

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Sarah BUTIN

Née le 15 Février 1985 à QUIMPER (29)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2014

**Évolution du statut osseux chez les patients transplantés
hépatiques pour hépatopathies chroniques**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gérard CHALES
Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN
Monsieur le Professeur Ephrem SALAME
Madame le Docteur Carine SALLIOT
Madame le Docteur Isabelle GRIFFOUL

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Sarah BUTIN

Née le 15 Février 1985 à QUIMPER (29)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2014

**Évolution du statut osseux chez les patients transplantés
hépatiques pour hépatopathies chroniques**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gérard CHALES
Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN
Monsieur le Professeur Ephrem SALAME
Madame le Docteur Carine SALLIOT
Madame le Docteur Isabelle GRIFFOUL

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTIA. BENATRE - Ch.
BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI.J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE
– M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y.
LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J.
MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J.
SANTINI - D.SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
Mme	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
MM.	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale

Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MM.	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mmes	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
Mme	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mmes	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURCH Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	AUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (CSCT)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (CSCT)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Goupille, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la qualité de la formation et de l'enseignement que j'ai reçu dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Mulleman, je te remercie Denis d'avoir accepté de faire partie de ce jury et te remercie pour l'enseignement que tu m'as donné pendant tout mon internat.

A Monsieur le Professeur Chales, je vous remercie d'avoir accepté de vous déplacer pour faire partie de ce jury. Votre présence est un grand honneur. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Salame, vous me faites l'honneur de participer à ce jury. J'espère pouvoir poursuivre ce travail à l'avenir, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Griffoul, Isabelle, merci de m'avoir proposé ce sujet et merci pour ta confiance. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ta disponibilité, merci pour tout ce que tu m'as appris, tu es un exemple pour moi !

A Madame le Docteur Salliot, Carine, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour les 6 mois passés au CHRO, au cours desquels j'ai eu grand plaisir à travailler avec toi. Merci pour ton enseignement, avec toute ma reconnaissance.

A Saloua, merci pour ton soutien au cours de mon internat, je n'oublierai jamais mon premier poster ! ah les hépatites auto immunes !!

A Emilie, Virginie, Julien, pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous, merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

A Fabien, notre statisticien ! Merci pour ton aide précieuse dans ce travail !

A Hichem, merci d'avoir été là pour ces 6 premiers mois d'internat ! Merci de m'avoir transmis ton savoir en MPR, et surtout merci pour ton amitié, à bientôt sur Lille !

A Kélig, merci pour ton amour, ton soutien au quotidien et ta patience !

A mes parents, à mon petit frère ! Vous avez toujours été là pour moi, merci pour tout l'amour que vous me donnez, merci pour votre présence et votre soutien permanent ! Si j'en suis là, c'est grâce à vous !

A mes grands parents, merci pour tout.

A ma belle famille, merci pour votre présence et vos constantes attentions.

A mes amies de toujours... Claire-Alice, Alizée, Mathilde, Anne, Amandine, Marion, GG, Nane ... merci d'être toujours là malgré la distance.

A Nada, ce premier semestre de rhumato à Orléans n'aurait pas été pareil sans ton sourire, ta joie de vivre et ton dynamisme, ne change pas, je suis très heureuse de t'avoir rencontré ma belle !

A H-M, ma tourangelle nantaise préférée... merci pour ces soirées raviolis qui ont adouci ces 6 mois orléanais, et merci d'être mon coach sportif !!!

A Piera, Mathilde, Matthieu, Maité, Frédéric, Sophie, Clara mes co-internes préférés !!!

Aux médecins, équipes soignantes et secrétaires des services de Rhumatologie de Tours, Blois, Orléans, MPR de Tours, Vierzon, Médecine interne de Bourges, merci pour votre accueil et votre enseignement tout au long de mon internat.

Aux patients.

Évolution du statut osseux chez les patients transplantés hépatiques pour hépatopathies chroniques

Introduction :

La perte osseuse est une des complications importantes chez les patients atteints de maladie hépatique et chez les patients en période de post-greffe hépatique, particulièrement dans les premiers mois suivant la transplantation. Cette fragilité osseuse augmente le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, et il s'y associe une augmentation de la morbi-mortalité. Le statut osseux avant et après greffe hépatique reste peu décrit dans la littérature. L'objectif de notre travail était de déterminer l'incidence des fractures sévères non traumatiques dans l'année qui suit la greffe hépatique, grâce à une description du statut osseux avant greffe et dans l'année suivant la greffe.

Méthodes :

Nous avons réalisé une étude de cohorte, prospective, descriptive, mono-centrique (CHRU de Tours) en soins courants incluant tous les patients atteints d'hépatopathie chronique sévère, inscrits sur liste de transplantation hépatique. Les patients ont été vus en pré-greffe et dans l'année suivant leur greffe. A chaque consultation, des données démographiques, cliniques (dont facteurs de risque d'ostéoporose), une ostéodensitométrie avec VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) ont été recueillies. Une analyse biologique incluant notamment des marqueurs de remodelage osseux était réalisée avant chaque consultation.

Résultats :

108 patients ont été vus en consultation pré-greffe. 25 patients ont été revus dans l'année suivant leur greffe hépatique. L'incidence fracturaire vertébrale était de 2.2 fractures par personne et par mois. Dans la population pré-greffe, la prévalence des fractures vertébrales étaient de 14.8%, celle des fractures sévères du squelette périphérique était de 13.9%. La prévalence de l'ostéoporose était plus élevée au rachis lombaire qu'au col fémoral (13.4% versus 8.5%). Parmi les 25 patients vus avant la greffe et revus à un an de la greffe, la prévalence des fractures vertébrales étaient de 44% avant la greffe et de 76% un an après la greffe. Le T-score et la densité minérale osseuse diminuaient de manière significative dans l'année suivant la greffe. Les marqueurs du remodelage osseux dosés après greffe étaient en faveur d'une situation d'hyper remodelage.

Conclusion :

Notre étude est en accord avec la littérature. La fragilité osseuse est un problème important pour les patients en situation de greffe hépatique. En effet, l'incidence fracturaire est élevée dans l'année suivant la greffe hépatique. Un bilan du statut osseux chez tout patient atteint d'hépatopathie sévère en attente de greffe nous paraît justifié. Ainsi les patients à haut risque fracturaire seraient dépistés et un traitement préventif adapté pourrait être proposé.

Mots clés : ostéoporose, fracture vertébrale, transplantation hépatique

Evolution of bone status in liver transplant patients for chronic liver disease

Introduction:

Bone loss is an important complication for patients with liver diseases and during the early postoperative period following orthotopic liver transplantation. This bone fragility increases the risk of vertebral and non-vertebral fractures, morbidity and mortality. The bone status before and after liver transplantation is not well described in the literature. The aim of our study was to determine the incidence of non-traumatic vertebral fractures following liver transplantation, with a description of bone status before transplantation and one year after transplantation.

Methods:

We performed a prospective, descriptive, cohort study at the University Hospital of Tours in routine care. We included all the patients with severe chronic liver diseases, who were registered for liver transplantation. Patients were seen before transplantation and during the following year after transplantation. At each consultation, demographic and clinical data (including risk factors for osteoporosis) were collected and bone mineral density with VFA (Vertebral Fracture Assessment) was assessed. Biochemical tests including bone turnover markers were performed before each consultation.

Results:

108 patients were seen during a pre-transplantation consultation. 25 patients were reviewed in the year following transplantation. The vertebral fracture incidence was 2.2 fractures per person-month. In the pre-transplant population, the prevalence of vertebral fractures was 14.8 %; the prevalence of non-vertebral fractures was 13.9%. The prevalence of osteoporosis was higher at the lumbar spine compared to femoral neck (13.4% versus 8.5%). Among the 25 patients reviewed one year after transplantation, the prevalence of vertebral fractures was 44% before transplantation and 76% after transplantation. T-score and bone mineral density decreased significantly in the year following transplantation. We found increased levels of bone remodeling markers suggesting a high turnover.

Conclusion:

Our study is consistent with the literature. Bone fragility is a major problem for patients awaiting a liver transplantation and during the first year after transplantation. Indeed, fracture incidence is higher in this year. Bone status assessment should be performed in all patients with severe liver disease awaiting transplantation. Therefore patients with high risk of fracture would be detected and an appropriate preventive treatment could be started.

Key words : osteoporosis, vertebral fracture, liver transplantation

SOMMAIRE

1 - INTRODUCTION	16
2 - PATIENTS ET METHODES	
2-1 Recrutement des patients	17
2-2 Déroulement de la consultation	17
2-3 Recueil de données	17
2-4 Constitution d'une population de patients transplantés, vus à 1 an de la transplantation	18
2-5 Analyse statistique	19
2-6 Autorisations	20
3 - RESULTATS	
3-1 Recrutement des patients	21
3-2 Recueil de données	21
3-2-1 Population de patients en attente de transplantation	
3-2-2 Population de patients vus en pré-transplantation et post-transplantation	
3-3 Incidence fracturaire dans l'année suivant la transplantation hépatique	27
3-4 Etude du statut osseux des patients en attente de transplantation	27
3-4-1 Prévalence des fractures sévères non traumatiques	
3-4-2 Taux des marqueurs de remodelage osseux	
3-4-3 Evaluation densitométrique	
3-5 Etude du statut osseux des patients vus en pré et post- transplantation	28
3-5-1 Prévalence des fractures sévères non traumatiques	
3-5-2 Taux des marqueurs de remodelage osseux	
3-5-3 Evaluation densitométrique	
4 - DISCUSSION	34
5 - CONCLUSION	40
6 - REFERENCES	41
ANNEXES	43

1 Introduction

En situation de transplantation d'organe, la perte osseuse est une complication fréquente, connue et multifactorielle **(1-4)**. Il s'agit aussi d'une des complications importantes chez les patients atteints de maladie hépatique et chez les patients en période de post-transplantation hépatique, particulièrement dans les premiers mois suivant la transplantation **(3,4)**. Cette fragilité osseuse augmente le risque de fractures sévères et il s'y associe une augmentation de la morbi-mortalité **(5-7)**. Les fractures sévères sont les fractures : vertébrale, extrémité supérieure du fémur, extrémité supérieure de l'humérus, fémur distal, tibia proximal, 3 côtes simultanées, bassin **(8)**.

