutrition parentérale à domicile

### **Résumé :**

**Introduction :** L'insuffisance intestinale chronique (IIC) provoque une malabsorption intestinale qui rend les patients atteints dépendants d'une nutrition parentérale (NP) au long cours. Sur le peu d'études dont on dispose, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique (OD) est élevée dans cette population. Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence de l'OD chez ces patients, d'étudier les facteurs pouvant l'influencer et son évolution dans le temps.

**Méthode :** Les données de la cohorte de patients prise en charge par notre centre labellisé de NP adulte ont été recueillies rétrospectivement entre septembre 2014 et août 2019. Les valeurs de la première ostéodensitométrie DEXA1 réalisée et celles des deux suivantes DEXA2 et 3, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été recueillies.

**Résultats :** Sur les 189 patients pris en charge durant cette période, 91 patients âgés de 59 [48 71]ans (54F/37H), d'IMC  $22,4 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ , avec une longueur de grêle résiduelle (LGR) de 120 [80 200]cm et recevant 6 [3.5 7.0]poches de NP/semaine depuis  $4,4 \pm 6,3$ ans avec un niveau de dépendance à la NP (NDNP) de 54 [11 78]% ont été analysés. La prévalence d'OD était de 60,4% lors de la DEXA1. L'ancienneté de la NP, la LGR, la présence d'une entérostomie terminale, le taux de citrulline plasmatique ou l'acidose métabolique n'étaient pas des facteurs associés à l'OD. L'IMC était moins élevé chez les patients atteints vs. non atteints d'OD ( $21,2 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $24,4 \pm 1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,002$ ). A l'inverse le NDNP était plus important chez les patients atteints d'OD (63 [31 84]% vs. 24 [5 60]% ;  $p=0,001$ ). Seul le NDNP apparaissait comme un facteur de risque indépendant d'OD (OR 1,027, IC95% [1,002-1,033],  $p=0,03$ ). Il existait une légère amélioration mais significative de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale ( $0,71 [0,6 0,8] \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,67 [0,6 0,8] \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0,023$ ) entre DEXA1 et 2 réalisées à 2,0 [1,4 2,3]ans d'intervalle, et la quantité de masse grasse corporelle augmentait (27 [23 31]% vs. 31 [27 37]%,  $p=0,001$ ,  $n=47$ ). Il existait une amélioration de la DMO du rachis lombaire ( $0,79 [0,6-0,9] \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,84 [0,8 0,9] \text{ g/cm}^2$  ;  $p=0,019$  ;  $n=18$ ) entre les DEXA 1 et 3 réalisées à 3,4 [2,7 4,0]ans d'intervalle.

**Conclusion :** Cette étude est la première à montrer que le NDNP est un facteur indépendant associé à l'OD. Ces résultats révèlent la responsabilité de l'IIC dans la survenue de l'OD. Ils rapportent une prévalence élevée de l'OD chez ces patients et prouvent que la NP ne l'aggrave pas.

### **Composition du Jury :**

**Présidente :** Pr Marie-Christine VANTYGHM

**Asseseurs :** Pr Julien PACCOU et Pr Bernard CORTET

**Directeur de thèse :** Pr David SEGUY