Les mécanismes de cette fragilité osseuse restent complexes et mal connus. Le terme d'ostéodystrophie hépatique, incluant la notion d'ostéomalacie et d'ostéoporose, est utilisé depuis de nombreuses années pour décrire les troubles osseux chez les patients atteints d'hépatopathie chronique **(9,10)**. L'ostéoporose est le trouble le plus décrit dans la littérature. Les hépatopathies cholestatiques type cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante, les hépatopathies alcooliques et/ou virales, l'hémochromatose génétique et la cirrhose sont des facteurs de risque d'ostéoporose. Il existe des facteurs liés à la transplantation, tels que la corticothérapie. Le statut osseux en post-transplantation est directement lié à la pathologie hépatique sous-jacente et donc au statut osseux en pré-transplantation **(9)**.

Le statut osseux avant et après transplantation hépatique reste peu décrit dans la littérature. Seules quelques études, citées dans un article de Guanabens *et al.*, décrivent cette fragilité osseuse **(10)**, indiquant que 25 à 65 % des patients ont une fracture (vertébrale ou non vertébrale) dans l'année suivant la transplantation. La littérature est plus riche pour la transplantation rénale, car la technique de transplantation est plus ancienne. Il est bien établi que l'année suivant la transplantation rénale est une période à haut risque fracturaire. Dans une série d'Unal *et al.* en 2010 **(11)**, la prévalence de l'ostéoporose peut atteindre 43 % dans la période qui suit la transplantation rénale.

L'objectif principal de notre travail était de déterminer l'incidence des fractures sévères non traumatiques dans l'année qui suit la transplantation hépatique. Les objectifs secondaires étaient de décrire le statut osseux de populations de patients souffrant de pathologie hépatique, avant transplantation et un an après, en étudiant : les facteurs de risques de fragilité osseuse, la prévalence des fractures sévères non traumatiques autres que vertébrales, les marqueurs biologiques de remodelage osseux et la densité osseuse.

2 Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte, prospective, descriptive, mono-centrique (au CHRU de Tours) en soins courants concernant les patients atteints d'hépatopathie chronique sévère, en attente d'une transplantation hépatique et suivis dans le service de Chirurgie digestive et transplantation hépatique.

2-1 Recrutement des patients

Nous avons inclus tous les patients consultant en Rhumatologie dans le service des consultations externes au CHRU de Tours dans le cadre du bilan « pré-transplantation hépatique » entre septembre 2011 et avril 2014. Tous les patients avaient été adressés à la consultation par le service de Chirurgie digestive. Tous les patients majeurs, inscrits sur liste de transplantation hépatique, quelle que soit l'hépatopathie en cause, et quel que soit le stade de la maladie ont été inclus. Les patients ayant un contexte de transplantation mixte (rein/foie ou poumon/rein/foie), ceux ne pouvant réaliser une mesure de densité osseuse, ne pouvant être debout pour être pesés et mesurés ou refusant l'exploitation de leurs données personnelles pour l'étude ont été exclus.

2-2 Déroulement de la consultation

Les patients ont été vus successivement par deux rhumatologues. Le premier rhumatologue a recueilli les antécédents de fracture(s), les facteurs de risque de fragilité osseuse, les traitements en cours, les apports alimentaires calciques journaliers et des données biologiques. Chaque patient a été pesé et mesuré. Le second rhumatologue a réalisé une ostéodensitométrie (absorptiométrie biphotonique aux rayons X ou DXA). Enfin le patient recevait des conseils hygiéno-diététiques et si besoin un traitement lors d'une réunion de synthèse. Tous les patients vus en consultation avaient une analyse biologique réalisée au préalable.

2-3 Recueil de données

Lors de chaque consultation, des données anamnestiques ont été recueillies : caractéristiques générales du patient (âge (ans), sexe (M ou F)) ; antécédents notables : diabète, dysthyroïdie, néoplasie, séropositivité VIH ; pathologie hépatique ayant indiqué la transplantation : cirrhose éthylique, hépatite virale, maladie de surcharge, hépatite auto-immune, hépatite médicamenteuse, carcinome hépatocellulaire. Les facteurs de risque de

fragilité osseuse des patients ont été colligés : antécédents personnels de fracture, antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent de 1^{er} degré, corticothérapie de plus de 7.5 mg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois, autre traitement antérieur ou en cours inducteur de fragilité osseuse, tabagisme passé ou présent, alcoolisme passé ou présent, endocrinopathie, estimation des apports calciques quotidiens (mg/j) oralement et par questionnaire de Fardellone quand cela était possible (**annexe 1**) (**12**). Les apports ont été jugés « suffisants » si supérieurs à 1000 mg par jour pour le questionnaire de Fardellone, à 850 mg par jour sinon. Pour la femme ont été notés : âge de la ménopause, prise d'un traitement hormonal de la ménopause.

Pour tous les patients, ont été mesurés ou calculés : poids (kg), taille (cm), calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

Des examens biologiques ont été systématiquement effectués avant la consultation avec les dosages suivants : calcémie (mmol/L), phosphorémie (mmol/L) ; évaluation de la fonction rénale : créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), clairance de la créatinine (mL/min) selon MDRD ou Cockcroft (la fonction rénale était qualifiée « altérée » si clairance < 60 mL/min), évaluation de la fonction hépatique : transaminases (ALAT et ASAT) (UI/L), albuminémie (g/L), protidémie (g/L). Des explorations biologiques spécifiques ont également été réalisées : dosages de l'ostéocalcine par kit ELISA, marqueur de la formation osseuse (ng/mL) ; du CTX par kit ELISA, marqueur de résorption osseuse ($\mu\text{g/L}$) ; de la 25 OH-Vitamine D3 (nmol/L), de la parathormone (PTH) (pg/mL), de la TSH (mUI/L).

Pour tous les patients, une mesure de la densité osseuse a été réalisée. Nous avons utilisé l'appareil d'absorptiométrie biphotonique à rayon X (iDXA) de la société LUNAR : il a été réalisé une mesure de la densité osseuse au rachis (vertèbres L2 – L4) et au col fémoral gauche (exprimée en g/cm^2) et le T-score en écarts-types (ET) a été recueilli pour chaque mesure. Lorsque la mesure n'était pas possible au col fémoral gauche, le col fémoral droit a été utilisé. De plus, l'examen a été complété par la réalisation d'une acquisition « Vertebral Fracture Assesement (VFA) » à la recherche de fracture vertébrale, excepté pour les patients ayant une radiographie de rachis dorsal et lombaire disponible datant de moins de 3 mois.

2-4 Constitution d'une population de patients transplantés, vus à 1 an de la transplantation

Nous avons prévu de revoir tous les patients à un an de leur transplantation en consultation de rhumatologie. Entre novembre 2013 et mai 2014, des patients ont donc été revus lorsqu'ils se présentaient au CHRU pour une consultation de suivi dans le Service de Chirurgie digestive et lorsque la transplantation datait d'un an minimum.

Lors de la consultation à 1 an, chaque patient a été revu selon la même procédure que lors de la première consultation, par deux rhumatologues. Une lettre d'information a été remise aux patients lors de cette deuxième consultation. Les données qui ont été recueillies lors de la consultation à 1 an de la transplantation sont les mêmes que celles de la première consultation (**cf. § 2-3**). Les données anamnestiques ont été recueillies et les facteurs de risque de fragilité osseuse ont été actualisés. Les données cliniques, biologiques et morphologiques étaient les mêmes.

2-5 Analyse statistique

Le critère de jugement principal était le nombre de fractures vertébrales incidentes survenues dans l'année qui suit une transplantation hépatique. L'évènement « fracture vertébrale » était défini par l'apparition d'une fracture sur la radiographie et/ou la VFA. Les critères suivants ont été analysés dans les deux populations, en attente de transplantation hépatique et à 1 an de la transplantation hépatique : nombre de facteurs de risques de fragilité osseuse, nombre de fractures sévères non traumatiques autres que vertébrales, taux des marqueurs de remodelage osseux (marqueurs de formation-ostéocalcine et marqueurs de résorption-CTX sérique), densité minérale osseuse au col fémoral gauche et au rachis lombaire. Aucune méthode d'imputation de données manquantes n'a été utilisée. Les données quantitatives ont été exprimées en médiane et interquartile [25% - 75%] ou en moyenne et écart-type (ET) ; les données qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Le calcul de l'incidence a été effectué en tenant compte du nombre de mois séparant la date de la transplantation hépatique de la consultation de suivi rhumatologique post-transplantation. L'incidence a été exprimée en nombre de nouvelles fractures vertébrales non traumatiques par personne-mois. La prévalence des fractures sévères non traumatiques autres que vertébrales a été calculée pour la population de tous les patients vus en consultation avant transplantation pendant la durée de l'étude. Les autres critères secondaires ont été étudiés par une analyse descriptive. Les données des patients revus en post-transplantation ont été analysées en les comparant aux données de ces mêmes patients vus en pré-transplantation. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R version 2.12.1 (Free Software Foundation's GNU General Public License). Les données quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher. Les données quantitatives appariées ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon pour données appariées. Les données qualitatives appariées ont été comparées à l'aide du test de McNemar.

2-6 Autorisations

Ce travail de recherche a été enregistré auprès de l'ANSM sous le numéro : 2013-A00654-41. Une déclaration concernant la collection des données des patients a été faite auprès de la Cellule Informatique et Libertés du CHRU sous le numéro : 2013_025 (3 juillet 2013). Le protocole correspondant à cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Tours – Région Centre – Ouest 1 le 26/11/2013. (N° 2013-S15) (**annexe 2**).

3 Résultats

3-1 Recrutement des patients

Sur 178 patients convoqués, 154 patients ont été vus en consultation de rhumatologie dans le cadre du bilan pré-transplantation hépatique entre septembre 2011 et avril 2014.

Nous avons exclu 40 patients déjà transplantés, 2 patients dans un contexte de transplantation complexe foie/rein, et 4 patients n'ayant pas de biologie disponible. Nous avons donc inclus 108 patients en attente d'une transplantation hépatique dans notre étude.

Parmi ces 108 patients, 62 patients ont été transplantés dont 10 sont décédés au cours de la période étudiée. Vingt-cinq patients transplantés et vivants ont été revus après leur transplantation entre juillet 2013 et avril 2014 et ont été inclus dans la population des patients vus à 1 an de la transplantation. Le délai moyen entre la transplantation et la deuxième consultation était de 15 mois (+/- 2.5 ET) - minimum 14 mois, maximum 22 mois.

3-2 Recueil de données

3-2-1 Population de patients en attente de transplantation

Les caractéristiques principales des patients vus en pré-transplantation sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients vus en pré-transplantation.

	Ensemble des patients n=108	Patients avec FV n=16	Patients sans FV n= 92	<i>p</i> value ^a
Caractéristiques démographiques				
Sexe féminin, n (%)	24 (22)	5 (31)	19 (21)	NS
Age (années), med [interquartiles]	59 [53 ; 63]	62 [58 ; 65]	58 [51 ; 62]	0.004
Poids (kg), med [interquartiles]	78 [67 ; 87]	81 [72 ; 91]	77 [67 ; 86]	NS
IMC (kg/m ²), med [interquartiles]	27 [23 ; 31]	30 [24 ; 32]	27 [23 ; 30]	NS
Antécédents				
Diabète, n (%)	25 (23)	6 (37)	19 (21)	-
Néoplasie autre que CHC, n (%)	6 (5.5)	3 (18.7)	3 (3.2)	-
Séropositivité VIH, n (%)	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.1)	-
Facteurs de risques d'ostéoporose ^b				
Antécédent personnel fracturaire ^c , n (%)	17 (16)	5 (31)	12 (13)	-
Antécédent familial fracturaire (ESF) au 1er, n (%)	9 (9.3)	2 (14.2)	7 (8.5)	-
Consommation d'alcool, n (%)	78 (72)	14 (87.5)	64 (69.5)	-
Corticothérapie > 7.5mg/j pendant plus de 3 mois	9 (8.3)	2 (12.5)	7 (7.6)	
Consommation de tabac, n (%)	69 (63)	8 (50)	61 (66)	-
Dysthyroïdie, n (%)	4 (3.7)	1 (6.2)	3 (3.2)	-
Ménopause <40 ans, n (%)	2 (8.3)	1 (20)	1 (5.2)	-
THM, n (%)	2 (8.3)	1 (6.6)	1 (5.2)	-
Apports calciques journaliers insuffisants, n (%)	82 (76)	11 (69)	71 (78)	NS
Biologie standard med [interquartiles]				
Calcémie corrigée (mmol/L)	2.3 [2.3 ; 2.4]	2.4 [2.3 ; 2.4]	2.3 [2.3 ; 2.4]	NS
Phosphatémie (mmol/L)	1.1 [1.0 ; 1.3]	1.1 [0.9 ; 1.3]	1.1 [1.0 ; 1.3]	NS
Transaminases (UI/L)				
ASAT	54 [38 ; 81]	45 [43 ; 63]	55.5 [37 ; 83]	NS
ALAT	33 [22 ; 58]	26 [20 ; 32]	37 [24 ; 60]	NS
Clairance < 60 ml/min, n (%)	10 (9)	3 (19)	7 (8)	NS
Protidémie (g/L)	71 [66 ; 77]	68 [62 ; 72]	72 [67 ; 77]	0.03
Albuminémie (g/L)	36 [32 ; 40]	35 [31 ; 37]	36 [32 ; 40]	NS
25-OH vitamine D (nmol/L)	29 [16 ; 44]	18 [13 ; 42]	29 [18 ; 44]	NS
PTH (pg/L)	31 [23 ; 48]	37 [28 ; 56]	31 [23 ; 45]	NS
TSH (UI/L)	2.0 [1.3 ; 2.8]	2.6 [1.8 ; 4.6]	2.0 [1.3 ; 2.6]	0.01

^a comparaison des patients ayant des fractures vertébrales sur VFA et des patients sans fractures vertébrales sur VFA

^b données recueillies à l'interrogatoire

^c antécédent personnel de fracture sévère

Abréviations : ET : écart-type ; FV : fracture vertébrale ; n : nombre ; moy : moyenne ; med : médiane ; IMC : indice de masse corporelle ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; ESF : extrémité supérieure du fémur ; THM : traitement hormonal de la ménopause

Parmi les 108 patients, 78 (72%) étaient atteints d'hépatopathie alcoolique, 39 (36%) d'hépatopathie virale, 23 (21%) d'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH), 2 (1.8%) d'hépatite auto-immune. L'atteinte était à la fois alcoolique et virale pour 23 patients (21%). Douze patients (11%) étaient inscrits sur liste pour une autre hépatopathie (4 pour cholangite sclérosante, 3 pour hémochromatose, 2 pour oxalose, 1 pour glycogénose, 1 pour hydatidose, 1 pour cirrhose dysmétabolique).

A l'interrogatoire, 17 patients (15.7%) avaient un antécédent personnel de fracture sévère (fracture vertébrale et/ou fracture non vertébrale). Deux patients (1.8%) avaient dans leurs antécédents personnels une fracture vertébrale. (9 patients avaient 1 fracture, 5 en avaient 2, 2 en avaient 3). Les autres patients étaient répartis comme suit : 3 patients (2.8%) avaient dans leurs antécédents personnels une fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus, 3 patients (2.8%) avaient dans leurs antécédents personnels une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, 5 patients (4.6%) avaient dans leurs antécédents personnels plusieurs fractures de côtes simultanées, 4 patients (3.7%) avaient dans leurs antécédents personnels une fracture du tibia proximal.

Parmi les 108 patients, 44 (40.7%) avaient dans leur traitement personnel un ou plusieurs traitements susceptibles de fragiliser l'os (28 avaient un inhibiteur de la pompe à protons, 6 avaient un anticoagulant type anti-vitamine K (AVK), 9 avaient une corticothérapie, 4 avaient une héparinothérapie, 1 avait des analogues de la GnRH (Gonadotrohin Releasing Hormone), 1 avait de l'acide valproïque (Dépakine®).

Les apports calciques alimentaires étaient insuffisants pour 82 (76.6%) patients.

Parmi les 108 patients, le nombre moyen de facteurs de risque d'ostéoporose par patient était de 2.5 (+/- 1.02 ET). Une majorité des patients (70% ; n= 56) en avaient 3 ou plus.

Les principales données biologiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Selon les normes internationales, 45 patients (42%) avaient une carence en 25-OH vitamine D3 (25-OH vitamine D3 < à 25 nmol/L) et 55 patients (52%) avaient une insuffisance en 25-OH vitamine D3 (25-OH vitamine D3 < 75 nmol/L). Trois patients (2.7%) n'avaient ni carence d'apport calcique, ni carence en 25-OH vitamine D3. Parmi l'ensemble des patients insuffisants ou carencés en 25-OH vitamine D3, 19 patients avaient une hyperparathyroïdie secondaire. Dix-sept patients (15.7 %) étaient considérés selon les normes de l'HAS comme dénutris, c'est-à-dire ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L.

3-2-2 Population de patients vus en pré-transplantation et post-transplantation

Les caractéristiques principales des 25 patients vus en pré- et en post-transplantation sont résumées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients vus en pré- et en post-transplantation (données démographiques, facteurs de risque d'ostéoporose et biologie).

n=25	Avant transplantation	Après transplantation	p value ^a
Caractéristiques démographiques			
Poids (kg), med [interquartiles]	82 [73 ; 88]	76 [67 ; 85]	NS
IMC(kg/m ²), med [interquartiles]	28 [24 ; 33]	26 [24 ; 32]	NS
Antécédents			
Diabète, n (%)	4 (16)	4 (16)	-
Néoplasie autre que CHC, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Séropositivité, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Facteurs de risque d'ostéoporose ^b			
Consommation d'alcool, n (%)	18 (72)	-	-
Corticothérapie > 7.5mg/j pendant plus de 3 mois	2 (8)	20 (80)	
Consommation de tabac, n (%)	11 (44)	11 (44)	-
Dysthyroïdie, n (%)	1 (4)	1 (4)	-
Ménopause < 40 ans, n (%)	1 (4)	1 (4)	-
THM, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Apports calciques journaliers insuffisants, n (%)	20 (80)	17 (70)	-
Biologie standard (med [interquartiles])			
Calcémie corrigée (mmol /l)	2.3 [2.2 ; 2.4]	2.3 [2.2 ; 2.4]	NS
Phosphatémie (mmol/l)	1.1 [1.0 ; 1.3]	1.1 [0.9 ; 1.2]	NS
Transaminases (U/l)			
ASAT	54 [43 ; 68]	24.5 [22 ; 61]	0.02
ALAT	29 [20 ; 36]	26 [19 ; 54]	NS
Clairance < 60 ml/min, n (%)	4 (16)	7 (28)	0.007
Protidémie (g/L)	71 [66 ; 75]	71 [68 ; 73]	NS
Albuminémie (g)	34 [30 ; 39]	42 [39 ; 45]	0.0001
25-OH vit D3 (nmol/l)	31 [18 ; 48]	38 [27 ; 47]	NS
PTH (pg/l)	27 [20 ; 37]	44.5 [38 ; 82]	8.34.10 ⁻⁷
TSH (U/l)	2.1 [1.8 ; 3.2]	2.0 [1.2 ; 2.9]	0.047

^a comparaison des patients ayant des fractures vertébrales sur VFA et des patients sans fractures vertébrales sur VFA

^b données recueillies à l'interrogatoire

Abréviations : ET: écart-type ; n : nombre ; moy : moyenne ; med : médiane ; IMC : indice de masse corporelle ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; ESF : extrémité supérieure du fémur ; THM : traitement hormonal de la ménopause

L'âge médian au moment de la transplantation était de 59 ans [55 ; 63]. Parmi les 25 patients, 18 (72%) étaient atteints d'hépatopathie alcoolique, 6 (24%) d'hépatopathie virale, 6 (24%) de NASH, aucune hépatite auto-immune. Trois (12 %) patients étaient atteints d'une hépatopathie mixte alcoolique et virale. Deux patients (8%) étaient inscrits sur liste pour une autre hépatopathie (1 cholangite sclérosante, 1 hémochromatose).

Lors de la visite pré-transplantation, 5 (20%) patients avaient un antécédent personnel de fracture sévère (fracture vertébrale et/ou fracture non vertébrale). Ces patients étaient répartis comme suit : 1 (4%) patient avait un antécédent personnel de fracture vertébrale, 1 (4%) patient avait un antécédent personnel de fracture de l'ESF, 1 (4%) patient avait un antécédent personnel de plusieurs fractures de côtes simultanées, 2 (8%) patients avaient un antécédent personnel de fracture du tibia proximal.

Parmi les 25 patients, 10 (40%) patients avaient dans leur traitement personnel un ou plusieurs traitements susceptibles de fragiliser l'os (7 avaient un inhibiteur de la pompe à protons, 1 avait des anticoagulants de type AVK, 2 avaient une corticothérapie). Vingt (80 %) patients ont reçu le protocole classique d'immunosuppression du service de Réanimation chirurgicale (**annexe 3**)

Vingt (80%) patients avaient des apports calciques insuffisants.

Sur les 25 patients, le nombre moyen de facteurs de risque d'ostéoporose par patient était de 2 +/- 1.26 (50% en avaient 3 ou plus).

Les principales données biologiques sont résumées dans le **Tableau 2**.

Lors de la première visite, selon les normes internationales, 9 (36%) patients avaient une carence en 25-OH vitamine D3 et 16 (64%) patients avaient une insuffisance en 25-OH vitamine D3. Un patient n'avait ni carence d'apport calcique, ni carence en 25-OH vitamine D3. Parmi l'ensemble des patients insuffisants ou carencés en 25-OH vitamine D3, deux patients avaient une hyperparathyroïdie secondaire. Cinq (20%) patients étaient considérés selon les normes de l'HAS comme dénutris, c'est-à-dire ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L avant la transplantation hépatique. A un an de la transplantation, aucun patient n'était en situation de dénutrition.

3-3 Incidence fracturaire dans l'année suivant la transplantation hépatique (n=25)

A un an de la transplantation, six (24%) patients ont présenté un nouvel évènement fracturaire vertébral, de découverte fortuite sur la VFA (4 patients avaient une nouvelle fracture vertébrale et 2 en avaient 2 nouvelles). Aucun patient n'était symptomatique. Parmi les 6 patients ayant présenté un nouvel évènement fracturaire, 3 d'entre eux avaient une fracture vertébrale prévalente. Ainsi l'incidence fracturaire vertébrale, c'est-à-dire le nombre de nouvelle fracture vertébrale non traumatique par personne-mois, est de 2.2. Aucun n'a présenté de fracture du squelette périphérique dans l'année suivant la transplantation.

3-4 Étude du statut osseux des patients en attente de transplantation (n=108)

3-4-1 Prévalence des fractures sévères non traumatiques

Seize (14.8 %) patients avaient une fracture vertébrale prévalente. Parmi ces patients : 9 avaient 1 fracture vertébrale, 5 avaient 2 fractures vertébrales, 2 avaient 3 fractures vertébrales. Quinze (13.9 %) patients avaient des fractures sévères autres que vertébrales.

3-4-2 Explorations osseuses

Les résultats des explorations osseuses chez les patients en attente de transplantation sont résumés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Explorations à visée osseuse des patients vus en pré-transplantation : données densitométriques et biologiques (marqueurs de remodelage osseux).^a

	Ensemble des patients n=108	Patients avec FV n= 16	Patients sans FV n=92	<i>p value</i> ^b
T-score rachis lombaire	-0.8 [-1.8 ; 0.0]	-1.1 [-2 ; -0.6]	-0.7 [-1.8 ; 0.1]	NS
DMO rachis lombaire	1.095 [0.989 ; 1.194]	1.049 [0.951 ; 1.099]	1.103 [0.991 ; 1.222]	NS
T-score col fémoral	-1.0 [-1.7 ; -0.1]	-1.6 [-2.2 ; -1.0]	-1.0 [-1.6 ; -0.1]	0.01
DMO col fémoral	0.896 [0.790 ; 0.994]	0.793 [0.726 ; 0.881]	0.906 [0.811 ; 1.010]	0.009
CTX sérique (µg/L)	0.39 [0.26 ; 0.53]	0.41 [0.35 ; 0.56]	0.39 [0.24 ; 0.53]	NS
Ostéocalcine (ng/mL)	17 [12.48 ; 22.85]	18.05 [16 ; 25.32]	16.75 [11.93 ; 22.1]	NS

^a résultats exprimés en médiane [interquartiles 25%-75%]

^b comparaison des patients ayant des fractures vertébrales sur VFA et des patients sans fractures vertébrales sur VFA.

^c normes prises en compte pour les marqueurs de remodelage osseux : CTX 0.33-0.78 pour les femmes ménopausées et 0.16 – 0.44 pour les femmes non ménopausées et les hommes ; ostéocalcine 10 – 46.

Abréviations : DMO : densité minérale osseuse (g/cm²) ; FV : fracture vertébrale

Concernant les marqueurs biologiques du remodelage osseux, 4 (4.1%) patients avaient un niveau de remodelage osseux élevé, à la fois des paramètres de la résorption osseuse et de la formation osseuse. Deux (2%) patients avaient une augmentation isolée des paramètres de la résorption osseuse et quatre (4.1%) patients une augmentation isolée des paramètres de la formation osseuse.

Concernant l'évaluation densitométrique, nous avons calculé la prévalence de l'ostéoporose définie selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (**13**). Au col fémoral, 9 (8.5 %) patients avaient un T-score < -2.5 ET. Au rachis, 14 (13.4%) patients avaient un T-score < -2.5 ET.

3-5 Étude du statut osseux de la population de patients vus en pré et en post-transplantation (n=25)

L'échantillon des 25 patients vus en pré et en post-transplantation était comparable à la population des 108 patients dont il est issu, pour ce qui concerne toutes les données recueillies en pré-transplantation. (**cf. Tableaux 1 et 3**)

3-5-1 Prévalence des fractures sévères non traumatiques

Avant et après la transplantation hépatique, la prévalence des fractures sévères non traumatiques autres que vertébrales était de 20%. Avant transplantation hépatique, la prévalence des fractures vertébrales était de 44% (11/25) ; après transplantation, elle était de 76% (19/25).

3-5-2 Explorations osseuses

Les résultats des explorations osseuses des 25 patients vus avant et après transplantation sont résumés dans le **Tableau 4**.

Tableau 2 : Explorations à visée osseuse des patients vus en pré- et en post-transplantation : données densitométriques et biologiques (marqueurs de remodelage osseux).

n=25	Avant transplantation	Après transplantation	<i>p value</i>
T-score rachis lombaire	-0.6 [-1.3 ; -0.2]	-0.6 [-1.4 ; -0.2]	NS
DMO rachis lombaire	1.111 [1.022 ; 1.166]	1.114 [1.073 ; 1.165]	NS
T-score col fémoral	-0.6 [-1.6 ; 0.4]	-1.4 [-2.0 ; -0.6]	0.0001
DMO col fémoral	0.942 [0.812 ; 1.031]	0.849 [0.764 ; 0.963]	0.0003
CTX sérique (µg/L)	0.39 [0.27 ; 0.50]	0.6 [0.36 ; 1]	0.0002
Ostéocalcine (ng/mL)	17.8 [13.5 ; 22.98]	31 [24.75 ; 75.1]	1.81.10 ⁻⁵

^a résultats exprimés en médiane [interquartiles 25%-75%].

^b comparaison des valeurs entre avant et après transplantation.

^c normes prises en compte pour les marqueurs de remodelage osseux : CTX 0.33-0.78 pour les femmes ménopausées et 0.16 – 0.44 pour les femmes non ménopausées et les hommes ; ostéocalcine 10 – 46.

Abréviations : DMO : densité minérale osseuse (g/cm²) ; FV : fracture vertébrale

Concernant les marqueurs de remodelage osseux, avant la transplantation hépatique, un (4%) patient avait une augmentation isolée des paramètres de la résorption osseuse et un (4%) patient avait une augmentation isolée des paramètres de la formation osseuse. Après la transplantation hépatique, sept (29.1%) patients avaient une augmentation du remodelage osseux, à la fois des paramètres de la résorption osseuse et de la formation osseuse. Huit patients (33.3%) avaient une augmentation isolée des paramètres de la résorption osseuse et onze patients (45.8%) une augmentation isolée des paramètres de la formation osseuse.

L'évolution des marqueurs de remodelage osseux avant la transplantation et à un an de la transplantation hépatique est présentée dans les **Figures 1 et 2**.

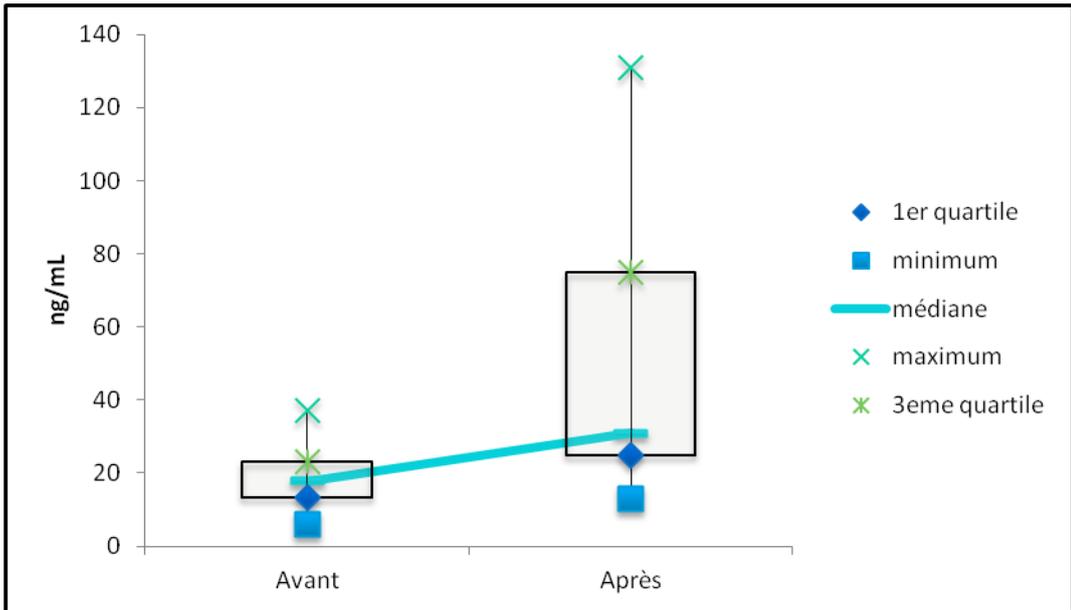


Figure 1 : Evolution de l'ostéocalcine sérique avant et après transplantation hépatique

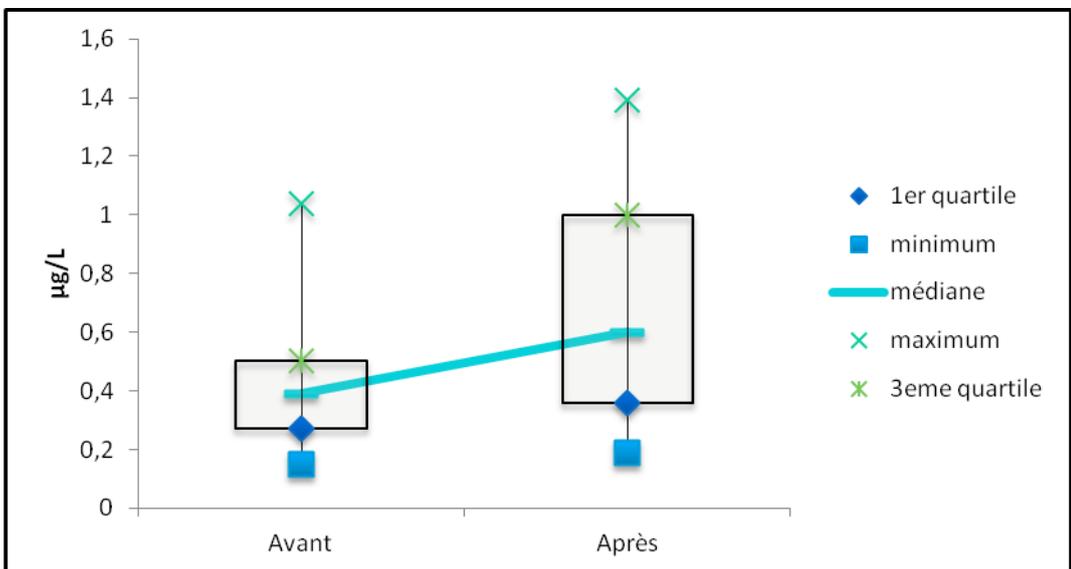


Figure 2 : Evolution du CTX sérique avant et après transplantation hépatique

Concernant l'évaluation densitométrique, avant la transplantation hépatique, 2 (8.3%) patients avaient un T-score < -2.5 ET au col fémoral, et 3 (12%) patients avaient un T-score < -2.5 ET au rachis lombaire. Après la transplantation hépatique, 3 (12%) patients avaient un T-score < -2.5 ET au col fémoral, et 2 (8.3%) patients avaient un T-score < -2.5 ET au rachis lombaire.

L'évolution de la DMO au rachis lombaire et au col fémoral avant la transplantation et après la transplantation hépatique est présentée dans les **Figures 3 et 4**.

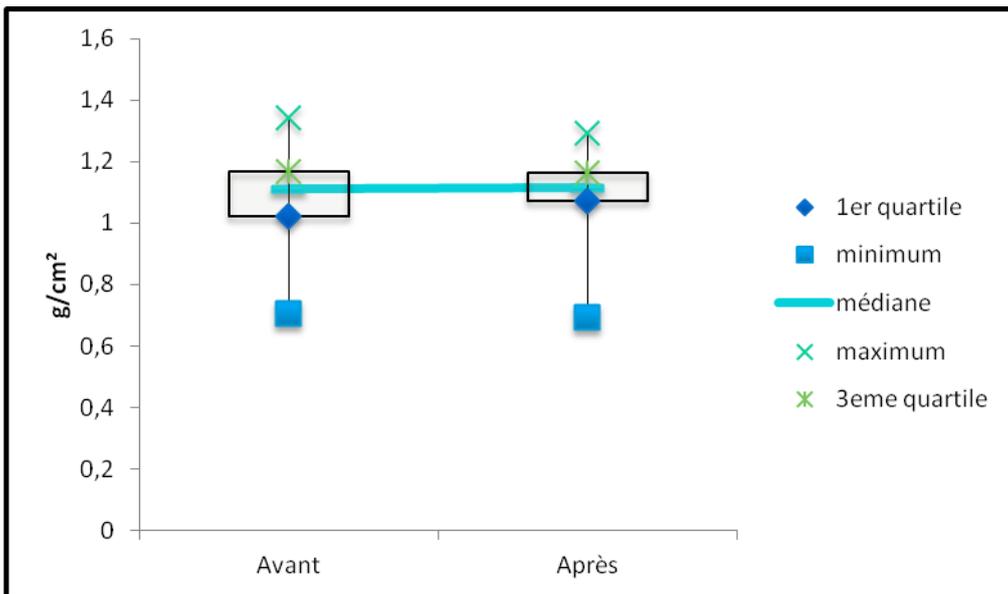


Figure 3 : Evolution de la DMO au rachis lombaire avant et après la transplantation hépatique

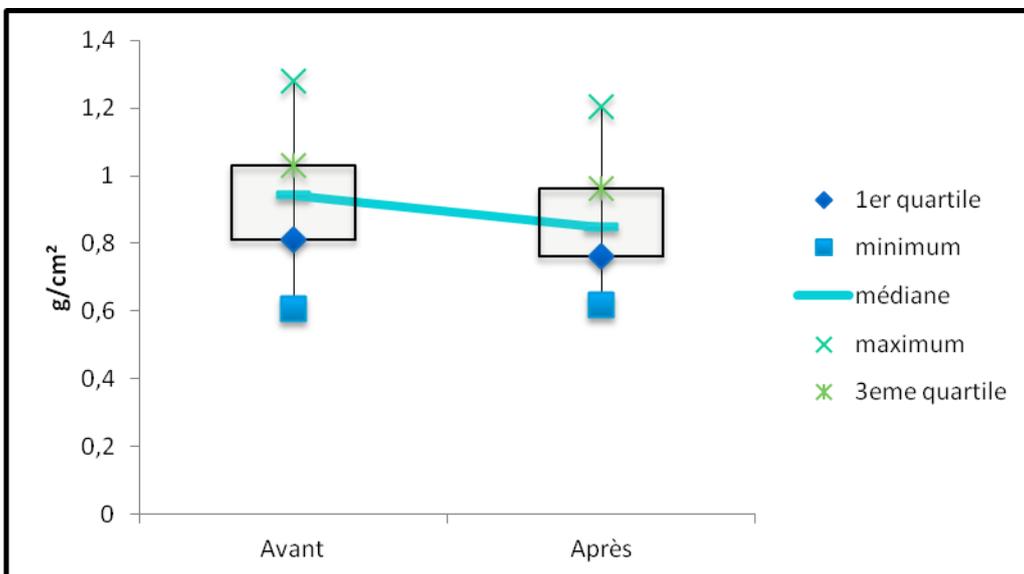


Figure 4 : Evolution de la DMO au col fémoral avant et après la transplantation hépatique

4 Discussion

Nous avons observé dans cette étude de cohorte prospective monocentrique portant sur une population de patients transplantés hépatiques, que l'incidence fracturaire vertébrale dans l'année suivant la transplantation était de 2.2 fractures par personne-mois. Nous avons observé aussi que 24% d'entre eux (6/25) ont eu un nouvel événement fracturaire dans l'année suivant la transplantation. La prévalence des fractures vertébrales était de 44% avant la transplantation et de 76% après la transplantation. Aucun patient n'a eu en revanche de nouvelle fracture sévère non vertébrale. Dans notre étude, l'évaluation de la DMO par DXA a montré une diminution significative de la densité au col après la transplantation. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature rapportant que les patients atteints d'hépatopathie sévère et transplantés, ont une perte osseuse majeure les mois suivant la transplantation avec un sur-risque de fracture **(5,7,14)**. Ces résultats doivent donc faire considérer les patients après transplantation hépatique à très haut risque de fractures par fragilité osseuse.

Près d'un patient sur 3 dans notre étude était en situation d'hyper-remodelage osseux (augmentation de l'ostéocalcine et du CTX sérique) un an après la transplantation alors qu'aucun ne l'était avant la transplantation.

Nous avons observé une tendance à l'augmentation de la concentration de 25-OH vitamine D3 et une augmentation significative de la concentration de PTH après transplantation hépatique. Concernant la 25-OH vitamine D3, beaucoup de nos patients avaient été substitués au décours de la première consultation, ce qui peut expliquer cette hausse des concentrations après transplantation, même si les patients étaient toujours en état d'insuffisance (respectivement médianes de 31 et 38 nmol/L avant et après transplantation). La PTH est restée dans les normes, mais avec une élévation après transplantation non expliquée par une baisse de la 25-OH vitamine D3. Deux hypothèses peuvent être évoquées. Premièrement, les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et ciclosporine A) ont une action sur l'homéostasie calcique entraînant un bilan calcique négatif et par conséquent une augmentation de la PTH **(3,15)**. En effet, ces molécules ont une action démontrée sur la réabsorption active transcellulaire du calcium dans le tube contourné distal du rein, par action notamment sur le récepteur TPRV5 **(16)**. Les glucocorticoïdes entraînent quant à eux une inhibition de l'absorption intestinale de calcium et une inhibition de la réabsorption tubulaire de calcium **(17)**. Deuxièmement, nous avons observé une augmentation du nombre de patients ayant une clairance inférieure à 60 mL/min suite à la prise des traitements immunosuppresseurs néphrotoxiques, induisant alors une discrète élévation de la PTH comme en situation d'insuffisance rénale débutante **(15)**. Les résultats de notre étude sont

en accord avec ceux de la littérature et montrent la sévérité de la perte osseuse chez les patients atteints d'hépatopathie sévère, en période de pré- et post-transplantation.

Dans notre étude, les patients avaient un statut osseux pathologique avant et après transplantation. Concernant les patients en attente de transplantation hépatique, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique était de 13% au rachis et 8% au col fémoral. Les patients fracturés avaient une DMO et un T-score au col fémoral statistiquement plus bas que les patients non fracturés.

D'autres études ont montré cette fragilité osseuse chez des patients en attente de transplantation hépatique. Wibaux *et al.* ont étudié également le statut osseux de patients atteints d'hépatopathie sévère en attente de transplantation hépatique, avec la biologie, la DMO, et le risque fracturaire (6). Ils ont observé dans leur série de 99 patients une prévalence des fractures vertébrales de 36 %, des fractures périphériques de 48 %. La prévalence de l'ostéoporose densitométrique était de 38% et une association entre une DMO basse et la présence de fractures vertébrales a été identifiée.

Mahmoudi *et al.* ont trouvé dans leur cohorte de 109 patients en attente de transplantation hépatique, atteints de cirrhose alcoolique ou virale, une prévalence de l'ostéoporose de 11 % au rachis lombaire ; 4% au col fémoral (18). Ce chiffre semble faible comparé aux données de la littérature, mais ces patients étaient atteints de cirrhose peu sévère Child A, or plusieurs études ont montré une corrélation entre le niveau de sévérité de l'hépatopathie et le niveau de fragilité osseuse. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le taux de transaminases et la survenue de fractures. En effet, le taux de transaminases était en moyenne inférieur chez les patients fracturés, sans différence statistiquement significative.

La prévalence de l'ostéoporose et des fractures est très hétérogène selon les études et dépend notamment du type de pathologie hépatique et de la population étudiée. En effet, une revue de la littérature de Guanabens de 2010 a colligé une série d'études s'intéressant à la prévalence de l'ostéoporose et des fractures chez les patients atteints d'hépatopathie (10). Parmi les différentes études de cette revue, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique variait de 12 à 45%. La prévalence des fractures sévères (vertébrales et non vertébrales) était dans les différentes séries de 7 à 35 %. Les chiffres étaient plus élevés dans les études n'ayant inclus que des patients atteints de maladies cholestatiques chroniques. De la même façon, Guichelaar *et al.* ont étudié le statut osseux et le risque fracturaire à long terme de 360 patients transplantés pour cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante primitive (14). Avant la transplantation, 4 mois et un an après la transplantation, 38%, 51% et 44% respectivement des patients avaient une ostéoporose densitométrique. Ceci explique en partie nos résultats : la prévalence de l'ostéoporose densitométrique est faible dans notre

étude comparativement aux autres études de la littérature, mais seulement quatre patients avaient une maladie cholestatique.

Peu d'études ont étudié le statut chez les patients en post-transplantation. Leidig *et al.* ont comparé le statut osseux chez les transplantés hépatiques et cardiaques, avec un suivi de 2 ans chez 235 patients **(5)**. Ils observent un pic de fréquence de l'ostéoporose dans les deux ans suivant la transplantation. La prévalence des fractures vertébrales avant et à un an de la transplantation était respectivement de 7% et 14%. Après analyse multi-variée, le seul facteur de risque fracturaire en post-transplantation était l'antécédent de fracture avant la transplantation. En revanche, la DMO en pré-transplantation n'était pas prédictive du risque de fracture en post-transplantation. Dans l'étude de Guichelaar, l'incidence fracturaire était respectivement de 18.6%, 30.1% et 34.3% à 4 mois, un an et deux ans après la transplantation **(14)**. D'après Hay *et al.* dans une revue de la littérature, la perte osseuse apparaît dès les 3 premiers mois après la transplantation **(7)**. Dans les différentes séries auxquelles il se réfère, la diminution de la densité minérale osseuse varie de 1.4 à 24 %, et l'incidence fracturaire variait entre 20 et 30% dans l'année suivant la transplantation. Ceci souligne l'intérêt de revoir les patients dans la première année après la transplantation hépatique.

Les causes de la perte osseuse en post-transplantation sont nombreuses. Les immunosuppresseurs, et notamment les glucocorticoïdes, jouent un rôle majeur **(7)**. En effet, les glucocorticoïdes entraînent un découplage du remodelage osseux, avec une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse, ce qui est responsable de la perte osseuse rapide post-transplantation **(17)**. L'augmentation de la résorption osseuse avait été également attribuée à une hyperparathyroïdie secondaire mais ce mécanisme semble être désormais remis en cause **(19)**. Pour certains auteurs, de nombreux facteurs de risque ont été mis en évidence comme facteurs de risque de fragilité osseuse après transplantation hépatique : âge élevé, sexe féminin, dénutrition, IMC faible, antécédent fracturaire avant la transplantation, dose cumulée de corticoïdes. La dose cumulée de corticoïdes était responsable d'une partie de la perte osseuse, avec une diminution de la formation osseuse. Guichelaar *et al.* ont étudié les mécanismes de perte osseuse en réalisant des biopsies osseuses à 33 patients transplantés hépatiques **(20)**. La perte osseuse était très précoce, dès le 4^{ème} mois après la transplantation. Ils ont observé une baisse de la densité osseuse au rachis lombaire et des paramètres statiques histomorphométriques. Les marqueurs de la formation osseuse étaient bas en pré-transplantation et normaux en post-transplantation. Quant aux marqueurs de la résorption osseuse, ils étaient augmentés en pré- et post-transplantation. Les auteurs ont montré dans cette étude une amélioration globale du métabolisme osseux des le 4^{ème} mois après la

transplantation avec un retour à un équilibre du remodelage osseux. Les patients de notre étude présentaient à un an de la transplantation, une augmentation des marqueurs de formation et de résorption osseuse.

La technique de transplantation hépatique est assez récente (1970). Par conséquent, le statut osseux des patients transplantés hépatiques est moins décrit dans la littérature que celui des transplantés rénaux, pour lesquels la technique de transplantation est plus ancienne. Les transplantés rénaux sont également à haut risque fracturaire. L'atteinte osseuse apparaît dans les 6 à 18 mois post-transplantation et est, comme pour les transplantés hépatiques, multifactorielle : ostéodystrophie rénale (hyperparathyroïdie secondaire, ostéopathie adynamique), hypogonadisme, déficit en 25-OH vitamine D3, acidose métabolique. La fréquence des fractures est plus faible que dans les autres transplantations en raison des doses plus faibles d'immunosuppresseurs administrés en per et post-transplantation **(3)**. Dolgos *et al.* ont comparé l'évolution de la DMO après différents types de transplantations **(2)**. Les patients transplantés pulmonaires et hépatiques avaient une prévalence de l'ostéoporose plus élevée que les transplantés rénaux. Marcen *et al.* ont mis en évidence pour 40 patients transplantés rénaux une prévalence de l'ostéoporose densitométrique de 27.5% **(21)**. Parmi les patients ostéoporotiques, 60% avaient une fracture vertébrale. La DMO au col fémoral était moins basse. Pourtant selon Rousière, à la différence des patients transplantés hépatiques, l'atteinte osseuse touche préférentiellement les sites périphériques **(3)**. Gallego *et al.* ont trouvé en 2006 dans une série de 106 patients, une prévalence des fractures non traumatiques de 16%, dont 70 % de fractures du squelette périphérique **(22)**. Il est donc décrit dans la littérature que la période suivant la transplantation quelle qu'elle soit est à haut risque fracturaire. Cependant l'atteinte osseuse diffère selon l'organe transplanté. Les patients transplantés hépatiques sont particulièrement à risque de fractures vertébrales par rapport aux autres populations de transplantés.

Notre étude a plusieurs qualités que nous soulignons ici. La cohorte de patients avant transplantation est conséquente et il s'agit d'une des seules études récentes françaises à avoir étudié le statut osseux de patients après une transplantation hépatique. L'effectif de notre étude était constitué de patients variés, puisque tout patient inscrit sur liste de transplantation a été inclus à l'exception des patients en situation de transplantation mixte. Cela a limité les biais de sélection, tous les patients ayant été inclus dans l'ordre des consultations. Par contre, peu de patients dans notre étude avaient une pathologie cholestatique chronique à la différence de la série de Guichelaar *et al.* qui n'a inclus que des patients transplantés pour cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante primitive **(14)**. Ceci peut expliquer nos résultats différents. En effet, les affections hépatobiliaires avec cholestase chronique s'accompagnent la plupart du temps d'une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles dont la vitamine D. Par conséquent, les mécanismes de fragilité

osseuse sont proches de ceux observés dans les carences en vitamine D **(23)**. Tous nos patients ont eu une ostéodensitométrie et une VFA. Parmi les patients de l'étude vus avant et après la transplantation, peu de patients étaient symptomatiques. La VFA a donc permis de dépister un nombre important de fractures passées inaperçues. Notre étude a également permis de sensibiliser les médecins traitants et autres confrères à cette problématique puisque, pour chaque consultation, un compte-rendu leur a été adressé. Les 108 patients vus en attente de transplantation ont tous reçu des conseils hygiéno-diététiques dans le but de prévenir de nouvelles fractures. Pour quelques patients, un traitement anti-ostéoporotique (acide zolédronique pour la majorité) a également été mis en place. Compte-tenu du faible effectif de patients traités, notre étude n'a pas étudié l'effet de ces traitements sur la densité minérale osseuse et le risque fracturaire en post-transplantation. Ninkovic *et al.* ont réalisé une étude randomisée contre placebo chez 99 patients en attente de transplantation hépatique étudiant l'effet d'une perfusion de pamidronate **(24)**. Aucune efficacité sur la densité osseuse et le risque fracturaire n'a été mise en évidence. Par contre, certaines études ont montré l'efficacité en post-transplantation de l'acide zolédronique et de l'alendronate sur la densité osseuse **(25,26)**.

Notre étude comporte des limites. Tout d'abord l'effectif des patients revus en post-transplantation était faible, ce qui a limité l'interprétation des résultats statistiques. Ensuite, les patients ont été revus avec une médiane de 15 mois après leur transplantation. Dans la plupart des études publiées, les patients étaient revus moins de 6 mois après leur transplantation. Cette différence de délai entre la transplantation et la consultation post-transplantation peut expliquer une prévalence plus élevée des fractures vertébrales dans notre étude. De plus l'utilisation de la VFA a ses limites. En effet, les fractures vertébrales sont moins bien dépistées sur le rachis dorsal et en cas de scoliose. Enfin, l'utilisation des marqueurs biologiques de remodelage osseux dans cette population peut être discutée pour deux raisons : i) les prélèvements sanguins doivent être faits à jeûn et dans le même laboratoire pour être comparés. Cela n'était pas le cas car tous les patients de notre étude ont fait leur prélèvement en laboratoire de ville, et nous n'avons pas pu vérifier qu'ils étaient bien à jeûn au moment du prélèvement ; ii) au cours des hépatopathies chroniques, le dosage des marqueurs n'est souvent pas fiable et les conditions de prélèvement influent sur les résultats. Ceci est dû aux modifications induites par la fibrogénèse hépatique. Les concentrations des marqueurs osseux reflétant le métabolisme du collagène de type I sont influencées par le métabolisme du collagène hépatique **(27)**.

Nos résultats confirment les données de la littérature. Les patients porteurs d'une hépatopathie chronique sont à risque de fracture par fragilité osseuse et cette situation s'aggrave après transplantation hépatique de façon importante et rapide. Cette fragilité

occasionne un grand nombre de fractures sévères. Il paraît essentiel de dépister cette population à risque avant la transplantation, au moyen d'un examen clinique précis, de l'évaluation des facteurs de risque et d'une ostéodensitométrie qui, couplée à la VFA, dépiste des fractures prévalentes non connues du patient. L'intérêt est alors de débiter un traitement anti-ostéoporotique, au mieux avant toute fracture sévère. Il paraît essentiel de suivre ensuite ces patients après leur transplantation. A l'avenir, il serait intéressant de suivre notre cohorte à plus long terme et de convoquer les patients systématiquement en consultation. Ceci augmenterait l'effectif des patients vus avant et après la transplantation et augmenterait la puissance des résultats. Nous pourrions alors identifier plus clairement les facteurs de risque qui sont plus souvent associés à l'événement « fracture sévère » en post-transplantation et proposer un traitement préventif aux patients les plus à risque.

5 Conclusion

Notre étude a montré que la perte osseuse était considérable après la transplantation hépatique et l'incidence des fractures vertébrales dans l'année suivant la transplantation hépatique était élevée. Nos résultats sont en accord avec la littérature. La fragilité osseuse est un problème très important à prendre en compte pour les patients atteints d'hépatopathie chronique, que ce soit avant ou après la transplantation hépatique. Un bilan du statut osseux chez tout patient atteint d'hépatopathie sévère en attente de transplantation nous paraît justifié. Cela permettrait de dépister les patients à haut risque fracturaire et de proposer un traitement préventif adapté avant ou juste après la transplantation.

6 Références

1. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2009;94(5):1483-1490.
2. Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, Simonsen S, Bjortuft O, Boberg KM, et al. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation - a population based study. *Clin Transplant.* oct 2010;24(5):145-152.
3. Rousière M. Os et transplantation. *Rev Rhum Monogr.* avr 2011;78(2):107-113.
4. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* déc 2007;36(4):937-963.
5. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet.* févr 2001;357(9253):342-347.
6. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine.* juill 2011;78(4):387-391.
7. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol.* juin 2003;38(6):856-865.
8. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* mai 2012;79(3):304-313.
9. Guggenbuhl P, Chalès G. Os et foie. *Rev Rhum Monogr.* avr 2013;80:88-93.
10. Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys.* nov 2010;503(1):84-94.
11. Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kavuncuoglu F, Oymak O, et al. Loss of bone mineral density in renal transplantation recipients. *Transplant Proc.* nov 2010;42(9):3550-3553.
12. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, Bellony R, Dubreuil A. Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* fevr 1991;58(2):89-103.
13. 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.
14. Guichelaar MMJ, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: Long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology.* 2007;46(4):1198-207.
15. Cipriani R, Farias MLF. [Osteoporosis after solid organs transplantation]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* juin 2005;49(3):369-377.

16. Lee C-T, Ng H-Y, Lien Y-H, Lai L-W, Wu M-S, Lin C-R, et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. *Am J Nephrol.* 2011;34(1):87-94.
17. Roux C, Orcel P. Ostéoporose des hypercorticismes et des traitements cortisoniques - DIU Pathologies osseuses médicales. 2014.
18. Mahmoudi A, Sellier N, Reboul-Marty J, Chalès G, Lalatonne Y, Bourcier V, et al. Bone mineral density assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with viral or alcoholic compensated cirrhosis. A prospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* nov 2011;35(11):731-737.
19. Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med.* janv 2010;77(8):529-536.
20. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone Histomorphometric Changes After Liver Transplantation for Chronic Cholestatic Liver Disease. *J Bone Miner Res.* déc 2003;18(12):2190-2199.
21. Marcén R, Caballero C, Uriol O, Fernández A, Villafruela JJ, Pascual J, et al. Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and vertebral fractures in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc.* sept 2007;39(7):2256-2258.
22. Gallego R, Oliva E, Vega N, Ojeda S, Hortal L, Hernández FF, et al. Steroids and bone density in patients with functioning kidney allografts. *Transplant Proc.* oct 2006;38(8):2434-2437.
23. Cohen-Solal M, Garabadian M. Ostéomalacie et rachitisme - DIU Pathologies osseuses médicales. 2014.
24. Ninkovic M, Love S, Tom BDM, Bearcroft PWP, Alexander GJM, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* juill 2002;37(1):93-100.
25. Crawford BAL, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* févr 2006;144(4):239-248.
26. Atamaz F, Hegguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int J.* june 2006;17(6):942-949.
27. Garnero P, Bianchi F, Carlier M-C, Genty V, Jacob N, Kamel S, et al. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux : variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation. *Ann Biol Clin.* nov 2000;58(6):683-704.

Annexes

Annexe 1 : questionnaire de Fardellone

	Calcul de la teneur journalière en calcium pour chaque aliment
1- Buvez-vous du lait tous les jours ?	
oui, combien en buvez-vous par jour ?	
-nombre de verre/tasse (1 verre ou 1 tasse = 100ml).....	X 120mg.....
-nombre de bol (1 bol = 3 verres = 300ml).....	X 360mg.....
non, combien en buvez-vous par semaine ?	
-nombre de verre/tasse (1 verre ou 1 tasse = 100ml).....	X 120/7mg.....
-nombre de bol (1 bol = 3 verres = 300ml).....	X 360/7mg.....
Total calcium Q1 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
2- Mangez-vous des yaourts ou des crèmes dessert ?	
oui, combien par semaine ? (1 yaourt = 1 crème dessert = 125g).....	
Total calcium Q2 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
3- Mangez-vous du fromage blanc ?	
oui, combien de pot de 100 g par semaine ?.....	
combien de pot de 500 g par semaine ?.....	X 95mg/7.....
combien de pot de 1 kg par semaine ?.....	X 475mg/7.....
Total calcium Q3 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
4- Mangez-vous des petits suisses ?	
oui, combien de petit modèle par semaine ?.....	
combien de grand modèle par semaine ?.....	X 28mg /7.....
Total calcium Q4 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
5- Mangez-vous du fromage à pâte dure/cuite (Gruyère, edam, gouda...) ?	
oui, combien de fois par semaine ?	
-de petite portion (15g).....	X 131,5mg /7.....
-de moyenne portion (30g).....	X 263mg /7.....
-de grande portion (45g).....	X 394mg /7.....
Total calcium Q5 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
6- Mangez-vous du fromage à pâte molle (Camembert, chèvre, brie...) ?	
oui, combien de fois par semaine ?	
-de petite portion (15g).....	X 60mg /7.....
-de moyenne portion (30g).....	X 120mg /7.....
-de grande portion (45g).....	X 180mg /7.....
Total calcium Q6 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
7- Mangez-vous de la viande (charcuterie comprise) ou du poisson tous les jours ?	
oui, combien de fois par jour ?	
-de petite portion (60g).....	X 7,5mg.....
-de moyenne portion (120g).....	X 15mg.....
-de grande portion (180g).....	X 22,5mg.....
non, combien de fois par semaine ?	
-de petite portion (60g).....	X 7,5mg /7.....
-de moyenne portion (120g).....	X 15mg /7.....
-de grande portion (180g).....	X 22,5mg /7.....
Total calcium Q7 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
8- Combien d'œufs mangez-vous en moyenne par semaine ?	
Total calcium Q8 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	
9- Mangez-vous des pommes de terre (vapeur, à l'eau...) ?	
oui, combien de fois par semaine ?	
-de petite portion (100g).....	X 10mg /7.....
-de moyenne portion (200g).....	X 20mg /7.....
-de grande portion (300g).....	X 30mg /7.....
Total calcium Q9 <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	

s Fardellone P et al, Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par auto-questionnaire fréquentiel, Rev du Rhumatisme, 1991, 58 (2) : 99-10

(Suite questionnaire de Fardellone)

10- Mangez-vous des frites ?

Si oui, combien de fois par semaine ?

- de petite portion (80g)X 48mg /7
- de moyenne portion (160g)X 96mg /7
- de grande portion (240g)X 144mg /7

Total calcium Q10

11- Mangez-vous des pâtes ou de la semoule ?

Si oui, combien de fois par semaine ?

- de petite portion (25g)X 5mg /7
- de moyenne portion (50g)X 10mg /7
- de grande portion (75g)X 15mg /7

Total calcium Q11

12- Mangez-vous des légumes secs (lentilles, haricots secs, pois chiches...)?

Si oui, combien de fois par semaine ?

- de petite portion (37,5g)X 26,5mg /7
- de moyenne portion (75g)X 53mg /7
- de grande portion (112,5g)X 79,5mg /7

Total calcium Q12

13- Mangez-vous des légumes verts (potages compris) ?

Si oui, combien de fois par semaine ?

- de petite portion (100g)X 47mg /7
- de moyenne portion (200g)X 94mg /7
- de grande portion (300g)X 141mg /7

Total calcium Q13

14- Quelle quantité de pain mangez-vous en moyenne par jour ?

- ficelle (100g)X 25mg
- baguette (200g)X 50mg
- biscotte (10g)X 4mg

Total calcium Q14

15- Combien mangez-vous de fruits par semaine ? 1 fruit = 150gX 25mg/7

Total calcium Q15

16- Mangez-vous du chocolat au lait (ou blanc) ?

- Si oui, combien de barre (20g) par semaine ?X 43mg /7
- combien de plaquette (100g) par semaine ?X 214mg /7

Total calcium Q16

17- Mangez-vous du chocolat noir ?

- Si oui, combien de barre (20g) par semaine ?X 13mg /7
- combien de plaquette (100g) par semaine ?X 63mg /7

Total calcium Q17

18- Quelle quantité d'eau du robinet buvez-vous par jour ?

- nombre de verre/j (1 verre = 100ml)X 9mg
- combien de litre/jX 90mg

Total calcium Q18

19- Buvez-vous de l'eau minérale ?

- Badoit**
 - nombre de verre/j (1 verre = 100ml)X 22mg
 - nombre de litre/jX 220mg
- Contrex**
 - nombre de verre/ (1 verre = 100ml)X 46mg
 - nombre de litre/jX 460mg
- Evian / Vichy Saint Yorre**
 - nombre de verre/ (1 verre = 100ml)X 8mg
 - nombre de litre/jX 80mg
- Perrier**
 - nombre de verre/ (1 verre = 100ml)X 14mg
 - nombre de litre/jX 140mg
- Vittel Grande Source**
 - nombre de verre/ (1 verre = 100ml)X 20mg
 - nombre de litre/jX 200mg
- Vittel Hépar**
 - nombre de verre/j (1 verre = 100ml)X 55mg
 - nombre de litre/jX 550mg
- Autre**
 - nombre de verre/ (1 verre = 100ml)X 10mg
 - nombre de litre/jX 100mg

Total calcium Q19

20- Buvez-vous chaque jour vin, bière, cidre ou jus de fruits ? (1 verre = 100ml)X 7mg

Total calcium Q20

Total calcium (mg/ j) des questions de 1 à 20

Annexe 2 : avis favorable du CPP de Tours



**Comité de Protection des Personnes
TOURS - Région Centre - Ouest 1**
<http://cpp.med.univ-tours.fr>

Dr Philippe BERTRAND
Président ☎ 02-47-47-80-79
E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr
Mme Bettina MALIVOIR
Vice-Présidente
Mme Marie-Pierre ADAM
Secrétaire Générale
Mme Yola COLSAET
Secrétaire Générale

Secrétariat Administratif
Mme Emmanuelle BENBOUBKER
Tél. : 02-47-47-82-21
Fax : 02-47-47-84-39
E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

Dr Isabelle GRIFFOUL
PH - Sce Rhumatologie

TROUSSEAU

Tours, le 31 janvier 2014

Dossier CPP n° 2013-S15

Réf. étude : -

N° ID RCB : 2013-A00654-41

Investigateur : Dr GRIFFOUL, CHRU TOURS

Madame,

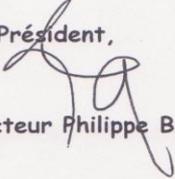
Le Comité de TOURS, dans sa séance du 26 novembre 2013, a étudié en première soumission le protocole intitulé :

◆ *Évolution du statut osseux chez les patients greffés hépatiques pour hépatopathies chroniques.*

Le Comité donne un avis favorable.

Respectueusement.

Le Président,


Docteur Philippe BERTRAND

Annexe 3 : Tableau indicateur de la prescription de corticothérapie au décours de la transplantation hépatique en Réanimation Chirurgicale (version 25/05/2011)

	Corticoïdes : SOLUMEDROL® ou CORTANCYL® doses quotidiennes à prescrire en mg						
Poids patient avant la TH	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
95 - 114 kg	500	240	120	100	80	40	20
75 à 94 kg	450	200	100	80	60	40	20
55 à 74 kg	350	160	80	60	40	30	20
35 à 54 kg	240	120	60	40	30	20	20

Dose décroissante ensuite sur 2 mois

TH : Transplantation hépatique

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

49 pages – 4 tableaux – 4 figures – 3 annexes

Résumé :

Introduction : La perte osseuse est une des complications importantes chez les patients atteints de maladie hépatique et chez les patients en période de post-greffe hépatique, particulièrement dans les premiers mois suivant la transplantation. Cette fragilité osseuse augmente le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, et il s'y associe une augmentation de la morbi-mortalité. Le statut osseux avant et après greffe hépatique reste peu décrit dans la littérature. L'objectif de notre travail était de déterminer l'incidence des fractures sévères non traumatiques dans l'année qui suit la greffe hépatique, grâce à une description du statut osseux avant greffe et dans l'année suivant la greffe.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte, prospective, descriptive, mono-centrique (CHRU de Tours) en soins courants incluant tous les patients atteints d'hépatopathie chronique sévère, inscrits sur liste de transplantation hépatique. Les patients ont été vus en pré-greffe et dans l'année suivant leur greffe. A chaque consultation, des données démographiques, cliniques (dont facteurs de risque d'ostéoporose), une ostéodensitométrie avec VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) ont été recueillies. Une analyse biologique incluant notamment des marqueurs de remodelage osseux était réalisée avant chaque consultation.

Résultats : 108 patients ont été vus en consultation pré-greffe. 25 patients ont été revus dans l'année suivant leur greffe hépatique. L'incidence fracturaire vertébrale était de 2.2 fractures par personne et par mois. Dans la population pré-greffe, la prévalence des fractures vertébrales étaient de 14.8%, celle des fractures sévères du squelette périphérique était de 13.9%. La prévalence de l'ostéoporose était plus élevée au rachis lombaire qu'au col fémoral (13.4% versus 8.5%). Parmi les 25 patients vus avant la greffe et revus à un an de la greffe, la prévalence des fractures vertébrales étaient de 44% avant la greffe et de 76% un an après la greffe. Le T-score et la densité minérale osseuse diminuaient de manière significative dans l'année suivant la greffe. Les marqueurs du remodelage osseux dosés après greffe étaient en faveur d'une situation d'hyper remodelage.

Conclusion : Notre étude est en accord avec la littérature. La fragilité osseuse est un problème important pour les patients en situation de greffe hépatique. En effet, l'incidence fracturaire est élevée dans l'année suivant la greffe hépatique. Un bilan du statut osseux chez tout patient atteint d'hépatopathie sévère en attente de greffe nous paraît justifié. Ainsi les patients à haut risque fracturaire seraient dépistés et un traitement préventif adapté pourrait être proposé.

Mots clés :

- ostéoporose
- fracture vertébrale
- transplantation hépatique

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Membres du jury : Monsieur le Professeur Gérard CHALES
Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN
Monsieur le Professeur Ephrem SALAME
Madame le Docteur Carine SALLIOT
Madame le Docteur Isabelle GRIFFOUL

Date de la soutenance : 20 Juin 2014